



(21)申請案號：111120401

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 01 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/14 (2006.01)**A61K31/4985(2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/501 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61P31/20 (2006.01)*

(30)優先權：2021/06/02

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/097847

2022/04/29

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/090238

(71)申請人：愛爾蘭商健生科學愛爾蘭無限公司(愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND  
UNLIMITED COMPANY (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：盧春亮 LU, CHUNLIANG (CN)；李曉宇 LI, XIAOYU (CN)；劉連柱 LIU, LIANZHU  
(CN)；鄧剛 DENG, GANG (CN)；劉治國 LIU, ZHIGUO (CN)；唐冰清 TANG,  
BINGQING (CN)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 377 頁

(54)名稱

稠合雜環衍生物(二)

(57)摘要

本申請描述了稠合雜環衍生物化合物、包含該等化合物之藥物組成物、用於製備該等化合物之化學方法、及其在治療與 HBV 感染相關的疾病中之用途。

The application describes fused heterocycle derivative compounds, pharmaceutical compositions comprising these compounds, chemical processes for preparing these compounds and their use in the treatment of diseases associated with HBV infection.

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】稠合雜環衍生物(二)

【英文發明名稱】FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVES

【中文】

本申請描述了稠合雜環衍生物化合物、包含該等化合物之藥物組成物、用於製備該等化合物之化學方法、及其在治療與HBV感染相關的疾病中之用途。

【英文】

The application describes fused heterocycle derivative compounds, pharmaceutical compositions comprising these compounds, chemical processes for preparing these compounds and their use in the treatment of diseases associated with HBV infection.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】稠合雜環衍生物

【英文發明名稱】FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVES

### 【技術領域】

【0001】 本申請關於稠合雜環衍生物化合物、包含該等化合物之藥物組成物、用於製備該等化合物之化學方法、及其在治療與HBV感染相關的疾病中之用途。

### 【先前技術】

【0002】 慢性B型肝炎病毒（HBV）感染係重大的全球健康問題，影響超過5%的世界人口（全球超過3.5億人，美國有125萬人）。

【0003】 儘管有預防性HBV疫苗可供使用，但慢性HBV感染之負擔仍然是重大的未得到滿足的全球醫學問題，原因係發展中國家大多數地區之治療選擇並不理想，而且新感染率持續不變。目前的治療不能治癒，並僅限於兩類藥劑（干擾素 $\alpha$ 和核苷類似物/病毒聚合酶抑制劑）；抗藥性、療效低和耐受性問題限制了其影響。HBV之治癒率低至少部分歸因於用單初級抗體病毒劑難以完全抑制病毒產生之事實。然而，持續抑制HBV DNA減緩了肝臟疾病之進展並有助於預防肝細胞癌。目前HBV感染患者之治療目標係將血清HBV DNA降至低水平或不可檢測水平，並最終減少或預防肝硬化和肝細胞癌之發展。

【0004】 HBV殼蛋白在病毒之生命週期中起著重要的作用。HBV殼蛋白/核心蛋白形成亞穩病毒顆粒或蛋白質殼，其在細胞間傳代期間保護病毒基因



組，並還在病毒複製過程（包括基因組衣殼化、基因組複製以及病毒體形態發生和外排）中發揮核心作用。衣殼結構還對環境提示作出響應，以便在病毒進入後允許脫殼。一致地，已經發現衣殼組裝和拆卸之適當時機、適當的衣殼穩定性和核心蛋白之功能對於病毒感染性係至關重要的。

**【0005】** HBV殼蛋白之關鍵功能對病毒殼蛋白序列施加了嚴格的進化約束，導致觀察到低序列可變性和高保守性。一致地，HBV衣殼中破壞其組裝之突變係致命的，並且擾動衣殼穩定性之突變會嚴重減弱病毒之複製。對多功能HBV核心/殼蛋白之高性能約束與高序列保守性一致，因為許多突變對功能有害。實際上，核心/殼蛋白序列在HBV基因型中之同一性 > 90%，並且僅顯示少量的多態性殘基。因此，很難選擇對HBV核心/殼蛋白結合化合物之抗藥性，而不會對病毒複製適應性產生重大影響。

**【0006】** 報導描述了結合病毒衣殼並抑制HIV、鼻病毒和HBV複製之化合物，為病毒殼蛋白作為抗病毒藥物靶標之概念提供了強有力的藥理學證據。

**【0007】** 本領域需要能夠增加對病毒產生的抑制並能夠治療、改善和/或預防HBV感染之治療劑。將此類治療劑作為單一療法或與其他HBV治療或輔助治療組合投與至HBV感染患者將導致顯著降低的病毒載量、改善的預後、減少的疾病進展和增強的血清抗體轉換率。

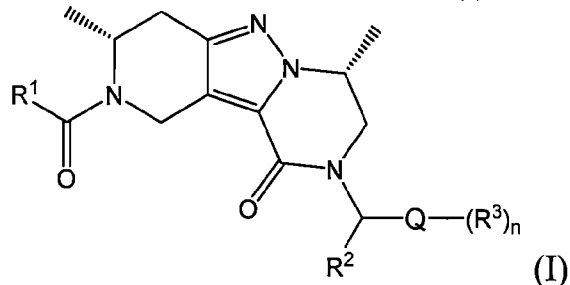
**【0008】** 鑒於HBV之臨床重要性，鑒定能夠增加對病毒產生的抑制並能夠治療、改善和/或預防HBV感染之化合物代表了開發新的治療劑的一個有吸引力的途徑。本文提供了此類化合物。

#### **【發明內容】**

**【0009】** 本揭露關於本文所附獨立請求項和從屬請求項分別限定的一般和較佳的實施方式，將其藉由引用併入本文。本揭露關於能夠調節衣殼組裝之

化合物。相對於先前技術之化合物，本揭露之化合物可以提供有利的特性平衡，例如它們可以表現出不同的特徵，表現出提高的溶解度等。

【0010】因此，特別地，本揭露關於具有式 (I) 之化合物：



或其立體異構形式或互變異構形式，其中

$R^1$  選自由苯基、5員雜芳基和6員雜芳基組成之群組，其各自被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCHF_2$ 和 $OCF_3$ 組成之群組；

$R^2$  選自由H、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基 $OC_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基和 $CON(R_S)_2$ 組成之群組；

Q表示選自由苯基、5員雜芳基和6員雜芳基組成之群組之環；

n表示0、1、2或3；

每個 $R^3$ 獨立地表示選自由以下組成之群組之取代基： $CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、4-8員雜環基、鹵代、 $O-C_{3-6}$ 環烷基- $CON(R_S)_2$ 、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SON(R_S)_2$ 、 $SO_2N(R_S)_2$ 、 $SO(C_{1-6}$ 烷基) $NR_S$ 、 $CON(R_S)_2$ 、側氧基和 $N(R_S)_2$ ， $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、4-8員雜環基、 $O-C_{3-6}$ 環烷基- $CON(R_S)_2$ 、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SON(R_S)_2$ 、 $SO_2N(R_S)_2$ 、 $SO(C_{1-6}$ 烷基) $NR_S$ 、 $CON(R_S)_2$ 和 $N(R_S)_2$ 中之每一個視需要地被1、2、3、4或5個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、羥基、 $C_{1-6}$ 烷基和側氧基組成之群組；

$R_S$ 各自獨立地選自由H、 $C_{1-6}$ 烷基、CN、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SO_2OH$ 、

C<sub>3-6</sub>環烷基組成之群組；

或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物。

【0011】 另外的實施方式包括具有式 (I) 之化合物之藥學上可接受的鹽和溶劑合物，以及具有式 (I) 之化合物之立體異構形式和互變異構形式，以及其藥學上可接受的鹽。

【0012】 在實施方式中，具有式 (I) 之化合物係選自以下實施方式中所述或示例的那些種類的化合物。

【0013】 本揭露還關於包含一或多種具有式 (I) 之化合物以及具有式 (I) 之化合物之藥學上可接受的鹽和溶劑合物之藥物組成物。藥物組成物可以進一步包含一或多種藥學上可接受的賦形劑或一或多種其他的藥劑或治療劑。

【0014】 本揭露還關於具有式 (I) 之化合物之使用方法或用途。在實施方式中，具有式 (I) 之化合物用於治療或改善B型肝炎病毒 (HBV) 感染、增加對HBV產生的抑制、干擾HBV衣殼組裝或其他HBV病毒複製步驟或HBV產物。該等方法包括向需要這樣的方法之受試者投與有效量的至少一種具有式 (I) 之化合物以及具有式 (I) 之化合物之藥學上可接受的鹽和溶劑合物。治療方法之另外的實施方式在實施方式中進行了闡述。

#### 【圖式簡單說明】

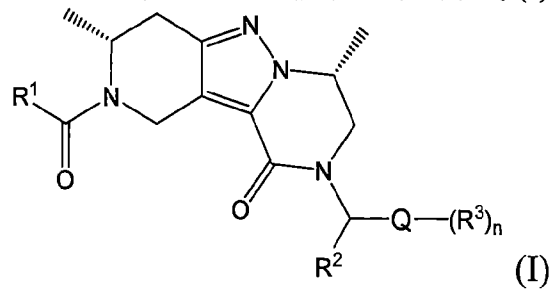
【0015】 無

#### 【實施方式】

【0016】 根據這樣的揭露的以下詳細描述和藉由其實踐，本揭露之主題的另外的實施方式、特徵和優點將是顯而易見的。為了簡短起見，在本說明書中

引用的出版物（包括專利）藉由引用併入本文。

【0017】 在一個實施方式中，本文提供了具有式 (I) 之化合物，



或其立體異構形式或互變異構形式，其中

$R^1$  選自由苯基、5員雜芳基和6員雜芳基組成之群組，其各自被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCHF_2$ 和 $OCF_3$ 組成之群組；

$R^2$  選自由H、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基 $OC_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基和 $CON(R_S)_2$ 組成之群組；

Q表示選自由苯基、5員雜芳基和6員雜芳基組成之群組之環；

n表示0、1、2或3；

每個 $R^3$ 獨立地表示選自由以下組成之群組之取代基： $CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、4-8員雜環基、鹵代、 $O-C_{3-6}$ 環烷基- $CON(R_S)_2$ 、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SON(R_S)_2$ 、 $SO_2N(R_S)_2$ 、 $SO(C_{1-6}$ 烷基) $NR_S$ 、 $CON(R_S)_2$ 、側氧基和 $N(R_S)_2$ ， $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、4-8員雜環基、 $O-C_{3-6}$ 環烷基- $CON(R_S)_2$ 、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SON(R_S)_2$ 、 $SO_2N(R_S)_2$ 、 $SO(C_{1-6}$ 烷基) $NR_S$ 、 $CON(R_S)_2$ 和 $N(R_S)_2$ 中之每一個視需要地被1、2、3、4或5個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、羥基、 $C_{1-6}$ 烷基和側氧基組成之群組；

$R_S$ 各自獨立地選自由H、 $C_{1-6}$ 烷基、CN、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SO_2OH$ 、 $C_{3-6}$ 環烷基組成之群組；

或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物。

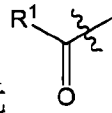
【0018】 在一個實施方式中， $R^1$ 選自由苯基、5員雜芳基和6員雜芳基組成之群組，其各自被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、CN和 $CF_3$ 組成之群組。

【0019】 在另一實施方式中， $R^1$ 係選自由苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒咭基和吡咭基組成之群組之環，其各自被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCHF_2$ 和 $OCF_3$ 組成之群組；較佳的是，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、CN和 $CF_3$ 組成之群組。

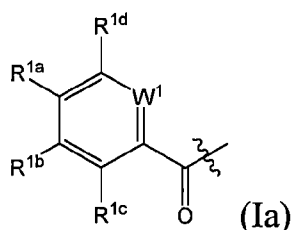
【0020】 在一個較佳的實施方式中， $R^1$ 係苯基環。在另一實施方式中， $R^1$ 係苯基環，其被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、CN和 $CF_3$ 組成之群組。

【0021】 在另一個較佳的實施方式中， $R^1$ 係吡啶基環。在另一實施方式中， $R^1$ 係吡啶基環，其被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、CN和 $CF_3$ 組成之群組。

【0022】 在一個實施方式中， $R^1$ 上取代基之數目係1或2，較佳的是2。

【0023】 在一個實施方式中，本揭露之式 (I) 中之結構單元  滿足式

(Ia)



其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自獨立地選自由氫、鹵代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCHF_2$ 和 $OCF_3$ 組成之群組； $W^1$ 係N或CH；

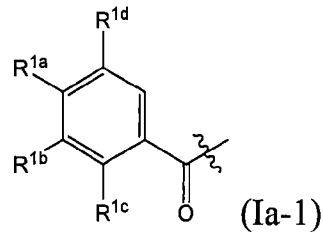
其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 中之至少一個不是氫。

【0024】 在一個較佳的實施方式中， $R^{1a}$ 係鹵代； $R^{1b}$ 和 $R^{1d}$ 各自獨立地選自由氫、鹵代、氰基和 $CF_3$ 組成之群組；並且 $R^{1c}$ 選自由氫和鹵代組成之群組。

【0025】 在一個實施方式中， $W^1$ 係CH。在另一個實施方式中， $W^1$ 係N。

【0026】 較佳的是，鹵代係Cl或F。

【0027】 在另一個實施方式中，式 (Ia) 滿足式 (Ia-1)

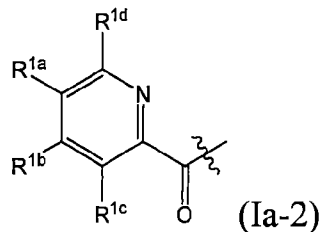


其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自獨立地選自由氫、鹵代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCHF_2$ 和 $OCF_3$ 組成之群組，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 中之至少一個不是氫。

【0028】 在一個較佳的實施方式中， $R^{1a}$ 係鹵代， $R^{1b}$ 和 $R^{1d}$ 各自獨立地選自由H、鹵代、 $CF_3$ 和氰基組成之群組， $R^{1c}$ 選自由氫和鹵代組成之群組。

【0029】 較佳的是，鹵代係Cl或F。

【0030】 在又另一個實施方式中，式 (Ia) 滿足式 (Ia-2)

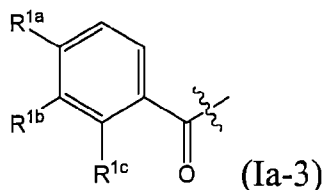


其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自獨立地選自由氫、鹵代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCHF_2$ 和 $OCF_3$ 組成之群組；其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 中之至少一個不是氫。

【0031】 在一個較佳的實施方式中， $R^{1a}$ 係鹵代， $R^{1b}$ 選自由H和 $CF_3$ 組成之群組， $R^{1c}$ 係氫並且 $R^{1d}$ 選自由H和 $CF_3$ 組成之群組。

【0032】較佳的是，鹵代係Cl或F。

【0033】在又另一個實施方式中，式 (Ia) 滿足式 (Ia-3)

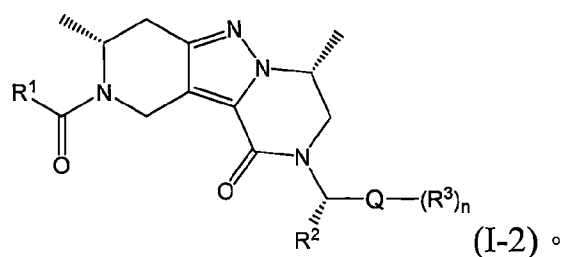
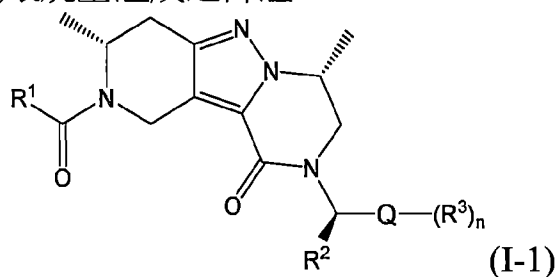


其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自獨立地選自由氫、鹵代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCHF_2$ 和 $OCF_3$ 組成之群組，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 中之至少一個不是氫。

【0034】在一個較佳的實施方式中， $R^{1a}$ 係鹵代， $R^{1b}$ 選自由鹵代、 $CF_3$ 和氰基組成之群組，並且 $R^{1c}$ 係氫。在另一實施方式中， $R^{1a}$ 係鹵代， $R^{1b}$ 係鹵代並且 $R^{1c}$ 係氫。在又另一個實施方式中， $R^{1a}$ 係鹵代， $R^{1b}$ 係CN，並且 $R^{1c}$ 係氫。

【0035】較佳的是，鹵代係Cl。

【0036】在一個實施方式中， $R^2$ 選自由 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基 $OC_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基和 $CON(R_S)_2$ 組成之群組；並且式 (I) 之結構具有式 (I-1) 或式 (I-2)， $R_S$ 各自獨立地選自由H、 $C_{1-6}$ 烷基、CN、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SO_2OH$ 、 $C_{3-6}$ 環烷基組成之群組，



【0037】在一個實施方式中， $R_S$ 各自獨立地選自由H和 $C_{1-6}$ 烷基組成之群組。

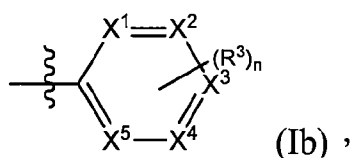
【0038】在一個具體實施方式中， $R^2$ 選自由 $C_{1-6}$ 烷基和 $CON(R_S)_2$ 組成之群組。較佳的是， $R^2$ 係甲基或 $CONHCH_3$ 。

【0039】在一個實施方式中，Q表示選自由苯基和6員雜芳基組成之群組之

環。較佳的是，Q係6員雜芳基環，其選自由吡啶基、嘧啶基、嗒咭基和吡咭基組成之群組。

【0040】在另一個實施方式中，Q表示選自由5員雜芳基組成之群組之環。在一個具體實施方式中，Q係選自由噁二唑基、吡唑基和咪唑基組成之群組之環，較佳的是吡唑基或噁二唑基。

【0041】在一個實施方式中，本揭露之式(I)中之結構單元  $\frac{3}{5}\text{-Q-(R}^3\text{)}_n$  滿足式(Ib)

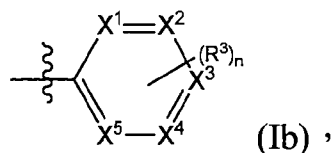


其中，

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 均係CH。

【0042】在其中 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 均係CH的實施方式中，該環係苯基環。在這樣的實施方式中，一或多個 $R^3$ 各自獨立地連接至 $X^1$ - $X^5$ 中之 $n$ 個。較佳的是， $n$ 係1或2，並且一或多個 $R^3$ 連接至 $X^1$ - $X^5$ 中之一或兩個。在其中 $n$ 係1的一個具體實施方式中， $R^3$ 連接至 $X^3$ 。在其中 $n$ 係2的一個替代性實施方式中， $R^3$ 連接至 $X^1$ - $X^5$ 中之兩個。在其中 $n$ 係2的一個示例性實施方式中，一個 $R^3$ 連接至 $X^3$ 並且另一個連接至 $X^1$ 或 $X^2$ 。應注意，當存在超過一個 $R^3$ 時，它們係獨立選擇的，因此可以相同或不同。

【0043】在一個實施方式中，本揭露之式(I)中之結構單元  $\frac{3}{5}\text{-Q-(R}^3\text{)}_n$  滿足式(Ib)



其中，



$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 中之一或兩個係N，並且其餘係CH。

【0044】在其中 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 中之一或兩個係N並且其餘係CH的實施方式中，該環係6員雜芳基。在這樣的實施方式中，一或多個 $R^3$ 各自獨立地連接至為CH的 $X^1$ - $X^5$ 中之n個。較佳的是，n係1或2，並且一或多個 $R^3$ 連接至為CH的 $X^1$ - $X^5$ 中之一或兩個。在其中n係1的一個具體實施方式中， $R^3$ 連接至為CH的 $X^3$ 。在其中n係2的一個替代性實施方式中， $R^3$ 連接至 $X^1$ - $X^5$ 中之兩個。在其中n係2的一個示例性實施方式中，一個 $R^3$ 連接至 $X^3$ （其係CH），並且另一個連接至 $X^1$ （其係CH）、 $X^2$ （其係CH）、 $X^4$ （其係CH）或 $X^5$ （其係CH）。應注意，當存在超過一個 $R^3$ 時，它們係獨立選擇的，因此可以相同或不同。

【0045】在一個具體實施方式中， $X^1$ - $X^5$ 中之一個係N，並且其餘係CH。在另一個具體實施方式中， $X^1$ - $X^5$ 中之兩個係N，並且其餘係CH。

【0046】在一個特定實施方式中，

$X^1$ 係N，並且 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 係CH；或者  
 $X^2$ 係N，並且 $X^1$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 係CH；或者  
 $X^3$ 係N，並且 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 係CH；或者  
 $X^1$ 和 $X^2$ 係N，並且 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 係CH；或者  
 $X^1$ 和 $X^3$ 係N，並且 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 係CH；或者  
 $X^1$ 和 $X^4$ 係N，並且 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^5$ 係CH；或者  
 $X^1$ 和 $X^5$ 係N，並且 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 係CH；或者  
 $X^2$ 和 $X^3$ 係N，並且 $X^1$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 係CH；或者  
 $X^2$ 和 $X^4$ 係N，並且 $X^1$ 、 $X^3$ 、 $X^5$ 係CH。

【0047】在另一個特定實施方式中，

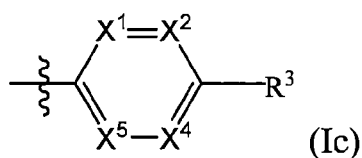
$X^1$ 和 $X^2$ 均係N，並且 $X^4$ 和 $X^5$ 係CH；或者  
 $X^2$ 和 $X^4$ 均係N，並且 $X^1$ 和 $X^5$ 係CH；或者

$X^1$ 和 $X^4$ 均係N，並且 $X^2$ 和 $X^5$ 係CH；或者

$X^1$ 和 $X^5$ 均係N，並且 $X^2$ 和 $X^4$ 係CH。

【0048】 在一個具體實施方式中， $R^3$ 連接至為CH的 $X^1$ - $X^5$ 中之一或兩個。

【0049】 在一個實施方式中，本揭露之式 (I) 中之結構單元  $\frac{\zeta}{\xi}$ -Q-( $R^3$ )<sub>n</sub> 滿足式 (Ic)

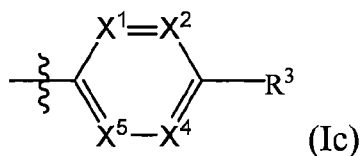


其中

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 均係CH。

【0050】 在一個具體實施方式中， $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 中之一或兩個視需要地被另外的 $R^3$ 取代。應注意，當存在超過一個 $R^3$ 時，它們係獨立選擇的，因此可以相同或不同。

【0051】 在一個實施方式中，本揭露之式 (I) 中之結構單元  $\frac{\zeta}{\xi}$ -Q-( $R^3$ )<sub>n</sub> 滿足式 (Ic)



其中

$X^2$ 和 $X^4$ 中之一個係N，並且另一個係CH。

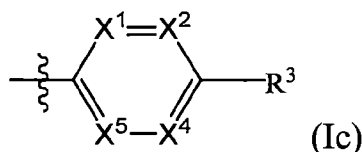
【0052】 在以上式 (Ic) 之一個具體實施方式中，

i)  $X^1$ 和 $X^5$ 中之一個係N，並且其餘係CH；或者

ii)  $X^1$ 和 $X^5$ 均係CH。

【0053】 在一個具體實施方式中， $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ （其係CH）中之一或兩個視需要地被另外的 $R^3$ 取代。應注意，當存在超過一個 $R^3$ 時，它們係獨立選擇的，因此可以相同或不同。

【0054】 在一個實施方式中，本揭露之式 (I) 中之結構單元  $\text{---}\frac{\zeta}{\xi}\text{---Q---(R}^3\text{)}_n$  滿足式 (Ic)



其中

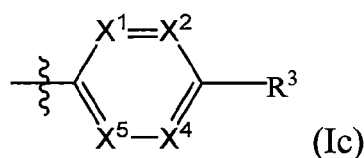
$X^2$ 和 $X^4$ 均係N。

【0055】 在以上式 (Ic) 之一個具體實施方式中，

$X^1$ 和 $X^5$ 均係CH。

【0056】 在一個具體實施方式中， $X^1$ 、 $X^5$ （其係CH）中之一或兩個視需要地被另外的 $R^3$ 取代。應注意，當存在超過一個 $R^3$ 時，它們係獨立選擇的，因此可以相同或不同。

【0057】 在一個實施方式中，本揭露之式 (I) 中之結構單元  $\text{---}\frac{\zeta}{\xi}\text{---Q---(R}^3\text{)}_n$  滿足式 (Ic)



其中

$X^1$ 和 $X^5$ 中之一個係N，並且另一個係CH。

【0058】 在以上式 (Ic) 之一個具體實施方式中，

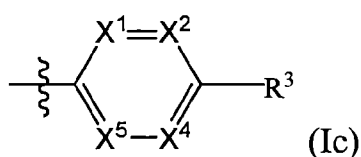
i)  $X^2$ 和 $X^4$ 中之一個係N，並且其餘係CH；或者

ii)  $X^2$ 和 $X^4$ 均係CH。

【0059】 在一個具體實施方式中， $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ （其係CH）中之一或兩個視需要地被另外的 $R^3$ 取代。應注意，當存在超過一個 $R^3$ 時，它們係獨立選擇的，因此可以相同或不同。

【0060】 在一個實施方式中，本揭露之式 (I) 中之結構單元  $\text{---}\frac{\zeta}{\xi}\text{---Q---(R}^3\text{)}_n$  滿足

式 (Ic)



其中

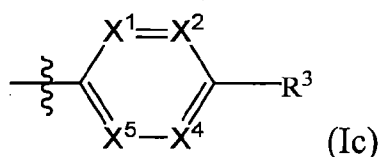
$X^1$ 和 $X^5$ 均係N。

【0061】在以上式 (Ic) 之一個具體實施方式中，

$X^2$ 和 $X^4$ 均係CH。

【0062】在一個具體實施方式中， $X^2$ 、 $X^4$ （其係CH）中之一或兩個視需要地被另外的 $R^3$ 取代。應注意，當存在超過一個 $R^3$ 時，它們係獨立選擇的，因此可以相同或不同。

【0063】在一個實施方式中，式 (I) 中之結構單元  $\frac{\zeta}{\xi}Q-(R^3)_n$  滿足式 (Ic)



其中

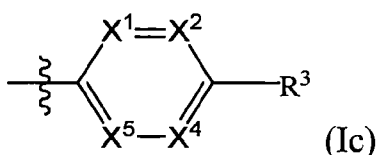
$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 均係CH；或者

$X^2$ 係N，並且 $X^1$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 係CH；或者

$X^1$ 係N，並且 $X^2$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 係CH。

【0064】在一個具體實施方式中，式 (I) 中之結構單元  $\frac{\zeta}{\xi}Q-(R^3)_n$  滿足式

(Ic)



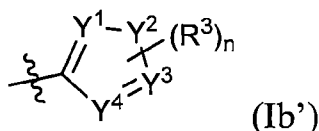
$X^1$ 和 $X^2$ 均係N，並且 $X^4$ 和 $X^5$ 係CH；或者

$X^2$ 和 $X^4$ 均係N，並且 $X^1$ 和 $X^5$ 係CH；或者

$X^1$ 和 $X^4$ 均係N，並且 $X^2$ 和 $X^5$ 係CH；或者

$X^1$ 和 $X^5$ 均係N，並且 $X^2$ 和 $X^4$ 係CH。

【0065】 在一個實施方式中，本揭露之式(I)中之結構單元  $\frac{2}{5}Q-(R^3)_n$  滿足式(Ib')



其中 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中之一個、兩個或三個係N或NH或O，並且其餘係CH。

在另一個實施方式中， $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中之一或兩個係N（或NH），並且其餘係CH。

【0066】 在一個較佳的實施方式中， $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中之兩個係N（或NH），並且其餘係CH。更較佳的是， $Y^1$ 和 $Y^2$ 係N（或NH）。

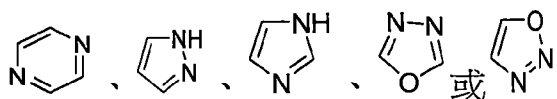
【0067】 在一個較佳的實施方式中， $Y^1$ 和 $Y^2$ 係N或NH，並且 $Y^3$ 和 $Y^4$ 係CH。

【0068】 在另一個較佳的實施方式中， $Y^1$ 和 $Y^2$ 係N或NH， $Y^4$ 係O，並且 $Y^3$ 係CH。

【0069】 在其中 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中之一個、兩個或三個係N（或NH）或O並且其餘係CH的實施方式中，該環係5員雜芳基。在這樣的實施方式中，一或多個 $R^3$ 各自獨立地連接至 $Y^1$ - $Y^4$ 中之一或多個。較佳的是， $n$ 係1或2，並且一或多個 $R^3$ 連接至 $Y^1$ - $Y^4$ 中之一或兩個。

【0070】 在其中 $n$ 係1的一個較佳的實施方式中， $R^3$ 連接至 $Y^2$ 。在其中 $n$ 係1的一個較佳的實施方式中， $R^3$ 連接至 $Y^1$ 。在其中 $n$ 係1的一個較佳的實施方式中， $R^3$ 連接至 $Y^3$ 。更較佳的是， $Y^1$ 和 $Y^2$ 係N（或NH）；或者 $Y^1$ 或 $Y^2$ 係N（或NH）。在另一個實施方式中， $Y^4$ 係O。

【0071】 在一個具體實施方式中，Q係環 、、、、、



H可能不存在)，其被 $n$ 個 $R^3$ 取代。

【0072】 在一個實施方式中，所描述的CH或NH部分可以視需要地被例如 $R^3$ 取代。

【0073】 應注意，當存在CH或NH部分時，例如在如苯基或雜芳基等環內時，「H」可能由於取代或連接到分子之其他部分而不存在。類似地，當提到C或N部分時，例如在如苯基或雜芳基等環內時，H可能存在，從而滿足穩定的化合物結構，並且相應的原子或基團可以僅描述為C或N。例如，在如(I)、(I-1)、(I-2)、(Ib)、(Ib')、(Ic)等式中，當X（例如， $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ ）描述為CH或NH時，這意味著該基團未被取代或視需要地被取代或連接到分子之其他部分，條件係可獲得穩定的化合物。同樣地，當描述C或N時，可以添加「H」或視需要的取代/連接，從而滿足穩定的化合物。

【0074】 在一個實施方式中， $n$ 係0、1或2，例如，1或2。應注意，當存在超過一個 $R^3$ 時，它們係獨立選擇的，因此可以相同或不同。當 $n$ 係0時，表示Q未被取代或取代基係H。

【0075】 在一個實施方式中，鹵代係F、Cl或Br，較佳的是F或Cl。

【0076】 在一個實施方式中， $R^3$ 獨立地表示選自由CN、鹵代和側氧基組成之群組之取代基。

【0077】 在一個實施方式中， $R^3$ 獨立地表示選自由以下組成之群組之取代基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、4-8員雜環基、O- $C_{3-6}$ 環烷基- $CON(R_S)_2$ 、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SO_2N(R_S)_2$ 、 $SO(C_{1-6}$ 烷基) $NR_S$ 、 $CON(R_S)_2$ 和 $N(R_S)_2$ 。該等基團中之每一個視需要地被1、2、3、4或5個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、羥基、 $C_{1-6}$ 烷基和側氧基組成之群組。

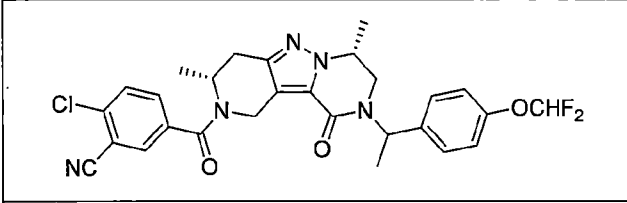
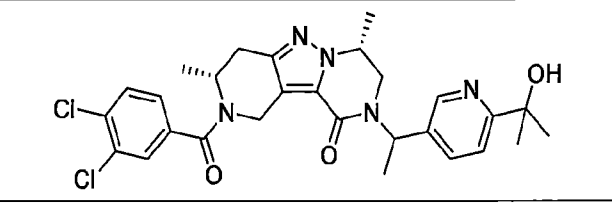
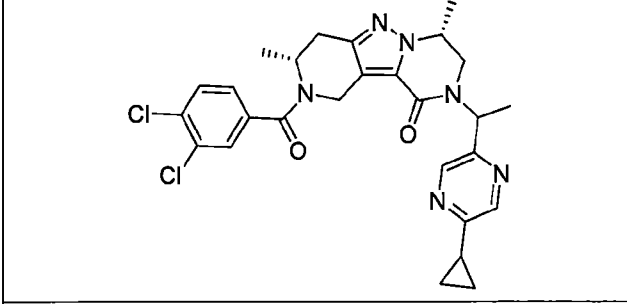
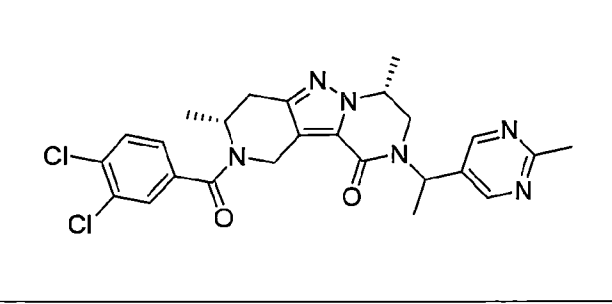
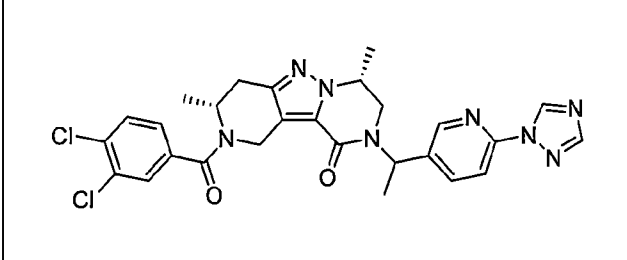
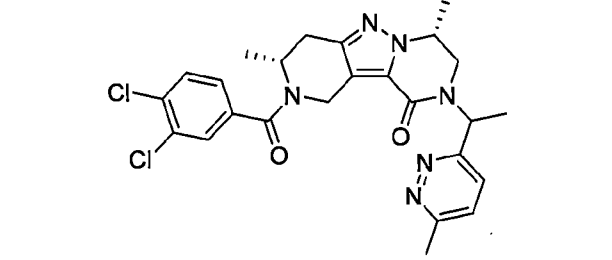
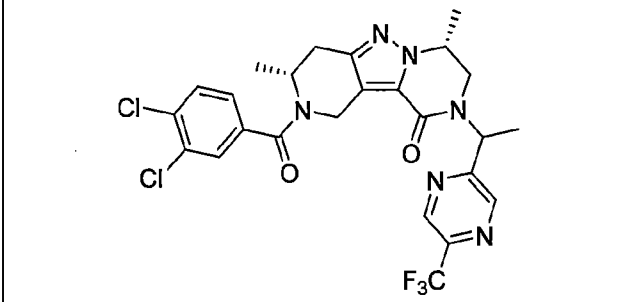
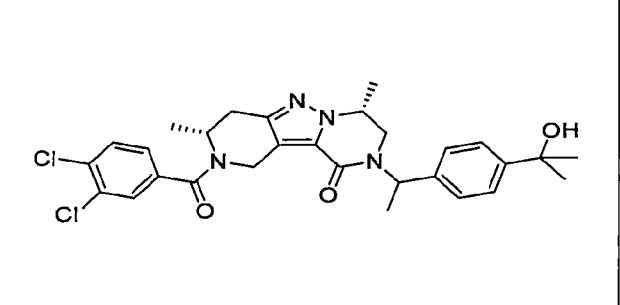


【0084】 在一個實施方式中，雜芳基（如5員雜芳基或6員雜芳基）可以含有至少一個（例如，1、2或3個，較佳的是1或2個）獨立地選自由N、O和S、較佳的是N和O組成之群組之雜原子。

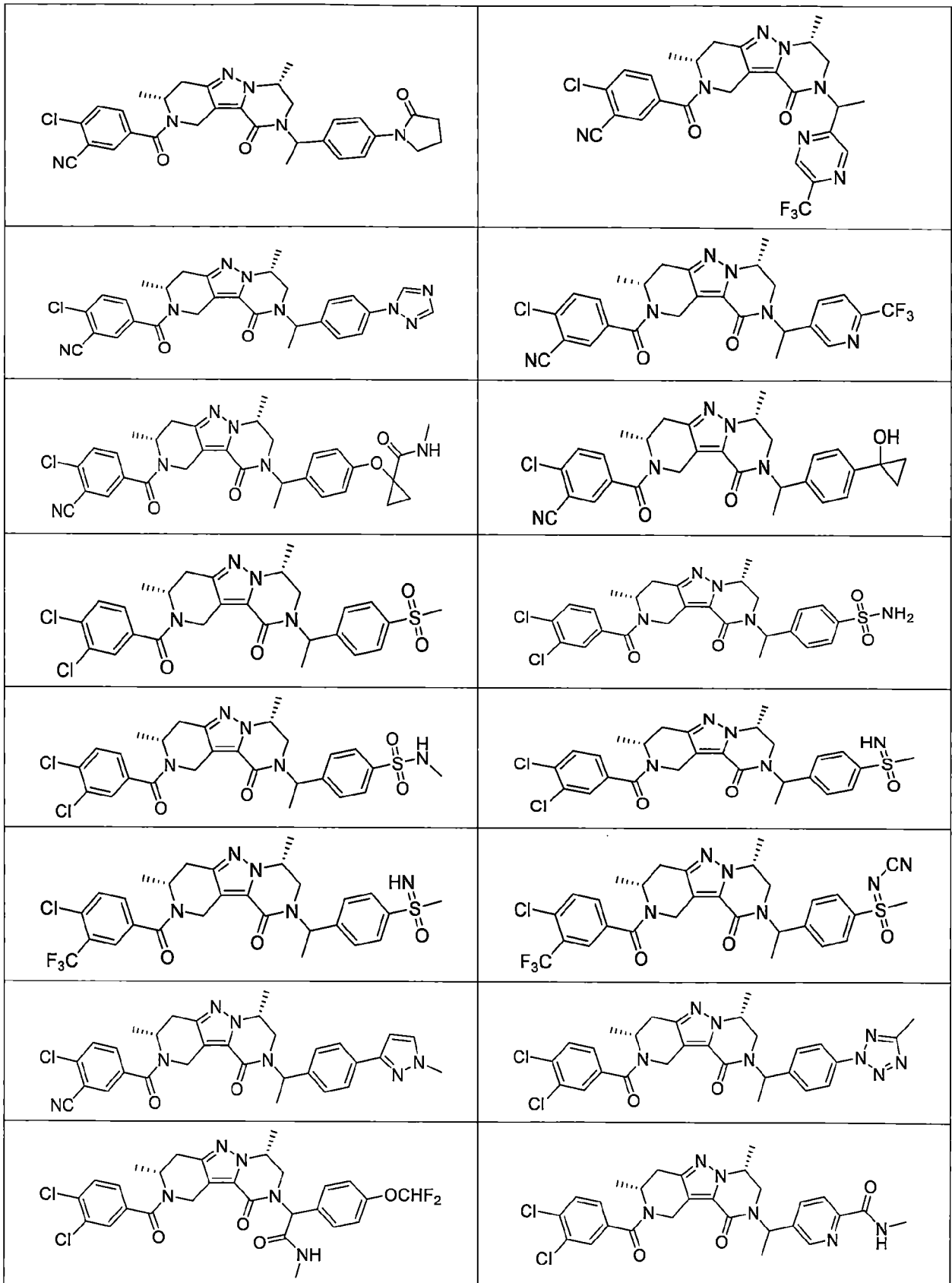
【0085】 在一個實施方式中，雜環基（如4-8員雜環基）可以含有至少一個（例如，1、2或3個，較佳的是1或2個）獨立地選自由N、O和S、較佳的是N和O組成之群組之雜原子。

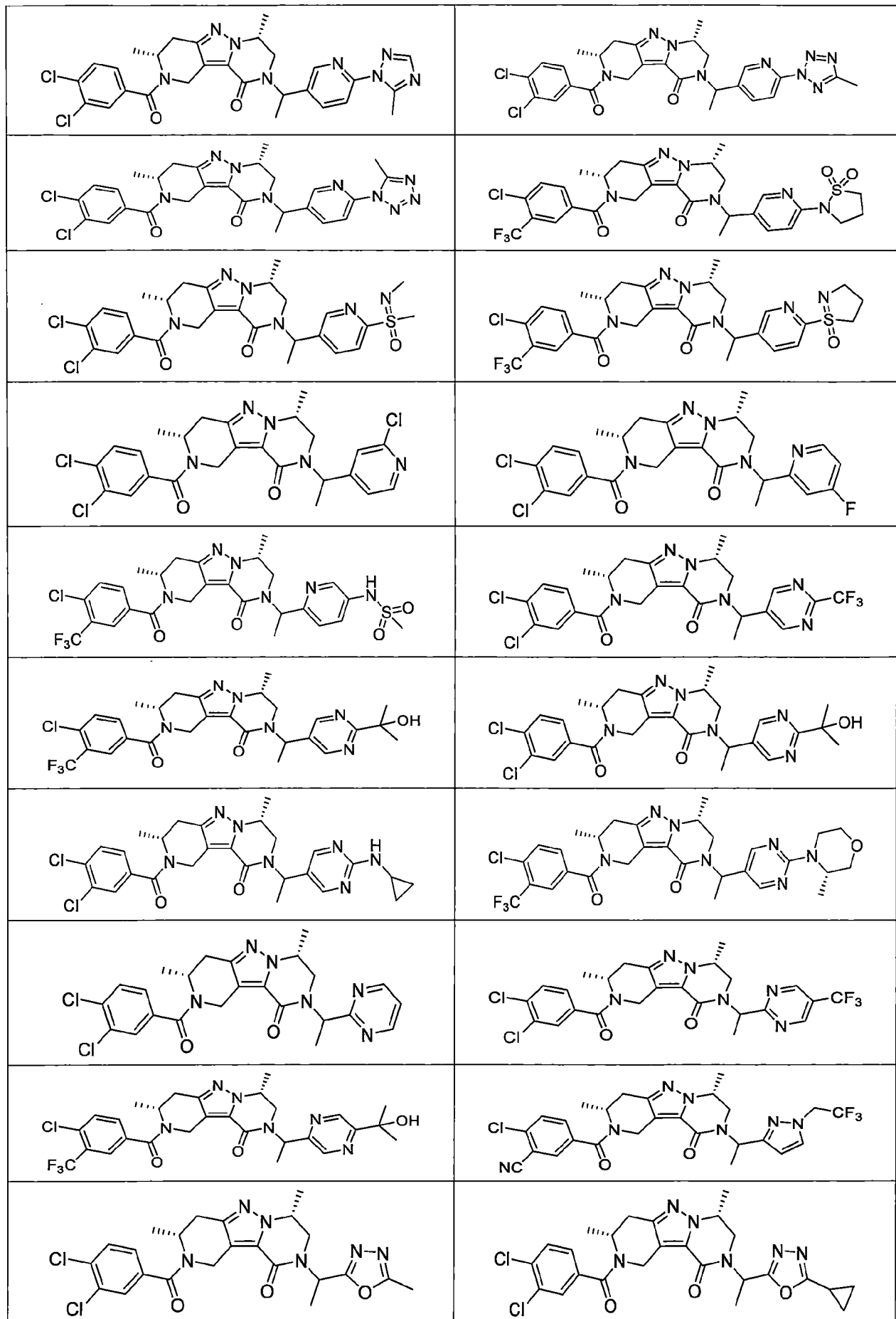
【0086】 本揭露之另一實施方式係選自由以下組成之群組之化合物：下表1和表2中描述的化合物、其立體異構物或互變異構物、或其藥學上可接受的鹽。

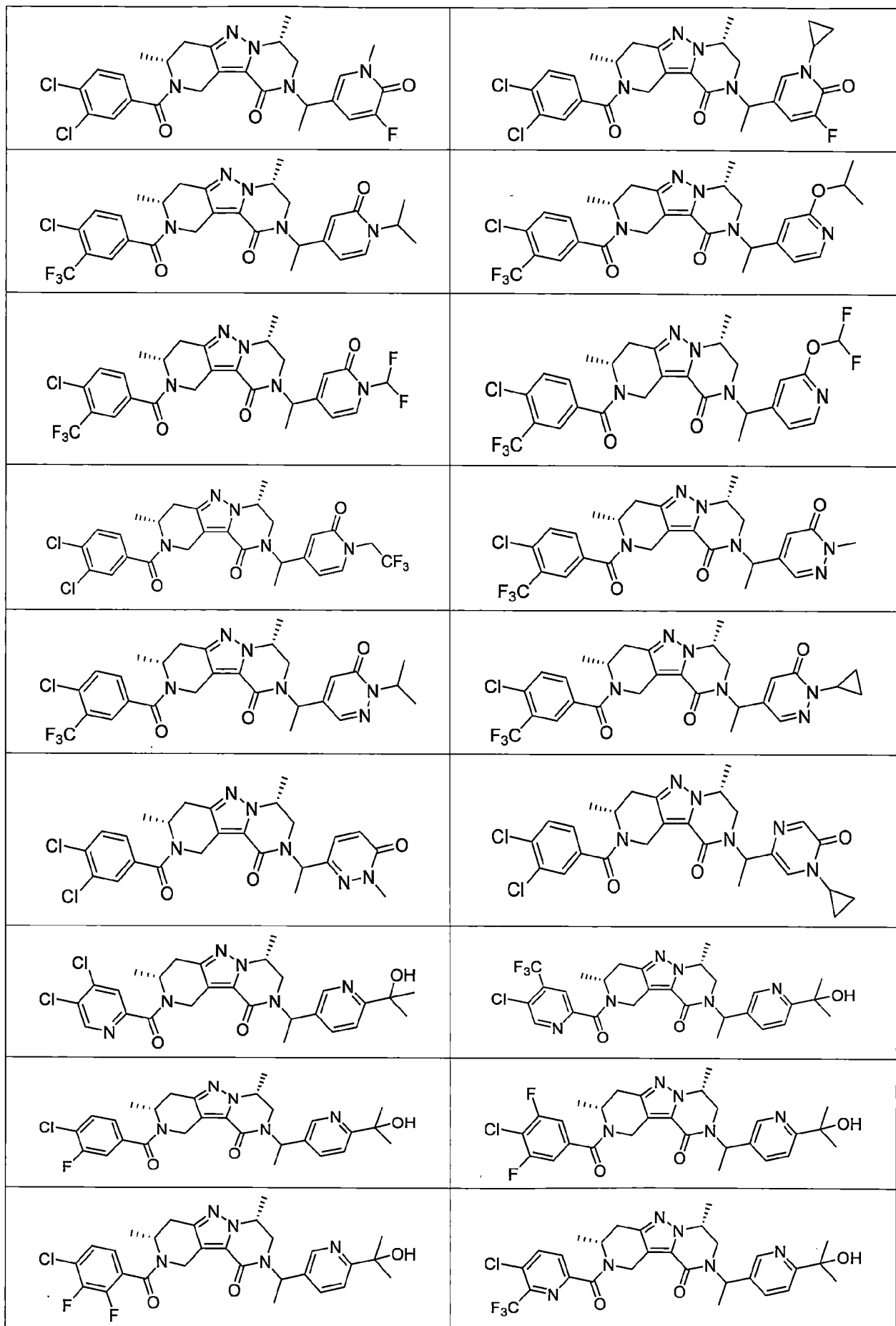
[表1]

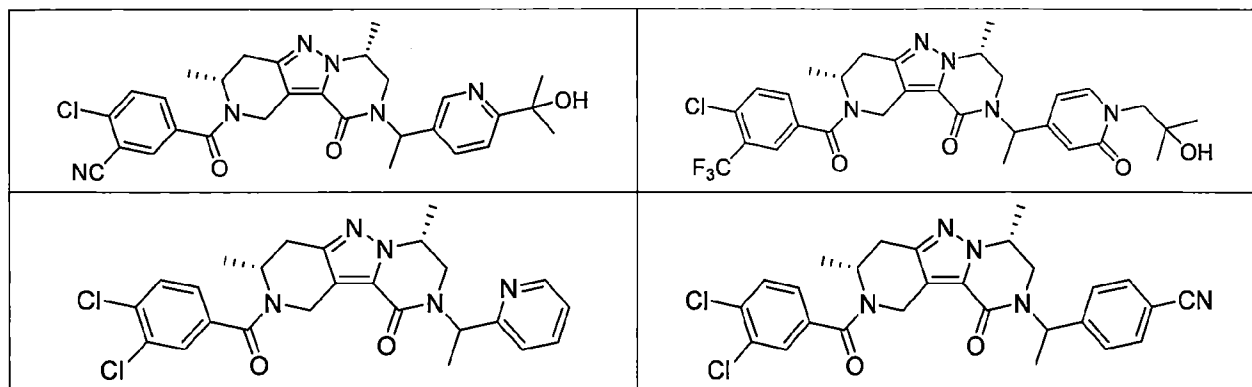
	
	
	
	



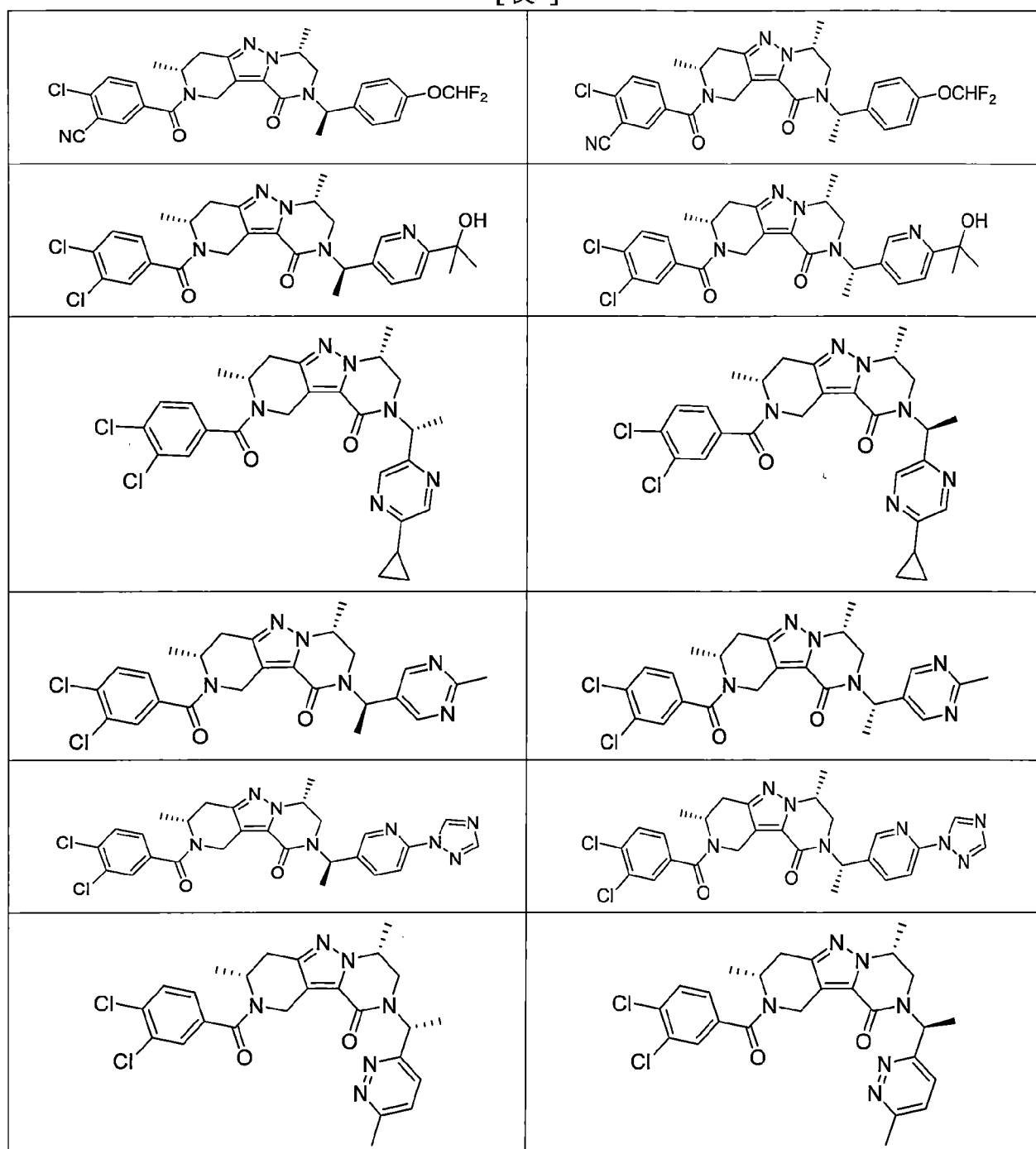


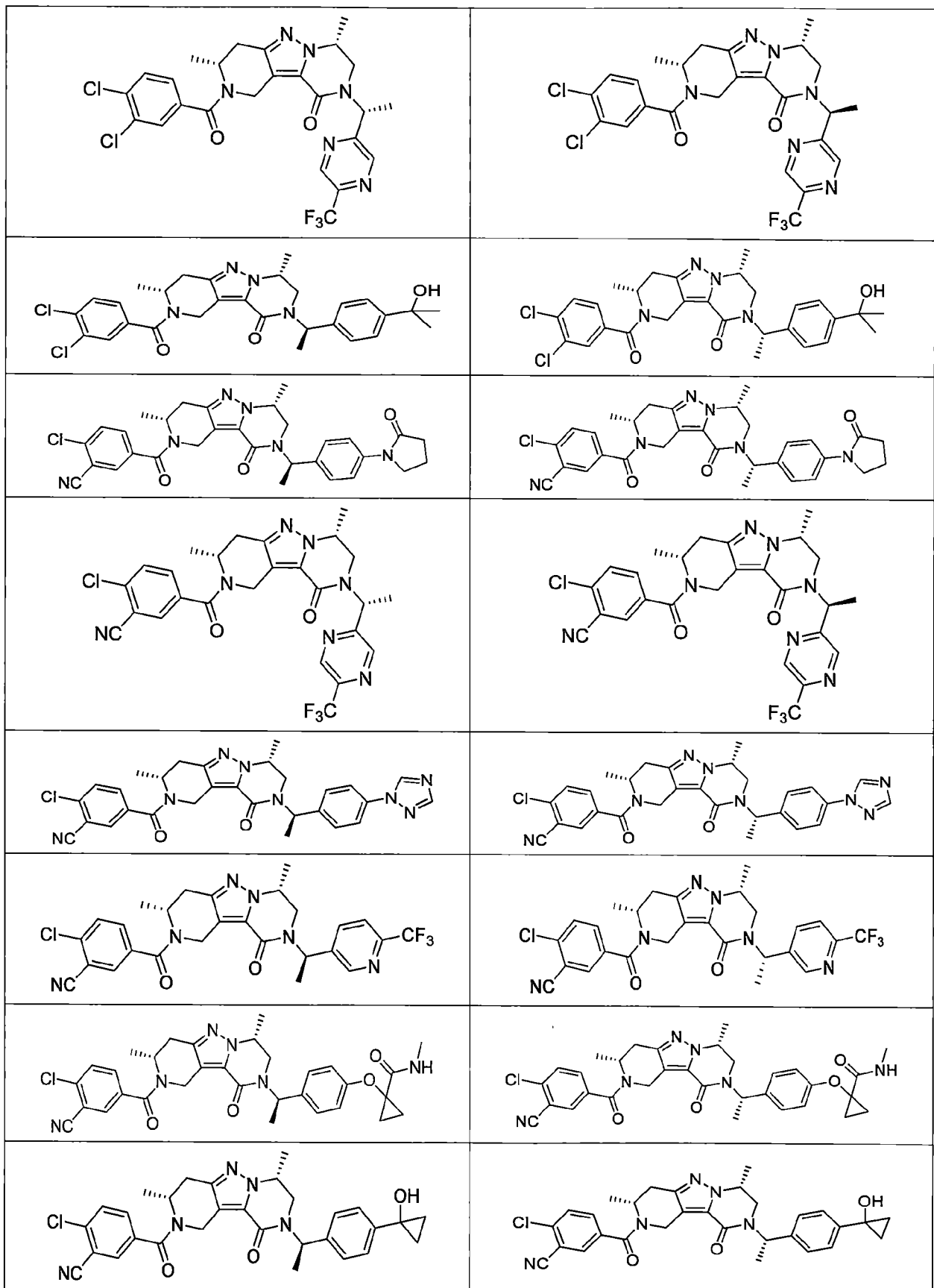


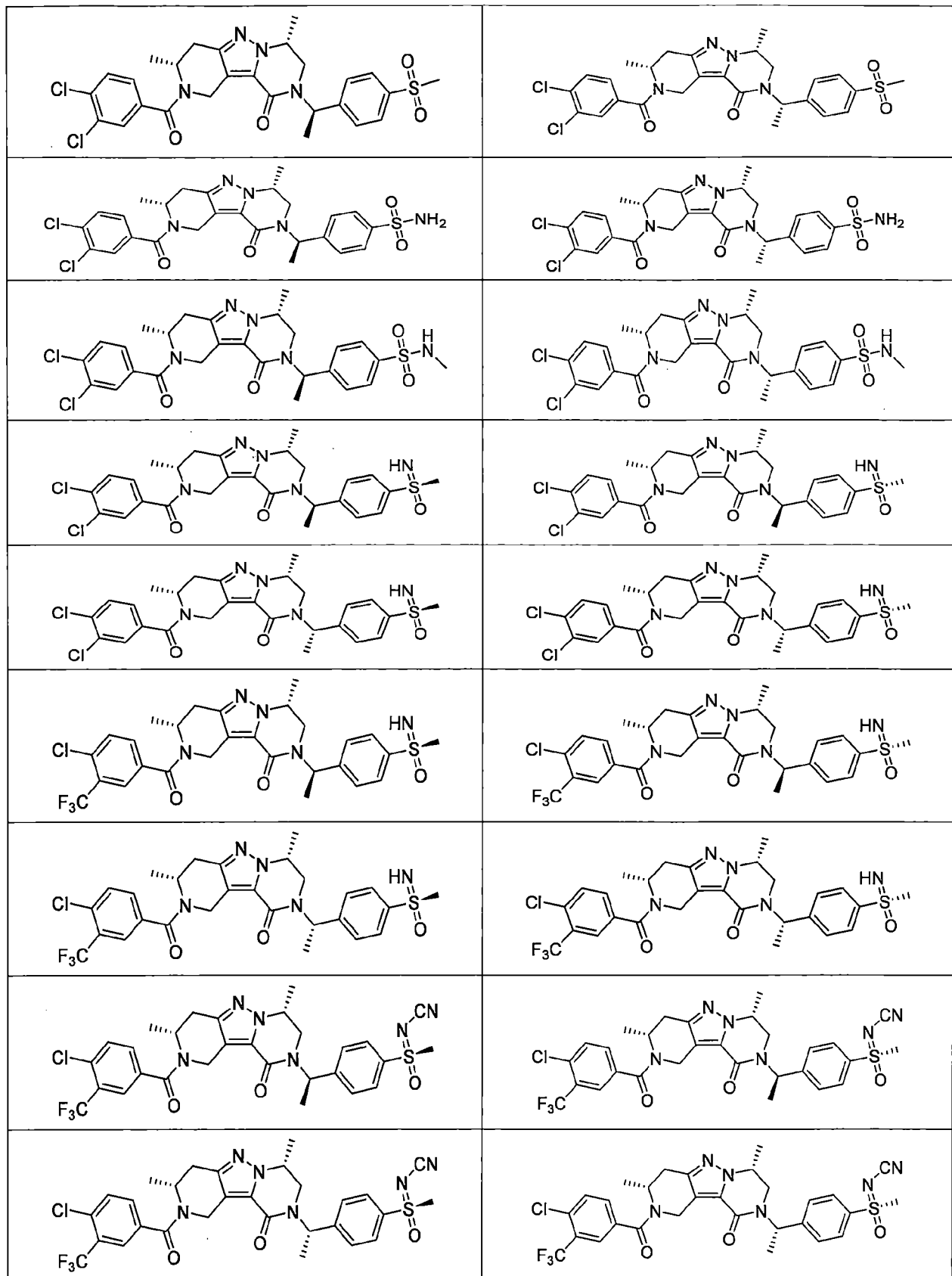


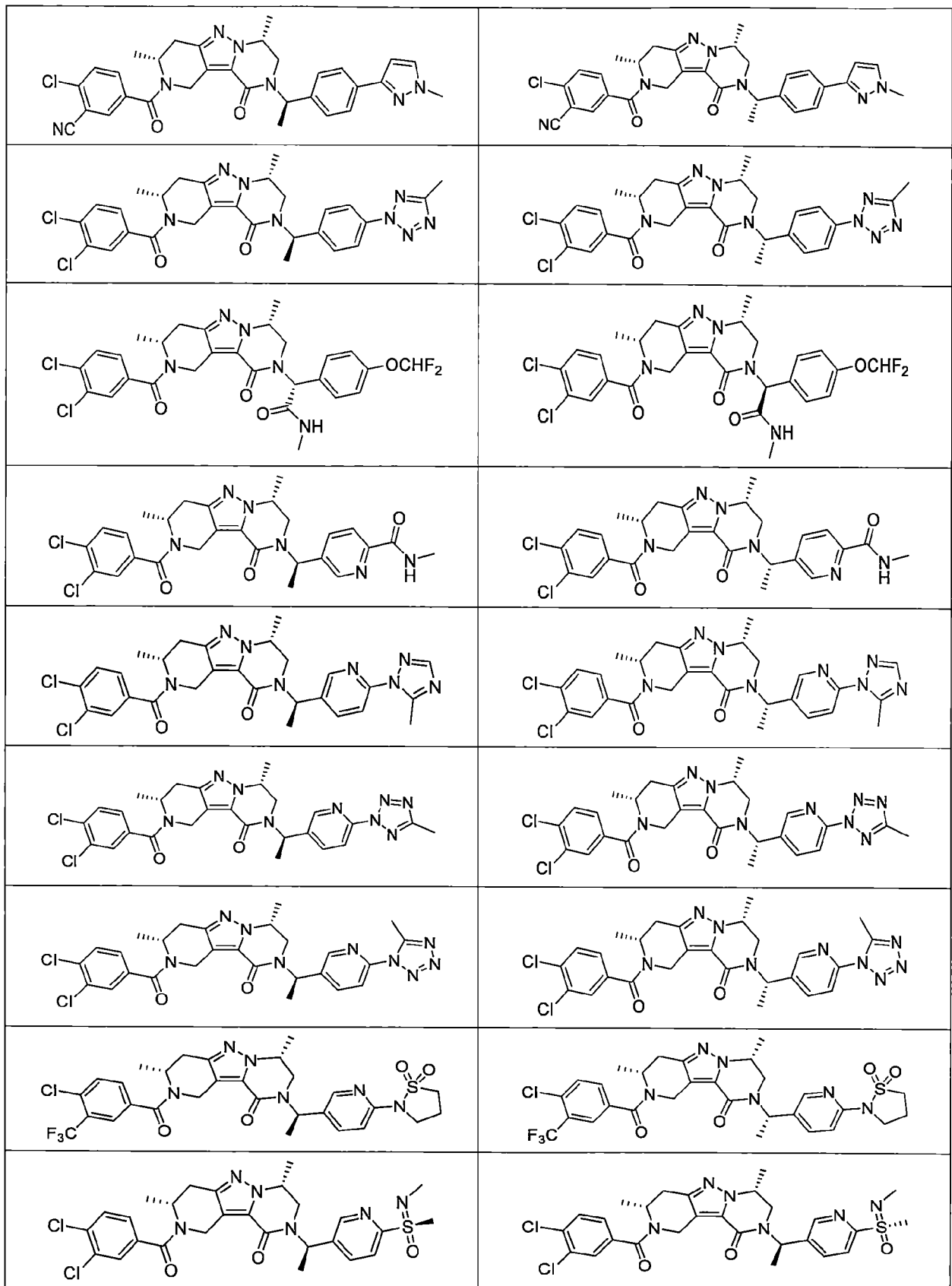


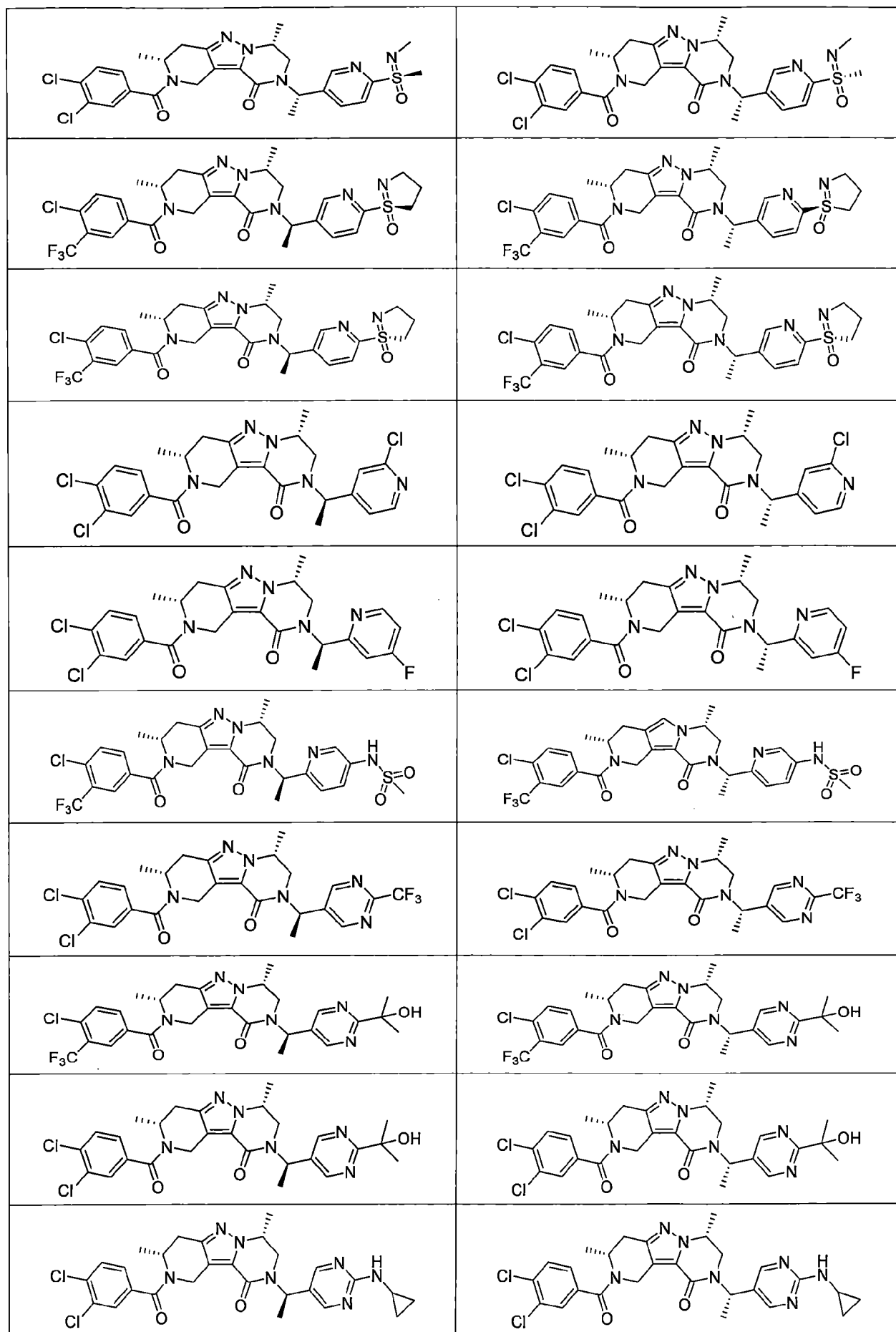
[表2]



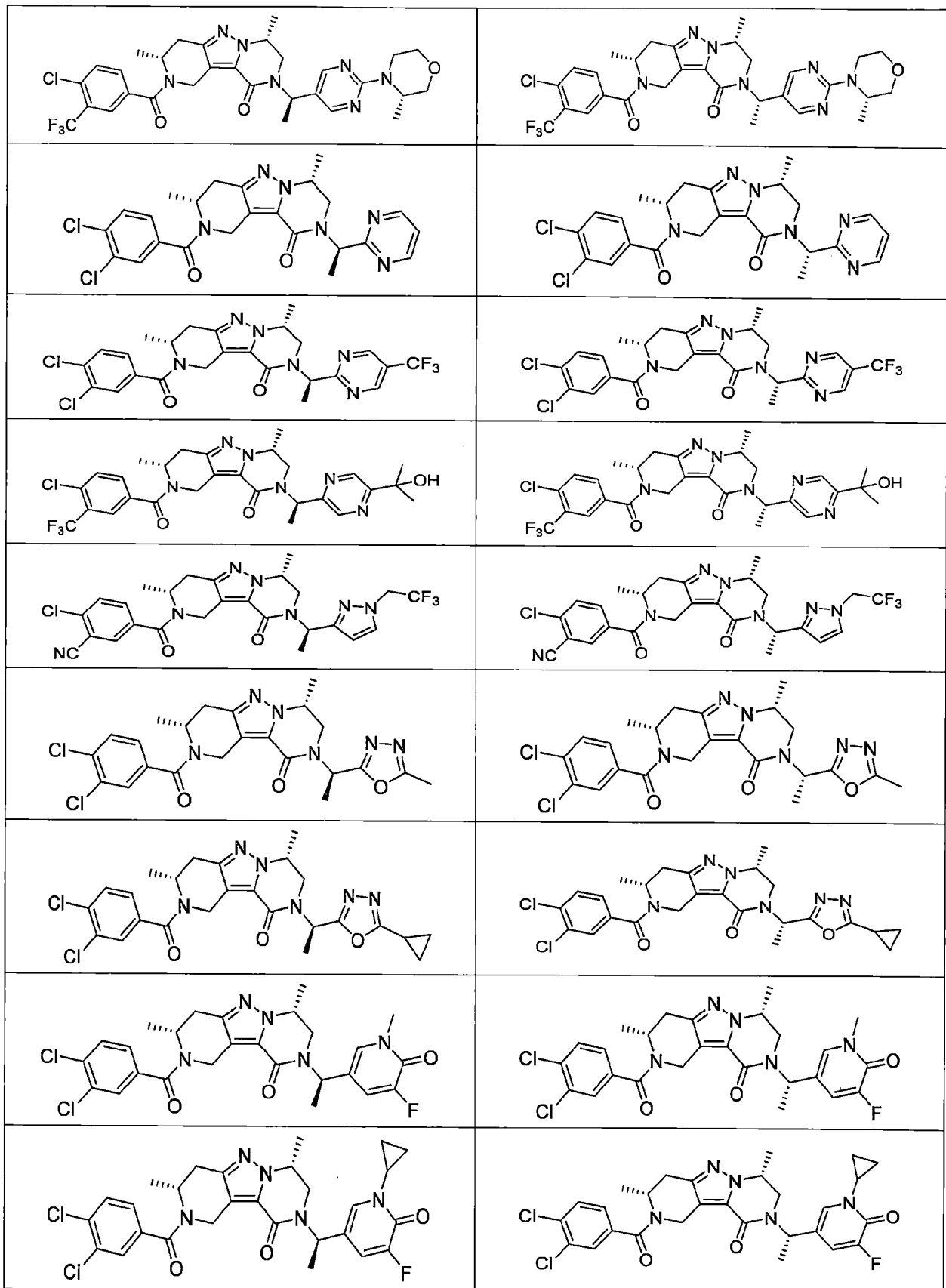


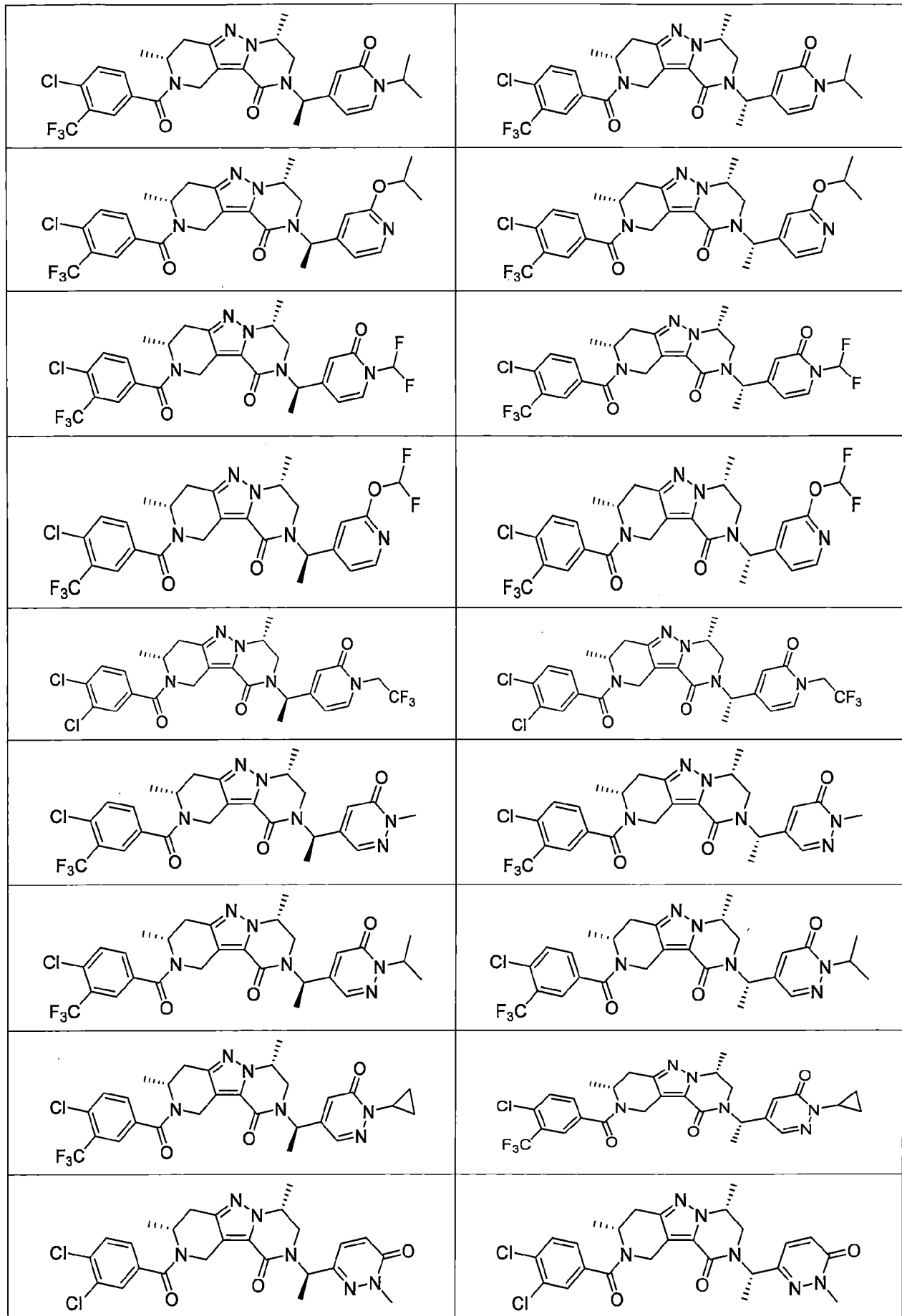


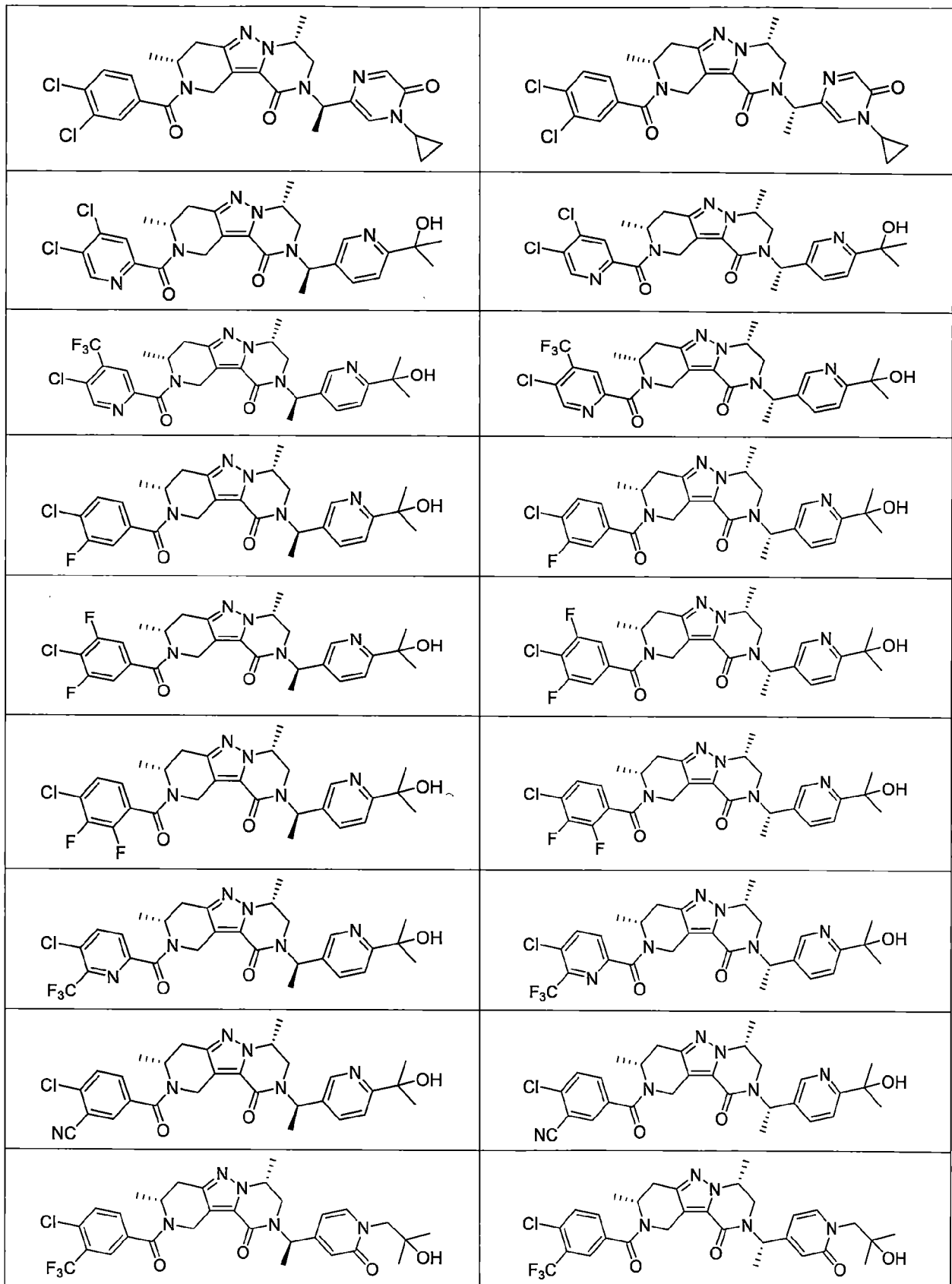


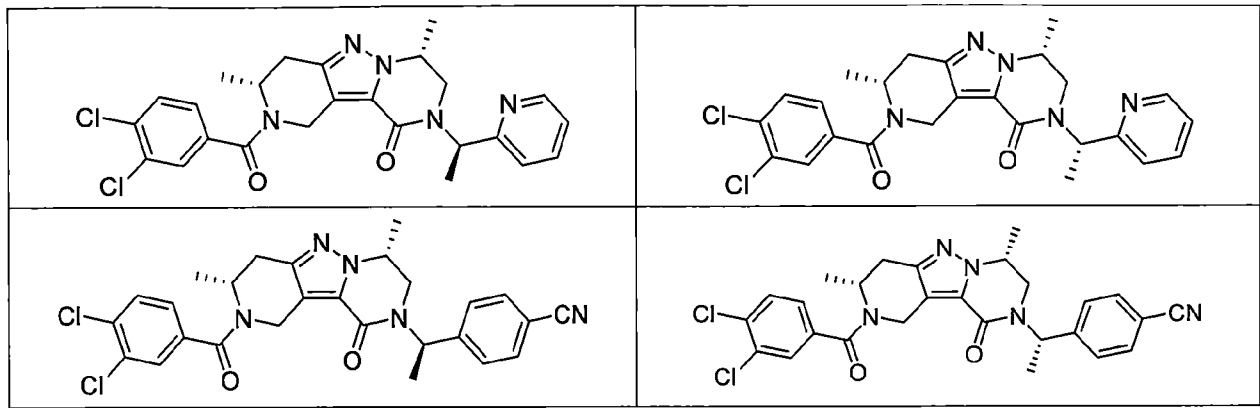












### 藥物組成物

**【0087】** 本文還揭露了藥物組成物，其包含

- (A) 在以上定義的任一實施方式中之至少一種具有式 (I) 中任一者之化合物或其藥學上可接受的鹽，和
- (B) 至少一種藥學上可接受的賦形劑。

**【0088】** 在實施方式中，藥物組成物包含至少一種另外的活性劑或治療劑。另外的活性治療劑可以包括例如抗 HBV 劑（如 HBV 聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、衣殼組裝調節劑、反轉錄酶抑制劑、免疫調節劑（如 TLR-促效劑）、或影響 HBV 生命週期和/或 HBV 感染的後果之任何其他藥劑）。本揭露之活性劑單獨或與一或多種另外的活性劑組合用於配製本揭露之藥物組成物。

**【0089】** 如本文所用，術語「組成物」或「藥物組成物」係指可用於本揭露之至少一種化合物與藥學上可接受的載體之混合物。藥物組成物有助於將化合物向患者或受試者投與。本領域存在多種投與化合物之技術，該等技術包括但不限於靜脈內、口服、氣霧劑、腸胃外、眼部、肺部和局部投與。

**【0090】** 如本文所用，術語「藥學上可接受的載體」意指藥學上可接受的材料、組成物或載體，如液體或固體填充劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、稀釋劑、賦形劑、增稠劑、溶劑或囊封材料，該等材料涉及將可用於本揭露之化合

物在患者體內載運或輸送或載運或輸送到患者體內，使得它可以發揮預期功能。典型地，此類構建體從身體之一個器官或部分載運或輸送到身體之另一個器官或部分。每種載體在與配製物之其他成分（包括可用於本揭露之化合物）相容且對患者無害的意義上必須是「可接受的」。可充當藥學上可接受的載體的材料之一些實例包括：糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；粉狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，如可可脂和栓劑蠟；油，如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；二醇，如丙二醇；多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；界面活性劑；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；以及藥物配製物中使用的其他無毒相容物質。

**【0091】** 如本文所用，「藥學上可接受的載體」還包括與可用於本揭露之化合物之活性相容並對於患者來說在生理上係可接受的任何和所有的塗層劑、抗菌劑和抗真菌劑以及吸收延遲劑等。補充活性化合物也可以摻入組成物中。可以包括在用於實踐本揭露之藥物組成物中的其他另外成分在本領域係已知的，並例如描述於Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學] (Genaro編輯, Mack Publishing Co.[馬克出版公司], 1985, 伊斯頓, 賓夕法尼亞州)，將其藉由引用併入本文。

**【0092】** 「藥學上可接受的賦形劑」係指無毒的、生物學耐受的以及生物學上適於投與至受試者之物質（如惰性物質），將其添加到藥理學組成物中，或者用作媒介物、載體或稀釋劑以促進藥劑之投與並且與之相容。賦形劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、多種糖和多種類型的澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油和聚乙二醇。

【0093】 含有一或多個活性劑劑量單位的藥物組成物之遞送形式可以使用合適的藥物賦形劑和熟悉該項技術者已知或可以獲得的混合技術製備。在本發明方法中，組成物可以藉由合適的遞送途徑投與，例如口服、腸胃外、直腸、局部或經眼途徑或者藉由吸入投與。

【0094】 製劑可以為片劑、膠囊、囊袋、糖錠、粉劑、粒劑、錠劑、重構粉劑、液體製劑或栓劑的形式。較佳的是，組成物配製用於靜脈內輸注、局部投與或口服投與。

【0095】 對於口服投與，可以將本揭露之化合物提供為片劑或膠囊的形式，或者為溶液、乳液或混懸液的形式。為製備口服組成物，可對化合物進行配製，以產生例如從約0.05至約100 mg/kg/天或從約0.05至約35 mg/kg/天或從約0.1至約10 mg/kg/天的劑量。例如，藉由每天一次、兩次、三次或四次給藥可實現每天約5 mg至5 g的每日總劑量。

【0096】 口服片劑可以包括與藥學上可接受的賦形劑混合的根據本揭露之化合物，該等藥學上可接受的賦形劑如惰性稀釋劑、崩散劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑和防腐劑。合適的惰性填充劑包括碳酸鈉和碳酸鈣、磷酸鈉和磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨醇等。示例性液體口服賦形劑包括乙醇、甘油、水等。澱粉、聚乙烯吡咯啉酮（PVP）、羥基乙酸澱粉鈉、微晶纖維素和海藻酸係合適的崩散劑。黏合劑可以包括澱粉和明膠。潤滑劑（如果存在的話）可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。如果需要，片劑可用如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料進行包衣，以延緩在胃腸道中的吸收，或可用腸溶包衣進行包衣。

【0097】 用於口服投與的膠囊包括硬明膠膠囊和軟明膠膠囊。為了製備硬明膠膠囊，可以將本揭露之化合物與固體、半固體或液體稀釋劑混合。可藉由將本揭露之化合物與水、油（如花生油或橄欖油）、液體石蠟、短鏈脂肪酸單

甘油酯和短鏈脂肪酸雙甘油酯之混合物、聚乙二醇400、或丙二醇混合來製備軟明膠膠囊。

**【0098】** 用於口服投與的液體可以呈混懸液、溶液、乳液或糖漿的形式，或可以被冷凍乾燥或在使用前以用水或其他合適的媒介物重構的乾燥產品之形式呈現。這樣的液體組成物可以視需要含有：藥學上可接受的賦形劑，如懸浮劑（例如，山梨醇、甲基纖維素、海藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠等）；非水性媒介物，例如油（例如，杏仁油或分餾椰子油）、丙二醇、乙醇或水；防腐劑（例如，對羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸）；潤濕劑，如卵磷脂；以及調味劑和著色劑（如果需要）。

**【0099】** 本揭露之活性劑還可以藉由非口服途徑投與。例如，可將組成物配製成栓劑用於直腸投與。對於腸胃外投與，包括靜脈內、肌內、腹膜內或皮下途徑，可以將本揭露之化合物提供在緩沖至適當pH和等滲性的無菌水溶液或混懸液中或者提供在腸胃外可接受的油中。合適的水性媒介物包括林格氏溶液和等滲氯化鈉。此類形式將以單位劑量形式（如安瓿或一次性注射裝置）、以多劑量形式（如從中可取出合適的劑量之小瓶）、或以可用於製備可注射配製物之固體形式或預濃縮物存在。與藥用載體經從幾分鐘至幾天範圍內的時間段混合的示例性輸注劑量可以在從約1至1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分鐘}$ 範圍內的化合物。

**【0100】** 對於局部投與，化合物可以在約0.1%至約10%（藥物比媒介物）的濃度與藥用載體混合。本揭露之化合物的另一種投與模式可利用貼劑配製物來影響透皮遞送。

**【0101】** 可替代地，在本揭露之方法中，本揭露之化合物可以經鼻或口服途徑（例如以還含有適合載體的噴霧配製物形式）吸入投與。

使用方法

**【0102】** 所揭露的化合物可用於預防或治療有需要的哺乳動物，更特別地

有需要的人之HBV感染或HBV誘發的疾病。

**【0103】** 在非限制性方面，該等化合物可以 (i) 調節或破壞HBV組裝和HBV複製或感染顆粒產生所必需的其他HBV核心蛋白功能，(ii) 抑制感染性病毒顆粒之產生或感染，或 (iii) 與HBV衣殼相互作用，以影響作為衣殼組裝調節劑的感染性或複製能力降低的缺陷病毒顆粒。特別地，並且在不受任何特定作用機制束縛的情況下，據信所揭露的化合物藉由破壞、加速、減少、延遲和/或抑制正常病毒衣殼之組裝和/或不成熟或成熟顆粒之拆卸從而誘導異常的衣殼形態導致抗病毒作用（如破壞病毒體之組裝和/或拆卸、病毒體成熟、病毒的外出和/或靶細胞之感染）而在HBV治療中係有用的。所揭露的化合物可以作為衣殼組裝之干擾劑與成熟或不成熟病毒衣殼相互作用以擾動衣殼之穩定性，從而影響其組裝和/或拆卸。所揭露的化合物可以擾動病毒衣殼之穩定性、功能和/或正常形態所需的蛋白質折疊和/或鹽橋，從而破壞和/或加速衣殼之組裝和/或拆卸。所揭露的化合物可結合衣殼並改變細胞多蛋白和先質之代謝，導致蛋白質單體和/或低聚物和/或異常顆粒之異常積聚，這引起經感染的細胞之細胞毒性和死亡。所揭露的化合物可以引起最佳穩定性衣殼形成之失敗，影響病毒之有效脫殼和/或拆卸（例如，在感染期間）。當殼蛋白未成熟時，所揭露的化合物可以破壞和/或加速衣殼組裝和/或拆卸。當殼蛋白成熟時，所揭露的化合物可以破壞和/或加速衣殼組裝和/或拆卸。所揭露的化合物可以在病毒感染期間破壞和/或加速衣殼組裝和/或拆卸，這可進一步減弱HBV病毒感染性和/或降低病毒載量。所揭露的化合物對衣殼組裝和/或拆卸之破壞、加速、抑制、延遲和/或減少可以將病毒從宿主生物體中根除。藉由所揭露的化合物從受試者中根除HBV有利地消除慢性長期治療之需要和/或減少長期治療之持續時間。

**【0104】** 本揭露之另一個實施方式係治療患有HBV感染的受試者之方法，該方法包括向需要這樣的治療的受試者投與有效量的至少一種具有式 (I) 之



化合物。

【0105】 在另一個方面，本文提供了減少有需要的個體中與HBV感染相關的病毒載量之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0106】 在另一個方面，本文提供了減少有需要的個體中HBV感染復發之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0107】 此外，HBV係D型肝炎病毒（HDV）之輔助病毒，並且據估計，全世界超過1500萬人可能是HBV/HDV共同感染的，與僅患有HBV的患者相比，具有增加的快速發展為肝硬化之風險和增加的肝代償失調（Hughes, S.A.等人, Lancet [柳葉刀] 2011, 378, 73-85）。因此，HDV感染患有HBV感染之受試者。在一個特定實施方式中，本揭露之化合物可以用於治療和/或預防HBV/HDV共感染，或與HBV/HDV共感染相關的疾病。因此，在一個特定實施方式中，HBV感染特別地是HBV/HDV共感染，並且哺乳動物（特別是人）可為HBV/HDV共感染的，或處於HBV/HDV共感染風險下的。

【0108】 在另一個方面，本文提供了抑制或減少有需要的個體中含HBV DNA顆粒或含HBV RNA顆粒的形成或存在之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0109】 在另一個方面，本文提供了減少有需要的個體中HBV感染的不良生理影響之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0110】 在另一個方面，本文提供了誘導有需要的個體中HBV感染肝損傷緩解之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0111】 在另一個方面，本文提供了減少有需要的個體中HBV感染的長期抗病毒療法的生理影響之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0112】 在另一個方面，本文提供了預防性地治療有需要的個體中HBV感染之方法，其中該個體患有潛伏性HBV感染，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0113】 在實施方式中，所揭露的化合物適用於單一療法。在實施方式中，所揭露的化合物有效地抵抗天然的或自然的HBV菌株。在實施方式中，所揭露的化合物有效地針對對目前已知藥物有抗性之HBV菌株。

【0114】 在另一個實施方式中，本文提供的化合物可以用於調節（例如抑制或破壞）HBV cccDNA之活性、穩定性、功能和病毒複製特性之方法中。

【0115】 在又另一個實施方式中，本揭露之化合物可以用於削弱或預防HBV cccDNA的形成之方法中。

【0116】 在另一個實施方式中，本文提供的化合物可以用於調節（例如抑制或破壞）HBV cccDNA活性之方法中。

【0117】 在又另一個實施方式中，本揭露之化合物可以用於削弱HBV cccDNA的形成之方法中。

【0118】 在另一個實施方式中，所揭露的化合物可以用於調節、抑制或破壞HBV RNA顆粒從感染細胞內產生或釋放的方法中。

【0119】 在另一實施方式中，對HBV RNA顆粒之總負擔（或濃度）進行了調節。在較佳的實施方式中，削弱了HBV RNA之總負擔。

【0120】 在另一個實施方式中，與投與選自以下群組之化合物相比，本文提供的方法以更大的程度或以更快的速度減少該個體中之病毒載量，該群組由以下組成：HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、

不同的衣殼組裝調節劑、不同或未知機制的抗病毒化合物、及其任何組合。

【0121】 在另一個實施方式中，與投與選自以下群組之化合物相比，本文提供的方法使得病毒突變和/或病毒抗性之發生率更低，該群組由以下組成：HBV 聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、不同的衣殼組裝調節劑、不同或未知機制的抗病毒化合物、及其組合。

【0122】 在另一個實施方式中，本文提供的方法進一步包括向該個體投與至少一種HBV疫苗、核苷HBV抑制劑、干擾素或其任何組合。

【0123】 在一個方面，本文提供了治療有需要的個體中HBV感染之方法，該方法包括藉由以下方式減少HBV病毒載量：向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受的鹽，單獨地或與反轉錄酶抑制劑組合；並且向該個體進一步投與治療有效量的HBV疫苗。

【0124】 本揭露之另一個實施方式係治療患有HBV感染的受試者之方法，該方法包括向需要這樣的治療的受試者投與有效量的至少一種具有式 (I) 之化合物。

【0125】 在另一個方面，本文提供了減少有需要的個體中與HBV感染相關的病毒載量之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0126】 在另一個方面，本文提供了減少有需要的個體中HBV感染復發之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0127】 在另一個方面，本文提供了抑制或減少有需要的個體中含HBV DNA顆粒或含HBV RNA顆粒的形成或存在之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0128】 在另一個方面，本文提供了減少有需要的個體中HBV感染的不良

生理影響之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0129】 在另一個方面，本文提供了誘導有需要的個體中HBV感染肝損傷緩解之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0130】 在另一個方面，本文提供了減少有需要的個體中HBV感染的長期抗病毒療法的生理影響之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0131】 在另一個方面，本文提供了預防性地治療有需要的個體中HBV感染之方法，其中該個體患有潛伏性HBV感染，該方法包括向該個體投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0132】 在一個實施方式中，本文提供的方法進一步包括監測受試者之HBV病毒載量，其中將該方法進行一段時間，使得HBV病毒不可檢測。

組合

【0133】 本文提供了一或多種所揭露的化合物與至少一種另外的治療劑之組合。在實施方式中，本文提供的方法可以進一步包括向該個體投與至少一種另外的治療劑。在實施方式中，所揭露的化合物適用於在組合療法中使用。本揭露之化合物可以與用於治療HBV感染之一或多種另外的化合物組合使用。該等另外的化合物可以包括本揭露之化合物和/或已知用於治療、預防或減少HBV感染之症狀或影響之化合物。

【0134】 在一個示例性實施方式中，另外的活性成分係已知的或被發現在治療涉及HBV感染的病症或障礙中有效的那些成分，如另一種HBV衣殼組裝調節劑或針對與涉及HBV感染的特定疾病或障礙、或HBV感染本身相關的另一靶標之活性化合物。該組合可以用於增強療效（例如，藉由將化合物包括在組合

中增強根據本揭露之活性劑之效力或有效性），減少一或多種副作用，或減少根據本揭露之活性劑之所需劑量。在另一實施方式中，與在預防性地治療有需要的個體之HBV感染中獲得相似結果所需的至少一種另外的治療劑之單獨投與相比，本文提供的方法允許以更低的劑量或頻率投與至少一種另外的治療劑。

**【0135】** 此類化合物包括但不限於HBV複方藥物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、toll樣受體（TLR）調節劑、干擾素 $\alpha$ 受體配體、玻璃醛酸酶抑制劑、b型肝炎表面抗原（HBsAg）抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4（CTLA-4）抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、反義寡核苷酸靶向病毒mRNA、短干擾RNA（siRNA）和ddRNAi核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原抑制劑、共價閉合環狀DNA（cccDNA）抑制劑、類法尼醇X受體促效劑、HBV抗體、CCR2趨化介素拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑、維生素A酸誘導基因1刺激因子、NOD2刺激因子、磷脂酸肌醇3-激酶（PI3K）抑制劑、吡啶胺-2,3-二氧酶（IDO）途徑抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組胸腺素 $\alpha$ -1、布魯頓酪胺酸激酶（BTK）抑制劑、KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑以及影響HBV生命週期和/或影響HBV感染後果之任何其他藥劑或其組合。

**【0136】** 在實施方式中，本揭露之化合物可以與以下組合使用：HBV聚合酶抑制劑、免疫調節劑、干擾素（如聚乙二醇化干擾素）、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、衣殼組裝調節劑、反轉錄酶抑制劑、親環蛋白/TNF抑制劑、免疫調節劑（如TLR-促效劑）、HBV疫苗和影響HBV生命週期和/或影響HBV感染後果之任何其他藥劑或其組合。特別地，本揭露之化合物可以與選自以下群組之一或多種藥劑（或其鹽）組合使用，該群組由以下組成：

HBV反轉錄酶抑制劑，以及DNA和RNA聚合酶抑制劑，包括但不限於：拉米夫定（lamivudine）（3TC、Zeffix、Heptovir、Epivir和Epivir-HBV）、恩替卡

韋 (entecavir) (Baraclude、Entavir)、阿德福韋酯 (adefovir dipivoxil) (Hepsara、Preveon、雙-POM PME A)、反丁烯二酸替諾福韋酯 (tenofovir disoproxil fumarate) (Viread、TDF或PMPA)；

干擾素，包括但不限於干擾素 $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、干擾素 $\beta$  (IFN- $\beta$ )、干擾素 $\lambda$  (IFN- $\lambda$ )、和干擾素 $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )；

病毒進入抑制劑；

病毒成熟抑制劑；

文獻描述的衣殼組裝調節劑，如但不限於BAY 41-4109；

反轉錄酶抑制劑；

免疫調節劑，如TLR促效劑；以及

不同或未知機制的藥劑，如但不限於AT-61 ((E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(哌啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺)、AT-130((E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(哌啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺)和類似的類似物。

**【0137】** 在實施方式中，另外的治療劑係干擾素。術語「干擾素」或「IFN」係指抑制病毒複製和細胞增殖並調節免疫響應的高度同源物種特異性蛋白的家族中之任何成員。人干擾素分為三類：I型，其包括干擾素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、干擾素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 和干擾素- $\omega$  (IFN- $\omega$ )；II型，其包括干擾素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )；和III型，其包括干擾素- $\lambda$  (IFN- $\lambda$ )。如本文所用的術語「干擾素」包括已經開發並且可商購的干擾素之重組形式。如本文所用的術語「干擾素」也包括干擾素之亞型，如化學修飾或突變的干擾素。化學修飾的干擾素包括聚乙二醇化干擾素和糖基化干擾素。干擾素之實例還包括但不限於干擾素- $\alpha$ -2a、干擾素- $\alpha$ -2b、干擾素- $\alpha$ -n1、干擾素- $\beta$ -1a、干擾素- $\beta$ -1b、干擾素- $\lambda$ -1、干擾素- $\lambda$ -2和干擾素- $\lambda$ -3。聚乙二醇化干擾素之實例包括聚乙二醇化干擾素- $\alpha$ -2a和聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2b。

**【0138】** 因此，在一個實施方式中，具有式I之化合物可以與選自以下群組

之干擾素組合投與，該群組由以下組成：干擾素 $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、干擾素 $\beta$  (IFN- $\beta$ )、干擾素 $\lambda$  (IFN- $\lambda$ ) 和干擾素 $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )。在一個具體實施方式中，干擾素係干擾素- $\alpha$ -2a、干擾素- $\alpha$ -2b或干擾素- $\alpha$ -n1。在另一個具體實施方式中，干擾素- $\alpha$ -2a或干擾素- $\alpha$ -2b係聚乙二醇化的。在一個較佳的實施方式中，干擾素- $\alpha$ -2a係聚乙二醇化干擾素- $\alpha$ -2a (PEGASYS)。

**【0139】** 在另一個實施方式中，另外的治療劑選自免疫調節劑或免疫刺激劑療法，其包括屬於干擾素類別之生物製劑。

**【0140】** 此外，另外的治療劑可為破壞HBV複製或持久性所需的其他一或多種必需病毒蛋白或宿主蛋白的功能之藥劑。

**【0141】** 在另一個實施方式中，另外的治療劑係阻斷病毒進入或成熟或靶向HBV聚合酶之抗病毒劑，如核苷或核苷酸或非核苷(核苷酸)聚合酶抑制劑。在組合療法之另一實施方式中，反轉錄酶抑制劑和/或DNA和/或RNA聚合酶抑制劑係齊多夫定、去經肌苷、紮西他濱、ddA、司他夫定、拉米夫定、阿巴卡韋、恩曲他濱、恩替卡韋、阿立他濱、阿替韋拉平 (Atevirapine)、利巴韋林、阿昔洛韋、抗瀉兒、伐昔洛韋、更昔洛韋、纈更昔洛韋、替諾福韋、阿德福韋、PMPA、西多福韋、依法韋侖、奈韋拉平、地拉夫定或埃曲韋林。

**【0142】** 在一個實施方式中，另外的治療劑係免疫調節劑，其誘導天然的有限的免疫響應，導致誘導針對不相關病毒之免疫響應。換言之，免疫調節劑可以影響抗原呈現細胞之成熟、T細胞之增殖和細胞介素釋放(例如，IL-12、IL-18、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 和IFN- $\gamma$ 及TNF- $\alpha$ 等)。

**【0143】** 在另一實施方式中，另外的治療劑係TLR調節劑或TLR促效劑，如TLR-7促效劑或TLR-9促效劑。在組合療法之另一實施方式中，TLR-7促效劑選自由以下組成之群組：SM360320(9-苄基-8-經基-2-(2-甲氧基-乙氧基)腺嘌呤)和AZD 8848 ([3-({[3-(6-胺基-2-丁氧基-8-側氧基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基)丙

基][3-(4-咪啉基)丙基]胺基}甲基}苯基]乙酸甲酯)。

【0144】 在本文提供的任何方法中，該方法可進一步包括向該個體投與至少一種HBV疫苗、核苷HBV抑制劑、干擾素或其任何組合。在一個實施方式中，HBV疫苗係RECOMBIVAX HB、ENGERIX-B、ELOVAC B、GENEVAC-B或SHANVAC B中之至少一種。

【0145】 在另一個方面，本文提供了治療有需要的個體中HBV感染之方法，該方法包括藉由以下方式減少HBV病毒載量：向該個體投與治療有效量的本揭露之化合物，單獨地或與反轉錄酶抑制劑組合；並且向該個體進一步投與治療有效量的HBV疫苗。反轉錄酶抑制劑可為齊多夫定、去羥肌苷、紮西他濱、ddA、司他夫定、拉米夫定、阿巴卡韋、恩曲他濱、恩替卡韋、阿立他濱、阿替韋拉平、利巴韋林、阿昔洛韋、抗濾兒、伐昔洛韋、更昔洛韋、纈更昔洛韋、替諾福韋、阿德福韋、PMPA、西多福韋、依法韋侖、奈韋拉平、地拉夫定或埃曲韋林中之一種。

【0146】 對於本文描述的任何組合療法，例如可以使用合適的方法計算協同效應，例如，Sigmoid- $E_{max}$ 方程（Holford和Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. [臨床藥物動力學] 6: 429-453）、Loewe可加性方程（Loewe和Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. [實驗病理學與藥理學檔案] 114: 313-326）和中值效應方程（Chou和Talalay, 1984, Adv.Enzyme Regul. [酶調控研究進展] 22: 27-55）。上面提到的每個方程都可以應用於實驗數據，以生成相應的圖表以說明評估藥物組合之效果。與上述方程相關的對應圖表分別係濃度-效應曲線、等效線圖曲線和聯合指數曲線。

有益效果

【0147】 本發明化合物具有改善的人肝微粒體穩定性以及合理的抗HBV活性。與對比化合物相比，本發明化合物之半衰期（ $t_{1/2}$ ）顯著增加，這顯示出



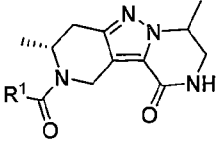
人體代謝穩定性之顯著改善。

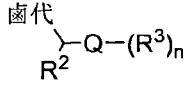
方法

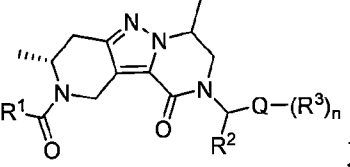
【0148】 本揭露關於用於製備如本文所述之具有式 (I) 之化合物之方法。

【0149】 在一個示例性實施方式中，該方法可以包括步驟：

1) 使具有式 (a)  之化合物與具有式 (b)  之化合物 (其中

PG係保護基團) 反應，以得到具有式 (c)  之化合物；

2) 使具有式 (c) 之化合物與具有式 (d)  之化合物反應，以得到

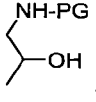
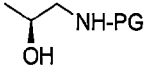
具有式 (e)  之化合物；

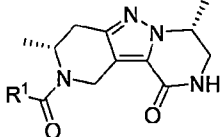
3) 對具有式 (e) 之化合物進行手性分離，以得到具有式 (I) 之化合物；

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Q、鹵代和n如本文所定義。

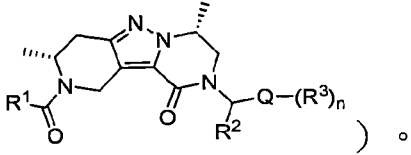
【0150】 由於步驟2) 之產物 (具有式 (e) 之化合物) 可以具有一或多個手性中心，因此在步驟3) 中可以進行一或多個手性分離以得到單獨的鏡像異構物純的化合物。

【0151】 在一個實施方式中，在步驟1) 中，對具有式 (a) 之化合物與具有式 (b) 之化合物的反應產物進行去保護和環化，以得到具有式 (c) 之化合物。

【0152】 在步驟1) 中，可以使用具有所希望手性結構的具有式 (b)  之化合物 (例如，式 (b')  )，使得步驟1) 之產物也可以具有所希望的手

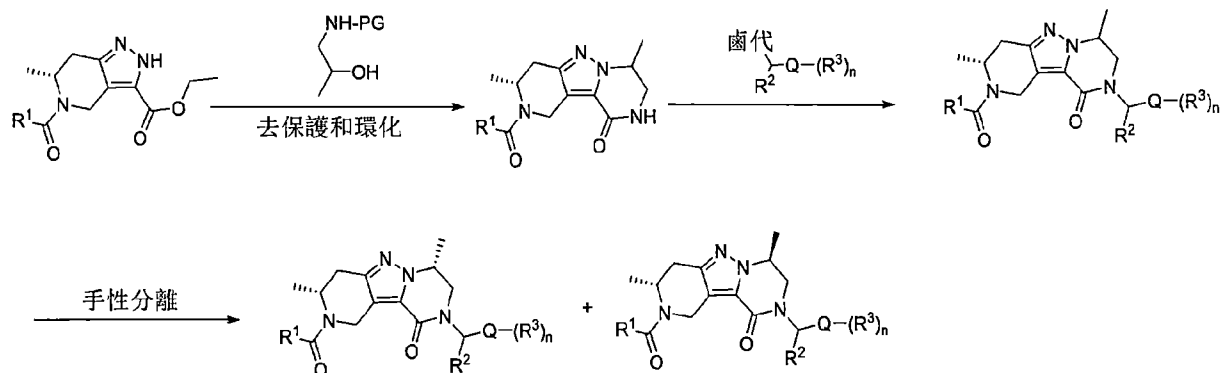
性結構 (例如，式 (c')  )。同樣地，步驟2) 之產物也可以具有所

希望的手性結構（例如，式 (e')）。



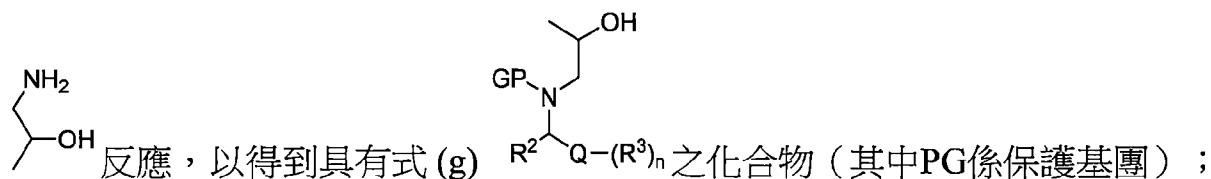
【0153】 PG係常規使用的保護基團，並且較佳的是Boc或Cbz。

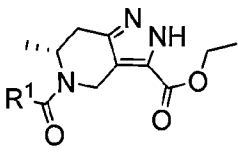
【0154】 示例性方案如下。

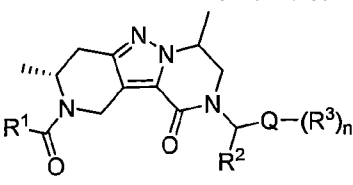


【0155】 在一個替代性實施方式中，該方法可以包括步驟：

1) 使具有式 (f)  $R^2-Q-(R^3)_n$  之化合物與引入了保護基團 (PG) 的式 (b-1)



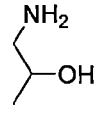
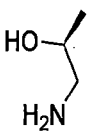
2) 使具有式 (a)  之化合物與具有式 (g)  $R^2-Q-(R^3)_n$  之化合物

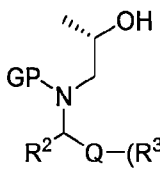
反應，以得到具有式 (e)  之化合物；

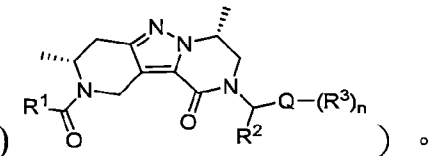
3) 對具有式 (e) 之化合物進行手性分離，以得到具有式 (I) 之化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Q、鹵代和n如本文所定義。

【0156】 由於步驟2) 之產物（具有式 (e) 之化合物）可以具有一或多個手性中心，因此在步驟3) 中可以進行一或多個手性分離以得到單獨的鏡像異構物純的化合物。

【0157】 在一個實施方式中，在步驟2) 中，對具有式 (a) 之化合物與具有式 (g) 之化合物的反應產物進行水解、去保護和環化，以得到具有式 (e) 之化合物。

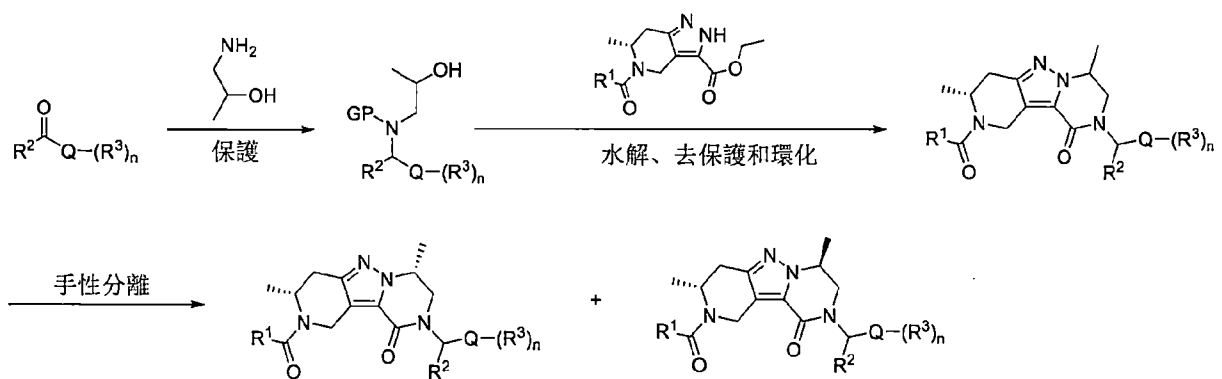
【0158】 在步驟1) 中，可以使用具有所希望手性結構的具有式 (b-1)  之化合物 (例如，式 (b-1') )，使得步驟1) 之產物也可以具有所希望的手

性結構 (例如，式 (g') )。同樣地，步驟2) 之產物也可以具有所希

望的手性結構 (例如，式 (e') )。

【0159】 PG係常規使用的保護基團，並且較佳的是Boc或Cbz。

【0160】 示例性方案如下。



定義

【0161】 下文列出了用於描述本揭露之各個術語之定義。該等定義適用於如它們在整個說明書和申請專利範圍中使用的術語，除非在特定情況下另行限制，單獨地或作為更大基團之一部分。

【0162】 除非另有定義，否則本文使用的所有技術和科學術語通常具有與

可應用領域普通技術者通常所理解的相同的含義。通常，本文使用的命名法和細胞培養、分子遺傳學、有機化學和肽化學中的實驗室程序係本領域眾所周知且常用的那些。

**【0163】** 如本文所用，冠詞「一個/種 (a和an)」係指一個/種或多於一個/種 (即，至少一個/種) 該冠詞之語法賓語。舉例來說，「一個元素」意指一個元素或多於一個元素。此外，術語「包括 (including)」以及其他形式如「包括 (include)」、「包括 (includes)」和「包括 (included)」之使用不是限制性的。

**【0164】** 如本說明書和申請專利範圍中所用，術語「包含 (comprising)」可以包括實施方式「由.....組成」和「基本上由.....組成」。如本文所用，術語「包含 (comprise (s))」、「包括 (include (s))」、「具有 (having和has)」、「可以 (can)」、「含有 (contain (s))」及其變體意指要求命名的成分/步驟之存在並且允許其他成分/步驟之存在的開放性的過渡短語、術語、或詞語。然而，此類描述應被理解為，也將組成物或方法描述為「由以下組成」和「基本上由以下組成」：列舉的化合物，這允許僅存在命名的化合物、伴隨任何藥學上可接受的載體、以及排除其他化合物。本文揭露的所有範圍都是包括列舉的端點，並且獨立地可組合 (例如，「從50 mg至300 mg」的範圍包括端點50 mg和300 mg，以及所有中間值)。本文揭露的範圍之端點和任何值都不限於精確範圍或值；它們不是足夠精確的，從而包括接近該等範圍和/或值之值。

**【0165】** 如本文所用，可以將近似的語言應用於修飾可以變化而不導致其相關基本功能的改變之任何定量表示。因此，在一些情況下，由一或多個術語如「基本上」修飾的值不能限制為指定的精確值。在至少一些實例中，近似的語言可以對應於用於測量該值的儀器之精確度。


**【0166】** 如本文所用，術語「至少一個/種」或「一或多個/一或多種」係

指一個/種、兩個/種、三個/種、四個/種、五個/種、六個/種、七個/種、八個/種、九個/種或更多個/種。

【0167】 作為基團或作為另一基團的一部分之術語「烷基」係指在鏈中具有碳和氫原子之直鏈或支鏈烷基基團。烷基之實例包括甲基（Me，其還可以由符號「/」在結構上表示）、乙基（Et）、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基（tBu）、戊基、異戊基、三級戊基、己基、異己基、以及根據熟悉該項技術者和本文提供的教導被認為等同於前述實例中任一項之基團。如本文所用的術語C<sub>1-4</sub>烷基係指在鏈中具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷基基團。如本文所用的術語C<sub>1-6</sub>烷基係指在鏈中具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基基團。

【0168】 作為基團或作為另一基團的一部分之術語「烷氧基」係指經由氧與分子之其餘部分連接的烷基基團，其中烷基如本文所定義。如本文所用的術語C<sub>1-4</sub>烷氧基係指在鏈中具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基基團。如本文所用的術語C<sub>1-6</sub>烷氧基係指在鏈中具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基基團。烷氧基基團之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、以及根據熟悉該項技術者和本文提供的教導被認為等同於前述實例中任一項的基團。

【0169】 術語「C<sub>3-6</sub>環烷基」係指具有3至6個環原子之飽和單環碳環。環烷基基團之示例性實例包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0170】 術語「苯基」表示以下部分：.

【0171】 本文所用的術語「雜芳基」係指具有5至10個環成員並含有碳原子以及1至4個獨立地選自由N、O和S組成之群組之雜原子的芳香族單環或二環芳香族環系統。術語雜芳基中包括具有5或6個成員之芳香族環，其中該環由碳

原子組成並且具有至少一個（例如，1、2或3個，較佳的是1或2個）雜原子成員。合適的雜原子包括氮（N）、氧（O）和硫（S），較佳的是氮（N）。在5員環的情況下，雜芳基環較佳的是含有氮、氧或硫中之一個成員，以及另外最多3個另外的氮。在6員環的情況下，雜芳基環較佳的是含有1至4個（例如四唑基）、更特別地1至3個氮原子。對於6員環具有3個氮的情況，至多2個氮原子係相鄰的。雜芳基基團之實例包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基（pyridinyl/pyridyl）、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基和喹啉基。除非另有說明，否則雜芳基在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處附接至其懸基。

**【0172】** 熟悉該項技術者將認識到，以上列舉或闡述的雜芳基基團種類並非詳盡的，還可以在該等定義的術語範圍內選擇另外種類。

**【0173】** 術語「雜環基」表示具有例如4至8個環成員、更通常5至6個環成員之非芳香族單環或二環系統。單環基團之實例係含有4至8個環成員、更通常5或6個環成員之基團。含有選自氮、氧或硫（N、O、S）之至少一個雜原子的單環雜環基系統之非限制性實例包括但不限於4員至8員雜環基系統，如氧環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、咪啉基、硫代咪啉基。除非另外說明，每個可以藉由任何可用的環碳原子或氮原子結合至具有分子之剩餘部分，並且在可能的情況下在根據實施方式的碳原子和/或氮原子上可以視需要地被取代。4員至8員單環雜環基之視需要取代基包括側氧基、OH、OC<sub>1-4</sub>烷基、鹵代、COOH、CONHCH<sub>3</sub>、NHCOC<sub>1-4</sub>烷基、NHCOC<sub>3-6</sub>環烷基和C<sub>1-4</sub>烷基。

**【0174】** 術語「氰基」係指基團-CN。

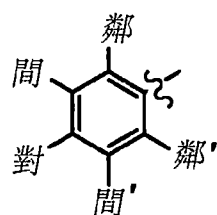
【0175】術語「鹵代」或「鹵素」表示氯 (Cl)、氟 (F)、溴 (Br) 或碘 (I)。

【0176】術語「側氧基」表示=O。

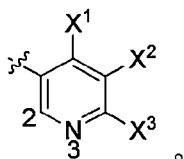
【0177】術語「羥基」表示-OH。

【0178】術語「取代的」意指指定基團或部分中帶有一或多個取代基。術語「未取代的」意指指定基團不帶有取代基。術語「視需要地取代的」意指指定基團係未取代的或被一或多個取代基取代。在術語「取代的」用於描述結構體系時，意指取代發生在體系上任何價允許的位置上。在未明確注明指定部分或基團被指定取代基視需要地取代或取代的情況下，應當理解這樣的部分或基團意指未被取代的。

【0179】術語「對 (para)」, 「間 (meta)」和「鄰 (ortho)」具有本領域所理解的含義。因此，例如，完全取代的苯基基團在與苯環附接點相鄰的兩個「鄰」(o)位、兩個「間」(m)位和橫跨附接點的一個「對」(p)位處具有取代基。為了進一步闡明取代基在苯環上的位置，將兩個不同的鄰位指定為鄰和鄰'，並將兩個不同的間位指定為間和間'，如下闡述。



【0180】當提及吡啶基基團上的取代基時，術語「對」、「間」和「鄰」係指取代基相對於吡啶環的附接點之位置。例如，下面的結構被描述為3-吡啶基，其中X<sup>1</sup>取代基位於鄰位，X<sup>2</sup>取代基位於間位，並且X<sup>3</sup>取代基位於對位：



【0181】為了提供更簡潔的描述，本文給定的一些定量表現未用術語「約」限定。應當理解，無論是否明確地使用術語「約」，本文給出的每個量意指實際給出的值，並且還意指基於熟悉該項技術者合理推斷的此類給定值之近似值，包括由於針對這樣的給定值之實驗和/或測量條件導致的等價值和近似值。任何時候當產率以百分比給出時，這樣的產率係指相對於根據特定的化學計量條件可以獲得的相同實體之最大量，給出產率之實體質量。除非另外指明，否則以百分比給出的濃度係指質量比。

【0182】術語「緩衝溶液 (buffered solution)」或「緩衝液 (buffer solution)」在本文中根據其標準含義可互換地使用。緩衝溶液用於控制介質之pH，並且其選擇、用途和功能係熟悉該項技術者已知的。參見，例如，描述（尤其是）緩衝液以及緩衝液成分之濃度與緩衝液之pH如何關聯的G.D. Considine編輯, Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry [範諾斯特蘭化學百科全書], 第261頁, 第5版 (2005)。例如，藉由將 $\text{MgSO}_4$ 和 $\text{NaHCO}_3$ 以10:1 w/w的比率添加到溶液中，以將溶液之pH保持在約7.5，來獲得緩衝溶液。

【0183】本文所給出的任何式旨在表示具有該結構式描繪的結構及其某些變化或某些形式之化合物。特別地，本文所給出的具有任何式之化合物可以具有不對稱中心，並且因此以不同的鏡像異構物形式存在。通式化合物之所有光學異構物及其混合物都認為在該式之範圍之內。因此，本文所給出的任何式旨在表示外消旋物、一或多種鏡像異構物形式、一或多種非鏡像異構物形式、一或多種構型異構物形式，及其混合物。此外，某些結構可以以幾何異構物（即順式和反式異構物）、互變異構物或構型異構物存在。

【0184】也應該理解，具有相同分子式但其原子鍵合之性質或順序或其原子在空間中的排列不同的化合物稱為「異構物」。

【0185】彼此不成鏡像的立體異構物稱為「非鏡像異構物」，並且彼此係



不能重疊的鏡像的立體異構物稱為「鏡像異構物」。當化合物具有不對稱中心，例如，該不對稱中心鍵合到四個不同的基團時，並且可能有一對鏡像異構物。鏡像異構物可以由其不對稱中心之絕對組態來表徵，並由Cahn和Prelog的R-和S-順序規則來描述，或由分子旋轉偏振光平面的方式來描述，並指定為右旋或左旋（即，分別被指定為(+)-或(-)-異構物）。手性化合物可以作為單獨的鏡像異構物或作為其混合物存在。含有相同比例的鏡像異構物之混合物被稱為「外消旋混合物」。





**【0186】** 「互變異構物」係指為特定化合物結構之可互換形式並且在氫原子和電子位移方面不同的化合物。因此，兩種結構可以藉由 $\pi$ 電子和原子（通常是H）之運動處於平衡。例如，烯醇和酮係互變異構物，因為它們藉由用酸或鹼處理而快速地相互轉化。互變異構之另一實例係苯基硝基甲烷之酸形式和硝基形式，該實例同樣地藉由用酸或鹼處理形成。

**【0187】** 互變異構形式可以與獲得目標化合物之最優化學反應性和生物活性相關。

**【0188】** 本揭露之化合物可以具有一或多個不對稱中心；因此，此類化合物可以作為單獨的(R)-或(S)-立體異構物或作為其混合物產生。

**【0189】** 除非另有說明，說明書和申請專利範圍中特定化合物之描述或命名旨在包括兩種單獨的鏡像異構物及其外消旋混合物或其他混合物。立體化學之測定方法和立體異構物之分離方法在本領域中係眾所周知的。

**【0190】** 某些實例含有描繪為絕對鏡像異構物之化學結構，但旨在指示未知組態的鏡像異構物純的物質。在該等情況下，在名稱中用(R\*)或(S\*)或(\*R)或(\*S)指示對應立構中心之絕對立體化學係未知的。因此，指定為(R\*)或(\*R)的化合物係指絕對組態為(R)或(S)的鏡像異構物純的化合物。在絕對立體化學已被證實的情況下，使用(R)和(S)命名結構。

【0191】符號  和  用於意指本文所示化學結構中相同的空間排列。類似地，符號  和  用於意指本文所示化學結構中相同的空間排列。

【0192】某些具有式 (I) 之化合物或具有式 (I) 之化合物之藥學上可接受的鹽可以作為溶劑合物獲得。溶劑合物包括由本揭露之化合物與一或多種溶劑在溶液中或以固體或晶體形式相互作用或錯合而形成的溶劑合物。在一些實施方式中，溶劑係水並且溶劑合物係水合物。

【0193】在本文中提及的化合物代表提及以下任一種：(a) 這樣的化合物之實際列舉形式，和 (b) 這樣的化合物在介質中之任何形式，在命名時即已考慮該化合物處於該介質中。例如，本文中對如R-COOH的化合物之提及涵蓋對例如以下任一項之提及：R-COOH<sub>(s)</sub>、R-COOH<sub>(sol)</sub>和R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub>。在此實例中，R-COOH<sub>(s)</sub>係指固體化合物，因為其可例如存在於片劑或一些其他固體藥物組成物或製劑中；R-COOH<sub>(sol)</sub>指化合物在溶劑中之非解離形式；而R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub>係指化合物在溶劑中之解離形式，如化合物在水性環境中之解離形式，無論這樣的解離形式係衍生自R-COOH、衍生自其鹽、或衍生自在所考慮的介質中解離後產生的R-COO<sup>-</sup>之任何其他實體。在另一實例中，如「將實體暴露於具有式R-COOH的化合物」之表達係指將該實體暴露於在進行這樣的暴露的介質中存在的化合物R-COOH之一或多種形式。在又另一實例中，如「使實體與具有式R-COOH的化合物反應」之表達係指，使 (a) (發生這樣的反應的介質中存在的一或多種化學相關形式的這樣的實體) 與 (b) (發生這樣的反應的介質中所存在的一或多種化學相關形式之化合物R-COOH) 反應。在這方面，如果這樣的實體例如處於水性環境中，應當理解，化合物R-COOH處於這樣的相同介質中，並且因此使該實體暴露於如R-COOH<sub>(aq)</sub>和/或R-COO<sup>-</sup><sub>(aq)</sub>種類的介質中，其中下標「(aq)」根據其在化學和生物化學中的常規含義代表「水性」。在該等命名實例中選擇了羧酸官能基；然而，這一選擇並不旨在作為限制，而其僅是說明。應當理解，可以根據其他

官能基提供類似的實例，包括但不限於羥基、鹼性氮成員（如在胺中的那些）、以及在含有化合物的介質中根據已知的方式相互作用或轉化的任何其他基團。此類相互作用和轉化包括但不限於解離、締合、互變異構、溶劑分解（包括水解）、溶劑化（包括水合）、質子化和去質子化。就此方面在本文中未進一步提供實例，這係因為該等在給定介質中的相互作用和轉化對於任何熟悉該項技術者係已知的。

**【0194】** 在另一實例中，藉由參考已知形成兩性離子的化合物，在本文中涵蓋兩性離子化合物，即使沒有以其兩性離子形式進行明確命名。如一或多種兩性離子及其同義詞一或多種兩性離子化合物等術語係IUPAC認可的標準名稱，這種名稱係眾所周知的，並且係定義的科學名稱的標準集之一部分。在這方面，名稱兩性離子被Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) 分子實體字組典分配了名稱標識CHEBI: 27369。如通常所熟知，兩性離子或兩性離子化合物係具有相反符號的形式單位電荷之中性化合物。有時，該等化合物參考術語「內鹽」。其他來源將該等化合物稱為「雙極離子」，雖然後面的術語被另一些其他來源認為是誤稱。作為一個具體實例，胺基乙酸（即胺基酸甘胺酸）具有式 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ ，並且在一些介質中（在這個情況下係在中性介質中）以兩性離子 $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ 的形式存在。兩性離子、兩性離子化合物、內鹽和雙極離子以該等術語之已知和充分確定含義落入本揭露之範圍內，在任何情形中熟悉該項技術者都應當如此理解。因為不必命名熟悉該項技術者會認識到的每一個實施方式，因此本文中沒有明確給出與本揭露之化合物相關的兩性離子化合物之結構。但是其係本揭露實施方式之一部分。在此方面，本文中沒有提供進一步的實例，因為在給定介質中導致給定化合物的各種形式之相互作用和轉化係任何熟悉該項技術者已知的。

**【0195】** 在本文中給出的任何式還旨在表示該等化合物之未標記形式以

及同位素標記形式。除了一或多個原子被具有選擇的原子質量或原子數的原子替換外，同位素標記的化合物具有本文所給出的式描述的結構。可以摻入本揭露之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯以及碘之同位素，如分別係 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{125}\text{I}$ 。此類同位素標記化合物可用於代謝研究（較佳的是使用 $^{14}\text{C}$ ）、反應動力學研究（使用例如氘（即， $\text{D}$ 或 $^2\text{H}$ ）；或氚（即， $\text{T}$ 或 $^3\text{H}$ ））、檢測或成像技術如正電子發射斷層攝影術（PET）或單光子發射電腦斷層掃描攝影術（SPECT），包括藥物或底物組織分佈測定，或用於患者之放射性治療。特別地， $^{18}\text{F}$ 或 $^{11}\text{C}$ 標記的化合物可以特別較佳的是用於PET或SPECT的研究。此外，用較重的同位素如氘（即， $^2\text{H}$ ）進行取代可以賦予由更好的代謝穩定性引起的某些治療優勢（例如，增加的體內半衰期或降低的劑量需求）。本揭露之同位素標記化合物通常可以藉由進行以下方案或實例中揭露的程序、以及以下所述藉由容易獲得的同位素標記試劑取代非同位素標記的試劑來製備。

**【0196】** 當涉及本文給出的任何式時，從指定變數之可能種類清單中進行的特定的部分之選擇並不旨在將在其他地方出現的該變數之種類限定為相同選擇。換言之，當變數出現不止一次時，除非另有說明，從指定列表中進行的種類選擇獨立於式中其他地方的相同變數之種類選擇。

**【0197】** 根據上述對賦值和命名進行的解釋性說明，應當理解，在本文中對設定的明確涉及（其中在化學性質上有意義和除非另有說明），暗示了獨立地涉及這樣的設定的實施方式，和涉及所明確涉及的設定的子集之每種可能實施方式。

**【0198】** 藉由關於取代基術語之第一實例，如果取代基 $\text{S}^1_{\text{實例}}$ 係 $\text{S}_1$ 和 $\text{S}_2$ 中的一個，並且取代基 $\text{S}^2_{\text{實例}}$ 係 $\text{S}_3$ 和 $\text{S}_4$ 中的一個，則該等分配係指根據以下選擇給出的本揭露之實施方式： $\text{S}^1_{\text{實例}}$ 係 $\text{S}_1$ 並且 $\text{S}^2_{\text{實例}}$ 係 $\text{S}_3$ ； $\text{S}^1_{\text{實例}}$ 係 $\text{S}_1$ 並且 $\text{S}^2_{\text{實例}}$ 係 $\text{S}_4$ ； $\text{S}^1_{\text{實例}}$ 係 $\text{S}_2$

並且 $S^2_{\text{實例係}S_3}$ ； $S^1_{\text{實例係}S_2}$ 並且 $S^2_{\text{實例係}S_4}$ ；以及此類選擇中每一個之等效物。為了簡潔起見，本文相應地使用較短的術語「 $S^1_{\text{實例係}S_1}$ 和 $S_2$ 中之一個，並且 $S^2_{\text{實例係}S_3}$ 和 $S_4$ 中之一個」，但並非以限制的方式。在通用術語中所述之以上關於取代基術語之第一實例旨在闡述各種在本文中所述之取代基賦值。本文中給出的用於取代基之上述規則在適用時延伸至如 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $G^4$ 、 $G^5$ 、 $G^6$ 、 $G^7$ 、 $G^8$ 、 $G^9$ 、 $G^{10}$ 、 $G^{11}$ 、 $n$ 、 $L$ 、 $R$ 、 $T$ 、 $Q$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$ 和 $Z$ 以及本文中使用的任何其他通用取代基符號之成員。

**【0199】** 此外，當將多於一種賦值給予任何成員或取代基時，本揭露之實施方式包含可以由所列舉的獨立採用的賦值及其等價賦值構成的各種組合。藉由關於取代基術語之第二實例，如果本文描述取代基 $S_{\text{實例係}S_1}$ 、 $S_2$ 和 $S_3$ 中之一個，則此列表係指本揭露之實施方式，其中 $S_{\text{實例係}S_1}$ ； $S_{\text{實例係}S_2}$ ； $S_{\text{實例係}S_3}$ ； $S_{\text{實例係}S_1}$ 和 $S_2$ 中之一個； $S_{\text{實例係}S_1}$ 和 $S_3$ 中之一個； $S_{\text{實例係}S_2}$ 和 $S_3$ 中之一個； $S_{\text{實例係}S_1}$ 、 $S_2$ 和 $S_3$ 中之一個；並且 $S_{\text{實例係}}$ 該等選擇中每一個之任何等效物。為了簡潔起見，本文相應地使用較短的術語「 $S_{\text{實例係}S_1}$ 、 $S_2$ 和 $S_3$ 中之一個」，但並非以限制的方式。在通用術語中所述之以上關於取代基術語之第二實例旨在闡述各種在本文中所述之取代基賦值。本文中給出的用於取代基之上述規則在適用時延伸至如 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $G^4$ 、 $G^5$ 、 $G^6$ 、 $G^7$ 、 $G^8$ 、 $G^9$ 、 $G^{10}$ 、 $G^{11}$ 、 $n$ 、 $L$ 、 $R$ 、 $T$ 、 $Q$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$ 和 $Z$ 以及本文中使用的任何其他通用取代基符號之成員。

**【0200】** 命名「 $C_{i:j}$ 」，其中 $j > i$ ，當本文中將其應用於一類取代基時，意指本揭露實施方式，其中從 $i$ 至 $j$ （包括 $i$ 和 $j$ ）的每一種數目的碳原子成員的獨立地實現。舉例來說，術語 $C_{1:6}$ 獨立地係指具有一個碳成員（ $C_1$ ）之實施方式、具有兩個碳成員（ $C_2$ ）之實施方式、具有三個碳成員（ $C_3$ ）之實施方式、具有四個碳成員（ $C_4$ ）之實施方式、具有五個碳成員（ $C_5$ ）之實施方式、以及具有六個碳成員（ $C_6$ ）之實施方式。

【0201】術語 $C_{n-m}$ 烷基係指脂族鏈，無論是直鏈還是支鏈，鏈中碳成員之總數 $N$ 滿足 $n \leq N \leq m$ ，其中 $m > n$ 。本文提及的任何二取代基旨在涵蓋各種附接可能性，只要允許多於一種的這類可能性。例如，提及二取代基-A-B-（其中 $A \neq B$ ）在本文中係指A附接到第一取代成員上以及B附接到第二取代成員上的這樣的二取代基，並且其也指A附接到第二取代成員上以及B附接到第一取代成員上的這樣的二取代基。

【0202】本揭露還包括具有式 (I) 之化合物之藥學上可接受的鹽，較佳的是上述那些和本文示例的特定化合物之鹽，以及使用此類鹽之治療方法。

【0203】術語「藥學上可接受的」意指由聯邦或州政府之監管機構或美國以外的國家之相應機構批准的或可批准的，或美國藥典中或其他公認藥典中列出的用於在動物（更特別地，在人中）中使用。

【0204】「藥學上可接受的鹽」旨在意指無毒的、生物學耐受的或以生物學適於投與至受試者的其他形式的由式 (I) 表示的化合物的游離酸或鹼之鹽。其應該具有親體化合物所需的藥理學活性。一般而言，參見，G.S.Paulekuhn,等人，「Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database [基於橙皮書數據庫分析的活性藥物成分鹽選擇趨勢]」, *J. Med. Chem.* [藥物化學雜誌], 2007, 50:6665-72；S.M.Berge,等人，「Pharmaceutical Salts [藥用鹽]」, *J Pharm Sci* . [藥物科學雜誌], 1977, 66:1-19，以及*Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use [藥用鹽、特性、選擇和使用手冊]*, Stahl和Wermuth編輯, Wiley-VCH和VHCA, 蘇黎世, 2002。藥學上可接受的鹽之實例係那些不具有過度毒性、刺激或過敏反應之藥理學有效且適於與患者組織接觸的鹽。具有式 (I) 之化合物可以具有足夠酸性的基團、足夠鹼性的基團或兩者的官能基，並且因此與多種無機鹼或有機鹼、以及無機酸和有機酸反應，以形成藥學上可接受的鹽。

【0205】如本文所用，術語「組成物」或「藥物組成物」係指本文提供的至少一種化合物與藥學上可接受的載體之混合物。藥物組成物有助於將化合物向患者或受試者投與。本領域存在多種投與化合物的技術，該等技術包括但不限於靜脈內、口服、氣霧劑、腸胃外、眼部、肺部和局部投與。

【0206】如本文所用，術語「藥學上可接受的載體」意指藥學上可接受的材料、組成物或載體，如液體或固體填充劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、稀釋劑、賦形劑、增稠劑、溶劑或囊封材料，該等材料涉及將本文提供的化合物在患者體內載運或輸送或載運或輸送到患者體內，使得它可以發揮預期功能。典型地，此類構建體從身體之一個器官或部分載運或輸送到身體之另一個器官或部分。每種載體在與配製物之其他成分（包括本文提供的化合物）相容且對患者無害的意義上必須是「可接受的」。可充當藥學上可接受的載體的材料之一些實例包括：糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；粉狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，如可可脂和栓劑蠟；油，如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；二醇，如丙二醇；多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；界面活性劑；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；以及藥物配製物中使用的其他無毒相容物質。如本文所用，「藥學上可接受的載體」還包括與本文提供的化合物之活性相容並對於患者來說在生理上係可接受的任何和所有的塗層劑、抗菌劑和抗真菌劑以及吸收延遲劑等。補充活性化合物也可以摻入組成物中。「藥學上可接受的載體」可以進一步包括本文提供的化合物之藥學上可接受的鹽。可以包括在本文提供的藥物組成物中的其他另外成分在本領域係已知的，並例如描述於Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學]（Genaro編輯，Mack

Publishing Co. [馬克出版公司], 1985, 伊斯頓, 賓夕法尼亞州), 將其藉由引用併入本文。

【0207】如本文所用，術語「穩定劑」係指能夠化學上抑制或阻止本文揭露的化合物的降解之聚合物。將穩定劑添加至化合物之配製物中用來改善化合物之化學和物理穩定性。

【0208】如本文所用，術語「片劑」表示可以藉由常規壓片製程將原料藥或其藥學上可接受的鹽與合適的賦形劑（例如，填充劑、崩散劑、潤滑劑、助流劑和/或界面活性劑）一起壓縮而產生的可口服投與的單劑量固體劑型。

【0209】如本文所用，術語「膠囊」係指其中藥物被封閉在硬質或軟質可溶容器或「殼」內之固體劑型。容器或殼可以由明膠、澱粉和/或其他合適的物質形成。

【0210】如本文所用，術語「有效量」、「藥學有效量」和「治療有效量」係指無毒但足夠提供期望的生物學結果之藥劑量。該結果可為疾病徵象、症狀或原因之減少或減輕，或任何其他期望的生物學系統變化。熟悉該項技術者使用常規實驗可以確定任何個體情況下的適當治療量。

【0211】如本文所用，「組合」、「治療組合」、「藥物組合」、或「組合產物」係指組合投與的非固定的組合或成套套組（kit of parts），其中在時間間隔內，可以同時或分開地獨立投與兩種或更多種治療劑，尤其是其中該等時間間隔允許組合夥伴物顯示協作的，例如協同的效應。

【0212】術語「調節劑」包括抑制劑和活化劑兩者，其中「抑制劑」係指降低、預防、滅活、脫敏或下調HBV組裝以及其他HBV核心蛋白功能之化合物，該等功能係HBV複製或感染顆粒生成所必需的。

【0213】如本文所用，術語「衣殼組裝調節劑」係指破壞或加速或抑制或阻礙或延遲或減少或修飾正常衣殼組裝（例如，在成熟期間）或正常衣殼拆卸



（例如，在感染期間）或擾動衣殼穩定性從而誘導異常的衣殼形態和功能之化合物。在一個實施方式中，衣殼組裝調節劑加速衣殼組裝或拆卸，從而誘導異常的衣殼形態。在另一個實施方式中，衣殼組裝調節劑與主要的衣殼組裝蛋白（CA）相互作用（例如在活性位點與其結合，在變構位點與其結合，修改和/或阻礙折疊等），從而破壞衣殼組裝或拆卸。在又另一個實施方式中，衣殼組裝調節劑引起CA之結構或功能（例如，CA組裝、拆卸、與底物結合、折疊成合適構象等的的能力）之擾動，這減弱了病毒感染性和/或對病毒係致命的。

**【0214】** 如本文所用，術語「治療（treatment或treating）」被定義為向患者應用或投與治療劑，即本揭露之化合物（單獨地或與另一種藥劑組合），或向來自患者的分離的組織或細胞系應用或投與治療劑（例如，用於診斷或離體應用），該患者患有HBV感染、有HBV感染之症狀或具有患上HBV感染之可能性，目的係治癒、痊癒、減輕、緩解、改變、補救、改善、改進或影響HBV感染、HBV感染之症狀或患上HBV感染之可能性。基於從藥物基因組學領域獲得的知識，此類治療可以特別定制或修改。

**【0215】** 如本文所用，術語「預防（prevent或prevention）」意指沒有障礙或疾病發展（如果沒有發生障礙或疾病）、或沒有進一步的障礙或疾病發展（如果已經患上了該障礙或疾病）。還考慮到了預防與障礙或疾病相關的一些或全部症狀之能力。

**【0216】** 如本文所用，術語「患者」、「個體」或「受試者」係指人或非人類哺乳動物。非人類哺乳動物包括例如家畜以及寵物，如綿羊、牛、豬、犬科動物、貓科動物和鼠科哺乳動物。較佳的是，該患者、受試者或個體係人。

**【0217】** 在根據本揭露之治療方法中，根據本揭露之有效量的藥劑被投與至患有或診斷為具有這樣的疾病、障礙或病症之受試者。「有效量」意指在需要這樣的治療的患者中對於指定的疾病、障礙或病症通常足以引起所需的治療

或預防益處之量或劑量。本揭露之化合物之有效量或劑量可以藉由常規方法確定，如建模、劑量遞增研究或臨床試驗，並且考慮常規因素，例如投與或藥物遞送之模式或途徑，化合物之藥物動力學，疾病、障礙或病症之嚴重程度和過程，受試者之先前或正在進行的治療，受試者之健康狀況和對藥物的響應，以及治療醫師之判斷。劑量之實例在每天每公斤受試者體重從約0.001至約200 mg 化合物的範圍內。化合物的劑量之實例係從約1 mg至約2,500 mg。

**【0218】** 一旦患者之疾病、障礙或病症出現改善，可調整劑量，用於預防性或維持性治療。例如，隨著症狀變化，投與的劑量或頻率或兩者可以減少至維持所需的治療或預防作用之水平。當然，如果症狀已經被減輕到適當的水平，治療可以停止。然而，在有任何症狀復發時，患者可能需要長期的間歇治療。

**【0219】** 可以根據揭露的方法進行治療的 HBV 感染包括 HBV 基因型 A、B、C、和/或 D 感染。然而，在一個實施方式中，所揭露的方法可以治療任何 HBV 基因型（「泛基因型（pan-genotypic）治療」）。可以使用本領域已知的方法進行 HBV 基因分型，例如 INNO-LIPA® HBV 基因分型（Innogenetics N.V. 公司，根特，比利時）。

**【0220】** 為了幫助本申請書之讀者，將說明書分隔為不同的段落或部分。該等分隔不應被視為一段或一部分之實質內容與另一段或另一部分之實質內容脫節。相反，本說明書涵蓋了可以考慮的各個部分、段落和句子之所有組合。

**【0221】** 本文引用的所有參考文獻之每一相關揭露內容均藉由引用具體併入。以下實例係藉由說明的方式而不是藉由限制的方式提供的。

## 實例

**【0222】** 現在將參考以下用於其一般製備的說明性合成方案和隨後的具體實例來描述可用於本揭露方法之示例性化合物。技術者將認識到，為了獲得

本文中的各種化合物，可以適當地選擇起始材料，使得最終所需的取代基將在有或沒有合適的保護下藉由反應方案而被攜帶以產生所需產物。可替代地，可能有必要或希望使用合適的基團代替最終所需的取代基，該合適的基團可藉由反應方案被攜帶並適當地被所需的取代基代替。除非另有說明，否則變數如上文參考式 (I) 所定義。反應可以在溶劑之熔點和回流溫度之間進行，較佳的是在 0°C 和溶劑之回流溫度之間進行。可以採用常規加熱或微波加熱來加熱反應。反應也可以在高於溶劑的正常回流溫度之密封壓力容器中進行。

**【0223】** 可使用熟悉該項技術者已知的方法將具有式 (I) 之化合物轉化為其相應鹽。例如，在如 Et<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THF、MeOH、氯仿或異丙醇等溶劑中用三氟乙酸、HCl 或檸檬酸處理具有式 (I) 之胺以提供相應的鹽形式。可替代地，藉由逆相 HPLC 純化條件，因此獲得三氟乙酸或甲酸鹽。從極性溶劑（包括極性溶劑之混合物和極性溶劑之水性混合物）或從非極性溶劑（包括非極性溶劑之混合物）中藉由重結晶以結晶形式獲得具有式 (I) 之化合物之藥學上可接受的鹽之結晶形式。

**【0224】** 當根據本揭露之化合物具有至少一個手性中心時，它們可相應地作為鏡像異構物存在。當化合物具有兩個或更多個手性中心時，它們可以另外以非鏡像異構物存在。應當理解，所有此類異構物及其混合物都涵蓋在本揭露之範圍內。

**【0225】** 表示為「立體異構物混合物」（指兩種或更多種立體異構物之混合物並且包括鏡像異構物、非鏡像異構物及其組合）之化合物藉由 SFC 拆分進行分離。

**【0226】** 可以藉由形式特異性合成或藉由拆分獲得單一形式（如單一鏡像異構物）的化合物。化合物可以作為各種形式之混合物可替代地獲得，如外消旋（1:1）或非外消旋（非 1:1）混合物。當獲得鏡像異構物之外消旋和非外消

旋混合物時，可使用熟悉該項技術者已知的常規分離方法分離單一鏡像異構物，如手性層析、重結晶、非鏡像異構物之鹽形成、衍生為非鏡像異構物之加合物、生物轉化、或酶轉化。當獲得區域異構物或非鏡像異構物之混合物時，適用情況下，可以使用常規方法（如層析法或結晶法）對單個的異構物進行分離。

## 1. 通用資訊

### 化學名稱

【0227】 使用化學軟體：ACD/ChemSketch生成化學名稱，並且化學名稱可以較佳的是遵循IUPAC規則。

### 用於LCMS方法之通用程序

【0228】 使用LC泵、二極體陣列（DAD）或UV檢測器以及如在對應的方法中所指定的柱進行高效液相層析法（HPLC）測量。

【0229】 將來自柱的流帶至配置有大氣壓離子源之質譜儀（MS）。設置調諧參數（例如掃描範圍、停留時間等）以便獲得允許鑒定化合物的標稱單一同位素分子量（MW）之離子在技術者之知識內。利用適當的軟體進行數據獲取。

【0230】 藉由實驗滯留時間（Rt）和離子描述化合物。如果未不同地指定，那麼報導的分子離子對應於 $[M+H]^+$ （質子化的分子）和/或 $[M-H]^-$ （去質子的分子）。在化合物不是直接可電離的情況下，指定加合物之類型（即 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等）。獲得的所有結果具有通常與所使用的方法相關的實驗不確定性。

【0231】 下文中，「SQD」意指單四極桿檢測器，「MSD」質量選擇檢測器，「RT」室溫，「BEH」橋接的乙基矽氧烷/二氧化矽雜合物，「DAD」二極體陣列檢測器，「HSS」高強度二氧化矽，「Q-ToF」四極飛行時間質譜儀，「CLND」化學發光氮檢測器，「ELSD」蒸發光掃描檢測器。

## NMR分析

【0232】  $^1\text{H}$  NMR譜記錄在a) Bruker DPX 400 MHz光譜儀上、或b) Bruker Avance 400 MHz光譜儀上、或c) Bruker Avance III 400 MHz光譜儀上、或d) Bruker Avance 600 MHz光譜儀上、或e) Bruker Avance NEO 400 MHz光譜儀上、或f) Bruker model AVIII 400光譜儀上、或g) ZKNJ BIXI-1 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz上、或h) Bruker AVANCE Neo 400 MHz上。

【0233】 除非另外說明，否則在環境溫度下記錄NMR譜。數據報告如下：在規模、積分、多重性（s = 單峰、d = 雙重峰、t = 三重峰、q = 四重峰、quin = 五重峰、sext = 六重峰、sept = 七重峰、m = 多重峰、b = 寬峰或它們的組合）方面，化學位移相對於TMS ( $\delta = 0$  ppm) 以百萬分率 (ppm) 為單位，偶合常數 $J$  以赫茲 (Hz) 為單位。

## MS分析

【0234】 除非另外指明，質譜在Shimadzu LCMS-2020 MSD或Agilent 1200/G6110A MSD上藉由在正模式下的電灑游離 (ESI) 獲得。

## 2. 縮寫

[表3]

$\mu\text{w}$	微波
ADDP	1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶
$\text{AlMe}_3$	三甲基鋁
aq.	水性
atm	大氣壓
$\text{Boc}_2\text{O}$	二碳酸二三級丁酯
BOC	三級丁氧基羰基

BODIPY	硼-二吡咯亞甲基
br	寬峰
CA	衣殼組裝
DAST	(二乙基胺基)三氟化硫
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
dd	雙二重峰
DEA	二乙胺
DIPE	二異丙醚
DIPEA/DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMF-DMA	二甲基甲醯胺-二甲基縮醛
DMSO	二甲亞砜
DNA	去氧核糖核酸
EDCI	<i>N</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳二亞胺鹽酸鹽
ESI	電灑游離
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
Et <sub>2</sub> O	乙醚 (ether/diethyl ether)
EtOAc/EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FCC	正相矽膠層析法
g	克

h/hr	小時
HBV	B型肝炎病毒
HOAc	乙酸
HPLC	高效液相層析法
Hz	赫茲
<i>i</i> -PrNH <sub>2</sub>	異丙胺
<i>i</i> -PrOH/IPA	異丙醇
KO <i>t</i> Bu	三級丁醇鉀
LAH	氫化鋁鋰
LCMS	液相層析質譜法
LHMDS, LiHMDS	雙(三甲矽)胺基鋰
M	莫耳
m	多重峰
MeCN/ACN	乙腈
MeOH	甲醇
mg	毫克
MHz	兆赫
min	分鐘
mL	毫升
μL	微升
mmol	毫莫耳
μmol	微莫耳
MS	質譜

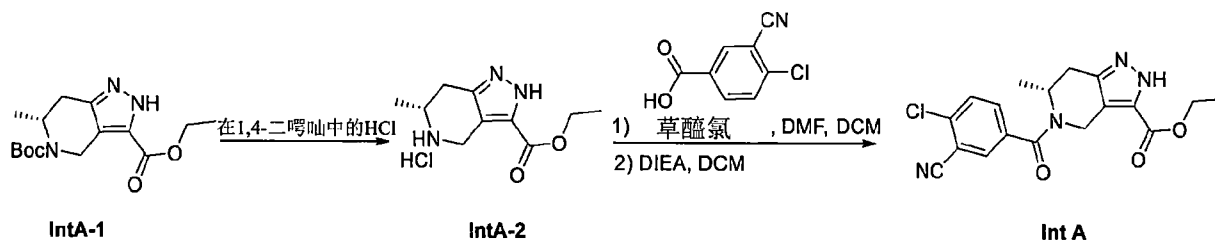
MsCl	三甲基苯氯 (mesityl chloride)
m/z	質荷比
N	正常
NaOAc/AcONa	乙酸鈉
NMR	核磁共振
o/n	過夜
PCR	聚合酶鏈反應
PE	石油醚
PMPA	9-(2-膦醯基-甲氧基丙基)腺嘌呤
ppm	百萬分率
ppt	沈澱物
Py	吡啶
RNA	核糖核酸
R <sub>t</sub>	滯留時間
rt	室溫
s	單峰
sat.	飽和的
SFC	超臨界流體層析法
t	三重峰
T <sub>3</sub> P	丙烷膦酸酐
TBAI	碘化四丁銨
TBD	1,5,7-三氮雜雙環[4.4.0]癸-5-烯
TBDPSCI	三級丁基二苯基氯矽烷



TBDPS	三級丁基二苯基甲矽烷基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
TLR	Toll樣受體
TNF	腫瘤壞死因子
V或體積	以毫升計的每克底物之溶劑體積
$\Delta$	在回流下加熱
Cbz	苄氧基羰基

## 實驗程序

### 中間體A



### 中間體A-2：

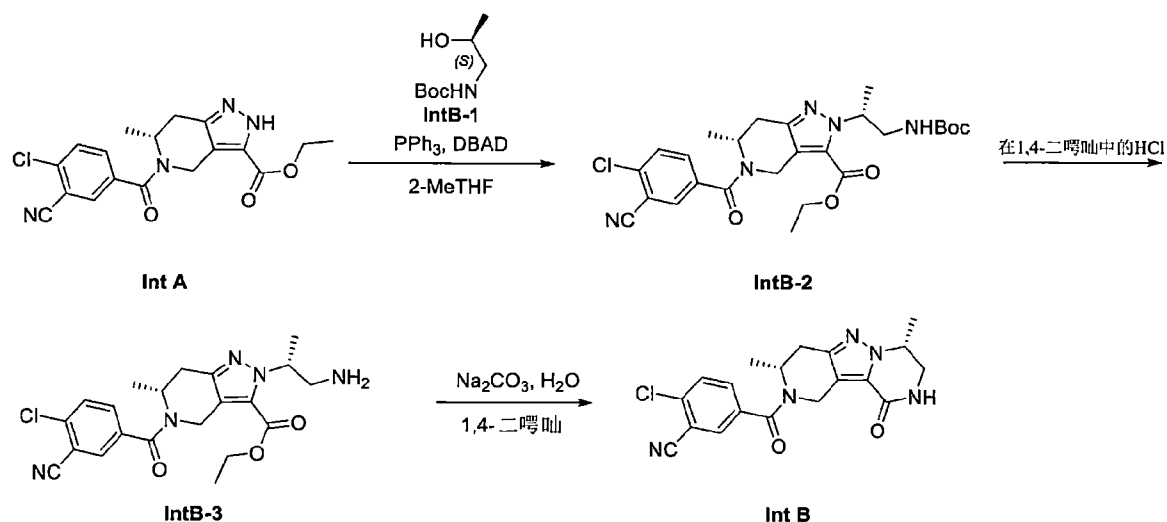
#### (R)-乙基 6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽

【0235】將(R)-5-三級丁基 3-乙基 6-甲基-6,7-二氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸酯Int A-1 (10.0 g, 100%純度, 32.3 mmol) 在於1,4-二噁啉中之4 M鹽酸 (100 mL) 中之混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌2小時。將混合物在減壓下濃縮, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (8.0 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%, 96%產率), 將其不經進一步純化。LC-MS (ESI):  $R_T = 0.5 \text{ min}$ ,  $C_{10}H_{15}N_3O_2$  之計算質量209.1,  $m/z$ 實測值210.2  $[M+H]^+$ 。

**中間體A****(R)-乙基 5-(4-氯-3-氨基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**

【0236】 在0°C，向4-氯-3-氨基苯甲酸（5.9 g，100%純度，32.5 mmol）在二氯甲烷（60 mL）中之混合物中逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺（235 mg，3.22 mmol）和草醯二氯（4 mL，47.3 mmol）。在室溫在氮氣氣氛下攪拌2小時後，混合物變得澄清直至沒有氣體逸出，然後在減壓下濃縮。將所得殘餘物和(R)-乙基 6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽**Int A-2**（8.0 g，95%純度，30.9 mmol）溶解於二氯甲烷（60 mL）中，在0°C逐滴添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（16 mL，96.8 mmol）。在攪拌1小時後，將混合物倒入水（60 mL）中並用1 M鹽酸水溶液調節至pH 5-6，用二氯甲烷（60 mL）萃取兩次。將合併的有機層在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由C18柱（乙腈: 水（+ 0.02%乙酸銨）= 10%至75%）純化，以得到呈黃色固體的標題化合物（9.3 g，90%純度，69.1%產率）。LC-MS（ESI）：R<sub>T</sub> = 1.38 min，C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之計算質量372.1，m/z 實測值373.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>）13.78 - 13.34 (m, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 5.49 - 5.15 (m, 1H), 4.63 - 4.06 (m, 4H), 3.16 (br s, 1H), 2.72 - 2.54 (m, 1H), 1.41 - 1.04 (m, 6H)。

**中間體B**



### 中間體B-2：

**(R)-乙基 2-((R)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**

【0237】 在室溫，向(R)-乙基 5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯Int A (400 mg, 90%純度, 0.97 mol)、(S)-三級丁基(2-羥丙基)胺基甲酸酯Int B-1 (260 mg, 1.48 mmol) 和三苯膦 (500 mg, 1.91 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加偶氮二甲酸二三級丁酯 (470 mg, 2.04 mmol)。在40°C攪拌10小時後，將反應混合物用水 (25 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 5%至100%) 純化，以得到粗品。將粗品藉由矽膠柱層析法 (石油醚：乙酸乙酯 = 1:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (465 mg, 由LCMS得到的純度為98%，89.0%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.71 min, C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>之計算質量529.2, m/z 實測值530.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 中間體B-3：

**(R)-乙基 2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫**

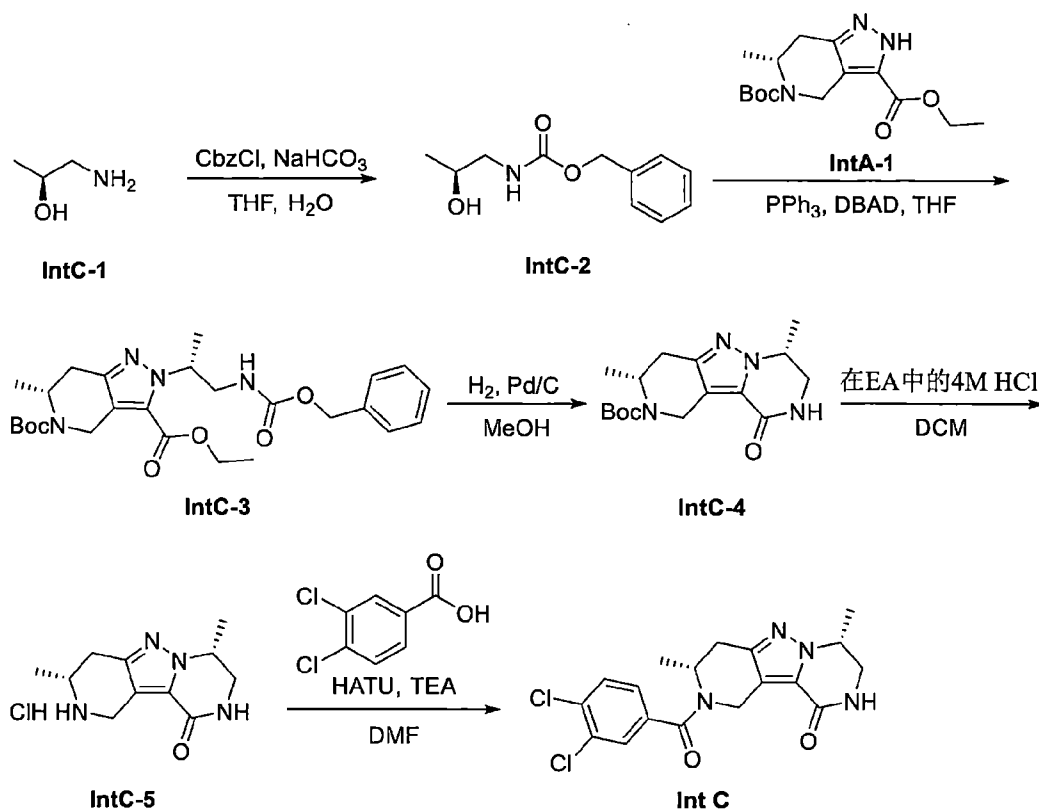
**-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽**

【0238】將(R)-乙基 2-((R)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯Int B-2 (465 mg, 98%純度, 0.86 mmol) 在於1,4-二噁吡中之4 M鹽酸 (5 mL) 中之溶液在室溫攪拌2小時。將混合物在減壓下濃縮, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (410 mg, 由LCMS得到的純度為97%, 99.2%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.58 \text{ min}$ ,  $C_{21}H_{24}ClN_5O_3$ 之計算質量429.2,  $m/z$ 實測值430.3  $[M+H]^+$ 。

**中間體B :****2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

【0239】在室溫, 向(R)-乙基 2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽Int B-3 (410 mg, 97%純度, 0.85 mmol) 在1,4-二噁吡 (2 mL) 中之溶液中添加飽和碳酸鈉水溶液 (2 mL)。在室溫攪拌3小時後, 將反應混合物用水 (10 mL) 淬滅, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (355 mg, 由LCMS得到的純度為91%, 98.7%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.42 \text{ min}$ ,  $C_{19}H_{18}ClN_5O_2$ 之計算質量383.1,  $m/z$ 實測值384.0  $[M+H]^+$ 。

**中間體C**



中間體C-2：

### (S)-苄基(2-羥丙基)胺基甲酸酯

【0240】在 $0^{\circ}\text{C}$ ，向(S)-(+)-1-胺基-2-丙醇Int C-1 (10.0 g, 100%純度, 133.1 mmol) 和碳酸氫鈉 (33.0 g, 393 mmol) 在四氫呋喃 (100 mL) 和水 (50 mL) 中之混合物中添加氯甲酸苄酯 (34.0 g, 199.3 mmol)。在室溫攪拌16小時後，將混合物倒入水 (100 mL) 中，用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取三次。將合併的有機層在減壓下濃縮，將所得殘餘物藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100: 1至1:1) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (25 g, 由 $^1\text{H NMR}$ 得到的純度為95%，85%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.26 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 之計算質量 209.1,  $m/z$ 實測值210.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.43 - 7.29 (m, 5H), 7.21 - 7.11(m, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 3H)。

中間體C-3：

**(R)-5-三級丁基 3-乙基 2-((R)-1-(((苄氧基)羰基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-6,7-二氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸酯**

【0241】 在0°C在氮氣氣氛下，向(S)-苄基 (2-羥丙基)胺基甲酸酯**Int C-2** (5.0 g, 95%純度, 22.7 mmol) 和(R)-5-三級丁基 3-乙基 6-甲基-6,7-二氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸酯**IntA-1** (8.8 g, 95%純度, 27.0 mmol) 在四氫呋喃 (75 mL) 中之混合物中添加三苯膦 (9.5 g, 36.2 mmol) 和偶氮二甲酸二三級丁酯 (8.3 g, 36.0 mmol)。在室溫在氮氣氣氛下攪拌3小時後，將混合物濃縮並將所得殘餘物藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷：甲醇 = 100：1至20：1) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (10.0 g, 由LCMS得到的純度為100%，88%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.84 min, C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>之計算質量500.3, m/z 實測值501.4 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間體C-4：**

**(3R,7R)-三級丁基 3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯**

【0242】 在室溫，向(R)-5-三級丁基 3-乙基 2-((R)-1-(((苄氧基)羰基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-6,7-二氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸酯**Int C-3** (18.0 g, 100%純度, 36.0 mmol) 在甲醇 (150 mL) 中之混合物中添加鈹碳 (2.88 g, 10%純度, 2.71 mmol)。在50°C和50 psi氮氣氣氛下攪拌16小時後，將混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷：甲醇 = 100：1至18：1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (12.0 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，94%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 4.91 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 16.0和6.0 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.44 - 1.42 (m, 12H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

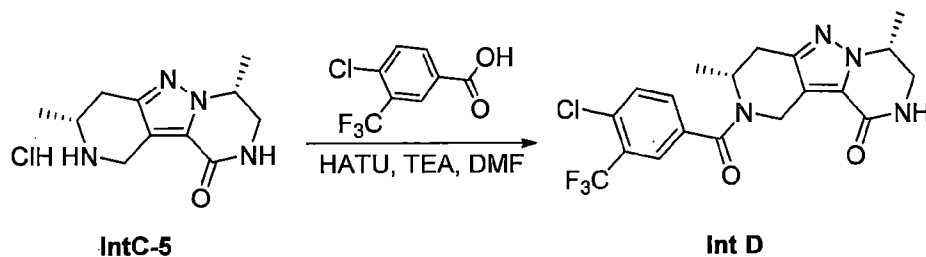
**中間體C-5：****(3R,7R)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮鹽酸鹽**

【0243】 在0°C，向(3R,7R)-三級丁基 3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯**Int C-4** (15 g, 95%純度, 0.044 mol) 在二氯甲烷 (100 mL) 中之溶液中添加在乙酸乙酯中之4 M鹽酸 (100 mL, 0.4 mol)。在室溫攪拌2小時後，將混合物在減壓下濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物 (11 g, 由LCMS得到的純度為100%, 96%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.34$  min,  $C_{11}H_{17}ClN_4O$ 之計算質量220.1,  $m/z$ 實測值221.1  $[M+H]^+$ 。

**中間體C：****(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0244】 向3,4-二氯苯甲酸 (10 g, 52.4 mmol), 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶陽離子-3-氧化物六氟磷酸鹽 (24 g, 65.5 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (100 mL) 中之溶液中添加(3R,7R)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮鹽酸鹽**Int C-5** (11 g, 100%純度, 42.8 mmol) 和三乙胺 (40 mL, 287 mmol)。在室溫攪拌16小時後，將混合物用水 (500 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (500 mL) 洗滌兩次，經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗品，將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷:乙酸乙酯 = 10:1至3:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (14.6 g, 由LCMS得到的純度為100%, 87%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.47$  min,  $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_2$ 之計算質量392.1,  $m/z$ 實測值393.1  $[M+H]^+$ 。

**中間體D**



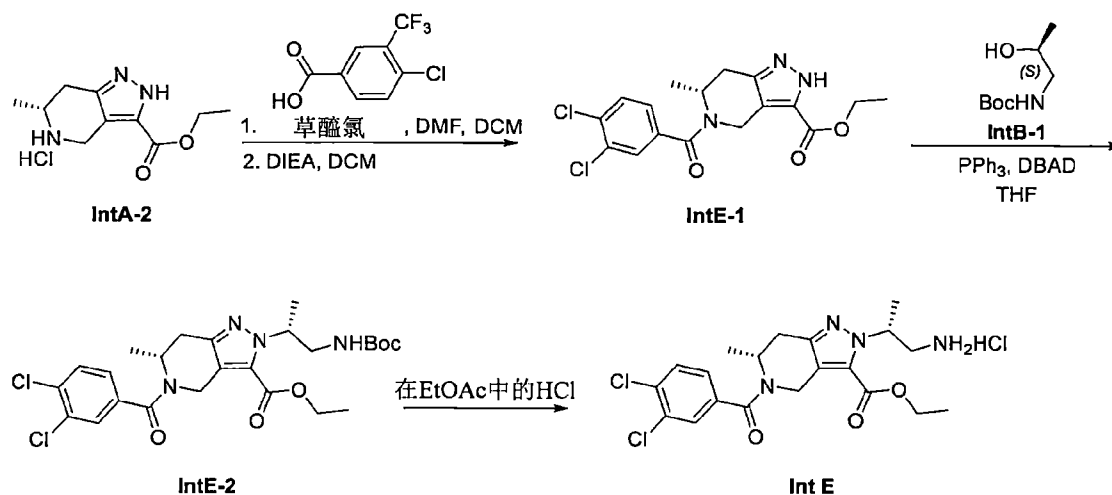
### 中間體D：

### (3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

**【0245】** 在0°C，向**IntC-5**（11.0 g，90%純度，38.6 mmol）和4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸（13.0 g，57.9 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（200 mL）中之溶液中添加三乙胺（25 mL，193 mmol）和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎊六氟磷酸鹽（25.0 g，65.8 mmol）。在室溫攪拌1小時後，將混合物用0.5 M鹽酸水溶液酸化至pH = 6並用乙酸乙酯（100 mL）萃取兩次。將合併的有機層用水（100 mL）洗滌三次並用鹽水（100 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 2：1至1：3）純化，以得到呈黃色固體的標題化合物（18.0 g，由LCMS得到的純度為90%，98%產率）。LC-MS（ESI）：R<sub>T</sub> = 1.50 min，C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>之計算質量426.1，m/z實測值427.0 [M+H]<sup>+</sup>。

### 中間體E





中間體E-1：

乙基 (R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0246】 在 0°C 在氮氣氣氛下，向 3,4-二氯苯甲酸（5.62 g，29.4 mmol）和 N,N-二甲基甲醯胺（5 滴，3.35 mmol）在二氯甲烷（200 mL）中之溶液中逐滴添加草酰氯（3.73 mL，44.1 mmol）。然後將混合物升溫至室溫並攪拌 3 小時。反應完成後，將混合物在減壓下濃縮，以得到粗產物。在 0°C，向粗混合物和(R)-乙基 6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽 IntA-2（7.15 g，29.1 mmol）在二氯甲烷（200 mL）中之溶液中逐滴添加 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（14.6 mL，88.3 mmol），然後將混合物在室溫攪拌過夜。反應完成後，將溶劑在減壓下除去，以得到棕色殘餘物，將其藉由二氧化矽柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 1：1）純化，以得到呈白色固體的標題化合物（8.75 g，98%純度，76%產率）。

中間體E-2：

乙基 (R)-2-((R)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0247】 在 0°C 在氮氣氣氛下，向乙基 (R)-2,5-雙(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲

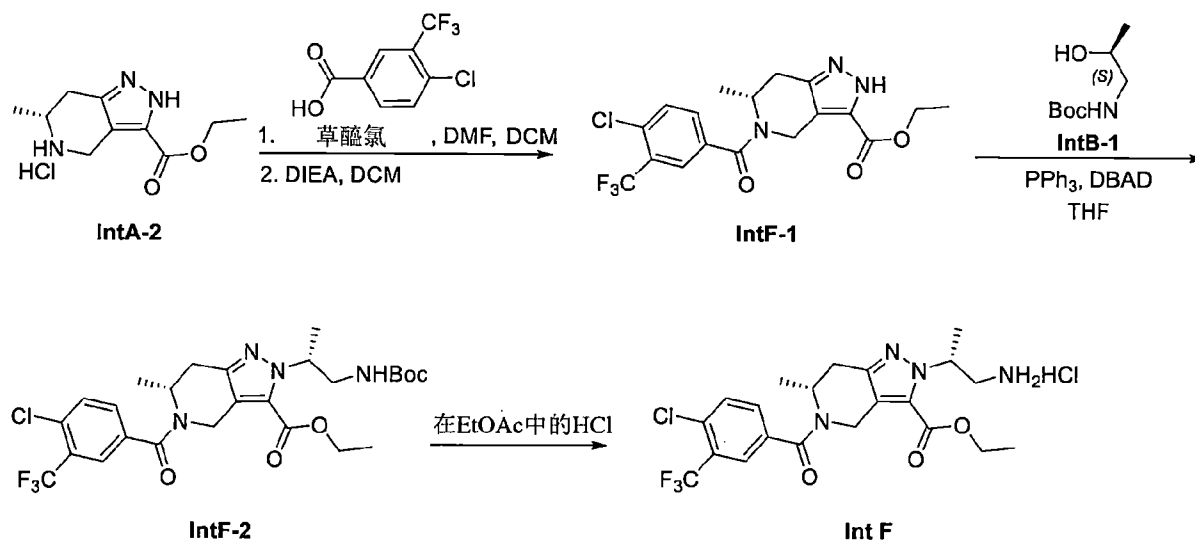
基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**IntE-1** (9.10 g, 90%純度, 21.4 mmol) 和三級丁基 (S)-(2-羥丙基)胺基甲酸酯**IntB-1** (5.63 g, 80%純度, 25.7 mmol) 在四氫呋喃 (100 mL) 中之混合物中分批添加三苯膦 (11.2 g, 42.7 mmol) 和(E)-二-三級丁基 二氮烯-1,2-二甲酸酯 (12.3 g, 53.4 mmol)。在室溫在氮氣氣氛下攪拌過夜後, 將混合物濃縮並將所得殘餘物藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 丙酮 = 5:1至2:1) 純化, 以得到呈白色固體的所需產物 (11.8 g, 由LCMS得到的純度為90%, 92%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.79$  min,  $C_{25}H_{32}Cl_2N_4O_5$ 之計算質量538.2,  $m/z$ 實測值539.1  $[M+H]^+$ 。

#### 中間體E :

**乙基 (R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽**

【0248】 在0°C, 向乙基 (R)-2-((R)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**IntE-2** (11.8 g, 90%純度, 19.7 mmol) 在乙酸乙酯 (50 mL) 中之溶液中添加在乙酸乙酯中之4 M鹽酸 (50 mL)。在室溫攪拌1小時後, 將混合物濃縮, 以得到呈白色固體的標題化合物 (10.7 g, 由LCMS得到的純度為90%, 95%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.58$  min,  $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O_3$ 之計算質量438.1,  $m/z$ 實測值439.0  $[M+H]^+$ 。

#### 中間體F



### 中間體F-1：

乙基 (R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0249】 在0°C，向4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸（11 g，49.0 mmol）在二氯甲烷（100 mL）中之溶液中逐滴添加草醯二氯（9.2 g，72.5 mmol）和N,N-二甲基甲醯胺（460 mg，6.29 mmol）。在25°C攪拌1小時後，將混合物濃縮並溶解於二氯甲烷（100 mL）中，然後添加到(R)-乙基 6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽IntA-2（11.9 g，100%純度，48.4 mmol）在二氯甲烷（100 mL）中之溶液中。將所得混合物在0°C攪拌15分鐘，隨後在0°C逐滴添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（25 g，193 mmol）。將混合物在25°C攪拌3小時，然後倒入水（200 mL）中，用二氯甲烷（200 mL）萃取兩次。將合併的有機層濃縮。將殘餘物用乙醇（200 mL）溶解並添加碳酸鉀（16 g，116 mmol）。將混合物在25°C攪拌3小時。將反應混合物倒入水（200 mL）中，用二氯甲烷（200 mL）萃取兩次。將合併的有機層濃縮，以得到呈白色固體的所需產物（19 g，由LCMS得到的純度為100%，93%產率）。LC-MS（ESI）：R<sub>T</sub> = 1.50 min，C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>之計算質量415.1，m/z實測值415.9。[M+H]<sup>+</sup>。

## 中間體F-2：

乙基 (R)-2-((R)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

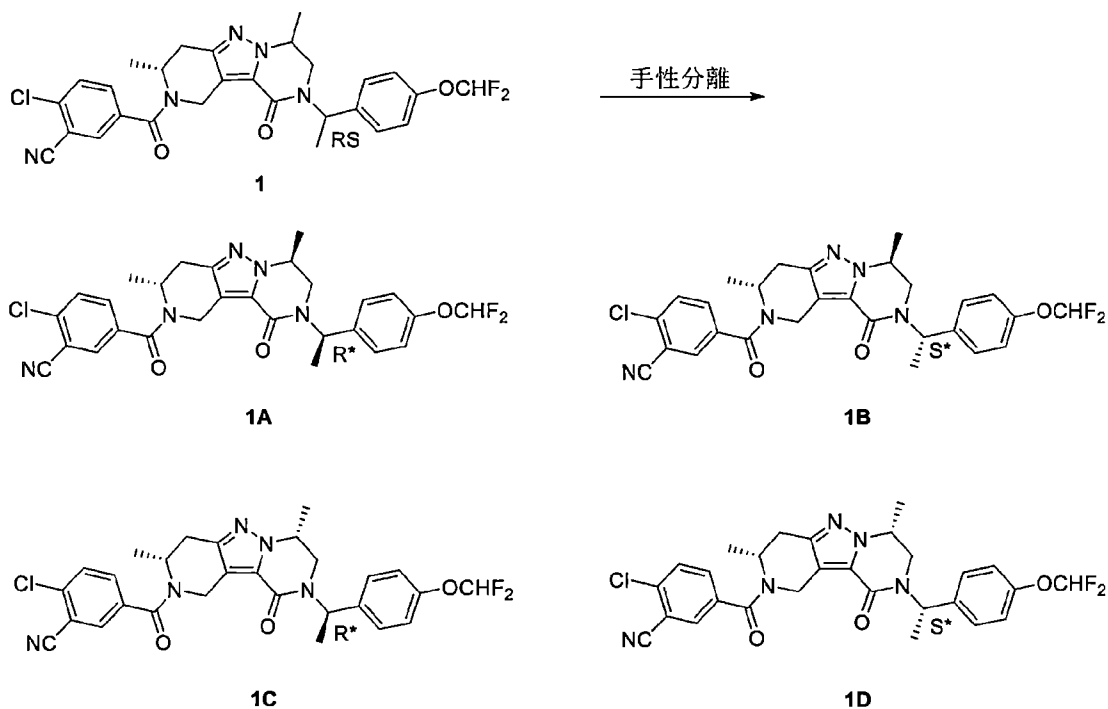
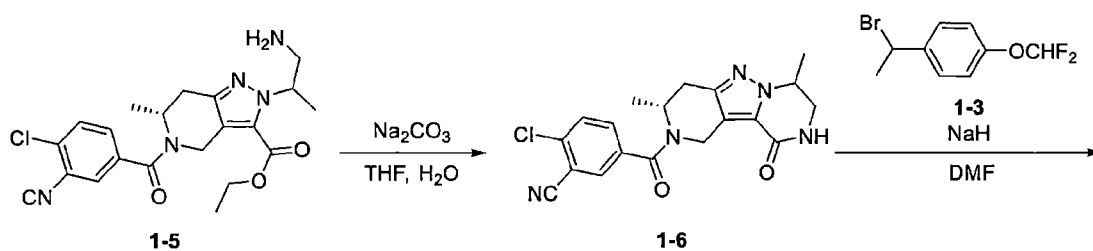
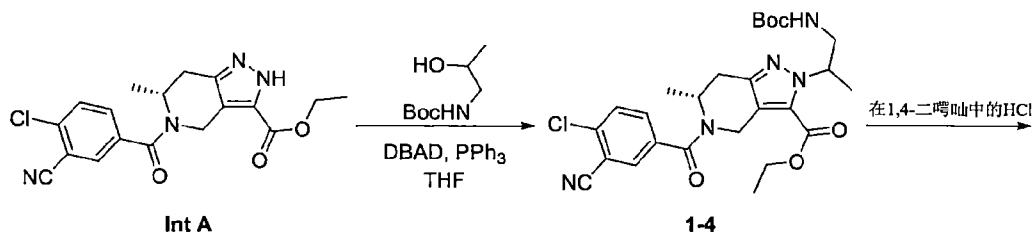
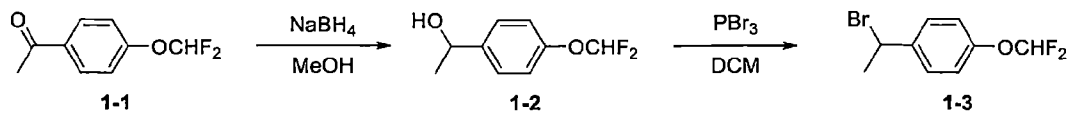
【0250】 在0°C在氮氣氣氛下，向乙基 (R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯IntF-1 (9.10 g, 95%純度, 20.8 mmol) 和三級丁基 (S)-(2-羥丙基)胺基甲酸酯IntB-1 (5.47 g, 80%純度, 25.0 mmol) 在四氫呋喃 (100 mL) 中之混合物中分批添加三苯膦 (10.9 g, 41.6 mmol) 和偶氮二甲酸二三級丁酯 (12.0 g, 52.1 mmol)。在室溫在氮氣氣氛下攪拌過夜後，將混合物濃縮並將所得殘餘物藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1 至 1:1) 純化，以得到呈白色固體的所需產物 (11.5 g, 由LCMS得到的純度為90%，87%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.86$  min,  $C_{26}H_{32}ClF_3N_4O_5$  之計算質量572.2,  $m/z$  實測值573.0  $[M+H]^+$ 。

## 中間體F：

乙基 (R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽

【0251】 在0°C，向乙基 (R)-2-((R)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯IntF-3 (23.0 g, 90%純度, 36.1 mmol) 在乙酸乙酯 (100 mL) 中之溶液中添加在乙酸乙酯中之4 M鹽酸 (100 mL)。在室溫攪拌1小時後，將混合物濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物 (20.0 g, 由LCMS得到的純度為90%，98%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.70$  min,  $C_{21}H_{24}ClF_3N_4O_3$  之計算質量472.1,  $m/z$  實測值473.3  $[M+H]^+$ 。

## 化合物1A、1B、1C和1D



中間體1-2：

### 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙醇

【0252】 在0°C，向1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酮1-1 (5.0 g, 26.9 mmol) 在甲醇 (50 mL) 中之溶液中緩慢添加硼氫化鈉 (3.0 g, 79.3 mmol)。在室溫攪

拌三小時後，將反應用丙酮（50 mL）逐滴淬滅並濃縮，以得到殘餘物，將其溶解於乙酸乙酯（50 mL）中並用鹽水（50 mL）洗滌兩次，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈無色油狀物的標題化合物（5.3 g，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，94%產率）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.49 (t,  $J = 73.6$  Hz, 1H), 4.90 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

中間體1-3：

### 1-(1-溴乙基)-4-(二氟甲氧基)苯

【0253】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙醇**1-2**（500 mg，90%純度，2.39 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中之溶液中緩慢添加溴化磷(III)（650 mg，2.40 mmol）。在室溫攪拌2小時後，將反應混合物倒入冰水（20 mL）中並用二氯甲烷（30 mL）萃取兩次。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉溶液（50 mL）洗滌兩次並用鹽水（50 mL）洗滌兩次，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈無色油狀物的標題化合物（590 mg，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為95%，93%產率）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.51 (t,  $J = 73.6$  Hz, 1H), 5.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

中間體1-4：

### (6R)-乙基 2-(1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0254】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向(R)-乙基 5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**Int A**（900 mg，95%純度，2.29 mmol）和三級丁基(2-羥丙基)胺基甲酸酯（1.6 g，9.13 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中之溶液中添加三苯膦（1.1 g，4.19 mmol），隨後添加(E)-二-三級丁基二氮烯-1,2-二甲

酸酯 (940 mg, 4.08 mmol)。在50°C攪拌2小時後，將混合物濃縮並用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (25 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 55%至60%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (1.1 g, 94%純度, 85%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.70 min, C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>之計算質量529.2, m/z實測值530.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體1-5 :

**(6R)-乙基 2-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**

【0255】 將(6R)-乙基 2-(1-((三級丁氧基羰基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**1-4** (1.1 g, 94%純度, 0.195 mmol) 在於1,4-二噁吡啶中之4 M鹽酸 (15 mL) 中之溶液在室溫攪拌2小時。將混合物在減壓下濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物 (900 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 98.9%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.53 min, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量429.2, m/z實測值430.1 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體1-6 :

**2-氯-5-((3R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

【0256】 在0°C, 向(6R)-乙基 2-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽**1-5** (900 mg, 100%純度, 1.93 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL) 和水 (10 mL) 中之溶液中添加碳酸鈉 (1.3 g, 12.3 mmol)。在0°C攪拌3小時後，將混合物倒入水 (30 mL) 中並用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 55%至60%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (700 mg, 100%純度, 94.5%產率)。LC-MS (ESI) :

$R_T = 1.41 \text{ min}$ ， $C_{19}H_{18}ClN_5O_2$ 之計算質量383.1， $m/z$ 實測值384.0  $[M+H]^+$ 。

化合物1：

**2-氯-5-((3R)-9-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

【0257】在 $0^\circ\text{C}$ ，向2-氯-5-((3R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**1-6** (700 mg，100%純度，1.73 mmol) 在無水N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中緩慢添加在礦物油中之60%氫化鈉 (200 mg，60%純度，5 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌20分鐘後，逐滴添加5-(溴甲基)苯并[c][1,2,5]噁二唑**1-3** (1.3 g，5.18 mmol) 並將混合物在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌2小時。將反應混合物用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 50%至60%) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (800 mg，100%純度，79.2%產率)。LC-MS (ESI)： $R_T = 1.67 \text{ min}$ ， $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_3$ 之計算質量553.2， $m/z$ 實測值553.9  $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 6.51 (t,  $J = 73.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.11 - 5.23 (m, 2H), 4.88 - 4.14 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 2.94 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 3H), 1.53 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H), 1.35 - 1.22 (m, 3H)。 $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -81.13。

化合物1A、1B、1C和1D：

**2-氯-5-((3R,7S\*)-9-((R\*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (1A)，**

**2-氯-5-((3R,7S\*)-9-((S\*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (1B)，**

**2-氯-5-((3R,7R\*)-9-((R\*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基**



-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (**1C**) 和 2-氯-5-((3R,7R\*)-9-((S\*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (**1D**)

【0258】 將2-氯-5-((3R)-9-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈之外消旋物**1** (850 mg, 100%純度, 1.44 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IG 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: MeOH : DCM = 80 : 20, 以30 g/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的粗品碎片**I** (600 mg, 94%純度, 70.5%產率) 和呈白色固體的標題化合物**1D** (103.2 mg, 98.3%純度, 12.3%產率, 99.9%立體純)。將碎片**I** (600 mg, 94%純度, 1.02 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IB 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: Hex: EtOH = 75 : 25, 以30 g/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**1A** (68.6 mg, 99.7%純度, 12.2%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的粗品碎片**II** (300 mg, 100%純度, 53.2%產率)。將碎片**II** (300 mg, 100%純度, 0.542 mmol) 藉由手性製備型SFC (柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: CO<sub>2</sub>: EtOH = 60 : 40, 以60 g/min; 柱溫: 40°C; 波長: 214 nm, 背壓: 100巴) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**1B** (66.0 mg, 99.8%純度, 22.0%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**1C** (82.2 mg, 99.2%純度, 27.2%產率, 100%立體純)。

**1A** :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.528$  min, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量553.2, m/z實測值554.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析(柱: Chiralpak IB 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 75 : 25, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm, 背壓,  $R_T = 8.569$  min)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H),

7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.51 (t,  $J = 73.2$  Hz, 1H), 6.14 - 5.32 (m, 2H), 4.81 - 4.35 (m, 3H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 3H), 1.28 (s, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 81.17。

**1B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.304$  min, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量553.2,  $m/z$ 實測值554.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析(柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: CO<sub>2</sub>: EtOH = 60:40, 以3.0 g/min; 柱溫: 40°C; 波長: 214 nm, 背壓: 100巴, 背壓,  $R_T = 7.95$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.52 (t,  $J = 73.6$  Hz, 1H), 6.11 - 5.32 (m, 2H), 4.78 - 4.20 (m, 3H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.17 - 2.96 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 1.62 - 1.57 (m, 3H), 1.53 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 81.11。

**1C :**

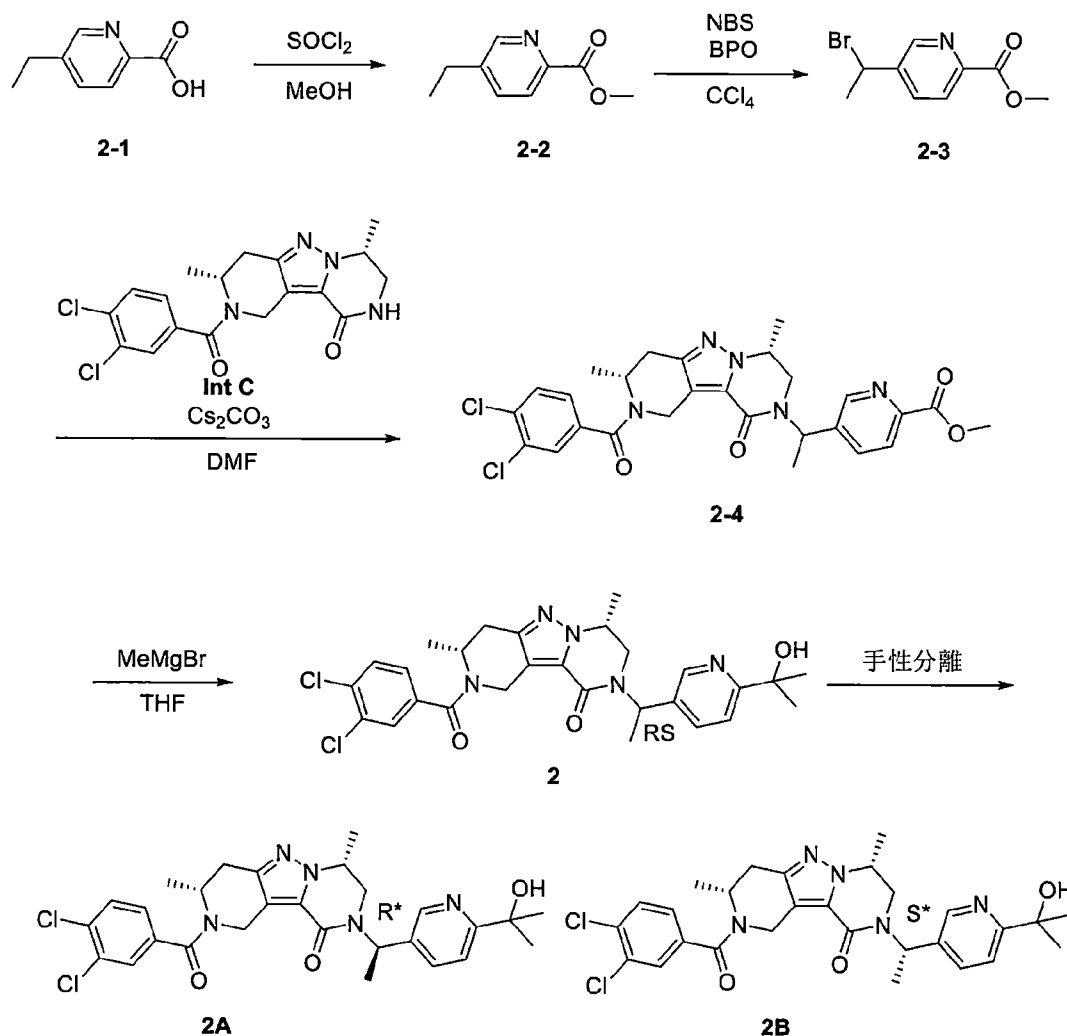
LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.206$  min, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量553.2,  $m/z$ 實測值554.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析(柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: CO<sub>2</sub>: EtOH = 60:40, 以3.0 g/min; 柱溫: 40°C; 波長: 214 nm, 背壓: 100巴, 背壓,  $R_T = 11.07$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.51 (t,  $J = 73.6$  Hz, 1H), 6.10 - 5.31 (m, 2H), 4.87 - 4.29 (m, 3H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 81.15。

**1D :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.282$  min, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量553.2,  $m/z$ 實測值554.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析(柱: Chiralpak IG 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH: DCM = 80:20, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm, 背壓,  $R_T = 9.076$  min)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.51 (t,  $J = 73.6$  Hz, 1H), 6.11 - 5.23 (m, 2H), 4.88 - 4.14 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 2.94 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 3H), 1.53 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -81.1

### 化合物2A和2B



### 中間體2-2：

#### 甲基 5-乙基吡啶甲酸酯

**[0259]** 在 $0^\circ\text{C}$ ，向5-乙基吡啶甲酸**2-1** (500 mg, 100%純度, 3.31 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加二氯化硫 (2.0 mL)。在 $70^\circ\text{C}$ 在氮氣氣氛下攪拌16小時後，將反應冷卻至室溫。添加水 (1 mL) 並將所得混合物在減壓下濃

縮，然後藉由純化的C18（乙腈：水（+ 0.02%乙酸銨）= 5%至50%）純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物（330 mg，100%純度，60%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.34$  min， $C_9H_{11}NO_2$ 之計算質量165.1， $m/z$ 實測值166.1  $[M+H]^+$ 。

中間體2-3：

#### 甲基 5-(1-溴乙基)吡啶甲酸酯

【0260】 在室溫，向甲基 5-乙基吡啶甲酸酯**2-2**（310 mg，100%純度，1.88 mmol）在四氯化碳（10 mL）中之溶液中添加N-溴代琥珀醯亞胺（350 mg，1.97 mmol），隨後在室溫添加過氧化苯甲醯（113 mg，75%純度，0.350 mmol）。在75°C在氮氣氣氛下攪拌3小時後，使反應混合物冷卻至室溫，並且添加水（20 mL），隨後用二氯甲烷（3 \* 20 mL）萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18（乙腈：水（+ 0.02%乙酸銨）= 5%至60%）純化，以得到呈無色油狀物的標題產物（390 mg，由LCMS得到的純度為100%，85%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.42$  min， $C_9H_{10}BrNO_2$ 之計算質量243.0， $m/z$ 實測值244.0  $[M+H]^+$ 。

中間體2-4：

#### 甲基 5-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)吡啶甲酸酯

【0261】 在室溫，向甲基 5-(1-溴乙基)吡啶甲酸酯**2-3**（4 25 mg，100%純度，1.74 mmol）和(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C**（630 mg，95%純度，1.52 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（10 mL）中之混合物中添加碳酸銨（250 mg，0.767 mmol）。在40°C在氮氣氣氛下攪拌10小時後，添加水（15 mL）。將所得混合物用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次。將合併的有機層在減壓下濃縮，將所得殘餘物藉由C18（乙腈：水（+ 0.02%乙酸銨）= 5%至65%）純化，以得到呈白色固體的標題產物（700 mg，由LCMS得到的純度為100%，83%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.50$

min,  $C_{27}H_{27}Cl_2N_5O_4$ 之計算質量555.1,  $m/z$ 實測值556.3  $[M+H]^+$ 。

化合物2:

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0262】在 $0^\circ\text{C}$ 在氮氣氣氛下，向甲基 5-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)吡啶甲酸酯**2-4** (610 mg, 98.2%純度, 0.74 mmol) 在四氫呋喃 (1 mL) 中之溶液中添加甲基溴化鎂 (1.0 M, 在四氫呋喃中, 0.8 mL, 0.8 mmol)。將所得混合物升溫至 $20^\circ\text{C}$ 並攪拌13小時。將反應混合物用飽和氯化銨溶液 (10 mL) 淬滅，用乙酸鹽 (10 mL) 萃取三次，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由製備型TLC (乙酸乙酯) 純化，以得到呈白色固體的標題產物 (40 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 40%產率)。LC-MS (ESI):  $R_T = 1.45$  min,  $C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_3$ 之計算質量555.2,  $m/z$ 實測值556.3  $[M+H]^+$ 。

化合物**2A**和**2B**:

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (2A)** 和  
**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (2B)**

【0263】將**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**之外消旋物**2** (160 mg, 87%純度, 0.744 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離方法: 柱: Chiralpak IE,  $5\ \mu\text{m}$   $30 \times 250$  mm; 流動相: MeOH: EtOH: DEA = 50: 50: 0.2, 以60 mL/min; 柱溫:  $30^\circ\text{C}$ ; 波長: 254 nm, 背壓: 100巴) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**2A** (47.5 mg, 98.9%純度, 34%產率, 100%立體

純) 和呈白色固體的標題化合物**2B** (39.0 mg, 99.5%純度, 28%產率, 99.9%立體純)。

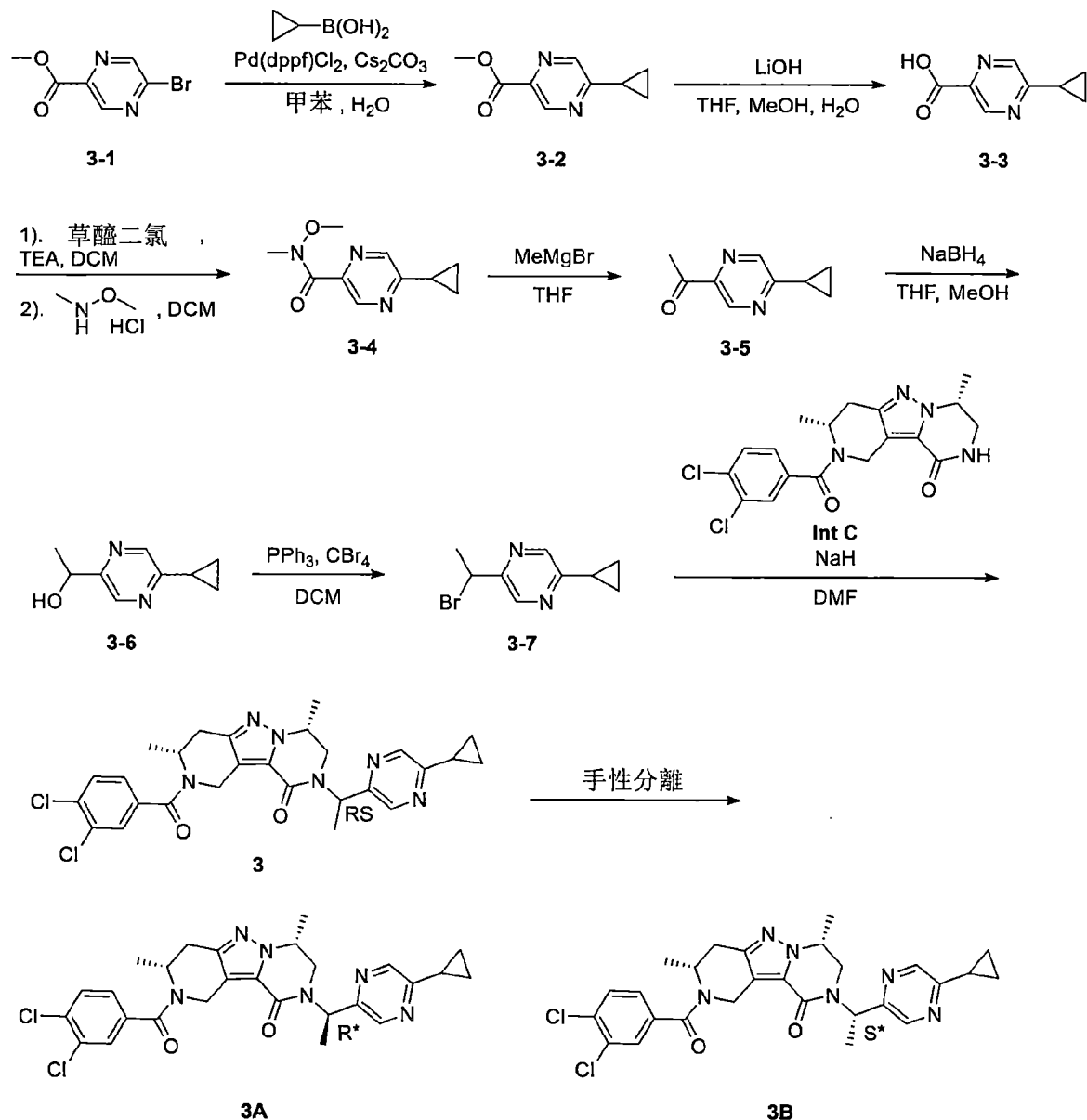
**2A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.021$  min,  $C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_3$ 之計算質量555.2,  $m/z$ 實測值556.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Superchiral IE,  $5\ \mu m$   $4.6 * 250$  mm; 流動相: MeOH : EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2, 以1 mL/min; 溫度:  $30^\circ C$ ; 波長: 254 nm, 背壓: 100巴;  $R_T = 8.395$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.74 - 5.33 (m, 1H), 4.88 - 4.31 (m, 4H), 3.64 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.66 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 9H), 1.35 - 1.22 (m, 6H)。

**2B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.056$  min,  $C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_3$ 之計算質量555.2,  $m/z$ 實測值556.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Superchiral IE,  $5\ \mu m$   $4.6 * 250$  mm; 流動相: MeOH : EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2, 以1 mL/min; 溫度:  $30^\circ C$ ; 波長: 254 nm, 背壓: 100巴;  $R_T = 8.395$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.82 - 5.28 (m, 1H), 4.94 - 4.21 (m, 4H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.17 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 1.64 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.58 - 1.55 (m, 9H), 1.33 - 1.21 (m, 3H)。

**化合物3A和3B**



中間體3-2：

甲基 5-環丙基吡啶-2-甲酸酯

【0264】將甲基 5-溴吡啶-2-甲酸酯 **3-1** (5.00 g, 23.1 mol)、環丙基硼酸 (5 g, 58.2 mol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II) (2.00 g, 2.73 mmol) 和碳酸鈉 (20 g, 61.4 mmol) 在甲苯 (100 mL) 和水 (5 mL) 中之溶液在 100°C 在氮氣氣氛下攪拌 4 小時。將混合物冷卻至室溫，並且用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將所得混合物濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 6 - 1 : 3) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (3.50 g, 由  $^1\text{H NMR}$  得到的純度為 90%, 77% 產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.185$  min,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  之計算質量 178.1,  $m/z$  實測值 179.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.77 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 1.19 - 1.15 (m, 2H), 1.08 - 1.04 (m, 2H)。

中間體3-3 :

### 5-環丙基吡啶-2-甲酸

【0265】 在  $0^\circ\text{C}$ ，向甲基 5-環丙基吡啶-2-甲酸酯3-2 (3.80 g, 90% 純度, 19.2 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL)、甲醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 中之混合物中添加氫氧化鋰水合物 (950 mg, 22.639 mmol)。添加後，將混合物在  $25^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時。然後添加水 (10 mL)，用 1 N 鹽酸溶液調節 pH 至 4-5。將混合物用二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物 (3.00 g, 由 LCMS 得到的純度為 98%, 93% 產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.457$  min,  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$  之計算質量 164.1,  $m/z$  實測值 165.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體3-4 :

### 5-環丙基-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲醯胺

【0266】 在  $0^\circ\text{C}$ ，向 5-環丙基吡啶-2-甲酸3-3 (3.00 g, 98% 純度, 17.9 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中之混合物中添加草醯二氯 (4.6 g, 36.2 mmol)。添加後，將混合物在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時，然後將反應混合物濃縮，以得到殘餘物。在  $0^\circ\text{C}$ ，向 N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽 (3.5 g, 35.9 mmol) 在二氯甲烷 (40 mL) 中之混合物中添加殘餘物 (在二氯甲烷 20 mL 中)，持續 30 分鐘，將反應混合物用水 (30 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (100 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，並且經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到化合物，將其藉由



C18柱（乙腈：水（0.1%碳酸氫銨）=5%至80%）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（3.40 g，由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%，87%產率）。LC-MS（ESI）：  
 $R_T = 1.306 \text{ min}$ ， $C_{10}H_{13}N_3O_2$ 之計算質量207.1， $m/z$ 實測值208.1  $[M+H]^+$ 。

中間體3-5：

#### 1-(5-環丙基吡啶-2-基)乙酮

【0267】 在0°C，向5-環丙基-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲醯胺3-4（3.4 g，95%純度，15.59 mmol）在四氫呋喃（30 mL）中之溶液中添加甲基溴化鎂（34 mL，34 mmol）。在0°C攪拌2小時後，將反應混合物用飽和氯化銨水溶液（100 mL）淬滅並用乙酸乙酯（100 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌兩次，經 $Na_2SO_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物（2.4 g，由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%，90%產率）。LC-MS（ESI）：  
 $R_T = 1.223 \text{ min}$ ， $C_9H_{10}N_2O$ 之計算質量162.1， $m/z$ 實測值163.1  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$  8.92 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.75 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 2.61 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 1.18 - 1.15 (m, 2H), 1.08 - 1.04 (m, 2H)。

中間體3-6：

#### 1-(5-環丙基吡啶-2-基)乙醇

【0268】 在0°C，向1-(5-環丙基吡啶-2-基)乙酮3-5（1.40 g，95%純度，3.14 mmol）在四氫呋喃（15 mL）和甲醇（5 mL）中之溶液中緩慢添加硼氫化鈉（500 mg，13.2 mmol）。在室溫攪拌2小時後，將反應用丙酮（2 mL）逐滴淬滅並濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（1.20 g，由LCMS得到的純度為95%，85%產率）。LC-MS（ESI）：  
 $R_T = 1.227 \text{ min}$ ， $C_9H_{12}N_2O$ 之計算質量164.1， $m/z$ 實測值165.1  $[M+H]^+$ 。

中間體3-7：

#### 2-(1-溴乙基)-5-環丙基吡啶

【0269】 在0°C，向1-(5-環丙基吡啶-2-基)乙醇**3-6** (1.00 g, 95%純度, 5.79 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中緩慢添加四溴甲烷 (2.90 g, 8.75 mmol) 和三苯膦 (3.10 g, 11.8 mmol)。在室溫攪拌2小時後，將反應混合物倒入冰水 (20 mL) 中並用二氯甲烷 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉溶液 (10 mL) 洗滌兩次並用鹽水 (10 mL) 洗滌兩次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 45 : 1) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (1.20 g, 由LCMS得到的純度為95%，87%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.594 min, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub> 之計算質量226.0, m/z實測值228.9。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 4H), 1.09 - 1.07 (m, 4H)。

化合物**3** :

**(3R,7R)-9-(1-(5-環丙基吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0270】 在0°C，向**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int C** (200 mg, 100%純度, 0.51 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (43 mg, 60%純度, 1.08 mmol) 並在0°C攪拌10分鐘。然後添加**2-(1-溴乙基)-5-環丙基吡啶**3-7**** (140 mg, 95%純度, 0.59 mmol) 並在25°C攪拌2小時。將混合物添加到水 (5 mL) 中並用二氯甲烷 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用水 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18柱 (乙腈: 水 = 5%至80%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (200 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%，69%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.508 min, C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>之計算質量538.2, m/z實測值539.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 - 8.50 (m, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 4.17 - 3.85 (m, 2H), 3.58 (br s, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.19 (br s, 1H), 1.57 (br s, 3H), 1.45 - 1.26 (m, 3H), 1.11 (br s, 3H), 1.04 - 0.93 (m, 4H)。

化合物**3A**和**3B**：

**(3R,7R)-9-((R\*)-1-(5-環丙基吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (3A)** 和

**(3R,7R)-9-((S\*)-1-(5-環丙基吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (3B)**

【0271】將**(3R,7R)-9-(1-(5-環丙基吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**之外消旋物**3** (300 mg, 95%純度, 0.53 mmol) 藉由手性製備型HPLC分離條件：(柱：Chiralpak IF 5  $\mu$ m 30\*250 mm；流動相：ACN：IPA = 70：30，以25 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm) 分離，以得到粗品手性異構物，將其藉由C18柱(乙腈：水(0.1%碳酸氫銨) = 5%至80%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物**3A** (110 mg, 99.4%純度, 38%產率, 100%立體純) 和**3B** (110 mg, 99.8%純度, 38%產率, 99.93%立體純)。

**3A**：

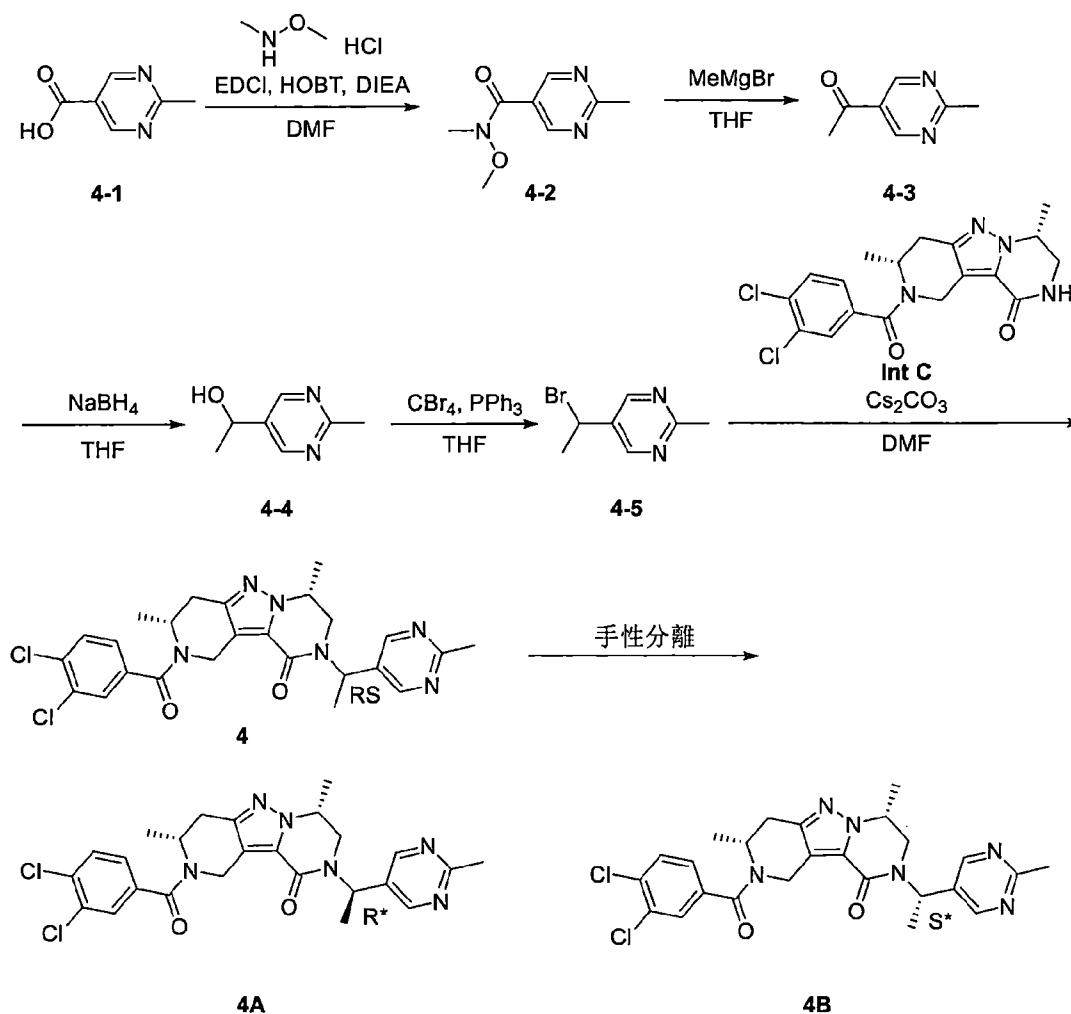
LC-MS (ESI)： $R_T = 3.448$  min,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_2$ 之計算質量538.2,  $m/z$ 實測值539.3  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱：Chiralpak IF 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 70：30，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T = 6.246$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 - 8.50 (m, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 5.47 - 5.23 (m, 1H), 4.45 - 4.12 (m, 3H), 3.85 (br s, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.58 (br s, 3H),

1.26 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 3H), 1.04 - 1.02 (m, 2H), 0.93 (br s, 2H)。

### 3B :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.435$  min,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_2$ 之計算質量538.2,  $m/z$ 實測值539.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱 : Chiralpak IF  $5 \mu m$   $4.6 * 250$  mm ; 流動相 : ACN : IPA = 70 : 30, 以  $1$  mL/min ; 溫度 :  $30^\circ C$  ; 波長 :  $254$  nm,  $R_T = 8.322$  min) 。  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.57 - 8.49 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 5.44 - 5.23 (m, 1H), 4.53 - 4.16 (m, 3H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.19 (br s, 1H), 1.57 (br s, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.13 (br s, 3H), 1.04 - 1.02 (m, 2H), 0.93 (br s, 2H)。

### 化合物4A和4B



**中間體4-2：****N-甲氧基-N,2-二甲基嘧啶-5-甲醯胺**

【0272】 在室溫在氮氣氣氛下，向 2-甲基嘧啶-5-甲酸 **4-1** (7.00 g, 45.6 mol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (10.2 g, 105 mol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (10.1 g, 74.7 mmol) 和 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (20.2 g, 156 mmol) 在二氯甲烷(70 mL)中之溶液中添加 N<sub>1</sub>-((乙基亞胺基)亞甲基)-N<sub>3</sub>,N<sub>3</sub>-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽 (20.1 g, 105 mmol)。在室溫攪拌過夜後，將混合物用水 (150 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (300 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1) 純化，以得到呈淺黃色油狀物的標題化合物 (7 g, 由 <sup>1</sup>H NMR 得到的純度為 90%，76%產率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)。

**中間體4-3：****1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙酮**

【0273】 在 0°C，向 N-甲氧基-N,2-二甲基嘧啶-5-甲醯胺 **4-2** (6.7 g, 90% 純度, 33.3 mmol) 在四氫呋喃 (70 mL) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之 1 M 甲基溴化鎂 (55 mL, 55 mmol)。在 0°C 攪拌 1 小時後，將反應混合物倒入氯化銨水溶液 (100 mL) 中並用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (4.5 g, 由 <sup>1</sup>H NMR 得到的純度為 90%，89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

**中間體4-4：****1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙醇**

**【0274】** 在 0°C，向 1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙酮 **4-3** (2.00 g, 90%純度, 13.2 mmol) 在四氫呋喃 (25 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (0.5 g, 13.2 mmol)。在 0°C 攪拌 1 小時後，將混合物用飽和氯化銨水溶液 (50 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。將有機層用水 (25 mL) 洗滌兩次，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並在真空下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由 C18 (乙腈:水 = 40%至 65%) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題產物 (200 mg, 由 <sup>1</sup>H NMR 得到的純度為 90%, 9.8% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 2H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.55 - 1.53 (m, 3H)。

中間體4-5：

#### 5-(1-溴乙基)-2-甲基嘧啶

**【0275】** 在 0°C，向 1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙醇 **4-4** (200 mg, 90%純度, 1.30 mmol) 在四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (700 mg, 2.11 mmol) 和四溴甲烷 (700 mg, 2.67 mmol)。在 25°C 攪拌 0.5 小時後，將混合物過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 100:1) 純化，以得到呈紅色油狀物的標題化合物 (180 mg, 由 <sup>1</sup>H NMR 得到的純度為 90%, 61%產率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 2H), 5.17 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物4：

#### (3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

**【0276】** 在 0°C，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 **Int C** (180 mg, 100%純度, 0.458 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液中添加碳酸銨 (0.313 g, 0.959 mmol) 和 5-(1-溴乙基)-2-甲基嘧啶 **4-5** (0.169 g, 0.759 mmol)。在 25°C

攪拌 12 小時後，將混合物過濾。將濾液藉由 C18（乙腈：水 = 40%至 65%）純化，以得到呈黃色固體的標題化合物（150 mg，由 LCMS 得到的純度為 96%，61%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.58$  min， $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_2$  之計算質量 512.2， $m/z$  實測值 512.9  $[M+H]^+$ 。

化合物4A和4B：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (4A)** 和

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (4B)**

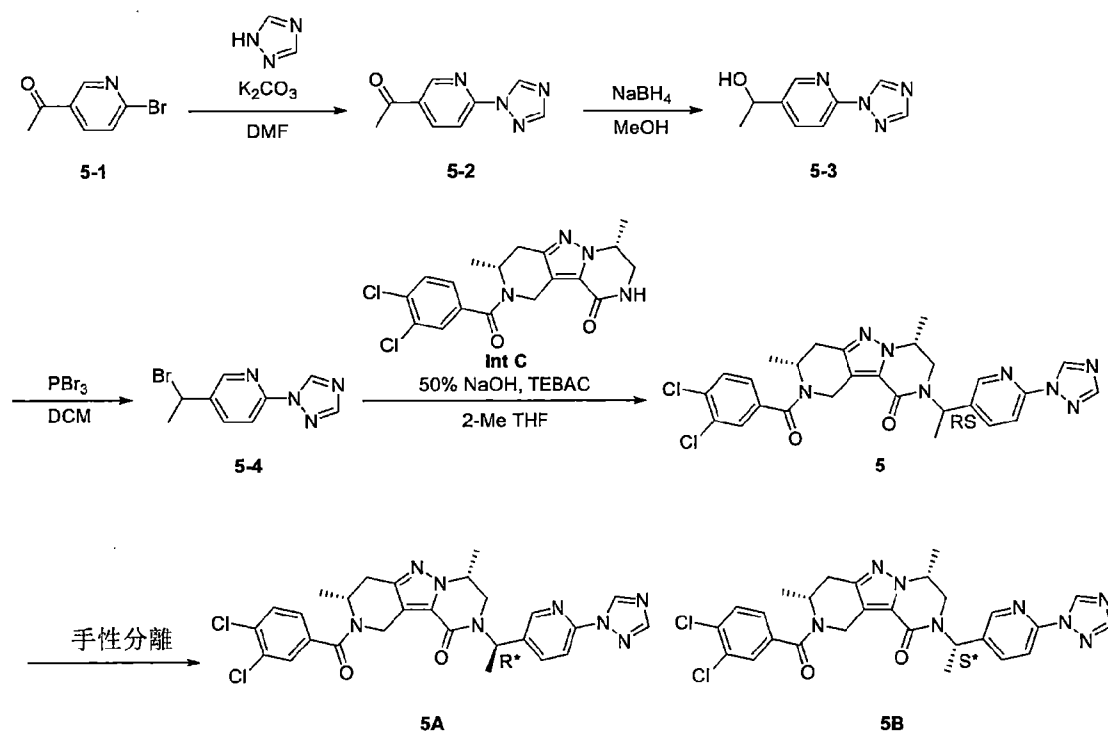
【0277】將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物 **4**（150 mg，96%純度，0.280 mmol）藉由手性製備型 HPLC（分離條件：柱：Chiralpak IF 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：ACN - IPA = 70 : 30，以 18 mL min；溫度：30°C；波長：254 nm）分離，以得到呈白色固體的 **4A**（75.2 mg，由 LCMS 得到的純度為 98%，52%產率，100%立體純）和呈灰白色固體的 **4B**（64.7 mg，由 LCMS 得到的純度為 99%，44%產率，99%立體純）。

**4A：**

LC-MS（ESI）： $R_T = 2.962$  min， $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_2$  之計算質量 512.2， $m/z$  實測值 513.2  $[M+H]^+$ 。手性分析（柱：Chiralpak IF 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 70 : 30，以 1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm； $R_T = 6.407$  min）。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.82 - 5.68 (m, 1H), 5.47 - 5.21 (m, 1H), 4.47 - 4.06 (m, 3H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 4H), 1.67 - 1.53 (m, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 3H)。

**4B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.901$  min,  $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_2$  之計算質量 512.2,  $m/z$  實測值 513.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IF 5  $\mu m$  4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以 1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 9.562$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.69 (s, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.87 - 5.68 (m, 1H), 5.49 - 5.17 (m, 1H), 4.58 - 4.07 (m, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 4H), 1.68 - 1.50 (m, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 3H)。

**化合物5A和5B****中間體5-2 :****1-(6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙酮**

【0278】 在0°C, 向1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮5-1 (800 mg, 4.00 mmol) 和 1H-1,2,4-三唑 (400 mg, 5.79 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (15 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (1.11 g, 8.03 mmol)。將反應混合物在100°C攪拌4小時。將反應混



合物用水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將合併的有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈:水 = 5%至100%) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物 (615 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 82%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.17$  min,  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ 之計算質量188.07,  $m/z$  實測值189.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 中間體5-3 :

#### 1-(6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙醇

【0279】 在 $0^\circ\text{C}$ , 向1-(6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙酮**5-2** (565 mg, 100%純度, 3.00 mmol) 在甲醇 (6 mL) 中之溶液中緩慢添加硼氫化鈉 (270 mg, 7.14 mmol)。在室溫攪拌2小時後, 將反應用丙酮 (5 mL) 逐滴淬滅並濃縮, 以得到殘餘物, 將其溶解於乙酸乙酯 (20 mL) 並用鹽水 (10 mL) 洗滌兩次, 經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮, 以得到呈白色固體的標題化合物 (545 mg, 由LCMS得到的純度為94%, 90%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.846$  min,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ 之計算質量190.09,  $m/z$ 實測值191.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 中間體5-4 :

#### 5-(1-溴乙基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶

【0280】 在 $0^\circ\text{C}$ , 向1-(6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙醇**5-3** (545 mg, 94%純度, 2.69 mmol) 在二氯甲烷 (6 mL) 中之溶液中緩慢添加溴化磷(III) (940 mg, 3.47 mmol)。在室溫攪拌2.5小時後, 將反應混合物倒入冰水 (10 mL) 中並用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 $\text{pH} = 8-9$ , 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌兩次, 經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮 (在約 $10^\circ\text{C}$ ), 以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (595 mg, 由LCMS得到的純度為70%, 61%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.514$  min,  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_4$ 之計算質量252.00,  $m/z$ 實測值252.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物5：

**(3R,7R)-9-(1-(6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0281】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C** (260 mg, 100%純度, 0.66 mol)、5-(1-溴乙基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶**5-4** (350 mg, 70%純度, 0.97 mmol) 和 N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨 (32 mg, 0.140 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (2.5 mL) 中混合並添加50% wt. 氫氧化鈉溶液 (2.5 mL)。然後將反應混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌3小時。將反應混合物用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗品，將其藉由C18柱 (乙腈:水 = 5%至90%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (285 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 76%產率)。LC-MS (ESI): R<sub>T</sub> = 1.58 min, C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>之計算質量564.16, m/z實測值565.4 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物5A和5B：

**(3R,7R)-9-((R\*)-1-(6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (5A)** 和 **(3R,7R)-9-((S\*)-1-(6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (5B)**

【0282】 將(3R,7R)-9-(1-(6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**5** (350 mg, 100%純度, 0.62 mmol) 藉由手性HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IA 5 μm 20 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以60 g/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合

物**5A** (113.5 mg, 32%產率, 99.0%純度, 100%立體純)和呈白色固體的**5B** (108.5 mg, 31%產率, 99.7%純度, 99.9%立體純)。

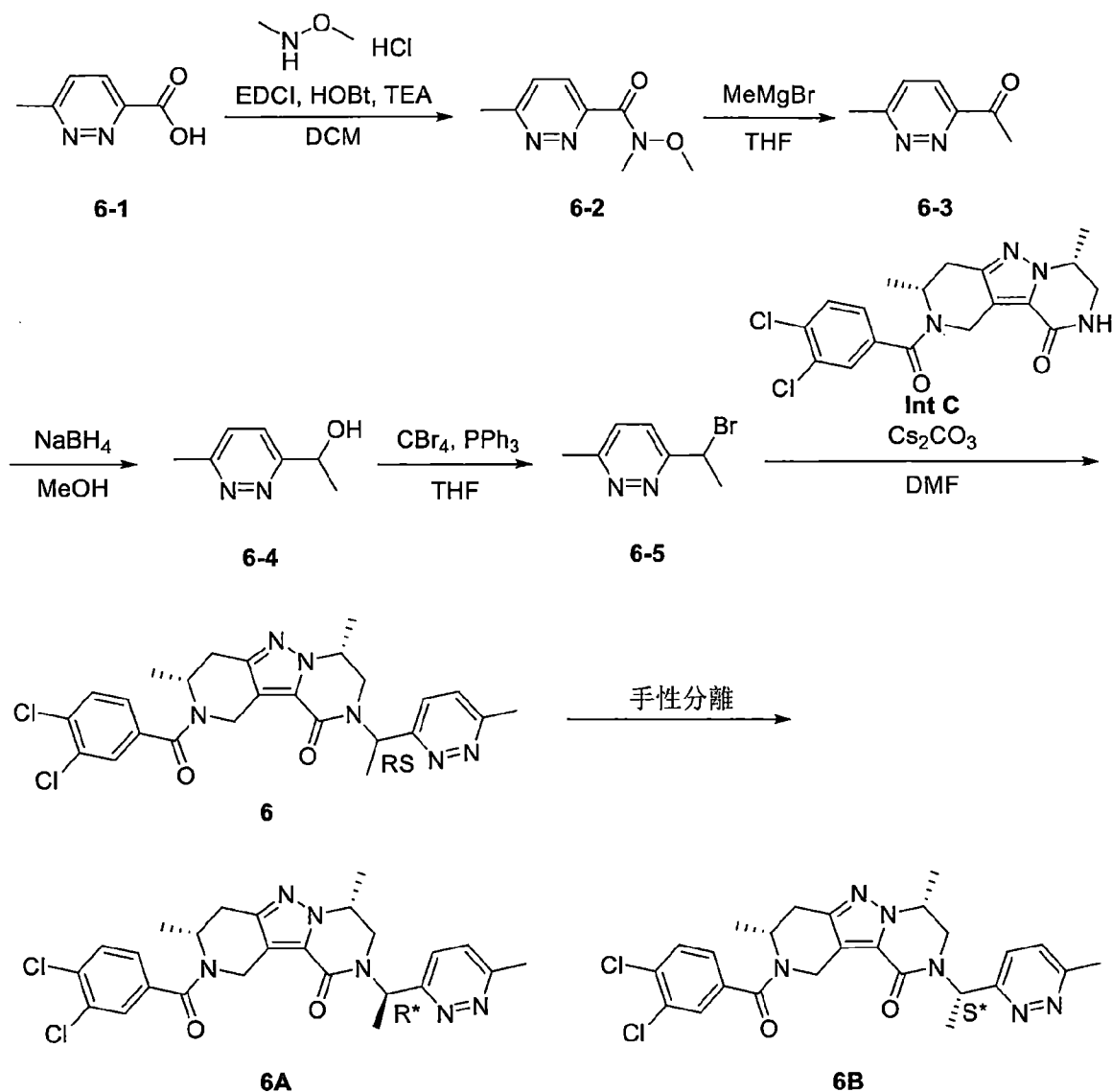
**5A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.381$  min,  $C_{27}H_{26}Cl_2N_8O_2$ 之計算質量564.16,  $m/z$ 實測值565.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70 : 30, 以1 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 5.965$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 5.98 - 5.78 (m, 1H), 5.52 - 5.14 (m, 1H), 4.65 - 4.40 (m, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.19 - 1.08 (m, 3H)。

**5B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.458$  min,  $C_{27}H_{26}Cl_2N_8O_2$ 之計算質量564.16,  $m/z$ 實測值565.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70 : 30, 以1 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 13.336$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 6.01 - 5.76 (m, 1H), 5.51 - 5.15 (m, 1H), 4.63 - 4.34 (m, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 3H), 1.45 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 3H)。

**化合物6A和6B**



中間體6-2：

### N-甲氧基-N,6-二甲基嗒吡-3-甲醯胺

【0283】在室溫在氮氣氣氛下，向6-甲基嗒吡-3-甲酸6-1 (3.5 g, 25.340 mol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (3.7 g, 37.932 mol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (4.8 g, 35.523 mmol) 和三乙胺 (5.3 g, 52.377 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺 (7.3 g, 38.080 mmol)。在室溫攪拌過夜後，將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (3 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，

59%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (br s, 3H), 2.78 (s, 3H)。

#### 中間體6-3：

##### 1-(6-甲基嗒吡-3-基)乙酮

【0284】在0°C，向N-甲氧基-N,6-二甲基嗒吡-3-甲醯胺**6-2** (3 g, 90%純度，14.901 mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之1 M甲基溴化鎂 (19 mL, 19 mmol)。將混合物在0°C攪拌1小時。將混合物用氯化銨水溶液 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (2 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)。

#### 中間體6-4：

##### 1-(6-甲基嗒吡-3-基)乙醇

【0285】在0°C，1-(6-甲基嗒吡-3-基)乙酮**6-3** (2 g, 90%純度，13.221 mmol) 在甲醇 (15 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (750 mg, 19.824 mmol)。在0°C攪拌1小時後，將混合物用0.5 M鹽酸水溶液 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.9 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，94%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

#### 中間體6-5：

##### 3-(1-溴乙基)-6-甲基嗒吡

【0286】在0°C，向1-(6-甲基嗒吡-3-基)乙醇**6-4** (1.9 g, 90%純度，12.376

mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (5 g, 19.063 mmol) 和四溴甲烷 (5 g, 15.077 mmol)。在25°C攪拌12小時後，將混合物過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.5 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，54%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

化合物6:

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-甲基嗒吡-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0287】向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int C (200 mg, 95%純度, 0.483 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加碳酸銫 (510 mg, 1.565 mmol) 和3-(1-溴乙基)-6-甲基嗒吡**6-5** (220 mg, 90%純度, 0.985 mmol)。然後將混合物在100°C攪拌過夜。將混合物用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (210 mg, 由LCMS得到的純度為100%，85%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.51 min, C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>之計算質量512.1, m/z實測值513.2 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物6A和6B:

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-甲基嗒吡-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮** 和 **(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-甲基嗒吡-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0288】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-甲基嗒吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**6** (210 mg, 100%純度, 0.409 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH = 50 : 50, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的**6A** (56.9 mg, 由LCMS得到的純度為96.5%, 26%產率, 100%立體純) 和**6B** (51.5 mg, 由LCMS得到的純度為96.7%, 24%產率, 100%立體純)。

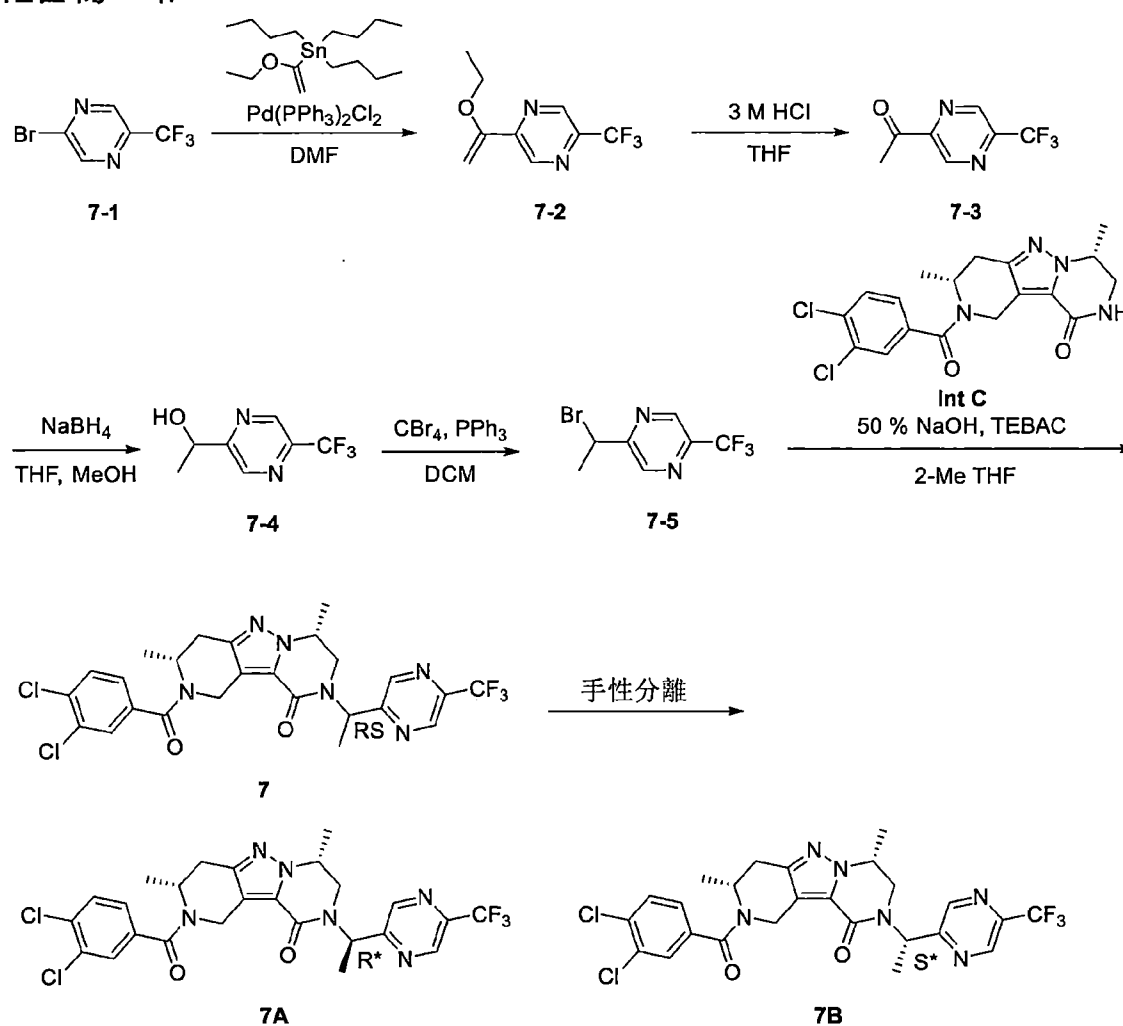
**6A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.632$  min,  $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_2$ 之計算質量512.1,  $m/z$ 實測值513.1  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 9.910$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.15 - 5.98 (br s, 1H), 5.75 - 5.28 (m, 1H), 4.88 - 4.20 (m, 3H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.16 - 2.90 (br s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 1.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.24 (m, 3H)。

**6B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.707$  min,  $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_2$ 之計算質量512.1,  $m/z$ 實測值513.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 13.584$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.16 - 5.99 (m, 1H), 5.80 - 5.30 (m, 1H), 5.30 - 4.80 - 4.21 (m, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.12 - 2.87 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.67 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.26 (m, 3H)。

## 化合物7A和7B



## 中間體7-2：

## 2-(1-乙氧基乙烯基)-5-(三氟甲基)吡啶

【0289】在氮氣氣氛下，向2-溴-5-(三氟甲基)吡啶**7-1** (1.0 g, 4.41 mmol) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (1.8 mL, 5.33 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加雙(三苯膦)氯化鈾(II) (248 mg, 0.353 mmol)。在80°C攪拌3小時後，將反應混合物用飽和氟化鉀 (50 mL) 淬滅。將混合物在室溫攪拌45分鐘，用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚：乙酸乙酯 = 20 : 1至10 : 1) 純化，以得到呈淺黃色油狀物的標題化合物 (756 mg, 由



NMR得到的純度為90%，71%產率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

中間體7-3：

### 1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酮

【0290】在0°C，向2-(1-乙氧基乙烯基)-5-(三氟甲基)吡啶7-2 (756 mg, 90%純度, 3.12 mmol) 在四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液中添加在水中之3 M鹽酸 (3.5 mL)。在室溫攪拌過夜後，將反應在0°C用飽和碳酸鈉淬滅至pH = 9 - 10。將水層用三級丁基甲醚 (5 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈無色固體的標題化合物 (574 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，87%產率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 2.77 (s, 3H)。

中間體7-4：

### 1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙醇

【0291】向1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酮7-3 (1.2 g, 95%純度, 6.00 mmol) 在四氫呋喃 (24 mL) 中之溶液中添加四氫硼化鈉 (320 mg, 8.46 mmol) 和甲醇 (6 mL)。在0°C攪拌1小時後，將混合物用水淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將有機層合併，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.1 g, 由LCMS得到的純度為78%，74%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.063 min, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O之計算質量192.05, m/z實測值193.2 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體7-5：

### 2-(1-溴乙基)-5-(三氟甲基)吡啶

【0292】在0°C在氮氣氣氛下，向1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙醇7-4 (1.1

g, 78%純度, 4.47 mmol) 在二氯甲烷 (22 mL) 中之溶液中添加四溴化碳 (2.5 g, 7.54 mmol) 和三苯膦 (2.0 g, 7.63 mmol)。將反應混合物在0°C攪拌1小時。將反應混合物藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1至5:1) 純化, 以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (920 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 73%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 5.29 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物7:

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

**【0293】 Int C** (220 mg, 95%純度, 0.53 mol)、2-(1-溴乙基)-5-(三氟甲基)吡啶**7-5** (225 mg, 90%純度, 0.79 mmol) 和N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨 (23 mg, 0.10 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (2.5 mL) 中之溶液中添加50% wt. 氫氧化鈉溶液 (2.5 mL)。將混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌3小時。然後將其用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮, 以得到粗品, 將其藉由C18柱 (乙腈: 水 = 5%至90%) 純化, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (205 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 68%產率)。LC-MS (ESI): R<sub>T</sub> = 1.74 min, C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>之計算質量566.12, m/z實測值567.2 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物7A和7B:

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (7A)** 和

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙**

**基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (7B)**

【0294】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**7** (300 mg, 100%純度, 0.53 mmol) 藉由手性HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 30 : 70, 以60 g/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**7A** (61.1 mg, 20.3%產率, 99.7%純度, 100%立體純) 和呈白色固體的化合物**7B** (72.9 mg, 24.2%產率, 99.6%純度, 99.9%立體純)。

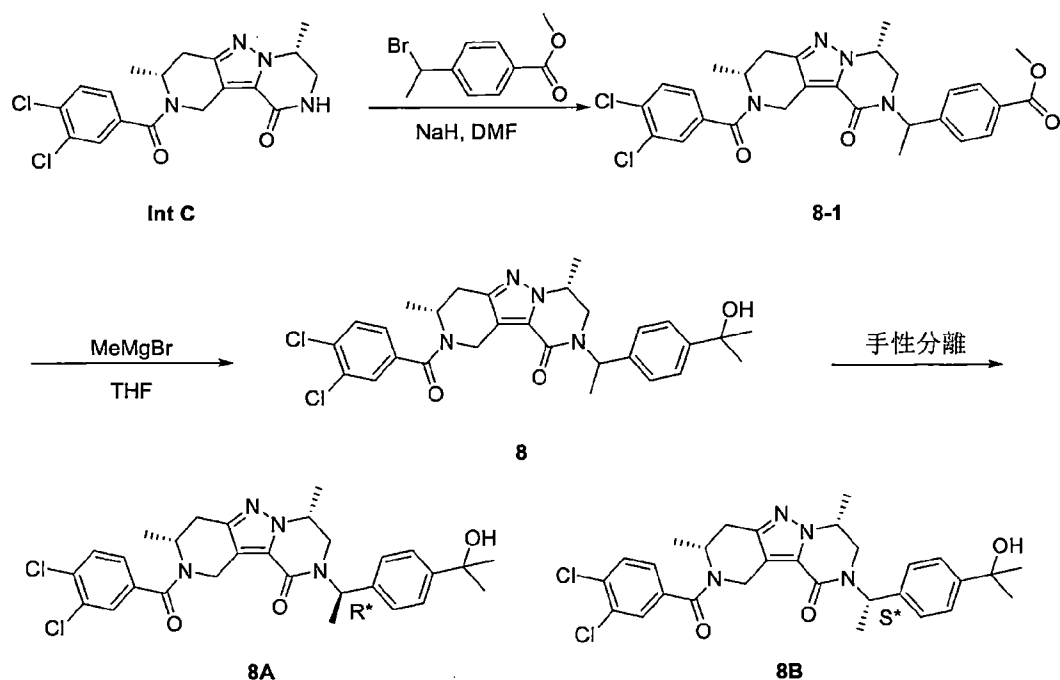
**7A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.865$  min,  $C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_6O_2$ 之計算質量566.1,  $m/z$ 實測值567.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 30 : 70, 以1 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 7.012$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.17 (s, 1H), 9.00 - 8.87 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 5.94 - 5.84 (m, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.18 - 3.92 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 3H), 1.36 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -66.1。

**7B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.838$  min,  $C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_6O_2$ 之計算質量566.12,  $m/z$ 實測值567.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 30 : 70, 以1 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 8.890$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.16 (s, 1H), 8.94 (br, s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 6.07 - 5.81 (m, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -66.1。

## 化合物8A和8B



## 中間體8-1：

甲基 4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(10H)-基)乙基)苯甲酸酯

【0295】 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮Int C (500 mg, 95%純度, 1.21 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% wt.氫化鈉 (250 mg, 6.25 mmol)。在0°C攪拌0.5小時後，將甲基 4-(1-溴乙基)苯甲酸酯 (550 mg, 2.26 mmol) 添加到混合物中。在0°C攪拌1小時後，將混合物用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗化合物，將其藉由C18柱 (乙腈：水 = 30%至80%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (400 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，53.7%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.74 min, C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算質量554.2, m/z實測值555.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m,

1H), 6.11 (br s, 1H), 5.84 - 5.38 (m, 1H), 4.93 - 4.25 (m, 3H), 3.92 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.31 - 2.92 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 6H), 1.28 - 1.24 (m, 3H)。

化合物8：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0296】 在0°C，向甲基 4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)苯甲酸酯**8-1** (400 mg, 90%純度, 0.65 mmol) 在四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之1 M甲基溴化鎂 (5 mL, 5 mmol)。在0°C攪拌0.5小時後，將混合物用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗化合物，然後藉由C18柱 (乙腈：水 = 30%至80%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (160 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，40.0%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.65 min, C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之計算質量554.2, m/z實測值555.3 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物8A和8B：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (8A) 和**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (8B)**

【0297】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**8** (160 mg, 90%純度, 0.26 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條

件：柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：Hex : EtOH = 30 : 70，以25 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm）分離，以得到呈白色固體的標題化合物**8A**（55 mg，由LCMS得到的純度為99.9%，38.2%產率，100%立體純）和**8B**（50 mg，由LCMS得到的純度為99.8%，34.7%產率，99.9%立體純）。

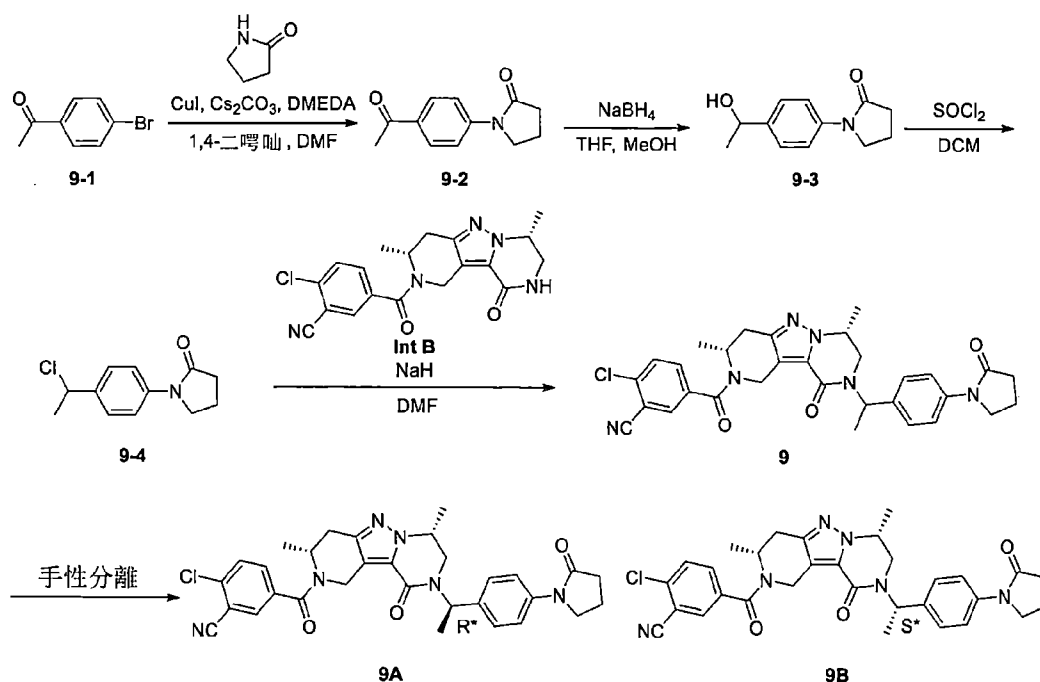
**8A：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.949$  min,  $C_{29}H_{32}Cl_2N_4O_3$ 之計算質量554.2, m/z實測值537.3  $[M-18]^+$ 。手性分析（柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：Hex: EtOH = 30: 70，以1 mL/min；柱溫：30°C；波長：254 nm； $R_T = 9.584$  min）。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53 - 7.48 (m, 4H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.75 - 5.38 (m, 1H), 4.94 - 4.36 (m, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.58 - 1.57 (m, 9H), 1.26 - 1.23 (m, 6H)。

**8B：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.963$  min,  $C_{29}H_{32}Cl_2N_4O_3$ 之計算質量554.2, m/z實測值537.3  $[M-18]^+$ 。手性分析（柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：Hex: EtOH = 30: 70，以1 mL/min；柱溫：30°C；波長：254 nm； $R_T = 14.755$  min）。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.30 - 7.26 (m, 3H), 6.03 (br s, 1H), 5.81 - 5.33 (m, 1H), 4.97 - 4.21 (m, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 10H), 1.52 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.35 - 1.18 (m, 3H)。

**化合物9A和9B**



### 中間體9-2：

#### 1-(4-乙醯基苯基)吡咯啉-2-酮

【0298】在  $25^\circ\text{C}$ ，向吡咯啉-2-酮 (3.00 g, 35.3 mmol) 在 1,4-二噁啉 (40 mL) 和 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加 1-(4-溴苯基)乙酮 9-1 (9.50 g, 47.7 mol)、碳酸銫 (22.0 g, 67.5 mol)、碘化銅(I) (1.50 g, 7.88 mmol) 和 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (650 mg, 7.37 mmol)。將混合物在  $110^\circ\text{C}$  在氮氣氣氛下攪拌 48 小時。將混合物添加到水 (100 mL) 中並用二氯甲烷 (300 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，然後藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (5 g, 由  $^1\text{H}$  NMR 得到的純度為 95%，66% 產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.095$  min,  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  之計算質量 203.1,  $m/z$  實測值 204.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 5H), 2.12 - 2.04 (m, 2H)。

### 中間體9-3：

**1-(4-(1-羥乙基)苯基)吡咯啉-2-酮**

【0299】 在0°C，向1-(4-乙醯基苯基)吡咯啉-2-酮**9-2** (1.70 g, 95%純度, 7.95 mmol) 在四氫呋喃 (9 mL) 和甲醇 (3 mL) 中之溶液中緩慢添加硼氫化鈉 (200 mg, 5.29 mmol)。在室溫攪拌2小時後，將反應用丙酮 (3 mL) 逐滴淬滅並濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (1.5 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%, 87%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.004 min, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>之計算質量205.1, m/z實測值206.0 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.30 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

中間體**9-4**：

**1-(4-(1-氯乙基)苯基)吡咯啉-2-酮**

【0300】 在0°C，向1-(4-(1-羥乙基)苯基)吡咯啉-2-酮**9-3** (1.40 g, 95%純度, 6.48 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中緩慢添加二氯化硫 (1.60 g, 13.449 mmol)。在室溫攪拌6小時後，將反應混合物倒入冰水 (30 mL) 中並用二氯甲烷 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉溶液 (30 mL) 洗滌兩次並用鹽水 (30 mL) 洗滌兩次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體的標題粗化合物 (750 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為85%, 44%產率)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.34 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 2.50 - 2.47 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

化合物**9**：

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

【0301】 在0°C，向2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-



八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲脒**Int B** (300 mg, 100%純度, 0.78 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (66 mg, 60%純度, 1.65 mmol) 並在0°C攪拌10分鐘。然後添加1-(4-(1-氯乙基)苯基)吡咯啉-2-酮**9-4** (330 mg, 85%純度, 1.254 mmol) 並在35°C攪拌2小時。將混合物添加到水 (5 mL) 中並用二氯甲烷 (15 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用水 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮, 以得到殘餘物, 將其藉由C18柱 (乙腈:水 = 5%至80%) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物 (300 mg, 由LCMS得到的純度為99%, 67%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.338 min, C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量570.2, m/z實測值571.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 6.00 - 5.43 (m, 2H), 4.83 - 4.23 (m, 3H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 4H), 1.34 - 1.24 (m, 6H)。

化合物**9A**和**9B** :

2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-((R\*)-1-(4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲脒 (**9A**) 和

2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-((S\*)-1-(4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲脒 (**9B**)

【0302】 將2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲脒之外消旋物**9** (300 mg, 99%純度, 0.520 mmol) 藉由手性製備型HPLC分離條件: (柱: Chiralpak IC 5 μm 30 \* 250 mm; 流動相: MeOH : DCM = 70 : 30 ,

以25 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm）分離，以得到粗品手性異構物，將其藉由C18柱（乙腈：水（0.1%碳酸氫銨）= 5%至80%）純化，以得到呈白色固體的標題化合物**9A**（130 mg，99.5%純度，44%產率，100%立體純）和**9B**（130 mg，98.6%純度，43%產率，99.8%立體純）。

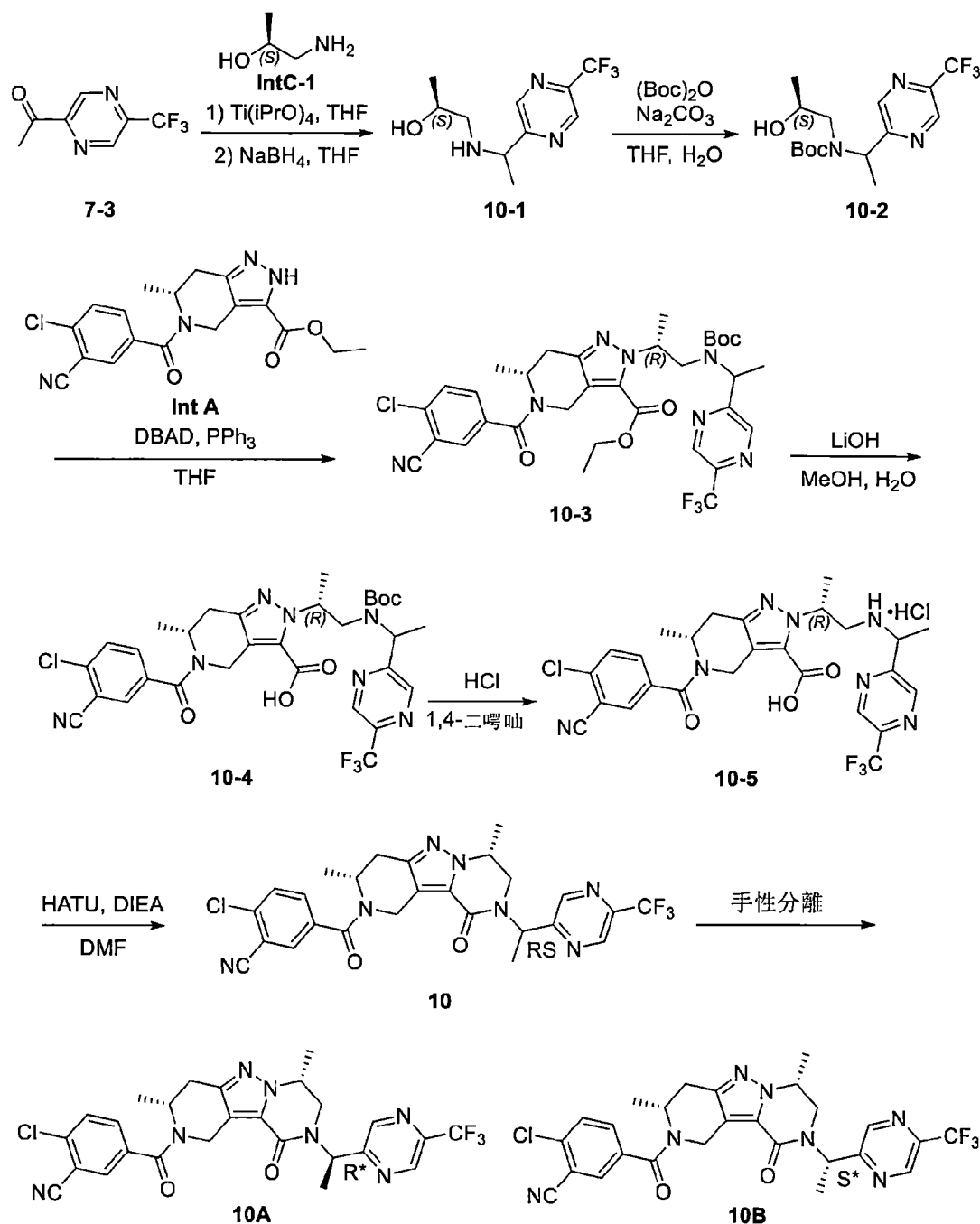
**9A：**

LC-MS（ESI）： $R_T = 3.560$  min， $C_{31}H_{31}ClN_6O_3$ 之計算質量570.2， $m/z$ 實測值571.3  $[M+H]^+$ 。手性分析（柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：MeOH：DCM = 70：30，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 9.841$  min）。 $^1H$  NMR（400 MHz,  $CDCl_3$ ） $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 4H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.03 (br s, 1H), 5.73 - 5.42 (m, 1H), 4.78 - 4.35 (m, 3H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.57 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.57 - 1.55 (m, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 6H)。

**9B：**

LC-MS（ESI）： $R_T = 3.922$  min， $C_{31}H_{31}ClN_6O_3$ 之計算質量570.2， $m/z$ 實測值571.3  $[M+H]^+$ 。手性分析（柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：MeOH：DCM = 70：30，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 11.616$  min）。 $^1H$  NMR（400 MHz,  $CDCl_3$ ） $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 4H), 7.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.01 (br s, 1H), 5.78 - 5.40 (m, 1H), 4.87 - 4.24 (m, 3H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.09 (br s, 1H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.58 - 1.57 (m, 3H), 1.52 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) 1.30 - 1.28 (m, 3H)。

**化合物10A和10B**



中間體10-1：

(2S)-1-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-醇

【0303】向1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酮7-3 (170 mg, 0.81 mmol, 純度90%) 和(S)-(+)-1-胺基-2-丙醇IntC-1 (250 mg, 3.33 mmol) 在四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加丙-2-醇化鈦(IV) (0.5 mL, 1.71 mmol)。在30°C攪拌16小時後，添加硼氫化鈉 (30 mg, 0.793 mmol) 並在室溫攪拌1小時。將反應用甲醇 (2 mL)

淬滅，倒入水（2 mL）中，用矽藻土過濾。將濾餅用乙酸乙酯（30 mL）洗滌。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 3 : 1）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（70 mg，35%產率，100%純度）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.29$  min， $C_{10}H_{14}F_3N_3O$ 之計算質量249.1， $m/z$ 實測值250.1  $[M+H]^+$ 。

#### 中間體10-2：

#### 三級丁基 ((S)-2-羥丙基) (1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基甲酸酯

【0304】在 $0^\circ\text{C}$ ，向(2S)-1-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-醇**10-1**（70 mg，100%純度，0.281 mmol）在四氫呋喃（2 mL）和水（2 mL）中之溶液中添加碳酸鈉（60 mg，0.566 mmol）。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌1小時後，添加二碳酸二-三級丁酯（90 mg，0.412 mmol）。在 $0^\circ\text{C}$ 繼續攪拌2小時。將混合物用水（10 mL）稀釋，在室溫在減壓下濃縮，以除去揮發物。將剩餘的水層用1 M鹽酸水溶液（1 mL）酸化，用二氯甲烷（10 mL）萃取兩次並用鹽水（10 mL）萃取，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱（乙腈：水（+ 0.02%乙酸銨） = 5%至100%）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（80 mg，90%純度，73%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.71$  min， $C_{15}H_{22}F_3N_3O_3$ 之計算質量349.2， $m/z$ 實測值294.1  $[M+H-56]^+$ 。

#### 中間體10-3：

(6R)-乙基 2-((2R)-1-((三級丁氧基羰基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0305】在 $0^\circ\text{C}$ ，將三級丁基 ((S)-2-羥丙基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基甲酸酯**10-2**（80 mg，0.206 mmol，90%純度）、(R)-乙基 5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**Int A**（150 mg，0.382 mmol，純度95%）、三苯膦（110 mg，0.419 mmol）和二-三級丁基 二氫

烯-1,2-二甲酸酯 (90 mg, 0.391 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL) 中。在50°C攪拌4小時後，將混合物在減壓下濃縮，以得到粗品。將粗品藉由C18柱 (乙腈:水 = 5%至100%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (100 mg, 69%產率, 100%純度)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.93$  min和1.96 min,  $C_{33}H_{37}ClF_3N_7O_5$ 之計算質量703.2,  $m/z$ 實測值704.5[M+H]<sup>+</sup>。

#### 中間體10-4 :

**(6R)-2-((2R)-1-((三級丁氧基羰基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

**【0306】** 在氮氣氣氛下在0°C, 向(6R)-乙基 2-((2R)-1-((三級丁氧基羰基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**10-3** (100 mg, 100%純度, 0.14 mmol) 在甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰水合物 (25 mg, 0.60 mmol)。在室溫攪拌2小時後，將混合物用水 (5 mL) 稀釋，在室溫在減壓下濃縮，以除去揮發物。將剩餘的水層用1 M鹽酸水溶液 (1 mL) 酸化，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次並用鹽水 (20 mL) 萃取，經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (100 mg, 96%產率, 92%純度)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.63$  min和1.67 min,  $C_{31}H_{33}ClF_3N_7O_5$ 之計算質量675.2,  $m/z$ 實測值674.3 [M-H]<sup>-</sup>。

#### 中間體10-5 :

**(6R)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸鹽酸鹽**

**【0307】** 將(6R)-2-((2R)-1-((三級丁氧基羰基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**10-4** (100 mg, 0.136 mmol, 92%純度) 在於1,4-二噁唑中之4 M鹽酸

(3 mL, 12 mmol) 中之溶液在25°C攪拌3小時。然後將混合物濃縮，以得到呈淺黃色固體的標題化合物 (90 mg, 91%純度, 98%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.33$  min,  $C_{26}H_{25}ClF_3N_7O_3$ 之計算質量575.2,  $m/z$ 實測值576.2  $[M+H]^+$ 。

化合物10 :

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

【0308】在 0°C，將 (6R)-5-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**10-5** (90 mg, 91%純度, 0.134 mol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.1 mL, 0.604 mmol) 和O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎂六氟磷酸鹽 (100 mg, 0.263 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中混合。在30°C攪拌1小時後，將混合物在減壓下濃縮，以得到粗品。將粗品藉由C18柱 (乙腈:水 = 5%至100%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (60 mg, 80%產率, 100%純度)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.66$  min,  $C_{26}H_{23}ClF_3N_7O_2$ 之計算質量557.2,  $m/z$ 實測值558.2  $[M+H]^+$ 。

化合物10A和10B :

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-((R\*)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (10A)**  
和

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-((S\*)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (10B)**

【0309】將2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈之外消旋混合物**10** (65 mg, 0.116 mmol, 100%純度) 藉由手性HPLC (分離

條件：柱：Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  25 \* 250 mm，MeOH : EtOH = 50 : 50，25 ml/min；柱溫：30°C；波長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**10A** (15 mg，93.0%純度，產率21.5%) 和**10B** (25 mg，99.9%純度，38%產率)。

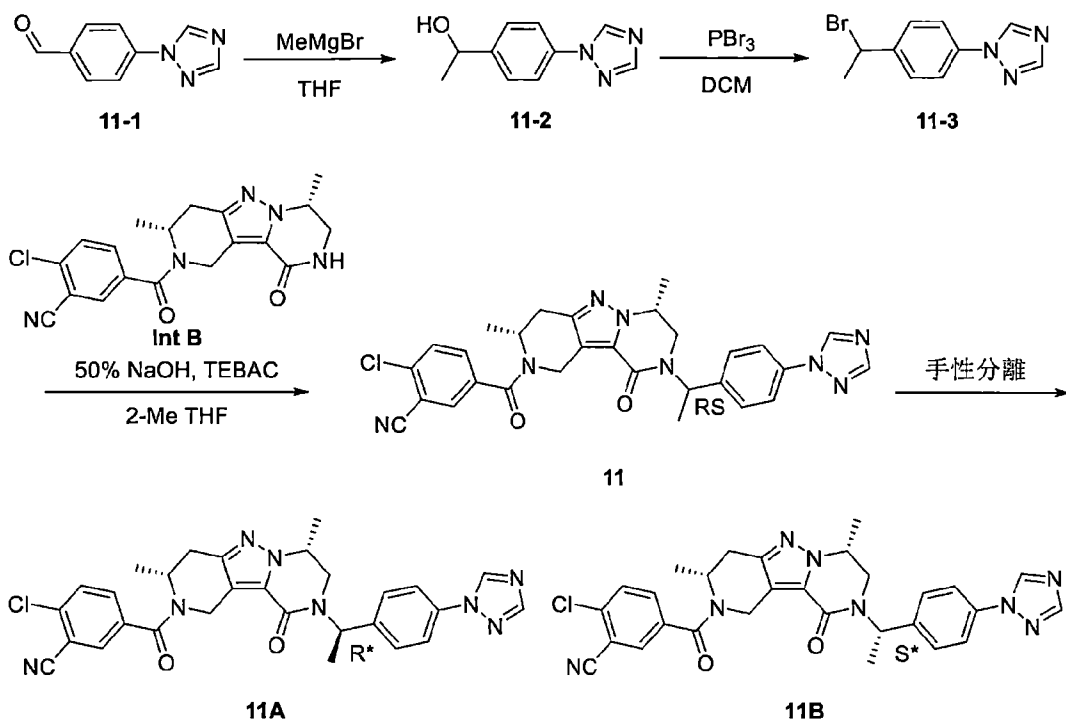
**10A：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.287$  min， $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2$ 之計算質量557.2， $m/z$ 實測值558.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm；流動相：MeOH : EtOH = 50 : 50，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 8.384$  min)。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 5.66 - 4.24 (m, 4H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.15 - 2.94 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.27 - 1.25 (m, 3H)。  
 $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.56。

**10B：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.308$  min， $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2$ 之計算質量557.2， $m/z$ 實測值558.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm；流動相：MeOH : EtOH = 50 : 50，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 15.486$  min)。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.89 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 6.20 - 6.06 (m, 1H), 5.67 - 4.28 (m, 4H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.13 - 2.95 (m, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 1.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.28 - 1.27 (m, 3H)。  
 $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -67.55。

**化合物11A和11B**



### 中間體11-2：

#### 1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙醇

【0310】在 $0^{\circ}\text{C}$ 在氮氣氣氛下，向4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛**11-1**（500 mg，2.89 mmol）在無水四氫呋喃（6 mL）中之溶液中逐滴添加在四氫呋喃中之1 M甲基溴化鎂（4 mL，4 mmol），並將混合物在 $20^{\circ}\text{C}$ 攪拌12小時。將反應混合物用飽和氯化銨溶液（10 mL）淬滅，用乙酸鹽（10 mL）萃取三次，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，然後藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 10：1至2：1）純化，以得到呈白色固體的標題產物（400 mg，由LCMS得到的純度為93%，68.1%產率）。LC-MS(ESI)： $R_T = 1.09$  min， $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ 之計算質量189.1， $m/z$ 實測值190.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.98 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.6 (s, 1H), 1.54 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H)。

### 中間體11-3：

#### 1-(4-(1-溴乙基)苯基)-1H-1,2,4-三唑



【0311】 在0°C，向1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙醇**11-2** (100 mg, 93% 純度, 0.49 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中逐滴添加在二氯甲烷 (1 mL) 中之三溴磷 (300 mg, 0.37 mmol)，將所得混合物在0°C攪拌3小時。將反應在減壓下濃縮，以得到呈白色固體的粗產物 (540 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為71%, 72.6%產率)。將粗品不經純化而用於下一步驟。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.65 min, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>之計算質量251.0, m/z實測值252.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體**11** :

**5-((3R,7R)-9-(1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)-2-氯苯甲腈**

【0312】 在25°C，向2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**Int B** (130 mg, 100%產率, 0.34 mmol) 和1-(4-(1-溴乙基)苯基)-1H-1,2,4-三唑氫溴化物**11-3** (300 mg, 71%純度, 0.85 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加氫氧化鈉 (1.5 mL, 50% wt.) 和N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨 (10 mg, 0.04 mmol)。將所得混合物在50°C攪拌2小時。將反應物倒入水 (10 mL) 中，用乙酸鹽 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，並過濾。將濾液在真空中濃縮，將其藉由C18層析法 (乙腈: 水 (+0.02%碳酸氫銨) = 40% - 60%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (120 mg, 由LCMS得到的純度為83.2%, 53.1%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.352 min, C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>之計算質量554.2, m/z實測值555.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**11A**和**11B** :

**5-((3R,7R)-9-((R\*)-1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)-2-氯苯甲腈 (11A) 和**

**5-((3R,7R)-9-((S\*)-1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)-2-氯苯甲腈 (11B)**

【0313】將外消旋物 5-((3R,7R)-9-(1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)-2-氯苯甲腈 **11** (117 mg, 83.2%純度, 0.18 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: MeOH : DCM = 90 : 10, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物 **11A** (34.6 mg, 98.6%純度, 35.0%產率, 100%立體純) 和 **11B** (39.5 mg, 97.5%純度, 39.6%產率, 99.1%立體純)。

**11A :**

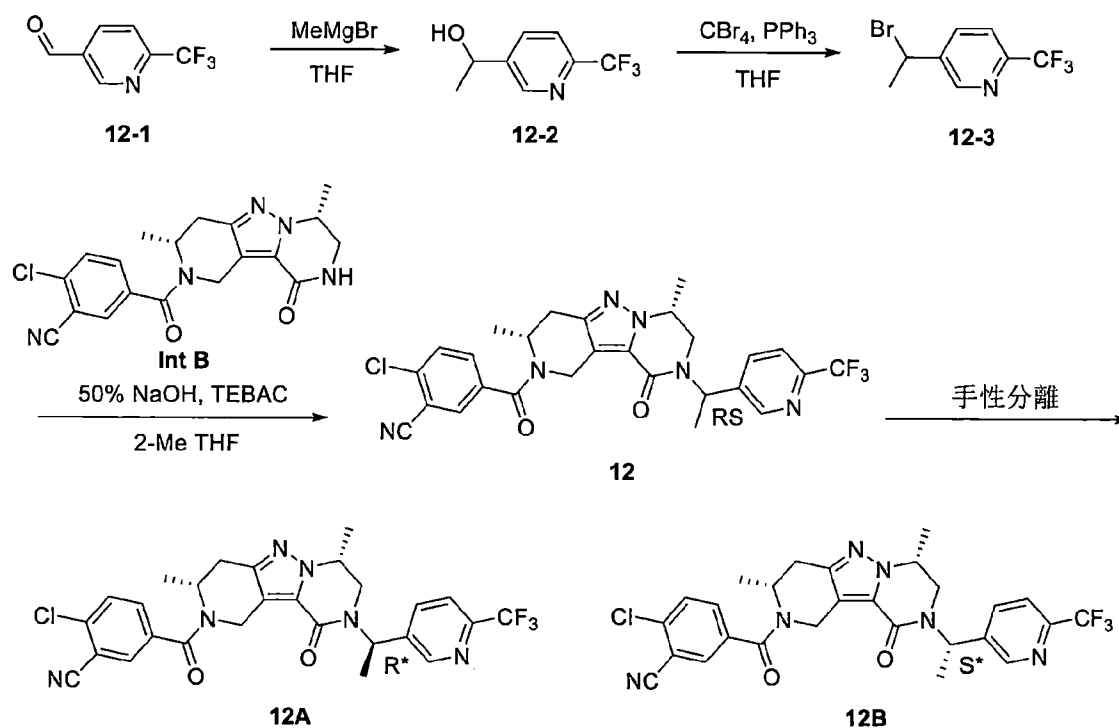
LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.486$  min,  $C_{29}H_{27}ClN_8O_2$ 之計算質量554.2,  $m/z$ 實測值555.2  $[M+H]^+$ 。手性分析: (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : DCM = 90 : 10, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm,  $R_T = 11.006$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H) 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 4H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 5.99 - 5.76 (m, 1H), 5.55 - 5.15 (m, 1H), 4.65 - 4.37 (m, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.13 - 2.87 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 1.67 - 1.50 (m, 3H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.21 - 1.05 (m, 3H)。

**11B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.146$  min,  $C_{29}H_{27}ClN_8O_2$ 之計算質量554.2,  $m/z$ 實測值555.3  $[M+H]^+$ 。手性分析: (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : DCM = 90 : 10, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm,  $R_T = 13.091$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H) 8.19 - 8.08 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 4H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 5.99 - 5.73 (m, 1H), 5.56 - 5.12 (m, 1H), 4.66 - 4.31 (m, 2H),

4.26 - 4.05 (m, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 3.104 - 2.87 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.26 - 1.07 (m, 3H)。

### 化合物12A和12B



### 中間體12-2：

#### 1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醇

【0314】在 $-70^{\circ}\text{C}$ ，向6-(三氟甲基)煙醛12-1 (900 mg, 5.14 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中逐滴添加在2-甲基四氫呋喃中之3 M甲基溴化鎂 (2.7 mL, 8.10 mmol)，持續2小時。將反應混合物倒入氯化銨水溶液 (40 mL) 中並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (900 mg，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，82%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (br s, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

中間體12-3：

**5-(1-溴乙基)-2-(三氟甲基)吡啶**

【0315】 在0°C，向1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醇12-2(900 mg, 90%純度, 4.24 mmol) 在四氫呋喃(15 mL) 中之溶液中添加三苯膦(2.0 g, 7.63 mmol) 和四溴甲烷(2.1 g, 6.33 mmol)。在25°C攪拌0.5小時後，將混合物過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=100:1) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物(1.0 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，84%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (br s, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.0, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 2.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

化合物12：

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲脒**

【0316】 在室溫，向2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲脒Int B (355 mg, 91%純度, 0.84 mmol) 和5-(1-溴乙基)-2-(三氟甲基)吡啶12-3(500 mg, 95%純度, 1.87 mmol) 在2-甲基四氫呋喃(2 mL) 中之溶液中緩慢添加在水(2 mL) 中的50% wt. 氫氧化鈉和N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨(30 mg, 0.13 mmol)。在室溫攪拌2小時後，將混合物用水(10 mL) 稀釋並在室溫在減壓下濃縮，以除去揮發物。將剩餘的水層用1 M鹽酸水溶液(20 mL) 酸化並用乙酸乙酯(50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱(乙腈:水 = 55%至75%) 純化，以得到粗化合物。粗化合物藉由矽膠柱層析法(二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物(330 mg, 由LCMS得到的純度為98%，69.0%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.59 min, C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>之計算質量556.2, m/z實測值557.2 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物12A和12B：

2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-((R\*)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (12A)  
和

2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-((S\*)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (12B)

【0317】 將2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈之外消旋物**12** (370 mg, 98%純度, 0.65 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm, 流動相：ACN : IPA = 90 : 10, 以30 mL/min; 溫度：30°C; 波長：254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的化合物**12A** (80 mg, 99.1%純度, 21.9%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的**12B** (78 mg, 99.3%純度, 21.4%產率, 99.9%立體純)。

**12A**：

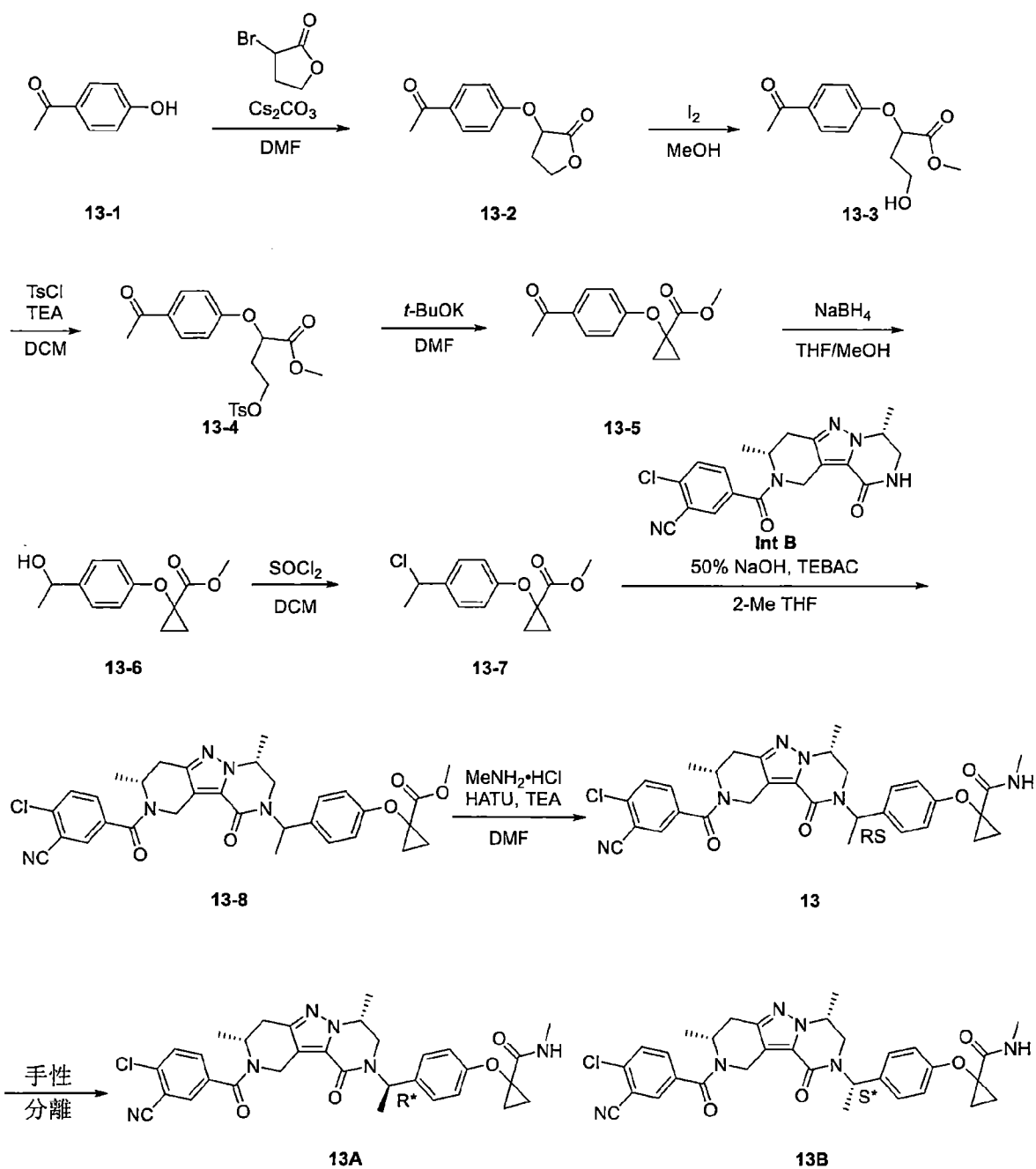
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.306$  min,  $C_{27}H_{24}ClF_3N_6O_2$ 之計算質量556.2, m/z實測值557.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析 (柱：Superchiral IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相：ACN : IPA = 90 : 10, 以1 mL/min; 溫度：30°C; 波長：254 nm,  $R_T = 4.152$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.76 (s, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 6.14 (br s, 1H), 5.77 - 5.40 (m, 1H), 4.76 - 4.25 (m, 3H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 - 1.28 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -67.94。

**12B**：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.320$  min,  $C_{27}H_{24}ClF_3N_6O_2$ 之計算質量556.2, m/z實測值557.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析 (柱：Superchiral IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相：ACN :

IPA = 90 : 10，以 1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 5.124$  min)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 6.13 (br s, 1H), 5.77 - 5.44 (m, 1H), 4.81 - 4.22 (m, 3H), 3.41 - 3.26 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.70 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 1.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.58 - 1.56 (m, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR  $\delta$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.94。

### 化合物13A和13B



**中間體13-2：****3-(4-乙醯基苯氧基)二氫呋喃-2(3H)-酮**

【0318】 在0°C，向1-(4-羥基苯基)乙酮**13-1**（10 g，73.4 mmol）和3-溴二氫呋喃-2(3H)-酮（13 mL，141 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（200 mL）中之溶液中添加碳酸銨（48 g，147 mmol）。在室溫攪拌過夜後，將混合物用水（500 mL）稀釋，用乙酸乙酯（200 mL）萃取三次。將合併的有機層濃縮並藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 3：1至1：1）純化，以得到呈白色固體的標題化合物（14.3 g，由LCMS得到的純度為100%，88%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.42$  min， $C_{12}H_{12}O_4$ 之計算質量220.1， $m/z$ 實測值221.1  $[M+H]^+$ 。

**中間體13-3：****甲基 2-(4-乙醯基苯氧基)-4-羥基丁酸酯**

【0319】 向3-(4-乙醯基苯氧基)二氫呋喃-2(3H)-酮**13-2**（13 g，100%純度，59.0 mmol）在甲醇（600 mL）中之溶液中添加碘（2 g，7.88 mmol）。在80°C攪拌5小時後，將溶液冷卻並在0°C用飽和亞硫酸鈉溶液萃取。將混合物濃縮以除去甲醇，用水（100 mL）稀釋並用乙酸乙酯（100 mL）萃取兩次。將合併的有機層經 $Na_2SO_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈無色油狀物的標題化合物（13 g，由LCMS得到的純度為98%，86%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.20$  min， $C_{13}H_{16}O_5$ 之計算質量252.1， $m/z$ 實測值253.1  $[M+H]^+$ 。

**中間體13-4：****甲基 2-(4-乙醯基苯氧基)-4-(甲磺醯基氧基)丁酸酯**

【0320】 在0°C，向甲基 2-(4-乙醯基苯氧基)-4-羥基丁酸酯**13-3**（13 g，98%純度，50.5 mmol）在二氯甲烷（300 mL）中之溶液中添加甲磺醯氯（14 g，73.4 mmol）和三乙胺（21 mL，151 mmol）。在室溫攪拌15小時後，將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 4：1）純化，以得到呈無色油狀

物的標題化合物(16.5 g, 由LCMS得到的純度為98%, 79%產率)。LC-MS (ESI):  $R_T = 1.62$  min,  $C_{20}H_{22}O_7S$ 之計算質量406.1,  $m/z$ 實測值407.1  $[M+H]^+$ 。

#### 中間體13-5:

##### 甲基 1-(4-乙醯基苯氧基)環丙烷甲酸酯

【0321】在 $0^\circ\text{C}$ , 向甲基 2-(4-乙醯基苯氧基)-4-(甲苯磺醯基氧基)丁酸酯 13-4 (13.5 g, 98%純度, 32.6 mmol) 在 $N,N$ -二甲基甲醯胺 (600 mL) 中之溶液中添加三級丁醇鉀 (4.5 g, 40.1 mmol)。攪拌1小時後, 將溶液用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋, 用水 (500 mL) 洗滌兩次並用鹽水 (400 mL) 洗滌, 經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 9:1) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物 (3.7 g, 由LCMS得到的純度為100%, 49%產率)。LC-MS (ESI):  $R_T = 1.49$  min,  $C_{13}H_{14}O_4$ 之計算質量234.1,  $m/z$ 實測值235.1  $[M+H]^+$ 。

#### 中間體13-6:

##### 甲基 1-(4-(1-羥乙基)苯氧基)環丙烷甲酸酯

【0322】在 $0^\circ\text{C}$ , 向甲基 1-(4-乙醯基苯氧基)環丙烷甲酸酯 13-5 (1 g, 100%純度, 4.27 mmol) 在四氫呋喃 (6 mL) 和甲醇 (2 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (160 mg, 4.23 mmol)。在室溫攪拌1小時後, 將混合物用飽和氯化銨水溶液 (20 mL) 淬滅, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮, 以得到呈無色油狀物的標題化合物 (1.1 g, 由 $^1\text{H NMR}$ 得到的純度為90%, 98%產率)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.85 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.62 (dd,  $J = 8.4$  和 4.8 Hz, 2H), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.31 (dd,  $J = 8.0$  和 5.2 Hz, 2H)。

#### 中間體13-7:

##### 甲基 1-(4-(1-氯乙基)苯氧基)環丙烷甲酸酯



【0323】向甲基 1-(4-(1-羥乙基)苯氧基)環丙烷甲酸酯**13-6** (1.1 g, 90%純度, 4.19 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加亞硫醯氯 (0.6 mL, 8.27 mmol)。在30°C攪拌3小時後, 將混合物冷卻, 用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮, 以得到呈無色油狀物的標題化合物 (1 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%, 89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.62 (dd, J = 8.8和5.2 Hz, 2H), 1.31 (dd, J = 8.0和4.8 Hz, 2H)。

中間體**13-8**：

1-(4-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-氟基苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(10H)-基)乙基)苯氧基)環丙烷甲酸

【0324】向2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-2-羰基)苯甲腈**Int B** (600 mg, 100%純度, 1.56 mmol) 和甲基 1-(4-(1-氯乙基)苯氧基)環丙烷甲酸酯**13-7** (1 g, 95%純度, 3.73 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加50% wt. 氫氧化鈉水溶液 (3 mL) 和苄基三乙基氯化銨 (40 mg, 0.176 mmol)。在30°C攪拌5小時後, 將反應混合物用1 N鹽酸鹽酸化至pH約為4, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥, 過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈:水 = 50%至70%) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物 (330 mg, 由LCMS得到的純度為88%, 32%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 0.87 min, C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>之計算質量587.2, m/z實測值588.2 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**13**：

1-(4-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-氟基苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(10H)-基)乙基)苯氧基)-N-甲基環丙烷甲醯

## 胺

**【0325】** 向1-(4-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)苯氧基)環丙烷甲酸**13-8** (330 mg, 88%純度, 0.465 mmol) 和甲胺鹽酸鹽 (60 mg, 95%純度, 0.800 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中之溶液中添加o-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽 (270 mg, 0.710 mmol) 和三乙胺 (0.2 mL, 1.44 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將反應混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，用水 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 50%至70%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (160 mg, 由LCMS得到的純度為89%，51%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 0.87 min, C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>之計算質量600.2, m/z實測值601.5 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**13A**和**13B**：

1-(4-((R\*)-1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)苯氧基)-N-甲基環丙烷甲醯胺 (**13A**) 和1-(4-((S\*)-1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)苯氧基)-N-甲基環丙烷甲醯胺 (**13B**)

**【0326】** 將1-(4-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-氰基苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)苯氧基)-N-甲基環丙烷甲醯胺之外消旋物**13** (130 mg, 89%純度, 0.192 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：Chiralcel OZ-H 3 μm 4.6 \* 150 mm；流動相：MeOH = 100%，以1 mL/min；柱溫：35°C；波長：254 nm) 分離，然後進一步純化，以得到呈白色固體的標題化合物**13A** (50 mg, 由LCMS得到的純度為96.8%，42%產率，99.1%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**13B** (40 mg, 由LCMS得到的

純度為97.1%，31%產率，99.9%立體純）。

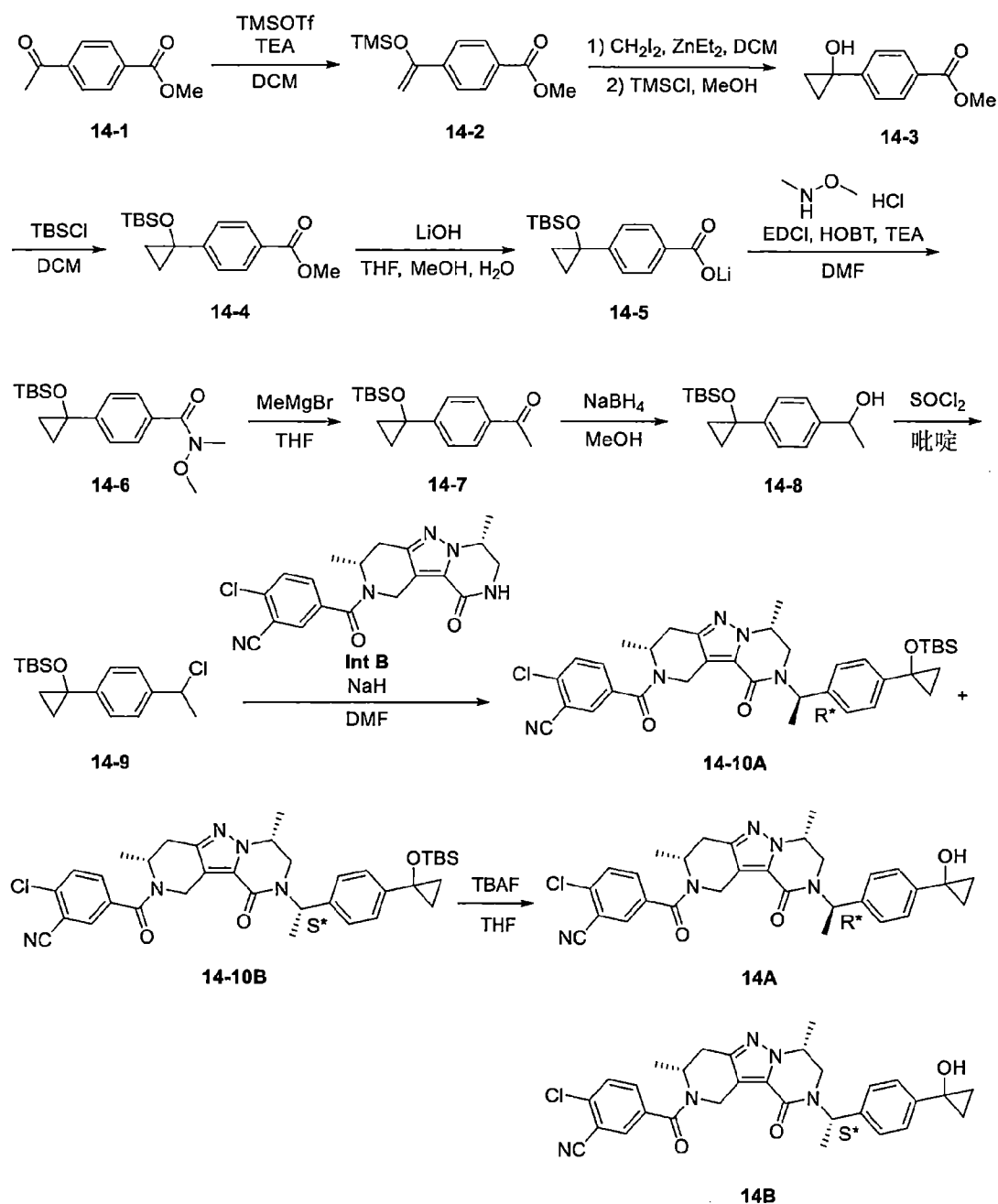
**13A：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.544$  min,  $C_{32}H_{33}ClN_6O_4$ 之計算質量600.2,  $m/z$ 實測值601.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralcel OZ-H 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH = 100%, 以1 mL/min; 溫度: 35°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 4.530$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 5.97 - 5.42 (m, 2H), 4.82 - 4.27 (m, 3H), 3.28 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.08 (br s, 1H), 2.82 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.69 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 6H), 1.28 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H), 1.14 - 1.11 (m, 2H)。

**13B：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.490$  min,  $C_{32}H_{33}ClN_6O_4$ 之計算質量600.2,  $m/z$ 實測值601.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralcel OZ-H 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH = 100%, 以1 mL/min; 溫度: 35°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 5.935$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.33 - 6.30 (m, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.74 - 5.39 (m, 1H), 4.76 - 4.37 (m, 3H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.82 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.63 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.53 (m, 3H), 1.30 - 1.25 (m, 6H), 1.14 - 1.11 (m, 2H)。

**化合物14A和14B**



中間體14-2：

甲基 4-(1-((三甲矽)氧基)乙烯基)苯甲酸酯

【0327】 在0°C，向甲基 4-乙醯基苯甲酸酯14-1 (4.00 g, 22.4 mmol) 在二氯甲烷 (60 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (4.8 mL, 34.5 mmol) 和三氟甲磺酸三甲基矽酯 (5.2 mL, 28.7 mmol)。在0°C攪拌1小時後，將混合物用水 (100 mL) 淬滅，用二氯甲烷 (100 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉水溶

液 (30 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到標題化合物 (6.00 g，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，96%產率)，將其不經純化而用於下一步驟。LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.123$  min,  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Si}$ 之計算質量250.1,  $m/z$ 實測值251.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 - 7.98 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 5.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 0.27 (s, 9H)。

#### 中間體14-3 :

#### 甲基 4-(1-羥基環丙基)苯甲酸酯

【0328】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向甲基 4-(1-((三甲矽)氧基)乙基)苯甲酸酯**14-2** (6.00 g, 90%純度, 21.6 mmol) 和二碘甲烷 (9.20 g, 34.3 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中之溶液中添加在己烷中之1.0 M二乙基鋅 (40 mL, 40.0 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌1小時後，將混合物升溫至室溫並攪拌3天。然後將反應用飽和氯化銨水溶液 (50 mL) 緩慢淬滅，用二氯甲烷 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物，將其用甲醇 (20 mL) 稀釋。在 $0^\circ\text{C}$ 添加三甲基氯矽烷 (0.2 mL)。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌0.5小時後，將混合物濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至8:1) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (2.30 g, 由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，50%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.74$  min,  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 之計算質量192.1,  $m/z$ 實測值193.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.51 (br s, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 2H), 1.14 - 1.11 (m, 2H)。

#### 中間體14-4 :

#### 甲基 4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯甲酸酯

【0329】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向甲基 4-(1-羥基環丙基)苯甲酸酯**14-3** (2.30 g, 90%純度, 10.8 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中添加1H-咪唑 (1.5 g, 22.0 mmol)

和三級丁基二甲基氯矽烷 (2.00 g, 13.3 mmol)。在室溫攪拌過夜後，將混合物用飽和氯化銨水溶液 (20 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 二氯甲烷 = 10: 1至4: 1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (3.60 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，98%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 - 7.95 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.28 - 1.25 (m, 2H), 1.07 - 1.04 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

中間體14-5：

#### 4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯甲酸鋰

【0330】在氮氣氣氛下，向甲基 4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯甲酸酯14-4 (3.60 g, 90%純度, 10.6 mmol) 在四氫呋喃 (30 mL)、甲醇 (15 mL) 和水 (7.5 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物 (570 mg, 13.6 mmol)。在20°C攪拌過夜後，將反應濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物 (3.20 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，91%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.87 - 7.85 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 1.17 - 1.14 (m, 2H), 1.03 - 1.00 (m, 2H), 0.87 (m, 9H), 0.03 (s, 6H)。

中間體14-6：

#### 4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺

【0331】在0°C，向4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯甲酸鋰14-5 (3.20 g, 90%純度, 9.65 mol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (2.10 g, 21.5 mol)、1-羥基苯并三唑 (2.60 g, 19.2 mmol) 和三乙胺 (6.7 mL, 48.1 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (3.70 g, 19.3 mmol)。在室溫攪拌過夜後，將混合物用飽和氯化銨水溶液 (100 mL) 緩慢淬滅，用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用

鹽水 (50 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯: 二氯甲烷 = 50:1:1 至 16:1:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.90 g, 由 $^1\text{H NMR}$ 得到的純度為90%, 53%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.76 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$ 之計算質量335.2,  $m/z$ 實測值336.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.25 - 1.22 (m, 2H), 1.05 - 1.02 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

#### 中間體14-7:

#### 1-(4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯基)乙酮

【0332】 向4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺**14-6** (1.90 g, 90%純度, 5.10 mmol) 在於 $0^\circ\text{C}$ 冷卻的四氫呋喃 (15 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加在四氫呋喃中之1 M 甲基溴化鎂 (9.5 mL, 9.5 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌1小時後，將反應混合物用冷的飽和氯化銨溶液淬滅並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (1.60 g, 由 $^1\text{H NMR}$ 得到的純度為90%, 97%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.91 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ 之計算質量290.2,  $m/z$ 實測值291.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.08 - 1.05 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。

#### 中間體14-8:

#### 1-(4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯基)乙醇

【0333】 向1-(4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯基)乙酮**14-7** (1.60 g, 90%純度, 4.96 mmol) 在於 $0^\circ\text{C}$ 冷卻的甲醇 (20 mL) 中之攪拌溶液中添加四氫硼化鈉 (400 mg, 10.6 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌1小時後，將反應混合

物在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1至8 : 1）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（1.60 g，由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，99%產率）。LC-MS（ESI）：R<sub>T</sub> = 1.75 min，C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si之計算質量292.2，m/z實測值275.2 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 - 7.28 (m, 4H), 4.89 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.00 - 0.97 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), - 0.01 (s, 6H)。

**中間體14-9：**

**三級丁基(1-(4-(1-氯乙基)苯基)環丙氧基)二甲基矽烷**

**【0334】** 在0°C，向1-(4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯基)乙醇**14-8**（1.60 g，90%純度，4.92 mmol）在二氯甲烷（30 mL）中之溶液中添加吡啶（1.6 mL，19.9 mmol）和二氯化硫（0.4 mL，5.51 mmol）。在0°C攪拌0.5小時後，將混合物快速藉由短矽膠柱層析法（石油醚：二氯甲烷 = 4 : 1）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（1.30 g，由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，76%產率）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 5.09 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 - 1.18 (m, 2H), 1.01 - 0.98 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

**中間體14-10A和14-10B：**

**5-((3R,7R)-9-((R\*)-1-(4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)-2-氯苯甲腈 (14-10A) 和5-((3R,7R)-9-((S\*)-1-(4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)-2-氯苯甲腈 (14-10B)**

**【0335】** 向2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**Int B**（500 mg，90%純度，1.17



mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% wt. 氯化鈉 (145 mg, 3.63 mmol)。將混合物在0°C攪拌0.5小時，添加三級丁基(1-(4-(1-氯乙基)苯基)環丙氧基)二甲基矽烷**14-9** (1.30 g, 90%純度, 3.76 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中之溶液。在室溫攪拌過夜後，將混合物倒入飽和氯化銨水溶液 (20 mL) 中並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層濃縮，以得到殘餘物，將其藉由短矽膠柱層析法 (石油醚:四氫呋喃 = 10:1至1:1) 和 C18柱 (乙腈:水 (0.1%碳酸氫銨) = 30% - 95%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物**14-10A** (130 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 15%產率, 99.9%立體純) 和呈黃色固體的標題化合物**14-10B** (110 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 13%產率, 98.6%立體純)。

**14-10A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.90$  min,  $C_{36}H_{44}ClN_5O_3Si$ 之計算質量657.3,  $m/z$ 實測值658.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 60 : 40, 以0.5 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 7.728$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.76 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 6.19 - 5.91 (m, 1H), 5.81 - 5.30 (m, 1H), 4.93 - 4.10 (m, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.08 - 2.86 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.51 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 3H), 1.21 - 1.18 (m, 2H), 0.99 - 0.96 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), -0.02 (s, 6H)。

**14-10B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.92$  min,  $C_{36}H_{44}ClN_5O_3Si$ 之計算質量657.3,  $m/z$ 實測值658.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 60 : 40, 以0.5 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 10.858$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 4H), 6.18 - 5.95 (m, 1H), 5.86 - 5.33 (m, 1H), 4.87 - 4.20 (m, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.17 - 2.97 (m,

2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 5H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), -0.01 - -0.03 (m, 6H)。

化合物14A：

**2-氯-5-((3R,7R)-9-((R\*)-1-(4-(1-羥基環丙基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

【0336】 在0°C，向5-((3R,7R)-9-((R\*)-1-(4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丙基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)-2-氯苯甲腈**14-10A** (130 mg, 90%純度, 0.178 mmol) 在四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加1 M四丁基氟化銨 (0.5 mL, 0.5 mmol)。在0°C攪拌2小時後，將混合物用飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層濃縮，以得到殘餘物，將其藉由短矽膠柱層析法 (石油醚：丙酮 = 4:1至2:1) 和製備型HPLC (柱：Xbridge C18 (5 μm 19 \* 150 mm)，流動相A：水 (0.1%乙酸銨)，流動相B：乙腈，UV：214 nm，流速：15 mL/min，梯度：30% - 60% (%B)) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (32.8 mg, 99.8%純度, 34%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 3.825 min, C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量543.2, m/z實測值544.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 4H), 5.89 - 5.71 (m, 2H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24 - 1.07 (m, 5H), 0.96 - 0.86 (m, 2H)。

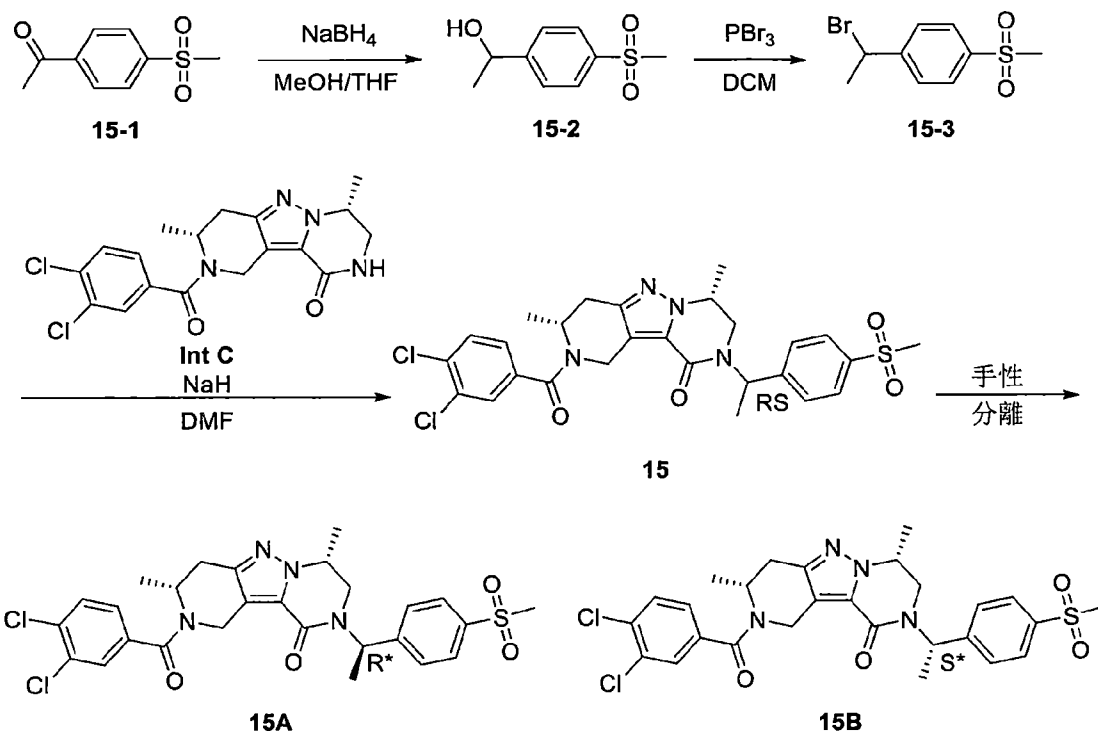
化合物14B：

**2-氯-5-((3R,7R)-9-((S\*)-1-(4-(1-羥基環丙基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

【0337】 在0°C，向5-((3R,7R)-9-((S\*)-1-(4-(1-((三級丁基二甲基甲矽烷基)

氧基)環丙基)苯基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)-2-氯苯甲腈**14-10B** (110 mg, 90%純度, 0.150 mmol) 在四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加1 M四丁基氟化銨 (0.5 mL, 0.5 mmol)。在0°C攪拌2小時後, 將混合物用飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層濃縮, 以得到殘餘物, 將其藉由短矽膠柱層析法 (石油醚: 丙酮 = 4:1至2:1) 和製備型HPLC (柱: Xbridge C18 (5  $\mu$ m 19 \* 150 mm), 流動相A: 水 (0.1%乙酸銨), 流動相B: 乙腈, UV: 214 nm, 流速: 15 mL/min, 梯度: 30% - 70% (%B)) , 以得到呈白色固體的標題化合物 (33.1 mg, 99.6%純度, 40%產率)。LC-MS (ESI):  $R_T = 3.773$  min,  $C_{30}H_{30}ClN_5O_3$ 之計算質量543.2,  $m/z$ 實測值544.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 5.09 - 5.73 (m, 2H), 5.49 - 5.22 (m, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 1.60 - 1.42 (m, 3H), 1.22 - 1.08 (m, 8H), 0.96 - 0.89 (m, 2H)。

**化合物15A和15B**



### 中間體15-2：

#### 1-(4-(甲磺醯基)苯基)乙-1-醇

【0338】在 0°C，向 1-(4-(甲磺醯基)苯基)乙烯酮 **15-1** (1.0 g, 5.04 mmol) 在四氫呋喃 (5 mL) 和甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加四氫硼化鈉 (95 mg, 2.51 mmol)。在 0°C 攪拌 0.5 小時後，將混合物倒入水 (30 mL) 中並用 0.1 M 鹽酸水溶液 (3 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱 (石油醚:乙酸乙酯=5:1 至 1:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (900 mg, 由  $^1\text{H}$  NMR 得到的純度為 90%，80%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.01 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.01 (br s, 1H), 1.52 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

### 中間體15-3：

#### 1-(1-溴乙基)-4-(甲磺醯基)苯

**【0339】** 在 0°C，向 1-(4-(甲磺醯基)苯基)乙-1-醇 **15-2** (200 mg，90%純度，0.899 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液中逐滴添加在二氯甲烷 (1 mL) 中之三溴磷烷 (729 mg，2.693 mmol)。在 0°C 攪拌 0.5 小時後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (80 mg，由 <sup>1</sup>H NMR 得到的純度為 80%，27% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**15**：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(甲磺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0340】** 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C** (253 mg，100%純度，0.643 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (9 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% wt.氫化鈉 (52 mg，1,30 mmol)。在0°C攪拌0.5小時後，將1-(1-溴乙基)-4-(甲磺醯基)苯**15-3** (317 mg，80%純度，0.964 mmol) 添加到混合物中。在0°C攪拌1小時後，將反應混合物用水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取三次。將合併的有機層用水 (30 mL) 洗滌三次，然後用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 5%至100%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (210 mg，100%純度，57%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.61 min，C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量574.1，m/z實測值575.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**15A**和**15B**：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(R\*)-1-(4-(甲磺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (15A) 和**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(4-(甲磺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (15B)**

【0341】將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(甲磺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**15**(210 mg, 100%純度, 0.434 mmol)藉由手性製備型HPLC(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 mm \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以15 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm)分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**15A**(92 mg, 由LCMS得到的純度為99%, 37%產率, 100%立體純)和呈白色固體的標題化合物**15B**(51 mg, 由LCMS得到的純度為99.8%, 20%產率, 99.9%立體純)。

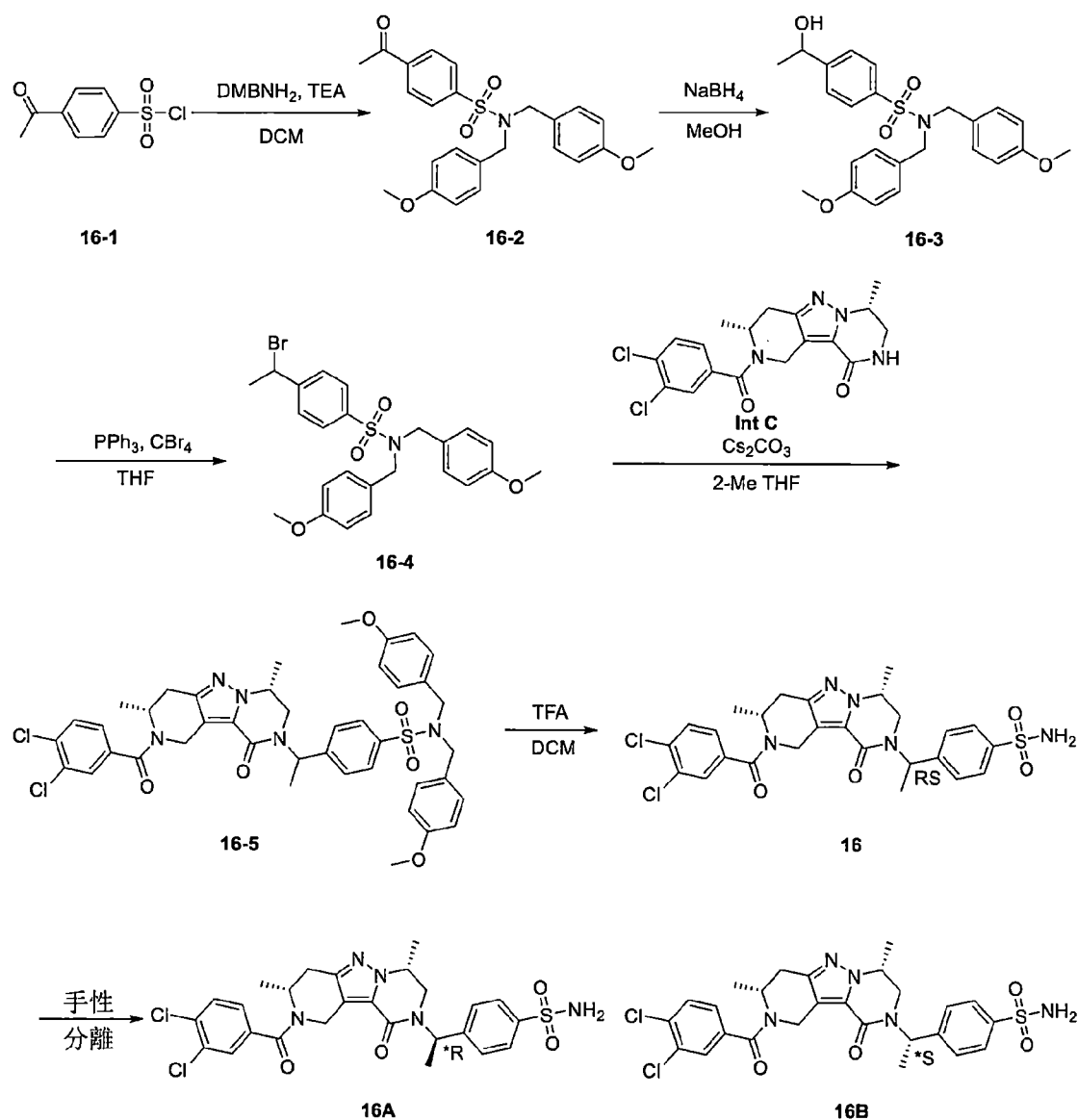
**15A:**

LC-MS (ESI):  $R_T = 3.438$  min,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量574.1,  $m/z$ 實測值575.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 6.414$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62 - 7.47 (m, 4H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.81 - 5.19 (m, 1H), 5.01 - 4.15 (m, 3H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 4H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.27 (m, 3H)。

**15B:**

LC-MS (ESI):  $R_T = 3.494$  min,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量574.1,  $m/z$ 實測值575.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 7.961$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 4H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.12 (br s, 1H), 5.80 - 5.13 (m, 1H), 4.98 - 4.53 (m, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 2H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 4H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 1.64 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.26 (m, 3H)。

## 化合物16A和16B



## 中間體16-2：

## 4-乙醯基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)苯磺醯胺

【0342】 在0°C在氮氣氣氛下，向4-乙醯基苯-1-磺醯氯16-1 (6.70 g, 29.6 mmol) 在二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (6 mL, 43.1 mmol) 和N-(2-甲氧基苄基)-1-(4-甲氧基苄基)甲胺 (8.30 g, 32.3 mmol)。在室溫攪拌3小時後，向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 mL) 並用二氯甲烷 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並濃縮，

以得到呈黃色固體的標題化合物 (13.0 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為80%, 80%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 - 7.88 (m, 4H), 6.99 - 6.96 (m, 4H), 6.77 - 6.75 (m, 4H), 4.27 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 2.66 (s, 3H)。

**中間體16-3：**

**4-(1-羥乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)苯磺醯胺**

**【0343】** 在0°C, 向4-乙醯基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)苯磺醯胺**16-2** (13.0 g, 80%純度, 23.7 mmol) 在甲醇 (200 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (7.00 g, 185 mmol)。在20°C攪拌3小時後, 將混合物用飽和氯化銨水溶液 (200 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (200 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並濃縮, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (11.0 g, 由LCMS得到的純度為76%, 80%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.27 min, C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S 之計算質量441.2, m/z實測值442.1。

**中間體16-4：**

**4-(1-溴乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)苯磺醯胺**

**【0344】** 在0°C, 向4-(1-羥乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)苯磺醯胺**16-3** (700 mg, 76%純度, 1.21 mmol) 在四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (550 mg, 2.10 mmol) 和四溴甲烷 (550 mg, 1.66 mmol)。在25°C攪拌2小時後, 將反應濃縮, 以得到殘餘物, 將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1 至5:1) 純化, 以得到呈白色固體的所需化合物 (500 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 74%產率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 - 7.57 (m, 4H), 7.00 - 6.79 (m, 8H), 5.64 - 5.58 (m, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 2.05 - 1.38 (m, 3H)。

**中間體16-5：**

**4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(10H)-基)乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)苯磺醯胺**



【0345】 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C** (100 mg, 90%純度, 0.229 mmol) 和4-(1-溴乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)苯磺醯胺**16-4** (300 mg, 90%純度, 0.535 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之混合物中添加碳酸銨 (400 mg, 1.23 mmol)。在40°C攪拌3小時後，將混合物用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 20:1至5:1) 純化，以得到呈白色固體的所需化合物 (140 mg, 由LCMS得到的純度為79%, 60%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.88 min, C<sub>42</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S之計算質量815.2, m/z實測值833.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

化合物16:

4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)苯磺醯胺

【0346】 在0°C, 向4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)苯磺醯胺**16-5** (220 mg, 79%純度, 0.214 mmol) 在二氯甲烷 (1.5 ml) 中之溶液中逐滴添加三氟乙酸 (0.5 ml)。在35°C攪拌3小時後，將反應混合物濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18柱 (乙腈:水 (0.1%碳酸氫銨) = 5% - 95%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (70 mg, 由LCMS得到的純度為84%, 48%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.57 min, C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>C<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S之計算質量575.1, m/z實測值576.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物16A和16B:

4-((R\*)-1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)乙基)苯磺醯胺 (16A) 和

**4-((S\*)-1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(10H)-基)乙基)苯磺醯胺 (16B)**

**【0347】** 將4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(10H)-基)乙基)苯磺醯胺之外消旋物**16**(70 mg, 84%純度, 0.102 mmol)藉由手性製備型HPLC(柱: Chiralpak IE 10  $\mu$ m 30 mm \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH = 50 : 50, 以25 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm)分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**16A**(25 mg, 由LCMS得到的純度為99.9%, 42.3%產率, 100%立體純)和呈白色固體的標題化合物**16B**(28 mg, 由LCMS得到的純度為99.5%, 47.2%產率, 99.9%立體純)。

**16A :**

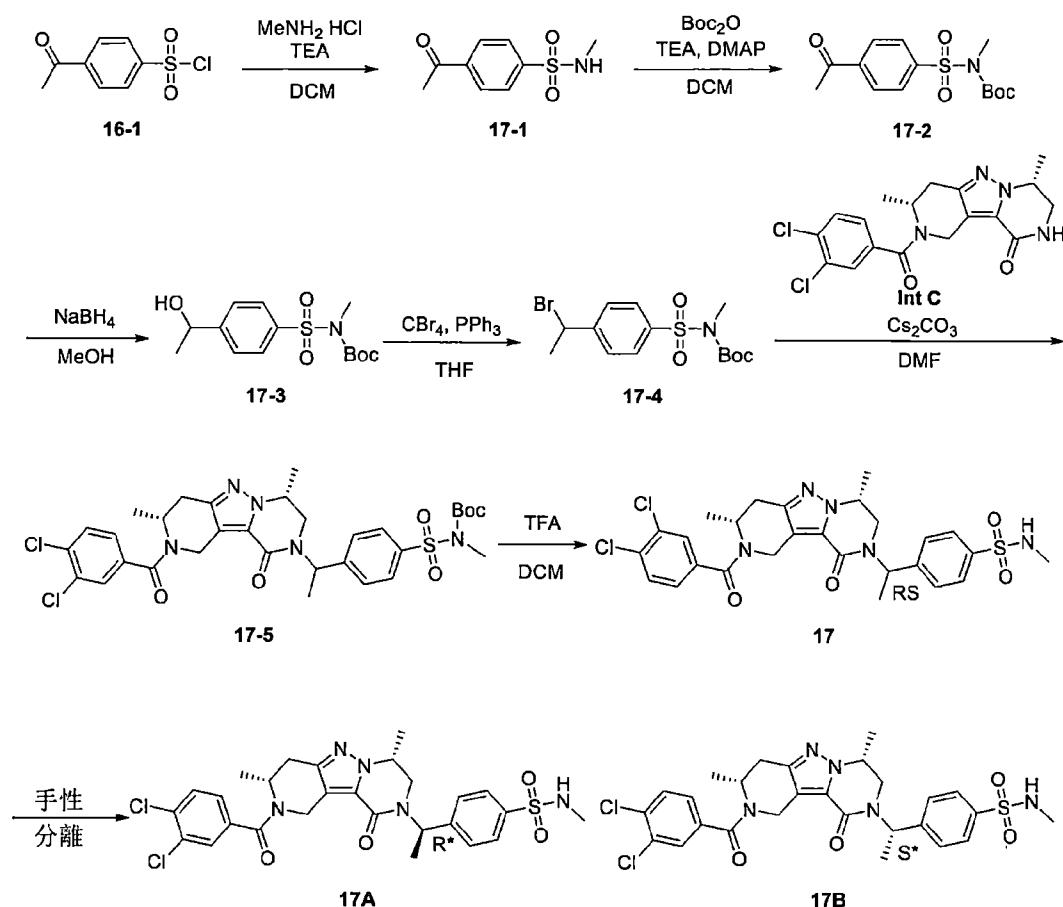
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.103$  min,  $C_{26}H_{27}C_{12}N_5O_4S$ 之計算質量575.1, m/z實測值576.1  $[M+H]^+$ 。手性分析: 柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m, 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 7.170$  min。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.83 - 7.74 (m, 4H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.89 - 5.23 (m, 2H), 4.63 - 4.43 (m, 2H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 3H), 1.26 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 3H)。

**16B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.189$  min,  $C_{26}H_{27}C_{12}N_5O_4S$ 之計算質量575.1, m/z實測值576.2  $[M+H]^+$ 。手性分析: 柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m, 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 8.308$  min。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.86 - 7.73 (m, 4H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.91 - 5.23 (m, 2H), 4.55 - 4.08 (m, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),

1.24 - 1.06 (m, 3H)。

### 化合物17A和17B



中間體17-1：

#### 4-乙醯基-N-甲基苯磺醯胺

【0348】 在0°C，向4-乙醯基苯磺醯氯16-1 (3.0 g, 13.7 mmol) 和甲胺鹽酸鹽 (1.4 g, 20.7 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中之混合物中添加三乙胺 (6 mL, 43.0 mmol)。將混合物在室溫攪拌5小時。將混合物倒入水 (100 mL) 中並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層用水 (100 mL) 洗滌兩次，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (乙酸乙酯：石油醚 = 1 : 5) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (1.1 g, 由LCMS得到的純度為100%，37%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.29 min, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S之計算質量

213.2, m/z實測值212.0 [M-H]<sup>-</sup>。

中間體17-2：

三級丁基 ((4-乙醯基苯基)磺醯基)(甲基)胺基甲酸酯

【0349】 向4-乙醯基-N-甲基苯磺醯胺17-1 (1.0 g, 4.69 mmol, 100%純度) 和二碳酸二三級丁酯 (1.3 g, 5.96 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (1.3 mL, 9.33 mmol) 和4-二甲基胺基吡啶 (58 mg, 0.475 mmol) 。將混合物在室溫攪拌3小時。將反應混合物倒入水 (100 mL) 中並用二氯甲烷 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥, 過濾, 並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物 (1.5 g, 由LCMS得到的純度為94%, 96% 產率) 。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.61 min, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S之計算質量313.3, m/z實測值258.0 [M-56+H]<sup>+</sup>。

中間體17-3：

三級丁基 ((4-(1-羥乙基)苯基)磺醯基)(甲基)胺基甲酸酯

【0350】 向三級丁基 (4-乙醯基苯基)磺醯基(甲基)胺基甲酸酯17-2 (1.5 g, 4.50 mmol, 94%純度) 在甲醇 (15 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (190 mg, 5.02 mmol) 。將混合物在室溫攪拌1小時。向混合物中添加水 (100 mL) 並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥, 過濾並濃縮, 以得到呈黃色固體的所需化合物 (1.4 g, 93%產率, 由LCMS得到的純度為95%) 。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.52 min, C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S之計算質量315.4, m/z實測值260.0 [M-56+H]<sup>+</sup>。

中間體17-4：

三級丁基 ((4-(1-溴乙基)苯基)磺醯基)(甲基)胺基甲酸酯

【0351】 在0°C, 向三級丁基((4-(1-羥乙基)苯基)磺醯基)(甲基)胺基甲酸酯

**17-3** (1.3 g, 95%純度, 3.92 mmol) 和四溴化碳 (1.9 g, 5.73 mmol) 在四氫呋喃 (13 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (1.5 g, 5.72 mmol)。將混合物在室溫攪拌5小時。將混合物藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物 (1.3 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%, 83%產率)。  
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 5.19 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H)。

#### 中間體17-5:

**三級丁基 ((4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)苯基)磺醯基)(甲基)胺基甲酸酯**

**【0352】** 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮**Int C** (350 mg, 0.890 mmol, 100%純度) 和三級丁基 (4-(1-溴乙基)苯基)磺醯基(甲基)胺基甲酸酯**17-4** (440 mg, 1.11 mmol, 95%純度) 在N,N-二甲基甲醯胺 (6 mL) 中之溶液中添加碳酸銻 (875 mg, 2.69 mmol)。將混合物在40°C攪拌16小時。向混合物中添加水 (100 mL) 並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥, 過濾, 並濃縮。將殘餘物藉由C18柱 (乙腈: 水 = 20%至95%) 純化, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (400 mg, 由LCMS得到的純度為97%, 63%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.82 min, C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S之計算質量689.2, m/z實測值707.2 [M+18]<sup>+</sup>。

#### 化合物17:

**4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺**

**【0353】** 向三級丁基 ((4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-

側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯基)磺醯基)(甲基)胺基甲酸酯**17-5** (400 mg, 97%純度, 0.562 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸 (1 mL)。將混合物在室溫攪拌2小時。將混合物用2 M碳酸氫鈉水溶液鹼化至pH = 8並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥, 過濾並濃縮, 以得到呈白色固體的所需產物(360 mg, 99%產率, 由LCMS得到的純度為92%)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.63 min, C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S之計算質量589.1, m/z實測值590.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**化合物17A和17B :**

**4-((R\*)-1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺 (17A) 和 4-((S\*)-1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺 (17B)**

**【0354】** 將4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺之外消旋物**17** (400 mg, 92%純度, 0.610 mmol) 藉由手性製備型HPLC分離條件: (柱: Chiralpak IE 5 μm 30 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 90 : 10, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**17A** (148 mg, 99.7%純度, 41%產率, 100%立體純) 和**17B** (146 mg, 98%純度, 39.7%產率, 99.7%立體純)。

**17A :**

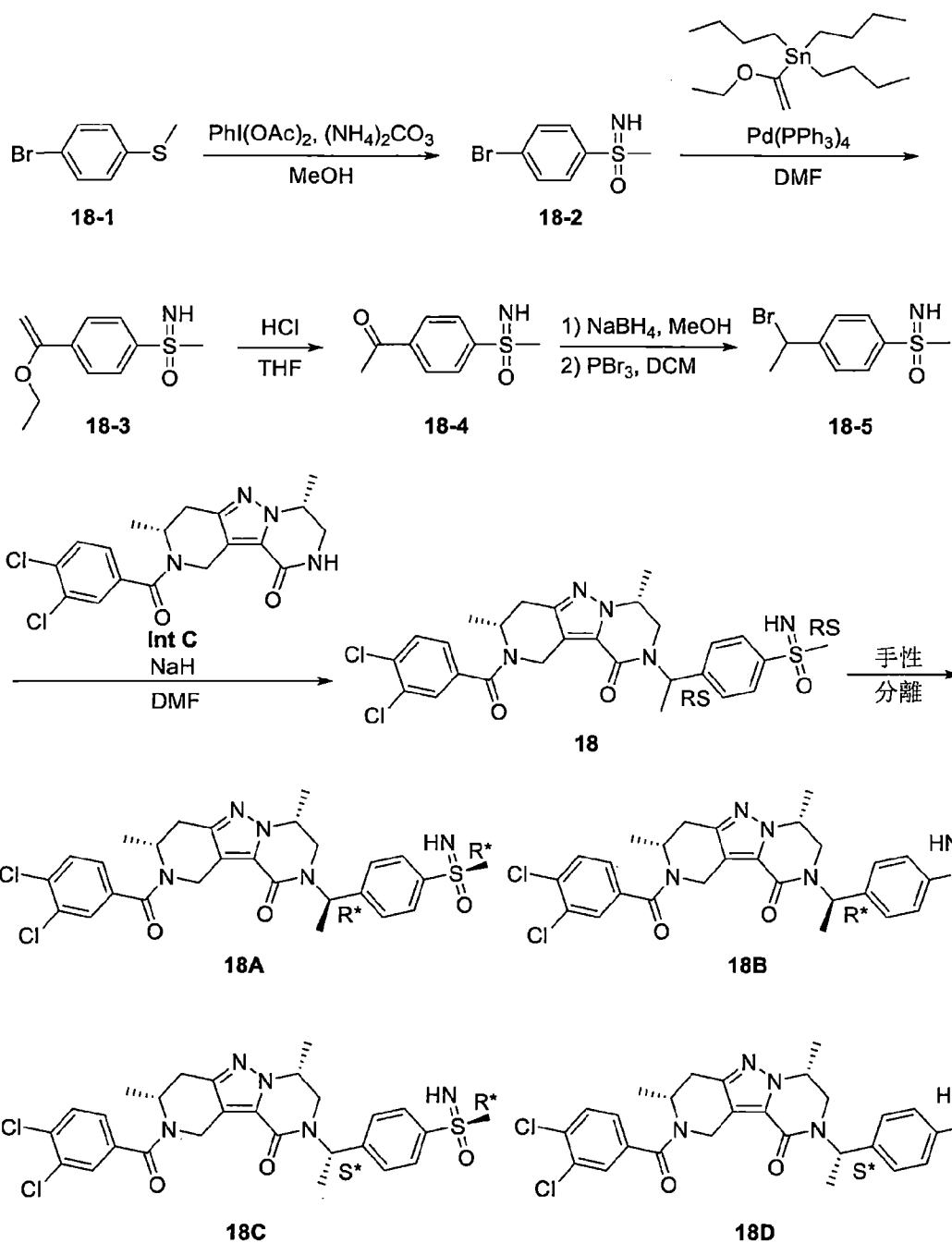
LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.890 min, C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S之計算質量589.1, m/z實測值590.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5 μm 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 90 : 10, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm, R<sub>T</sub> = 8.706 min)。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 4H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.22 - 6.04 (m, 1H), 5.79 - 5.30 (m, 1H), 4.91 - 4.28 (m, 4H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.68 - 2.67 (m, 4H), 1.63 - 1.60 (m, 3H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

**17B :**

LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.546 min , C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S之計算質量589.1 , m/z實測值590.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析 (柱 : Chiralpak IE 5 μm 4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 90 : 10 , 以1 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm , R<sub>T</sub> = 11.05 min) 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.24 - 5.99 (m, 1H), 5.84 - 5.32 (m, 1H), 4.97 - 4.21 (m, 4H), 3.34 - 2.91 (m, 3H), 2.69 - 2.68 (m, 4H), 1.64 - 1.63 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 3H)。

**化合物18A、18B、18C和18D**



中間體18-2：

(4-溴苯基)(亞胺基)(甲基)-磺

【0355】 將(4-溴苯基)(甲基)硫烷18-1 (1 g, 4.92 mol)、(二乙醯氧基碘)苯 (3.7 g, 11.5 mmol) 和碳酸銨 (710 mg, 7.39 mmol) 在甲醇 (40 mL) 中之溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌30分鐘。將混合物在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1至4:1) 純化，以得到呈白色



固體的標題化合物（1.1 g，由LCMS得到的純度為100%，95%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.23$  min， $C_7H_8BrNOS$ 之計算質量232.9， $m/z$ 實測值233.9  $[M+H]^+$ 。

中間體18-3：

#### (4-(1-乙氧基乙烯基)苯基)(亞胺基)(甲基)-礪

【0356】在氮氣氣氛下，向(4-溴苯基)(亞胺基)(甲基)-礪18-2（1.1 g，100%純度，4.70 mmol）和三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷（2.5 mL，7.4 mmol）在 $N,N$ -二甲基甲醯胺（11 mL）中之溶液中添加四(三苯膦)鈀（300 mg，0.26 mmol）。在80°C攪拌3小時後，將反應混合物用水（50 mL）淬滅並用乙酸乙酯（30 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，經 $Na_2SO_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（二氯甲烷：乙酸乙酯 = 20 : 1至10 : 1）純化，以得到呈黃色固體的標題化合物（1 g，由LCMS得到的純度為94%，89%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.38$  min， $C_{11}H_{15}NO_2S$ 之計算質量225.1， $m/z$ 實測值226.1  $[M+H]^+$ 。

中間體18-4：

#### (4-乙醯基苯基)(亞胺基)(甲基)-礪

【0357】在0°C，向(4-(1-乙氧基乙烯基)苯基)(亞胺基)(甲基)-礪18-3（1 g，94%純度，4.17 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中之溶液中添加在水中之3 M鹽酸（5 mL，15 mmol）。在室溫攪拌3小時後，將反應混合物在0°C用飽和碳酸鈉淬滅至pH = 9-10。將水層用乙酸乙酯（30 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌兩次，經 $Na_2SO_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（二氯甲烷：乙酸乙酯 = 20 : 1至10 : 1）純化，以得到呈黃色固體的標題化合物（550 mg，由LCMS得到的純度為90%，60%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 0.32$  min， $C_9H_{11}NO_2S$ 之計算質量197.1， $m/z$ 實測值198.1  $[M+H]^+$ 。

中間體18-5：

**(4-(1-溴乙基)苯基)(亞胺基)(甲基)-砒**

**【0358】** 在0°C在氮氣氣氛下，向(4-乙醯基苯基)(亞胺基)(甲基)-砒**18-4** (550 mg, 90%純度, 2.51 mmol) 在甲醇 (5 mL) 中之懸浮液中添加硼氫化鈉 (63 mg, 1.67 mmol)。在0°C攪拌30分鐘後，將反應混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將殘餘物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，然後用水 (50 mL) 洗滌兩次並經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其在二氯甲烷 (5 mL) 中稀釋。在0°C在氮氣氣氛下添加溴化磷(III) (900 mg, 3.33 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將反應混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋然後用飽和碳酸氫鈉溶液 (50 mL) 洗滌兩次並經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (420 mg, 由LCMS得到的純度為95%, 55%產率)。LC-MS(ESI): R<sub>T</sub> = 1.30 min, C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrNOS 之計算質量260.9, m/z實測值262.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**化合物18:****(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0359】** 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C** (320 mg, 100%純度, 0.814 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% wt. 氫化鈉 (75 mg, 1.72 mmol)。在0°C攪拌30分鐘後，將(4-(1-溴乙基)苯基)(亞胺基)(甲基)-砒**18-5** (320 mg, 95%純度, 1.16 mmol) 添加到混合物中。在0°C攪拌1小時後，將反應混合物藉由鹽水 (50 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層用水 (100 mL) 和鹽水 (100 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷:丙酮 = 10:1至4:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (370 mg, 由LCMS得到的純

度為96%，76%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.49$  min,  $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ 之計算質量573.1,  $m/z$ 實測值574.1  $[M+H]^+$ 。

化合物**18A**、**18B**、**18C**和**18D**：

(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((**R\***)-1-(4-((**R\***)-S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**18A**),

(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((**R\***)-1-(4-((**S\***)-S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**18B**),

(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((**S\***)-1-(4-((**R\***)-S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**18C**)

和

(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((**S\***)-1-(4-((**S\***)-S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**18D**)

【0360】將(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**18** (370 mg, 96%立體純, 0.618 mmol) 藉由手性製備型HPLC

(分離條件：柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：MeOH : DCM = 70 :

30, 以15 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的混

合物化合物級分**I** (140 mg, 100%純度, 99.9%立體純, 39%產率) 和呈白色固

體的級分**II** (140 mg, 100%純度, 100%立體純, 39%產率)。將級分**I** (140 mg,

100%純度, 99.9%立體純, 39%產率) 藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：

Chiral Pak IH 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 70 : 30；以15 mL/min；

溫度：30°C；波長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**18A** (45.2

mg, 由LCMS得到的純度為99.2%, 99.8%立體純, 32%產率) 和呈白色固體的

標題化合物**18B** (39.7 mg, 由LCMS得到的純度為99.2%, 28%產率, 100%立體

純)。將級分II (140 mg, 100%純度, 0.244 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: DCM : MeOH : DEA = 95 : 5 : 0.1, 以60 mL/min; 溫度: 38°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**18C** (34.3 mg, 由LCMS得到的純度為99.0%, 25%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**18D** (36.2 mg, 由LCMS得到的純度為98.3%, 26%產率, 99.7%立體純)。

**18A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.423$  min,  $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ 之計算質量573.1,  $m/z$ 實測值574.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (Chiralpak IH 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 70 : 30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 5.273$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 4H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.75 - 5.43 (m, 1H), 4.90 - 4.40 (m, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 5H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 6H)。

**18B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.417$  min,  $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ 之計算質量573.1,  $m/z$ 實測值574.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (Chiralpak IH 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 70 : 30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 7.818$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 4H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.77 - 5.40 (m, 1H), 4.86 - 4.26 (m, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 6H)。

**18C :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.968$  min,  $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ 之計算質量573.1,  $m/z$ 實測值574.1  $[M+H]^+$ 。手性分析 (Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: DCM : MeOH : DEA = 95 : 5 : 0.1, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 3.182$  min)。

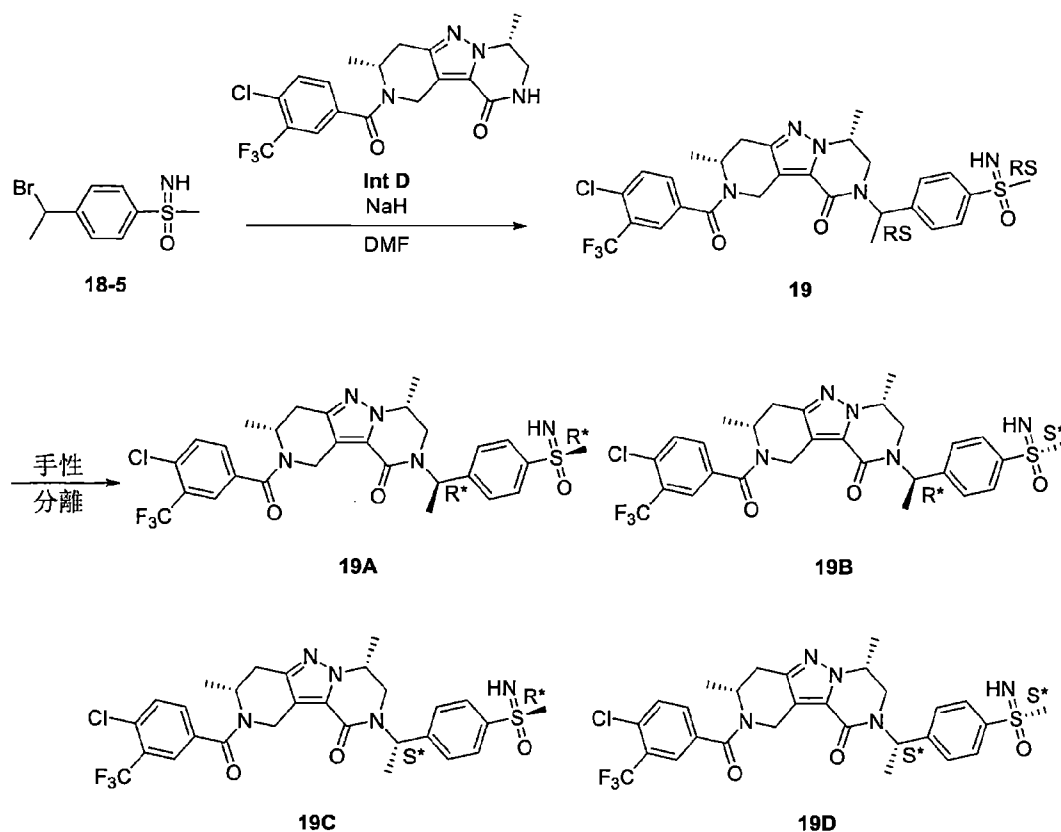
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 4H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 6.19 - 6.04 (m, 1H), 5.77 - 5.42 (m, 1H), 4.90 - 4.30 (m, 3H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 4H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 1.64 (d  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.28 - 1.24 (m, 3H)。

**18D :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.970$  min,  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 之計算質量573.1,  $m/z$ 實測值574.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析(Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm; 流動相: DCM : MeOH : DEA = 95 : 5 : 0.1, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 3.526$  min)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 4H), 7.3 - 7.27 (m, 1H), 6.18 - 6.03 (m, 1H), 5.75 - 5.41 (m, 1H), 4.86 - 4.31 (m, 3H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.26 (br s, 3H)。

化合物19A、19B、19C和19D



化合物19：

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

【0361】 向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int D (350 mg, 90%純度, 0.738 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60%氫化鈉 (100 mg, 2.29 mmol)。在0°C攪拌30分鐘後，將1-(1-溴乙基)-4-(S-甲基磺亞胺醯基)苯18-5 (270 mg, 80%純度, 0.824 mmol) 添加到混合物中。在0°C攪拌1小時後，將反應混合物藉由鹽水 (50 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層藉由水 (50 mL) 和鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷：丙酮 = 10:1至4:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (350 mg, 由LCMS

得到的純度為94%，73%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.53 \text{ min}$ ,  $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_3S$  之計算質量607.1,  $m/z$ 實測值608.1  $[M+H]^+$ 。

化合物19A、19B、19C和19D：

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(4-((R\*)-S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (19A)，

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(4-((S\*)-S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (19B)，

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(4-((R\*)-S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (19C) 和

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(4-((S\*)-S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (19D)

【0362】將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**19** (350 mg, 94%純度, 0.541 mmol) 藉由手性製備型HPLC分離條件：(柱：Chiralpak IA 5  $\mu\text{m}$  20 \* 250 mm；流動相：CO<sub>2</sub> : EtOH = 60 : 40；8 g/min；柱溫：40°C；波長：230 nm，背壓：100巴) 分離，以得到呈白色固體的級分**I** (180 mg, 98%純度, 100%立體純, 51%產率) 以及呈白色固體的標題化合物**19C** (48.1 mg, 99.1%純度, 13%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**19D** (37.4 mg, 由LCMS得到的純度為99.2%, 10%產率, 99.5%立體純)。將級分**I**藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：Chiralpak IH 5

$\mu\text{m}$  20 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA := 90 : 10 ; 以 15 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ) 分離 , 以得到呈白色固體的標題化合物**19A** ( 50.2 mg , 99.2%純度 , 27%產率 , 100%立體純 ) 和呈白色固體的標題化合物**19B** ( 46 mg , 99.1%純度 , 25%產率 , 99.9%立體純 ) 。

**19A :**

LC-MS ( ESI ) :  $R_T = 3.288$  min ,  $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_3S$ 之計算質量607.1 ,  $m/z$ 實測值608.2  $[M+H]^+$  。手性分析 ( Chiralpak IH  $5\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 90 : 10 , 以 1 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ,  $R_T = 5.030$  min ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.03 ( d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.78 ( d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.59 - 7.53 ( m, 4H), 6.18 - 6.06 ( m, 1H), 5.72 - 5.43 ( m, 1H), 4.88 - 4.64 ( m, 1H), 4.49 - 4.28 ( m, 2H), 3.69 - 3.55 ( m, 1H), 3.12 ( s, 3H), 3.07 - 2.97 ( m, 2H), 2.70 - 2.61 ( m, 2H), 1.63 ( d  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.32 - 1.26 ( m, 6H) 。  $^{19}\text{F}$  NMR ( 376 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  - 62.82 。

**19B :**

LC-MS ( ESI ) :  $R_T = 3.288$  min ,  $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_3S$ 之計算質量607.1 ,  $m/z$ 實測值608.2  $[M+H]^+$  。手性分析 ( Chiralpak IH  $5\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 90 : 10 , 以 1 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ,  $R_T = 6.670$  min ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.03 ( d  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.78 ( d  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.59 - 7.53 ( m, 4H), 6.21 - 6.04 ( m, 1H), 5.74 - 5.26 ( m, 1H), 5.01 - 4.61 ( m, 1H), 4.51 - 4.28 ( m, 2H), 3.71 - 3.54 ( m, 1H), 3.12 ( s, 3H), 3.06 - 2.97 ( m, 2H), 2.73 - 2.66 ( m, 2H), 1.63 ( d  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.31 - 1.26 ( m, 6H) 。  $^{19}\text{F}$  NMR ( 376 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  - 62.82 。

**19C :**

LC-MS ( ESI ) :  $R_T = 3.270$  min ,  $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_3S$ 之計算質量607.1 ,  $m/z$ 實測值608.1  $[M+H]^+$  。手性分析 ( Chiralpak IA  $5\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm ; 流動相 :  $\text{CO}_2$  : EtOH = 60 : 40 , 以 4 g/min ; 柱溫 : 40°C ; 波長 : 214 nm , 背壓 : 100巴 ,  $R_T = 6.3$  min ) 。



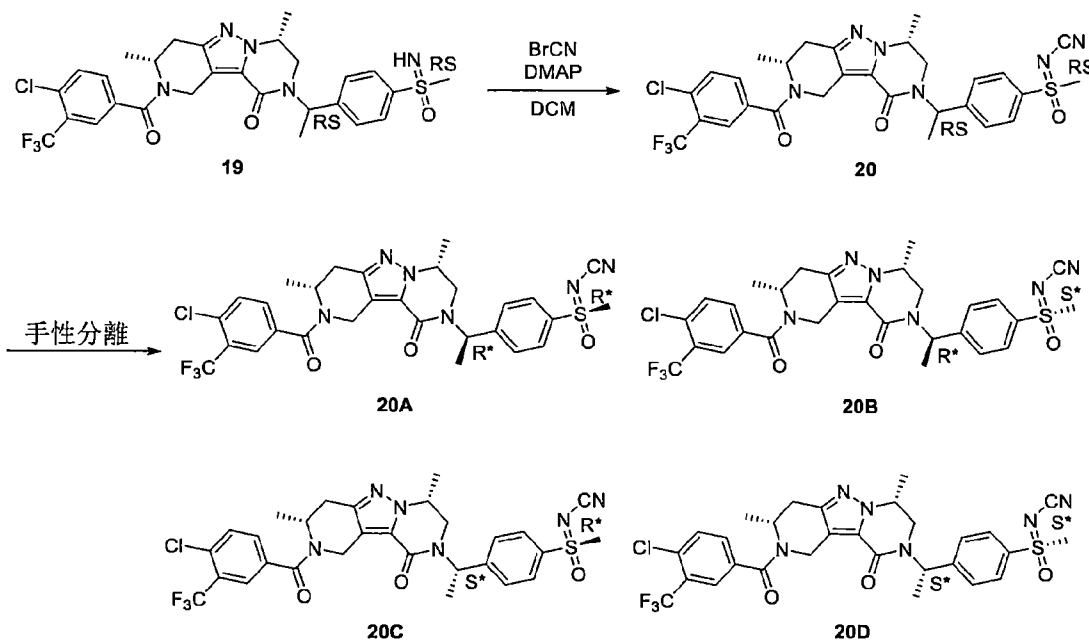
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 6.21 - 6.00 (m, 1H), 5.75 - 5.42 (m, 1H), 4.83 - 4.30 (m, 3H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.29 - 1.25 (m, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 62.81。

### 19D :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.257$  min,  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 之計算質量607.1,  $m/z$ 實測值608.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析 (Chiralpak IA  $5 \mu\text{m}$   $4.6 * 250$  mm ; 流動相 :  $\text{CO}_2 : \text{EtOH} = 60 : 40$ , 以  $4 \text{ g/min}$  ; 柱溫 :  $40^\circ\text{C}$  ; 波長 :  $214 \text{ nm}$  , 背壓 : 99巴,  $R_T = 8.08$  min)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 6.19 - 6.02 (m, 1H), 5.79 - 5.44 (m, 1H), 4.82 - 4.30 (m, 3H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.29 - 1.25 (m, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.81。

### 化合物20A、20B、20C和20D



### 化合物20 :

N-((4-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基

-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯基)(甲基)(側氧基)-16-硫烷亞基)氰胺

【0363】在室溫，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(S-甲基磺亞胺醯基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**19** (300 mg, 100%純度, 0.493 mol)、4-二甲基胺基吡啶 (300 mg, 2.46 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中添加溴化氰 (240 mg, 2.27 mmol)。在室溫攪拌6小時後，將反應混合物濃縮，藉由鹽水 (50 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將合併的有機層藉由水 (100 mL) 和鹽水 (100 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷:乙酸乙酯 = 10:1至4:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (180 mg, 由LCMS得到的純度為92%, 53%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.58 min, C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S之計算質量632.1, m/z實測值633.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**20A**、**20B**、**20C**和**20D**：

N-((R\*)-(4-((R\*)-1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯基)(甲基)(側氧基)-16-硫烷亞基)氰胺 (**20A**),

N-((S\*)-(4-((R\*)-1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯基)(甲基)(側氧基)-16-硫烷亞基)氰胺 (**20B**),

N-((R\*)-(4-((S\*)-1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯基)(甲基)(側氧基)-16-硫烷亞基)氰胺 (**20C**) 和

N-((S\*)-(4-((S\*)-1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧

基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯基)(甲基)(側氧基)-16-硫烷亞基)氟胺 (20D)

【0364】將N-((4-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯基)(甲基)(側氧基)-16-硫烷亞基)氟胺之外消旋混合物**20**(180 mg, 92%純度, 0.262 mmol)藉由手性製備型HPLC(分離條件:柱:Chiralpak IF 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm;流動相:ACN:IPA:=90:10,以15 mL/min;溫度:30°C;波長:254 nm)分離,以得到呈白色固體的級分**I**(100 mg,由LCMS得到的純度為96%,55%產率,99.9%立體純)和呈白色固體的**20D**(29.4 mg,99.6%純度,16%產率,100%立體純)。將級分**I**藉由手性製備型HPLC(分離條件:柱:Chiralpak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm;流動相:ACN=100,以15 mL/min;溫度:30°C;波長:254 nm)分離,以得到呈白色固體的**20B**(13.5 mg,99.7%純度,14%產率,100%立體純)和呈白色固體的級分**II**(55 mg,由LCMS得到的純度為95%,55%產率,100%立體純)。將級分**II**藉由手性製備型HPLC(分離條件:柱:Chiralpak IB N-5 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm;流動相:ACN=100,以15 mL/min;溫度:30°C;波長:254 nm)分離,以得到呈白色固體的標題化合物**20A**(17 mg,99.2%純度,31%產率,99.9%立體純)和呈白色固體的標題化合物**20C**(23 mg,99.5%純度,41%產率,99.9%立體純)。

**20A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.559$  min,  $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_3S$ 之計算質量632.1,  $m/z$ 實測值633.3  $[M+H]^+$ 。手性分析(Chiralpak IF 250 mm\*4.6 mm 5  $\mu$ m:ACN:IPA=90:10,以1 mL/min;溫度:30°C;波長:254 nm,  $R_T = 4.793$  min)。 $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 6.20 - 6.08 (m, 1H), 5.72 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.66 (m, 1H), 4.44 - 4.17 (m, 2H),

3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.15 - 2.92 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 1.66 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.38 (d J = 6.4 Hz, 3H), 1.30 - 1.25 (m, 3H) 。  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.79 。

**20B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.560$  min ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 之計算質量632.1 , m/z實測值633.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析( Chiralpak IF 250 mm\*4.6 mm 5  $\mu\text{m}$  : ACN : IPA = 90 : 10 , 以1 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ,  $R_T = 5.097$  min ) 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 6.18 - 6.05 (m, 1H), 5.74 - 5.26 (m, 1H), 4.96 - 4.65 (m, 1H), 4.44 - 4.17 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.15 - 2.94 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d J = 6.4 Hz, 3H), 1.28 - 1.25 (m, 3H) 。  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 62.79 。

**20C :**

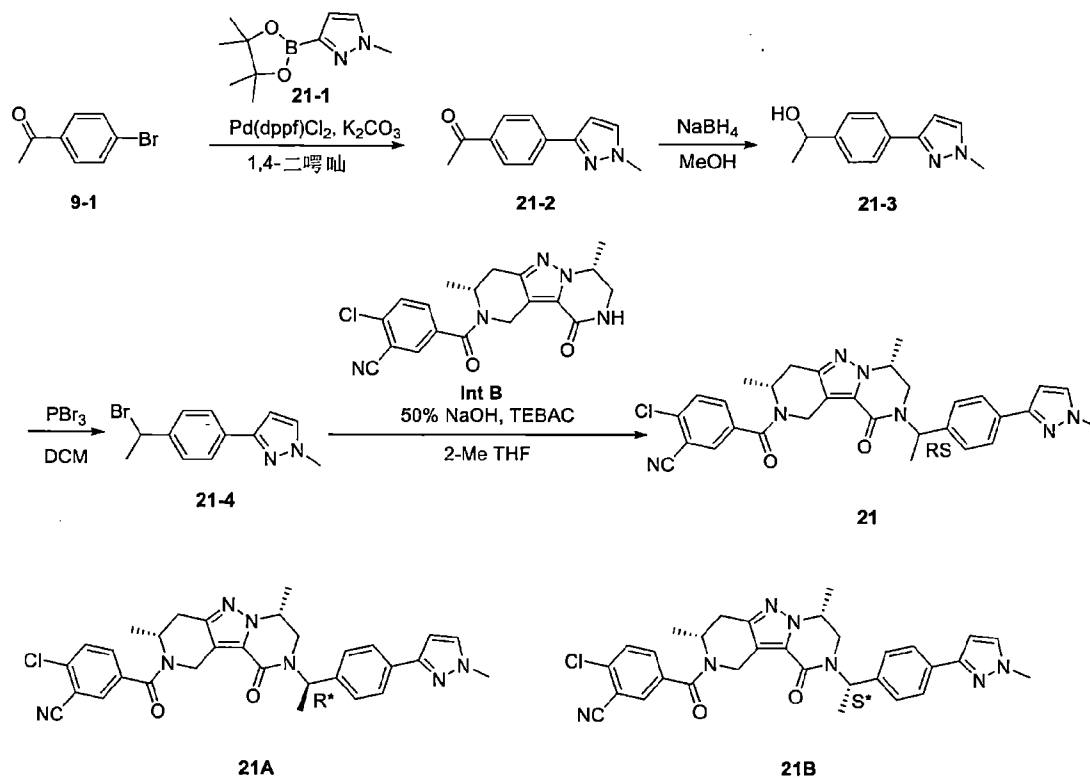
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.594$  min ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 之計算質量632.1 , m/z實測值633.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析( Chiralpak IF 250 mm\*4.6 mm 5  $\mu\text{m}$  : ACN : IPA = 90 : 10 , 以1 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ,  $R_T = 5.697$  min ) 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 5.77 - 5.33 (m, 1H), 4.87 - 4.52 (m, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.59 (d J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 - 1.25 (m, 3H) 。  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 62.78 。

**20D :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.592$  min ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 之計算質量632.1 , m/z實測值633.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析( Chiralpak IF 250 mm\*4.6 mm 5  $\mu\text{m}$  : ACN : IPA = 90 : 10 ,

以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 6.771$  min)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 6.20 - 6.04 (m, 1H), 5.79 - 5.35 (m, 1H), 4.99 - 4.59 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.16 - 2.97 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 1.67 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.59 (br s, 3H), 1.29 - 1.25 (m, 3H)。 $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 62.77。

### 化合物21A和21B



### 中間體21-2：

#### 1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酮

【0365】在20°C在氮氣氣氛下，向1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑21-1 (200 mg, 0.96 mol)、1-(4-溴苯基)乙酮9-1 (230 mg, 1.16 mmol) 和碳酸鉀 (250 mg, 1.81 mmol) 在1,4-二噁啉 (3 mL) 和水 (1.5 mL) 中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(II) (20 mg, 0.03 mmol)。然

後將反應混合物在85°C攪拌13小時。將反應混合物用鹽水（10 mL）淬滅，用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次。將合併的有機層用水（30 mL）和鹽水（30 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法（乙腈: 水（+ 0.02%碳酸氫銨）= 40% - 60%）純化，以得到呈無色固體的標題產物（170 mg，由LCMS得到的純度為97%，85.7%產率）。LC-MS（ESI）：RT = 1.40 min，C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O之計算質量200.1，m/z實測值201.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。

中間體21-3：

#### 1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)乙醇

【0366】在0°C，向1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)乙酮21-2（170 mg，0.82 mmol）在甲醇（2 mL）中之溶液中添加硼氫化鈉（30 mg，0.79 mmol），然後將混合物在室溫攪拌2小時。將溶液用水（10 mL）淬滅並用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次。將合併的有機層用水（30 mL）和鹽水（10 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈無色固體的標題產物（160 mg，由LCMS得到的純度為96%，92.2%產率）。LC-MS（ESI）：RT = 1.32 min，C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O之計算質量202.1，m/z實測值203.1 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體21-4：

#### 3-(4-(1-溴乙基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶

【0367】在0°C，向1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)乙醇21-3（60 mg，96%純度，0.29 mmol）在二氯甲烷（1 mL）中之溶液中逐滴添加在二氯甲烷（1 mL）中之三溴磷（60 mg，0.22 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌3小時。將反應混合物倒入水（10 mL）中，用二氯甲烷（10 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥，並過濾。將濾液在真空中濃縮，

以得到呈白色固體的標題產物（60 mg，由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，71.5%產率）。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物21：

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)乙基)-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

【0368】在25°C，向2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**Int B**（150 mg，100%產率，0.39 mmol）和3-(4-(1-溴乙基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶**21-4**（150 mg，90%純度，0.51 mmol）在2-甲基四氫呋喃（2 mL）中之溶液中添加50% wt.氫氧化鈉溶液（1 mL）和N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨（10 mg，0.11 mmol）。將反應混合物在50°C攪拌2小時，然後倒入水（10 mL）中，用乙酸鹽（10 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥，並過濾。將濾液在真空中濃縮，將其藉由C18層析法（乙腈:水（+0.02%碳酸氫銨）=40%-60%）純化，以得到呈無色固體的標題化合物（170 mg，由LCMS得到的純度為96%，73.5%產率）。LC-MS（ESI）：RT = 1.60 min，C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>之計算質量567.2，m/z 實測值568.3 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物21A和21B：

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-9-((R\*))-1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)乙基)-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (21A) 和**

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-9-((S\*))-1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)乙基)-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (21B)**

【0369】將外消旋物2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**21** (170 mg, 96%純度, 0.29 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 90 : 10, 以 25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**21A** (51.4 mg, 99.4%純度, 31.3%產率, 100%立體純) 和**21B** (53.4 mg, 99.5%純度, 32.6%產率, 99.9%立體純)。

**21A :**

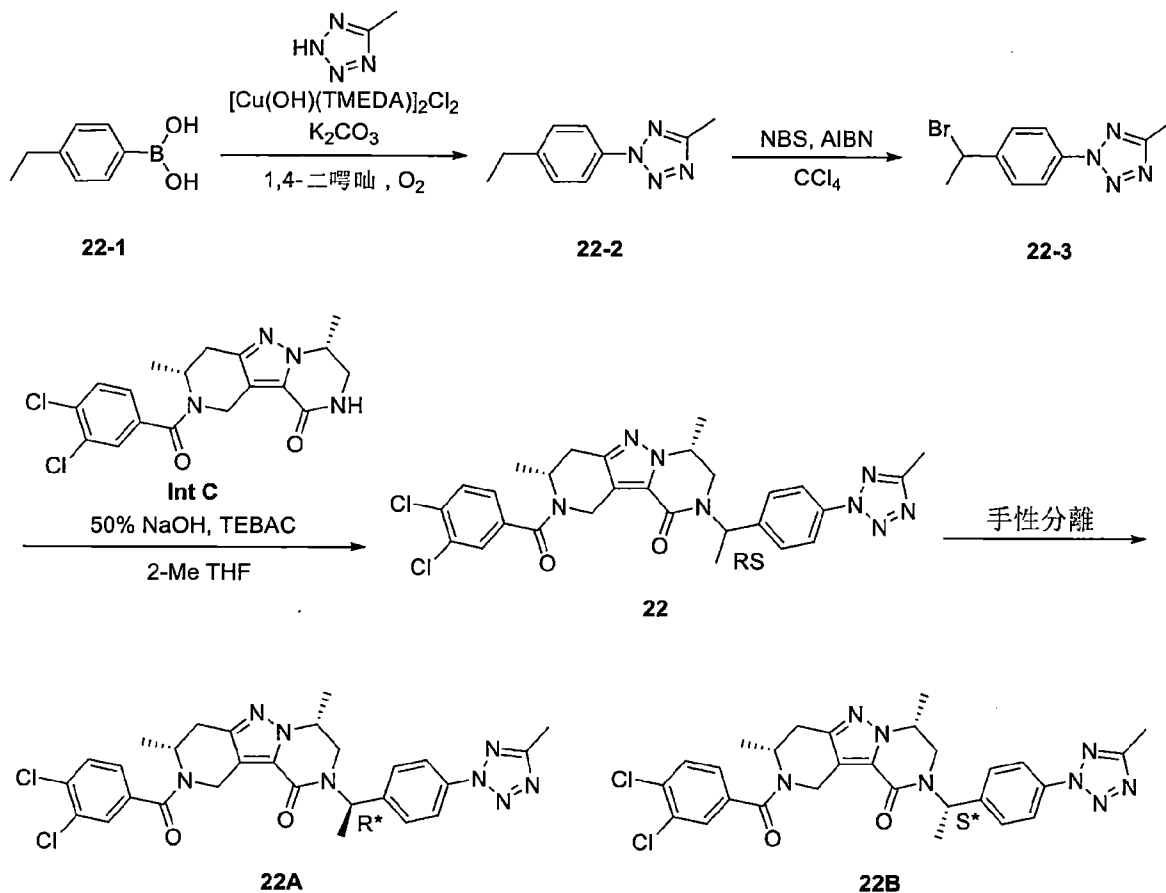
LC-MS (ESI) : RT = 3.443 min,  $C_{31}H_{30}ClN_7O_2$ 之計算質量567.2, m/z實測值568.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 90 : 10, 以 1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm, RT = 5.993 min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.98 - 5.69 (m, 1H), 5.59 - 5.11 (m, 1H), 4.67 - 4.32 (m, 2H), 4.26 - 4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.08 - 2.86 (m, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 1.67 - 1.46 (m, 3H), 1.31 - 1.03 (m, 6H)。

**21B :**

LC-MS (ESI) : RT = 3.508 min,  $C_{31}H_{30}ClN_7O_2$ 之計算質量567.2, m/z實測值568.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 90 : 10, 以 1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm, RT = 8.065 min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 4H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.97 - 5.67 (m, 1H), 5.57 - 5.13 (m, 1H), 4.67 - 4.26 (m, 2H), 4.24 - 4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 3H), 1.42 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.29 - 1.04 (m, 3H)。



## 化合物22A和22B



## 中間體22-2：

## 2-(4-乙基苯基)-5-甲基-2H-四唑

【0370】向5-甲基四唑（1.0 g，11.9 mmol）在1,4-二噁啉（30 mL）、碳酸鉀（6.0 g，43.4 mol）、Cu-TMEDA催化劑（1.2 g，2.58 mmol）中之溶液中添加(4-乙基苯基)硼酸22-1（3.0 g，20.0 mmol）。將混合物在氧氣氣氛下在室溫攪拌16小時。將反應混合物用水（50 mL）淬滅並用乙酸乙酯（50 mL）萃取兩次。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液（50 mL）、鹽水（100 mL）洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1）純化，以得到呈棕色油狀物的標題化合物（300 mg，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，7.1%產率）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.74 (q,  $J = 14.8$  Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.28 (t,

$J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H)。

中間體22-3：

### 2-(4-(1-溴乙基)苯基)-5-甲基-2H-四唑

【0371】 在室溫，將2-(4-乙基苯基)-5-甲基-2H-四唑22-2 (300 mg, 90%純度, 1.43 mol)、N-溴代琥珀醯亞胺 (375 mg, 2.11 mmol) 和2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (100 mg, 0.609 mmol) 在四氫甲烷 (15 mL) 中混合。在90°C攪拌32小時後，將反應混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 純化，以得到標題粗化合物，將其進一步藉由C18柱 (乙腈:水 = 50%至60%) 純化，以得到呈棕色油狀物的標題化合物 (130 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 30.5%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 5.01 (q,  $J = 12.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.64 (s, 3H), 1.57 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 3H)。

化合物22：

### (3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(5-甲基-2H-四唑-2-基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

【0372】 在室溫，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int C (150 mg, 100%純度, 0.381 mol)、2-(4-(1-溴乙基)苯基)-5-甲基-2H-四唑22-3 (70 mg, 90%純度, 0.23 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加50% wt.氫氧化鈉 (5 mL) 和苄基三乙基氯化銨 (30 mg, 0.13 mmol)。在60°C在氮氣氣氛下攪拌2小時後，將反應混合物用水 (50 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾，並將溶劑在真空中蒸發，以得到黃色殘餘物，將其藉由C18柱 (乙腈:水 = 50%至60%) 純化，以得到呈灰白色固體的標題化合物 (150 mg, 由LCMS得到的純度為91%, 61.7%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.28 min, C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>之計算質量578.2, m/z實

測值579.4。

化合物**22A**和**22B**：

(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((**R\***))-1-(4-(5-甲基-2H-四唑-2-基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**22A**) 和  
(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((**S\***))-1-(4-(5-甲基-2H-四唑-2-基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**22B**)

**[0373]** 將(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(4-(5-甲基-2H-四唑-2-基)苯基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**22** (150 mg, 91%純度, 0.236 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：ACN: IPA = 70 : 30，以30 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm) 分離，然後進一步用C18柱 (乙腈：水 = 50%至70%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物**22A** (37.1 mg, 由LCMS得到的純度為99.5%，77.7%產率，100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**22B** (38.5 mg, 由LCMS得到的純度為99.3%，80.5%產率，99.9%立體純)。

**22A**：

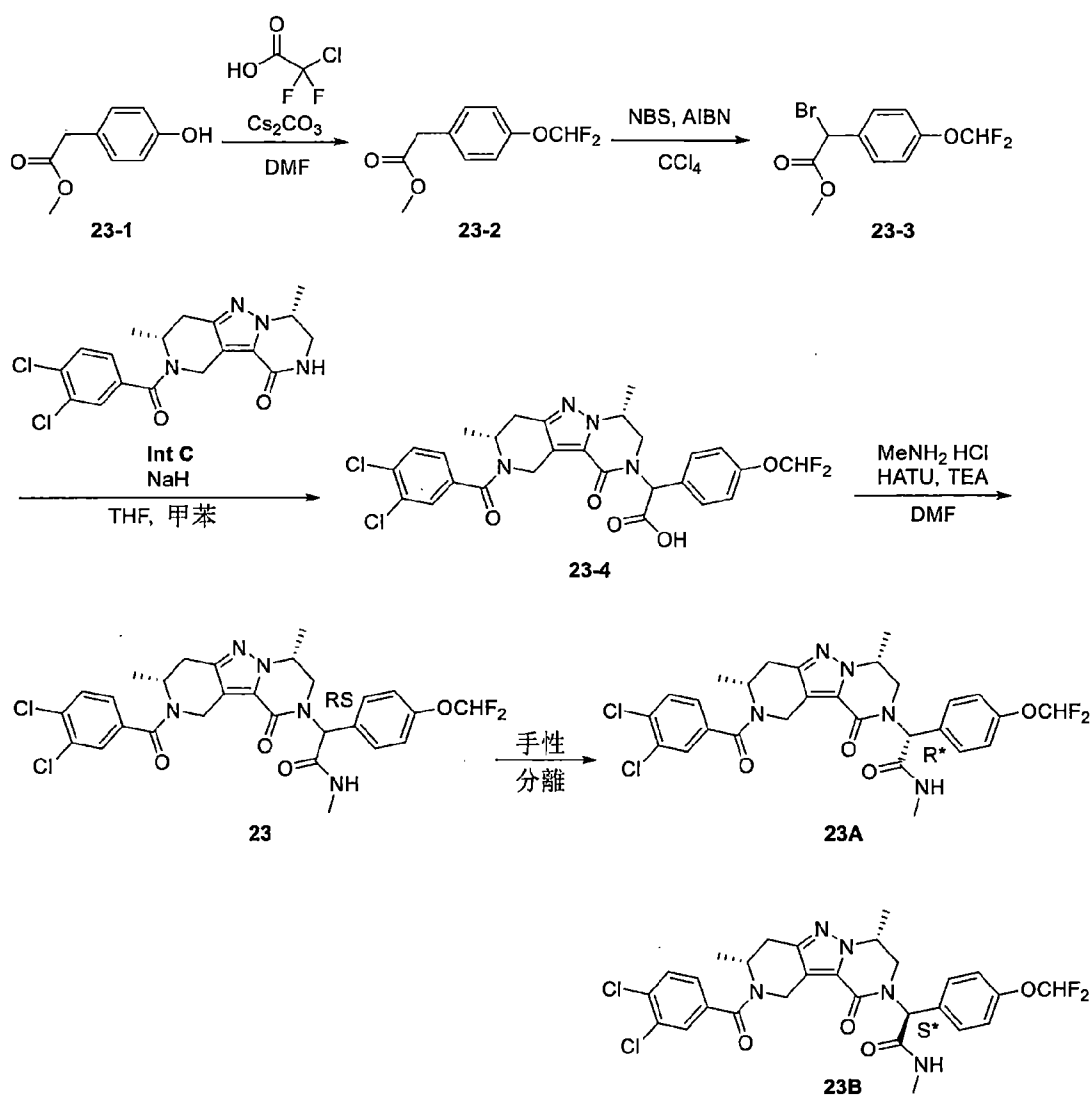
LC-MS (ESI)： $R_T = 4.30$  min,  $C_{28}H_{28}Cl_2N_8O_2$ 之計算質量578.2,  $m/z$ 實測值579.4。  
手性分析 (柱：Chiral Pak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：ACN: IPA = 70: 30，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T = 9.679$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.25 - 6.06 (m, 1H), 5.86 - 5.34 (m, 1H), 4.91 - 4.26 (m, 3H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 4H), 1.63 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.27 - 1.25 (m, 6H)。

**22B**：

LC-MS (ESI)： $R_T = 4.33$  min,  $C_{28}H_{28}Cl_2N_8O_2$ 之計算質量578.2,  $m/z$ 實測值579.4。  
手性分析 (柱：Chiral Pak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：ACN: IPA = 70: 30，

以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 11.260$  min)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 4H), 7.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.24 - 6.04 (m, 1H), 5.86 - 5.03 (m, 1H), 4.80 - 4.28 (m, 3H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 2.92 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 4H), 1.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)。

### 化合物23A和23B



中間體23-2：

甲基 2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酸酯

【0374】將碳酸銨（20 g，61.3 mmol）添加到甲基 2-(4-羥基苯基)乙酸酯

**23-1** (5.0 g, 30.0 mmol) 和氯二氟乙酸鈉 (9.0 g, 59.0 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之溶液中。將反應混合物在80°C攪拌3小時。在冷卻至室溫後，向反應混合物中添加乙酸乙酯 (200 mL) 並用水 (200 mL) 洗滌兩次，用鹽水 (200 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈: 水 (+ 0.02% 乙酸銨) = 5% 至 100%) 純化，以得到呈棕色油狀物的標題化合物 (2.5 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%，36.5%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 - 7.27 (m, 2H), 7.09 - 7.07 (m, 2H), 6.49 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 2H)。

中間體**23-3**：

#### 甲基 2-溴-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酸酯

【0375】 向甲基 2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酸酯**23-2** (2.0 g, 95%純度, 8.79 mmol)、N-溴代琥珀醯亞胺 (2.0 g, 11.2 mmol) 在四氯化碳 (50 mL) 中之溶液中添加2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (400 mg, 2.436 mmol)。將反應混合物在70°C攪拌3小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 純化，以得到呈棕色油狀物的標題化合物 (1.3 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為95%，47.6%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)。

中間體**23-4**：

#### 2-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酸

【0376】 在0°C，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C** (300 mg, 100%純度, 0.763 mmol) 在甲苯 (3 mL) 和四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% 氫化鈉分散體 (100 mg, 2.50 mmol)。然後添加甲基 2-溴-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酸酯**23-3** (400 mg, 95%純度, 1.29 mmol)。在60°C在氮氣氣氛下攪拌16

小時後，將反應混合物用水（20 mL）淬滅並用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾，並將溶劑在真空中蒸發，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（250 mg，由LCMS得到的純度為91%，50.2%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.37$  min， $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 之計算質量593.3， $m/z$ 實測值594.3。

化合物23：

**2-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-甲基乙醯胺**

【0377】在 $0^\circ\text{C}$ ，向2-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酸**23-4**（250 mg，91%純度，0.383 mol）、甲胺鹽酸鹽（250 mg，3.70 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（2 mL）中之溶液中添加三乙胺（500 mg，4.94 mmol）和2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽（300 mg，0.789 mmol）。在 $30^\circ\text{C}$ 在氮氣氣氛下攪拌2小時後，將反應混合物用水（25 mL）淬滅並用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，並且經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18柱（乙腈：水 = 50%至60%）純化，以得到呈灰白色固體的標題化合物（150 mg，由LCMS得到的純度為100%，64.5%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.37$  min， $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 之計算質量593.3， $m/z$ 實測值594.3。

化合物23A和23B：

**(R\*)-2-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-甲基乙醯胺 (23A) 和**

**(S\*)-2-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡**

啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-甲基乙醯胺 (23B)

【0378】將 2-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(10H)-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-甲基乙醯胺之外消旋混合物**23** (150 mg, 100%純度, 0.247 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70 : 30, 以30 mL/min; 溫度: 35°C; 波長: 254 nm) 分離, 然後進一步用C18柱 (乙腈: 水 = 50%至70%) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物**23A** (23 mg, 97.8%純度, 75.5%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**23B** (58 mg, 99.7%純度, 86.9%產率, 99.9%立體純)。

**23A :**

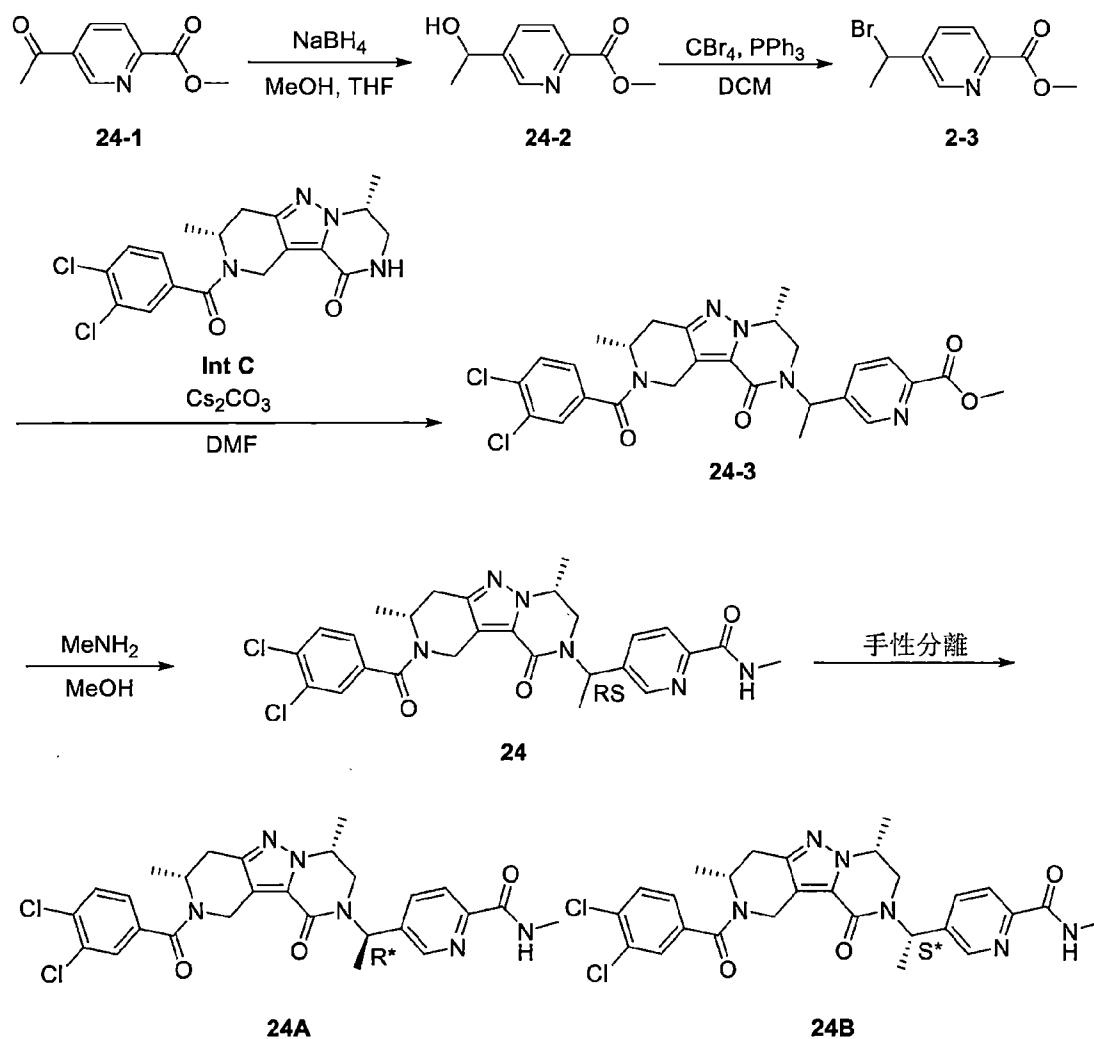
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.184$  min,  $C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_4$ 之計算質量605.2, m/z實測值606.4。手性分析 (柱: Chiral Pak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70: 30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 3.628$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 6.30 - 4.89 (m, 3H), 5.07 - 4.18 (m, 3H), 4.00 - 3.72 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 81.37。

**23B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.189$  min,  $C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_4$ 之計算質量605.2, m/z實測值606.2。手性分析 (柱: Chiral Pak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70: 30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 6.874$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 6.00 - 5.36 (m, 2H), 4.83

- 4.26 (m, 3H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 2.87 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 2.68-2.64 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.25 (s, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ -81.42。

### 化合物24A和24B



中間體24-2：

### 甲基 5-(1-羥乙基)吡啶甲酸酯

【0379】在 0°C，向甲基 5-乙酰基吡啶甲酸酯 24-1 (1.80 g, 90%純度, 9.04 mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 和甲醇 (2 mL) 中之溶液中緩慢添加四氫硼化鈉 (1.03 g, 27.1)。在室溫攪拌 3 小時後，將反應混合物用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。



將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 6 : 1 至 2 : 1）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（1.20 g，由 LCMS 得到的純度為 100%，73%產率）。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.74$  min,  $C_9H_{11}NO_3$  之計算質量 181.1,  $m/z$  實測值 182.0  $[M+H]^+$ 。

中間體24-3：

甲基 5-(1-溴乙基)吡啶甲酸酯

【0380】在0°C，向甲基 5-(1-羥乙基)吡啶甲酸酯**24-2**（500 mg，100%純度，2.76 mol）、三苯膦（981 mg，3.74 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中之溶液中緩慢添加四溴甲烷（1.07 g，3.23 mmol）。在室溫攪拌5小時後，將反應混合物在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1 至 5 : 1）純化，以得到呈棕色油狀物的標題化合物（310 mg，由 LCMS 得到的純度為 86%，44%產率）。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.40$  min,  $C_9H_{10}BrNO_2$  之計算質量 243.0,  $m/z$  實測值 244.0  $[M+H]^+$ 。

中間體24-3：

甲基 5-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)吡啶甲酸酯

【0381】在室溫，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮**Int C**（305 mg，95%純度，0.737 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（18 mL）中之溶液中添加甲基 5-(1-溴乙基)吡啶甲酸酯**2-3**（250 mg，86%純度，0.881 mmol）和碳酸銨（720 mg，2.21 mmol）。在80°C加熱16小時後，將反應混合物用水（20 mL）稀釋並用乙酸乙酯（50 mL）萃取兩次。將合併的有機層用水（100 mL）洗滌三次並用鹽水（100 mL）洗滌，經 $Na_2SO_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 6 : 1 至 2 : 1）純化，以得到呈黃色固體的標題

化合物 (320 mg, 由LCMS得到的純度為77%, 60%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.58 \text{ min}$ ,  $C_{27}H_{27}Cl_2N_5O_4$ 之計算質量555.1,  $m/z$ 實測值556.1  $[M+H]^+$ 。

化合物24 :

**5-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)-N-甲基吡啶醯胺**

【0382】 在微波管中, 在室溫, 向甲基 5-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)吡啶甲酸酯24-3 (300 mg, 77%純度, 0.415 mmol) 在甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加2 M甲胺四氫吡喃 (1.2 mL, 2.40 mmol)。在80°C加熱16小時後, 將反應混合物在真空中濃縮, 以得到殘餘物, 將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1至2:1) 純化, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (160 mg, 由LCMS得到的純度為83%, 58%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.55 \text{ min}$ ,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量554.2,  $m/z$ 實測值555.1  $[M+H]^+$ 。

化合物24A和24B :

**5-((R\*)-1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)-N-甲基吡啶醯胺 (24A) 和**

**5-((S\*)-1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)-N-甲基吡啶醯胺 (24B)**

【0383】 將 5-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(10H)-基)乙基)-N-甲基吡啶醯胺之外消旋混合物24 (160 mg, 90%純度, 0.259 mmol) 藉由手性製備型HPLC (柱: Chiralpak IE 10  $\mu\text{m}$  30 mm \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50:50, 以25 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 214 nm) 分離, 然後進一步藉由製備型HPLC (柱: Gilson Xbridge C18 (5  $\mu\text{m}$  19 \* 150 mm), 流動相A: 水 (0.1%碳酸氫銨), 流

動相B：乙腈，UV：254 nm，流速：15 mL/min，梯度：20% - 70% (%B) ) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物**24A** (50 mg，由LCMS得到的純度為99.3%，34%產率，99.9%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**24B** (60 mg，由LCMS得到的純度為99.4%，41%產率，99.7%立體純)。

**24A：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.085$  min,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量554.2, m/z實測值555.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 50 : 50，以25 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T = 8.385$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 5.97 - 5.86 (m, 1H), 5.54 - 5.21 (m, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.19 - 1.06 (m, 3H)。

**24B：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.118$  min,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量554.2, m/z實測值555.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 50 : 50，以25 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T = 12.710$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 - 7.89 (m, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 6.02 - 5.75 (m, 1H), 5.55 - 5.23 (m, 1H), 4.61 - 4.33 (m, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.81 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 3H)。

**化合物25A和25B**



【0385】在0°C，向1-(6-溴吡啶-3-基)乙醇**25-1** (1.1 g, 87%純度, 4.74 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加四溴甲烷 (2.3 g, 6.94 mmol) 和三苯膦 (1.8 g, 6.86 mmol)。在室溫攪拌2小時後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (100 mL) 淬滅，用二氯乙烷 (100 mL) 萃取兩次。將有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.3 g, 由LCMS得到的純度為85%，88%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.57 min, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>N之計算質量264.9, m/z實測值265.8 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體**25-3** :

**(3R,7R)-9-(1-(6-溴吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0386】在室溫在氮氣氣氛下，向**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int C** (600 mg, 100%純度, 1.53 mmol) 和**2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶25-2** (700 mg, 100%純度, 2.64 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加在水中之50%氫氧化鈉 (3 mL) 和N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨 (30 mg, 0.132 mmol)。在室溫在氮氣氣氛下攪拌3小時後，向反應混合物中添加水 (30 mL) 並用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌然後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈: 水 (0.1%碳酸氫銨) = 5%至95%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (700 mg, 由LCMS得到的純度為90%，72%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.33 min, C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>之計算質量575.0, m/z實測值576.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體**25-4** :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(6-肼基吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基**

**-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0387】在室溫在氮氣氣氛下，向(3R,7R)-9-(1-(6-溴吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**25-3** (500 mg, 90%純度, 0.733 mmol) 在丁-1-醇 (5 mL) 中之溶液中添加在水中之85%胼水合物 (5 mL)。在130°C攪拌6小時後，將反應混合物冷卻至室溫，然後將反應混合物藉由C18柱 (乙腈:水 (0.1%碳酸氫銨) = 5%至95%) 純化，以得到呈淺黃色油狀物的標題化合物 (350 mg, 由LCMS得到的純度為90%，81%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.37$  min,  $C_{25}H_{27}Cl_2N_7O_2$  之計算質量527.2,  $m/z$ 實測值528.1  $[M+H]^+$ 。

**化合物25 :**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0388】向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(6-胼基吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**25-4** (350 mg, 90%純度, 0.596 mmol) 在乙酸 (5 mL) 中之溶液中添加N-((二甲基胺基)亞甲基)乙醯胺 (180 mg, 80%純度, 1.26 mmol)。在90°C攪拌6小時後，將反應混合物冷卻至室溫。然後添加水 (30 mL) 並用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，然後經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥，濃縮並藉由C18柱 (乙腈:水 (0.1%碳酸氫銨) = 5%至95%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (200 mg, 由LCMS得到的純度為100%，58%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.61$  min,  $C_{28}H_{28}Cl_2N_8O_2$  之計算質量578.2,  $m/z$ 實測值579.1  $[M+H]^+$ 。

**化合物25A和25B :**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-**

酮 (25A) 和

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-  
酮 (25B)

【0389】將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**25** (200 mg, 100%純度, 0.345 mmol) 藉由手性製備型HPLC (柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 20 mm \* 250 mm; 流動相: MeOH: DCM = 70 : 30, 以20 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**25A** (80 mg, 由LCMS得到的純度為99.3%, 40%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**25B** (50 mg, 由LCMS得到的純度為99.7%, 25%產率, 99.8%立體純)。

**25A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.412$  min,  $C_{28}H_{28}Cl_2N_8O_2$ 之計算質量578.2,  $m/z$ 實測值579.2  $[M+H]^+$ 。手性HPLC (柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH: DCM = 70 : 30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 4.524$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.23 - 6.07 (m, 1H), 5.74 - 5.30 (m, 1H), 4.87 - 4.26 (m, 3H), 3.75 - 3.59 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 1.66 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.27 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H)。

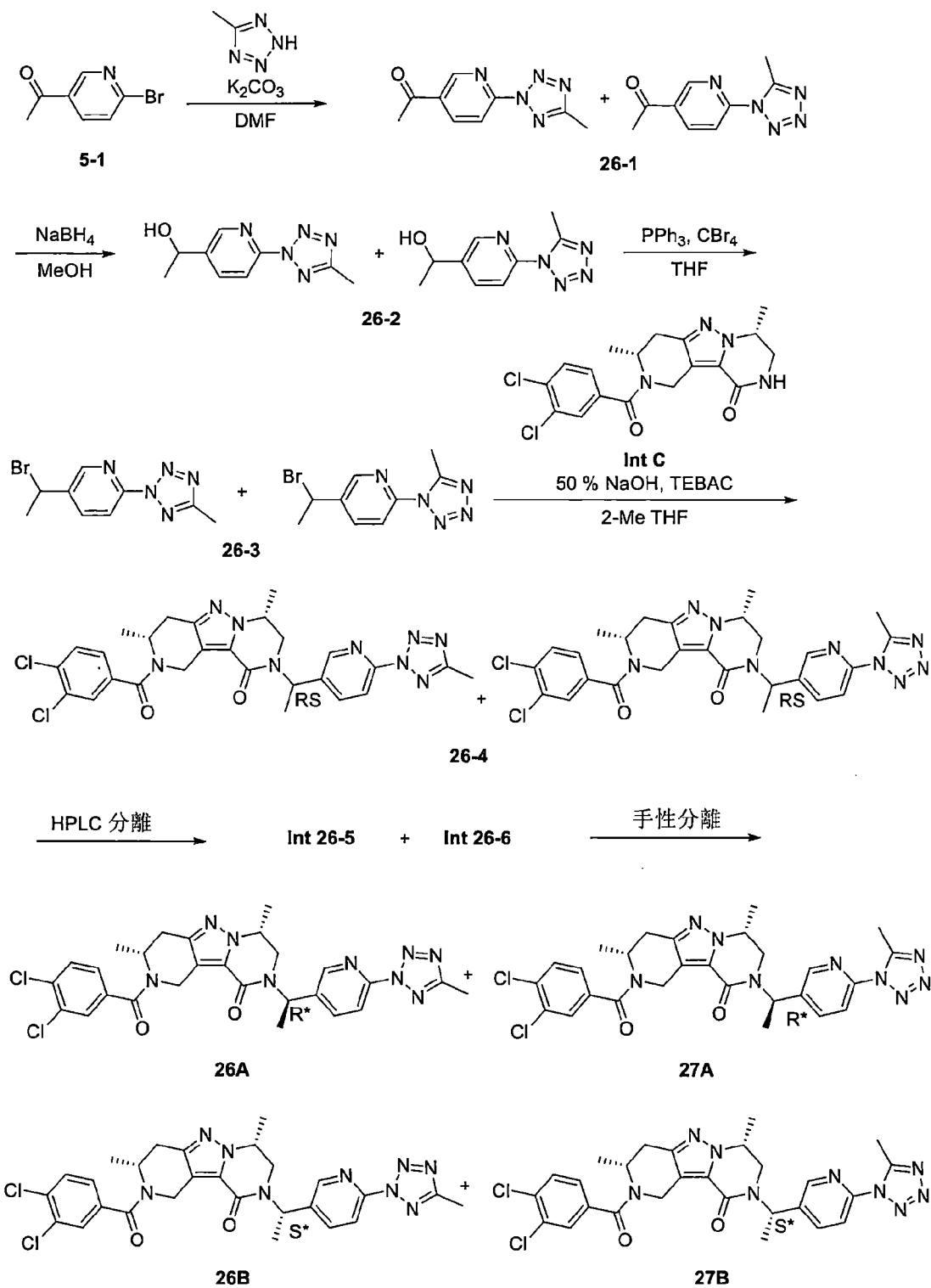
**25B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.488$  min,  $C_{28}H_{28}Cl_2N_8O_2$ 之計算質量578.2,  $m/z$ 實測值  $[M+H]^+ = 579.2$ 。手性HPLC (柱: Chiralpak IA 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH: DCM = 70 : 30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 5.793$  min)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.25 - 6.05 (m, 1H), 5.81 - 5.40 (m, 1H), 4.87 - 4.33 (m, 3H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 1.67 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.26 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H)。

化合物**26A**、**26B**、**27A**和**27B**





中間體26-1：

1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙酮和1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙-1-酮之混合物

**【0390】** 向1-(6-溴吡啶-3-基)乙-1-酮**5-1** (2.00 g, 10.0 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之溶液中添加5-甲基-2H-四唑 (1.70 g, 20.2 mmol) 和碳酸鉀 (4.24 g, 30.7 mmol)。在100°C攪拌4小時後，將反應混合物冷卻至室溫。然後將反應混合物用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌兩次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1至3:1) 純化，以得到呈黃色固體的所需混合物 (1.50 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，66%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.30 min, C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O之計算質量203.1, m/z實測值204.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 中間體26-2 :

**1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙醇和1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇之混合物**

**【0391】** 在0°C，向1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙酮和1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙-1-酮**26-1** (1.30 g, 90%純度, 5.76 mmol) 在甲醇 (25 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (180 mg, 4.76 mmol)。在0°C攪拌1小時後，將混合物用飽和氯化銨水溶液 (10 mL) 淬滅，然後濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1至3:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的所需混合物 (850 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，65%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.14 min和1.18 min, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O之計算質量205.1, m/z實測值206.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 中間體26-3 :

**5-(1-溴乙基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶和5-(1-溴乙基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶之混合物**

**【0392】** 在0°C，向1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙醇和1-(6-(5-甲

基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇**26-2** (800 mg, 90%純度, 3.51 mmol) 在四氫呋喃 (16 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (1.50 g, 1.72 mmol) 和四溴甲烷 (1.50 g, 4.50 mmol)。在25°C攪拌2小時後, 將反應混合物濃縮, 以得到殘餘物, 將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1至5:1) 純化, 以得到呈黃色油狀物的所需化合物 (600 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 57%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.50 min, C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub>之計算質量267.0, m/z實測值268.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體**26-4** :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**和  
**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0393】 在30°C, 向**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 Int C** (400 mg, 90%純度, 0.915 mol)、*N*-苄基-*N,N*-二乙基乙烷氯化銨 (30 mg, 0.132 mmol) 以及5-(1-溴乙基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶和5-(1-溴乙基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶之混合物**26-3** (400 mg, 90%純度, 1.34 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中緩慢添加在水中之50%氫氧化鈉 (4 mL)。在30°C攪拌4小時後, 將反應混合物用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌兩次, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 純化, 以得到呈白色固體的標題混合物 (500 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 85%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.63 min, C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>之計算質量579.2, m/z實測值580.1 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體**26-5**和**26-6** :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡**

啉-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮和(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之混合物 (26-5) 以及(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮和(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之混合物 (26-6)

【0394】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮和(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**26-4** (500 mg, 90%純度, 0.775 mmol) 藉由手性製備型HPLC (柱: Chiralpak IA 10  $\mu$ m 30 mm \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以25 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題混合物**26-5** (230 mg, 由LCMS得到的純度為98.0%, 50.1%產率) 和呈白色固體的標題混合物**26-6** (200 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 44.4%產率)。

#### 26-5 :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.62$  min,  $C_{27}H_{27}Cl_2N_9O_2$ 之計算質量579.2,  $m/z$ 實測值580.1  $[M+H]^+$ 。

#### 26-6 :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.63$  min,  $C_{27}H_{27}Cl_2N_9O_2$ 之計算質量579.2,  $m/z$ 實測值580.1  $[M+H]^+$ 。

#### 化合物26A和27A :

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (26A) 和

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (27A)

【0395】將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮和(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之混合物**26-5** (230 mg, 90%純度, 0.357 mmol) 藉由手性製備型 HPLC (柱: Chiralpak IC 10  $\mu$ m 30 mm \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 90:10, 以25 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**27A** (70 mg, 由LCMS得到的純度為96.5%, 32.6%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**26A** (45 mg, 由LCMS得到的純度為99.7%, 21.7%產率, 100%立體純)。

**27A:**

LC-MS (ESI):  $R_T = 3.766$  min,  $C_{27}H_{27}Cl_2N_9O_2$  之計算質量579.2,  $m/z$  實測值580.2。  
 $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以1.0 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 8.198$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 5.94 - 5.83 (m, 1H), 5.47 - 5.23 (m, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.66 (br s, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.12 (br s,

3H)。

**26A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.790$  min,  $C_{27}H_{27}Cl_2N_9O_2$ 之計算質量579.2,  $m/z$ 實測值552.2  $[M-H_2O+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IA 5  $\mu m$ , 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70: 30, 以1 mL/min; 溫度30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 5.113$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.75 - 8.62 (m, 1H), 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.03 - 5.79 (m, 1H), 5.50 - 5.16 (m, 1H), 4.50 - 3.86 (m, 4H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 1.74 - 1.67 (m, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 - 1.04 (m, 3H)。

**化合物26B和27B :**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (26B)** 和**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (27B)**

**【0396】** 將**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-(5-甲基-2H-四唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**和**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**之混合物**26-6** (200 mg, 90%純度, 0.310 mmol) 藉由手性製備型 HPLC (柱: Chiralpak IC 10  $\mu m$  30 mm \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70: 30, 以25 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**27B** (60 mg, 由手性HPLC得到的純度為98.3%, 32.8%產率, 98.3%立體純) 和呈白色固體的**26B** (35 mg, 由LCMS得到的純度為97.9%, 19.0%產率, 100%

立體純)。

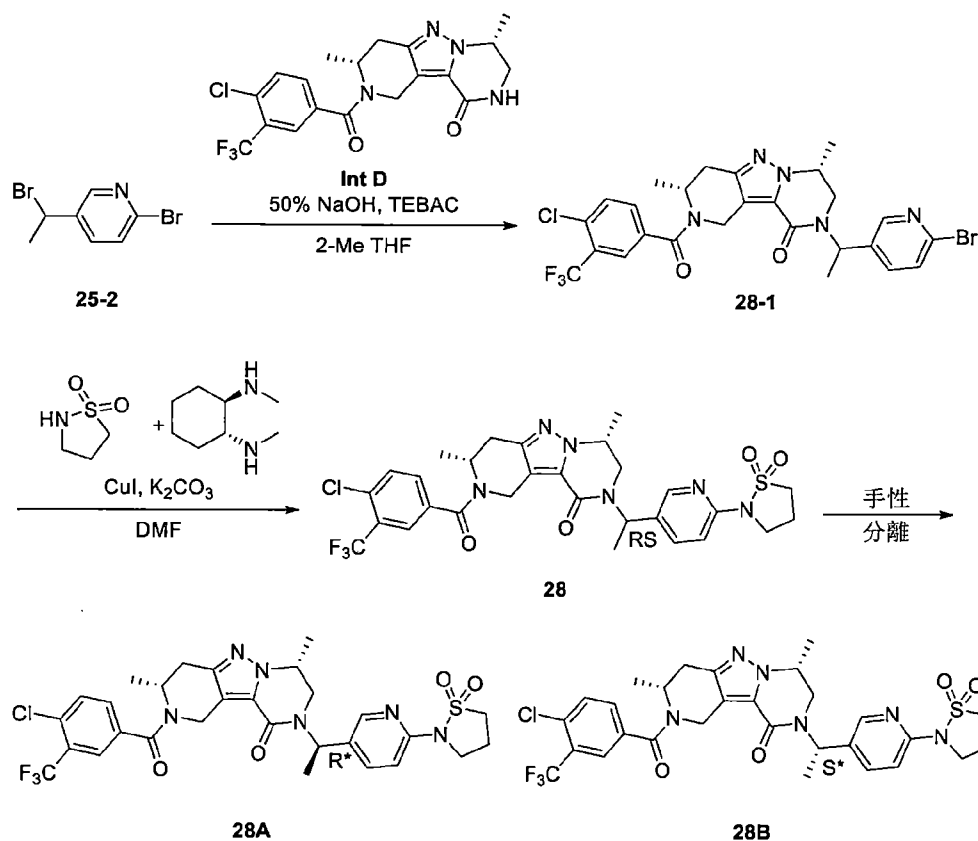
**27B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.790$  min, 面積% : 99.5,  $C_{27}H_{27}Cl_2N_9O_2$ 之計算質量579.2,  $m/z$ 實測值580.2 $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱 : Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 70 : 30, 以1.0 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ;  $R_T = 9.494$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.65 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 5.97 - 5.86 (m, 1H), 5.51 - 5.23 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.57 (br s, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.66 (br s, 3H), 1.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.13 (br s, 3H)。

**26B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.813$  min,  $C_{27}H_{27}Cl_2N_9O_2$ 之計算質量579.2,  $m/z$ 實測值552.2  $[M-H_2O+H]^+$ 。手性分析 (柱 : Chiralpak IA 5  $\mu$ m, 4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 70 : 30, 以1 mL/min ; 溫度30°C ; 波長 : 254 nm ;  $R_T = 10.005$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.73 - 8.61 (m, 1H), 8.23 - 7.99 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.98 - 5.82 (m, 1H), 5.55 - 5.17 (m, 1H), 4.59 - 4.16 (m, 3H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 4H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.46 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.22 - 1.04 (m, 3H)。

化合物28A和28B



中間體28-1：

**(3R,7R)-9-(1-(6-溴吡啶-3-基)乙基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0397】 在室溫，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int D** (500 mg, 90% 純度, 1.05 mmol) 和2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶**25-2** (550 mg, 85%純度, 1.77 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中緩慢添加在水中之50%氫氧化鈉 (5 mL) 和苄基三乙基氯化銨 (70 mg, 0.307 mmol)。在室溫攪拌5小時後，向混合物中添加水 (50 mL) 並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌並濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (石油醚：乙酸乙酯 = 1:1至0:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (560 mg, 由<sup>1</sup>H NMR 得到的純度為90%，78%產率)。



化合物28：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(6-(1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0398】在氮氣之保護下，向(3R,7R)-9-(1-(6-溴吡啶-3-基)乙基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**28-1** (170 mg, 90%純度, 0.25 mol)、異四氫噻唑 1,1-二氧化物 (35 mg, 0.29 mmol) 和碳酸鉀 (80 mg, 0.58 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之溶液中添加碘化銅(I) (15 mg, 0.08 mmol) 和(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺 (25 mg, 0.18 mmol) 然後將反應混合物在100°C攪拌13小時，然後冷卻至室溫。將反應混合物用鹽水 (10 mL) 淬滅，用乙酸鹽 (10 mL) 萃取三次並將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法 (乙腈: 水 (+ 0.02%碳酸氫銨) = 40% - 60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (170 mg, 由LCMS得到的純度為74%，77.1%產率)。LC-MS (ESI) : RT = 1,63 min, C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S之計算質量650.2, m/z實測值651.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物28A和28B：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-(1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (28A) 和**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-(1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (28B)**

【0399】將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(6-(1,1-二氧化異

四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物**28** (170 mg, 74%純度, 0.19 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak ID 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 90 : 10, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**28A** (51.3 mg, 98.6%純度, 40.2%產率, 100%立體純) 和化合物**28B** (52.6 mg, 99.8%純度, 41.7%產率, 99.8%立體純)。

**28A :**

LC-MS (ESI) : RT = 3.403 min,  $C_{29}H_{30}ClF_3N_6O_5S$ 之計算質量650.2, m/z實測值 651.1 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析 (柱: Chiralpak ID 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 90 : 10, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm, RT = 4.930 min)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.42 - 8.27 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93 - 5.66 (m, 1H), 5.56 - 5.13 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 2H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.22 - 1.06 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -61.33。

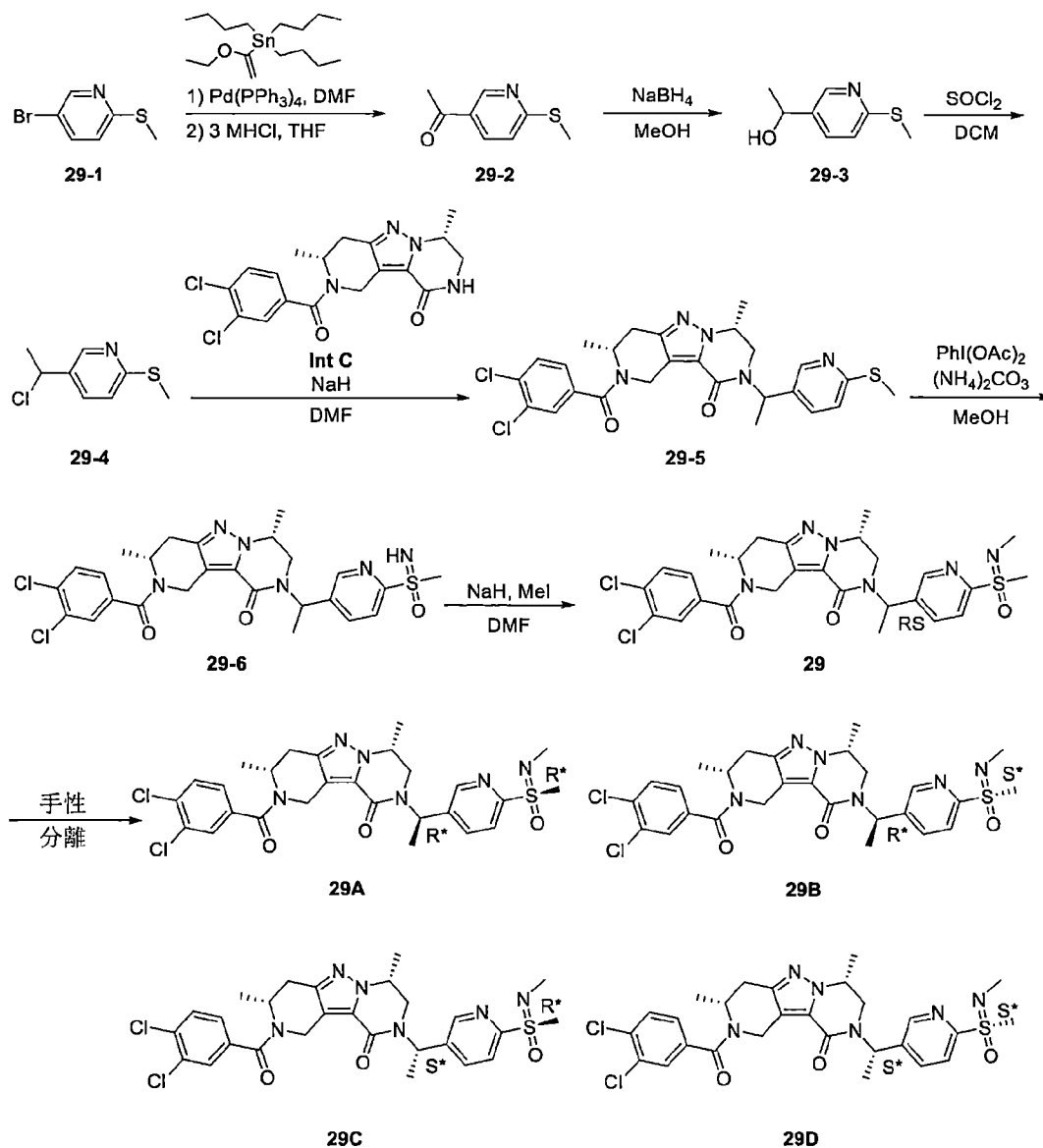
**28B :**

LC-MS (ESI) : RT = 3.661 min,  $C_{29}H_{30}ClF_3N_6O_5S$ 之計算質量650.2, m/z實測值 651.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析 (柱: Chiralpak ID 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 90 : 10, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm, RT = 6.094 min)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.40 - 8.25 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 3H), 7.21 - 7.01 (m, 1H), 5.92 - 5.62 (m, 1H), 5.57 - 5.14 (m, 1H), 4.64 - 4.28 (m, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 2H), 2.94 (dd, J = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 1.64 -

1.49 (m, 3H), 1.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.27 - 1.06 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -61.33。

### 化合物29A、29B、29C和29D



中間體29-2：

### 1-(6-(甲基硫代)吡啶-3-基)乙酮

【0400】在氮氣氣氛下，向5-溴-2-(甲基硫代)吡啶**29-1** (2 g, 9.80 mmol) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(4.3 g, 11.9 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加四(三苯膦)鈦(566 mg, 0.490 mmol)。在100°C攪拌2小時後，

將反應混合物冷卻至室溫。然後將混合物用飽和氟化鉀水溶液（100 mL）稀釋並過濾。將濾液用乙酸乙酯（200 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（80 mL）洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其用四氫呋喃（20 mL）稀釋，將3 M鹽酸水溶液（6.2 mL，18.6 mmol）添加到混合物中。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌2小時後，將反應混合物用乙酸乙酯（30 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯= 5 : 1）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（1.2 g，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，69%產率）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 - 8.97 (m, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H) 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

中間體29-3：

#### 1-(6-(甲基硫代)吡啶-3-基)乙醇

【0401】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向1-(6-(甲基硫代)吡啶-3-基)乙酮29-2（500 mg，90%純度，2.69 mmol）在甲醇（5 mL）中之溶液中添加硼氫化鈉（40 mg，1.06 mmol）。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌0.5小時後，將反應混合物用飽和氯化銨水溶液（2 mL）淬滅，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯= 1 : 1）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（450 mg，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，89%產率）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H) 4.88 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

中間體29-4：

#### 5-(1-氯乙基)-2-(甲基硫代)吡啶

【0402】 向1-(6-(甲基硫代)吡啶-3-基)乙醇29-3（450 mg，90%純度，2.39 mmol）在二氯甲烷（6 mL）中之溶液中添加二氯化硫（854 mg，7.18 mmol）。

在40°C攪拌0.5小時後，將混合物在減壓下濃縮，以得到呈無色油狀物的標題化合物（480 mg，由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為85%，91%產率）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

**中間體29-5：**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(甲基硫代)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0403】** 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C** (790 mg, 90%純度, 1.81 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加在礦物油中之60% wt.氫化鈉(289 mg, 7.23 mmol)。在0°C攪拌0.5小時後，將在N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中的5-(1-氯乙基)-2-(甲基硫代)吡啶**29-4** (480 mg, 85%純度, 2.17 mmol) 添加到混合物中。在0°C攪拌1小時後，將混合物用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL)萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18柱(乙腈：水 = 45%至55%)純化，以得到呈白色固體的標題化合物(550 mg, 由LCMS得到的純度為95%，53%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.72 min, C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S之計算質量543.1, m/z實測值544.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間體29-6：**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(S-甲基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0404】** 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(甲基硫代)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**29-5** (550 mg, 95%純度, 0.960 mmol) 和碳酸銨(138 mg, 1.44 mmol) 在甲醇(10

mL) 中之混合物中添加[雙(乙醯氧基)碘]苯 (680 mg, 2.11 mmol)。在20°C攪拌10分鐘後，將反應混合物在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其用水 (20 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 2) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (450 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 81%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.48 min, C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S之計算質量574.1, m/z實測值575.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物29 :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(6-(N,S-二甲基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0405】 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(S-甲基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**29-6** (450 mg, 100%純度, 0.782 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (8 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% wt. 氫化鈉 (63 mg, 1.58 mmol)。在0°C攪拌0.5小時後，將在N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中的碘甲烷 (185 mg, 1.17 mmol) 添加到混合物中。在0°C攪拌1小時後，將混合物用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18柱 (乙腈: 水 = 45%至55%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (380 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 82%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.50 min, C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S之計算質量588.2, m/z實測值589.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物29A、29B、29C和29D :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-((R\*)-N,S-二甲基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶**

-10(7H)-酮 (29A) ,

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-((S\*)-N,S-二甲基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (29B) ,

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-((R\*)-N,S-二甲基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (29C) 和

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-((S\*)-N,S-二甲基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (29D)

【0406】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(6-(N,S-二甲基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**29** (380 mg, 100%純度, 0.645 mmol) 藉由手性HPLC (分離條件: 柱Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA : DEA = 60 : 40 : 0.2, 以15 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈無色油狀物的級分**I** (160 mg, 100%純度, 42%產率, 100%立體純) 和呈無色油狀物的級分**II** (170 mg, 100%純度, 45%產率, 99.9%立體純)。將級分**I** (160 mg, 100%純度, 42%產率, 100%立體純) 藉由手性HPLC (分離條件: 柱Chiralpak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: MeOH : DCM = 60 : 40, 以15 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**29A** (49.0 mg, 98.8%純度, 30%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**29B** (31.0 mg, 98.9%純度, 19%產率, 99.9%立體純)。將呈無色油狀物的級分**II** (170 mg, 100%純度, 45%產率, 99.9%立體純) 藉由手性HPLC (分離條件: 柱Chiralpak IB 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA : DEA = 90 : 10 : 0.2, 以15 mL/min; 溫度: 30°C; 波

長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**29C** (50.5 mg, 99.0%純度, 29%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**29D** (40.3 mg, 99.8%純度, 24%產率, 100%立體純)。

**29A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.415$  min,  $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_3S$ 之計算質量588.2, m/z實測值589.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Superchiral IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : DCM = 60 : 40, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 5.919$  min)。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.77(s, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.73 - 5.34 (m, 1H), 4.93 - 4.27 (m, 3H), 3.71 - 3.68 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 4H), 1.68 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.27 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H)。

**29B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.432$  min,  $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_3S$ 之計算質量588.2, m/z實測值589.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Superchiral IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : DCM = 60 : 40, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 7.551$  min)。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.77(s, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.75 - 5.39 (m, 1H), 4.88 - 4.27 (m, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 4H), 1.69 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.27 - 1.26 (m, 3H)。

**29C :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.779$  min,  $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_3S$ 之計算質量588.2, m/z實測值589.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Superchiral IB 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA : DEA = 90 : 10 : 0.2, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 6.586$  min)。

$^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m,



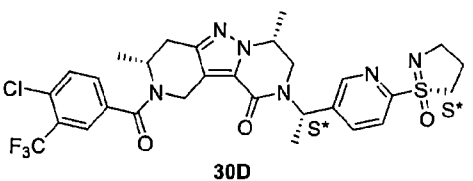
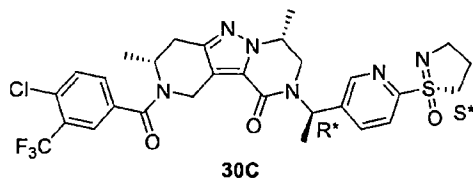
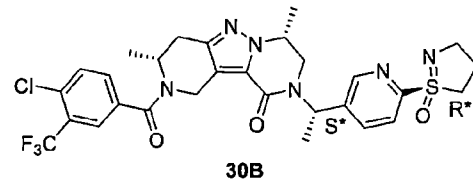
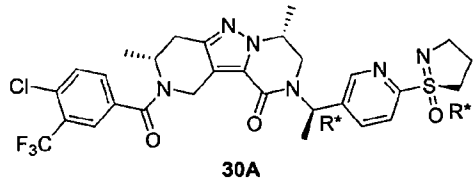
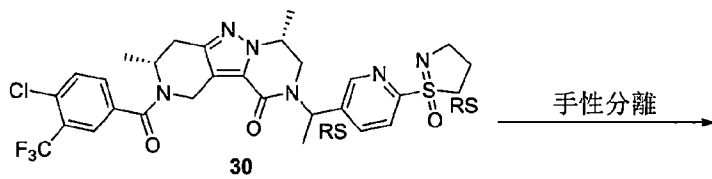
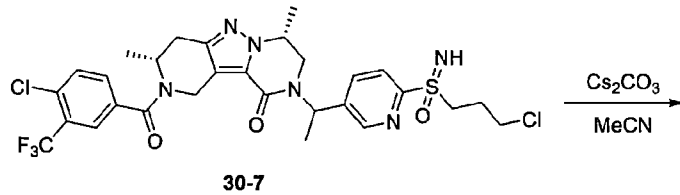
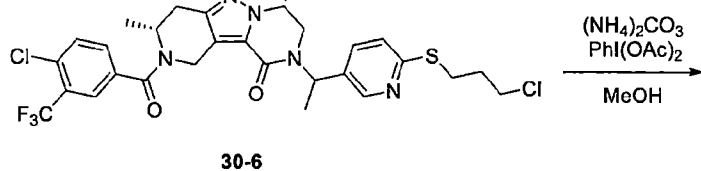
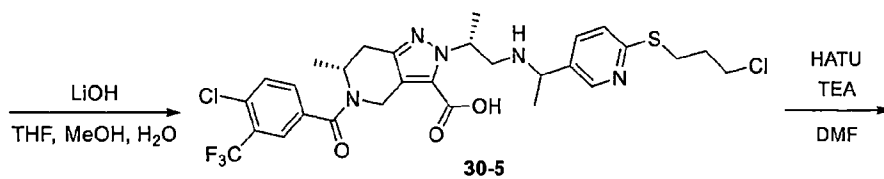
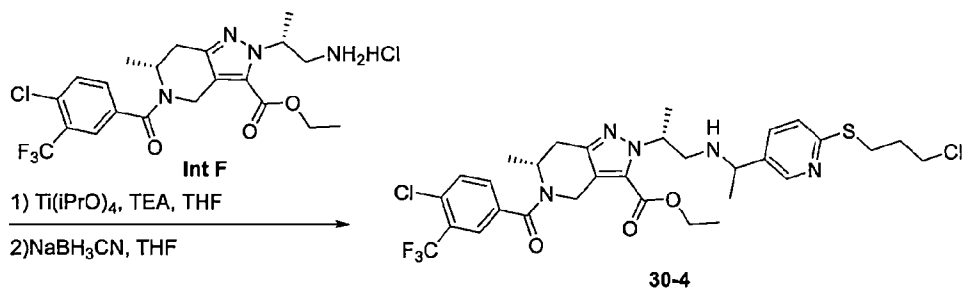
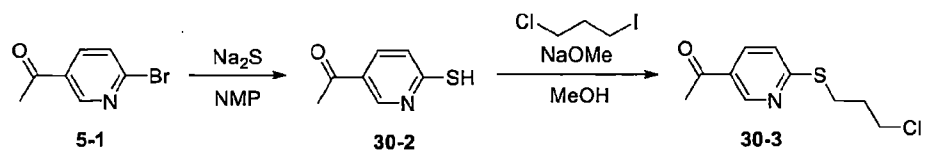
1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.86 - 5.39 (m, 1H), 5.03 - 4.36 (m, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

**29D :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.785$  min,  $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_3S$ 之計算質量588.2,  $mz$ 實測值589.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱 : Superchiral IB 5  $\mu m$  4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA : DEA = 90 : 10 : 0.2, 以1 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ;  $R_t = 8.225$  min) 。

$^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.86 - 5.39 (m, 1H), 5.03 - 4.36 (m, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

**化合物30A、30B、30C和30D**



**中間體30-2：****1-(6-巰基吡啶-3-基)乙-1-酮**

【0407】將硫化鈉(5.0 g, 64.07 mmol)溶解於 1-甲基吡咯啉-2-酮(20 mL)中並加熱至 140°C。將混合物在真空下部分蒸發以除去水。在冷卻至室溫後，添加 1-(6-溴吡啶-3-基)乙-1-酮 **5-1**(5.0 g, 24.9 mmol)在 1-甲基吡咯啉-2-酮(10 mL)中之溶液並將反應混合物在 70°C 在氮氣氣氛下攪拌 16 小時。然後在冷卻至室溫後，將混合物用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(100 mL)萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到呈棕色油狀物的標題化合物(2.5 g, 由 LCMS 得到的純度為 92%, 60%產率)。LC-MS (ESI) : Rt = 0.91 min, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NOS 之計算質量 153.2, m/z 實測值 154.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間體 30-3：****1-(6-((3-氯丙基)硫代)吡啶-3-基)乙-1-酮**

【0408】在室溫，向 1-(6-巰基吡啶-3-基)乙-1-酮 **30-2** (2.0 g, 92%純度, 12.0 mmol) 在無水甲醇(25 mL)中之攪拌溶液中添加 1-氯-3-碘丙烷(4.0 g, 19.6 mmol) 和甲氧鈉(800 mg, 14.8 mmol)。將反應混合物在 60°C 攪拌 2 小時，然後用水(50 mL)淬滅並用乙酸乙酯(50 mL)萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到呈棕色油狀物的標題化合物(650 mg, 由 LCMS 得到的純度為 68%, 18.1%產率)。LC-MS (ESI) : Rt = 1.60 min, C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNOS 之計算質量 229.7, m/z 實測值 230.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間體 30-4：**

**乙基 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(6-((3-氯丙基)硫代)吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**

【0409】在 30°C，向乙基 R-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽 **Int F** (700 mg, 100%純度, 1.48 mmol) 和 1-(6-((3-氯丙基)硫代)吡啶-3-基)乙-1-酮 **30-3** (350 mg, 68%純度, 1.03 mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加四異丙氧基鈦 (1.2 g, 4.22 mmol) 和三乙胺 (50 mg, 0.494 mmol)。將反應混合物加熱至 70°C，持續 3 小時，然後在 0°C 添加氰基硼氫化鈉 (200 mg, 3.18 mmol) 並攪拌 2 小時。將反應混合物用水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由 C18 柱 (乙腈:水 = 50%至 60%) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (183 mg, 由 LCMS 得到的純度為 70%, 26% 產率)。LC-MS (ESI) : Rt = 1.74 min, C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>C<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 之計算質量 685.2, m/z 實測值 686.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 中間體30-5：

**(6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(6-((3-氯丙基)硫代)吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

【0410】在 0°C，向乙基 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(6-((3-氯丙基)硫代)吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**30-4** (600 mg, 70%純度, 0.611 mmol) 在四氫呋喃 (2 mL) 和甲醇 (1 mL) 中之溶液中添加在水 (1 mL) 中之氫氧化鋰水合物 (60 mg, 1.43 mmol)。將混合物在 0°C 攪拌 2 小時。將混合物用水 (10 mL) 稀釋，用 0.5 M 鹽酸水溶液酸化至 pH 約為 5 並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (550 mg, 由 LCMS 得到的純度為 68%, 82.3% 產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.52 min, C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 之計算

質量657.2， $m/z$ 實測值657.9  $[M+H]^+$ 。

中間體30-6：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(6-((3-氯丙基)硫代)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡嘧-10(7H)-酮**

【0411】向(6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(6-((3-氯丙基)硫代)吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**30-5** (550 mg, 68%純度, 0.57 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液中添加2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (350 mg, 0.92 mmol)。在0°C攪拌10分鐘後，在0°C，將在N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之三乙胺 (200 mg, 1.98 mmol) 逐滴添加到反應中。然後將反應混合物在0°C攪拌3小時，用鹽水 (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法 (乙腈: 水 (+ 0.02%碳酸氫銨) = 40% - 60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (320 mg, 由LCMS得到的純度為92%，80.9%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.79$  min,  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 之計算質量639.1,  $m/z$ 實測值640.0  $[M+H]^+$ 。

中間體30-7：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(6-(3-氯丙基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡嘧-10(7H)-酮**

【0412】在0°C，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(6-((3-氯丙基)硫代)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡嘧-10(7H)-酮**30-6** (300 mg, 92%純度, 0.43 mmol) 在無水甲醇 (7 mL) 中之溶液中添加二乙酸碘苯 (420 mg, 1.3 mmol)。攪拌5分鐘後，在0°C添加碳酸銨 (130 mg, 1.35 mmol)。將所得反應混合物在20°C攪拌14小時。然後將

反應混合物用鹽水 (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法 (乙腈: 水 (+ 0.02%碳酸氫銨) = 40% - 60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (230 mg, 由LCMS得到的純度為67%, 53.3%產率)。LC-MS (ESI):  $R_T = 1.55 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 之計算質量670.2,  $m/z$ 實測值671.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物30:

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(1-氧化-4,5-二氫-3H-116-異噻唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0413】在 $25^\circ\text{C}$ ，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(6-(3-氯丙基磺亞胺醯基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**30-7** (230 mg, 67%純度, 0.23 mmol) 在乙腈 (2 mL) 中之溶液中添加碳酸銨 (290 mg, 0.89 mmol)。將所得混合物在 $70^\circ\text{C}$ 攪拌1小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物用鹽水 (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由製備型TLC (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (150 mg, 由LCMS得到的純度為84%, 86.5%產率)。LC-MS (ESI):  $R_T = 1.48 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 之計算質量634.2,  $m/z$ 實測值634.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物30A、30B、30C和30D:

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-((R\*)-1-氧化-4,5-二氫-3H-116-異噻唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (30A),**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-((R\*)-1-氧化**

-4,5-二氫-3H-116-異噻唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (30B) ,

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(6-((S\*)-1-氧化-4,5-二氫-3H-116-異噻唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (30C) 和

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(6-((S\*)-1-氧化-4,5-二氫-3H-116-異噻唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (30D)

【0414】 將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(1-氧化-4,5-二氫-3H-116-異噻唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物**30** (160 mg, 84%純度, 0.21 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50:50, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm) 分離, 以得到均呈白色固體的標題化合物**30-峰1** (70 mg, 90%由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為, 46.9%產率) 和**30-峰2** (70 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 46.9%產率)。

【0415】 將外消旋物(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-((R\*)-1-氧化-4,5-二氫-3H-異噻唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**30-峰1** (70 mg, 90%純度, 0.1 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IF 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: IF, ACN: IPA = 50:50, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**30A** (18.1 mg, 96%純度, 27.6%產率, 100%立體純) 和**30B** (14.6 mg, 96.1%純度, 22.3%產率, 99.9%立體純)。

【0416】 將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-((S\*)-1-氧化-4,5-二氫-3H-異噻唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫

吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物**30-峰2** (70 mg, 90%純度, 0.1 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IF 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: IF, ACN: IPA = 50:50, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**30C** (18.1 mg, 97.6%純度, 28.0%產率, 100%立體純) 和**30D** (14.5 mg, 97.7%純度, 22.5%產率, 99.9%立體純)。

**30A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.471$  min,  $C_{29}H_{30}ClF_3N_6O_3S$ 之計算質量634.2,  $m/z$ 實測值635.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IF 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50:50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 5.417$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.83 (br s, 1H), 8.15 - 8.01 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.96 - 5.72 (m, 1H), 5.54 - 5.15 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.24 - 1.05 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.33。

**30B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.542$  min,  $C_{29}H_{30}ClF_3N_6O_3S$ 之計算質量634.2,  $m/z$ 實測值635.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IF 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50:50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 6.965$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (br s, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.00 - 5.74 (m, 1H), 5.59 - 5.13 (m, 1H), 4.60 - 4.38 (m, 2H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.26 - 1.07 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO- $d_6$ )



$\delta$  -61.34。

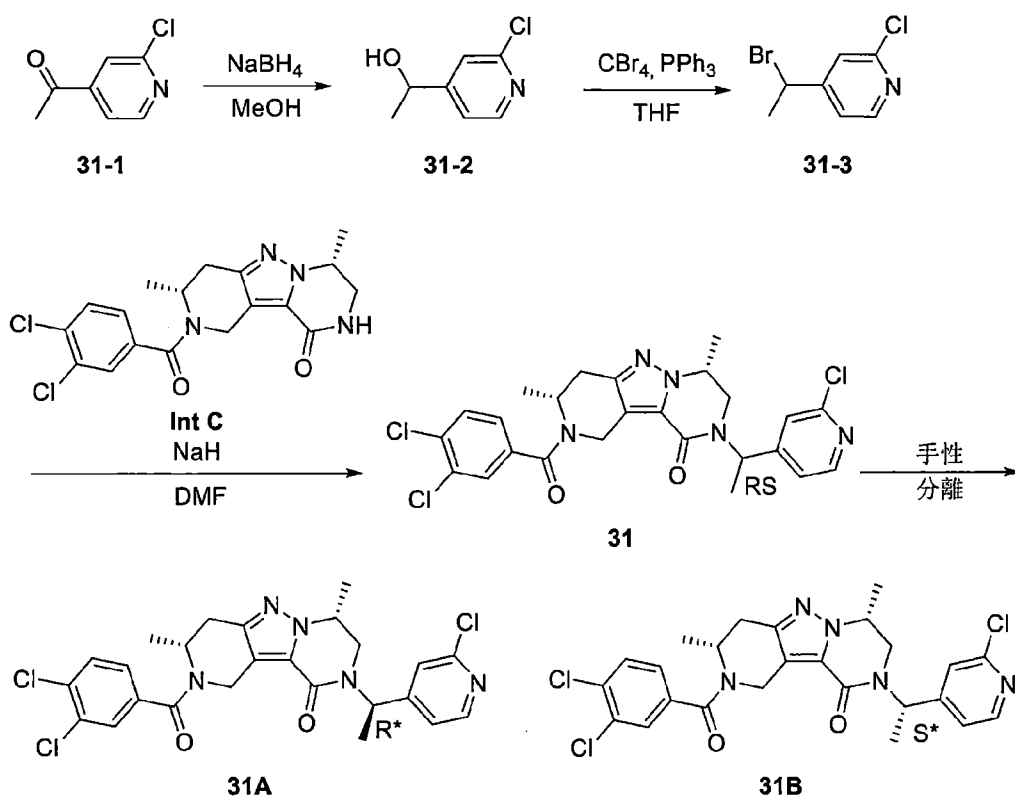
**30C :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.796$  min,  $C_{29}H_{30}ClF_3N_6O_3S$ 之計算質量634.2,  $m/z$ 實測值635.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IF 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 6.035$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (br s, 1H), 8.15 - 8.01 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 5.94 - 5.74 (m, 1H), 5.53 - 5.17 (m, 1H), 4.60 - 4.36 (m, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.37 - 2.18 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.24 - 1.07 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.33。

**30D :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.870$  min,  $C_{29}H_{30}ClF_3N_6O_3S$ 之計算質量634.2,  $m/z$ 實測值635.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IF 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 8.746$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (br s, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.03 - 5.70 (m, 1H), 5.58 - 5.16 (m, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 3H), 1.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.28 - 1.06 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.34。

**化合物31A和31B**



### 中間體31-2：

#### 1-(2-氯吡啶-4-基)乙醇

【0417】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向1-(2-氯吡啶-4-基)乙酮**31-1** (2.00 g, 12.9 mmol) 在甲醇 (15 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (1.00 g, 26.4 mmol)。將混合物在 $0^\circ\text{C}$  攪拌0.5小時，然後升溫至室溫並再攪拌1小時，然後將混合物在真空中濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物倒入水 (10 mL) 中並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌兩次，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.60 g, 由 $^1\text{H NMR}$ 得到的純度為90%，71%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.15$  min,  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNO}$ 之計算質量157.03, m/z 實測值158.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

### 中間體31-3：

#### 4-(1-溴乙基)-2-氯吡啶

【0418】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向1-(2-氯吡啶-4-基)乙醇**31-2** (1.60 g, 90%純度, 9.14

mmol) 在四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (4.80 g, 18.3 mmol) 和四溴甲烷 (4.50 g, 13.6 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將反應混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1至2:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的化合物 (2.00 g, 由LCMS得到的純度為98%，97%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.57 \text{ min}$ ,  $C_7H_7BrClN$ 之計算質量218.95,  $m/z$ 實測值222.0  $[M+H]^+$ 。

化合物31:

**(3R,7R)-9-(1-(2-氯吡啶-4-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0419】 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C** (350 mg, 100%純度, 0.89 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% wt.氫化鈉 (150 mg, 3.75 mmol)。在0°C攪拌0.5小時後，將4-(1-溴乙基)-2-氯吡啶**31-3** (300 mg, 95%純度, 1.29 mmol) 添加到混合物中。在0°C攪拌1小時後，將混合物用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到粗化合物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (350 mg, 由 $^1H$  NMR得到的純度為95%，70.1%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.67 \text{ min}$ ,  $C_{25}H_{24}Cl_3N_5O_2$ 之計算質量531.1,  $m/z$ 實測值532.5  $[M+H]^+$ 。

化合物31A和31B:

**(3R,7R)-9-((R\*)-1-(2-氯吡啶-4-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (31A)** 和 **(3R,7R)-9-((S\*)-1-(2-氯吡啶-4-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (31B)**

【0420】 將(3R,7R)-9-(1-(2-氯吡啶-4-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二

甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**31** (350 mg, 95%純度, 0.62 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70: 30, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**31A** (100 mg, 由LCMS得到的純度為97.4%, 29.3%產率, 99.9%立體純) 和**31B** (110 mg, 由LCMS得到的純度為98.1%, 32.5%產率, 99.9%立體純)。

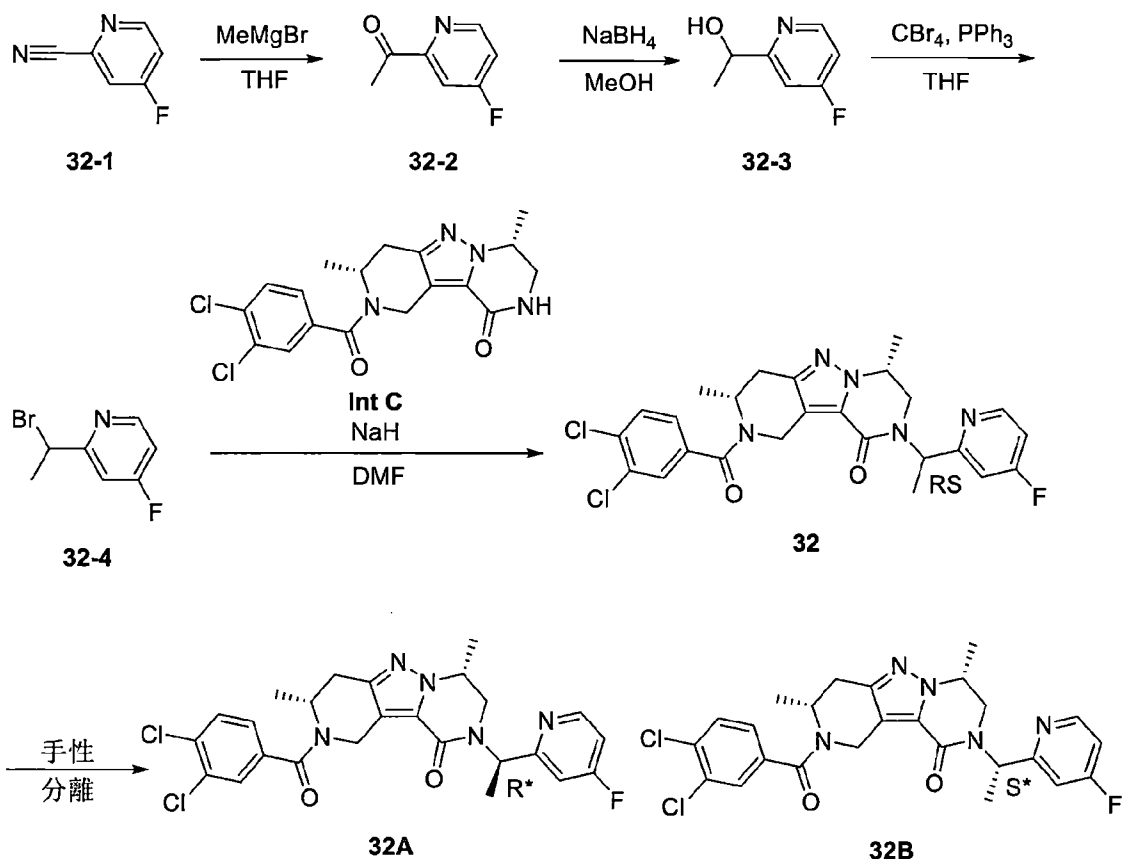
**31A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.821$  min,  $C_{25}H_{24}Cl_3N_5O_2$ 之計算質量531.1,  $m/z$ 實測值532.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70: 30, 以1 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 7.032$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.75 - 5.36 (m, 1H), 4.84 - 4.28 (m, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 3H), 1.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 3H)。

**31B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.831$  min,  $C_{25}H_{24}Cl_3N_5O_2$ 之計算質量531.1,  $m/z$ 實測值532.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70: 30, 以1 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 8.348$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.74 - 5.29 (m, 1H), 4.86 - 4.29 (m, 3H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 2.96 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 6H), 1.31 - 1.20 (m, 3H)。

**化合物32A和32B**



中間體32-2：

### 1-(4-氟吡啶-2-基)乙酮

【0421】在0°C，向4-氟吡啶甲腈**32-1**（200 mg，1.64 mmol）在四氫呋喃（4 mL）中之溶液中添加在2-甲基四氫呋喃中之3 M甲基溴化鎂（1.6 mL，4.8 mmol）。在0°C攪拌30分鐘後，將混合物用氯化銨水溶液（30 mL）淬滅並用乙酸乙酯（50 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（40 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的粗標題化合物（200 mg，由LCMS得到的純度為72%，63.2%產率）。LC-MS(ESI)：R<sub>T</sub> = 1.28 min，C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>FNO之計算質量139.0，m/z實測值140.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (dd, J = 8.4和5.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.2和2.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.18(m, 1H), 2.73 (s, 3H)。

中間體32-3：

### 1-(4-氟吡啶-2-基)乙醇

【0422】 在0°C，向1-(4-氟吡啶-2-基)乙酮**32-2** (200 mg, 72%純度, 1.04 mmol) 在甲醇 (2 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (40 mg, 1.06 mmol)。在0°C攪拌30分鐘後，將混合物用氯化銨水溶液 (10 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的粗標題化合物 (140 mg, 68%純度, 65.2%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 0.95 min, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>FNO之計算質量141.1, m/z實測值142.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 4.89 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

中間體**32-4**：

#### 2-(1-溴乙基)-4-氟吡啶

【0423】 在0°C，向1-(4-氟吡啶-2-基)乙醇**32-3** (140 mg, 68%純度, 0.67 mmol) 在四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (340 mg, 1.30 mmol) 和四溴甲烷 (340 mg, 1.03 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將反應混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (70 mg, 100%純度, 50.9%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.50 min, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrFN之計算質量203.0, m/z實測值204.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 2.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**32**：

#### (3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(4-氟吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

【0424】 在0°C，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int C** (120 mg, 100%純度, 0.31

mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% wt. 氫化鈉 (35 mg, 0.88 mmol)。將混合物在0°C攪拌30分鐘，然後將2-(1-溴乙基)-4-氟吡啶**32-4** (90 mg, 100%純度, 0.44 mmol) 添加到混合物中。在室溫攪拌1.5小時後，將混合物用水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (40 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 5%至95%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (140 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 88.8%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.66 min, C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>之計算質量515.1, m/z實測值516.2 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**32A**和**32B**：

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(4-氟吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**32A**) 和 (3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(4-氟吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**32B**)

【0425】將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(4-氟吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物**32** (140 mg, 100%純度, 0.27 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：Chiralpak IB N-5 5 μm 30 \* 250 mm, 流動相：Hex : EtOH = 70 : 30, 以30 mL/min; 溫度：30°C; 波長：254 nm) 分離，然後進一步藉由製備型HPLC (柱：X-bridge C18; 柱尺寸：(5 μm 19 \* 150 mm); 流動相A：水 (+0.1%碳酸氫銨), 流動相B：乙腈, 梯度：5% - 95% (%B), UV : 214 nm, 15 mL/min) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物**32A** (40 mg, 99.7%純度, 28.5%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**32B** (40 mg, 99.9%純度, 28.5%產率, 100%立體純)。

**32A**：

LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 2.981 min, C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>之計算質量515.1, m/z實測值

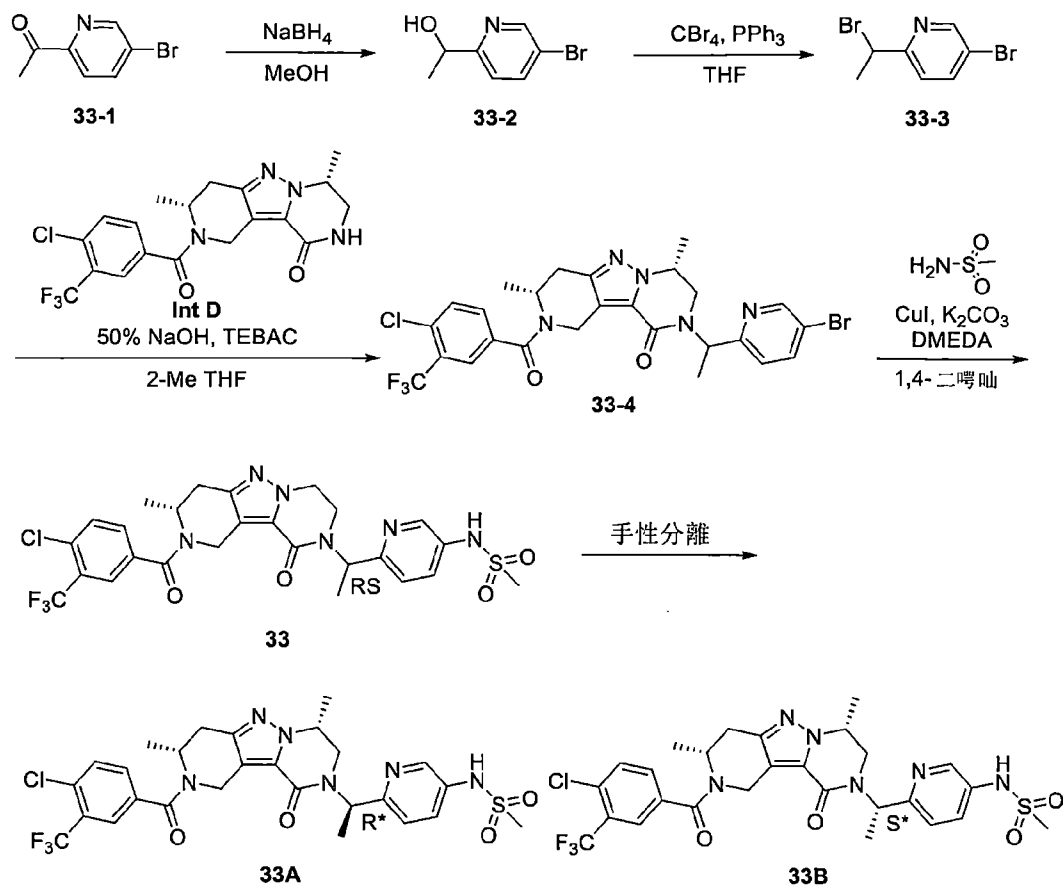
516.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性HPLC (柱: Chiralpak IB N-5 5 μm 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex: EtOH = 70:30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm, R<sub>T</sub> = 9.107 min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 - 8.51 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.71 - 5.42 (m, 1H), 4.84 - 4.22 (m, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.19 - 2.89 (m, 1H), 2.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.57 - 1.56 (m, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -101.3。

**32B:**

LC-MS (ESI): R<sub>T</sub> = 2.997 min, C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>之計算質量515.1, m/z實測值516.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性HPLC (柱: Chiralpak IB N-5 5 μm 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex: EtOH = 70:30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 230 nm, R<sub>T</sub> = 10.576 min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 - 8.53 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.71 - 5.42 (m, 1H), 4.80 - 4.23 (m, 3H), 3.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.17 - 2.88 (m, 1H), 2.66 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -101.4。

**化合物33A和33B**





中間體33-2：

### 1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-醇

【0426】將1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-酮**33-1** (2.0 g, 10.00 mmol) 溶解於甲醇 (40 mL) 中並在0°C攪拌。將硼氫化鈉 (300 mg, 7.93 mmol) 添加到溶液中並在0°C攪拌0.5小時。將水 (30 mL) 添加到反應溶液中，並攪拌0.5小時。然後將甲醇蒸發，用二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次，將有機層合併，隨後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將溶劑蒸發，以獲得呈無色油狀物的標題化合物 (2.0 g, 由LCMS得到的純度為87%，86%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.13 min, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrNO之計算質量201.0, m/z實測值201.9 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體33-3：

### 5-溴-2-(1-溴乙基)吡啶

【0427】在0°C，向1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-醇**33-2** (1.0 g, 87%純度, 4.31

mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (2.3 g, 8.77 mmol) 和四溴化碳 (2.2 g, 6.63 mmol)。在室溫攪拌3小時後，將混合物過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:丙酮 = 10:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.3 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為80%，91%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

中間體33-4：

**(3R,7R)-9-(1-(5-溴吡啶-2-基)乙基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0428】 在0°C，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**Int D** (800 mg, 90%純度, 1.69 mmol)、5-溴-2-(1-溴乙基)吡啶**33-3** (838 mg, 80%純度, 2.53 mmol) 和N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨 (58 mg, 0.26 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加50%氫氧化鈉溶液 (4 mL)。然後將反應混合物在室溫攪拌8小時。將反應混合物用水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷:甲醇 = 1:0至20:1) 純化，以得到呈白色固體的產物 (690 mg, 由LCMS得到的純度為100%，67%的產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.299 min, C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>之計算質量609.1, m/z實測值610.0[M+H]<sup>+</sup>。

化合物33：

**N-(6-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)吡啶-3-基)甲磺醯胺**

【0429】 向(3R,7R)-9-(1-(5-溴吡啶-2-基)乙基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯

基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**33-4** (300 mg, 純度100%, 0.49 mmol) 在1,4-二噁咻 (6 ml) 中之溶液中添加碳酸鉀 (136 mg, 0.98 mol)、N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (43 mg, 0.49 mol)、碘化亞銅 (94 mg, 0.49 mmol) 和甲磺醯胺 (93 mg, 0.98 mmol)。將混合物在110°C 攪拌16小時。在冷卻至室溫後, 將水 (20 ml) 添加到反應混合物中並分離各層。將水層用乙酸乙酯 (20 ml) 萃取, 並將有機級分經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥, 過濾並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由急速層析法 (二氯甲烷: 甲醇 = 1:0至20:1) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物 (200 mg, 由LCMS得到的純度為95%, 62% 產率)。LC-MS (ESI):  $R_T = 1.726$  min,  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 之計算質量624.2,  $m/z$ 實測值625.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物**33A**和**33B**:

**N-(6-((R\*)-1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)吡啶-3-基)甲磺醯胺 (33A)** 和

**N-(6-((S\*)-1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)吡啶-3-基)甲磺醯胺 (33B)**

**【0430】** 將N-(6-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)吡啶-3-基)甲磺醯胺之外消旋混合物**33** (200 mg, 95%純度, 0.304 mmol) 藉由手性HPLC (柱: Chiralpak IE 5  $\mu\text{m}$ , 20 \* 250 mm; 流動相: MeOH: EtOH = 50:50, 以30 g/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**33A** (30 mg, 15%產率, 由LCMS得到的純度為96.6%, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**33B** (40 mg, 21%產率, 由LCMS得到的純度為99.3%, 100%

立體純)。

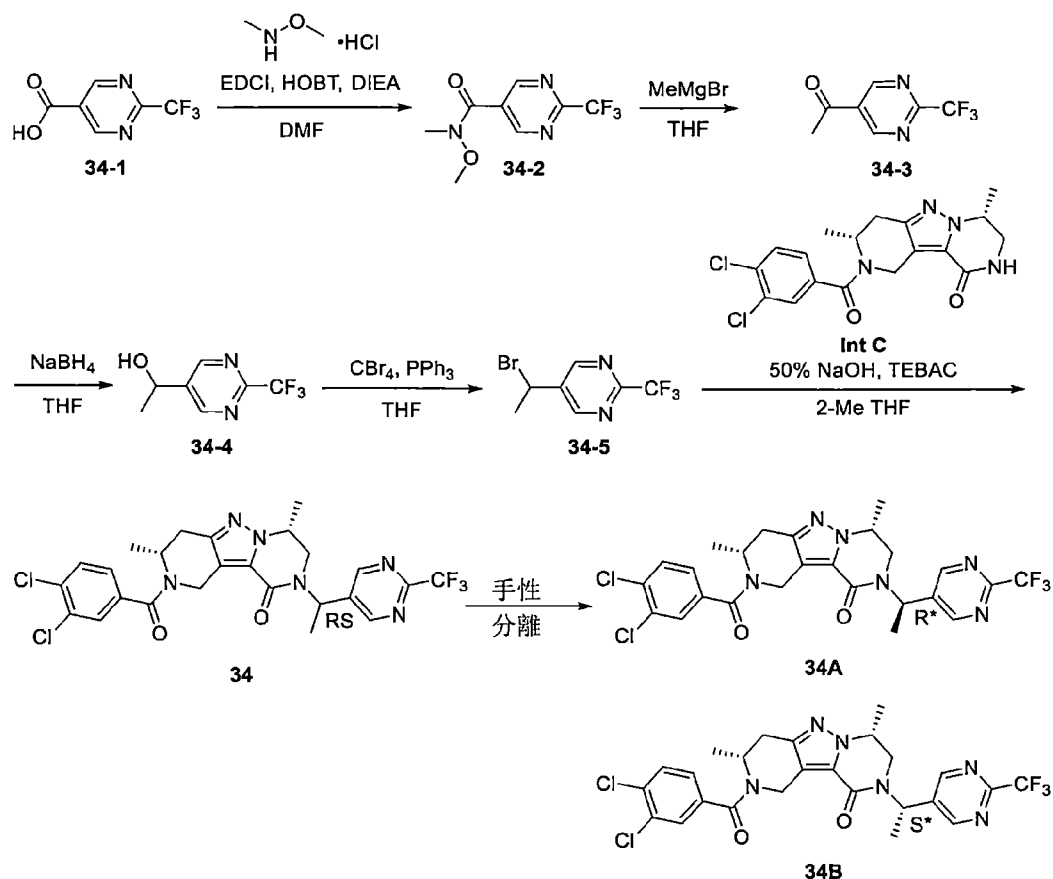
**33A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.049$  min ,  $C_{27}H_{28}ClF_3N_6O_4S$ 之計算質量624.2 , m/z實測值625.1  $[M+H]^+$ 。手性分析 ( Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm ; 流動相 : MeOH : EtOH = 50 : 50 , 以1 mL/ min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ;  $R_T = 5.647$  min ) 。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 5.90 - 5.72 (m, 1H), 5.51 - 5.14 (m, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 3H), 1.26 - 1.08 (m, 6H) 。  $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.33 。

**33B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.506$  min ,  $C_{27}H_{28}ClF_3N_6O_4S$ 之計算質量624.2 , m/z實測值625.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 ( Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm ; 流動相 : MeOH : EtOH = 50 : 50 , 以1 mL/ min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ;  $R_T = 6.303$  min ) 。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 5.91 - 5.68 (m, 1H), 5.51 - 5.20 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 6H), 1.25 - 1.07 (m, 3H) 。  $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.34 。

**化合物34A和34B**



### 中間體34-2：

#### N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲基)嘍啶-5-甲醯胺

【0431】在 0°C，向 2-(三氟甲基)嘍啶-5-甲酸 34-1 (5.0 g, 26.0 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (55 mL) 中之溶液中添加 N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽 (5.1g, 52.3 mol)、苯并三唑-1-醇 (7.1 g, 52.5 mol)、1-乙基-(3-(3-二甲基胺基)丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽 (10.1 g, 52.7 mmol) 和 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (20.5 g, 158.6 mmol)。將混合物在室溫攪拌 16 小時。將混合物用水 (100 mL) 稀釋，用 0.5 M 鹽酸水溶液酸化至 pH 約為 5 並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由 C18 柱 (乙腈：水 = 30%至 60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (5 g，由 LCMS 得到的純度為 100%，81.7%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.40 min，C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 之計算質量 235.1，m/z 實測值 236.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 M Hz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.24 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (s, 3H)。

中間體34-3：

### 1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-酮

【0432】在  $0^\circ\text{C}$ ，向 N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-甲醯胺 **34-2** (5 g, 100%純度, 21.3 mmol) 在四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液中逐滴添加在 2-甲基四氫呋喃中之 1 M 甲基溴化鎂 (33.3 mL, 33.3 mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時後，將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液 (50 mL) 中並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (4.5 g, 由 LCMS 得到的純度為 77%, 85.7%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.36$  min,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  之計算質量 190.0,  $m/z$  實測值 189.0 [M-H]<sup>-</sup>。

中間體34-4：

### 1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙醇

【0433】在  $0^\circ\text{C}$ ，向 1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-酮 **34-3** (4.5 g, 77%純度, 18.2 mmol) 在四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (1.54 g, 40.7 mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時後，將混合物用飽和氯化銨水溶液 (50 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。將有機層用水 (50 mL) 洗滌兩次，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由 C18 (乙腈:水 = 40%至 65%) 純化，以得到呈黃色油狀物的所需產物 (2.3 g, 90%純度, 59.1%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92 (s, 2H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 1.62 - 1.61 (m, 3H)。

中間體34-5：

### 5-(1-溴乙基)-2-(三氟甲基)嘧啶

【0434】在  $0^\circ\text{C}$ ，向 1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙醇 **34-4** (2 g, 90%純度, 9.37 mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (5 g, 19.1 mmol) 和

四溴甲烷 (5 g, 15.1 mmol)。在 25°C 攪拌 0.5 小時後，將混合物過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 100:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1 g, 由 <sup>1</sup>H NMR 得到的純度為 90%，37.7%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (s, 2H), 5.18 - 5.17 (m, 1H), 2.13 - 2.11 (m, 3H)。

化合物34：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0435】 在室溫，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int C (200 mg, 90%純度, 0.458 mmol) 在2-甲基四氫呋喃(4mL)和於水中的50% wt.氫氧化鈉(2 mL, 50.0 mmol) 中之溶液中添加5-(1-溴乙基)-2-(三氟甲基)嘧啶34-5 (200 mg, 90%純度, 0.706 mmol) 和苄基三乙基氯化銨 (40 mg, 0.176 mmol)。在室溫攪拌2小時後，將反應混合物用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18 柱 (乙腈:水 = 50%至60%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (160 mg, 100%純度, 61.6%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.69 min, C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>之計算質量566.1, m/z實測值567.3 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物34A和34B：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (34A) 和**  
**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (34B)**

【0436】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-(三氟甲基)嘧

啖-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**34** (130 mg, 100%純度, 0.229 mmol) 藉由手性製備型(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 30 : 70, 以25 mL/ min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**34A** (19.3 mg, 99.6%純度, 14.8%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**34B** (19.4 mg, 99.2%純度, 14.8%產率, 100%立體純)。

**34A :**

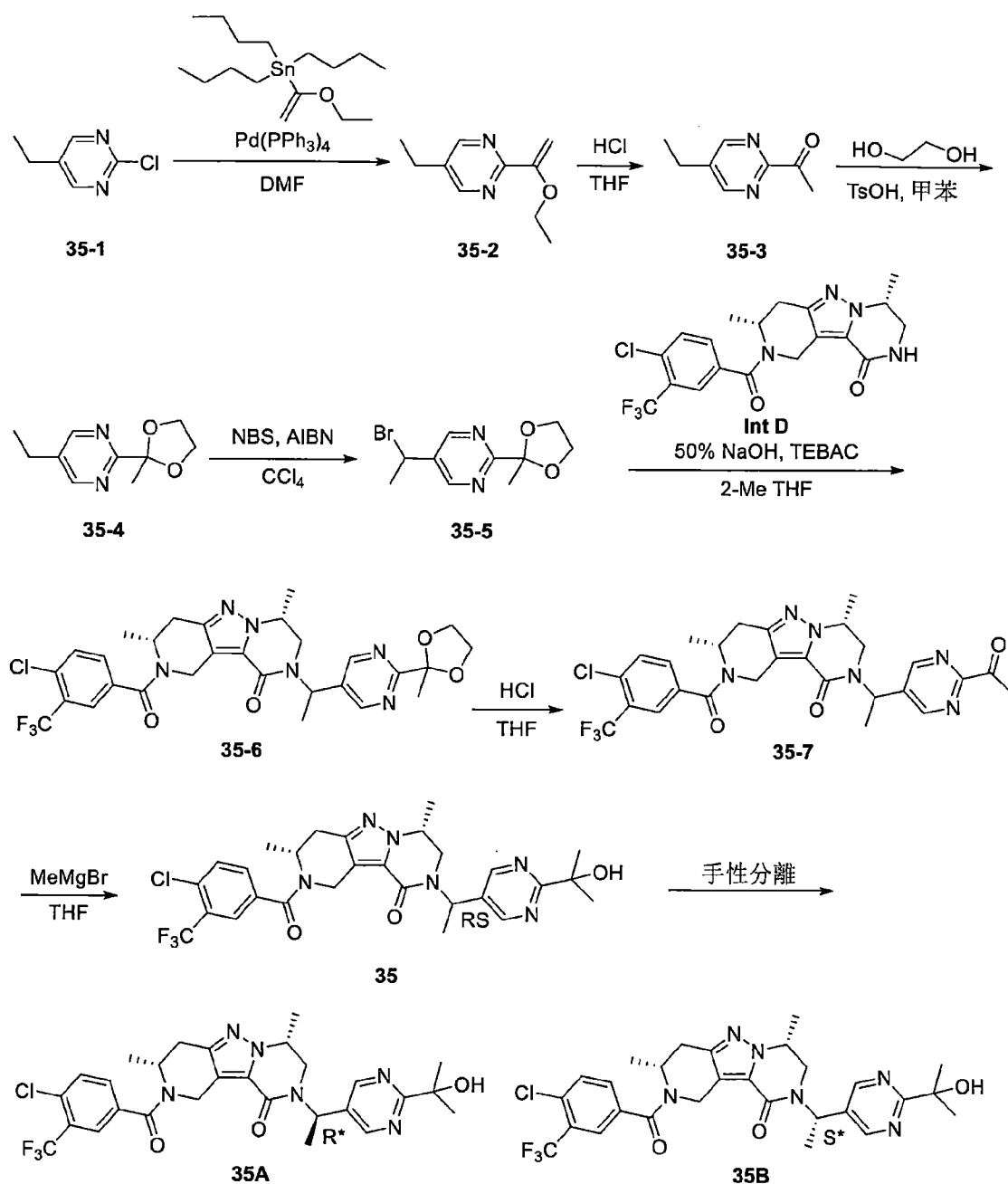
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.493$  min,  $C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_6O_2$ 之計算質量566.1,  $m/z$ 實測值567.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: HeX : EtOH = 30 : 70, 以1 mL/ min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 8.200$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.92 (s, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.25 - 6.08 (m, 1H), 5.76 - 5.30 (m, 1H), 4.90 - 4.21 (m, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.15 - 2.94 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 1.72 - 1.71 (m, 3H), 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 3H)。 $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  - 70.27。

**34B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.486$  min,  $C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_6O_2$ 之計算質量566.1,  $m/z$ 實測值567.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: HeX : EtOH = 30 : 70, 以1 mL/ min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 14.055$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.89 (s, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.28 - 6.03 (m, 1H), 5.79 - 5.24 (m, 1H), 4.95 - 4.20 (m, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 3.20 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 1.73 - 1.71 (m, 3H), 1.61 - 1.59 (m, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 3H)。 $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  - 70.26。

**化合物35A和35B**





中間體35-2：

### 2-(1-乙氧基乙烯基)-5-乙基嘧啶

【0437】向2-氯-5-乙基嘧啶**35-1**（10 g，70.1 mmol）、四(三苯基正磷基)鈰（1.1 g，0.949 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（100 mL）中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷（28 mL，82.9 mmol）。將反應加熱至110°C，持續12小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和氟化鉀（100 mL）淬滅。將混合物在室

溫攪拌2小時並用乙酸乙酯(200 mL)萃取三次。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=30:1至10:1)純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物(8 g, 98%純度, 63%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.267 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 之計算質量178.1,  $m/z$ 實測值179.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體35-3 :

### 1-(5-乙基嘧啶-2-基)乙-1-酮

【0438】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向2-(1-乙氧基乙基)-5-乙基嘧啶35-2 (8 g, 98%純度, 44 mmol) 在四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加在水中之1 M鹽酸(40 mL, 40 mmol)。在 $40^\circ\text{C}$ 攪拌4小時後，將反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌兩次，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的化合物(6 g, 由LCMS得到的純度為91.5%, 83%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.792 \text{ min}$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ 之計算質量150.1,  $m/z$ 實測值151.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體35-4 :

### 5-乙基-2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶

【0439】 向1-(5-乙基嘧啶-2-基)乙-1-酮35-3 (6 g, 91.5%純度, 36.6 mmol) 和乙烷-1,2-二醇(8.1 mL, 145.3 mmol) 在甲苯(60 mL)中之混合物中添加4-甲基苯磺酸(900 mg, 5.23 mmol)。在 $100^\circ\text{C}$ 攪拌16小時後，將混合物濃縮。將反應混合物用水(70 mL)淬滅並用乙酸乙酯(70 mL)萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱(乙腈:水=50%至60%)純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物(3.8 g, 96.8%純度, 51.8%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.958 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 之計算質量194.1,  $m/z$ 實測值195.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體35-5：

**5-(1-溴乙基)-2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶**

【0440】在氮氣氣氛下，向乙基-2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶35-4(3.8 g, 96.8%純度, 18.91 mmol) 和1-溴吡咯啉-2,5-二酮(4 g, 22.51 mmol) 在四氯化碳(40 mL) 中之溶液中添加偶氮二異丁腈(380 mg, 2.31 mmol)。在70°C 攪拌過夜後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(40 mL) 淬滅並用乙酸乙酯(40 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(50 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液藉由矽膠柱層析法(石油醚: 乙酸乙酯 = 40:1) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物(3.8 g, 53%純度, 38.9%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.29 min, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>之計算質量272.2, m/z實測值273.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體35-6：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0441】在室溫，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int D (1.5 g, 100%純度, 3.5 mmol) 在2-甲基四氫呋喃(15 mL) 和於水中之氫氧化鈉(15 mL, 50 mmol) 中之溶液中添加5-(1-溴乙基)-2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶32-5 (2.2 g, 53%純度, 4.3 mmol) 和苄基三乙基氯化銨(90 mg, 0.395 mmol)。將混合物在室溫攪拌2小時。將反應混合物用水(30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯(30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱(乙腈: 水 = 50%至60%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物(1.5 g, 80%純度, 55.2%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.48 min, C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>之計算質量618.2, m/z實測值619.2 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體35-7：

**(3R,7R)-9-(1-(2-乙醯基嘧啶-5-基)乙基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0442】 在室溫，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**35-6** (1.5 g, 80%純度, 1.94 mmol) 在四氫呋喃 (7.5 mL) 中之溶液中添加鹽酸鹽 (7.5 mL, 90 mmol)。在70°C攪拌3小時後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉淬滅至pH約為7。將反應溶液用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 =50%至70%) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.2 g, 73%純度, 78.6%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.50 min, C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量574.2, m/z實測值575.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物35：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0443】 在-78°C，向(3R,7R)-9-(1-(2-乙醯基嘧啶-5-基)乙基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**35-7** (300 mg, 73%純度, 0.381 mmol) 在四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之1 M甲基溴化鎂 (0.4 mL, 0.4 mmol)。將混合物在-20°C攪拌3小時，然後用氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 =45%至60%) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (100 mg, 97%純度, 43%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 2.59 min, C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量590.2, m/z實測值591.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**35A**和**35B**：

(**3R,7R**)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((**R\***)-1-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡嘓-10(7H)-酮 (**35A**) 和(**3R,7R**)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((**S\***)-1-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡嘓-10(7H)-酮 (**35B**)

【0444】將(**3R,7R**)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡嘓-10(7H)-酮之外消旋物**35** (100 mg, 100%純度, 0.17 mmol) 藉由手性製備型HPLC (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2, 以30 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**35A** (34.5 mg, 97.2%純度, 33.5%產率, 98.5%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**35B** (53.0 mg, 99.8%純度, 52.9%產率, 99.9%立體純)。

**35A**：

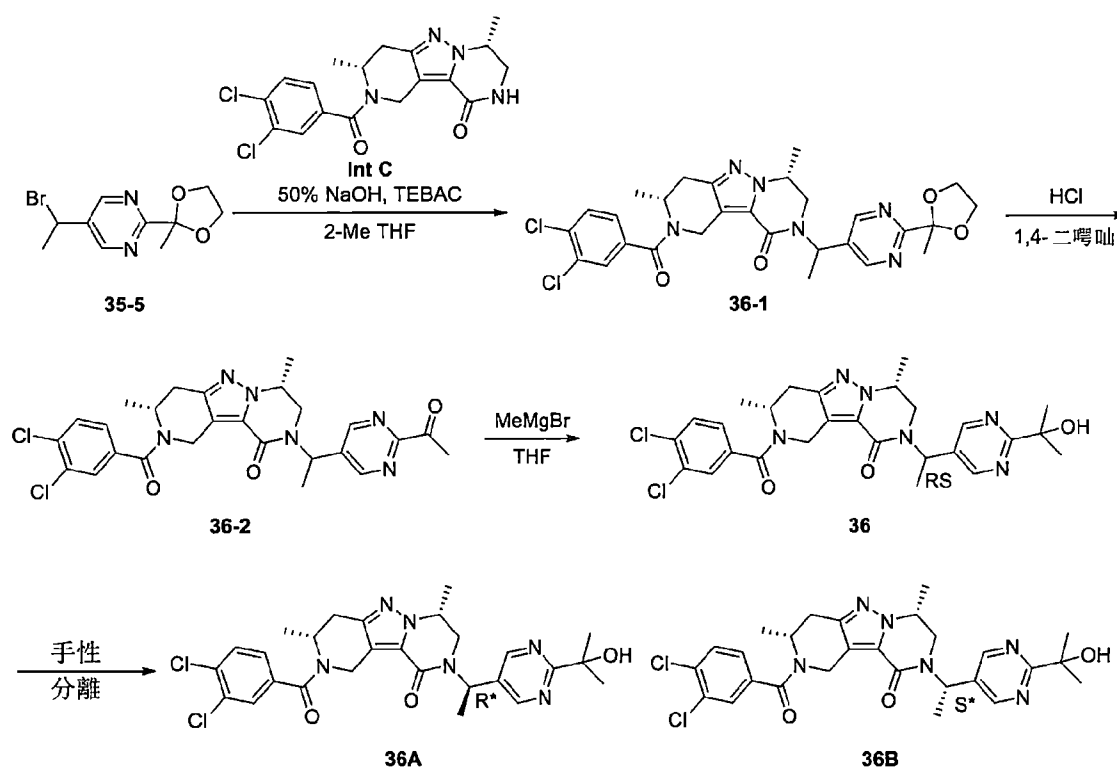
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.602$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2, m/z實測值591.3 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析: (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: EtOH : EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 7.092$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.75 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 6.31 - 5.45 (m, 2H), 4.85 - 4.24 (m, 4H), 3.83 - 3.57 (m, 1H), 3.22 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 1H), 1.67 - 1.66 (m, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 6H), 1.39 - 1.34 (m, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 62.82。

**35B**：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.629$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2, m/z實測值591.4 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析: (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: EtOH :

EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2 , 以 1 mL / min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ,  $R_T = 10.562$  min ) 。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 6.19 - 6.03 (m, 1H), 5.78 - 5.36 (m, 1H), 4.90 - 4.19 (m, 4H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 1H) , 2.78 - 2.62 (m, 1H) , 1.68 - 1.66 (m, 3H), 1.58 - 1.52 (m, 9H), 1.35 - 1.19 (m, 3H) 。  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 62.83 。

### 化合物36A和36B



### 中間體36-1 :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡嗪并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0445】 在 0°C , 向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡嗪并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 Int C ( 450 mg , 1.14 mmol , 100% 純度 ) 和 5-(1-溴乙基)-2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶 35-5 ( 850 mg , 98% 純度 , 3.05 mmol ) 在 2-甲基四氫呋喃 ( 5 mL ) 中之溶液中緩慢添加在水中之 50% wt.

氫氧化鈉 (5 mL)。在室溫攪拌3小時後，向混合物中添加乙酸乙酯 (60 mL)，然後用水 (60 mL) 洗滌兩次，用鹽水 (120 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18層析法 (乙腈: 水 (+ 0.02%碳酸氫銨) = 45% - 65%) 純化，以得到呈無色油狀物的標題產物 (400 mg, 100%純度, 60%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.52 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ 之計算質量584.2,  $m/z$ 實測值585.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中間體36-2 :**

**(3R,7R)-9-(1-(2-乙醯基嘧啶-5-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0446】** 在 $0^\circ\text{C}$ ，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**36-1** (450 mg, 100%純度, 0.769 mmol) 在1,4-二噁啉 (15 mL) 中之溶液中添加鹽酸 (5 mL)。在 $30^\circ\text{C}$ 攪拌24小時後，將混合物濃縮並用碳酸氫鈉水溶液調節至pH約為8，用乙酸乙酯 (60 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (120 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (380 mg, 91%產率, 100%純度)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.55 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算質量540.1,  $m/z$ 實測值541.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**化合物36 :**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0447】** 在 $-78^\circ\text{C}$ ，向(3R,7R)-9-(1-(2-乙醯基嘧啶-5-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**36-2** (280 mg, 0.517 mmol, 純度100%) 在四氫呋喃 (7 mL) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之1 M甲基溴化鎂 (4.1 mL, 4.1 mmol)。在 $-20^\circ\text{C}$ 攪拌3小時後，

將混合物用飽和氯化銨溶液（20 mL）淬滅，用二氯甲烷（40 mL）萃取三次，將有機層用鹽水（80 mL）洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮並藉由C18層析法（乙腈: 水（+0.02%碳酸氫銨）= 45% - 65%）純化，以得到呈白色固體的標題產物（190 mg，100%純度，65.9%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.57 \text{ min}$ ， $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算質量556.2， $m/z$ 實測值557.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**化合物36A和36B：**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (36A) 和 (3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (36B)**

**【0448】** 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物**36**（80 mg，100%純度，0.144 mmol）藉由手性製備型HPLC（分離條件：柱：Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  20 \* 250 mm；流動相：ACN: IPA: DEA = 90: 10: 0.2，以15 mL/ min；溫度：30°C；波長：214 nm）分離，以得到呈白色固體的標題化合物**36A**（30 mg，99.6%純度，37%產率，100%立體純）和**36B**（30 mg，99.6%純度，37%產率，99.3%立體純）。

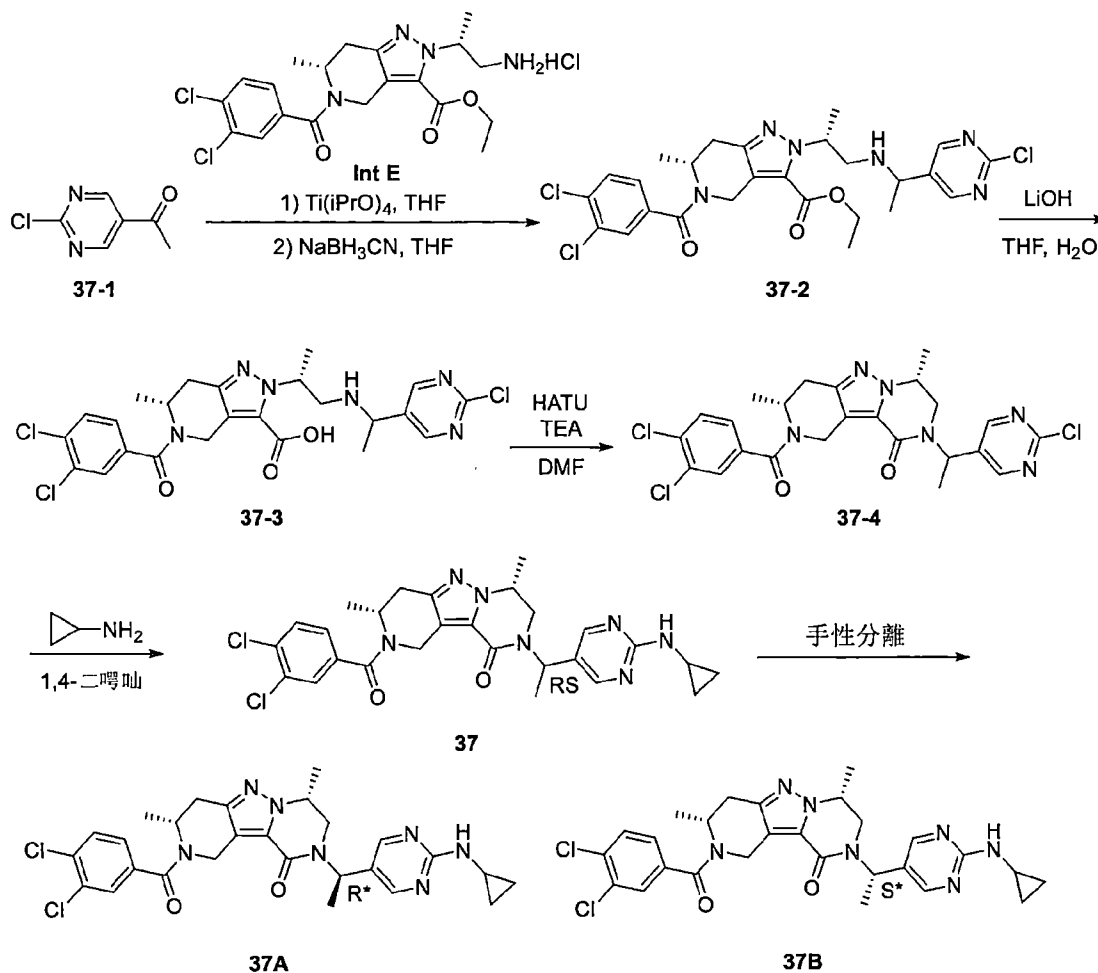
**36A：**

LC-MS（ESI）： $R_T = 3.602 \text{ min}$ ， $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算質量556.2， $m/z$ 實測值557.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析：（柱：Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm；流動相：ACN: IPA: DEA = 90: 10: 0.2，以1 mL/ min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 7.300 \text{ min}$ ）。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 - 8.71 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 6.11 - 4.78 (m, 2H), 4.54 - 4.22 (m, 4H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.14 - 2.92 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 1.67 - 1.66 (m, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 3H), 1.38 - 1.26 (m, 9H)。



**36B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.026$  min,  $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量556.2,  $m/z$ 實測值557.3  $[M+H]^+$ 。手性分析：(柱：Chiralpak IC 5  $\mu m$  4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA : DEA = 90 : 10 : 0.2, 以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T = 11.521$  min)。  
 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.76 - 8.71 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.10 - 5.39 (m, 2H), 4.86 - 4.35 (m, 4H), 3.41 - 2.64 (m, 4H), 1.68 - 1.66 (m, 3H), 1.59 - 1.57 (m, 9H), 1.29 - 1.22 (m, 3H)。

**化合物37A和37B****中間體37-2 :**

乙基 (6R)-2-((2R)-1-((1-(2-氯嘓啶-5-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

**【0449】** 向乙基 (R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽**Int E** (1.0 g, 95%純度, 2.00 mmol) 在四氫呋喃 (10 ml) 中之溶液中添加1-(2-氯嘧啶-5-基)乙-1-酮**37-1** (300 mg, 1.92 mmol) 和四異丙氧基鈦 (1.7 ml, 5.74 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將氰基硼氫化鈉 (241 mg, 3.84 mmol) 添加到反應溶液中。添加後, 將混合物在室溫攪拌過夜。將反應用水 (30 ml) 淬滅並過濾。將濾液用乙酸乙酯 (30 ml) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 ml) 洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮, 以得到殘餘物, 將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:3) 純化, 以得到呈白色固體的標題化合物 (460 mg, 由LCMS得到的純度為99%, 41%產率)。LC-MS (ESI): R<sub>T</sub>=1.551 min, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 之計算質量578.1, m/z實測值579.1[M+H]<sup>+</sup>。

**中間體37-3:**

**(6R)-2-((2R)-1-((1-(2-氯嘧啶-5-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

**【0450】** 向乙基 (6R)-2-((2R)-1-((1-(2-氯嘧啶-5-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**37-2** (610 mg, 98%純度, 1.03 mmol) 在四氫呋喃 (6 ml) 中之溶液中添加在水 (2 ml) 中之氫氧化鋰單水合物 (86 mg, 2.05 mmol)。在室溫攪拌5小時後, 將混合物藉由水 (20 ml) 稀釋, 用1 M鹽酸水溶液 (約4 mL) 酸化至pH 3 - 4, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (10 ml) 洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮, 以得到呈白色固體的標題化合物 (610 mg, 由LCMS得到的純度為89%, 95%產率)。LC-MS (ESI): R<sub>T</sub>=1.30 min, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 之計算質量550.1, m/z實測值550.9[M+H]<sup>+</sup>。

**中間體37-4:**

**(3R,7R)-9-(1-(2-氯嘧啶-5-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0451】向(6R)-2-((2R)-1-((1-(2-氯嘧啶-5-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**37-3** (510 mg, 89% 純度, 0.82 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (10 ml) 中之溶液中添加三乙胺 (0.4 ml, 2.88 mmol) 和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(V) (625 mg, 1.64 mmol)。將混合物在室溫攪拌1小時，然後將水 (10 mL) 添加到反應混合物中，將其藉由乙酸乙酯 (20 ml) 萃取三次。將合併的有機層藉由鹽水 (20 ml) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物藉由C18 柱層析法 (乙腈:水 (0.1%碳酸氫銨) = 0至73%) 純化，以得到標題化合物 (340 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 77%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.360 min, C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>之計算質量532.1, m/z實測值533.1[M+H]<sup>+</sup>。

**化合物37 :**

**(3R,7R)-9-(1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0452】向環丙胺 (3 ml) 在1,4-二噁啉 (3 ml) 中之溶液中添加 (3R,7R)-9-(1-(2-氯嘧啶-5-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**37-4** (250 mg, 100%純度, 0.47 mmol)。將反應加熱至60°C並攪拌過夜。將混合物用水 (20 ml) 稀釋，然後用二氯甲烷 (20 ml) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (20 ml) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾並濃縮，以得到粗產物，將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷:甲醇 = 1:0至40:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (220 mg, 由LCMS得到的純度為99%, 84%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.370 min, C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> 之計算質量553.2, m/z實測值554.1[M+H]<sup>+</sup>。

化合物**37A**和**37B**：

(**3R,7R**)-9-((**R\***)-1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基)乙基)-2-(3,4-二氯 苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**37A**) 和

(**3R,7R**)-9-((**S\***)-1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基)乙基)-2-(3,4-二氯 苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**37B**)

【0453】將(**3R,7R**)-9-(1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基)乙基)-2-(3,4-二氯 苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**37** (220 mg, 99%純度, 0.39 mmol) 藉由手性HPLC (柱: Chiralpak IB N-5, 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: ACN = 100, 以30 g/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**37A** (83 mg, 38%產率, 由LCMS得到的純度為99.5%, 100%立體純) 和**37B** (82 mg, 由LCMS得到的純度為99.8%, 37.6%產率, 100%立體純)。

**37A**：

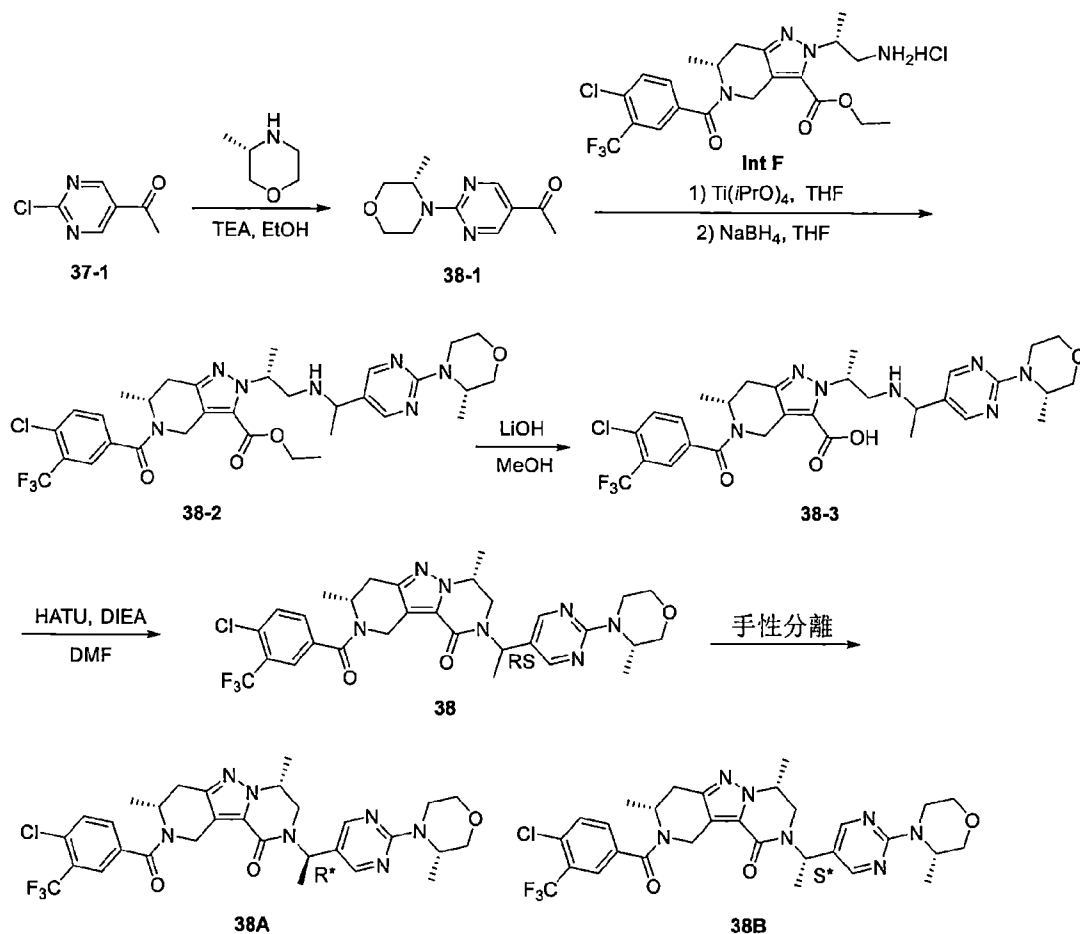
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.138$  min,  $C_{27}H_{29}Cl_2N_7O_2$ 之計算質量553.2,  $m/z$ 實測值554.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (Chiralpak IB N-5 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN = 100, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 6.735$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39 - 8.23 (m, 2H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 5.75 - 5.15 (m, 2H), 4.58 - 4.35 (m, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 3H), 0.67 - 0.61 (m, 2H), 0.49 - 0.40 (m, 2H)。

**37B**：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.159$  min,  $C_{27}H_{29}Cl_2N_7O_2$ 之計算質量553.2,  $m/z$ 實測值554.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (Chiralpak IB N-5 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN = 100, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 11.381$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 - 8.23 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 5.77 - 5.18 (m, 2H), 4.61 - 4.32 (m, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 1.56 - 1.38 (m, 6H), 1.24 - 1.08 (m, 3H), 0.67 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.43 (m, 2H)。

### 化合物38A和38B



### 中間體38-1：

#### (S)-1-(2-(3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙-1-酮

【0454】向 1-(2-氯嘧啶-5-基)乙-1-酮 **37-1** (2.0 g, 12.8 mmol) 在乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加(R)-3-甲基咪啉 (1.6 g, 15.8 mmol) 和三乙胺 (3.7 mL, 25.6 mmol)。在 75°C 攪拌 16 小時後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗品，將其藉由 C18 柱 (乙腈:水 = 55%至 75%) 純化，

以得到呈黃色固體的標題化合物 (2.1 g, 90%純度, 66.9%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (s, 2H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.68 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.35 - 1.34 (m, 3 H)。

中間體38-2：

乙基 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(2-((S)-3-乙基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0455】向乙基 (R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽 **Int F** (1.9 g, 90%純度, 3.36 mmol) 和(S)-1-(2-(3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙-1-酮 **38-1** (1.00 g, 90%純度, 3.49 mmol) 在四氫呋喃 (25 mL) 中之溶液中添加丙-2-醇鈦(IV) (2 mL, 6.83 mmol)。在 70°C 攪拌 16 小時後, 將反應混合物冷卻至 0°C 並添加硼氫化鈉 (126 mg, 3.33 mmol)。將反應用氯化銨水溶液 (10 mL) 淬滅, 用矽藻土過濾。將濾液濃縮, 以得到粗品, 將其藉由 C18 柱 (乙腈:水=40%至 60%) 純化, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (410 mg, 76%純度, 13.7%產率)。LC-MS (ESI): R<sub>T</sub> = 1.83 min, C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 之計算質量 677.3, m/z 實測值 678 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體38-3：

(6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(2-((S)-3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸

【0456】在 0°C, 向乙基 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(2-((S)-3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯 **38-2** (410 mg, 76%純度, 0.459 mmol) 在甲醇 (4.5 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物 (39 mg, 0.929 mmol) 在水 (1.5 mL) 中之溶液。在 0°C 攪拌 1 小時後, 向混合物中添加 1 M 鹽酸水溶液 (2 mL)

並在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物（350 mg，65%純度，76.2%產率）。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.40$  min,  $C_{30}H_{35}ClF_3N_7O_4$  之計算質量 649.2, m/z 實測值 650.0  $[M+H]^+$ 。

**化合物38：**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-((S)-3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0457】** 將 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(2-((S)-3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸 **38-3** (350 mg, 65%純度, 0.350 mol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (255 mg, 1.97 mol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎊六氟磷酸鹽(V) (267 mg, 0.702 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之混合物在室溫攪拌 14 小時，然後用 1 M 鹽酸水溶液酸化至 pH = 6 並用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用水 (30 mL) 和鹽水 (35 mL) 洗滌，經  $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗品，將其藉由 C18 柱 (乙腈:水 = 40%至 60%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (200 mg, 90%純度, 81.4%產率)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.33 - 7.29 (m, 2H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 5.95 - 5.43 (m, 2H), 4.81 - 4.67 (m, 2H), 4.53 - 4.29 (m, 3H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 1.54 - 1.50 (m, 3H), 1.43 - 1.37 (m, 3H), 1.30 - 1.27 (m, 6H)。

**化合物38A和38B：**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(2-((S)-3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (38A) 和 (3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基**

**-9-((S\*)-1-(2-((S)-3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (38B)**

【0458】將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-((S)-3-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物 **38** (200 mg, 90%純度, 0.285 mmol) 藉由手性製備型 HPLC 分離條件：(柱：Chiralpak ID 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 90 : 10，以 30 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物 **38A** (64.8 mg, 100%純度, 36.0%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物 **38B** (39.2 mg, 99.7%純度, 21.7%產率, 99.9%立體純)。

**38A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.836$  min,  $C_{30}H_{33}ClF_3N_7O_3$  之計算質量 631.2,  $m/z$  實測值 632.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak ID 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 90 : 10，以 30 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm； $R_T = 5.166$  min)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.33 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 5.94 - 5.45 (m, 2H), 4.81 - 4.30 (m, 5H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.79 - 3.50 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.15 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.55 - 1.54 (m, 3H), 1.38 - 1.37 (m, 3H), 1.29 - 1.27 (m, 6H)。  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  - 62.8。

**38B :**

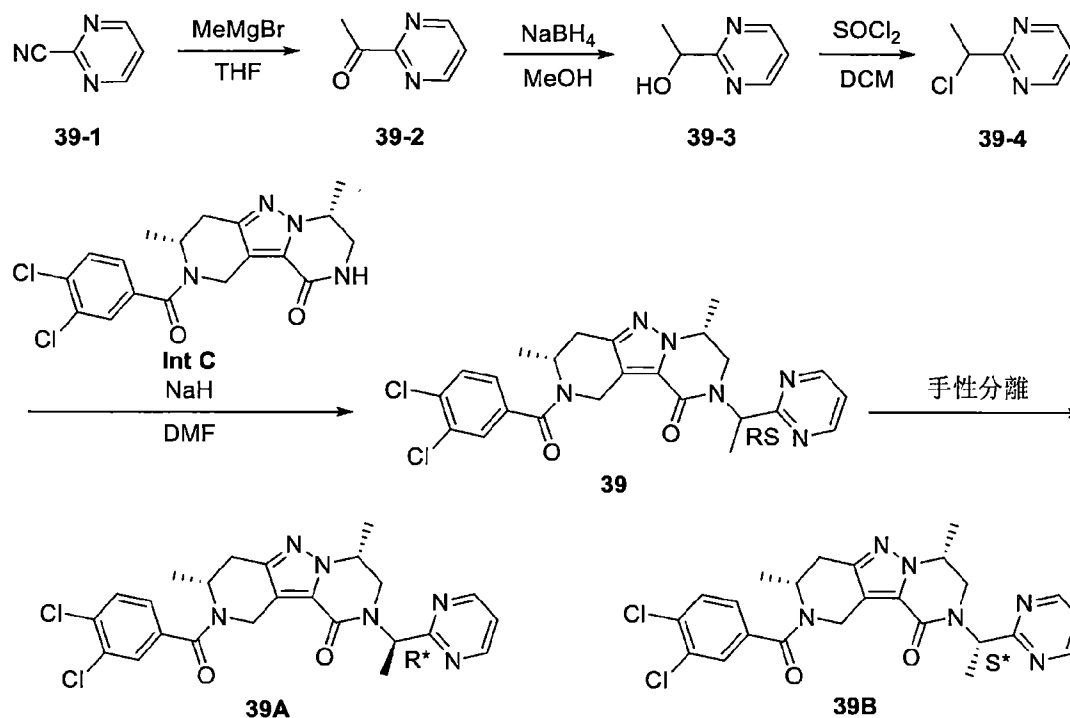
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.843$  min,  $C_{30}H_{33}ClF_3N_7O_3$  之計算質量 631.2,  $m/z$  實測值 632.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak ID 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 90 : 10，以 30 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm； $R_T = 7.063$  min)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.29 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 5.92 - 5.46 (m, 2H), 4.83 - 4.30 (m, 5H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.56 - 3.50



(m, 1H), 3.33 - 3.05 (m, 4H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 1.57 - 1.55 (m, 6H), 1.30 - 1.28 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - 62.8。

### 化合物39A和39B



### 中間體39-2：

#### 1-(嘧啶-2-基)乙-1-酮

【0459】將2-氰基-嘧啶39-1 (5.0 g, 47.6 mmol) 在四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液冷卻至-20°C並用甲基溴化鎂在四氫呋喃中之1 M溶液 (57 mL, 57 mmol) 處理。在0°C攪拌20 min後，將反應混合物倒入2 M鹽酸水溶液 (200 mL) 中，將溶液升溫至20°C並攪拌40分鐘，然後藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液調節pH至7 - 8。將水相用二氯甲烷 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層在減壓下濃縮並將粗化合物藉由柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯, 從2: 1至1: 1) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (3.0 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 47%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 2.80 (s, 3H)

### 中間體39-3：

**1-(嘧啶-2-基)乙-1-醇**

【0460】 向1-(嘧啶-2-基)乙-1-酮**39-2** (750 mg, 90%純度, 5.53 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中之混合物中添加硼氫化鈉 (105 mg, 2.78 mmol)。在0°C攪拌0.5小時後, 將反應混合物藉由飽和氯化銨水溶液 (3 mL) 淬滅, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥, 過濾並在減壓下濃縮, 以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (700 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 92%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 4.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.58 (q, J = 6.4 Hz, 3H)。

中間體**39-4** :

**2-(1-氯乙基)嘧啶**

【0461】 在室溫, 向1-(嘧啶-2-基)乙-1-醇**39-3** (300 mg, 90%純度, 2.18 mmol) 在二氯甲烷 (7 mL) 中之溶液中添加二氯化硫 (0.5 mL, 7.04 mmol)。在40°C攪拌0.5小時後, 將混合物濃縮, 以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (340 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 99%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 - 8.95 (m, 2H), 7.53 - 7.38 (m, 1H), 5.38 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.91 (q, J = 6.8 Hz, 3H)。

中間體**39** :

**((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0462】 向**((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮** **Int C** (300 mg, 90%純度, 0.687 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (6 mL) 中之溶液中添加在礦物油中之60% wt. 氫化鈉 (110 mg, 2.75 mmol)。在0°C攪拌0.5小時後, 將2-(1-氯乙基)嘧啶**39-4** (217 mg, 90%純度, 1.37 mmol) 添加到混合物中。在45°C攪拌14小時後, 將反應混合物用水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取三次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈:水 = 5%至100%) 純化, 以得

到呈白色固體的標題化合物 (200 mg, 100%純度, 58%產率)。LC-MS (ESI) :  
 $R_T = 1.50$  min,  $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_2$ 之計算質量498.1,  $mz$ 實測值499.1[M+H]<sup>+</sup>。

化合物**39A**和**39B** :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(嘓啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (39A)** 和 **(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(嘓啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (39B)**

**【0463】** 將**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(嘓啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**39**** (200 mg, 100%純度, 0.400 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IB 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: 己烷: EtOH = 60 : 40, 以15 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**39A** (42.7 mg, 99.8%純度, 21%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**39B** (39.1 mg, 99.7%純度, 19%產率, 99.3%立體純)。

**39A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.159$  min,  $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_2$ 之計算質量498.1,  $mz$ 實測值499.2[M+H]<sup>+</sup>。手性分析 (柱: Superchiral IB 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: 己烷: EtOH = 60 : 40, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 9.394$  min)。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.70 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.17 - 6.04 (m, 1H), 5.73 - 5.41 (m, 1H), 4.85 - 4.30 (m, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 1.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 3H)。

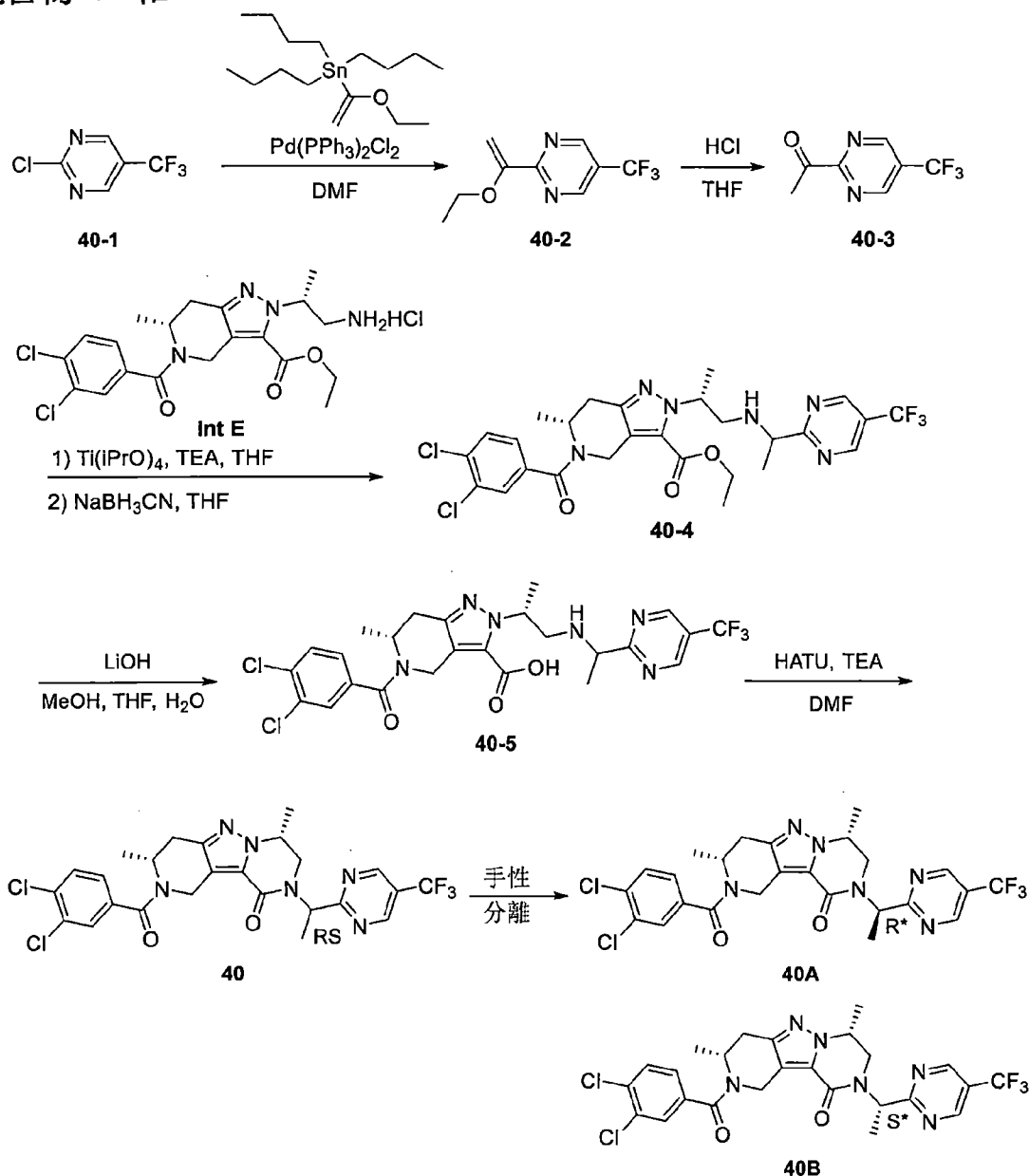
**39B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.123$  min,  $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_2$ 之計算質量498.1,  $mz$ 實測值

499.2[M+H]<sup>+</sup>。手性分析（柱：Superchiral IB 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：己烷：EtOH = 60 : 40，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm；Rt = 10.654 min）。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.73 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.78 - 5.39 (m, 1H), 4.88 - 4.31 (m, 3H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.60 - 3.59 (m, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 3H)。

### 化合物40A和40B



中間體40-2：

**2-(1-乙氧基乙烯基)-5-(三氟甲基)嘧啶**

【0464】向2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶**40-1** (3.5 g, 100%純度, 19.2 mmol) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (8.3 g, 23.0 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (35 mL) 中之混合物中添加雙(三苯基正膦基)氯化鈮(IV) (1.0 g, 1.42 mmol)。在100°C 在氮氣氣氛下攪拌3小時後，將溶液冷卻至室溫。向混合物中添加水 (20 mL) 和氟化鉀 (7.0 g)。在室溫攪拌1小時後，將所得反應混合物過濾。將濾液用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。將有機相濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至10:1) 純化，以得到呈紅色油狀物的標題產物 (5.4 g, 由LCMS得到的純度為67%, 86%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.57$  min,  $C_9H_9F_3N_2O$ 之計算質量218.1,  $m/z$ 實測值219.0  $[M+H]^+$ 。

**中間體40-3 :****1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙-1-酮**

【0465】將2-(1-乙氧基乙烯基)-5-(三氟甲基)嘧啶**40-2** (5.1 g, 67%純度, 15.7 mmol) 和2 M鹽酸在水 (20 mL) 和四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液在40°C攪拌3小時。向溶液中添加水 (50 mL) 並用二氯甲烷 (40 x 2 mL) 萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮並藉由C18柱 (乙腈:水 = 5%至75%) 純化，以得到呈棕色固體的標題化合物 (2.4 g, 由 $^1H$  NMR得到的純度為95%, 77%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.25$  min,  $C_7H_5F_3N_2O$ 之計算質量190.0,  $m/z$ 實測值191.0  $[M+H]^+$ 。  
 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 2H), 2.72 (s, 3H)。

**中間體40-4 :****(6R)-乙基 5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-(三氟甲基)****嘧啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**

【0466】向(R)-乙基 2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽**Int E** (522 mg, 88.7%純度,

0.973 mmol)和1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙酮**40-3**(250 mg, 95%純度, 1.32 mmol)在無水四氫呋喃(15 mL)中之混合物中添加四異丙氧基鈦(610 mg, 2.15 mmol)和三乙胺(147 mg, 1.45 mmol)。在室溫攪拌3小時後,在0°C向混合物中添加氰基硼氫化鈉(135 mg, 2.15 mmol)。將混合物在室溫攪拌2小時,然後倒入水(50 mL)中,用乙酸乙酯(120 mL)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮並藉由矽膠柱層析法(二氯甲烷:甲醇=100:1至10:1)純化,以得到呈白色固體的標題化合物(600 mg,由LCMS得到的純度為80%,80%產率)。LC-MS(ESI): $R_T = 1.50$  min,  $C_{27}H_{29}C_{12}F_3N_6O_3$ 之計算質量612.2,  $m/z$ 實測值613.2  $[M+H]^+$ 。

中間體**40-5**:

**(6R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸鋰**

【0467】在0°C,向(6R)-乙基 5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**40-4**(600 mg, 80%純度, 0.782 mmol)在四氫呋喃(4 mL)、甲醇(4 mL)和水(2 mL)中之混合物中添加氫氧化鋰水合物(103 mg, 2.46 mmol)。在室溫攪拌1小時後,將混合物在減壓下濃縮,以得到呈白色固體的標題化合物(500 mg,由LCMS得到的純度為85%,92%產率)。LC-MS(ESI): $R_T = 1.40$  min,  $C_{25}H_{24}C_{12}F_3LiN_6O_3$ 之計算質量584.1,  $m/z$ 實測值585.1  $[M+H]^+$ 。

化合物**40**:

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0468】在0°C,向(6R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸鋰**40-5**(500 mg, 85%純度, 0.719 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之

混合物中添加2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽 (330 mg, 0.868 mmol) 和三乙胺 (180 mg, 1.78 mmol)。在室溫攪拌30分鐘後，將反應藉由C18柱 (乙腈：水 = 05%至80%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (290 mg, 由LCMS得到的純度為100%, 71%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.40$  min,  $C_{25}H_{23}C_{12}F_3N_6O_2$ 之計算質量566.1, m/z實測值567.1  $[M+H]^+$ 。

化合物40A和40B：

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (40A) 和

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (40B)

【0469】將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物40 (290 mg, 100%純度, 0.325 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離方法：柱：Chiralpak IC, 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm；流動相：Hex：乙醇 = 30：70，以60 mL/min；柱溫：30°C；波長：214 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題產物40A (71.3 mg, 99.1%純度, 24%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題產物40B (118.6 mg, 99.4%純度, 99.9% ee, 41%產率, 100%立體純)。

40A：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.296$  min,  $C_{25}H_{23}C_{12}F_3N_6O_2$ 之計算質量566.1, m/z實測值567.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IC, 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：Hex：乙醇 = 30：70，以1 mL/min；柱溫：30°C；波長：254 nm, 背壓：100巴； $R_T = 8.598$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.94 (s, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 - 6.00 (m, 1H), 5.80 - 5.32 (m, 1H), 4.89 - 4.20 (m, 3H), 4.02 - 3.79 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.21 - 2.89 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz,

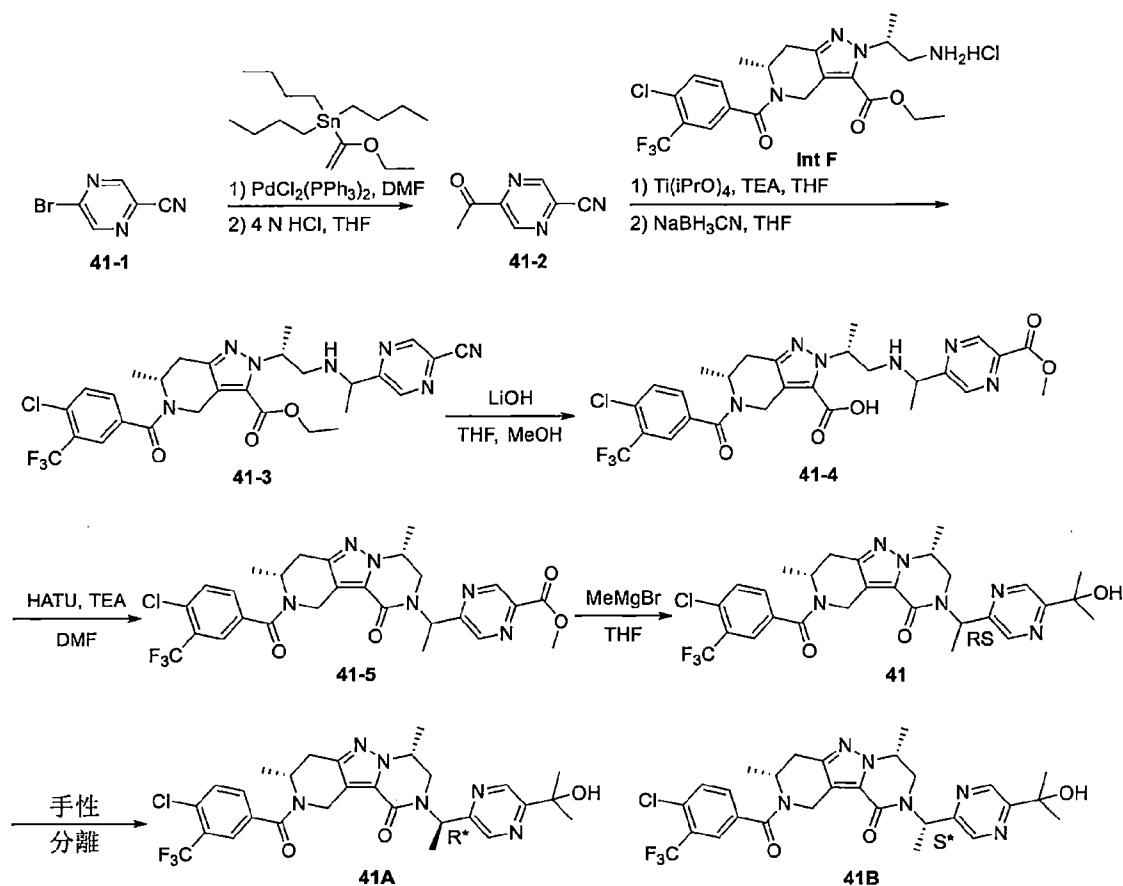
3H), 1.61 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -62.37。

#### 40B :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.299$  min, C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>C<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>之計算質量566.1,  $m/z$ 實測值567.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析(柱: Chiralpak IC, 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex: 乙醇 = 30 : 70, 以1 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 13.030$  min)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.96 (s, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.16 - 5.96 (m, 1H), 5.76 - 5.31 (m, 1H), 4.87 - 4.20 (m, 3H), 3.89 - 3.73 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.17 - 2.91 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - 62.37。

#### 化合物41A和41B



#### 中間體41-2 :

#### 5-乙醯基吡啶-2-甲腈



【0470】 在室溫，向5-溴吡啶-2-甲腈**41-1** (1.0 g, 5.44 mmol) 在無水N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (2.3 mL, 6.81 mmol) 和雙(三苯膦)氯化鈮(II) (85 mg, 0.12 mmol)。將混合物在85°C攪拌16小時。冷卻後，將混合物用飽和氟化鉀水溶液 (50 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到粗品。將粗品溶解於四氫呋喃 (10 mL) 中並添加在1,4-二噁吡啶中之4 M鹽酸 (15 mL, 60 mmol)。在室溫攪拌3小時後，將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1) 純化，以得到呈黃色固體的化合物 (380 mg, 95%純度, 45.1%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H)。

中間體**41-3**：

乙基 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(5-氰基吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0471】 向乙基 (R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽**Int F** (300 mg, 100%純度, 0.59 mmol) 和5-乙醯基吡啶-2-甲腈**41-2** (100 mg, 100%純度, 0.68 mmol) 在四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加四異丙氧基鈦 (500 mg, 1.76 mmol) 和三乙胺 (60 mg, 0.59 mmol)。將混合物在70°C攪拌3小時。在0°C添加氰基硼氫化鈉 (80 mg, 1.27 mmol) 並攪拌2小時後，將反應用鹽水 (20 mL) 稀釋，過濾並用乙酸鹽 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾並在真空下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法 (乙腈: 水 (+ 0.02%碳酸氫銨) = 45% - 60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (220 mg, 由LCMS得到的純度為88%, 54.4%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.79 min, C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>之計算質量603.2, m/z實測值604.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 中間體41-4：

(6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸

【0472】在 0°C，向乙基 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(5-氟基吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯41-3 (220 mg, 88%純度, 0.32 mmol) 在四氫呋喃 (2 mL) 和甲醇 (1 mL) 中之溶液中添加在水 (1 mL) 中之氫氧化鋰水合物 (30 mg, 0.72 mmol)。在 0°C 攪拌 2 小時後，將混合物用水 (10 mL) 稀釋，用 0.5 M 鹽酸水溶液酸化至 pH 約為 5 並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色固體的化合物 (220 mg, 由 LCMS 得到的純度為 76%, 85.7% 產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.36 min, C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> 之計算質量 608.2, m/z 實測值 609.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 中間體41-5：

甲基 5-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)吡啶-2-甲酸酯

【0473】將 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸41-4 (220 mg, 76%純度, 0.28 mmol) 和 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (180 mg, 0.47 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中混合。在 0°C 攪拌 30 min 後，在 0°C，逐滴添加在 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 中之三乙胺 (100 mg, 0.99 mmol)。在 0°C 攪拌 2 小時後，將反應混合物用鹽水 (10 mL) 淬滅，用乙酸鹽 (10 mL) 萃取三次，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由 C18 層析法 (乙腈: 水 (+ 0.02%

碳酸氫銨) = 40% - 60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (110 mg，由 LCMS 得到的純度為 93%，63.0% 產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.61$  min， $C_{27}H_{26}ClF_3N_6O_4$  之計算質量 590.2， $m/z$  實測值 591.6  $[M+H]^+$ 。

化合物 41 :

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0474】 在  $-78^\circ\text{C}$  在氮氣氣氛下，向甲基 5-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)吡啶-2-甲酸酯 **41-5** (180 mg，93% 純度，0.05 mmol) 在四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加甲基溴化鎂 (3.0 M，在四氫呋喃中，0.65 mL，1.95 mmol)。攪拌 1 小時後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液 (10 mL) 淬滅，用乙酸鹽 (10 mL) 萃取三次，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由製備型 TLC (石油醚 : 乙酸乙酯 = 1 : 2) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (50 mg，由 LCMS 得到的純度為 86%，38.5% 產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.60$  min， $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$  之計算質量 590.2， $m/z$  實測值 591.0。

化合物 41A 和 41B :

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (41A) 和**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (41B)**

【0475】 將 (3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶

-10(7H)-酮之外消旋物**41** (60 mg, 86%純度, 0.09 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 30 : 70, 以25 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**41A** (17.1 mg, 99.6%純度, 33.0%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**41B** (11.6 mg, 99.1%純度, 22.3%產率, 100%立體純)。

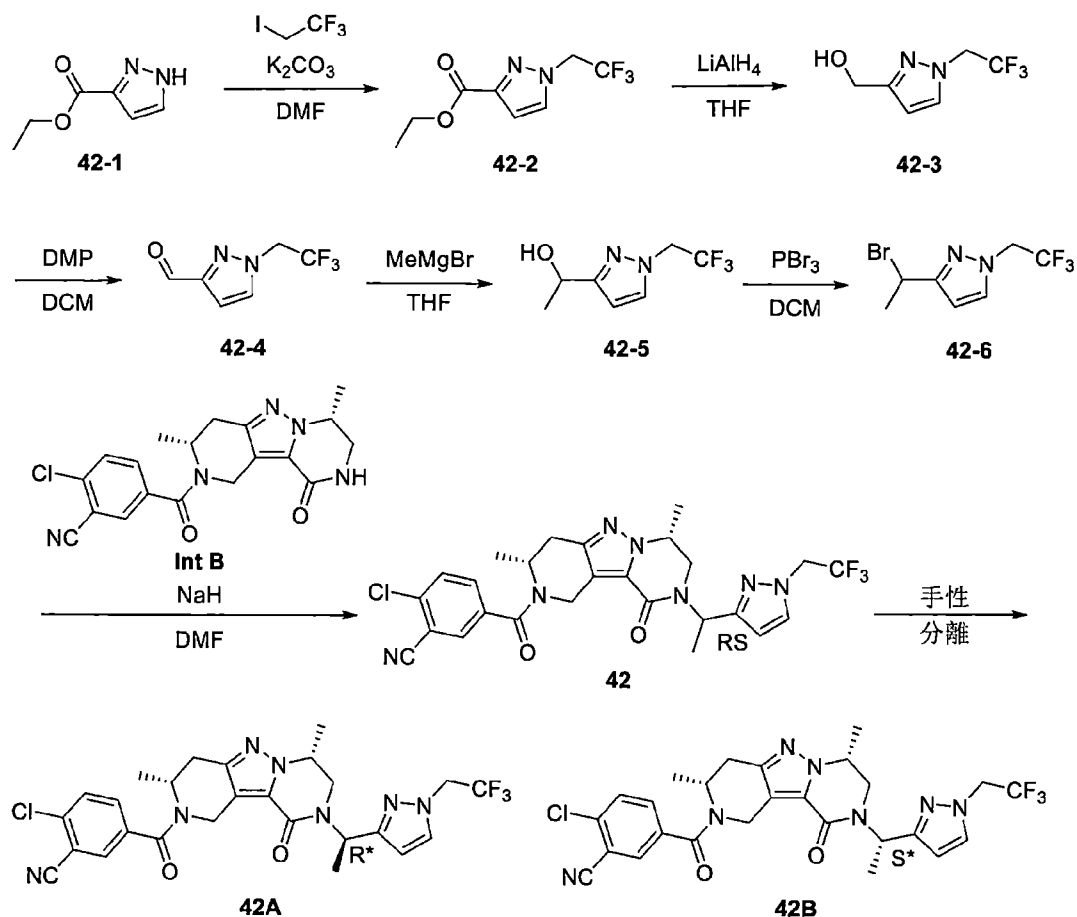
**41A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.175$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2,  $m/z$ 實測值591.3  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 30 : 70, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 5.648$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.65 - 8.51 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 5.95 - 5.72 (m, 1H), 5.52 - 5.16 (m, 2H), 4.58 - 4.36 (m, 2H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.78 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 6H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 - 1.05 (m, 3H)。  $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.32。

**41B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.199$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2,  $m/z$ 實測值591.3  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 30 : 70, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 8.587$  min)。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.65 - 8.49 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 6.00 - 5.72 (m, 1H), 5.53 - 5.18 (m, 2H), 4.59 - 4.36 (m, 2H), 4.26 - 4.06 (m, 1H), 3.75 - 3.52 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 3H), 1.50 - 1.39 (m, 9H), 1.27 - 1.05 (m, 3H)。  $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.33。

**化合物42A和42B**



中間體42-2：

乙基 1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酸酯

【0476】向乙基吡唑-3-甲酸酯**42-1** (2 g, 14.3 mmol) 和2-碘-1,1,1-三氟乙烷 (2.4 mL, 24.4 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (6 g, 43.4 mmol)。在100°C攪拌5小時後，將混合物冷卻，用水 (80 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 50%至60%) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (1.68 g, 由LCMS得到的純度為100%，53%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.47 min, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>之計算質量222.1, m/z實測值223.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體42-3：

(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲醇

【0477】 在0°C，向乙基 1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-甲酸酯**42-2** (1.6 g, 90%純度, 6.48 mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (300 mg, 7.90 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將反應用硫酸鈉十水合物 (800 mg) 淬滅，過濾。將濾液濃縮，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (1.1 g, 由LCMS得到的純度為94%，89%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.96$  min,  $C_6H_7F_3N_2O$ 之計算質量180.1,  $m/z$ 實測值181.0  $[M+H]^+$ 。

中間體**42-4**：

#### 1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-甲醛

【0478】 在0°C，向(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)甲醇**42-3** (1.1 g, 94%純度, 5.74 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷 (3 g, 7.07 mmol)。在室溫攪拌3小時後，將混合物用飽和硫代硫酸鈉水溶液 (20 mL) 淬滅，用二氯甲烷 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌，經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物 (1.8 g, 由 $^1H$  NMR得到的純度為50%，88%產率)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.00 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.82 (q,  $J = 8.4$  Hz, 2H)。

中間體**42-5**：

#### 1-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)乙-1-醇

【0479】 在0°C在氮氣氣氛下，向1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-甲醛**42-4** (1.8 g, 50%純度, 5.05 mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加甲基溴化鎂 (3.6 mL, 3 M, 在2-甲基四氫呋喃中, 10.8 mmol)。然後將混合物逐漸升溫至室溫並攪拌3小時。將反應用水 (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取三次。將合併的有機層經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 20%至40%) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (570 mg, 由 $^1H$  NMR

得到的純度為90%，52%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

中間體42-6：

### 3-(1-溴乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶

【0480】在0°C，向1-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)乙-1-醇42-5 (500 mg, 90%純度, 2.32 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中添加三溴化磷 (400 mg, 1.48 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (10 mL) 淬滅，用二氯甲烷 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到呈棕色油狀物的標題化合物 (640 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，97%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (dq, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

化合物42：

### 2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲脒

【0481】在0°C，向(2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲脒 **Int B** (200 mg, 100%純度, 0.521 mmol) 在無水N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液中緩慢添加在礦物油中之60%氫化鈉 (66 mg, 1.65 mmol)。在0°C攪拌20分鐘後，逐滴添加3-(1-溴乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶42-6 (280 mg, 90%純度, 0.98 mmol) 並將混合物在0°C攪拌2小時。將反應混合物用水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (25 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 50%至60%) 純化，以得到呈白色固體的

標題化合物(120 mg, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 41.2%產率)。LC-MS(ESI) :  
 $R_T = 1.58 \text{ min}$ ,  $C_{26}H_{25}ClF_3N_7O_2$ 之計算質量559.2,  $m/z$ 實測值560.1  $[M+H]^+$ 。

化合物**42A**和**42B** :

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-((R\*)-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**  
**(42A)** 和

**2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-((S\*)-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**  
**(42B)**

【0482】 將2-氯-5-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈之外消旋物**42** (140 mg, 90%純度, 0.329 mmol) 藉由手性製備型(柱: Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  30 \* 250 mm; 流動相: EtOH : EtOH = 50 : 50, 以15 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的化合物**42A** (16.1 mg, 99.6%純度, 12.7%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的**42B** (17.9 mg, 99.7%純度, 14.2%產率, 99.7%立體純)。

**42A** :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.772 \text{ min}$ ,  $C_{26}H_{25}ClF_3N_7O_2$ 之計算質量559.2,  $m/z$ 實測值560.3  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 6.485 \text{ min}$ )。

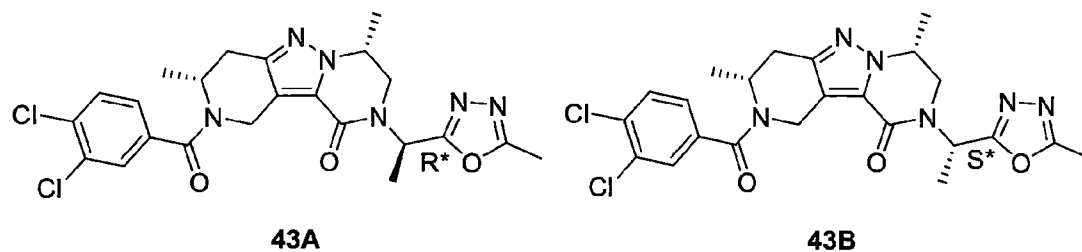
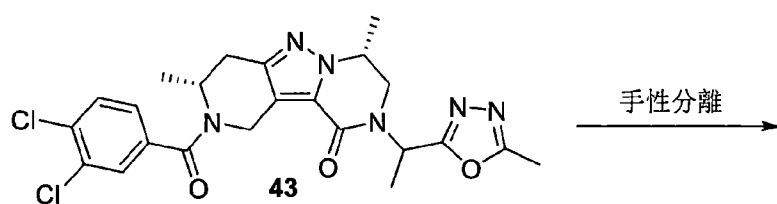
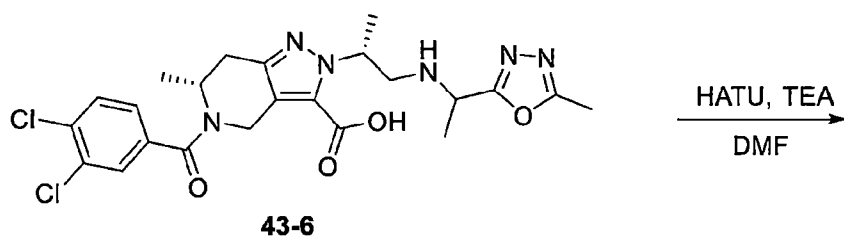
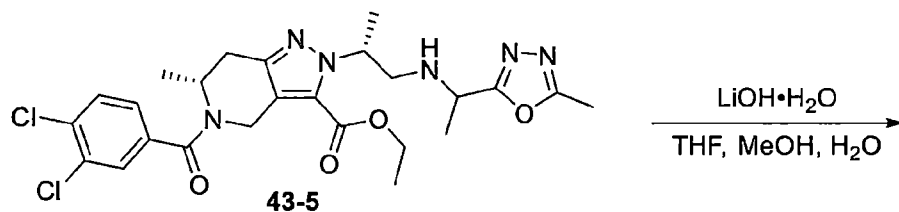
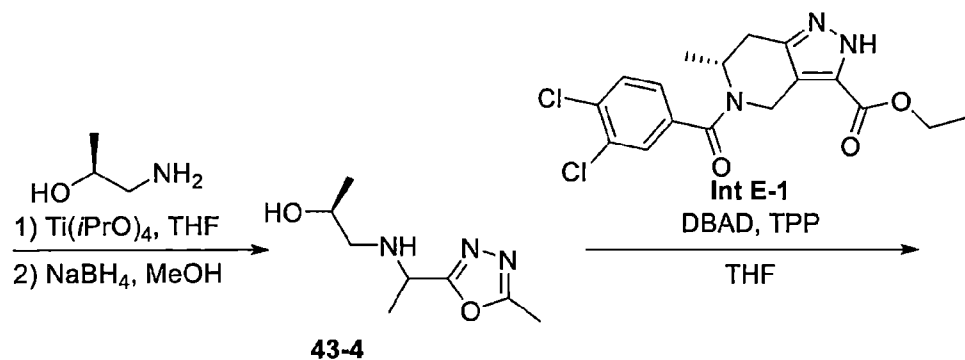
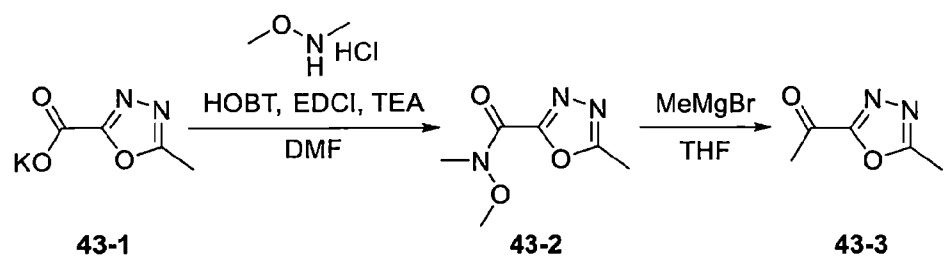
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 6.36 - 5.98 (m, 2H), 5.81 - 5.34 (m, 1H), 4.82 - 4.39 (m, 5H), 3.75 - 3.30 (m, 2H), 3.15 - 2.66 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -71.78。



**42B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.817$  min ,  $C_{26}H_{25}ClF_3N_7O_2$ 之計算質量559.2 , m/z實測值560.3  $[M+H]^+$  。手性分析 (柱 : Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm ; 流動相 : MeOH : EtOH = 50 : 50 , 以1 mL/ min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ;  $R_t = 7.63$  min) 。  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 6.33 - 6.19 (m, 1H), 6.10 - 5.89 (m, 1H), 5.55 - 5.20 (m, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 3H), 4.50 - 4.23 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.17 - 2.91(m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 3H), 1.53 - 1.50 (m, 3H), 1.34 - 1.22 (m, 3H) 。  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -71.83 。

**化合物43A和43B**



中間體43-2：

N-甲氧基-N,5-二甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺

【0483】在室溫在氮氣氣氛下，向5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酸鉀鹽**43-1** (11.0 g, 66.2 mol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(9.70 g, 99.4 mol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(13.5 g, 99.9 mmol)和三乙胺(13.8 g, 136 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(19.0 g, 99.1 mmol)。在室溫攪拌過夜後，將混合物用水(120 mL)稀釋並用乙酸乙酯(130 mL)萃取三次。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌三次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體)乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈淺黃色油狀物的標題化合物(9.00 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為70%，56%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.89 (s, 3H), 3.37 (br s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

中間體**43-3**：

#### 1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮

【0484】在0°C，向N-甲氧基-N,5-二甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺**43-2** (7.00 g, 70%純度, 28.6 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加在四氫呋喃中之1 M甲基溴化鎂(30 mL, 30 mmol)。在0°C攪拌1小時後，將混合物用氯化銨水溶液(10 mL)淬滅並用乙酸乙酯(10 mL)萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體)乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=3:1)純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物(2.70 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，67%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.72 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.62 (d, J = 9.2 Hz, 3H)。

中間體**43-4**：

#### (2S)-1-((1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-醇

【0485】向1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮**43-3** (1.00 g, 90%純度, 7.14 mmol)和(S)-1-胺基丙-2-醇(1.60 g, 21.3 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加四異丙醇鈦(4 mL, 13.7 mmol)。在70°C攪拌24小時後，將反應

混合物冷卻並濃縮，藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 3 : 1）純化，以得到呈黃色油狀物的(S)-1-((1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)亞乙基)胺基)丙-2-醇（900 mg，由LCMS得到的純度為100%，69%產率）。在0°C，向中間體亞胺（900 mg，100%純度，4.91 mmol）在甲醇（10 mL）中之溶液中逐滴添加硼氫化鈉（100 mg，2.64 mmol）。在0°C在氮氣氣氛下攪拌2小時後，將反應混合物用1 M鹽酸水溶液酸化至pH約為5並用二氯甲烷（10 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1至2 : 1）純化，以得到呈白色固體的標題化合物（800 mg，由LCMS得到的純度為100%，88%產率）。LC-MS（ESI）：R<sub>T</sub> = 0.32 min，C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>之計算質量185.1，m/z實測值186.4 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體43-5：

**(6R)-乙基 5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**

【0486】 在0°C在氮氣氣氛下，向三苯膦（1.10 g，4.19 mol）、(2S)-1-((1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-醇**43-4**（400 mg，100%純度，2.16 mmol）和(R)-乙基 5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**Int E-1**（800 mg，95%純度，1.99 mmol）在無水四氫呋喃（10 mL）中之溶液中添加二-三級丁基二氮烯-1,2-二甲酸酯（995 mg，4.32 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌過夜。將反應物倒入水（20 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1至2 : 1）純化，以得到呈白色固體的標題產物（380 mg，由LCMS得到的純度為100%，34%產率）。LC-MS（ESI）：R<sub>T</sub> = 1.63 min，C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>之計算質量548.2，m/z實測值549.5 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體43-6：

**(6R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

【0487】在氮氣氣氛下，向(6R)-乙基 5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**43-5** (380 mg, 100%純度, 0.692 mmol) 在四氫呋喃 (2 mL)、甲醇 (4 mL) 和水 (2 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物 (60 mg, 1.43 mmol)。在室溫攪拌過夜後，將反應混合物在35°C濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18柱 (乙腈：水 = 30%至90%) 純化，以得到呈淺黃色固體的所需化合物 (300 mg, 由LCMS得到的純度為100%，83%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.22 min, C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>之計算質量520.1, m/z實測值521.3 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物43：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0488】在室溫，向(6R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**43-6** (300 mg, 100%純度, 0.575 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (190 mg, 1.88 mmol) 和2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽 (330 mg, 0.868 mmol)。在室溫攪拌2小時後，添加水 (20 mL) 並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚：乙酸乙酯 = 5：1至1：1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (200 mg, 由LCMS得到的純度為95%，65%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.326 min, C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量502.1, m/z實測值503.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**43A**和**43B**：

(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((**R\***)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**43A**) 和

(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((**S\***)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**43B**)

【0489】將(**3R,7R**)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**43** (280 mg, 95%純度, 0.528 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 70 : 30, 以 25 mL/min；溫度：30°C；波長：214 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**43A** (28.3 mg, 由LCMS得到的純度為99.7%，11%產率，100%立體純) 和**43B** (50.1 mg, 由LCMS得到的純度為99.8%，19%產率，100%立體純)。

**43A**：

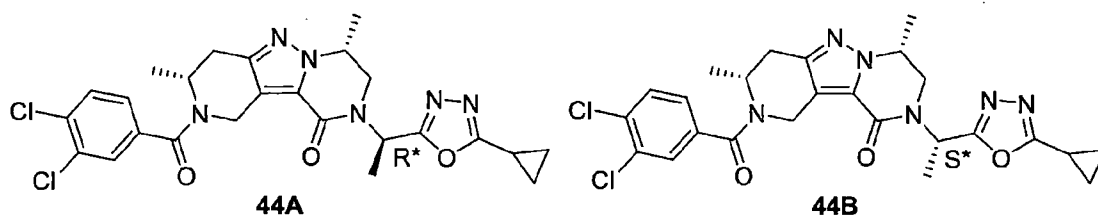
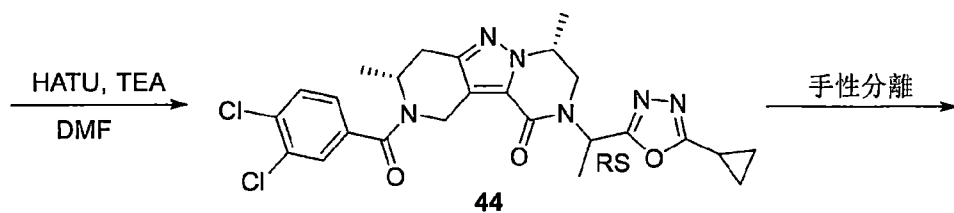
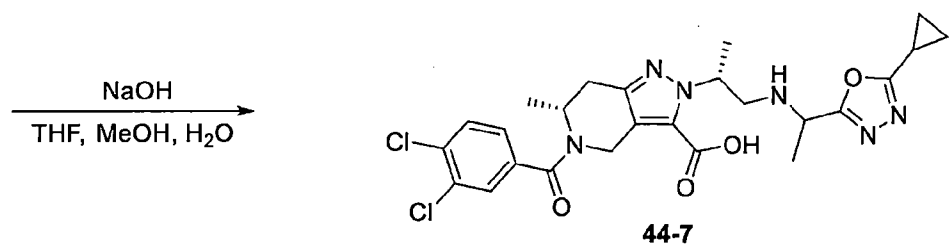
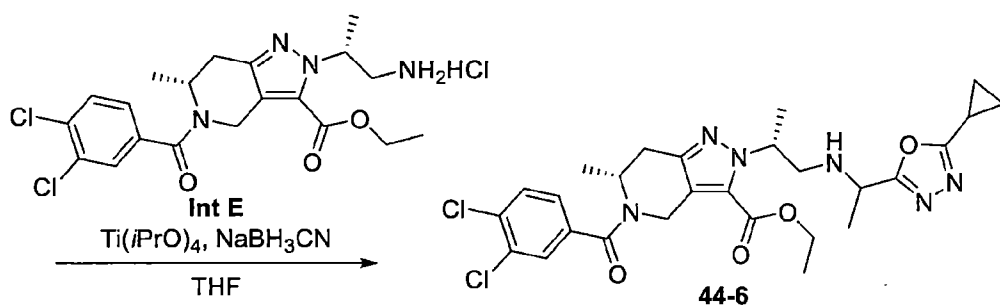
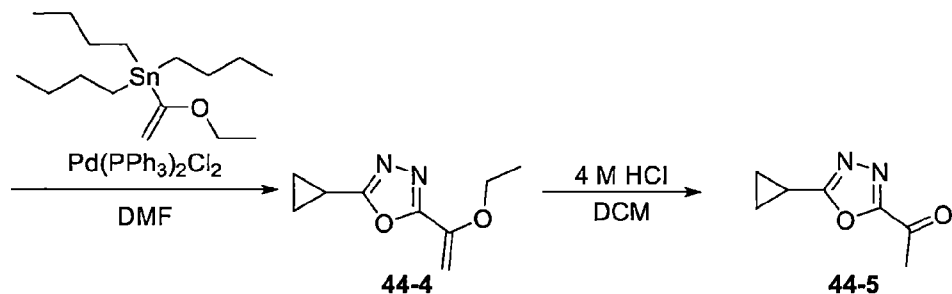
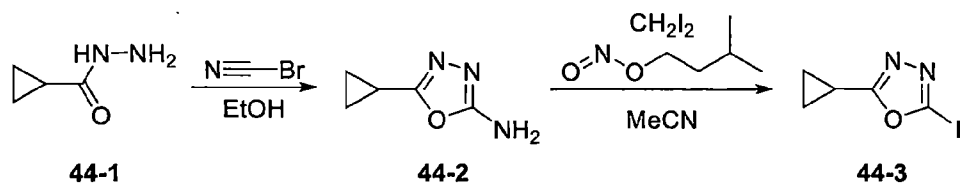
LC-MS (ESI)： $R_T = 3.026$  min,  $C_{23}H_{24}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量502.1,  $m/z$ 實測值503.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 70 : 30, 以 1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.28 - 5.99 (m, 1H), 5.81 - 5.25 (m, 1H), 4.91 - 4.13 (m, 3H), 3.89 - 3.68 (m, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 1H), 3.18 - 2.86 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 3H), 1.32 - 1.18 (m, 3H)。

**43B**：

LC-MS (ESI)： $R_T = 3.118$  min,  $C_{23}H_{24}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量502.1,  $m/z$ 實測值503.1  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 70 : 30, 以 1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.25 - 6.01 (m, 1H), 5.81 - 5.30 (m, 1H), 4.96 - 4.17 (m, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 1H), 3.19 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 3H)。

**化合物44A和44B**



中間體44-2：

5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-胺

【0490】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向環丙烷卡肼44-1 (5 g, 49.9 mmol) 在乙醇 (100 mL)

第 265 頁，共 355 頁(發明說明書)



中之溶液中添加溴化氰 (10.5 g, 99.1 mmol)。在60°C攪拌3小時後，將溶液倒入飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 mL) 中，濃縮，過濾，以得到黃色粗品A。將濾液用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾，濃縮，以得到黃色殘餘物，將其與粗品A合併並且用二氯甲烷 (50 mL) 和乙醚 (50 mL) 研磨，以得到呈黃色固體的標題化合物 (4.9 g, 由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為80%，63%產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.90 - 6.68 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 1H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.91 - 0.73 (m, 2H)。

中間體44-3：

### 2-環丙基-5-碘-1,3,4-噁二唑

【0491】向5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-胺44-2 (4.9 g, 80%純度, 31.3 mmol) 在乙腈 (100 mL) 中之溶液中添加二碘甲烷 (5.4 mL, 67.1 mmol) 和亞硝酸異戊酯 (15 mL, 111 mmol)。在70°C攪拌過夜後，將溶液冷卻，用水 (50 mL) 稀釋，濃縮以除去乙腈，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，藉由C18柱 (乙腈：水 = 30%至50%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (4.7 g, 由LCMS得到的純度為84%，53%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.27$  min,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{IN}_2\text{O}$ 之計算質量235.9,  $m/z$ 實測值236.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體44-4：

### 2-環丙基-5-(1-乙氧基乙烯基)-1,3,4-噁二唑

【0492】向2-環丙基-5-碘-1,3,4-噁二唑44-3 (4.7 g, 80%純度, 15.9 mmol) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫 (6.6 mL, 19.5 mmol) 在 $N,N$ -二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之溶液中添加雙(三苯膦)氯化鈣(II) (1.2 g, 1.71 mmol)。在85°C在氮氣氣氛下攪拌5小時後，將溶液冷卻，用氟化鉀之水溶液 (40 mL) 淬滅，用水 (100 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (60 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (60 mL) 洗滌，

經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈 : 水 = 40%至60%) 純化，以得到呈棕色油狀物的標題化合物 (2 g，由LCMS得到的純度為100%，70%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.40$  min， $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 之計算質量180.1， $m/z$ 實測值181.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體44-5：

#### 1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮

【0493】 向2-環丙基-5-(1-乙氧基乙烯基)-1,3,4-噁二唑44-4 (1.8 g，100%純度，9.99 mmol) 在二氯甲烷 (9 mL) 中之溶液中添加4 M鹽酸水溶液 (9 mL，36.0 mmol) 在1,4-二噁吡中之溶液。在室溫攪拌30分鐘後，將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 鹼化，用二氯甲烷 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 15 : 1) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (1.4 g，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為95%，88%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.02$  min， $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 之計算質量152.1， $m/z$ 實測值153.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體44-6：

#### (6R)-乙基 2-((2R)-1-((1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0494】 向(R)-乙基 2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽Int E (500 mg，95%純度，0.998 mmol) 和1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酮44-5 (250 mg，95%純度，1.56 mmol) 在四氫呋喃 (7 mL) 中之溶液中添加四異丙醇鈦 (0.5 mL，1.69 mmol)。在室溫攪拌2小時後，將反應冷卻至 $0^\circ\text{C}$ ，添加氰基硼氫化鈉 (125 mg，1.99 mmol)，在室溫攪拌2小時。將溶液用水 (10 mL) 淬滅，攪拌10分鐘，過濾。將濾液用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$

(固體) 乾燥，過濾，濃縮，藉由C18柱（乙腈：水 = 50%至60%）純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物（400 mg，由LCMS得到的純度為98%，68%產率）。  
LC-MS（ESI）： $R_T = 1.71$  min， $C_{27}H_{32}Cl_2N_6O_4$ 之計算質量574.2， $m/z$ 實測值575.1  
[M+H]<sup>+</sup>。

中間體44-7：

**(6R)-2-((2R)-1-((1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

【0495】向氫氧化鈉單水合物（80 mg，1.91 mmol）在水（2 mL）和甲醇（2 mL）中之溶液中添加(6R)-乙基 2-((2R)-1-((1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸酯44-6（500 mg，98%純度，0.851 mmol）在四氫呋喃（6 mL）中之溶液。在室溫攪拌1小時後，將混合物用水（5 mL）稀釋，用1 N鹽酸酸化至pH 4，用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次。將合併的有機層經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥，濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物（450 mg，由LCMS得到的純度為100%，97%產率）。  
LC-MS（ESI）： $R_T = 1.29$  min， $C_{25}H_{28}Cl_2N_6O_4$ 之計算質量546.2， $m/z$ 實測值547.1  
[M+H]<sup>+</sup>。

化合物44：

**(3R,7R)-9-(1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0496】向(6R)-2-((2R)-1-((1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸44-7（450 mg，100%純度，0.822 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（20 mL）中之溶液中添加三乙胺（170 mg，1.68 mmol）和O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽（470 mg，1.24 mmol）。在室溫攪拌1小時後，將混合物

用水 (50 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，藉由C18柱純化 (乙腈：水 = 50%至60%)，以得到呈白色固體的標題化合物 (300 mg，由LCMS得到的純度為100%，69%產率)。LC-MS (ESI)： $R_T = 1.58 \text{ min}$ ， $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算質量528.1， $m/z$ 實測值529.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物**44A**和**44B**：

**(3R,7R)-9-((R\*)-1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (44A)** 和  
**(3R,7R)-9-((S\*)-1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (44B)**

【0497】將**(3R,7R)-9-(1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**之外消旋物**44** (300 mg，100%純度，0.567 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：Chiralpak IE 5  $\mu\text{m}$  30 \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 50：50，以25 mL/min；柱溫：30°C，波長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**44A** (150 mg，由LCMS得到的純度為99.1%，50%產率，100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**44B** (92 mg，由LCMS得到的純度為99.5%，31%產率，99.9%立體純)。

**44A**：

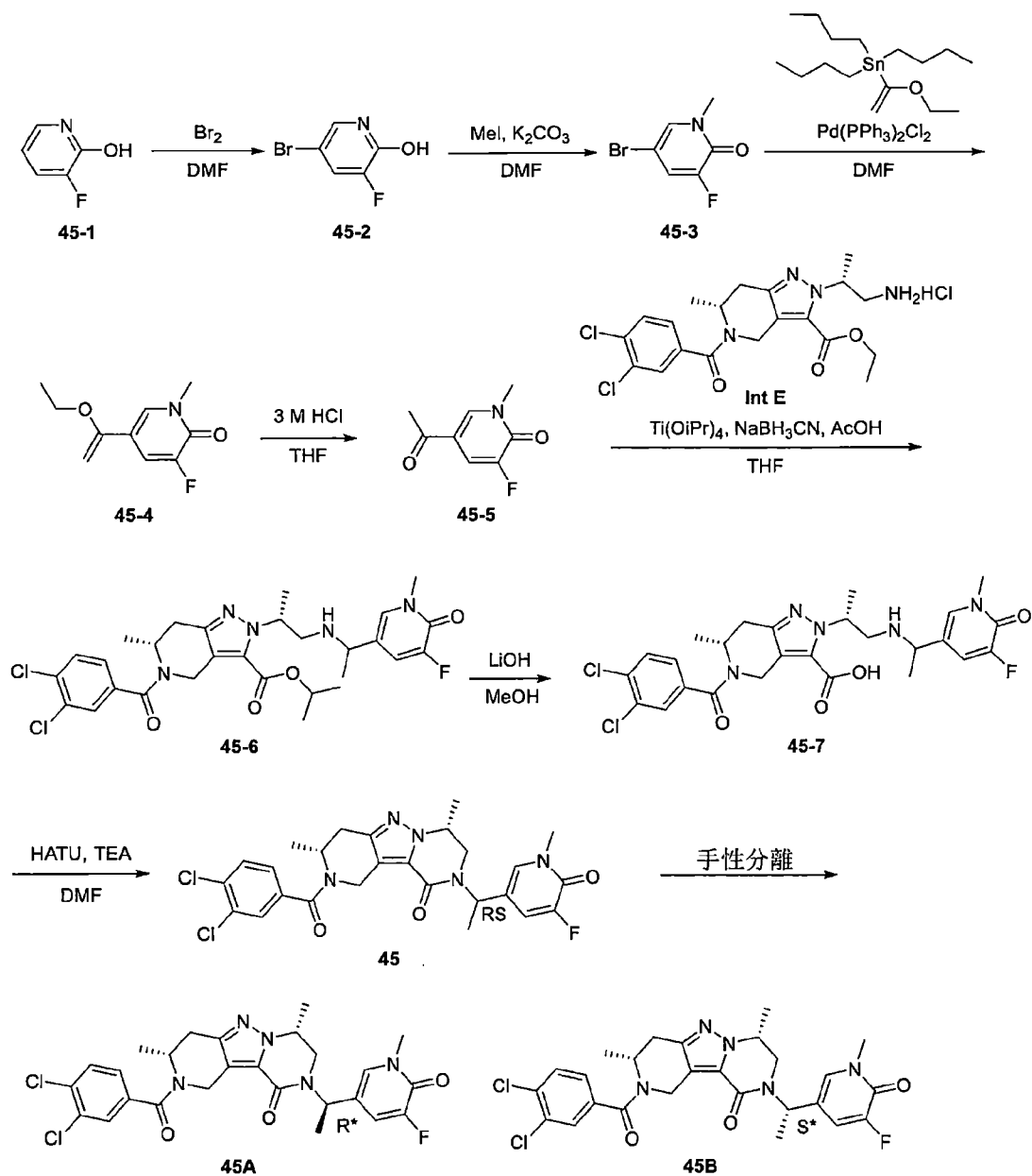
LC-MS (ESI)： $R_T = 3.720 \text{ min}$ ， $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算質量528.1， $m/z$ 實測值529.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性HPLC (柱：Chiralpak IE 5  $\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 50：50，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 5.740 \text{ min}$ )。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.70 - 5.40 (m, 1H), 4.81 - 4.30 (m, 3H), 3.81 - 3.78 (m, 1H), 3.39 (dd,  $J = 13.2$ 和 $6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.04

(br s, 1H), 2.67 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.16 - 1.09 (m, 4H)。

**44B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.713$  min,  $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量528.1, m/z實測值529.2  $[M+H]^+$ 。手性HPLC (柱 : Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 50 : 50 , 以1 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ,  $R_T = 8.566$  min) 。 $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.10 - 5.41 (m, 2H), 4.85 - 4.30 (m, 3H), 3.68 (dd, J = 12.8和4.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 12.8和8.0 Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.60 - 1.58 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 4H)。

**化合物45A和45B**



中間體45-2：

### 5-溴-3-氟吡啶-2-醇

【0498】 在0°C，向3-氟吡啶-2-醇**45-1**（3.0 g，26.5 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（33 mL）中之溶液中逐滴添加溴（1.5 mL，29.3 mmol）。將反應逐漸升溫至室溫，保持12小時，將反應溶液用飽和硫代硫酸鈉（20 mL）淬滅，用二氯甲烷（50 mL）萃取三次並將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物（3.9 g，由LCMS

得到的純度為60%，45.9%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 0.32$  min,  $C_5H_3BrFNO$  之計算質量190.9,  $m/z$ 實測值191.9  $[M+H]^+$ 。

中間體45-3 :

#### 5-溴-3-氟-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

【0499】 將5-溴-3-氟吡啶-2-醇45-2 (1.2 g, 60%純度, 3.75 mmol)、碘甲烷 (800 mg, 5.64 mmol) 和碳酸鉀 (1.1 g, 7.96 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (15 mL) 中之混合物在30°C攪拌12小時。將混合物用水 (20 mL) 處理並用乙酸鹽 (30 mL) 萃取三次, 將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌, 經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (1 g, 由LCMS得到的純度為77%, 99.7%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.03$  min,  $C_6H_5BrFNO$  之計算質量204.9,  $m/z$ 實測值206.0  $[M+H]^+$ 。

中間體45-4 :

#### 5-(1-乙氧基乙基)-3-氟-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

【0500】 在氮氣氣氛下, 向5-溴-3-氟-1-甲基吡啶-2(1H)-酮45-3 (1 g, 77%純度, 3.74 mmol) 和三丁基(1-乙氧基乙基)錫烷 (2 g, 5.54 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之溶液中添加雙(三苯膦)二氯化鈣(II) (260 mg, 0.37 mmol)。在100°C攪拌4小時後, 將混合物冷卻至室溫, 並且添加氟化鉀 (2 g, 34.4 mmol) 並攪拌1小時。將混合物過濾並用乙酸鹽 (30 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌, 經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在真空中在減壓下濃縮, 以得到呈黑色固體的標題化合物 (1.2 g, 由LCMS得到的純度為48%, 78.1%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.36$  min,  $C_{10}H_{12}FNO_2$  之計算質量197.1,  $m/z$ 實測值198.1  $[M+H]^+$ 。

中間體45-5 :

#### 5-乙醯基-3-氟-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

【0501】 在30°C，向5-(1-乙氧基乙基)-3-氟-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**45-4** (1.2 g，48%純度，2.92 mmol) 在四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中添加3 M鹽酸 (5 mL，15 mmol)。將所得混合物在30°C攪拌2小時。將反應用碳酸氫鈉溶液調節至pH>7。將混合物在真空中濃縮並過濾，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (650 mg，由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為70%，92.1%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 0.42 min，C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub> 之計算質量169.0，m/z實測值170.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

中間體**45-6**：

異丙基 (6R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(5-氟-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0502】 向乙基 (R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽 **Int E** (400 mg，0.84 mmol) 和5-乙醯基-3-氟-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**45-6** (210 mg，70%純度，0.87 mmol) 在四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加四異丙氧基鈦 (4.8 g，16.9 mmol)。在80°C攪拌16小時後，在0°C添加氰基硼氫化鈉 (150 mg，2.39 mmol) 和乙酸 (0.1 mL) 並攪拌2小時。將反應用鹽水 (20 mL) 稀釋，過濾並用乙酸鹽 (10 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾並在真空下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法 (乙腈:水(+0.02%碳酸氫銨)=45%-60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (240 mg，由LCMS得到的純度為72%，33.9%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.45 min，C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>之計算質量605.2，m/z實測值606.1 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體**45-7**：



**(6R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(5-氟-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

【0503】 在0°C，向異丙基 (6R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(5-氟-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**45-6** (240 mg, 72%純度, 0.29 mmol) 在甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰水合物 (50 mg, 1.19 mmol)。在30°C攪拌2小時後，將混合物用水 (5 mL) 稀釋，用0.5 M鹽酸水溶液酸化至pH約為5並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (190 mg, 由LCMS得到的純度為83%, 98.1%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.31 min, C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 之計算質量563.1, m/z實測值564.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物45 :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(5-氟-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0504】 將(6R)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-((2R)-1-((1-(5-氟-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**45-7** (190 mg, 83%純度, 0.28 mol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎊六氟磷酸鹽(V) (180 mg, 0.47 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 中混合。在0°C攪拌10 min後，在0°C將在N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 中之三乙胺 (100 mg, 0.99 mmol) 逐滴添加到反應中並在0°C繼續攪拌2小時，將反應混合物用鹽水 (10 mL) 淬滅，用乙酸鹽 (10 mL) 萃取三次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法 (乙腈: 水 (+ 0.02%碳酸氫銨) = 40% - 60%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (120 mg, 由LCMS得到的純度為78%, 61.3%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> =

1.53 min,  $C_{26}H_{26}Cl_2N_5O_3$ 之計算質量545.1,  $m/z$ 實測值546.1  $[M+H]^+$ 。

化合物45A和45B：

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(5-氟-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (45A) 和

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(5-氟-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (45B)

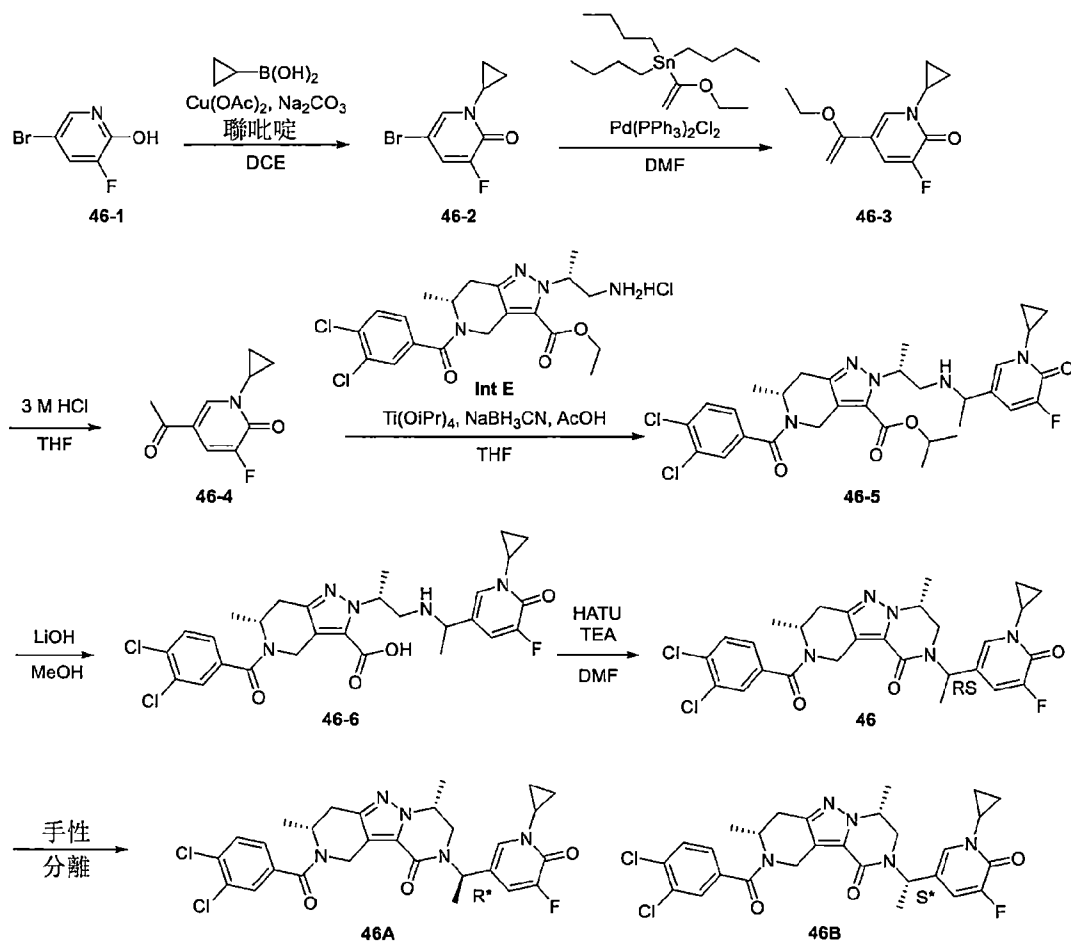
【0505】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(5-氟-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物45 (120 mg, 78%純度, 0.171 mmol) 藉由手性製備型 HPLC (分離條件：柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：IPA : ACN = 30 : 70, 以25 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物45A (35 mg, 99.2%純度, 37.1%產率, 100%立體純) 和45B (25.3 mg, 99.8%純度, 27.0%產率, 99.9%立體純)。

45A：

LC-MS (ESI) :  $R_T$  = 2.901 min,  $C_{26}H_{26}Cl_2N_5O_3$ 之計算質量545.1,  $m/z$ 實測值546.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 70 : 30, 以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T$  = 8.313 min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 8.4 和 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 5.68 - 5.11 (m, 2H), 4.63 - 4.34 (m, 2H), 4.26 - 4.04 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 1H), 1.51 - 1.35 (m, 3H), 1.31 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.23 - 1.07 (m, 3H)。 $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -132.96。

**45B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.981$  min,  $C_{26}H_{26}Cl_2N_5O_3$ 之計算質量545.1,  $m/z$ 實測值546.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN:IPA = 70:30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 9.716$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 5.71 - 5.13 (m, 2H), 4.64 - 4.29 (m, 2H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 1H), 1.44 - 1.42 (m, 6H), 1.23 - 1.06 (m, 3H)。  $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -132.93。

**化合物46A和46B :****中間體46-2 :****5-溴-1-環丙基-3-氟吡啶-2(1H)-酮**

**【0506】** 將5-溴-3-氟吡啶-2-醇**46-1** (2.3 g, 60%純度, 7.19 mol)、環丙基硼酸(1.3 g, 15.1 mol)、碳酸鈉(1.6 g, 15.1 mol)、乙酸銅(II)(1.4 g, 7.71 mol)、2,2'-聯吡啶(1.3 g, 8.32 mmol)在1,2-二氯乙烷(80 mL)中之混合物在70°C在氮氣氣氛下攪拌14小時。將溶液用水(100 mL)淬滅,用二氯甲烷(100 mL)萃取三次,經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體)乾燥。將濾液在減壓下濃縮,以得到殘餘物,將其藉由矽膠柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=5:1)純化,以得到呈白色固體的標題化合物(700 mg,由LCMS得到的純度為78%,32.7%產率)。LC-MS(ESI): $R_T = 1.27$  min,  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrNO}$ 之計算質量231.0,  $m/z$ 實測值231.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中間體46-3:**

#### **1-環丙基-5-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2(1H)-酮**

**【0507】** 在氮氣氣氛下,向5-溴-1-環丙基-3-氟吡啶-2(1H)-酮**46-2** (700 mg, 78%純度, 2.35 mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.1 g, 3.05 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加雙(三苯膦)二氯化鈾(II)(160 mg, 0.23 mmol)。將所得物在100°C攪拌4小時,然後冷卻至室溫,添加氟化鉀(900 mg, 15.5 mmol)並攪拌1小時。將混合物過濾並用乙酸鹽(30 mL)萃取三次。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌,經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體)乾燥,過濾並在真空中在減壓下濃縮,以得到呈黑色油狀物的標題化合物(1.0 g,由LCMS得到的純度為50%,95.2%產率)。LC-MS(ESI): $R_T = 1.46$  min,  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ 之計算質量223.1,  $m/z$ 實測值224.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中間體46-4:**

#### **5-乙醯基-1-環丙基-3-氟吡啶-2(1H)-酮**

**【0508】** 在30°C,向1-環丙基-5-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2(1H)-酮**46-3** (1.0 g, 50%純度, 2.24 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加3 M鹽酸溶液(5 mL, 15 mmol)。在30°C攪拌2小時後,將反應用碳酸氫鈉溶液鹼化至

pH > 7。將混合物在真空中濃縮並過濾，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯 = 2 : 1）純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（550 mg，由LCMS得到的純度為59%，74.2%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.04$  min， $C_{10}H_{10}FNO_2$ 之計算質量195.1， $m/z$ 實測值196.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 2H)。

#### 中間體46-5：

異丙基 (6R)-2-((2R)-1-((1-(1-環丙基-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯

【0509】在30°C，向乙基 (R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽Int E（200 mg，100%純度，0.42 mmol）和5-乙醯基-1-環丙基-3-氟吡啶-2(1H)-酮46-4（180 mg，50%純度，0.46 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中之溶液中添加四異丙氧基鈦（2.4 g，8.44 mmol）和乙酸（0.1 mL），然後將混合物在80°C攪拌16小時。將氰基硼氫化鈉（80 mg，1.27 mmol）添加到混合物中並在0°C攪拌2小時。將混合物用鹽水（20 mL）稀釋，過濾並用乙酸鹽（10 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經 $Na_2SO_4$ （固體）乾燥，過濾並在真空下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法（乙腈：水（+ 0.02%碳酸氫銨） = 45% - 60%）純化，以得到呈黃色固體的標題產物化合物（150 mg，由LCMS得到的純度為86%，48.5%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.72$  min， $C_{31}H_{36}Cl_2FN_5O_4$ 之計算質量631.2， $m/z$ 實測值632.2  $[M+H]^+$ 。

#### 中間體46-6：

(6R)-2-((2R)-1-((1-(1-環丙基-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-

**基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

【0510】 在0°C，向異丙基(6R)-2-((2R)-1-((1-(1-環丙基-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**46-5** (150 mg, 86%純度, 0.20 mmol) 在甲醇(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水合物(30 mg, 0.72 mmol)。在30°C攪拌2小時後，將混合物用水(5 mL)稀釋，用0.5 M鹽酸水溶液酸化至pH約為5並用乙酸乙酯(10 mL)萃取兩次。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(固體)乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色固體的粗化合物(150 mg, 由LCMS得到的純度為70.9%，88.3%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.34 min和1.58 min，C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>之計算質量589.2，m/z實測值590.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**化合物46：****(3R,7R)-9-(1-(1-環丙基-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0511】 將(6R)-2-((2R)-1-((1-(1-環丙基-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**46-6** (150 mg, 70.9%純度, 0.18 mol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (110 mg, 0.29 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中混合。在0°C攪拌10分鐘後，在0°C逐滴添加在N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之三乙胺(70 mg, 0.69 mmol)。在0°C攪拌2小時後，將反應混合物用鹽水(10 mL)淬滅並用乙酸鹽(10 mL)萃取三次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(固體)乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18層析法(乙腈: 水(+0.02%碳酸氫銨) = 40% - 60%)純化，以得到呈白色固體的標題化合物(70 mg, 由LCMS得到的純度為100%，67.9%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 2.41 min，C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量571.2，m/z實測值572.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**46A**和**46B**：

**(3R,7R)-9-((R\*)-1-(1-環丙基-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (46A)** 和

**(3R,7R)-9-((S\*)-1-(1-環丙基-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (46B)**

【0512】 將**(3R,7R)-9-(1-(1-環丙基-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**之外消旋物**46** (120 mg, 98%純度, 0.21 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件：柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm；流動相：IPA : ACN = 50 : 50，以25 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**46A** (34.0 mg, 99.2%純度, 28.7%產率, 100%立體純) 和**46B** (23.5 mg, 98.8%純度, 19.7%產率, 99.9%立體純)。

**46A**：

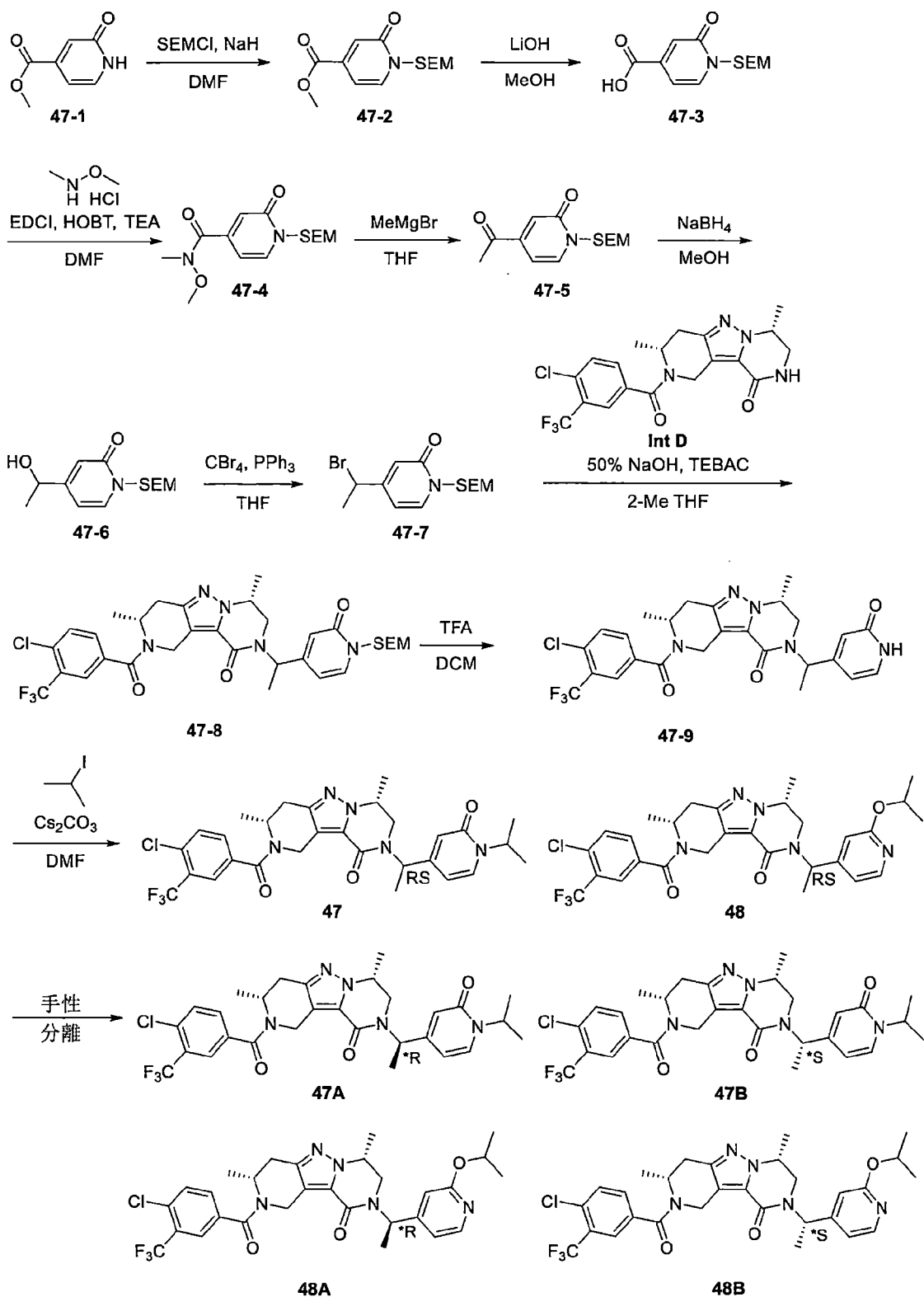
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.787$  min,  $C_{28}H_{28}Cl_2FN_5O_3$  之計算質量571.2,  $m/z$ 實測值572.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN : IPA = 50 : 50，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T = 6.816$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.42 - 7.18 (m, 2H), 5.64 - 5.14 (m, 2H), 4.62 - 4.32 (m, 2H), 4.24 - 4.05 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 1.55 - 1.37 (m, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24 - 1.08 (m, 3H), 1.04 - 1.02 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 2H)。  $^{19}F$  NMR (376MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -132.87。

**46B**：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.826$  min ,  $C_{28}H_{28}Cl_2FN_5O_3$ 之計算質量571.2 , m/z實測值572.3  $[M+H]^+$  。手性分析 (柱 : Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 50 : 50 , 以1 mL/ min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ,  $R_T = 7.703$  min) 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  .75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 5.65 - 5.15 (m, 2H), 4.62 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.02 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 6H), 1.25 - 1.09 (m, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 2H) 。 $^{19}F$  NMR (376MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -132.93 。

**化合物47A、47B、48A和48B**





中間體47-2：

甲基 2-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,2-二氫吡啶-4-甲酸酯

【0513】 在0°C，向甲基 2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸酯**47-1** (3.0 g, 19.59

mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (40 mL) 中之溶液中添加60% wt. 氫化鈉 (1.0 g, 25.0 mmol)。在0°C攪拌1小時後，添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (4.5 mL, 25.43 mmol) 並將混合物在室溫攪拌4.5小時。然後將混合物倒入冰水 (50 mL) 中，並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 70:1至20:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的化合物 (2.23 g, 由LCMS得到的純度為70%，28%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.511 min, C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Si之計算質量283.1, m/z實測值284.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間體47-3 :**

### **2-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,2-二氫吡啶-4-甲酸**

**【0514】** 在0°C，向甲基 2-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,2-二氫吡啶-4-甲酸酯**47-2** (2.23 g, 70%純度, 5.51 mmol) 在甲醇 (20 mL) 中之混合物中添加氫氧化鋰 (350 mg, 8.34 mmol)。使反應緩慢回到室溫。在室溫攪拌4.5小時後，將反應混合物用0.5 M鹽酸水溶液酸化至pH 5 - 6，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物 (1.73 g, 由LCMS得到的純度為84%，98%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.033 min, C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Si之計算質量269.1, m/z實測值270.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間體47-4 :**

### **N-甲氧基-N-甲基-2-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,2-二氫吡啶-4-甲醯胺**

**【0515】** 在0°C，向2-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,2-二氫吡啶-4-甲酸**47-3** (1.73 g, 84%純度, 5.40 mol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (1.3 g, 13.33 mol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (2.1 g, 10.96 mmol) 和1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (1.5 g, 11.10 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL)

中之溶液中緩慢添加三乙胺 (4.5 mL, 32.46 mmol)。使反應緩慢回到室溫。在室溫在氮氣氣氛下攪拌3小時後，將反應混合物用水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將合併的有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈:水 = 5%至100%) 純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (1.65 g, 由LCMS得到的純度為100%, 98%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.418$  min,  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ 之計算質量312.1,  $m/z$ 實測值313.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體47-5 :

#### 4-乙醯基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

【0516】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向N-甲氧基-N-甲基-2-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,2-二氫吡啶-4-甲醯胺**47-4** (1.65 g, 100%純度, 5.28 mmol) 在無水四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之1 M甲基溴化鎂 (8 mL, 8 mmol)。將混合物在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌1.5小時。將混合物用氯化銨水溶液 (15 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:丙酮 = 50:1至20:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.37 g, 由LCMS得到的純度為97%, 94%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.356$  min,  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Si}$ 之計算質量267.1,  $m/z$ 實測值268.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體47-6 :

#### 4-(1-羥乙基)-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

【0517】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向4-乙醯基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮**47-5** (1.37 g, 97%純度, 4.97 mmol) 在甲醇 (12 mL) 中之溶液中緩慢添加四氫硼化鈉 (180 mg, 4.76 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌2小時後，將反應用丙酮 (10 mL) 逐滴淬滅並濃縮，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (1.4 g, 由LCMS得到的純度為95%, 99%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.225$  min,  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$ 之計算質量

269.1,  $m/z$ 實測值270.1  $[M+H]^+$ 。

中間體47-7：

**4-(1-溴乙基)-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮**

【0518】 在0°C，向4-(1-經乙基)-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮47-6 (1.26 g, 95%純度, 4.44 mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (2.05 g, 7.82 mmol) 和四溴甲烷 (2.05 g, 6.18 mmol)。在室溫攪拌2.5小時後，將混合物過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法(石油醚:丙酮=50:1)純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物 (1.22 g, 由LCMS得到的純度為99%，81%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.489$  min,  $C_{13}H_{22}BrNO_2Si$ 之計算質量331.1,  $m/z$ 實測值332.0  $[M+H]^+$ 。

中間體47-8：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0519】 在0°C，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int D (2.10 g, 90%純度, 4.43 mol)、N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨 (205 mg, 0.90 mmol) 和4-(1-溴乙基)-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮47-7 (2.00 g, 90%純度, 5.42 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中緩慢添加在水中之50% wt. 氫氧化鈉 (20 mL)。在室溫攪拌3小時後，將混合物用水 (50 mL) 緩慢淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。將分離的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由C18柱(乙腈:水(+0.1%碳酸氫銨)=30%至95%)純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (2.50 g, 由LCMS得到的純度為90%，75%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.80$  min,

$C_{32}H_{39}ClF_3N_5O_4Si$ 之計算質量677.2， $m/z$ 實測值678.1  $[M+H]^+$ 。

中間體47-9：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0520】 在0°C，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1-(2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**47-8** (2.50 g，90%純度，3.32 mmol) 在二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸 (15 mL)。在室溫在氮氣氣氛下攪拌1小時後，將反應混合在0°C用飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次。將分離的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 $Na_2SO_4$ (固體)乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (1.90 g，由LCMS得到的純度為90%，94%產率)。LC-MS (ESI)： $R_T = 1.46$  min， $C_{26}H_{25}ClF_3N_5O_3$ 之計算質量547.2， $m/z$ 實測值548.1  $[M+H]^+$ 。

化合物47和48：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (47) 和**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(2-異丙氧基吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (48)**

【0521】 向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**47-9** (1.00 g，90%純度，1.64 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之溶液中添加2-碘丙烷 (0.5 mL，5.01 mmol) 和碳酸鈉 (1.60 g，4.91 mmol)。在80°C加熱12小時後，將反應混合物用水 (100 mL) 洗滌並用乙酸乙酯 (100 mL)

萃取三次。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由C18柱（乙腈：水（+0.1%碳酸氫銨）=45%至75%）純化，以得到呈黃色固體的標題化合物**47**（220 mg，由LCMS得到的純度為90%，21%產率）和**48**（350 mg，由LCMS得到的純度為99%，36%產率）。

**47**：LC-MS（ESI）： $R_T = 1.60$  min， $C_{29}H_{31}ClF_3N_5O_3$ 之計算質量589.2， $m/z$ 實測值590.2  $[M+H]^+$ 。

**48**：LC-MS（ESI）： $R_T = 4.40$  min， $C_{29}H_{31}ClF_3N_5O_3$ 之計算質量589.2， $m/z$ 實測值590.4  $[M+H]^+$ 。

化合物**47A**和**47B**：

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**47A**) 和

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**47B**)

【0522】將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**47**（220 mg，90%純度，0.34 mmol）藉由手性製備型HPLC（分離條件：柱：Chiralpak IE 10  $\mu$ m 30 \* 250 mm；流動相：乙腈：異丙醇 = 50 : 50，以25 mL/min，柱溫：30°C；波長：214 nm）分離，以得到呈白色固體的標題化合物**47A**（35 mg，99.1%純度，18%產率，100%立體純）和呈白色固體的標題化合物**47B**（47 mg，99.5%純度，24%產率，99.9%立體純）。

**47A**：

LC-MS（ESI）： $R_T = 10.304$  min， $C_{29}H_{31}ClF_3N_5O_3$ 之計算質量589.2， $m/z$ 實測值

590.0 [M+H]<sup>+</sup>。手性HPLC (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm, RT = 6.217 min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.58 - 6.48 (m, 1H), 6.25 - 6.11 (m, 1H), 5.91 - 5.70 (m, 1H), 5.50 - 5.15 (m, 2H), 4.86 - 4.32 (m, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 1H), 3.22 - 2.90 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 3H), 1.43 - 1.38 (m, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 62.81。

#### 47B :

LC-MS (ESI) : RT = 10.299 min, C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量589.2, m/z實測值590.1 [M+H]<sup>+</sup>。手性HPLC (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm, RT = 9.186 min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.56 - 6.47 (m, 1H), 6.25 - 6.02 (m, 1H), 5.92 - 5.65 (m, 1H), 5.55 - 5.14 (m, 2H), 4.95 - 4.25 (m, 3H), 3.45 - 3.22 (m, 2H), 3.17 - 2.57 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.52 - 1.44 (m, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 62.79。

#### 化合物48A和48B :

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(2-異丙氧基吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (48A) 和

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(2-異丙氧基吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a] pyra zin-10(7H)-酮 (48B)

【0523】 將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(2-異丙氧基吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶

-10(7H)-酮**48** (350 mg, 90%純度, 0.587 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IG 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: 乙腈: 異丙醇 = 90:10, 以25 mL/min, 柱溫: 30°C; 波長: 214 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**48A** (62 mg, 98.8%純度, 18%產率, 99.8%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**48B** (97 mg, 99.7%純度, 28%產率, 99.7%立體純)。

**48A:**

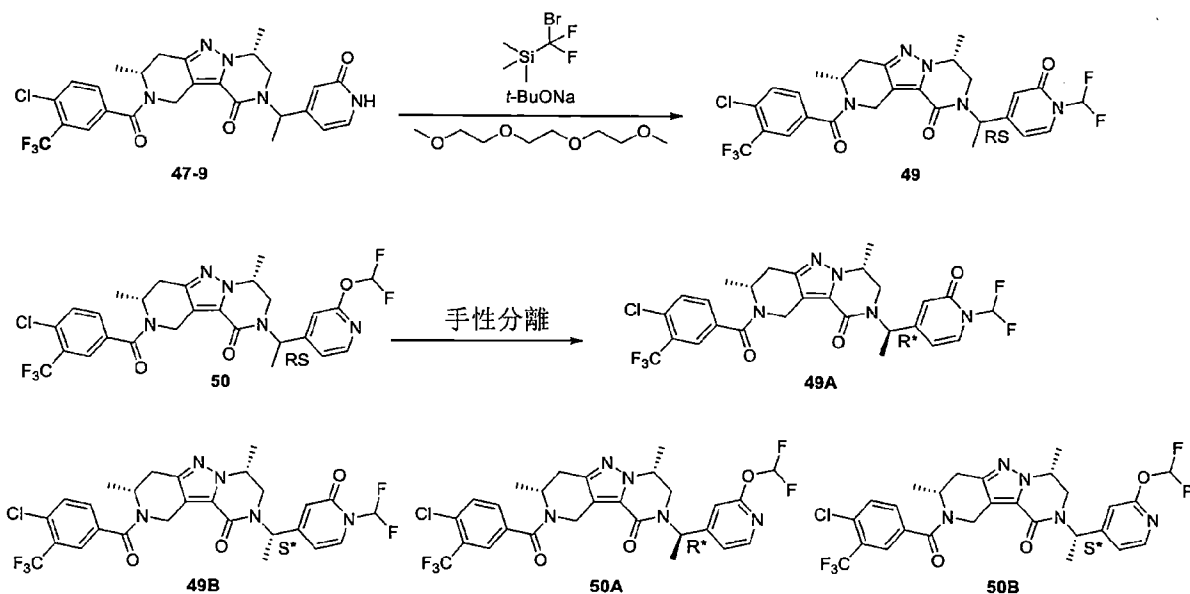
LC-MS (ESI):  $R_T = 9.985$  min,  $C_{29}H_{31}ClF_3N_5O_3$ 之計算質量589.2,  $m/z$ 實測值590.2  $[M+H]^+$ 。手性HPLC (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 90:10, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 5.326$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.22 - 7.94 (m, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.84 - 6.52 (m, 2H), 6.04 - 5.78 (m, 1H), 5.60 - 5.15 (m, 2H), 4.87 - 4.46 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 3.69 - 3.43 (m, 1H), 3.20 - 2.86 (m, 2H), 2.77 - 2.51 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 6H), 1.38 - 1.27 (m, 9H)。 $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  - 62.79。

**48B:**

LC-MS (ESI):  $R_T = 9.947$  min,  $C_{29}H_{31}ClF_3N_5O_3$ 之計算質量589.2,  $m/z$ 實測值590.2  $[M+H]^+$ 。手性HPLC (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 90:10, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 7.073$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.19 - 7.99 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.89 - 6.45 (m, 2H), 6.08 - 5.81 (m, 1H), 5.59 - 5.20 (m, 2H), 4.96 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 3.40 - 2.92 (m, 3H), 2.80 - 2.53 (m, 1H), 1.55 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H), 1.38 - 1.21 (m, 9H)。 $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  - 62.80。

化合物**49A**、**49B**、**50A**和**50B**





中間體49和50：

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-(二氟甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (49) 和

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (50)

【0524】在-15°C在氮氣氣氛下，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮47-9 (650 mg, 90%純度, 1.07 mmol) 和 2-甲基丙-2-醇鈉 (226 mg, 2.35 mmol) 的混合物中添加2,5,8,11-四氧雜十二烷 (7 mL)。在-15°C攪拌15分鐘後，緩慢添加(溴二氟甲基)三甲基矽烷 (239 mg, 1.18 mmol) 在2,5,8,11-四氧雜十二烷 (6 mL) 中之溶液。在-15°C攪拌1小時後，將反應混合物在0°C用水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。將分離的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，

以得到殘餘物，將其藉由C18柱（乙腈：水（+ 0.1%碳酸氫銨）= 5%至95%）純化，以得到呈白色固體的標題化合物**49**（200 mg，由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，28%產率）和呈白色固體的標題化合物**50**（240 mg，由LCMS得到的純度為86%，32%產率）。

**49**：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.204$  min,  $C_{27}H_{25}ClF_5N_5O_3$ 之計算質量597.2, m/z實測值598.0  $[M+H]^+$ 。

**50**：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.76$  min,  $C_{27}H_{25}ClF_5N_5O_3$ 之計算質量597.2, m/z實測值598.1  $[M+H]^+$ 。

化合物**49A**和**49B**：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(1-(二氟甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (49A)** 和

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(1-(二氟甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (49B)**

**【0525】** 將**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-(二氟甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**之外消旋混合物**49**（200 mg，90%純度，0.301 mmol）藉由手性製備型HPLC（柱：Chiralpak IE 5  $\mu$ m 30 mm \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 80：20，以25 mL/min；柱溫：30°C；波長：230 nm）分離，以得到呈白色固體的標題化合物**49A**（53 mg，由LCMS得到的純度為98.7%，29%產率，99.9%立體純）和呈白色固體的標題化合物**49B**（55 mg，由LCMS得到的純度為99.3%，

30%產率，99.8%立體純)。

**49A：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.502$  min,  $C_{27}H_{25}ClF_5N_5O_3$ 之計算質量597.2,  $m/z$ 實測值598.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(方法:柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN:IPA = 80:20, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm; SFC:  $R_T = 5.490$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 - 7.68 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 6.38 - 6.22 (m, 1H), 5.62 - 5.18 (m, 2H), 4.59 - 4.39 (m, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 3H), 1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.23 - 1.09 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  - 61.33, - 103.17。

**49B：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.533$  min,  $C_{27}H_{25}ClF_5N_5O_3$ 之計算質量597.2,  $m/z$ 實測值598.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(方法:柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN:IPA = 80:20, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm; SFC:  $R_T = 6.774$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 - 7.68 (m, 5H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 6.37 - 6.23 (m, 1H), 5.66 - 5.19 (m, 2H), 4.62 - 4.35 (m, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 6H), 1.21 - 1.08 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  - 61.34, - 103.15。

化合物50A和50B：

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮(50A) 和

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

**(50B)**

【0526】將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**50** (150 mg, 100%純度, 0.251 mmol) 藉由手性製備型HPLC (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 30 mm \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 45 : 55, 以25 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 230 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**50A** (44 mg, 由LCMS得到的純度為99.4%, 29%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**50B** (58 mg, 由LCMS得到的純度為99.9%, 39%產率, 99.9%立體純)。

**50A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.112$  min,  $C_{27}H_{25}ClF_5N_5O_3$ 之計算質量597.2,  $m/z$ 實測值598.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 mm \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 45 : 55, 以25 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 230 nm;  $R_t = 6.113$  min)。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 - 8.19 (m, 1H), 7.91 - 7.54 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 5.81 - 5.62 (m, 1H), 5.53 - 5.17 (m, 1H), 4.60 - 4.38 (m, 2H), 4.25 - 4.08 (m, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 - 1.09 (m, 3H)。

$^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  - 61.33, - 87.32。

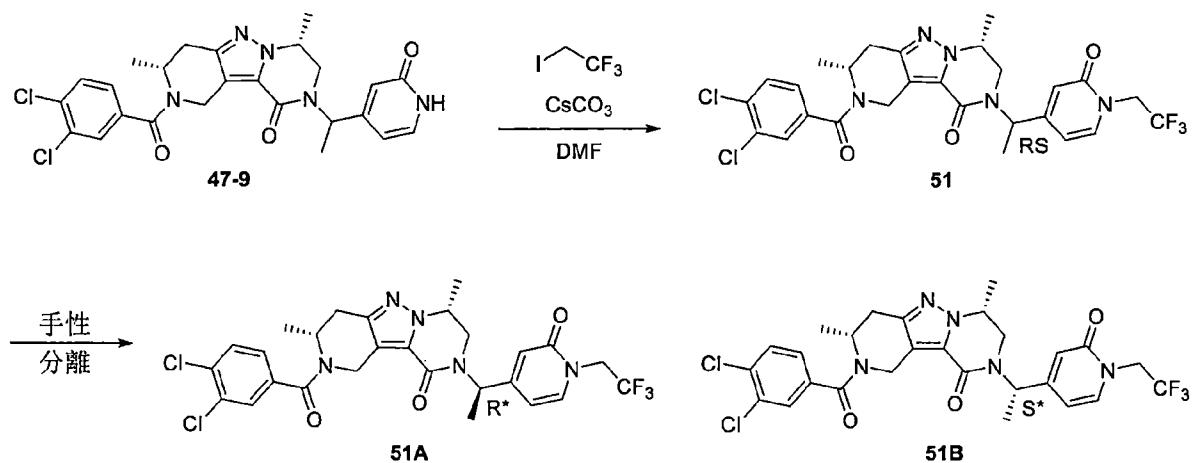
**50B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.107$  min,  $C_{27}H_{25}ClF_5N_5O_3$ 之計算質量597.2,  $m/z$ 實測值598.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 mm \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 45 : 55, 以25 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 230 nm;  $R_t = 7.151$  min)。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 - 8.16 (m, 1H), 7.91 - 7.53 (m, 4H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 5.85 - 5.64 (m, 1H), 5.54 - 5.19 (m, 1H), 4.60 - 4.38 (m,

2H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 3H), 1.45 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 - 1.09 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  - 61.35, - 87.31。

### 化合物51A和51B



### 化合物51：

(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

【0527】 在室溫，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮47-9 (350 mg, 100%純度, 0.68 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中之溶液中添加1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (158 mg, 0.75 mmol) 和碳酸銫 (222 mg, 0.68 mmol)。添加後，將容器密封嚴實並在80°C加熱18 h。將反應混合物用水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析法 (洗脫梯度：在石油醚中之0 - 80%乙酸乙酯) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (230 mg, 純度98%, 產率56%)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.478 min, C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量595.1，

m/z實測值596.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**51A**和**51B**：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (51A)** 和

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (51B)**

【0528】將**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**之外消旋混合物**51** (240 mg, 97%純度, 0.39mmol) 藉由手性HPLC (柱: Chiralpak IE, 5 μm, 20 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 40 : 60, 以30 g/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**51A** (65 mg, 28%產率, 由LCMS得到的純度為99.9%, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**51B** (70 mg, 30%產率, 由LCM得到的純度為99.9%, 100%立體純)。

**51A**：

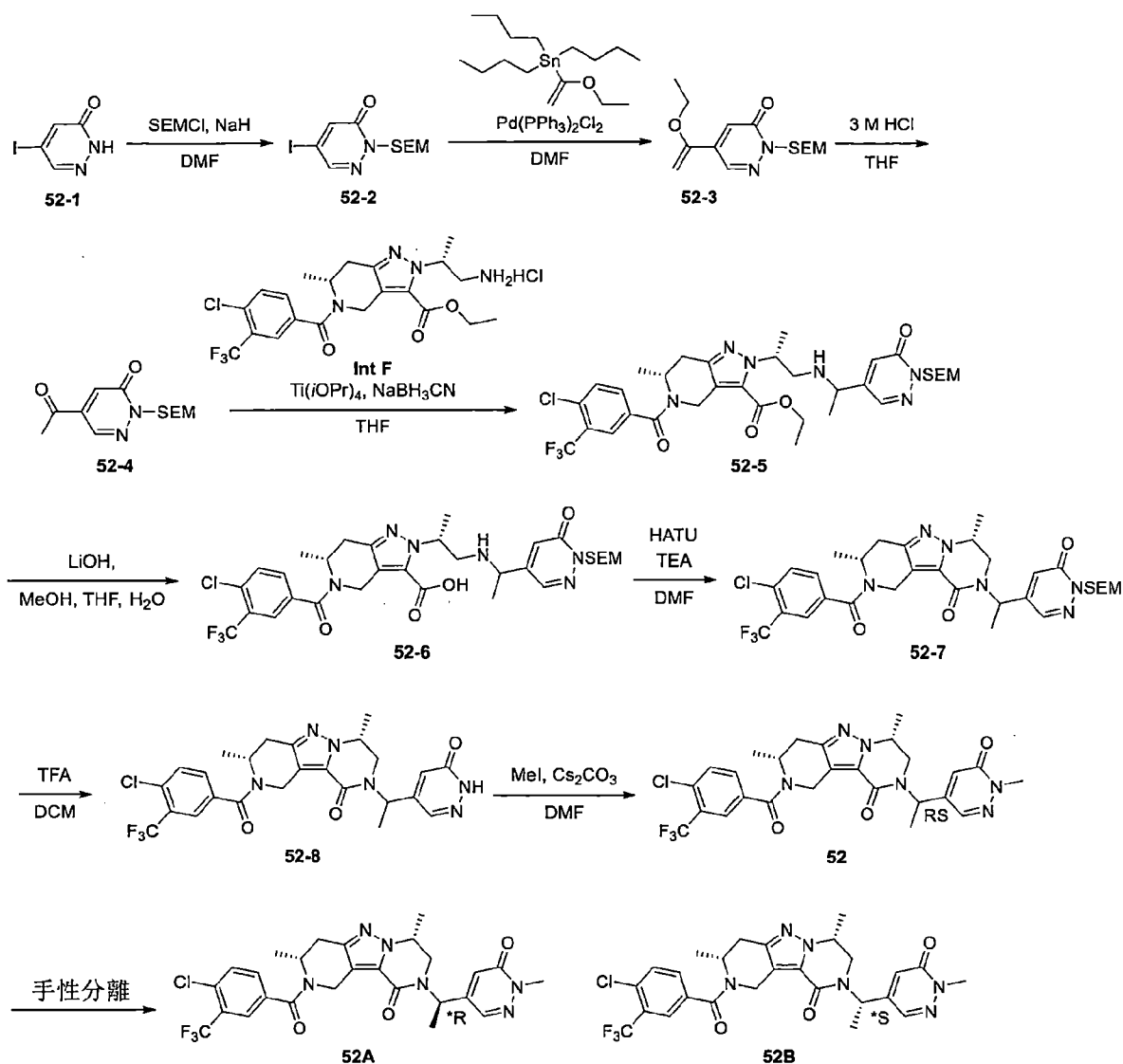
LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.776 min, C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量595.1, m/z實測值596.1 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析(柱: Chiralpak IE 5 μm 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 40 : 60, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm; R<sub>T</sub> = 11.264 min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.62 - 5.16 (m, 2H), 4.92 - 4.77 (m, 2H), 4.49 (br, s, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.19 (br, s, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 - 1.05 (m,

3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -69.45。

**51B :**

LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.793 min , C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量595.1 , m/z實測值595.9 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析(柱: Chiralpak IE 5 μm 4.6 \* 250 mm ; 流動相: Hex : EtOH = 40 : 60 , 以1 mL/ min ; 溫度: 30°C ; 波長: 254 nm ; R<sub>T</sub> = 14.633 min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 1H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.66 - 5.18 (m, 2H), 4.92 - 4.74 (m, 2H), 4.62 - 4.07 (m, 3H), 3.50 (br s, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 6H), 1.26 - 1.06 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -69.36。

**化合物52A和52B**



中間體52-2：

### 5-碘-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)吡啶-3(2H)-酮

【0529】 在0°C，向5-碘吡啶-3(2H)-酮52-1 (5 g, 22.5 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (80 mL) 中之溶液中緩慢添加氫化鈉 (1.35 g, 60%純度, 33.8 mmol)。完成後，將(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (6 mL, 33.9 mmol) 添加到溶液中。在0°C攪拌過夜後，向混合物中添加乙酸乙酯 (500 mL)，用水 (500 mL) 和鹽水 (500 mL) 洗滌兩次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (5 g, 85%純度, 54%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.66 min, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si之計



算質量352.0， $m/z$ 實測值352.9  $[M+H]^+$ 。

中間體52-3：

### 5-(1-乙氧基乙基)-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮

【0530】在氮氣氣氛下，向5-碘-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮52-2 (5 g, 85%純度, 12.1 mmol) 和三丁基(1-乙氧基乙基)錫烷 (4.5 mL, 13.3 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之溶液中添加雙(三苯膦)氯化鈾(II) (0.42 g, 0.60 mmol)。在80°C攪拌過夜後，將反應混合物用飽和氟化鉀 (100 mL) 淬滅。將混合物在室溫攪拌60分鐘，用醚 (150 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (300 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈黃色油狀物的粗標題化合物 (5 g, 由LCMS得到的純度為61%，85%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.81$  min,  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ 之計算質量296.2， $m/z$ 實測值297.1  $[M+H]^+$ 。

中間體52-4：

### 5-乙醯基-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮

【0531】在0°C，向5-(1-乙氧基乙基)-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮52-3 (5 g, 61%純度, 10.3 mmol) 在四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液中添加在水中之3 M鹽酸 (50 mL, 150 mmol)。在0°C，在室溫攪拌過夜後，將反應用飽和碳酸鈉淬滅至pH = 9 - 10。將水層用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (250 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18層析法 (乙腈: 水 (+ 0.1%碳酸氫銨) = 35% - 55%) 純化，以得到呈黃色固體的標題產物 (2.2 g, 由LCMS得到的純度為80%，64%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.57$  min,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ 之計算質量268.1， $m/z$ 實測值269.0  $[M+H]^+$ 。

中間體52-5：

### 乙基 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(6-側氧基

**-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**

【0532】 在室溫，向乙基 (R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**Int F** (1.9 g, 95% 純度, 3.54 mmol) 和5-乙醯基-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮**52-4** (1.2 g, 80%純度, 3.58 mmol) 在四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液中添加四異丙氧基鈦 (2.2 mL, 7.43 mmol)。在室溫攪拌1小時後，在0°C將氰基硼氫化鈉 (0.45 g, 7.28 mmol) 添加到混合物中。在0°C攪拌1小時後，將混合物用水 (150 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (150 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥，過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈黃色油狀物的粗品 (2.7 g, 由LCMS得到的純度為78%, 81%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.90 min, C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Si之計算質量724.3, m/z實測值725.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間體52-6：**

**(6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

【0533】 在0°C，向乙基 (6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯**52-5** (2.7 g, 78%純度, 2.90 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL) 和甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加在水 (10 mL) 中之氫氧化鋰單水合物 (0.41 g, 9.77 mmol)。在0°C攪拌5小時後，將混合物添加到0.5 M鹽酸水溶液 (40 mL) 中並用乙酸乙酯 (90 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用水 (90 mL)、鹽水 (90 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (2 g, 由LCMS得到的純度

為97%，96%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.175 \text{ min}$  ,  $C_{31}H_{40}ClF_3N_6O_5Si$ 之計算質量696.2 ,  $m/z$ 實測值697.1  $[M+H]^+$ 。

中間體52-7 :

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0534】在 $0^\circ\text{C}$  , 向(6R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-6-甲基-2-((2R)-1-((1-(6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)胺基)丙-2-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸52-6 (2 g , 97%純度 , 2.78 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 中之混合物中添加O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽 (2.1 g , 5.52 mmol) 和三乙胺 (1.3 mL , 10.0 mmol) 。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌1小時後 , 將混合物倒入水 (100 mL) 中 , 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。將合併的有機層用水 (100 mL) 洗滌兩次 , 用鹽水 (100 mL) 洗滌 , 經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈 : 水 (+ 0.02% 碳酸氫銨) = 45%至65%) 純化 , 以得到呈白色固體的標題化合物 (1.9 g , 由LCMS得到的純度為88% , 88%產率) 。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.720 \text{ min}$  ,  $C_{31}H_{38}ClF_3N_6O_4Si$  之計算質量678.2 ,  $m/z$ 實測值680.2  $[M+H]^+$ 。

中間體52-8 :

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0535】在 $0^\circ\text{C}$  , 向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮52-7 (1.9 g , 88%純度 , 2.46 mmol) 在二氯甲烷 (19 mL) 中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸 (19 mL , 248 mmol) 。

在0°C攪拌2小時後，將反應在0°C用飽和碳酸鈉水溶液淬滅至pH = 9 - 10。將水層用乙酸乙酯（150 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物（1.3 g，85%純度，82%產率）。LC-MS（ESI）：R<sub>T</sub> = 1.46 min，C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量548.2，m/z實測值549.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物52：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0536】在0°C，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**52-8**（200 mg，85%純度，0.31 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（6 mL）中之溶液中添加碳酸銨（205 mg，0.63 mmol）和碘甲烷（0.04 mL，0.64 mmol）。在室溫攪拌過夜後，向混合物中添加水（30 mL），用乙酸乙酯（30 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18層析法（乙腈:水（+ 0.1%碳酸氫銨）= 35% - 55%）純化，以得到呈白色固體的標題產物（140 mg，由LCMS得到的純度為96%，77%產率）。LC-MS（ESI）：R<sub>T</sub> = 1.152 min，C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量562.2，m/z實測值563.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物52A和52B：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (52A) 和**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶**

**-10(7H)-酮 (52B)**

【0537】 將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**52** (210 mg, 96%純度, 0.36 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IB N-5 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 40 : 60, 以15 mL/ min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的**峰1** (100 mg, 由SFC得到的純度為83.7%, 42%產率) 和**峰2** (80 mg, 由SFC得到的純度為82.4%, 33%產率)。將**峰1**藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IB N-5 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 40 : 60, 以15 mL/ min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**52A** (75 mg, 99.1%純度, 89%產率, 100%立體純)。將**峰2**藉由手性製備型HPLC (分離條件: 柱: Chiralpak IB N-5 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 40 : 60, 以15 mL/ min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**52B** (58 mg, 99.8%純度, 88%產率, 99.9%立體純)。

**52A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.908$  min,  $C_{26}H_{26}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量562.2,  $m/z$ 實測值563.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IB N-5 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: Hex : EtOH = 40 : 60, 以1 mL/ min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 9.530$  min)。  
 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.91 - 5.38 (m, 2H), 4.79 - 4.25 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.69 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 1.51 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H)。

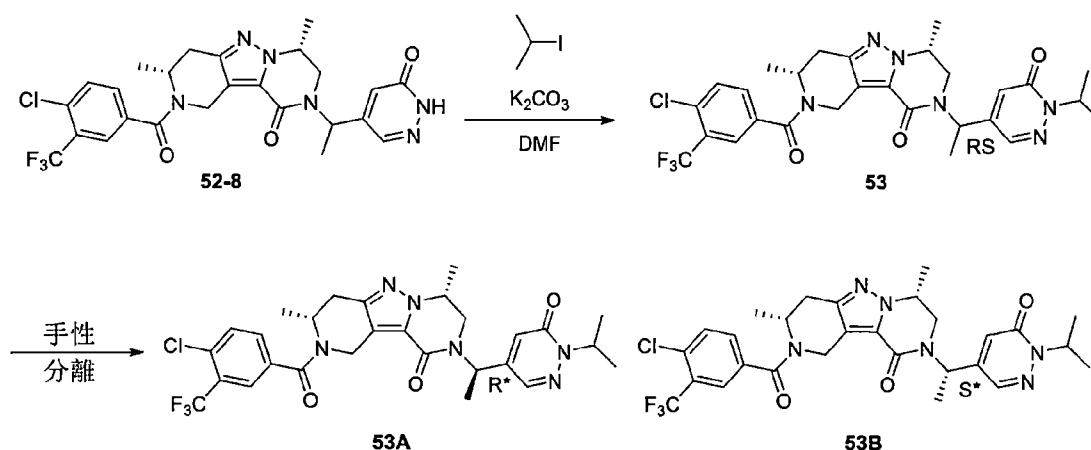
**52B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.958$  min,  $C_{26}H_{26}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量562.2,  $m/z$ 實測值

563.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析（柱：Chiralpak IB N-5 5 μm 4.6 \* 250 mm；流動相：Hex : EtOH = 40 : 60，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm；R<sub>t</sub> = 12.253 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.92 - 5.38 (m, 2H), 4.84 - 4.29 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 3.11 - 2.68 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H)。

### 化合物53A和53B



### 化合物53：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0538】在30°C，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**52-8** (250 mg, 85%純度, 0.387 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (400 mg, 2.89 mmol) 和2-碘丙烷 (0.12 mL, 1.2 mmol)。將反應混合物用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 45%至55%) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (150 mg, 100%純度, 65.6%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 2.86 min，

$C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2， $m/z$ 實測值591.0  $[M+H]^+$ 。

化合物**53A**和**53B**：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫  
 嗒吡-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶  
 -10(7H)-酮 (53A)** 和

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫  
 嗒吡-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶  
 -10(7H)-酮 (53B)**

**【0539】** 將**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**之外消旋物**53** (150 mg, 100%純度, 0.254 mmol) 藉由手性製備型HPLC (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以30 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 214 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**53A** (36.3 mg, 99.9%純度, 24.2%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**53B** (39.9 mg, 99.0%純度, 26.3%產率, 99.9%立體純)。

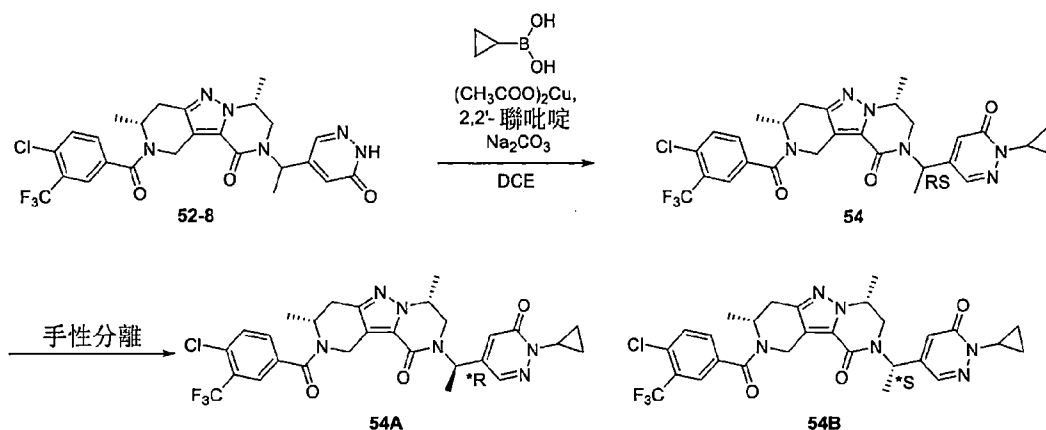
**53A**：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.695$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2,  $m/z$ 實測值591.2  $[M+H]^+$ 。手性分析: (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 214 nm;  $R_T = 4.213$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.78 (s, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.94 - 5.25 (m, 3H), 4.83 - 4.21 (m, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.16 - 2.93 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 3H), 1.44 - 1.42 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 9H)。 $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  - 62.81。

**54B**：

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.691$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2,  $m/z$ 實測值591.3  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 70:30, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 214 nm;  $R_T = 5.295$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 5.97 - 5.23 (m, 3H), 4.93 - 4.37 (m, 3H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 3.17 - 2.96 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 3H), 1.53 - 1.51 (m, 3H), 1.35 - 1.24 (m, 9H)。  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  - 62.80。

### 化合物54A和54B



### 化合物54 :

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡嗪并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

【0540】 在室溫，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡嗪并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮52-8 (200 mg, 85%純度, 0.31 mol)、碳酸鈉 (68 mg, 0.64 mol)、環丙基硼酸 (85 mg, 0.99 mmol) 和乙酸銅(II) (60 mg, 0.33 mmol) 在1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中之溶液中添加2,2'-聯吡啶 (51 mg, 0.33 mmol)。然後將反應混合物在70°C攪拌過夜。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液 (10 mL)



淬滅，用乙酸乙酯（40 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（40 mL）洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18層析法（乙腈：水（+ 0.02%碳酸氫銨）= 40% - 65%）純化，以得到呈白色固體的標題產物（140 mg，由LCMS得到的純度為100%，77%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.60 \text{ min}$ ， $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算質量588.2， $m/z$ 實測值589.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**化合物54A和54B：**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(1-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3': 3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (54A) 和**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(1-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3': 3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (54B)**

**【0541】** 將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3': 3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**54**（200 mg，100%純度，0.34 mmol）藉由手性製備型HPLC（分離條件：柱：Chiralpak IE 5  $\mu\text{m}$  20 \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 50：50，以15 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm）分離，以得到呈白色固體的標題化合物**54A**（65 mg，99.9%純度，31%產率，100%立體純）和**54B**（48 mg，99.9%純度，23%產率，99.9%立體純）。

**54A：**

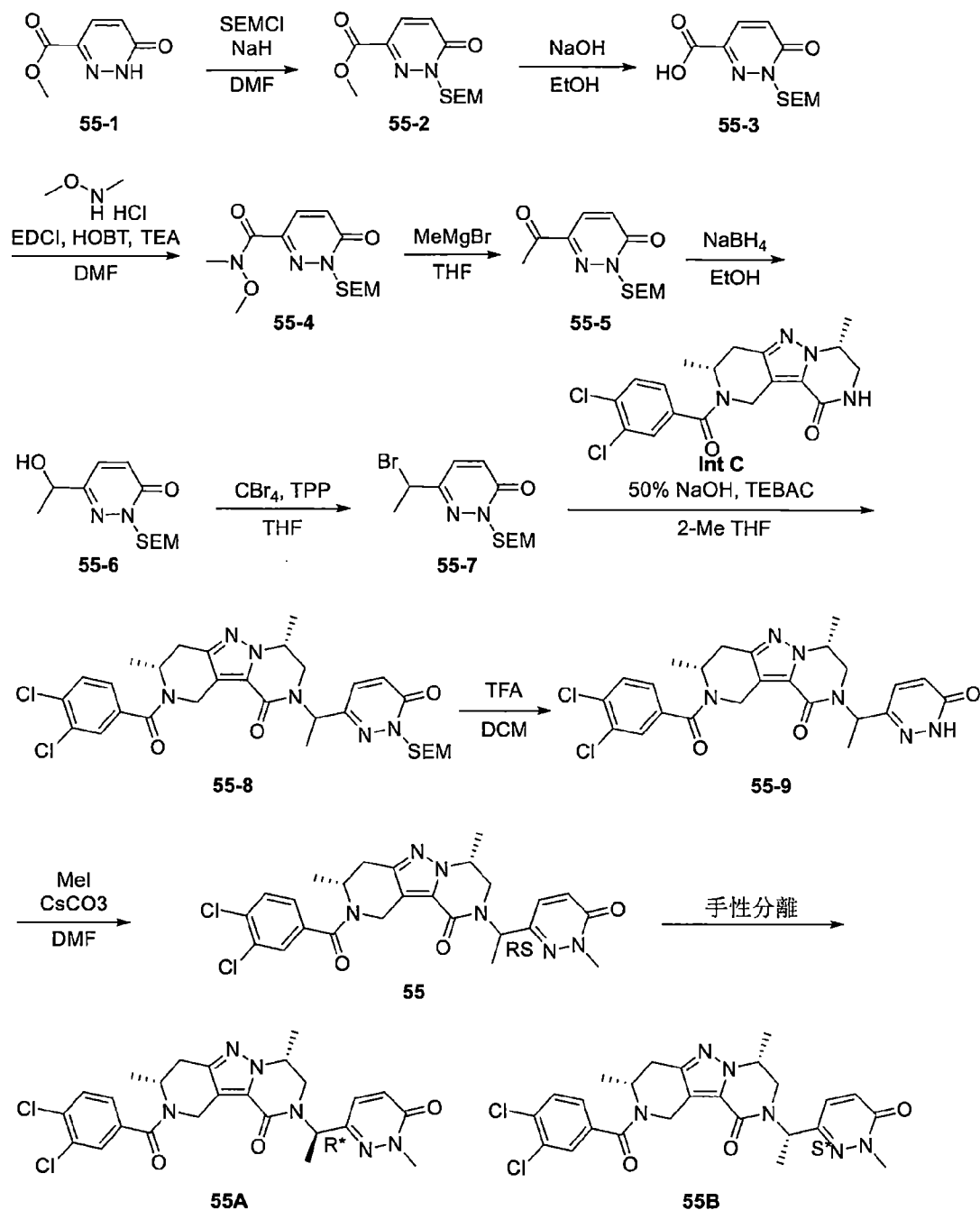
LC-MS（ESI）： $R_T = 8.486 \text{ min}$ ， $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算質量588.2， $m/z$ 實測值589.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析（柱：Chiralpak IE 5  $\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 50：50，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm； $R_t = 5.802 \text{ min}$ ）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 6.83 (s, 1H),

5.95 - 5.41 (m, 2H), 4.78 - 4.32 (m, 3H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 2H), 2.69 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.99 (m, 4H)。

**54B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 8.572$  min,  $C_{28}H_{28}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量588.2, m/z實測值589.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA = 50 : 50, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_t = 8.731$  min。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.88 - 5.39 (m, 2H), 4.81 - 4.26 (m, 3H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.12 - 2.67 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 4H)。

**化合物55A和55B**



中間體55-2：

甲基 6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸酯

【0542】在 $0^{\circ}\text{C}$ ，向甲基 6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸酯55-1 (5.0 g, 32.44 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (2.0 g, 60%純度, 50.01 mmol)。將混合物在 $0^{\circ}\text{C}$ 攪拌0.5小時。添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (8.6 ml, 48.59 mmol) 並將反應混合物在 $0^{\circ}\text{C}$ 攪拌2小時。將反應混合物添加到

100 mL的冷水中，然後用乙酸乙酯（100 mL）萃取三次。將有機層合併並且經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法使用0-15%乙酸乙酯/石油醚純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（4.5 g，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，產率44%）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.87 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), -0.03 - -0.05 (m, 9H)。

中間體55-3：

#### 6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒啉-3-甲酸

【0543】在 $0^\circ\text{C}$ ，向甲基 6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒啉-3-甲酸酯55-2（2.0 g，90%純度，6.33 mmol）在乙醇（20 mL）中之溶液中添加3 M氫氧化鈉（60 ml，180 mmol）。在室溫攪拌1小時後，將混合物藉由水（40 mL）稀釋，然後除去乙醇，用3 M鹽酸水溶液酸化至pH 4 - 5，用乙酸乙酯（50 mL）萃取三次。將有機層合併，用鹽水（40 mL）洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ （固體）乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物（1.5 g，由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，79%產率）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.68 (br,s, 1H), 7.85 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.67 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 0.87 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), -0.03 - -0.05 (m, 9H)。

中間體55-4：

#### N-甲氧基-N-甲基-6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒啉-3-甲醯胺

【0544】在 $0^\circ\text{C}$ ，向6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒啉-3-甲酸55-3（1.5 g，純度90%，4.99 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（20 mL）中之溶液中添加N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽（731 mg，7.49 mol）、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇（1.0 g，7.40 mol）、 $\text{N}_1$ -((乙基亞胺基)亞甲基)- $\text{N}_3,\text{N}_3$ -二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽（1.5 g，7.83 mmol）和三乙胺（2 mL，15.46 mmol）。在室溫攪拌過夜後，

向混合物中添加乙酸乙酯 (30 mL) 並用水 (40 mL) 洗滌兩次，用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈黃色油狀物的粗品 (1.3 g, 83%產率，由LCMS得到的純度為100%)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.57$  min,  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ 之計算質量313.2,  $m/z$ 實測值314.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體55-5 :

#### 6-乙醯基-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮

【0545】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向N-甲氧基-N-甲基-6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺55-4 (1.3 g, 純度100%, 4.15 mmol) 在四氫呋喃 (20 ml) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之3 M甲基溴化鎂 (2.8 ml, 8.4 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌2小時後，將混合物用水 (30 mL) 稀釋。將混合物用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾並濃縮，以得到呈藍色油狀物的粗產物 (470 mg, 由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%, 38%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.77 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 0.99 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 0.013 - 0.005 (m, 9H)。

中間體55-6 :

#### 6-(1-羥乙基)-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮

【0546】 在 $0^\circ\text{C}$ ，向6-乙醯基-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮55-5 (900 mg, 純度90%, 0.34 mmol) 在甲醇 (10 ml) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (91 mg, 2.41 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌0.5小時後，將混合物用氯化銨 (10 mL) 稀釋。將混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取四次。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥，過濾並濃縮，以得到呈藍色油狀物的粗產物 (800 mg, 由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%, 88%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.80 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.72

(t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.81 (br, s, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 8.8 Hz, 2H), -0.01 - -0.02 (m, 9H)。

中間體55-7：

### 6-(1-溴乙基)-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮

【0547】 在0°C，向6-(1-羥乙基)-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮55-6 (1.1 g, 90%純度, 3.66 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加四溴化碳 (2.5 g, 7.54 mmol)。然後分批添加三苯膦 (2.0 g, 7.63 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌3小時。除去溶劑。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0至10:1) 純化, 以得到呈無色油狀物的產物 (1.2 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%, 89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.04 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 8.4 Hz, 2H), -0.02 (s, 9H)。

中間體55-8：

### (3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡嗪-10(7H)-酮

【0548】 在0°C，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡嗪-10(7H)-酮Int C (1.0 g, 95%純度, 2.42 mol)、6-(1-溴乙基)-2-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮55-7 (1.1 g, 90%純度, 2.97 mmol) 和N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨 (83 mg, 0.36 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加50%氫氧化鈉溶液 (5 mL)。然後將反應混合物在室溫攪拌8小時。將反應混合物用水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮, 以得到粗品, 將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷: 甲醇 = 1:0至20:1) 純化,

以得到呈白色固體的產物（1.4 g，由LCMS得到的純度為100%，90%的產率）。

LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.72$  min,  $C_{30}H_{38}Cl_2N_6O_4Si$ 之計算質量644.2,  $m/z$ 實測值662.2[M+18]<sup>+</sup>。

中間體55-9 :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0549】 在0°C，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1-((2-(三甲矽)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**55-8**（1.3 g，100%純度，2.01 mmol）在二氯甲烷（20 mL）中之溶液中添加三氟乙酸（10 mL）。將混合物在室溫攪拌1小時。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液（15 mL）並用二氯甲烷（30 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，然後經 $Na_2SO_4$ （固體）乾燥，並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈白色固體的標題化合物（970 mg，由LCMS得到的純度為98%，92%產率）。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.061$  min,  $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量514.1,  $m/z$ 實測值515.1[M+H]<sup>+</sup>。

化合物55A和55B

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0550】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**55-9**（200 mg，98%純度，0.38 mol）、碘甲烷（108 mg，0.761 mmol）和碳酸銨（186 mg，0.57 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（3 mL）中之混合物在25°C攪拌17小時。將反應混合物用冷水（15 mL）稀釋並過濾。將濾餅在真空中乾燥，以得到呈白色固體的標題化合物（180 mg，純度98.5%，88%產率）。LC-MS

(ESI) :  $R_T = 1.1.07 \text{ min}$  ,  $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量528.1 ,  $m/z$ 實測值529.1[M+H]<sup>+</sup>。

化合物55A和55B :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒啉-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮 (55A)** 和

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒啉-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮 (55B)**

【0551】 將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒啉-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮之外消旋混合物**55** (180 mg , 98.5%純度 , 0.335 mmol) 藉由手性HPLC (柱 : Chiralpak IE , 5  $\mu\text{m}$  , 20 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 60 : 40 , 以30 g/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm) 分離 , 以得到呈白色固體的標題化合物**55A** (75 mg , 41%產率 , 由LCMS得到的純度為96% , 立體純100%) 和**55B** (66 mg , 37%產率 , 由LCMS得到的純度為99.2% , 立體純100%) 。

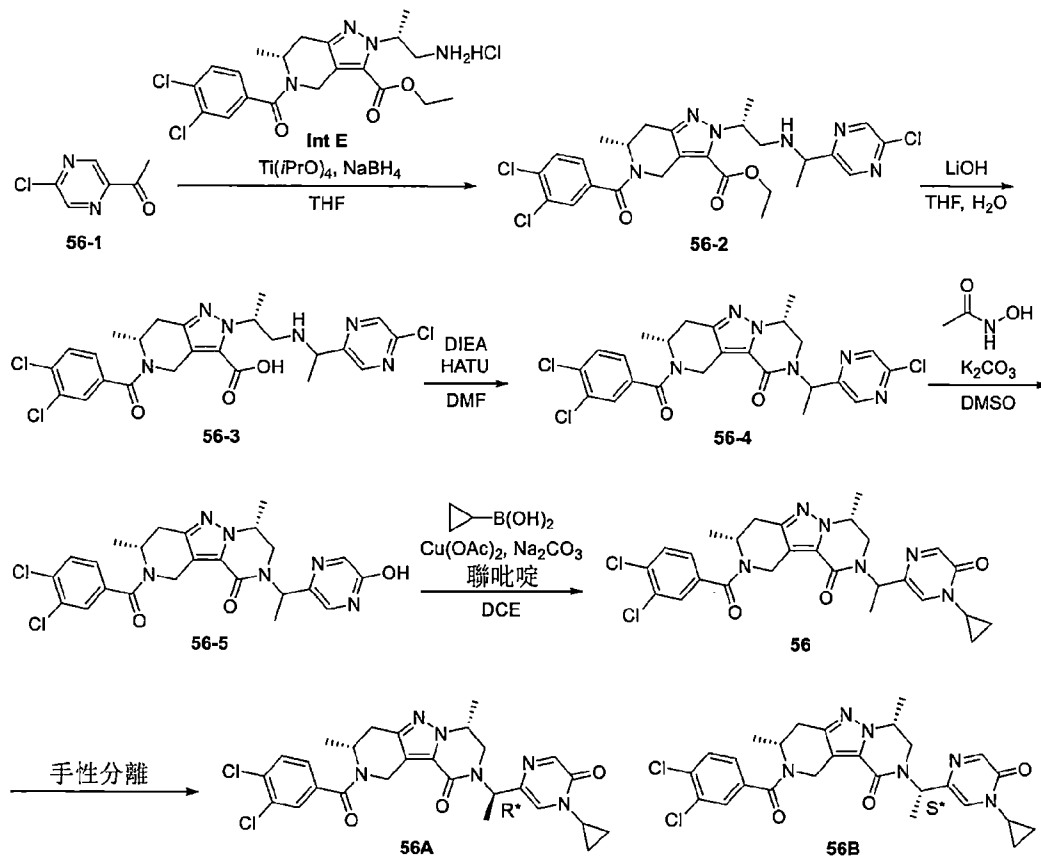
**55A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.903 \text{ min}$  ,  $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量528.1 ,  $m/z$ 實測值529.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性分析 (柱 : Chiralpak IE 5  $\mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 60 : 40 , 以1.0 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm ;  $R_T = 9.630 \text{ min}$ ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 6.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.75 - 5.20 (m, 2H), 4.49 (br, s, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.77 (br, s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 3H) 。



**55B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.021$  min,  $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量528.1,  $m/z$ 實測值529.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE  $5 \mu m$   $4.6 * 250$  mm; 流動相: ACN: IPA = 60:40, 以1.0 mL/min; 溫度:  $30^\circ C$ ; 波長: 254 nm;  $R_T = 11.558$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 6.89 (br, s, 1H), 5.78 - 5.19 (m, 2H), 4.59 - 4.06 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.48 (br, s, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 1.46 - 1.44 (m, 6H), 1.25 - 1.06 (m, 3H)。

**化合物56A和56B****中間體56-2 :**

乙基 (6R)-2-((2R)-1-((1-(5-氯吡啞-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啞并[4,3-c]吡啞-3-甲酸酯

【0552】 向 1-(5-氯吡啞-2-基)乙-1-酮 56-1 (324 mg, 2.07 mmol) 和乙基

(R)-2-((R)-1-胺基丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯 **Int E** (1.2 g, 100%純度, 2.52 mmol) 在四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加丙-2-醇鈦(IV) (1.2 mL, 4.10 mmol)。在 70°C 攪拌 16 小時後，將反應混合物冷卻至 0°C 並添加硼氫化鈉 (157 mg, 4.15 mmol)。在 0°C 攪拌 1 小時後，將反應用氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅並用矽藻土過濾。將濾液濃縮，以得到粗品，將其藉由 C18 柱 (乙腈:水 = 40%至 60%) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (527 mg, 由 LCMS 得到的純度為 92%, 40%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.86 \text{ min}$ ,  $C_{26}H_{29}Cl_3N_6O_3$  之計算質量 578.1,  $m/z$  實測值 579.1  $[M+H]^+$ 。

#### 中間體56-3 :

**(6R)-2-((2R)-1-((1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸**

**【0553】** 在 0°C, 向乙基 (6R)-2-((2R)-1-((1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸酯 **56-2** (527 mg, 92%純度, 0.836 mmol) 在四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物 (70 mg, 1.67 mmol) 在水 (2 mL) 中之溶液。在 0°C 攪拌 1 小時後，將混合物添加到 0.5 M 鹽酸水溶液 (2 mL) 中。將混合物在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (500 mg, 71%純度, 77%產率)。LC-MS (ESI):  $R_T = 1.36 \text{ min}$ ,  $C_{24}H_{25}Cl_3N_6O_3$  之計算質量 550.1,  $m/z$  實測值 549.0  $[M-H]^-$ 。

#### 中間體56-4 :

**(3R,7R)-9-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0554】** 將 (6R)-2-((2R)-1-((1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)-5-(3,4-二氯苯甲醯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲酸 **56-3** (500 mg,

71%純度, 0.643 mol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.6 mL, 3.63 mol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (492 mg, 1.29 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之混合物在室溫攪拌 14 小時。將混合物用 0.5 M 鹽酸水溶液酸化至 pH = 6 並用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用水 (25 mL) 洗滌三次並用鹽水 (25 mL) 洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮, 以得到粗品, 將其藉由 C18 柱 (乙腈:水 = 40% 至 60%) 純化, 以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (250 mg, 由 LCMS 得到的純度為 100%, 73%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.65 min, C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 之計算質量 532.1, m/z 實測值 533.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體56-5 :

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0555】 向(3R,7R)-9-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 **56-4** (180 mg, 100%純度, 0.337 mmol) 在二甲亞砜 (5 mL) 中之溶液中添加乙醯羧酸 (76 mg, 1.01 mmol) 和碳酸鉀 (233 mg, 1.69 mmol)。然後將反應混合物在 80°C 在氮氣氣氛下攪拌 2 小時。將反應混合物用水 (20 mL) 稀釋, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (145 mg, 由 LCMS 得到的純度為 89%, 74%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.43 min, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 之計算質量 514.1, m/z 實測值 515.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物56 :

**(3R,7R)-9-(1-(4-環丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0556】 在 0°C，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(1-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 **56-5** (150 mg, 89%純度, 0.259 mol)、乙酸銅(II) (53 mg, 0.292 mol)、碳酸鈉 (56 mg, 0.528 mmol) 和環丙基硼酸 (68 mg, 0.792 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (12 mL) 中之溶液中添加 2,2'-聯吡啶 (45 mg, 0.288 mmol)。然後將反應混合物在 70°C 在氮氣氣氛下攪拌 16 小時。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液 (15 mL) 淬滅並用二氯甲烷 (15 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗品，將其藉由 C18 柱 (乙腈:水 = 40% 至 60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (75 mg, 由 LCMS 得到的純度為 96%, 50%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.50 min, C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 之計算質量 554.2, m/z 實測值 555.1 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**56A**和**56B**：

(3R,7R)-9-((R\*)-1-(4-環丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**56A**) 和

(3R,7R)-9-((S\*)-1-(4-環丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (**56B**)

【0557】 將(3R,7R)-9-(1-(4-環丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物 **56** (90 mg, 96%純度, 0.156 mmol) 藉由手性製備型 HPLC 分離條件：(柱：Chiralpak IE 5 μm 20\*250 mm；流動相：ACN:IPA = 70:30，以 30 mL/min；溫度：30°C；波長：214 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物 **56A** (26.3 mg, 99.8%純度, 30.4%產率, 100%立體純) 和呈白

色固體的標題化合物 **56B** (8.4 mg, 99.8%純度, 9.7%產率, 99.8%立體純)。

**56A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 4.026$  min,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量 554.2,  $m/z$  實測值 555.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu m$  4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 70 : 30, 以 30 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 214 nm;  $R_T = 11.524$  min)。

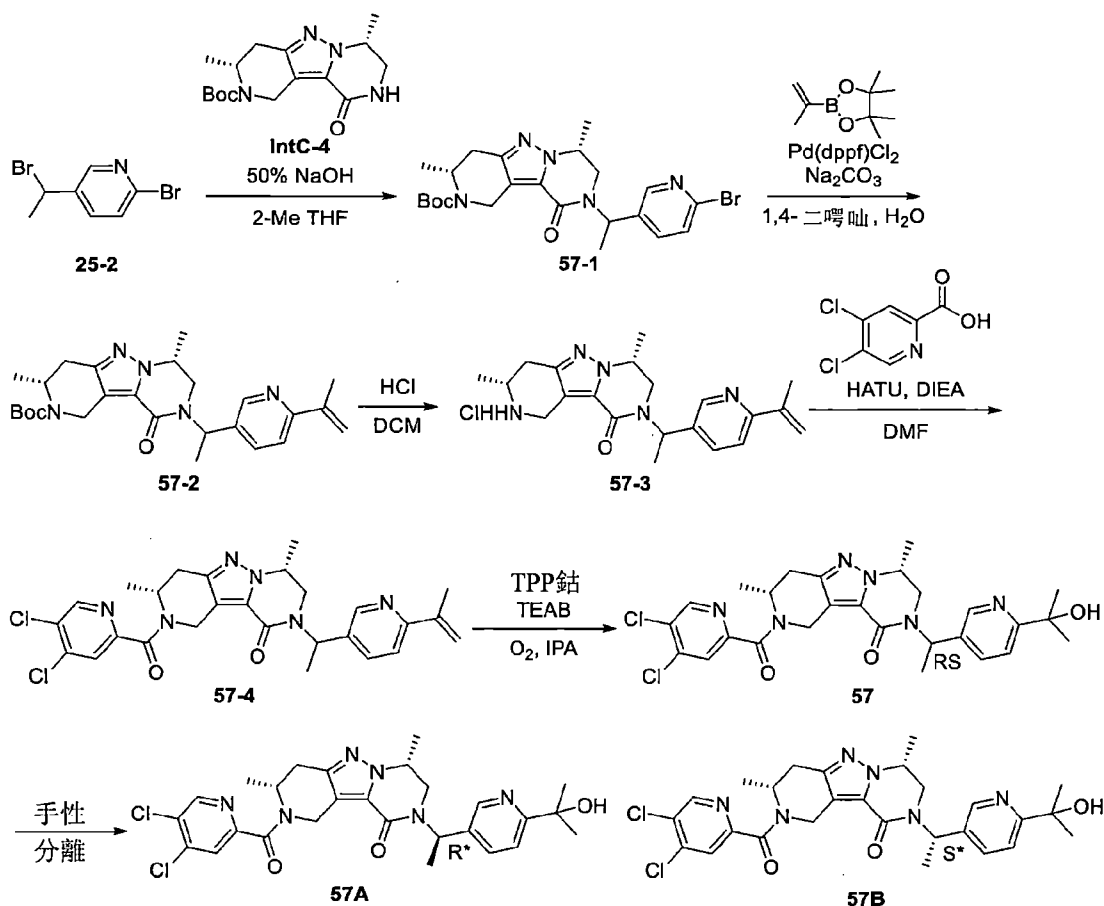
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 5.68 - 5.40 (m, 2H), 4.81 - 4.30 (m, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.42 - 3.29 (m, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 1.55 - 1.54 (m, 3H), 1.43 - 1.41 (m, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 5H), 0.90 (s, 2H)。

**56B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.128$  min,  $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量 554.2,  $m/z$  實測值 555.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IE 5  $\mu m$  4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN : IPA = 70 : 30, 以 30 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 214 nm;  $R_T = 15.252$  min)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 5.69 - 5.41 (m, 2H), 4.80 - 4.37 (m, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.30 (br s, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.18 - 1.16 (m, 2H), 0.88 (s, 2H)。

**化合物57A和57B**



### 中間體57-1：

三級丁基 (3R,7R)-9-(1-(6-溴吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯

【0558】 在30°C，向三級丁基 (3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯IntC-4 (4.5 g, 95%純度，13.3 mmol) 和2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶25-2 (4.0 g, 15.1 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液中緩慢添加在水中之50% w.t.氫氧化鈉 (40 mL)。在30°C攪拌2小時後，將混合物用水 (120 mL) 稀釋並在室溫在減壓下濃縮，以除去揮發物。將剩餘的水層用2 M鹽酸水溶液 (200 mL) 酸化，用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取兩次並用鹽水 (200 mL) 萃取，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮以得到粗品並藉由C18柱 (乙腈：水 = 5%至100%) 純化，以得到呈黃色固體的標

題化合物 (7.0 g, 100%純度, 100%產率)。LC-MS (ESI) : RT = 1.61 min ,  $C_{23}H_{30}BrN_5O_3$ 之計算質量503.2 , m/z實測值449.9 [M-56+H]<sup>+</sup>。

#### 中間體57-2 :

三級丁基 (3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯

【0559】 將三級丁基 (3R,7R)-9-(1-(6-溴吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯**57-1** (1.0 g, 100%純度, 1.98 mol) 、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (700 mg, 4.17 mol) 、碳酸鈉 (500 mg, 4.72 mmol) 和1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氫鈮(II) (100 mg, 0.137 mmol) 在1,4-二噁唑 (12 mL) 和水 (2 mL) 中混合。在85°C攪拌16小時後, 將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層用水洗滌, 經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮, 以得到粗品並藉由矽膠柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 純化, 以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (300 mg, 97%純度, 32%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.64$  min ,  $C_{26}H_{35}N_5O_3$  之計算質量465.3 , m/z實測值466.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 中間體57-3 :

(3R,7R)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮鹽酸鹽

【0560】 向三級丁基 (3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯**57-2** (300 mg, 0.625 mmol, 97%純度) 在二氯甲烷 (5 ml) 中之溶液中添加在乙酸乙酯中之4 M鹽酸 (3 mL, 12 mmol) 。在0°C攪拌2小時後, 將混合物濃縮, 以得到呈黃色固體的標題化合物 (250 mg, 99%產率, 100%純度)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.32$  min ,  $C_{21}H_{27}N_5O$ 之計算質量365.2 , m/z實測值366.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 中間體57-4：

**(3R,7R)-2-(4,5-二氯吡啶甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0561】在0°C，將(3R,7R)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮鹽酸鹽**57-3**（80 mg，0.199 mmol，100%純度）、4,5-二氯吡啶甲酸（45 mg，0.234 mol）、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（0.25 mL，1.35 mmol）和O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽（100 mg，0.263 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中混合。在0°C攪拌1小時後，將混合物濃縮並藉由C18柱（乙腈：水（+0.02%乙酸銨）= 5%至100%）純化，以得到呈白色固體的標題化合物（90 mg，85%純度，71%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.61$  min， $C_{27}H_{28}Cl_2N_6O_2$ 之計算質量538.2，m/z實測值539.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 化合物57：

**(3R,7R)-2-(4,5-二氯吡啶甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

在室溫，向(3R,7R)-2-(4,5-二氯吡啶甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**57-4**（150 mg，100%純度，0.278 mmol）在異丙醇（3 mL）中之混合物中添加5,10,15,20-四苯基-21H,23H-卟吩鎂(II)（10 mg，0.015 mmol）和四乙基硼氫化銨（70 mg，0.482 mmol）。在室溫在氧氣氣氛下攪拌1.5小時後，將混合物藉由C18柱（乙腈：水 = 5%至60%）純化，以得到呈白色固體的標題化合物（110 mg，由LCMS得到的純度為84%，60%產率）。LC-MS（ESI）： $R_T = 1.26$  min， $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量556.2，m/z實測值557.0 [M+H]<sup>+</sup>

## 化合物57A和57B：



(3R,7R)-2-(4,5-二氯吡啶甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (57A) 和 (3R,7R)-2-(4,5-二氯吡啶甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (57B)

【0562】 將外消旋(3R,7R)-2-(4,5-二氯吡啶甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**57** (180 mg, 84%純度, 0.271 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離方法: 柱: Chiralpak IF, 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: 乙腈: 異丙醇: 二乙胺 = 50 : 50 : 0.2, 以60 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題產物**57A** (52.6 mg, 97.9%純度, 34%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的**57B** (46.5 mg, 99.3%純度, 31%產率, 99.8%立體純)。

**57A :**

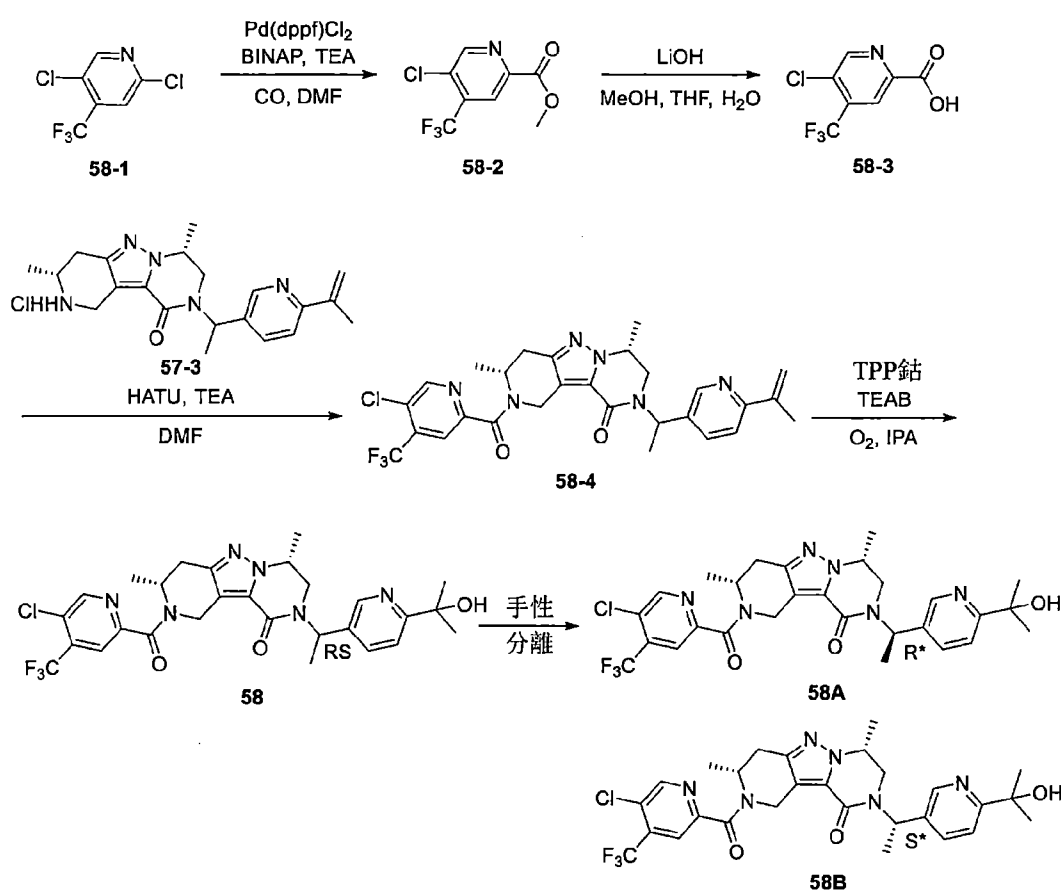
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.212$  min,  $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量556.2,  $m/z$ 實測值557.1  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IF, 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: 乙腈: 異丙醇: 二乙胺 = 50 : 50 : 0.2, 以1.0 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 5.085$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.20 - 6.05 (m, 1H), 5.77 - 5.43 (m, 1H), 5.05 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.79 - 4.62 (m, 2H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.19 - 2.98 (m, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 1.56 - 1.51 (m, 6H), 1.33 - 1.24 (m, 6H)。

**57B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.913$  min,  $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_3$ 之計算質量556.2,  $m/z$ 實測值557.0  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IF, 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: 乙腈: 異

丙醇：二乙胺 = 50 : 50 : 0.2，以 1.0 mL/min；柱溫：30°C；波長：254 nm； $R_T = 6.333$  min)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 6.20 - 6.02 (m, 1H), 5.80 - 5.44 (m, 1H), 5.07 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 9H), 1.32 - 1.24 (m, 3H)。

### 化合物58A和58B



中間體58-2：

### 甲基 5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲酸酯

【0563】在 25°C，向 2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶 58-1 (2 g, 9.26 mol)、2,2'-雙-(二苯基膦)-1,1'-聯萘 (570 mg, 0.915 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (6 mL, 43.2 mmol) 和 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣

(II) (800 mg, 1.09 mmol)。在60°C在一氧化碳氣氛 (50 psi) 下攪拌12小時後，將混合物濃縮並藉由C18柱 (乙腈：水 = 55%至60%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (1.0 g, 由LCMS得到的純度為92%，41.5%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 1.48 min, C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>之計算質量239.0, m/z實測值239.9 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體58-3：

### 5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲酸

【0564】 在0°C，向甲基 5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲酸酯**58-2** (1.0 g, 92%，純度，3.84 mmol) 在四氫呋喃 (5 mL) 和甲醇 (5 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物 (550 mg, 13.1 mmol) 在水 (1 mL) 中之溶液。在25°C攪拌4小時後，將混合物用水 (20 mL) 稀釋並藉由使用1 M鹽酸水溶液調節pH至5 - 6，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (800 mg, 68% 純度，62.8%產率)。LC-MS (ESI)：R<sub>T</sub> = 0.28 min, C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>之計算質量225.0, m/z實測值225.9 [M+H]<sup>+</sup>。

中間體58-4：

### (3R,7R)-2-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

【0565】 在室溫，向(3R,7R)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮鹽酸鹽**57-3** (460 mg, 86%純度, 0.984 mmol)、4-氯-3,5-二氟苯甲酸**58-3** (450 mg, 68%純度, 1.36 mmol) 和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (500 mg, 1.32 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (8 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (0.6 mL, 4.64 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將混合物用0.5 M鹽酸水溶液 (15 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽

水 (20 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈: 水 = 50%至60%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (500 mg, 71.6%純度, 63.5%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.45$  min,  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 之計算質量572.2,  $m/z$ 實測值573.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物58 :

**(3R,7R)-2-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0566】** 在15°C在氧氣氣氛下，向(3R,7R)-2-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**58-4** (500 mg, 71.6%純度, 0.625 mmol) 在丙-2-醇 (6 mL) 中之溶液中添加5,10,15,20-四苯基-21H,23H-卟吩鈷(II) (30 mg, 0.045 mmol) 和四乙基硼氫化銨 (130 mg, 0.998 mmol)。攪拌3小時後，將反應混合物用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。將有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈: 水 = 5%至95%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (300 mg, 由LCMS得到的純度為93%, 75.6%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.77$  min和2.89 min,  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算質量590.2,  $m/z$ 實測值591.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物58A和58B :

**(3R,7R)-2-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (58A) 和**

**(3R,7R)-2-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (58B)**

【0567】 將(3R,7R)-2-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物**58** (300 mg, 93%純度, 0.472 mmol) 藉由手性製備型 HPLC (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: ACN:DEA = 100:0.2, 以30 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**58A** (40.6 mg, 99.5%純度, 14.5%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**58B** (32.2 mg, 99.7%純度, 22.6%產率, 99.6%立體純)。

**58A :**

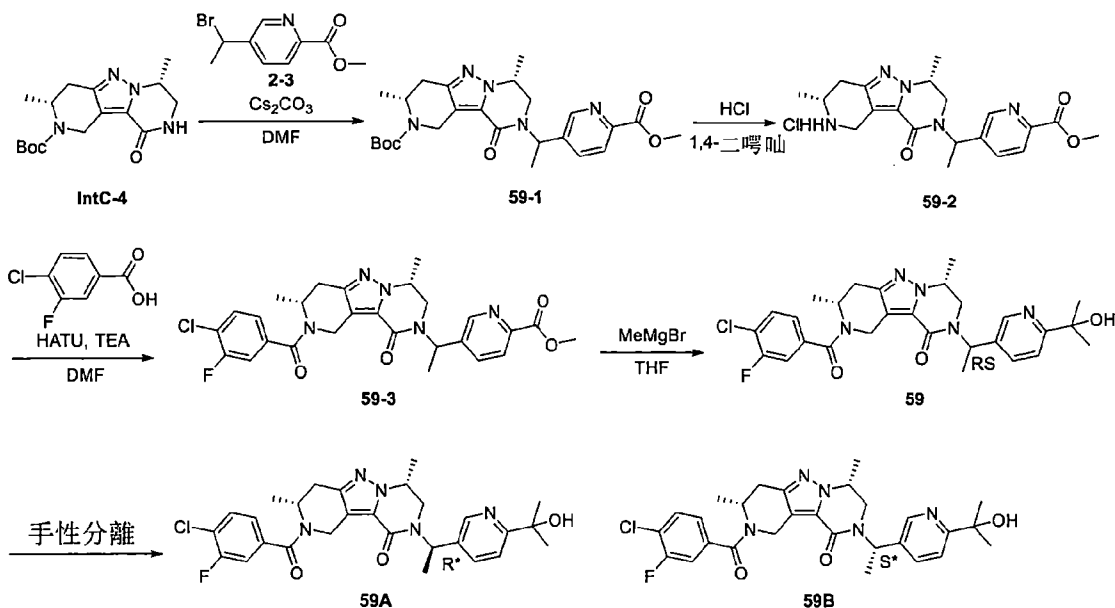
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.085$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2,  $m/z$ 實測值 591.1  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN:DEA = 100:0.2, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 7.493$  min)。  
 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.76 - 8.74 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 6.20 - 6.06 (m, 1H), 5.80 - 5.50 (m, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.21 - 2.99 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 1.54 - 1.53 (m, 6H), 1.34 - 1.26 (m, 6H)。  
 $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -64.70。

**58B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.421$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2,  $m/z$ 實測值 591.1  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN:DEA = 100:0.2, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm,  $R_T = 9.303$  min)。  
 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.76 - 8.74 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 5.82 - 5.49 (m, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.35 - 3.12 (m, 3H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 3H), 1.57 - 1.55 (m, 9H), 1.34 - 1.25 (m, 3H)。  
 $^{19}F$  NMR

(376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ - 64.69。

### 化合物59A和59B



### 中間體59-1：

三級丁基 (3R,7R)-9-(1-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯

【0568】將甲基 5-(1-溴乙基)吡啶甲酸酯2-3 (850 mg, 90%純度, 3.13 mol)、三級丁基 (3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯IntC-4 (940 mg, 90%純度, 2.64 mmol) 和碳酸鉀 (3.5 g, 10.7 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中混合。在45°C在氮氣氣氛下攪拌3小時後，向混合物中添加水 (100 mL) 並用乙酸乙酯 (80 mL) 萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮並藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷: 甲醇 = 100: 1至16: 1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (1.3 g, 由LCMS得到的純度為92%，94%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 2.46 min和2.50 min, C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>之計算質量483.3, m/z實測值484.0 [M+H]<sup>+</sup>

### 中間體59-2：

甲基 5-(1-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)吡啶甲酸酯鹽酸鹽

【0569】 向三級丁基 (3R,7R)-9-(1-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-2(1H)-甲酸酯**59-1** (1.3 g, 92%純度, 2.47 mmol) 的混合物中添加在二噁呋喃中之4 M鹽酸 (25 mL)。在室溫攪拌3小時後，將混合物在減壓下濃縮，以得到呈白色固體的標題產物 (1.1 g, 由LCMS得到的純度為89%, 94%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.15$  min,  $C_{20}H_{25}N_5O_3$ 之計算質量383.2,  $m/z$ 實測值384.1  $[M+H]^+$

中間體**59-3** :

甲基 5-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)吡啶甲酸酯

【0570】 在室溫，向甲基 5-(1-((3R,7R)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)吡啶甲酸酯鹽酸鹽**59-2** (500 mg, 89%純度, 1.06 mmol) 和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎊 (520 mg, 1.37 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (8 mL) 中之溶液中添加4-氯-3-氟苯甲酸 (240 mg, 1.38 mmol) 和三乙胺 (0.6 mL, 4.64 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將混合物用0.5 M鹽酸水溶液 (15 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈 : 水 = 60%至70%) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (500 mg, 83%純度, 72.5%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.50$  min,  $C_{27}H_{27}ClFN_5O_4$ 之計算質量539.2,  $m/z$ 實測值539.9  $[M+H]^+$ 。

化合物**59** :

(3R,7R)-2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮

【0571】 在-70°C在氮氣氣氛下，向甲基 5-(1-((3R,7R)-2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)吡啶甲酸酯**59-3** (450 mg, 83%純度, 0.692 mmol) 在四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之1 M甲基溴化鎂 (7 mL, 7 mmol)。在-70°C攪拌3小時後，將混合物用氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈:水 = 45 %至60%) 純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (300 mg, 97.4 %純度, 78.2 %產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 2.52 min和2.55 min, C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量539.2, m/z實測值540.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物**59A**和**59B**：

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮 (59A)** 和  
**(3R,7R)-2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮 (59B)**

【0572】 將外消旋**(3R,7R)-2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮**59**** (100 mg, 100%純度, 0.17 mmol) 藉由手性製備型 (柱: Chiralpak IC 5 μm 30 \* 250 mm; 流動相: MeOH:EtOH:DEA = 50:50:0.2, 以60 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離，以得到呈白色固體的化合物**59A** (111.2 mg, 99.9%純度, 38%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的化合物**59B** (92.7 mg, 99.8%純度, 31%產率, 99.9%立體純)。

**59A**：

LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.219 min, C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之計算質量539.2, m/z實測值540.2

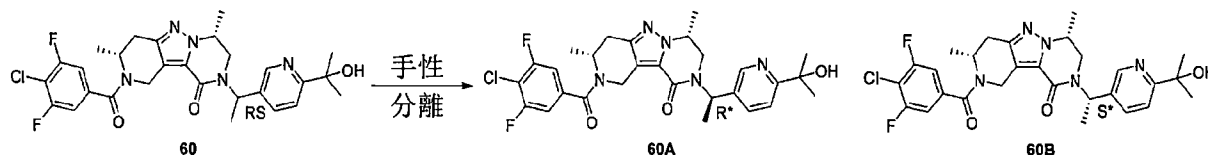


$[M+H]^+$ 。手性分析：柱：Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  4.6 mm \* 250 mm，流動相：MeOH : EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2，以1 ml/min，溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 8.907$  min)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.4$ 和1.6 Hz, 1H), 5.91 - 5.68 (m, 1H), 5.53 - 5.12 (m, 2H), 4.65 - 4.05 (m, 3H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.25 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.21 - 1.04 (m, 3H)。  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -114.9, -115.1。

### 59B :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.245$  min,  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ 之計算質量539.2,  $m/z$ 實測值540.2  $[M+H]^+$ 。手性分析：柱：Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  4.6 mm \* 250 mm，流動相：MeOH : EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2，以1 ml/min，溫度：30°C；波長：254 nm， $R_T = 12.468$  min)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.0$ 和1.2 Hz, 1H), 5.93 - 5.67 (m, 1H), 5.52 - 5.12 (m, 2H), 4.62 - 4.05 (m, 3H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 9H), 1.25 (m, 3H)。  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -114.9, -115.1。

### 化合物60A和60B



### 化合物60 :

(3R,7R)-2-(4-氯-3,5-二氟苯甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

【0573】 將呈白色固體的化合物60 (300 mg, 91%純度, 80.3%產率) 根

據相同程序使用4-氯-3,5-二氟苯甲酸製備。LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.64$  min和2.66 min,  $C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_3$ 之計算質量557.2,  $m/z$ 實測值558.0  $[M+H]^+$ 。

化合物60A和60B :

(3R,7R)-2-(4-氯-3,5-二氟苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (60A) 和(3R,7R)-2-(4-氯-3,5-二氟苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (60B)

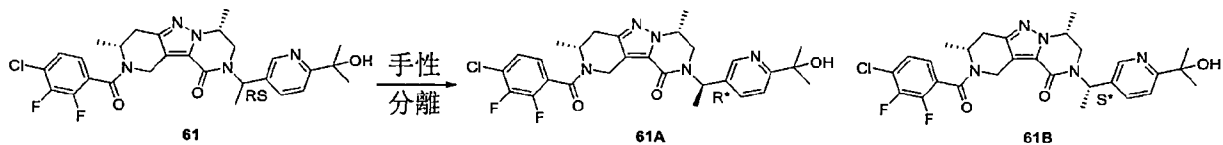
【0574】 將(3R,7R)-2-(4-氯-3,5-二氟苯甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物60 (300 mg, 91%純度, 0.489 mmol) 藉由手性製備型HPLC (柱: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: 甲醇: 乙醇: 二乙胺 = 50 : 50 : 0.2, 以60 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的化合物60A (83.8 mg, 99.5%純度, 30.5%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的化合物60B (67.1 mg, 99.8%純度, 24.5%產率, 99.7%立體純)。

60A :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.348$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_3$ 之計算質量557.2,  $m/z$ 實測值558.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IC, 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2, 以1 ml/min; 溫度: 30°C;  $R_T = 7.869$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 - 8.46 (m, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 5.91 - 5.70 (m, 1H), 5.47 - 5.16 (m, 2H), 4.61 - 4.37 (m, 2H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -112.24。

**60B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.373$  min ,  $C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_3$ 之計算質量557.2 ,  $m/z$ 實測值558.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IC ,  $5 \mu m$   $4.6 * 250$  mm ; 流動相: MeOH : EtOH : DEA = 50 : 50 : 0.2 , 以1 ml/min ; 溫度:  $30^\circ C$  ;  $R_T = 10.195$  min) 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 - 8.40 (m, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.44(m, 2H), 5.93 - 5.69 (m, 1H), 5.52 - 5.15 (m, 2H), 4.59 - 4.06 (m, 3H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.03 - 2.84 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 9H), 1.25 - 1.05(m, 3H) 。 $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -112.22 。

**化合物61A和61B****化合物61 :**

**(3R,7R)-2-(4-氯-2,3-二氟苯甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0575】 將呈白色固體的化合物**61** ( 320 mg , 由LCMS得到的純度為95% , 76%產率) 根據相同程序使用4-氯-2,3-二氟苯甲酸製備。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.45$  min和1.47 min ,  $C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_3$ 之計算質量557.2 ,  $m/z$ 實測值558.0 $[M+H]^+$  。

**化合物61A和61B :**

**(3R,7R)-2-(4-氯-2,3-二氟苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (61A)** 和 **(3R,7R)-2-(4-氯-2,3-二氟苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (61B)**

【0576】將(3R,7R)-2-(4-氯-2,3-二氟苯甲醯基)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物**61** (320 mg, 97 %純度, 0.316 mmol)藉由手性製備型HPLC (分離方法: 柱: Chiralpak IC, 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH : DEA = 30 : 70 : 0.2, 以60 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**61A** (99.4 mg, 99.4%純度, 33%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**61B** (106.3 mg, 99.5%純度, 35%產率, 99.7%立體純)。

**61A :**

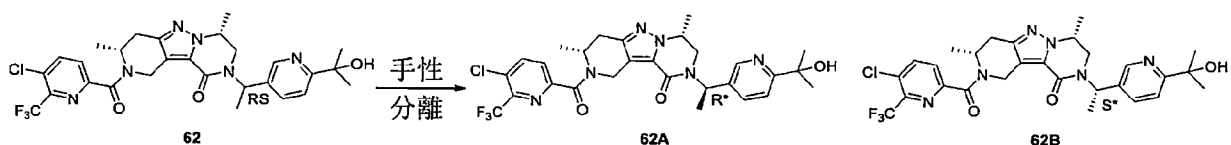
LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.679$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_3$ 之計算質量557.2, m/z實測值558.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IC, 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH : DEA = 30 : 70 : 0.2, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 6.426$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.55 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.89 - 5.48 (m, 1H), 4.79 - 4.54 (m, 2H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.53 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.33 - 1.27 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -136.27。

**61B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.752$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_3$ 之計算質量557.2, m/z實測值558.2  $[M+H]^+$ 。手性分析 (柱: Chiralpak IC, 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm; 流動相: MeOH : EtOH : DEA = 30 : 70 : 0.2, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm;  $R_T = 8.214$  min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.20 - 6.01 (m, 1H), 5.90 - 5.49 (m, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 2H), 4.38 - 4.15 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.57 - 1.54 (m, 9H), 1.33 - 1.18 (m, 3H)。<sup>19</sup>F

NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -136.28。

### 化合物62A和62B



### 化合物62：

**(3R,7R)-2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-9-(1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氢吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0577】 將呈白色固體的化合物**62** (160 mg, 由LCMS得到的純度為85%, 47%產率) 根據相同程序使用5-氯-6-(三氟甲基)吡啶甲酸製備。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.51$  min和1.54 min, C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量590.2, m/z實測值591.0 [M+H]<sup>+</sup>。

### 化合物62A和62B：

**(3R,7R)-2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-9-((R\*)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氢吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (62A)** 和 **(3R,7R)-2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-9-((S\*)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氢吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (62B)**

【0578】 將外消旋**(3R,7R)-2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-9-(1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氢吡啶并[4',3':3,4]吡唑并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮62** (160 mg, 85%純度, 0.230 mmol) 藉由手性製備型HPLC (分離方法: 柱: Chiralpak IC,  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: ACN: IPA: DEA = 90: 10: 0.2, 以60 mL/min; 柱溫: 30°C; 波長: 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**62A** (50.3 mg, 99.9%純度, 37%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**62B** (47.2 mg, 98.0%純度, 34%產率, 99.9%立體純)。

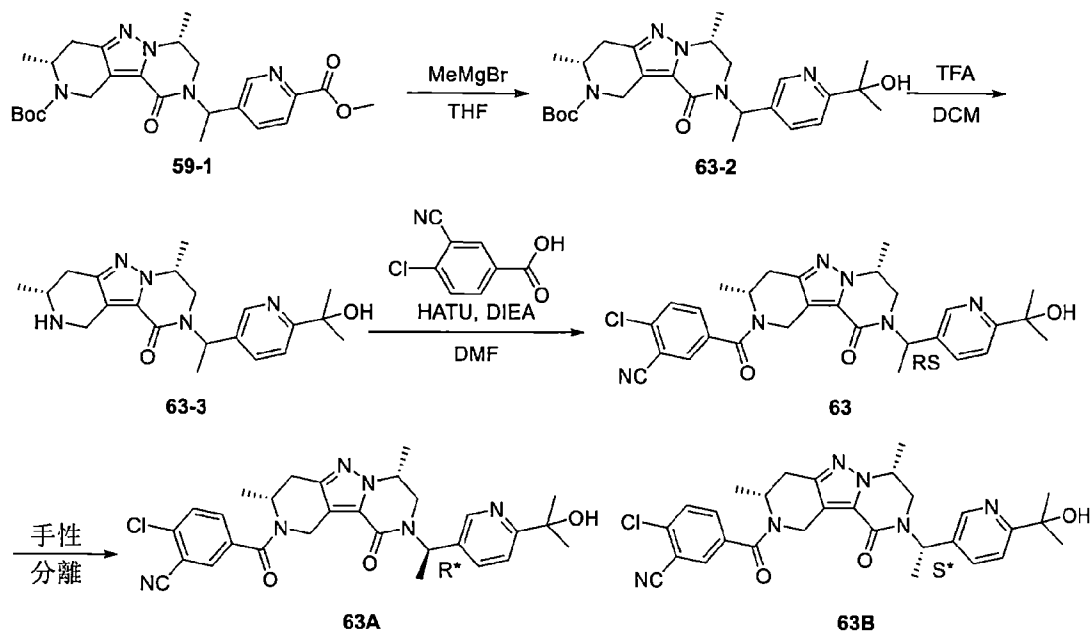
**62A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.932$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2, m/z實測值591.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IC,  $5\ \mu\text{m}$   $4.6 * 250$  mm; 流動相: ACN: IPA: DEA = 90:10:0.2, 以1 mL/min; 溫度:  $30^\circ\text{C}$ ; 波長: 254 nm;  $R_T = 5.251$  min)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 - 8.51 (m, 1H), 8.01 - 7.8 (m, 2H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 6.24 - 6.04 (m, 1H), 5.82 - 5.05 (m, 1H), 4.85 - 4.60 (m, 2H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.31 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 1.55 - 1.52 (m, 6H), 1.40 - 1.23 (m, 6H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.15。

**62B :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.978$  min,  $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_3$ 之計算質量590.2, m/z實測值591.2  $[M+H]^+$ 。手性分析(柱: Chiralpak IC,  $5\ \mu\text{m}$   $4.6 * 250$  mm; 流動相: ACN: IPA: DEA = 90:10:0.2, 以1 mL/min; 溫度:  $30^\circ\text{C}$ ; 波長: 254 nm;  $R_T = 6.710$  min)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 - 8.39 (m, 1H), 8.12 - 7.79 (m, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 1H), 6.29 - 5.99 (m, 1H), 5.85 - 5.10 (m, 1H), 4.89 - 4.57 (m, 2H), 4.43 - 4.21 (m, 2H), 3.44 - 3.06 (m, 3H), 2.81 - 2.56 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 3H), 1.57 - 1.53 (m, 9H), 1.37 - 1.26 (m, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.16。

**化合物63A和63B**



### 中間體63-2：

三級丁基 (3R,7R)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯

【0579】 在 $-78^{\circ}\text{C}$ ，向三級丁基 (3R,7R)-9-(1-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯**59-1** (1.00 g, 90%純度, 1.86 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加在四氫呋喃中之3 M甲基溴化鎂 (6 mL, 18 mmol)。在低於 $-40^{\circ}\text{C}$ 的溫度下攪拌1小時後，將混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 用氯化銨水溶液 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷: 甲醇 = 100:1至40:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (780 mg, 由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為90%，78%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.53$  min,  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$ 之計算質量483.3,  $m/z$ 實測值484.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 中間體63-3：

(3R,7R)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶

**并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

**【0580】** 在0°C，向三級丁基 (3R,7R)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-3,4,7,8,9,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-甲酸酯**63-2** (100 mg, 90%純度, 0.186 mmol) 在二氯甲烷 (1 mL) 中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸 (0.5 mL)。在室溫在氮氣氣氛下攪拌1小時後，將反應混合物在0°C用飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 淬滅並在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體的標題化合物 (380 mg, 由LCMS得到的純度為18%, 96%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.23 \text{ min}$ ,  $C_{21}H_{29}N_5O_2$ 之計算質量383.2,  $m/z$ 實測值384.1  $[M+H]^+$ 。

**化合物63 :**

**2-氯-5-((3R,7R)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈**

**【0581】** 在室溫在氮氣氣氛下，向4-氯-3-氰基苯甲酸 (39 mg, 0.215 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (69 mg, 0.534 mol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(V) (102 mg, 0.268 mmol) 和(3R,7R)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**63-3** (380 mg, 18%純度, 0.178 mmol)。在室溫攪拌過夜後，將混合物用水 (20 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。將合併的有機層用水 (20 mL) 洗滌，經 $Na_2SO_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈 : 水 = 05 %至95%) 純化，以得到呈黃色固體的標題化合物 (70 mg, 由LCMS得到的純度為52%, 37%產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.41 \text{ min}$ ,  $C_{29}H_{31}ClN_6O_3$ 之計算質量546.2,  $m/z$ 實測值547.1  $[M+H]^+$ 。

**化合物63A和63B :**



2-氯-5-((3R,7R)-9-((R\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (63A) 和

2-氯-5-((3R,7R)-9-((S\*)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈 (63B)

【0582】 將2-氯-5-((3R,7R)-9-(1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)苯甲腈之外消旋混合物**63** (70 mg, 52%純度, 0.067 mmol) 藉由手性製備型HPLC (柱: Chiralpak IJ 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: CO<sub>2</sub>: MeOH: DEA = 85 : 15 : 0.3, 以60 g/min; 溫度: 40°C; 波長: 254 nm; 背壓: 100巴) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**63A** (20 mg, 由LCMS得到的純度為99.5%, 55%產率, 100%立體純) 和呈白色固體的標題化合物**63B** (13 mg, 由LCMS得到的純度為98.4%, 35%產率, 99.7%立體純)。

#### 63A :

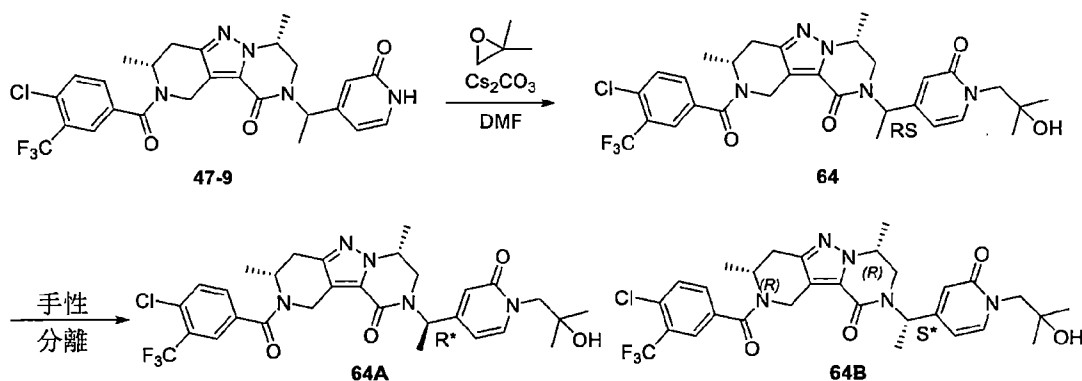
LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.042 min, C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量546.2, m/z實測值547.3 [M+H]<sup>+</sup>。手性HPLC (柱: Chiralpak IJ 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm; 流動相: CO<sub>2</sub>: MeOH: DEA = 85 : 15 : 0.3, 以3 g/min; 溫度: 40°C; 波長: 254 nm; 背壓: 100巴, R<sub>T</sub> = 6.26 min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 3H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 5.91 - 5.70 (m, 1H), 5.54 - 5.39 (m, 1H), 5.28 - 5.14 (m, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20 - 1.06 (m, 3H)。

#### 63B :

LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.072 min, C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之計算質量546.2, m/z實測值547.3

[M+H]<sup>+</sup>。手性HPLC (柱: Chiralpak IJ 5 μm 30 \* 250 mm; 流動相: CO<sub>2</sub>: MeOH: DEA = 85:15:0.3, 以3 g/min; 溫度: 40°C; 波長: 254 nm; 背壓: 100巴, R<sub>T</sub> = 7.73 min)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 3H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 5.91 - 5.71 (m, 1H), 5.51 - 5.40 (m, 1H), 5.27 - 5.13 (m, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 3H), 1.47 - 1.37 (m, 9H), 1.21 - 1.09 (m, 3H)。

### 化合物64A和64B



### 化合物64:

(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮

【0583】在室溫，向(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮47-9 (160 mg, 57%純度, 0.166 mmol) 在N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中之溶液中添加碳酸銫 (500 mg, 1.53 mmol) 和2,2-二甲基環氧乙烷 (35 mg, 0.485 mmol)。在120°C攪拌8小時後，將反應混合物用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取兩次。將合併的有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，

經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由C18柱 (乙腈 : 水 = 45 %至55 %) 純化, 以得到呈黃色油狀物的標題化合物 (110 mg, 86 %純度, 91.7 %產率)。  
 LC-MS (ESI) :  $R_T = 1.44 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_4$ 之計算質量619.2,  $m/z$ 實測值620.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物64A和64B :

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((R\*)-1-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (64A) 和**

**(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-((S\*)-1-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (64B)**

【0584】 將(3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-9-(1-(1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-4-基)乙基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋物**64** (110 mg, 86%純度, 0.253 mmol) 藉由手性製備型 (柱 : Chiralpak IB N-5  $5 \mu\text{m}$  30 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 90 : 10 , 以60 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm) 分離, 以得到呈白色固體的標題化合物**64A** (21.2 mg, 99.5%純度, 22.2%產率, 99.8%立體純) 和**64B** (39.9 mg, 99.0%純度, 24.6%產率, 99.4%立體純)。

**64A :**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.240 \text{ min}$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_4$ 之計算質量619.2,  $m/z$ 實測值620.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性HPLC (柱 : Chiralpak IB N-5  $5 \mu\text{m}$  4.6 \* 250 mm ; 流動相 : ACN : IPA = 90 : 10 , 以1 mL/min ; 溫度 : 30°C ; 波長 : 254 nm,  $R_T = 4.713 \text{ min}$ )。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.26 - 6.13 (m, 1H), 5.94 - 5.35 (m, 2H), 4.88 - 4.24 (m, 3H), 4.06 - 3.97

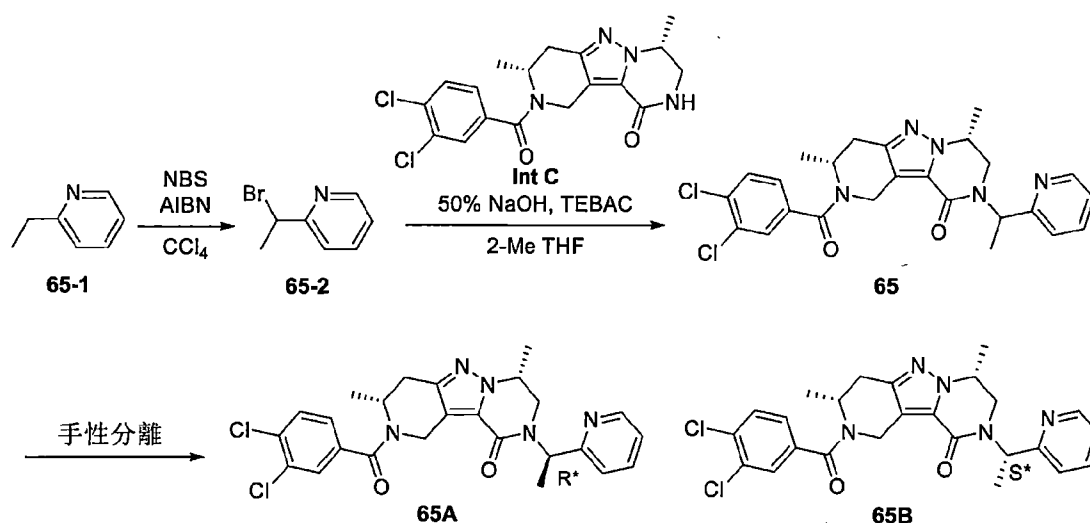
(m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ - 62.81。

#### 64B :

LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 3.849 min, C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>之計算質量619.2, m/z實測值620.2 [M+H]<sup>+</sup>。手性HPLC (柱: Chiralpak IB N-5 5 μm 4.6 \* 250 mm; 流動相: ACN:IPA = 90:10, 以1 mL/min; 溫度: 30°C; 波長: 254 nm, R<sub>T</sub> = 5.374 min)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.26 - 6.05 (m, 1H), 5.96 - 5.36 (m, 2H), 4.93 - 4.21 (m, 3H), 4.06 - 3.83 (m, 3H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 3.22 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ - 62.78。

#### 化合物65A和65B



#### 中間體65-2 :

#### 2-(1-溴乙基)吡啶

【0585】 向2-乙基吡啶65-1 (2.0 g, 18.7 mmol) 在四氯化碳 (50 mL) 中

之溶液中添加N-溴代琥珀醯亞胺 (3.7 g, 20.8 mmol) 和2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (306 mg, 1.86 mmol)。在90°C攪拌1小時後，將反應混合物過濾。將濾液用鹽水 (100 mL) 洗滌兩次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 100:1) 純化，以得到呈紅色油狀物的標題化合物 (3.4 g, 由<sup>1</sup>H NMR得到的純度為90%，88%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 - 8.57 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.23 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物65：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮**

【0586】 在室溫，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮Int C (300 mg, 90%純度, 0.687 mmol) 和2-(1-溴乙基)吡啶65-2 (213 mg, 90%純度, 1.03 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中緩慢添加在水中之50% wt. 氫氧化鈉 (3 mL) 和苄基三乙基氯化銨 (50 mg, 0.220 mmol)。在室溫攪拌5小時後，向混合物中添加水 (80 mL) 並用乙酸乙酯 (80 mL) 萃取三次。將合併的有機層用鹽水 (80 mL) 洗滌並濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (350 mg, 由LCMS得到的純度為97%，99%產率)。LC-MS (ESI) : R<sub>T</sub> = 1.55 min, C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>之計算質量497.1, m/z 實測值498.0 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物65A和65B：

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((R\*)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (65A) 和**

**(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-((S\*)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,**

**4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮 (65B)**

【0587】將(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**65** (400 mg, 97%純度, 0.778 mmol) 藉由手性製備型HPLC分離條件：(柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 30 \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 90：10，以25 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**65A** (152 mg, 99.7%純度, 39%產率, 100%立體純) 和**65B** (150 mg, 99.6%純度, 38%產率, 99.9%立體純)。

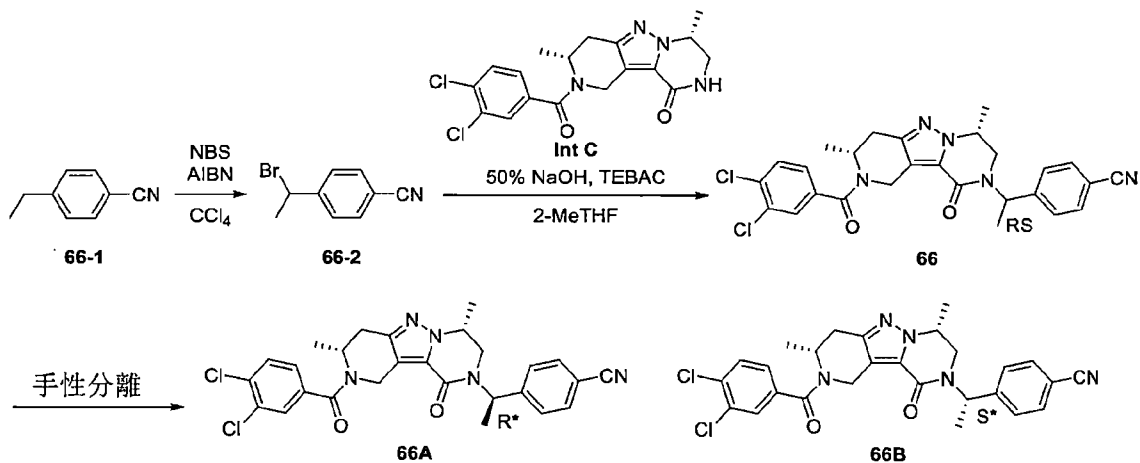
**65A：**

LC-MS (ESI)： $R_T = 3.354$  min,  $C_{25}H_{25}Cl_2N_5O_2$ 之計算質量497.1,  $m/z$ 實測值498.1  $[M+H]^+$ 。手性HPLC (柱：柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 90：10，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T = 7.724$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 - 8.52 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 3H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 5.94 - 5.69 (m, 1H), 5.52 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 2H), 4.25 - 4.04 (m, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 3H), 1.22 - 1.04 (m, 6H)。

**65B：**

LC-MS (ESI)： $R_T = 3.331$  min,  $C_{25}H_{25}Cl_2N_5O_2$ 之計算質量497.1,  $m/z$ 實測值498.1  $[M+H]^+$ 。手性HPLC (柱：柱：Chiralpak IC 5  $\mu$ m 4.6 \* 250 mm；流動相：ACN：IPA = 90：10，以1 mL/min；溫度：30°C；波長：254 nm,  $R_T = 9.092$  min)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 - 8.52 (m, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.45 - 7.27 (m, 3H), 5.94 - 5.70 (m, 1H), 5.51 - 5.14 (m, 1H), 4.61 - 4.33 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 - 1.06 (m, 3H)。

## 化合物66A和66B



## 中間體66-2：

## 4-(1-溴乙基)苯甲腈

【0588】向4-乙基苯甲腈**66-1** (2.0 g, 18.7 mmol) 在四氯化碳 (50 mL) 中之溶液中添加N-溴代琥珀醯亞胺 (3.7 g, 20.8 mmol) 和2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (306 mg, 1.86 mmol)。在90°C攪拌1小時後，將反應混合物過濾。將濾液用鹽水 (100 mL) 洗滌兩次，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 100:1) 純化，以得到呈紅色油狀物的標題化合物 (3.4 g, 由 $^1\text{H}$  NMR得到的純度為63%，62%產率)。

## 化合物66：

## 4-(1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-9(2H)-基)乙基)苯甲腈

【0589】在0°C，向(3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啉-10(7H)-酮Int C (200 mg, 90%純度, 0.422 mmol)、4-(1-溴乙基)苯甲腈**66-2** (210 mg, 63%純度, 0.499 mmol) 和N-苄基-N,N-二乙基乙烷氯化銨 (15 mg, 0.066 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加50% wt.氫氧化鈉溶液 (1 mL)。在室溫攪拌8小時後，將反應混合物用

水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取兩次。將合併的有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (固體) 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗品，將其藉由矽膠柱層析法 (二氯甲烷：甲醇 = 1 : 0至20 : 1) 純化，以得到呈白色固體的標題化合物 (200 mg，由LCMS得到的純度為77%，45%的產率)。LC-MS (ESI) :  $R_T = 2.33 \text{ min}$ ， $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 之計算質量521.1， $m/z$ 實測值522.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**化合物66A和66B：**

**4-((R\*)-1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯甲腈 (66A) 和**

**4-((S\*)-1-((3R,7R)-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-3,7-二甲基-10-側氧基-1,3,4,7,8,10-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-9(2H)-基)乙基)苯甲腈 (66B)**

**【0590】** 將 (3R,7R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-9-(1-(2-((S)-2-甲基咪啉代)嘧啶-5-基)乙基)-1,2,3,4,8,9-六氫吡啶并[4',3':3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶-10(7H)-酮之外消旋混合物**66** (200 mg，77%純度，0.241 mmol) 藉由手性HPLC (柱：Chiralpak IG 5  $\mu\text{m}$  20 \* 250 mm；流動相： $\text{CO}_2$  : IPA = 50 : 50，以25 mL/min；柱溫：40°C；波長：230 nm，背壓：97巴) 分離，以得到呈白色固體的標題化合物**66A** (75 mg，38%產率，由LCMS得到的純度為99.9%，100%立體純) 和**66B** (65 mg，33%產率，由LCMS得到的純度為99.2%，100%立體純)。

**66A：**

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.781 \text{ min}$ ， $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 之計算質量521.1， $m/z$ 實測值522.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性HPLC (柱：Chiralpak IG 5  $\mu\text{m}$  20 \* 250 mm；流動相： $\text{CO}_2$  : IPA = 50 : 50，以25 mL/min；柱溫：40°C；波長：230 nm，背壓：97巴， $R_T = 7.24 \text{ min}$ )。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 5.94 - 5.72 (m, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 1H), 4.62 - 4.36 (m, 2H), 4.27 - 4.06 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.08 (br, s, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.63



- 2.54 (m, 1H), 1.66 - 1.45 (m, 3H), 1.30 - 1.05 (m, 6H)。

#### 66B :

LC-MS (ESI) :  $R_T = 3.800$  min,  $C_{27}H_{25}Cl_2N_5O_2$ 之計算質量521.1,  $m/z$ 實測值522.0  $[M+H]^+$ 。手性HPLC (柱: Chiralpak IG 5  $\mu$ m 20 \* 250 mm; 流動相:  $CO_2$ : IPA = 50 : 50, 以25 mL/min; 柱溫: 40°C; 波長: 230 nm, 背壓: 97巴,  $R_T = 11.64$  min)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.88 - 7.71 (m, 4H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.09 - 5.69 (m, 1H), 5.55 - 5.17 (m, 1H), 4.60 - 4.04 (m, 3H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 - 1.08 (m, 3H)。

#### 生物學實例

##### 具有式 (I) 之化合物之抗HBV活性

##### 程序

【0591】 使用 HepG2.117 細胞系來測定抗 HBV 活性，該細胞系係一種穩定的、誘導 HBV 產生的細胞系，其在去氧羥四環素缺乏（四環素關閉（Tet-off）系統）下複製 HBV。HepG2 細胞系可從 ATCCR 之編號 HB-8065 獲得。HepG2 細胞系之轉染可為如 Sun 和 Nassal 在 2006, Journal of Hepatology [肝臟病學雜誌] 45 (2006) 636-645 「Stable HepG2- and Huh7-based human hepatoma cell lines for efficient regulated expression of infectious hepatitis B virus [穩定的基於 HepG2 和 Huh7 的人肝癌細胞系用於有效調節感染性 B 型肝炎病毒之表現]」中所描述的。

【0592】 對於抗病毒測定，誘導 HBV 複製，隨後用一系列稀釋的化合物在 96 孔板中進行處理。處理 3 天之後，藉由使用即時 PCR 和 HBV 特異引物集和探針進行胞內 HBV DNA 之定量來確定抗病毒活性。

正向引物	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA	SEQ ID.
		No: 1

反向引物	GACAAACGGGCAACATACCTT	SEQ ID.No: 2
Taqman 探針	CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC_FAM-BHQ1	SEQ ID.No: 3

【0593】該等化合物之細胞毒性係使用 HepG2 或 HepG2.117 細胞進行測試的，將該等細胞在化合物存在下孵育 3 或 4 天。使用珀金埃爾默公司 (PERKIN ELMER) 之 ATPlite 發光測定系統評估細胞之活力。

### 具有式 (I) 之化合物之人肝微粒體穩定性 $t_{1/2}$ (min)

#### 程序

【0594】將混合的人肝微粒體 (0.5 mg/mL) 與 1  $\mu$ M 測試化合物或對照化合物 (維拉帕米、華法林和西立伐他汀) 在含有 1 mM  $MgCl_2$  的 0.1M 磷酸鹽緩衝液 (pH 7.4) 中在 37°C 預孵育。DMSO 和乙腈之最終濃度分別為 0.05% 和 0.2%。每種化合物之所有孵育均單獨進行。添加 NADPH 以活化反應，其中最終濃度為 1 mM，最終孵育體積為 400  $\mu$ L。

【0595】在 6 個時間點 (0、5、10、20、40 和 60 min)，藉由將 50  $\mu$ L 的孵育混合物移入含有 1:3 (v:v) 乙腈的板中來停止反應。將板在 4°C 以 3000 rpm 離心 10 min 以使蛋白質沈澱。在蛋白質沈澱之後，將樣本上清液合併在包含多達 8 種化合物之盒中。添加內標 (1:1 的上清液與內標溶液) 並使用標準 LC-MS 條件分析樣本。

【0596】從  $\ln$  峰面積比 (化合物峰面積/內標峰面積) 對時間的曲線圖，確定出跑道之梯度。隨後，使用以下等式計算半衰期：

消除速率常數 (k) = (-梯度)

半衰期 ( $t_{1/2}$ ) (min) = 0.693/k

#### 結果

N.A.= 不可得

CC50 值：孵育 3 天，除非標有\* (\* = 孵育 4 天)

[表 4]

化合物編號	EC50 ( $\mu\text{M}$ , 平均值)	CC50 ( $\mu\text{M}$ , 平均值)	HLM代謝 $t_{1/2}$ (min)
1C	0.044	> 50.0	> 180
1D	0.021	> 50.0	> 180
2A	0.099	> 50.0	> 180
2B	0.015	> 50.0	138
3A	0.068	33.7	N.A.
3B	0.023	16.4	133
4A	0.28	> 50	> 180
4B	0.057	> 50.0	> 180
5A	0.087	> 50	N.A.
5B	0.017	28.4	125
6A	0.086	> 50	70.7
6B	0.065	> 50.0	> 180
7A	0.52	44.8	> 180
7B	0.048	16.9	> 180
8A	0.024	20.1	> 180
8B	0.009	18.7	> 180
9A	0.022	> 50	50.4
9B	0.02	> 50.0	110

10B	0.087	> 50.0	> 180
11A	0.039	> 50.0	> 180
11B	0.032	> 50.0	> 180
12A	0.6	> 50.0	> 180
12B	0.068	> 50.0	> 180
1A	0.21	> 50.0	14.1
1B	1.49	> 50.0	36.7
13A	0.037	> 50	113
13B	0.091	> 50	129
14A	0.012	> 50	82
14B	0.015	> 50	70.1
15A	0.063	> 50	> 180
15B	0.019	> 50	> 180
16A	0.061	> 50	> 180
16B	0.059	> 50	> 180
17A	0.077	> 50	174
17B	0.026	> 50	95.7
18A	0.084	> 50	> 180
18B	0.031	> 50	> 180
18C	0.03	> 50	> 180
18D	0.024	> 50	> 180
19A	0.026	> 50	> 180
19B	0.015	> 50	> 180

19C	0.011	> 50	> 180
19D	0.011	> 50	> 180
20A	0.041	> 50	> 180
20B	0.089	> 50	156
20C	0.016	> 50	61.5
20D	0.032	> 50	88.1
21A	0.035	> 50	58.8
21B	0.012	> 50	150
22A	0.034	> 50	81.1
22B	0.02	> 50	128
23A	0.066	32.1	113
23B	0.24	49.3	> 180
24A	0.038	> 50	> 180
24B	0.02	> 50	> 180
25A	0.23	> 50	> 180
25B	0.017	> 50	89.3
26A	0.14	> 50	82.9
26B	0.020	> 50	67.8
27A	0.24	> 50	> 180
27B	0.018	> 50	83.3
28A	0.012	> 50	50.1
28B	0.011	> 50	142
29A	0.74	> 50	102

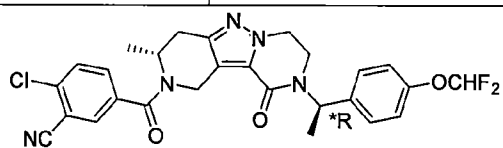
29B	0.81	> 50	> 180
29C	0.051	> 50	86.1
29D	0.059	> 50	74.8
30A	0.14	> 50	29.7
30B	0.074	> 50	18.9
30C	0.31	> 50	41.1
30D	0.047	> 50	15.3
31A	0.051	31.5	114
31B	0.019	22.7	127
32A	0.016	> 50	101
32B	0.088	> 50	134
33A	0.036	> 50	> 180
33B	0.043	> 50	> 180
34A	0.63	> 50	> 180
34B	0.052	34.9	> 180
35A	0.20	> 50	47
35B	0.01	> 50	> 180
36A	0.64	> 50	> 180
36B	0.029	> 50	> 180
37A	0.15	> 50	> 180
37B	0.041	> 50	53.5
38A	0.06	47	60.8
38B	0.012	28.4	38.5

39A	0.13	> 50	95.2
39B	0.035	> 25	> 180
40A	0.054	22	> 180
40B	0.26	22.9	> 180
41A	0.076	> 50	> 180
41B	0.014	> 50	99.1
42A	0.12	> 50	> 180
42B	0.06	> 50	> 180
43A	0.31	> 50	> 180
43B	0.065	> 50	> 180
44A	0.22	> 50	> 180
44B	0.065	> 50	133
45A	0.57	> 50	> 180
45B	0.027	> 50	> 180
46A	0.31	> 50	> 180
46B	0.031	> 50	> 180
47A	0.068	> 50	53.3
47B	0.016	> 50	144
48A	0.052	22.1	133
48B	0.028	11.5	99.5
49A	0.041	> 50	79.2
49B	0.013	> 50	> 180
50A	0.066	12.5	> 180

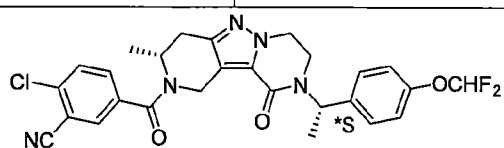
50B	0.024	10.2	> 180
51A	0.06	> 50	> 180
51B	0.028	> 50	> 180
52A	0.12	> 50	88.8
52B	0.016	> 50	> 180
53A	0.24	> 50	111
53B	0.01	> 50	70.9
54A	0.16	> 50	77.2
54B	0.01	> 50	117
55A	0.051	> 50	> 180
55B	0.06	> 50	> 180
56A	0.29	> 50	> 180
56B	0.084	> 50	91.6
57A	> 2.5	> 50	> 180
57B	0.65	> 50	101
58A	> 2.5	> 50	> 180
58B	0.19	> 50	> 180
59A	0.51	> 50	> 180
59B	0.055	> 50	> 180
60A	0.30	> 50	> 180
60B	0.052	> 50	> 180
61A	2.34	> 50	> 180
61B	0.3	> 50	135



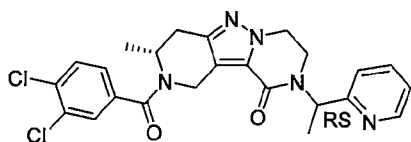
62A	0.61	> 50	> 180
62B	0.068	> 50	124
63A	0.38	> 50	> 180
63B	0.052	> 50	> 180
64A	0.039	> 50	109
64B	0.085	> 50	> 180
65A	0.034	> 50	152
65B	0.046	> 50	121
66A	0.037	> 26.2	> 180
66B	0.017	19.1	> 180
Ref 1	0.095	> 12.5	35
Ref 2	0.03	> 50	37.8
Ref 3	0.072	> 50	6.6
Ref 4	0.076	> 50	13.5
Ref 5	0.022	> 50	7.9



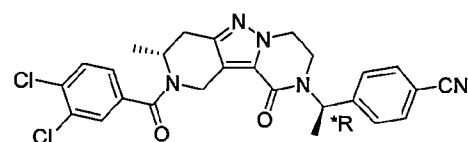
Ref 1



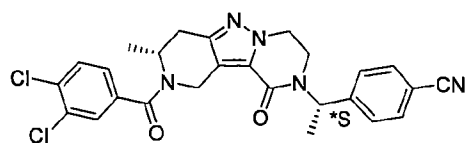
Ref 2



Ref 3



Ref 4



Ref 5

**【0597】** Ref 1、Ref 2、Ref 3、Ref 4和Ref 5可以根據WO 2020/243135之程序製備。

**【0598】** 根據實驗結果，可以看出本發明化合物顯示出改善的人肝微粒體穩定性以及適度的抗HBV活性。與對比化合物（例如，1A和1B，以及參考化合物1和2及3-5）相比，本發明化合物之半衰期（ $t_{1/2}$ ）顯著增加，這表明人體代謝穩定性得到顯著改善。

**【0599】** 所揭露的主題不被本文所述之具體實施方式和實例限於一定的範圍。實際上，從前述說明和附圖，除了所述之那些以外的本揭露之不同修改對於熟悉該項技術者而言將是顯而易見的。此類修改旨在落入所附申請專利範圍之範圍內。

**【0600】** 本文引用的所有參考文獻（例如，公開物或專利或專利申請）藉由引用以其全文併入本文，並且出於所有目的其程度正如將每個單獨的參考文獻（例如公開物或專利或專利申請）具體地且單獨地指明出於所有目的藉由引用以其全文併入。其他實施方式在以下申請專利範圍內。

#### **【符號說明】**

**【0601】** 無

#### **【生物材料寄存】**

**【0602】** 無

## 序列表

<110> 愛爾蘭商健生科學愛爾蘭無限公司(Janssen Sciences Ireland Unlimited Company)

<120> 稠合雜環衍生物(二)

<130> P2022TC2010

<160> 3

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 正向引物

<400> 1

gtgtctgcgg cgttttatca

20

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 反向引物

<400> 2

gacaaacggg caacatacct t

21

<210> 3

<211> 28

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Taqman 探針

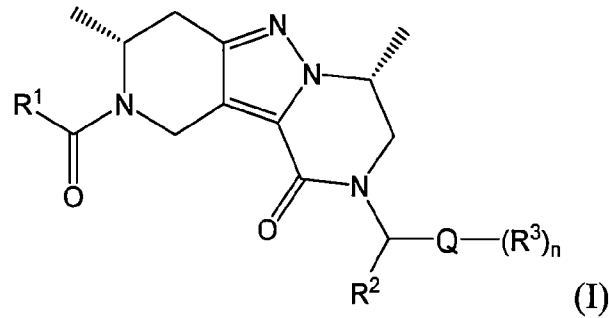
<400> 3

cctctkcatc ctgctgctat gcctcatc

28

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 之化合物，



或其立體異構形式或互變異構形式，其中

$R^1$  選自由苯基、5員雜芳基和6員雜芳基組成之群組，其各自被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCHF_2$ 和 $OCF_3$ 組成之群組；

$R^2$  選自由H、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基 $OC_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基和 $CON(R_S)_2$ 組成之群組；

Q表示選自由苯基、5員雜芳基和6員雜芳基組成之群組之環；

n表示0、1、2或3；

每個 $R^3$ 獨立地表示選自由以下組成之群組之取代基： $CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、4-8員雜環基、鹵代、 $O-C_{3-6}$ 環烷基、 $-CON(R_S)_2$ 、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SON(R_S)_2$ 、 $SO_2N(R_S)_2$ 、 $SO(C_{1-6}$ 烷基) $NR_S$ 、 $CON(R_S)_2$ 、側氧基和 $N(R_S)_2$ ， $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、4-8員雜環基、 $O-C_{3-6}$ 環烷基、 $-CON(R_S)_2$ 、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SON(R_S)_2$ 、 $SO_2N(R_S)_2$ 、 $SO(C_{1-6}$ 烷基) $NR_S$ 、 $CON(R_S)_2$ 和 $N(R_S)_2$ 中之每一個視需要地被1、2、3、4或5個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、羥基、 $C_{1-6}$ 烷基和側氧基組成之群組；

$R_S$ 各自獨立地選自由H、 $C_{1-6}$ 烷基、CN、 $SOC_{1-6}$ 烷基、 $SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SO_2OH$ 、

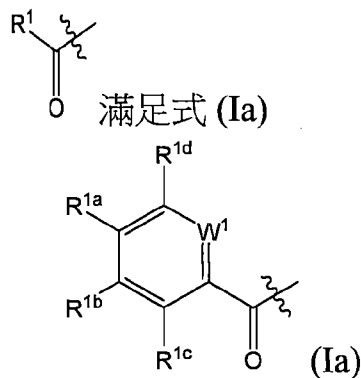
C<sub>3-6</sub>環烷基組成之群組；

或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物。

【請求項2】如請求項1所述之化合物，其中R<sup>1</sup>係選自由苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基和吡嗪基組成之群組之環，其各自被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCHF<sub>2</sub>和OCF<sub>3</sub>組成之群組。

【請求項3】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中R<sup>1</sup>係苯基或吡啶基，其被1、2或3個取代基取代，所述取代基中之每一個獨立地選自由鹵代、CN和CF<sub>3</sub>組成之群組。

【請求項4】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中式(I)中之結構單元



其中R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>各自獨立地選自由氫、鹵代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCHF<sub>2</sub>和OCF<sub>3</sub>組成之群組；

W<sup>1</sup>係N或CH；

其中R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>中之至少一個不是氫。

【請求項5】如請求項4所述之化合物，其中

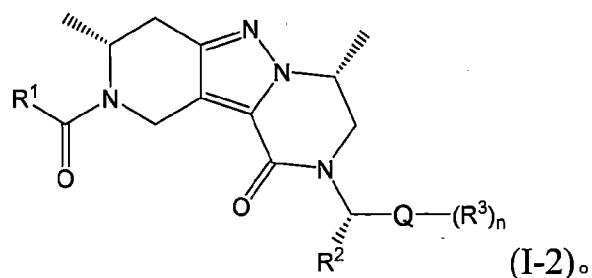
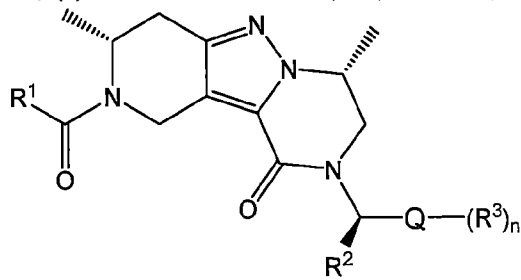
R<sup>1a</sup>係鹵代；R<sup>1b</sup>和R<sup>1d</sup>各自獨立地選自由氫、鹵代、氰基和CF<sub>3</sub>組成之群組；並且R<sup>1c</sup>係氫或鹵代。

【請求項6】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中

R<sup>2</sup>選自由CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基OC<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基和CON(R<sub>S</sub>)<sub>2</sub>

組成之群組；並且

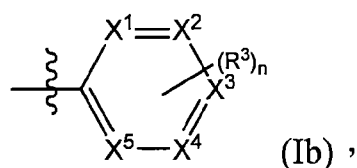
式 (I) 之結構具有式 (I-1) 或式 (I-2)



【請求項7】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 $R^2$ 係甲基或 $CONHCH_3$ 。

【請求項8】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中Q係選自由苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、吡啶基和嘔二啶基組成之群組之環。

【請求項9】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中式 (I) 中之結構單元  $\text{---}\frac{\zeta}{\xi}\text{---}Q\text{---}(R^3)_n$  滿足式 (Ib)

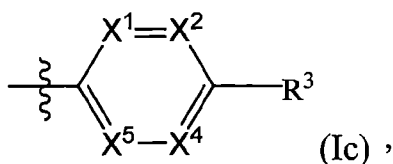


其中

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 均係CH；或者

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 中之一或兩個係N，並且其餘係CH。

【請求項10】如請求項9所述之化合物，其中式 (I) 中之結構單元  $\text{---}\frac{\zeta}{\xi}\text{---}Q\text{---}(R^3)_n$  滿足式 (Ic)



其中

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 均係CH；

$X^2$ 係N，並且 $X^1$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 係CH；或者

$X^1$ 係N，並且 $X^2$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 係CH。

【請求項11】如請求項9所述之化合物，其中

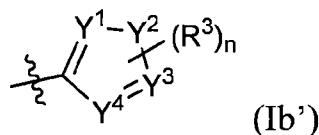
$X^1$ 和 $X^2$ 均係N，並且 $X^4$ 和 $X^5$ 係CH；

$X^2$ 和 $X^4$ 均係N，並且 $X^1$ 和 $X^5$ 係CH；

$X^1$ 和 $X^4$ 均係N，並且 $X^2$ 和 $X^5$ 係CH；或者

$X^1$ 和 $X^5$ 均係N，並且 $X^2$ 和 $X^4$ 係CH。

【請求項12】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中式(I)中之結構單元 $\frac{2}{3}Q-(R^3)_n$ 滿足式(Ib')



其中 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中之一個、兩個或三個係N或NH或O，並且其餘係CH。

【請求項13】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中

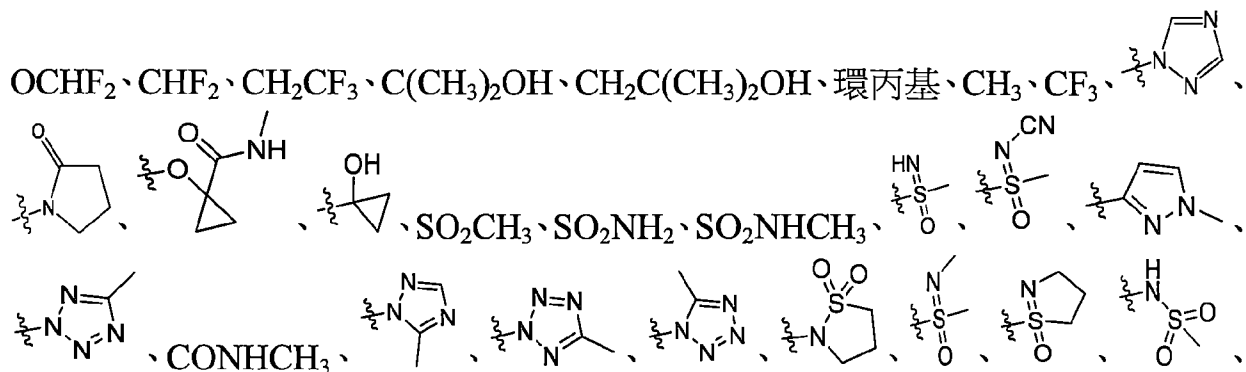
$Y^1$ 和 $Y^2$ 係N或NH，並且 $Y^3$ 和 $Y^4$ 係CH；或者

$Y^1$ 和 $Y^2$ 係N或NH， $Y^4$ 係O，並且 $Y^3$ 係CH。

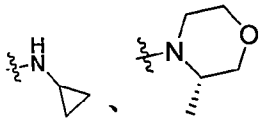
【請求項14】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中鹵代係F、Cl或Br。

【請求項15】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中n係1、2或3。

【請求項16】如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 $R^3$ 獨立地選自由



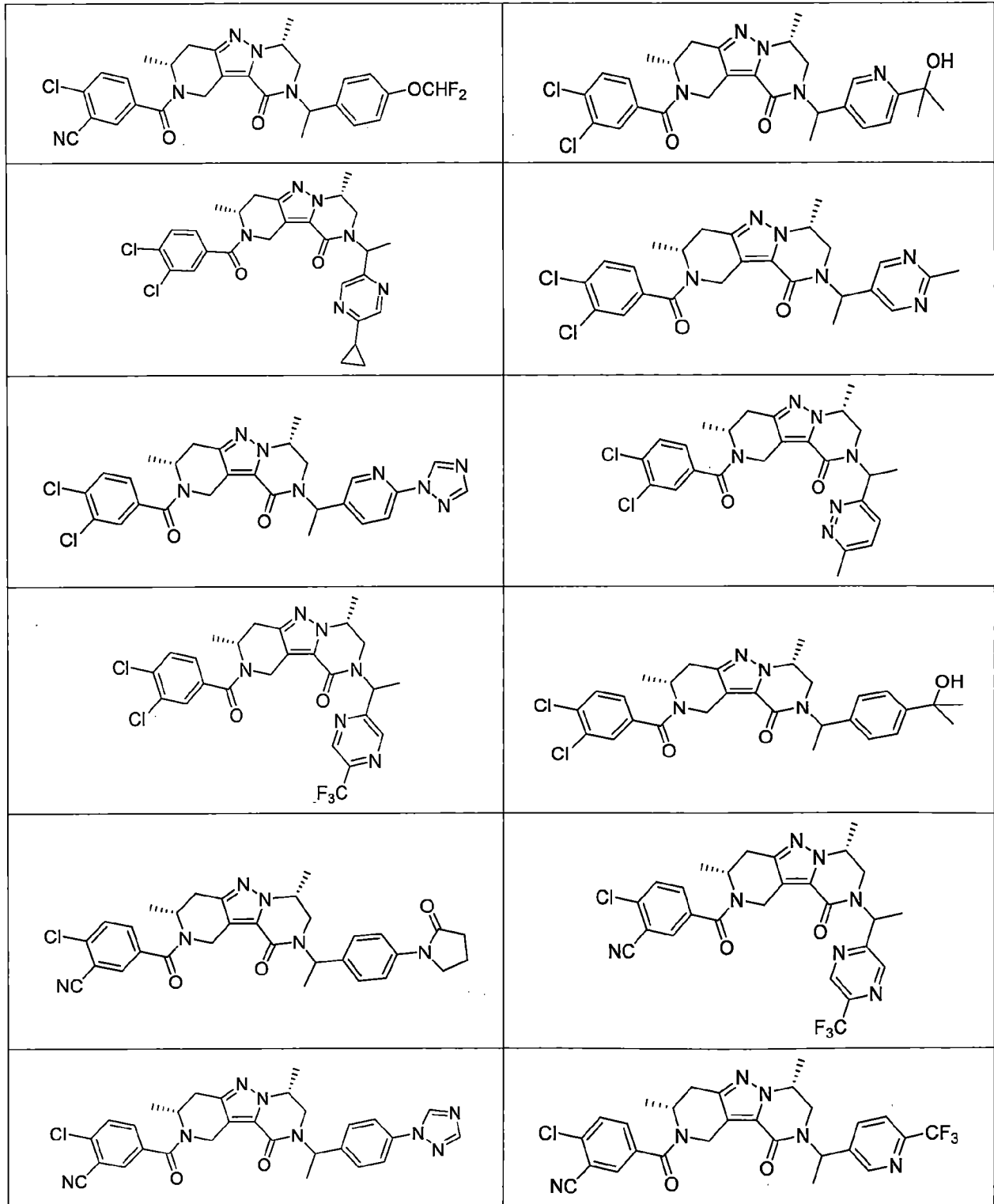


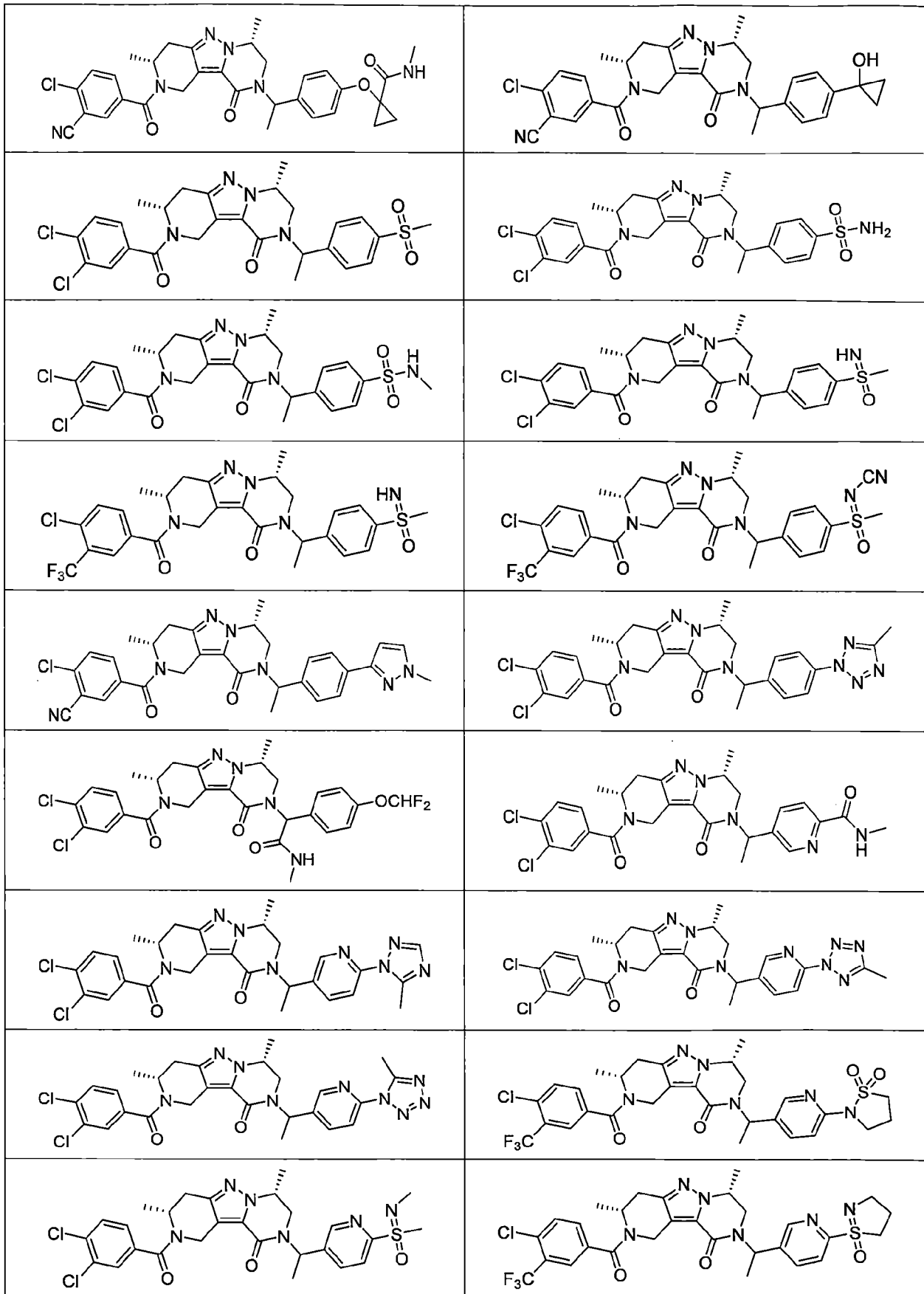


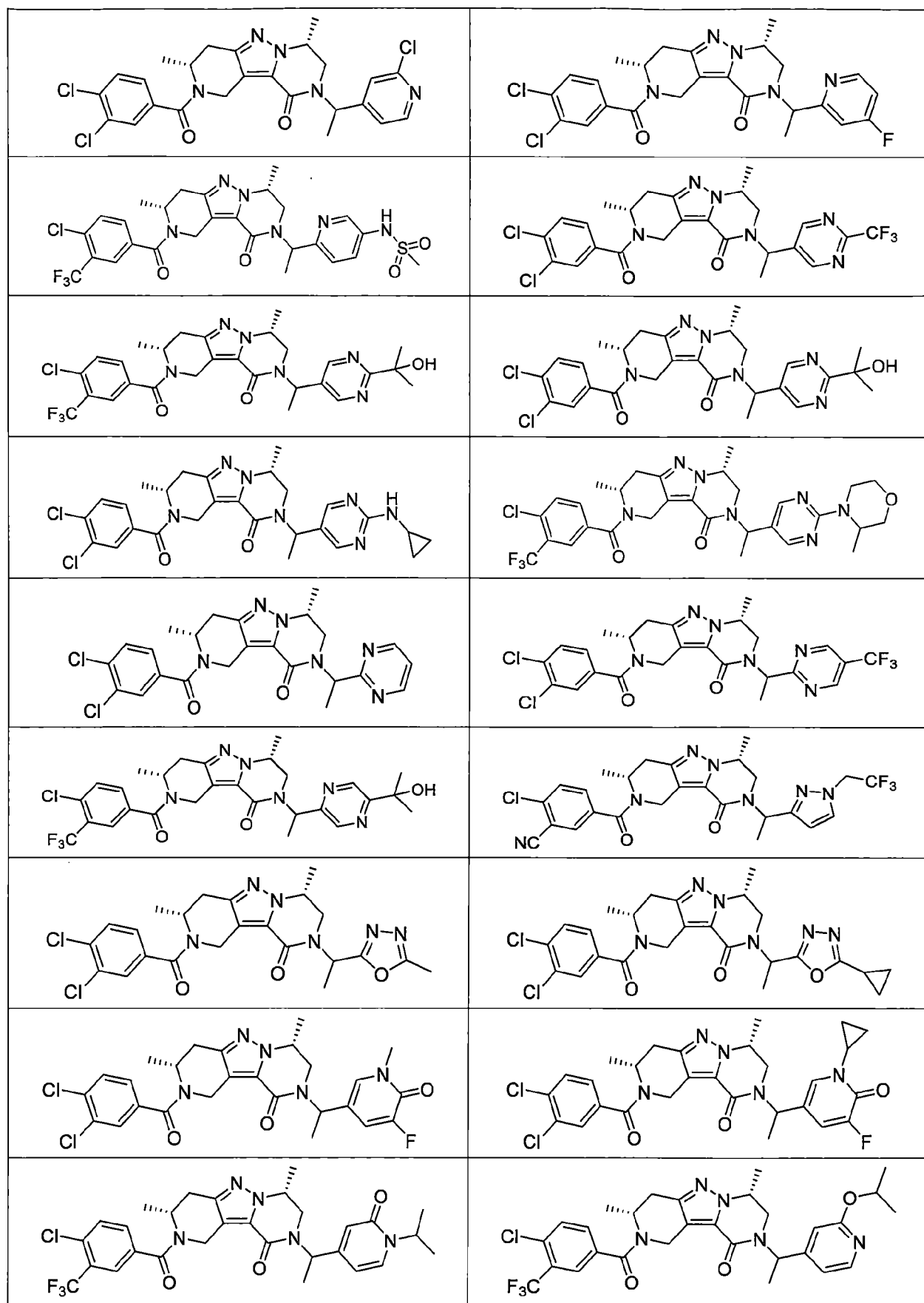
、鹵代、側氧基、異丙基、O-異丙基和CN組成之群組。

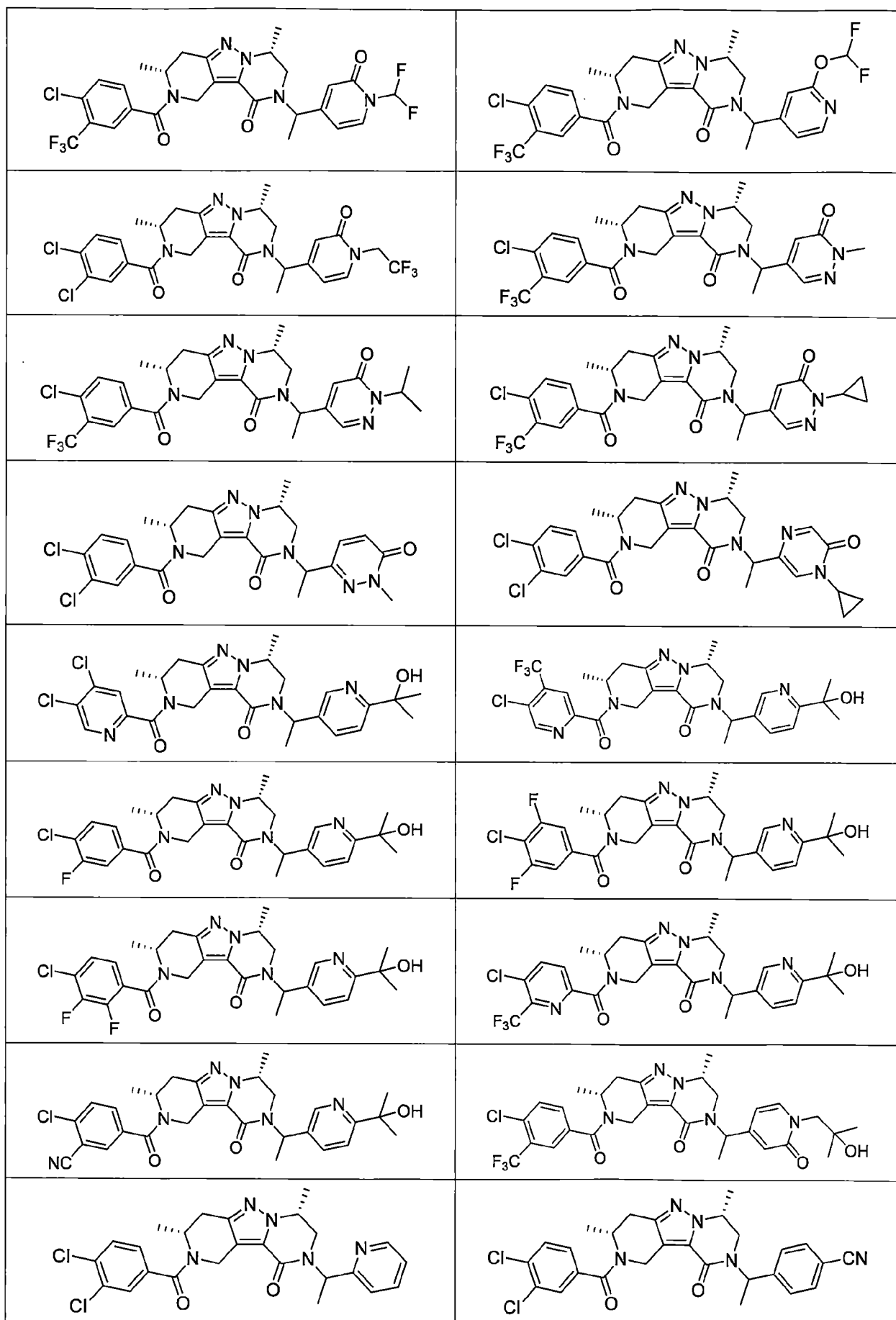
【請求項17】 一種化合物，其選自由以下化合物、

或其立體異構形式或互變異構形式組成之群組：





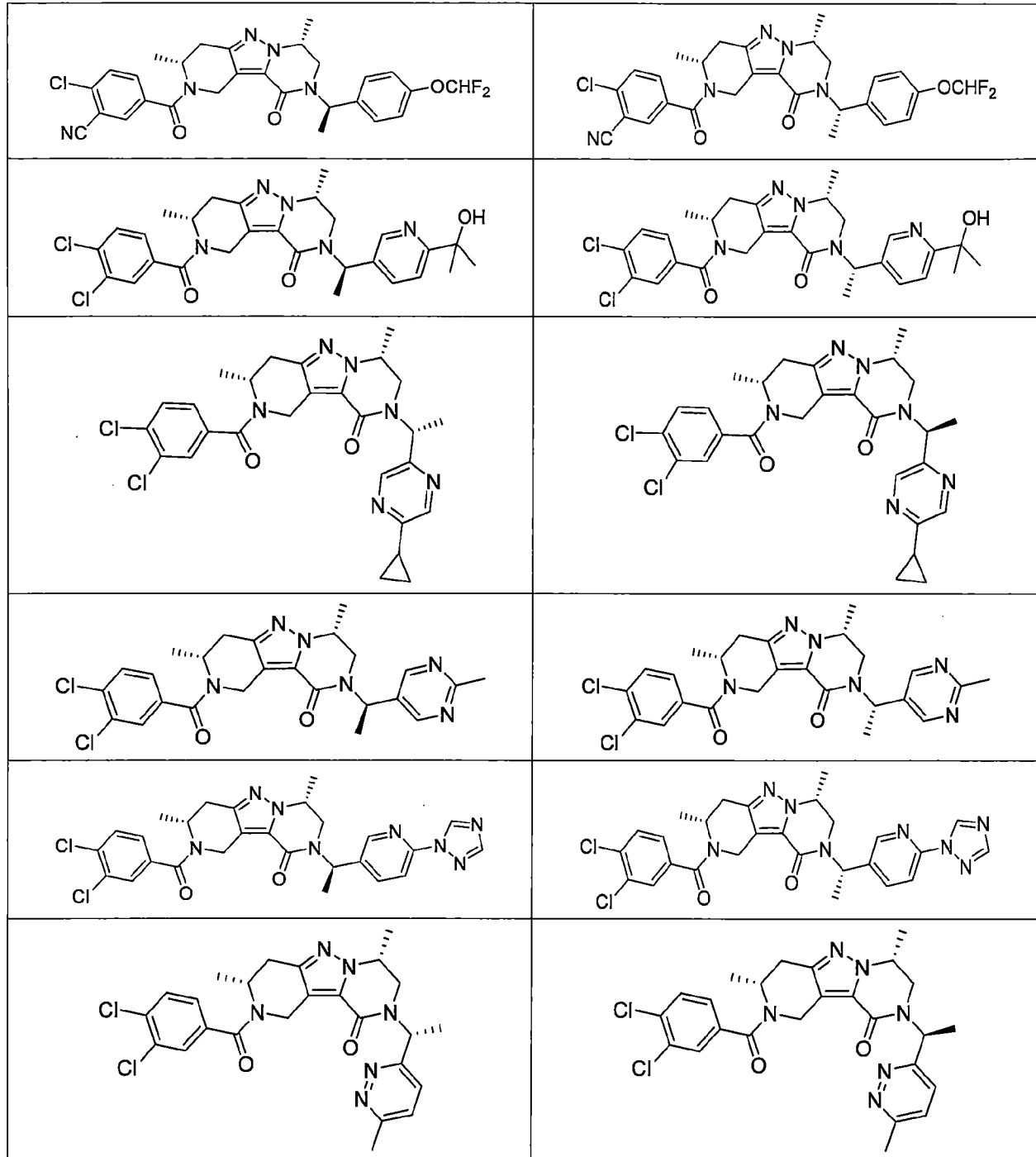


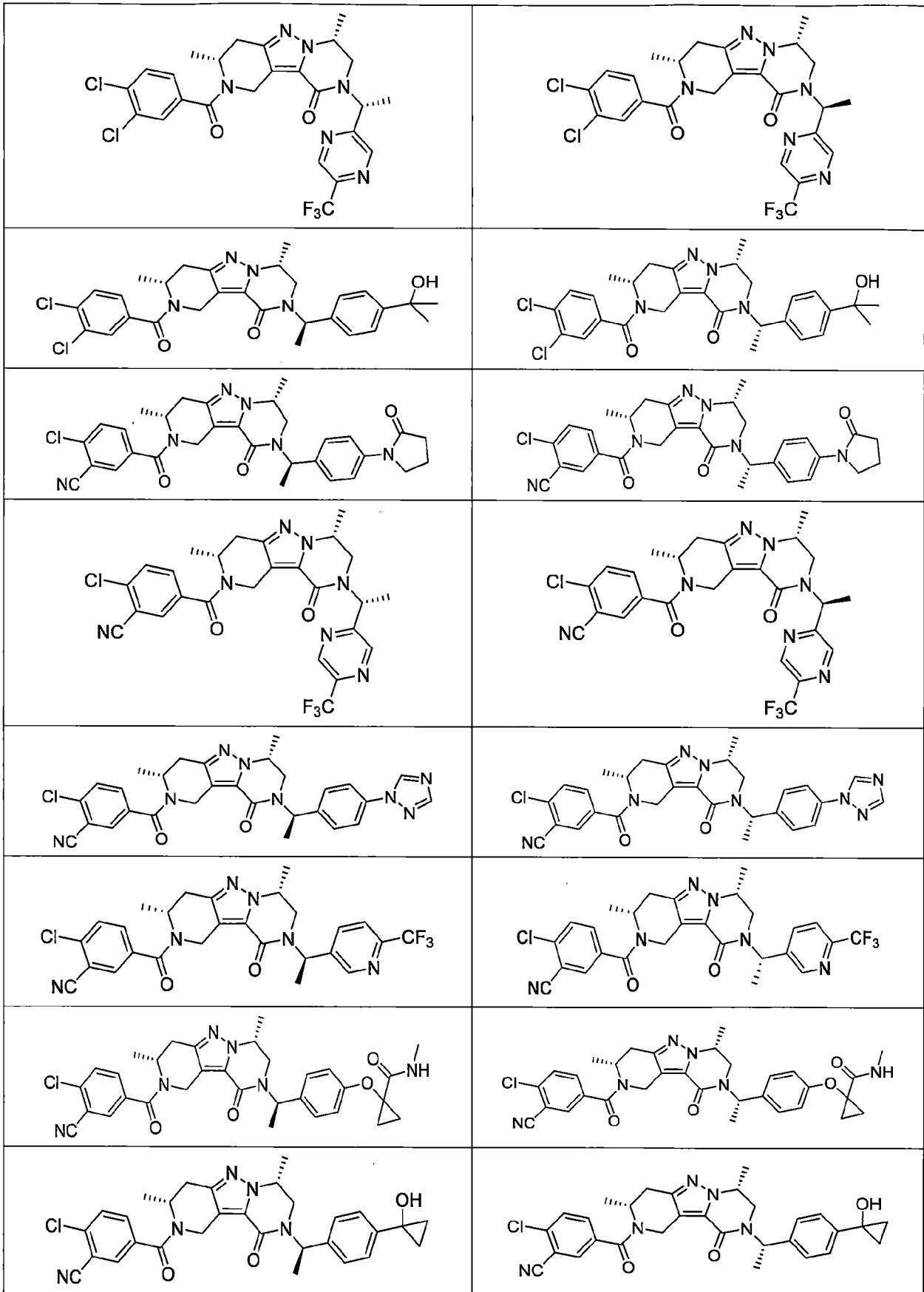


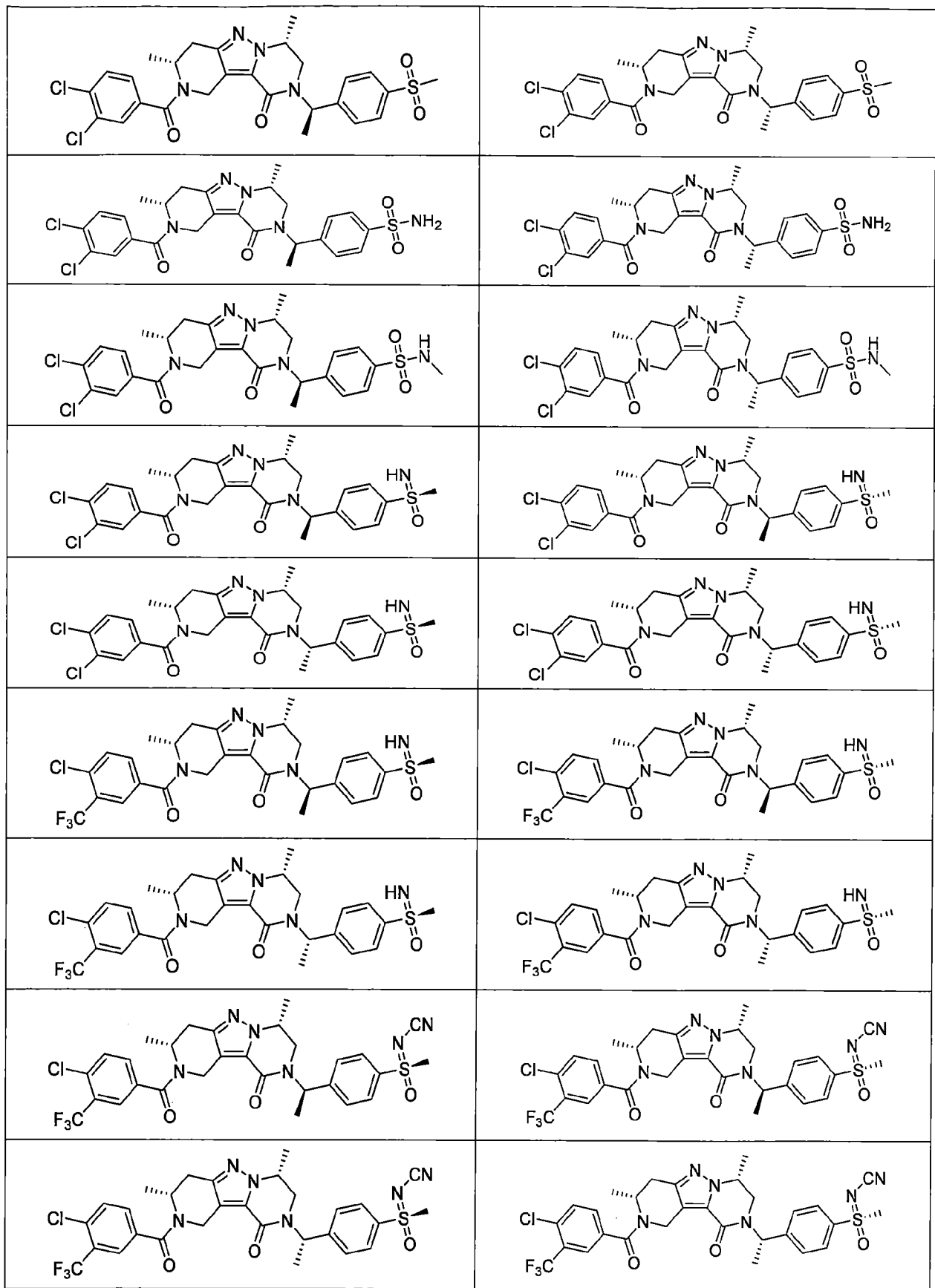
或其藥學上可接受的鹽、N-氧化物或溶劑合物。

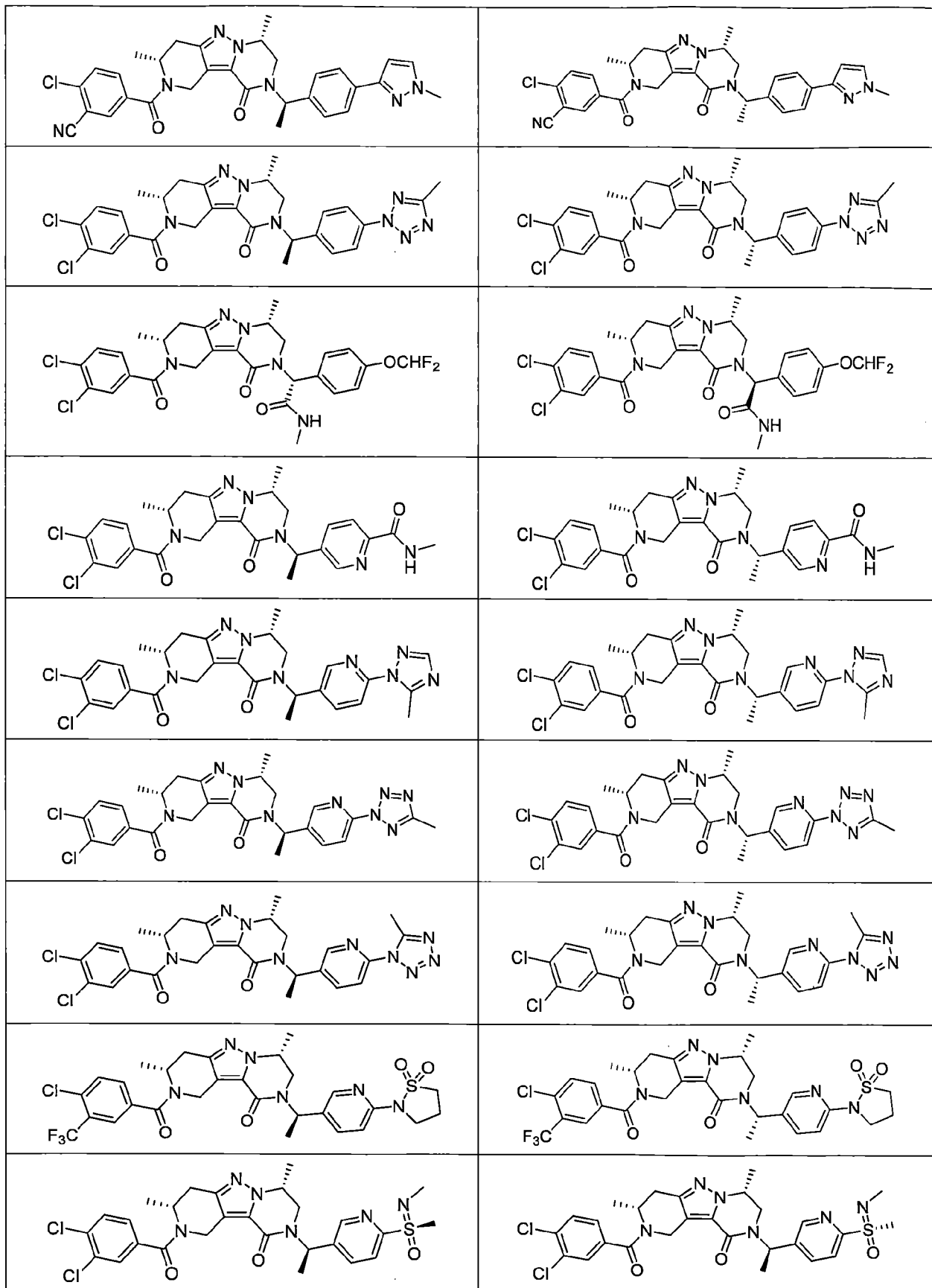
【請求項18】 一種化合物，其選自由以下化合物、

或其立體異構形式或互變異構形式組成之群組：

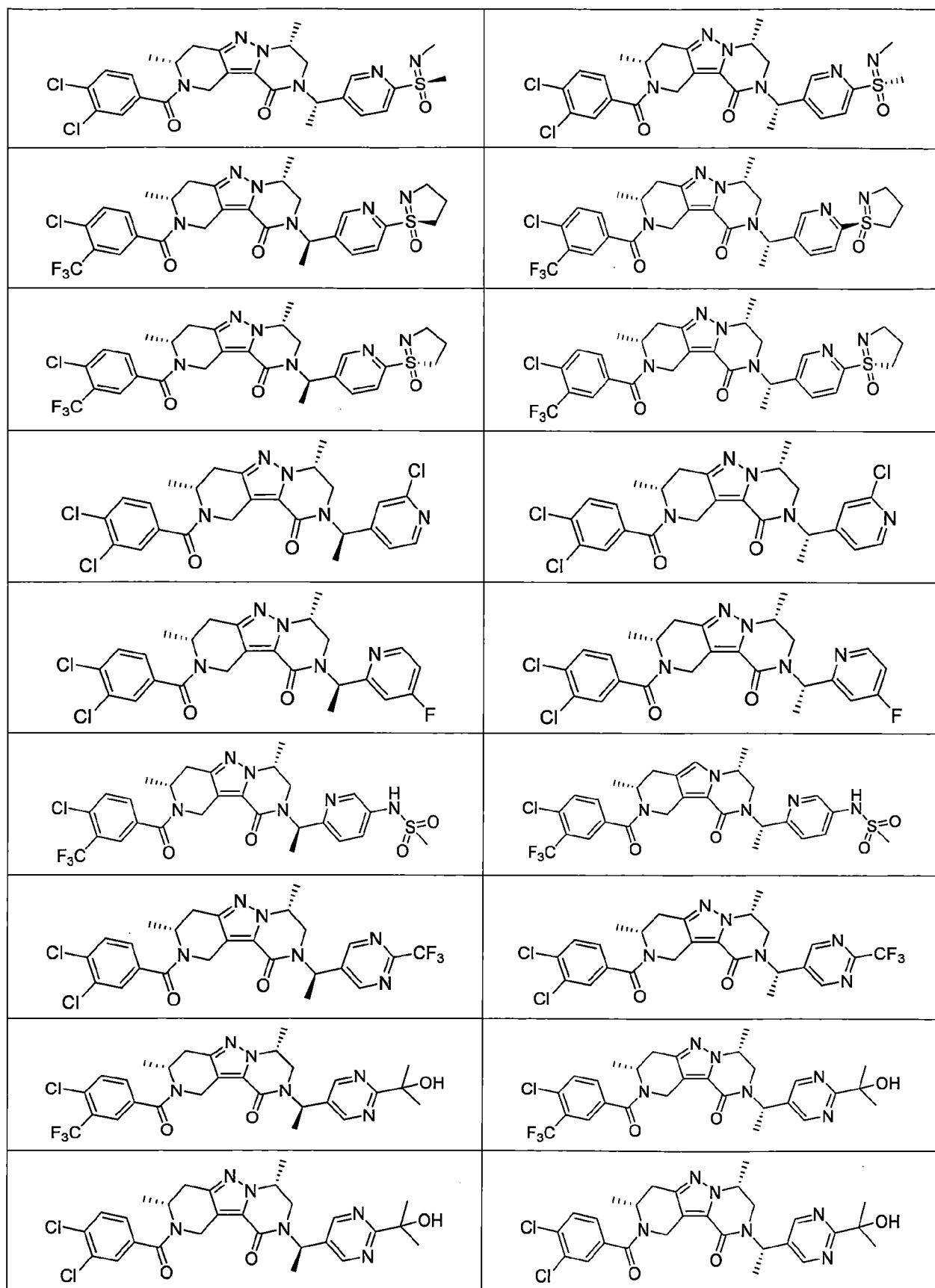


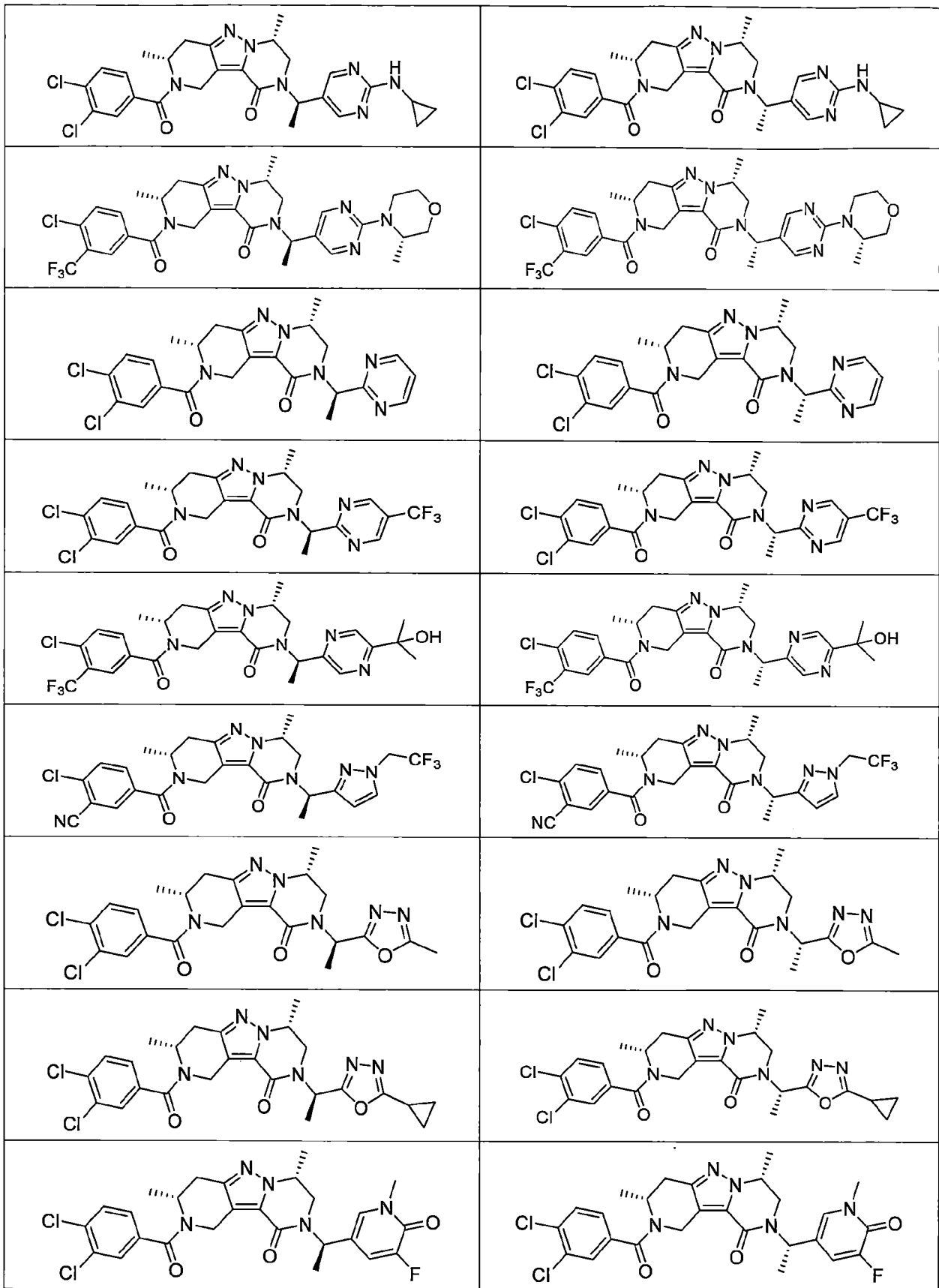


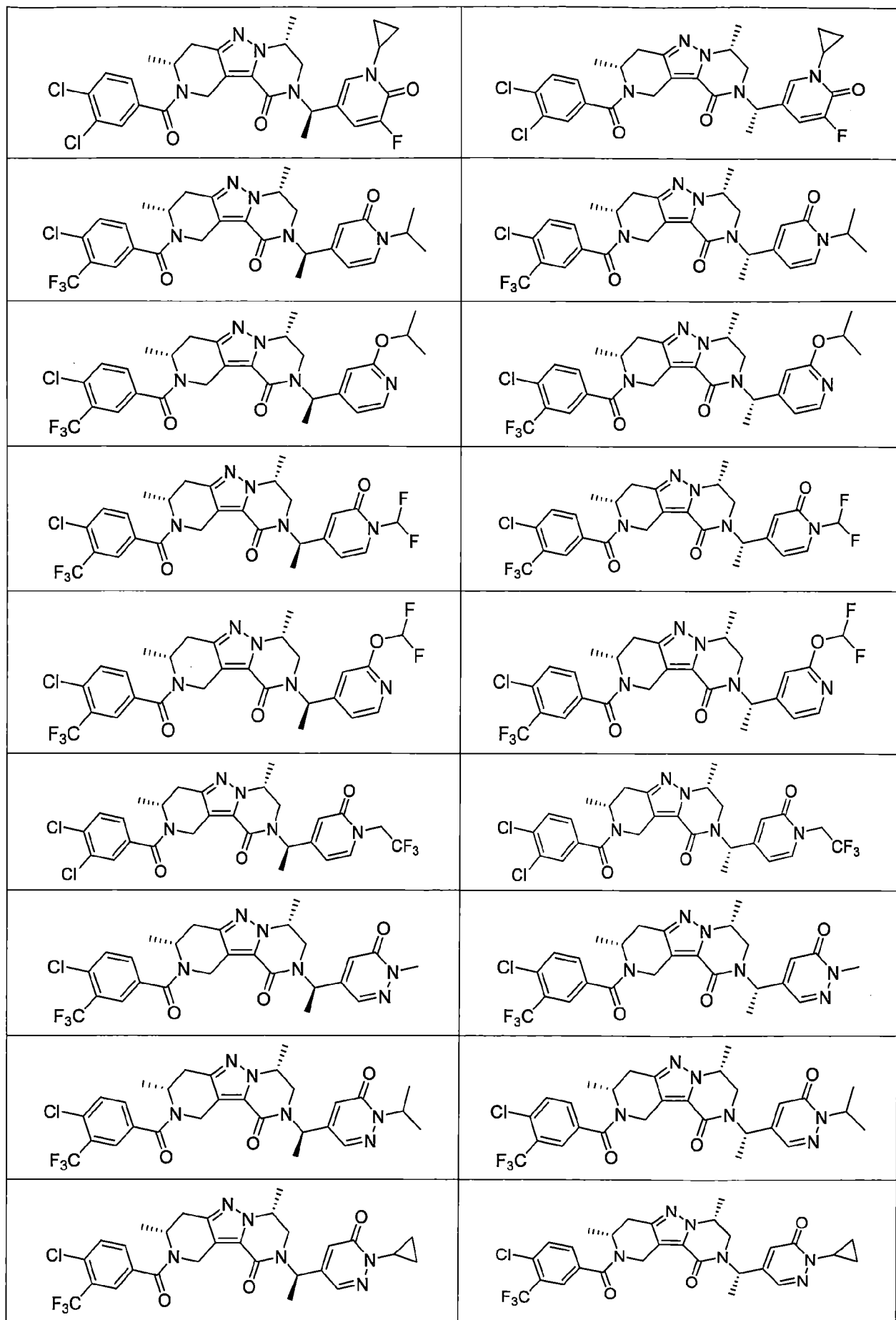


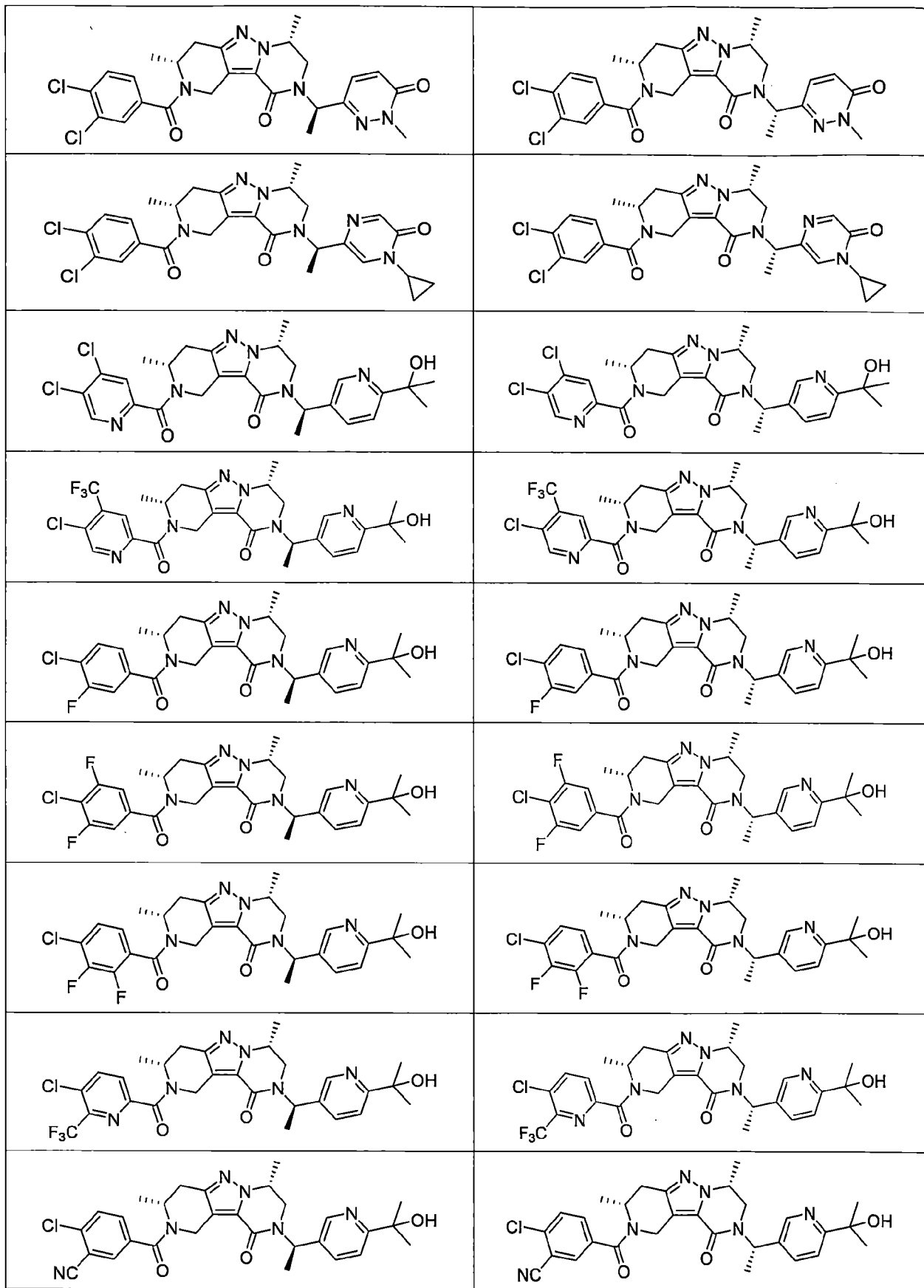


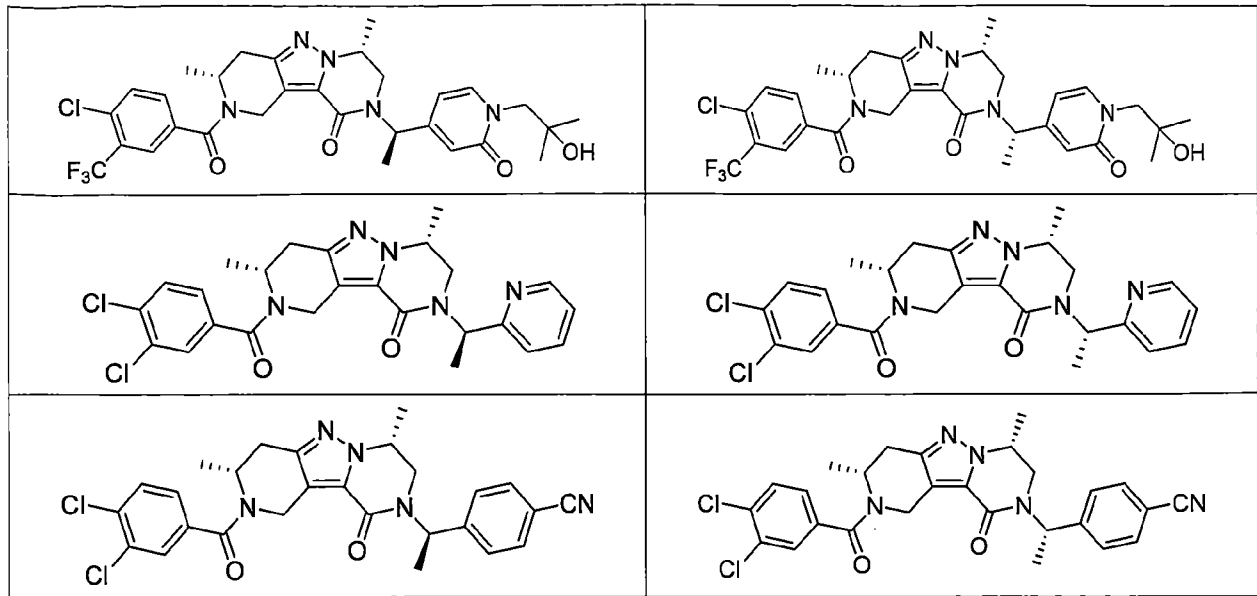












或其藥學上可接受的鹽、N-氧化物或溶劑合物。

【請求項19】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1至18中任一項所述之化合物並進一步包含至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【請求項20】 如請求項1至18中任一項所述之化合物或如請求項19所述之藥物組成物，用作藥物。

【請求項21】 如請求項1至18中任一項所述之化合物或如請求項19所述之藥物組成物，用於預防或治療有需要的受試者之HBV感染或HBV誘發的疾病。

【請求項22】 如請求項1至18中任一項所述之化合物或如請求項19所述之藥物組成物，用於預防或治療慢性B型肝炎。

【請求項23】 一種治療有需要的個體之HBV感染或HBV誘發的疾病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的如請求項1至18中任一項所述之化合物或如請求項19所述之藥物組成物。

【請求項24】 一種產品，該產品包含第一化合物和第二化合物作為組合製劑用於在有需要的受試者之HBV感染或HBV誘發的疾病之預防或治療中同時、分開或順序使用，其中所述第一化合物不同於所述第二化合物，其中所述第一化

合物係如請求項1至18中任一項所述之化合物或如請求項19所述之藥物組成物，並且其中所述第二化合物係另一種HBV抑制劑。

**【請求項25】** 如請求項24所述之產品，其中所述第二化合物係選自由以下組成之群組的另一種HBV抑制劑：選自HBV複方藥物的治療劑、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、toll樣受體（TLR）調節劑、干擾素 $\alpha$ 受體配體、玻璃醛酸酶抑制劑、B型肝炎表面抗原（HBsAg）抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4（CTLA-4）抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、反義寡核苷酸靶向病毒mRNA、短干擾RNA（siRNA）和ddRNAi核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原抑制劑、共價閉合環狀DNA（cccDNA）抑制劑、類法尼醇X受體促效劑、HBV抗體、CCR2趨化介素拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑、維生素A酸誘導基因1刺激因子、NOD2刺激因子、磷脂酸肌醇3-激酶（PI3K）抑制劑、吡咯胺-2,3-二氧酶（IDO）途徑抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組胸腺素 $\alpha$ -1、布魯頓酪胺酸激酶（BTK）抑制劑、KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑以及其他HBV藥物。

**【請求項26】** 如請求項1至18中任一項所述之化合物或如請求項19所述之藥物組成物，用於預防或治療受試者之HBV感染或HBV誘發的疾病，其中該化合物或藥物組成物與另一種HBV抑制劑組合投與至該受試者。

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】稠合雜環衍生物(二)

【英文發明名稱】FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】本申請關於稠合雜環衍生物化合物、包含該等化合物之藥物組成物、用於製備該等化合物之化學方法、及其在治療與HBV感染相關的疾病中之用途。

【先前技術】

【0002】慢性B型肝炎病毒（HBV）感染係重大的全球健康問題，影響超過5%的世界人口（全球超過3.5億人，美國有125萬人）。

【0003】儘管有預防性HBV疫苗可供使用，但慢性HBV感染之負擔仍然是重大的未得到滿足的全球醫學問題，原因係發展中國家大多數地區之治療選擇並不理想，而且新感染率持續不變。目前的治療不能治癒，並僅限於兩類藥劑（干擾素 $\alpha$ 和核苷類似物/病毒聚合酶抑制劑）；抗藥性、療效低和耐受性問題限制了其影響。HBV之治癒率低至少部分歸因於用單初級抗體病毒劑難以完全抑制病毒產生之事實。然而，持續抑制HBV DNA減緩了肝臟疾病之進展並有助於預防肝細胞癌。目前HBV感染患者之治療目標係將血清HBV DNA降至低水平或不可檢測水平，並最終減少或預防肝硬化和肝細胞癌之發展。

【0004】HBV殼蛋白在病毒之生命週期中起著重要的作用。HBV殼蛋白/核心蛋白形成亞穩病毒顆粒或蛋白質殼，其在細胞間傳代期間保護病毒基因

組，並還在病毒複製過程（包括基因組衣殼化、基因組複製以及病毒體形態發生和外排）中發揮核心作用。衣殼結構還對環境提示作出響應，以便在病毒進入後允許脫殼。一致地，已經發現衣殼組裝和拆卸之適當時機、適當的衣殼穩定性和核心蛋白之功能對於病毒感染性係至關重要的。

**【0005】** HBV殼蛋白之關鍵功能對病毒殼蛋白序列施加了嚴格的進化約束，導致觀察到低序列可變性和高保守性。一致地，HBV衣殼中破壞其組裝之突變係致命的，並且擾動衣殼穩定性之突變會嚴重減弱病毒之複製。對多功能HBV核心/殼蛋白之高功能約束與高序列保守性一致，因為許多突變對功能有害。實際上，核心/殼蛋白序列在HBV基因型中之同一性 > 90%，並且僅顯示少量的多態性殘基。因此，很難選擇對HBV核心/殼蛋白結合化合物之抗藥性，而不會對病毒複製適應性產生重大影響。

**【0006】** 報導描述了結合病毒衣殼並抑制HIV、鼻病毒和HBV複製之化合物，為病毒殼蛋白作為抗病毒藥物靶標之概念提供了強有力的藥理學證據。

**【0007】** 本領域需要能夠增加對病毒產生的抑制並能夠治療、改善和/或預防HBV感染之治療劑。將此類治療劑作為單一療法或與其他HBV治療或輔助治療組合投與至HBV感染患者將導致顯著降低的病毒載量、改善的預後、減少的疾病進展和增強的血清抗體轉換率。

**【0008】** 鑒於HBV之臨床重要性，鑒定能夠增加對病毒產生的抑制並能夠治療、改善和/或預防HBV感染之化合物代表了開發新的治療劑的一個有吸引力的途徑。本文提供了此類化合物。

### **【發明內容】**

**【0009】** 本揭露關於本文所附獨立請求項和從屬請求項分別限定的一般和較佳的實施方式，將其藉由引用併入本文。本揭露關於能夠調節衣殼組裝之