



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I746535 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：106110662

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07C69/003 (2006.01)

C07D209/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/04/01 美國

62/317,254

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

美國

(72)發明人：黃 琴華 HUANG, PETER QINHUA (US)；斯利 黛布拉 海倫 SLEE, DEBORAH HELEN (US)；赫格德 薩伊 葛迦納 HEGDE, SAYEE GAJANAN (US)；霍普金斯 查德 丹尼爾 HOPKINS, CHAD DANIEL (US)；班納 凱文 杜安 BUNKER, KEVIN DUANE (US)；平奇曼 喬瑟夫 羅伯特 PINCHMAN, JOSEPH ROBERT (US)；席特 拉克席 庫瑪爾 SIT, RAKESH KUMAR (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201700461A

US 2015/0315198A1

WO 2014/191726A1

審查人員：方冠岳

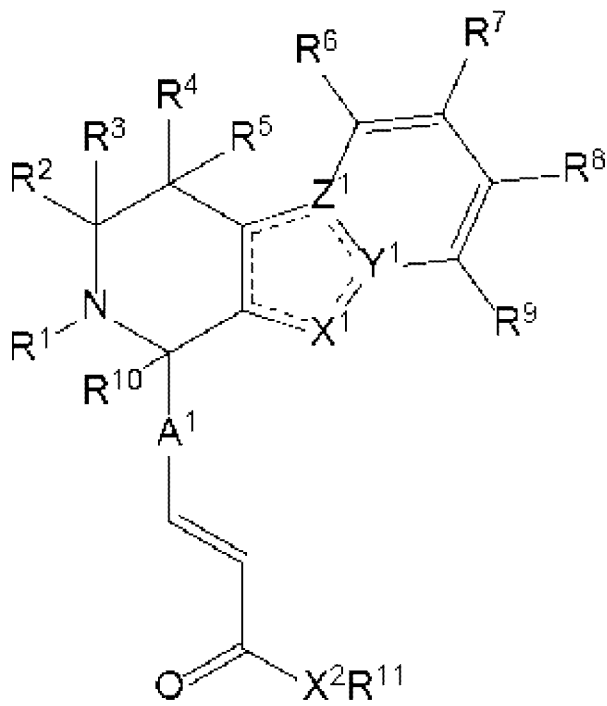
申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54)名稱

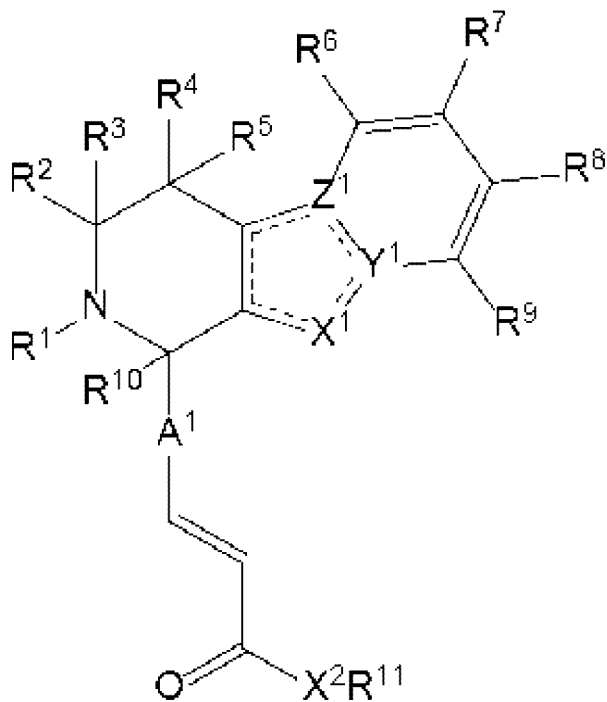
雌激素受體調節劑

(57)摘要

本發明揭示式(I)化合物係雌激素受體 α 調節劑，其中式(I)中之變量闡述於本揭示內容中。此等化合物以及其醫藥上可接受之鹽及組合物可用於治療雌激素受體 α 依賴性及/或雌激素受體 α 介導之疾病或病狀，包括以過度細胞增殖為特徵之病狀，例如乳癌。

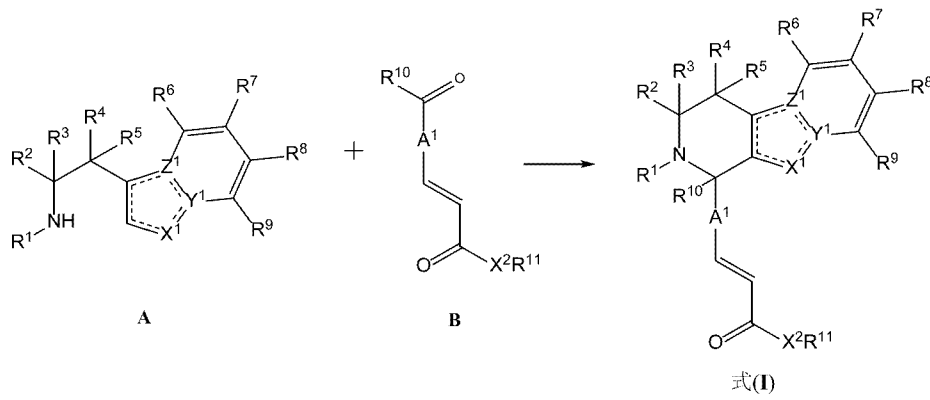
**式(I)**

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



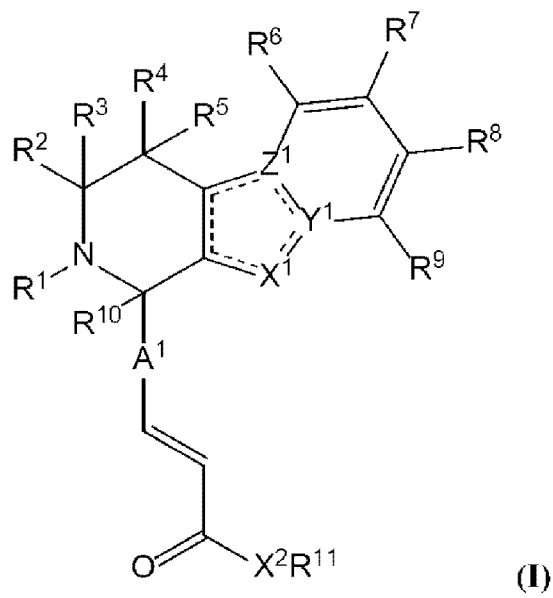
Formula (I)

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





申請日：

IPC分類：

I746535

【發明摘要】

【中文發明名稱】

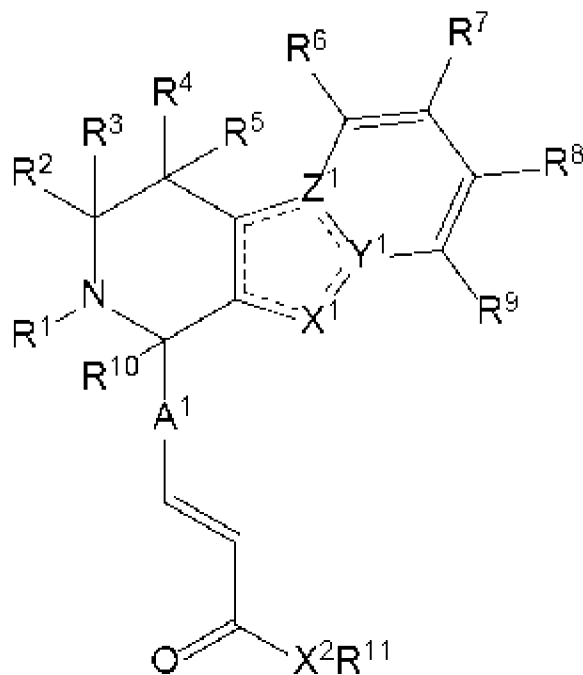
雌激素受體調節劑

【英文發明名稱】

ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明揭示式(I)化合物係雌激素受體 α 調節劑，其中式(I)中之變量闡述於本揭示內容中。此等化合物以及其醫藥上可接受之鹽及組合物可用於治療雌激素受體 α 依賴性及/或雌激素受體 α 介導之疾病或病狀，包括以過度細胞增殖為特徵之病狀，例如乳癌。

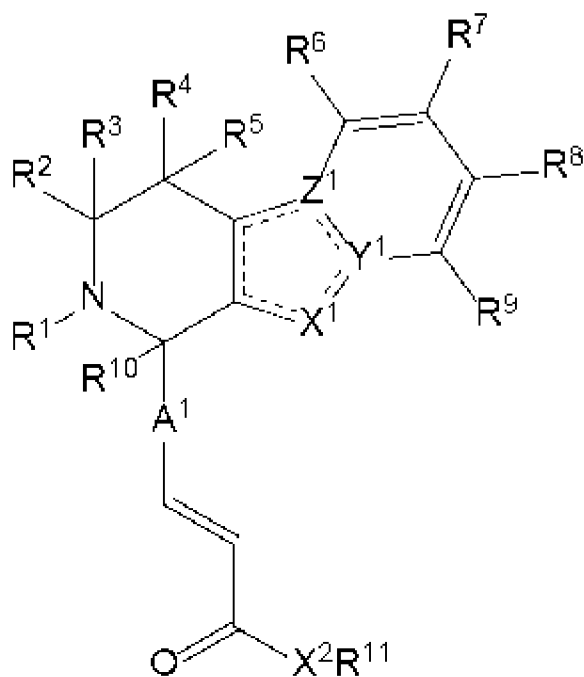


式(I)

【英文】

Compounds of Formula (I) are estrogen receptor alpha modulators, where the variables in Formula (I) are described in the disclosure. Such

compounds, as well as pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, are useful for treating diseases or conditions that are estrogen receptor alpha dependent and/or estrogen receptor alpha mediated, including conditions characterized by excessive cellular proliferation, such as breast cancer.



Formula (I)

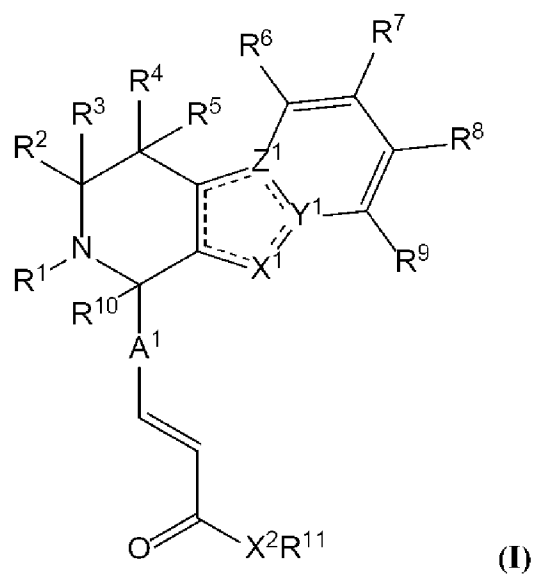
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雌激素受體調節劑

【英文發明名稱】

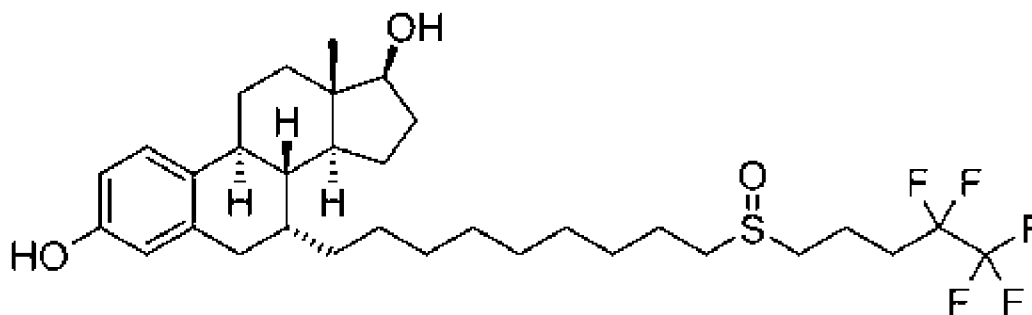
ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

本申請案係關於為雌激素受體 α 調節劑之化合物及使用其治療以過度細胞增殖為特徵之病狀(例如癌症)之方法。

【先前技術】

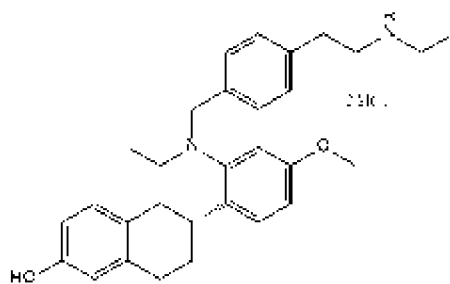
許多癌細胞表現雌激素受體(ER)且具有由雌激素調節之生長特性。已開發數種靶向ER之乳癌藥物療法。在許多情形下，該等藥物係對ER具有激動及/或拮抗效應之選擇性雌激素受體調節劑(SERM)。舉例而言，氟維司群(fulvestrant)係用於治療轉移性乳癌之藥物。其對ER- α 具有拮抗效應且視為選擇性雌激素受體 α 降解劑(SERD)。氟維司群具有以下化學結構：



氟維司群

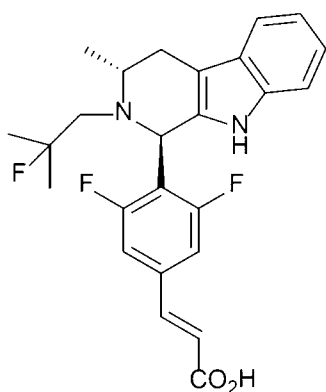
稱為RAD1901之化合物亦已報導為SERD。參見Garner, F.等人，「RAD1901: a novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft

models」Anti-Cancer Drugs 26(9), 948-956 (2015)。RAD1901具有以下化學結構：

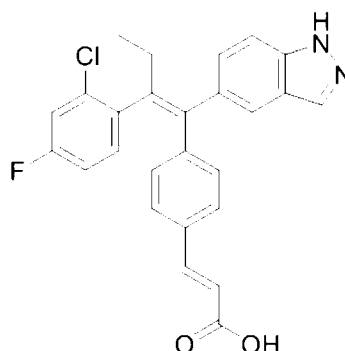


RAD1901

其他已報導之SERD包括稱為AZD9496及GDC-0810之化合物。參見De Savi, C.等人，「Optimization of a Novel Binding Motif to (E)-3-(3,5-Difluoro-4-((1R,3R)2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4b]indol-1-yl)phenyl)acrylic Acid (AZD9496), a Potent and Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Downregulator and Antagonist」, J. Med. Chem. 58, 8128-8140 (2015) (「De Savi」)及Lai, A.等人，Identification of GDC-0810 (ARN-810), an Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradar (SERD) that Demonstrates Robust Activity in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Xenografts」, J. Med. Chem. 58, 4888-4904 (2015)。AZD9496及GDC-0810具有以下化學結構：



AZD9496



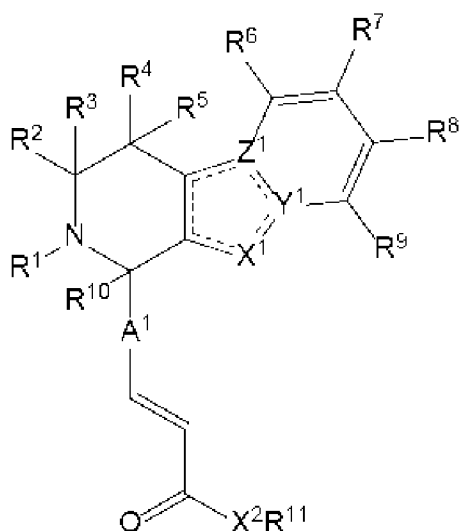
GDC-0810

其他已報導之SERD包括在以下中所揭示之彼等：WO 2008/002490；WO 2011/156518；WO 2013/090829；WO 2013/090836；WO 2013/142266；WO 2014/151899；WO 2014/191726；WO 2015/082990；及US 2014/00235660。

此時，在美國唯一經批准用於治療乳癌之SERD係氟維司群。然而，氟維司群之臨床效能有限且氟維司群必須經由肌內注射投用。目前數種經口投用之SERD在臨床開發中(例如ARN-810 (GDC-0810)、AZD9496、SRN-927、RAD1901、LSZ102)，但此時在美國無經口SERD批准用於治療乳癌(參見De Savi, C.等人上文所提及之出版物)。因此，業內仍長期需要耐受良好之經口投用之SERD或SERM，其可用於研究及治療具有由雌激素調節之生長特性之增殖性病症(例如乳癌)。

【發明內容】

實施例提供具有以下結構之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。



式(I)

在實施例中， X^1 、 Y^1 及 Z^1 各自獨立地係C或N，第一條件係 X^1 、 Y^1 及 Z^1 之至少一者係N；第二條件係 X^1 、 Y^1 及 Z^1 之每一者不帶電；第三條件

係虛線中之兩者指示雙鍵；且第四條件係 X^1 、 Y^1 及 Z^1 之化合價可各自獨立地藉由附接至選自 H 及 R^{12} 之取代基來滿足。

在實施例中， A^1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜環基。在實施例中， X^2 係 O 、 NH 或 S 。

在實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之環烯基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。

在實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基；或 R^2 及 R^3 與 R^2 及 R^3 所附接之碳一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基或視情況經取代之雜環基。

在實施例中， R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基；或 R^4 及 R^5 與 R^4 及 R^5 所附接之碳一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基或視情況經取代之雜環基。

在實施例中， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之鹵代烷基、視情況經取代之單取代胺及視情況經取代之二取代胺。

在實施例中， R^{10} 係氫、鹵素、視情況經取代之烷基或視情況經取代之環烷基。

在實施例中， R^{11} 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

在實施例中， R^{12} 係氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-3} 烷基、視情況經取代之 C_{1-3} 鹵代烷基或視情況經取代之 C_{1-3} 烷氧基。

在實施例中，前提條件係當 R^{11} 係氫或甲基時， X^1 係NH， Y^1 及 Z^1 各自係C， X^2 係O， A^1 係苯基、2-氟苯基或2,6-二氟苯基， R^2 及 R^3 兩者均係甲基或 R^2 及 R^3 其中一者係氫且 R^2 及 R^3 之另一者係甲基，且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自係氫時，則 R^1 不能係2-羥基乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羥基-2-甲基丙基或2-氟-3-羥基-2-甲基丙基。

在實施例中，每一 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 之任何一或多者係氫。

實施例提供醫藥組合物，其包含有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

實施例提供治療方法，其包含鑑別需要治療雌激素受體 α 依賴性及/或雌激素受體 α 介導之疾病或病狀之個體；及向該個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含式(I)化合物之醫藥組合物。在實施例中，疾病或病狀係選自由以下組成之群：乳癌及婦科癌症。在實施例中，疾病或病狀係選自由以下組成之群：乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌及子宮頸癌。

實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含式(I)化合物之醫藥組合物，其用於治療雌激素受體 α 依賴性及/或雌激素受體 α 介導之疾

病或病狀。

下文更詳細地闡述該等及其他實施例。

【圖式簡單說明】

圖1圖解說明用於製備式(I)化合物之一般方案1。

圖2圖解說明製造化合物11A之方法。

【實施方式】

以引用方式併入任何優先權申請案中

在與本申請案一起申請之申請資料清單中所鑑別之國外或國內優先權聲明之任何及所有申請案均在37 CFR 1.57下以引用的方式併入本文中。

定義

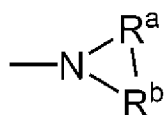
除非另有定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與熟習此項技術者所通常理解之含義相同之含義。除非另有說明，否則本文所提及之所有專利、申請案、公開申請案及其他出版物係以全文引用的方式併入。除非另有說明，否則在本文之一個術語存在複數種定義之情形下，以此部分中之彼等定義為準。

每當將基團闡述為「視情況經取代」時，該基團可未經取代或經一或多個所指示之取代基取代。同樣，當將基團闡述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自一或多個所指示之取代基。若未指示取代基，則意指所指示之「視情況經取代之」或「經取代之」基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、環烷基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫代

羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基、亞氧硫基、亞磺醯基、磺醯基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、胺基、單取代胺基及二取代胺基。

如本文中所使用，「C_a至C_b」(其中「a」及「b」係整數)係指基團中之碳原子數。該所指示之基團可含有「a」至「b」(包括a及b)個碳原子。因此，舉例而言，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。若未指定「a」及「b」，則假定該等定義中所闡述之最寬範圍。

若將兩個「R」基團闡述為「一起」，則R基團及其所附接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言但不限於，若將NR^aR^b基團之R^a及R^b指示為「一起」，則其意指二者彼此共價鍵結以形成環：



如本文中所使用，術語「烷基」係指完全飽和之脂肪族烴基。烷基部分可為具支鏈或直鏈。具支鏈烷基之實例包括(但不限於)異丙基、第二丁基、第三丁基及諸如此類。直鏈烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基及諸如此類。烷基可具有1至30個碳原子(在本文中出現時，諸如「1至30」等數值範圍係指給定範圍內之各個整數；例如「1至30個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等(最多且包括30個碳原子)組成，但本定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。烷基亦可為具有1至12個碳原子之

中等大小之烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳數烷基。烷基可經取代或未經取代。

本文中所使用之術語「烯基」係指含有碳雙鍵之具有2至20個碳原子之單價直鏈或具支鏈基團，其包括(但不限於) 1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及諸如此類。烯基可未經取代或經取代。

本文中所使用之術語「炔基」係指含有碳三鍵之具有2至20個碳原子之單價直鏈或具支鏈基團，其包括(但不限於) 1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及諸如此類。炔基可未經取代或經取代。

如本文中所使用，「環烷基」係指完全飽和(無雙鍵或三鍵)之單環或多環烴環系統。在由兩個或更多個環構成時，該等環可以稠合、橋接或螺合方式連結在一起。如本文中所使用，術語「稠合」係指兩個環共用兩個原子及一個鍵。如本文中所使用，術語「橋接環烷基」係指其中環烷基含有連接非毗鄰原子之一或多個原子之鏈接體之化合物。如本文中所使用，術語「螺合」係指兩個環共用一個原子，且該兩個環不由橋鏈接。環烷基可含有3至30個環原子、3至20個環原子、3至10個環原子、3至8個環原子或3至6個環原子。環烷基可未經取代或經取代。典型單環烷基包括(但決不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。稠合環烷基之實例係十氫萘基、十二氫-1H-萘基及十四氫蒽基；橋接環烷基之實例係二環 [1.1.1] 戊基、金剛烷基 (adamantanyl) 及降冰片烷基 (norbornanyl)；且螺合環烷基之實例包括螺合 [3.3] 庚烷及螺合 [4.5] 癸烷。

如本文中所使用，「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙

鍵之單環或多環烴環系統；但是，若存在一個以上，則雙鍵不能在遍及所有環中形成完全非定域化之 π -電子系統(否則該基團將為「芳基」，如本文中所述義)。環烯基可含有3至10個環原子或3至8個環原子。當由兩個或更多個環構成時，該等環可以稠合、橋接或螺合方式連接在一起。環烯基可未經取代或經取代。

如本文中所使用，「環炔基」係指在至少一個環中含有一或多個三鍵之單環或多環烴環系統。若存在一個以上之三鍵，則三鍵不能在遍及所有環中形成完全非定域化之 π -電子系統。環炔基可含有6至10個環原子或6至8個環原子。在由兩個或更多個環構成時，該等環可以稠合、橋接或螺合方式連結在一起。環炔基可未經取代或經取代。

如本文中所使用，「芳基」係指在遍及所有環中均具有完全非定域化之 π 電子系統之碳環(均為碳)單環或多環芳香族環系統(包括其中兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統)。芳基中之碳原子數可有所變化。舉例而言，芳基可為 C_6 - C_{14} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及甘菊藍。芳基可經取代或未經取代。

如本文中所使用，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(例如1、2或3個雜原子)(即除碳以外之元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)之單環或多環芳香族環系統(係完全非定域化之 π -電子系統之環系統)。雜芳基之環中之原子數可有所變化。舉例而言，雜芳基可含有4至14個環原子、5至10個環原子或5至6個環原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系統，其中兩個環(例如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環或至少兩個雜芳基環)共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括(但不限於)吡喃、呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-

噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡唑、苯并吡唑、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、嘧啶、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

如本文中所使用，「雜環基」或「雜脂環基」係指3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、最多18員單環、二環及三環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可視情況含有一或多個不飽和鍵，然而，該等不飽和鍵之定位使得在遍及所有環中並不出現完全非定域化之 π -電子系統。雜原子係除碳以外之元素，包括(但不限於)氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫代羰基官能基以使得定義包括側氧基系統及硫代系統，例如內醯胺、內酯、環狀亞醯胺、環狀硫代亞醯胺及環狀胺基甲酸酯。在由兩個或更多個環構成時，該等環可以稠合、橋接或螺合方式連結在一起。如本文中所使用，術語「稠合」係指兩個環共用兩個原子及一個鍵。如本文中所使用，術語「橋接雜環基」或「橋接雜脂環基」係指其中雜環基或雜脂環基含有連接非毗鄰原子之一或多個原子之鏈接體之化合物。如本文中所使用，術語「螺合」係指兩個環共用一個原子，且該兩個環不由橋鏈接。雜環基及雜脂環基可含有3至30個環原子、3至20個環原子、3至10個環原子、3至8個環原子或3至6個環原子。另外，雜脂環基中之任何氮可經四級銨化。雜環基或雜脂環基可未經取代或經取代。此等「雜環基」或「雜脂環基」之實例包括(但不限於) 1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-氧硫雜環己二烯、1,3-


氧硫雜環戊烷、1,3-二硫雜環戊二烯、1,3-二硫戊環、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸 (barbituric acid)、硫代巴比妥酸、二側氧基六氫吡嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、六氫吡啶N-氧化物、六氫吡啶、六氫吡嗪、吡咯啶、氮雜環庚烷、吡咯啶酮、吡咯啶酮(pyrrolidinone)、4-六氫吡啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫吡喃、4H-吡喃、四氫噻喃、硫代嗎啉、硫代嗎啉亞磺、硫代嗎啉磺及其苯并稠合類似物(例如，苯并咪唑啶酮、四氫喹啉及/或3,4-亞甲基二氧基苯基)。螺合雜環基之實例包括2-氮雜螺合[3.3]庚烷、2-氧雜螺合[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺合[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺合[3.3]庚烷、2-氧雜螺合[3.4]辛烷及2-氮雜螺合[3.4]辛烷。

如本文中所使用，「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之芳基。芳烷基之低碳數伸烷基及芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基及萘基烷基。

如本文中所使用，「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜芳基。雜芳烷基之低碳數伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於) 2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基及咪唑基烷基及其苯并稠合類似物。

「雜脂環基(烷基)」及「雜環基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜環基或雜脂環基。(雜脂環基)烷基之低碳數伸烷基及雜環基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)四氫-2H-吡喃-4-基(甲基)、

六氫吡啶-4-基(乙基)、六氫吡啶-4-基(丙基)、四氫-2H-噻喃-4-基(甲基)及1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

如本文中所使用，「低碳數伸烷基」係經由其末端碳原子形成鍵以連接分子片段之直鏈-CH₂-系鏈基團。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低碳數伸烷基可藉由用環烷基(例如，)替代低碳數伸烷基之一或多個氫及/或取代同一碳上之兩個氫來取代。

如本文中所使用，術語「羥基」係指-OH基團。

如本文中所使用，「烷氧基」係指式-OR，其中R係如本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性列表係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、苯氧基及苄氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

如本文中所使用，「醯基」係指作為取代基經由羰基連接之氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)及雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯醯基。醯基可經取代或未經取代。

「氰基」係指「-CN」基團。

如本文中所使用之術語「鹵素原子」或「鹵素」意指元素週期表第7列之放射穩定性原子中之任一者，例如氟、氯、溴及碘。

「硫代羰基」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與關於O-羰基所定義相同。硫代羰基可經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(芳基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「O-硫代胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-硫代胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_A)-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「C-醯胺基」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。C-醯胺基可經取代或未經取代。

「N-醯胺基」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-醯胺基可經取

代或未經取代。

「S-磺醯胺基」係指「 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可經取代或未經取代。

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

「O-羧基」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 」基團，其中 R 可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)，如本文中所述定義。O-羧基可經取代或未經取代。

術語「酯」及「C-羧基」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基團，其中 R 可與關於O-羧基所定義相同。酯及C-羧基可經取代或未經取代。

「硝基」係指「 $-\text{NO}_2$ 」基團。

「亞氧硫基」係指「 $-\text{SR}$ 」基團，其中 R 可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。亞氧硫基可經取代或未經取代。

「亞磺醯基」係指「 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ 」基團，其中 R 可與關於亞氧硫基所定義相同。亞磺醯基可經取代或未經取代。

「磺醯基」係指「 SO_2R 」基團，其中 R 可與關於亞氧硫基所定義相同。磺醯基可經取代或未經取代。

如本文中所使用，「鹵代烷基」係指其中一或多個氫原子由鹵素替代之烷基(例如，單鹵代烷基、二鹵代烷基及三鹵代烷基)。此等基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基及2-氟異丁基。鹵代烷基可經取代或未經取代。

如本文中所使用，「鹵代烷氧基」係指其中一或多個氫原子由鹵素替代之烷氧基(例如，單鹵代烷氧基、二鹵代烷氧基及三鹵代烷氧基)。此等基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基及2-氟異丁氧基。鹵代烷氧基可經取代或未經取代。

如本文中所使用之術語「胺基」係指 -NH_2 基團。

「單取代胺基」係指「 -NHR 」基團，其中 R 可係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)，如本文中所定義。單取代胺基可經取代或未經取代。單取代胺基之實例包括(但不限於) -NH (甲基)、 -NH (苯基)及諸如此類。

「二取代胺基」係指「 $\text{-NR}_A\text{R}_B$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)，如本文中所定義。二取代胺基可經取代或未經取代。二取代胺基之實例包括(但不限於) -N (甲基)₂、 -N (苯基)(甲基)、 -N (乙基)(甲基)及諸如此類。

在取代基(例如鹵代烷基)之數量並未指定之情形下，可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵代烷基」可包括一或多個相同或不同鹵素。作為另一實例，「 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基苯基」可包括一或多個含有一個、兩個或三個原子之相同或不同烷氧基。

如本文中所使用，基團指示具有單一未配對電子之物質，使得含有該基團之物質可共價鍵結至另一物質。因此，在此情形中，基團並不一定係自由基。相反，基團指示較大分子之特定部分。術語「基團(radical)」可與術語「基團(group)」互換使用。

如本文中所使用，當化學基團或單元包括星號(*)時，該星號指示該基團或單元至另一結構之附接點。

如本文中所使用，「鏈接基團」係指示為具有用於連接至兩個或更多個其他基團之多個空缺化合價之化學基團。舉例而言，通式 $-(CH_2)_n-$ (其中 n 係在1至10範圍內)之低碳數伸烷基係在本文中別處闡述為經由其末端碳原子連接分子片段之鏈接基團之實例。鏈接基團之其他實例包括 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-(CH_2)_nNH-$ 、 $-(CH_2)_nN(C_1-C_6\text{烷基})-$ 及 $-(CH_2)_nS-$ ，其中每一 n 係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。熟習此項技術者將認識到，對於一些鏈接基團(例如 $-(CH_2)_nO-$)， n 可係0，在此情形下鏈接基團僅為 $-O-$ 。熟習此項技術者亦將認識到，本文中對不對稱鏈接基團之提及將理解為對彼基團之所有取向之提及(除非另有說明)。舉例而言，本文中對 $-(CH_2)_nO-$ 之提及將理解為對 $-(CH_2)_nO-$ 及 $-O-(CH_2)_n-$ 兩者之提及。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指不會對其投與之有機體造成顯著刺激且不會消除該化合物之生物活性及性質之化合物之鹽。在一些實施例中，鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸(例如氫鹵酸(例如，鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸)反應來獲得(例如2,3-二羥基丙基磷酸二氫鹽)。醫藥鹽亦可藉由使化合物與諸如脂肪族或芳香族羧酸或磺酸之有機酸反應來獲得，該有機酸例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、草果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對

甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、柳酸、2-側氧基戊二酸或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成諸如以下之鹽來獲得：銨鹽；鹼金屬鹽，例如鈉鹽、鉀鹽或鋰鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；碳酸鹽；碳酸氫鹽；諸如二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥基甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己基胺、三乙醇胺、乙二胺之有機鹼之鹽；及與諸如精胺酸及離胺酸之胺基酸之鹽。對於式(I)化合物，熟習此項技術者理解當鹽係藉由使基於氮之基團(例如，NH₂)質子化來形成時，該基於氮之基團可與正電荷締合(例如，NH₂可變成NH₃⁺)且該正電荷可藉由帶負電荷之相對離子(例如Cl⁻)平衡。

應理解，在本文所闡述之具有一或多個手性中心之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則每一中心可獨立地為R構形或S構形或其混合物。因此，本文所提供之化合物可為鏡像異構純、鏡像異構富集、外消旋混合物、非鏡像異構純、非鏡像異構富集或立體異構混合物。另外，應理解，在本文所闡述之具有一或多個產生可定義為E或Z之幾何異構體之雙鍵之任何化合物中，每一雙鍵可獨立地係其E或Z混合物。同樣，應理解，在所述之任何化合物中，亦意欲包括所有互變異構形式。

應理解，倘若本文所揭示之化合物具有未填充之化合價，則將用氫或其同位素(例如，氫-1 (氕)及氫-2 (氘))填充該等化合價。

應理解，本文所闡述之化合物可經同位素標記。利用諸如氕之同位素進行取代由於更大代謝穩定性從而可提供某些治療優點，例如增加之活體內半衰期或減小之劑量需求。如化合物結構中所表示之每一化學元素均可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確地揭示或理解為存在於該化合物中。在該化合物可存在氫原子之任一位置

處，氫原子可為氫之任一同位素，包括(但不限於)氫-1 (氕)及氫-2 (氘)。因此，除非上下文另外明確地指明，否則本文所提及之化合物涵蓋所有可能之同位素形式。

應理解，本文所闡述之方法及組合包括結晶形式(亦稱為多晶型，其包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆疊佈置)、非晶相、鹽、溶劑合物及水合物。在一些實施例中，本文所闡述之化合物係以與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇或諸如此類)之溶劑合物形式存在。在其他實施例中，本文所闡述之化合物係以非溶劑合物形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且可在與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇或諸如此類)之結晶過程期間形成。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時形成醇合物。另外，本文所提供之化合物可以非溶劑合物形式以及溶劑合物形式存在。通常，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶劑合物形式視為等同於非溶劑合物形式。

在提供值範圍之情形下，應理解，該範圍之上限及下限及上限與下限之間之每一中間值均涵蓋於實施例內。

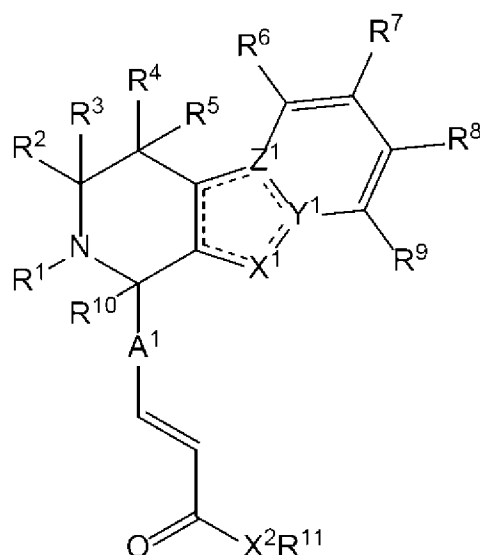
除非另有明確說明，否則本申請案中所使用之術語及片語及其變化形式(尤其在隨附申請專利範圍中)應解釋為有無限多而非限制性。作為上述之實例，術語「包括」應理解為意指「包括(但不限於)(including, without limitation)」、「包括(但不限於) (including but not limited to)」或諸如此類；如本文中所使用之術語「包含」係與「包括」、「含有」或「以.....為特徵」同義，且其係包括式或開放式，且不排除其他未提及之要素或方法步驟；術語「具有」應解釋為「至少具有」；術語「包括」應解釋為「包括(但不限於)」；術語「實例」係用以為所論述物項提

供例示性例證而非其窮盡性或限制性列表；且使用諸如「較佳地」、「較佳」、「期望(desired或desirable)」之術語及具有類似含義之詞語不應理解為暗示某些特徵對於結構或功能係關鍵的、必要的或甚至重要的，而是應理解為僅意欲突顯可或不可用於具體實施例中之替代或其他特徵。另外，術語「包含」應解釋為與片語「至少具有」或「至少包括」同義。當用於製程之情形下時，術語「包含」意指該製程至少包括所列舉之步驟，但可包括額外步驟。當用於化合物、組合物或裝置之情形下時，術語「包含」意指該化合物、組合物或裝置至少包括所列舉之特徵或組份，但亦可包括其他特徵或組份。同樣，除非上下文另有指示，否則與連詞「及」結合之物項群不應理解為需要彼等物項中之每一者均存在於該群中，而應理解為「及/或」。類似地，除非上下文另有指示，否則與連詞「或」結合之物項群不應理解為需要在該群中相互排斥，而應理解為「及/或」。

相對於本文中之實質上任何複數及/或單數術語之使用，熟習此項技術者可在適於上下文及/或應用時自複數至單數及/或自單數至複數轉譯。為清晰起見，可明確地陳述各種單數/複數排列。不定冠詞「一(a或an)」並不排除複數個。在互不相同之附屬申請專利範圍中列舉某些措施之單純事實本身並不指示無法有利地使用該等措施之組合。申請專利範圍中之任何參考符號均不應解釋為限制該範圍。

化合物

本文中所揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。



式(I)

在各個實施例中，式(I)化合物可用於改善、治療及/或診斷雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀。在實施例中，疾病係癌症。在實施例中，癌症係乳癌。在實施例中，式(I)化合物係選擇性雌激素受體調節劑(SERM)。在實施例中，式(I)化合物係選擇性雌激素受體降解劑(SERD)。關於治療之各種用途及方法之其他細節在本文中別處闡述。

在各個實施例中，式(I)中之變量 X^1 、 Y^1 及 Z^1 各自獨立地係C或N，第一條件係 X^1 、 Y^1 及 Z^1 之至少一者係N；第二條件係 X^1 、 Y^1 及 Z^1 之每一者不帶電；第三條件係虛線中之兩者指示雙鍵；且第四條件係 X^1 、 Y^1 及 Z^1 之化合價可各自獨立地藉由附接至選自H及 R^{12} 之取代基來滿足。在實施例中，式(I)中之變量 X^2 係O、NH或S。舉例而言，在實施例中， X^2 係O。在各個實施例中， R^{12} 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-3} 烷基、視情況經取代之 C_{1-3} 鹵代烷基及視情況經取代之 C_{1-3} 烷氧基。在實施例中， R^{12} 為氫。在另一實施例中， R^{12} 不為氫。

在實施例中，式(I)中之變量 A^1 係選自由以下組成之群：視情況經取

代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜環基。在實施例中， A^1 係視情況經取代之芳基。舉例而言，在實施例中， A^1 係視情況經取代之苯基。因此，在各個實施例中， A^1 係經取代之苯基或未經取代之苯基。在另一實施例中， A^1 係視情況經取代之環烷基。舉例而言，在實施例中， A^1 係視情況經取代之二環戊基。因此，在各個實施例中， A^1 係經取代之二環戊基或未經取代之聯環戊基。

在各個實施例中，式(I)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之環烯基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。在實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。

在實施例中，式(I)中之 R^1 係經取代之環烷基。在實施例中， R^1 係經取代之環烷基，其經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、羥基、鹵代烷基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、經取代之烷氧基、經取代之單取代胺及經取代之二取代胺。在實施例中， R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之環烷基：未經取代之環丁基、未經取代之二氟環丁基、未經取代之環戊基及未經取代之聯環戊基。在實施例中， R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之環烷基(C_{1-6} 烷基)：未經取代之環丙基甲基、未經取代之聯環戊基甲基、未經取代之氟環丙基甲基、未經取代之氟環丁基甲基、未經取代之甲氧基環丙基甲基及未經取代之

之三氟甲基環丙基甲基。在實施例中， R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之雜環基：未經取代之四氫吡喃基、未經取代之四氫呋喃基及未經取代之氧雜環丁基。在實施例中， R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)：未經取代之氧雜環丁基甲基及未經取代之氟氧雜環丁基甲基。

在實施例中，式(I)中之 R^1 係經取代之烷基。在實施例中， R^1 係經取代之烷基，其經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、羥基、鹵代烷基、視情況經取代之環烷基、經取代之烷氧基、經取代之單取代胺及經取代之二取代胺。舉例而言，在實施例中， R^1 係為鹵代烷基之經取代之烷基。在另一實施例中， R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之 C_{1-6} 烷基： C_4 烷基、氟(C_4 烷基)及三氟(C_2 烷基)。

在各個實施例中，式(I)中之變量 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基。在其他實施例中， R^2 及 R^3 與 R^2 及 R^3 所附接之碳一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基或視情況經取代之雜環基。在實施例中， R^2 係選自由以下組成之群：氫、甲基、氟甲基及二氟甲基。

在各個實施例中，式(I)中之變量 R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基。在其他實施例中， R^4 及 R^5 與 R^4 及 R^5 所附接之碳一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基或視情況經取代之雜環基。

在各個實施例中，式(I)中之變量 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之鹵代烷基、視情況經取代之單取代胺及視情況經

取代之二取代胺。在實施例中， R^7 係選自由以下組成之群：鹵素、羥基及未經取代之烷氧基。舉例而言，在實施例中， R^7 係選自由以下組成之群：氟及甲氧基。

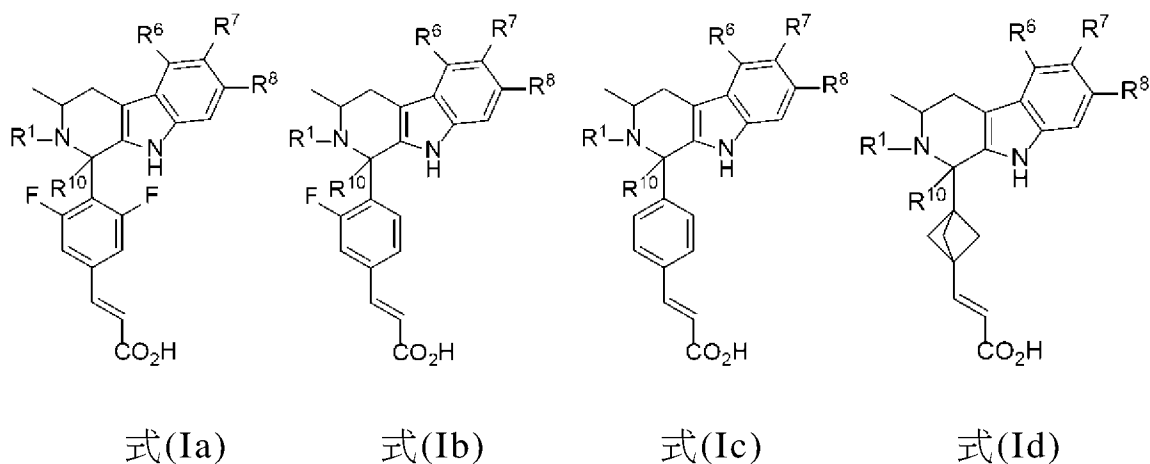
在各個實施例中，式(I)中之變量 R^{10} 係氫、鹵素、視情況經取代之烷基或視情況經取代之環烷基。

在各個實施例中，式(I)中之變量 R^{11} 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在實施例中， R^{11} 係未經取代之 C_{1-6} 烷基。舉例而言，在實施例中， R^{11} 係甲基、乙基或丙基(例如，異丙基或正丙基)。

在實施例中，前提條件係當 R^{11} 係氫或甲基時， X^1 係NH， Y^1 及 Z^1 各自係C， X^2 係O， A^1 係苯基、2-氟苯基或2,6-二氟苯基， R^2 及 R^3 兩者均係甲基或 R^2 及 R^3 其中一者係氫且 R^2 及 R^3 之另一者係甲基且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自係氫時，則 R^1 不能係2-羥基乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羥基-2-甲基丙基或2-氟-3-羥基-2-甲基丙基。

在另一實施例中，前提條件係當 R^{10} 係氫時， R^{11} 係氫或甲基， X^1 係NH， Y^1 及 Z^1 各自係C， X^2 係O， A^1 係視情況經取代之苯基， R^2 及 R^3 其中一者係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基且 R^2 及 R^3 之另一者係視情況經取代之 C_{1-6} 烷基時，則 R^1 不能係經一或多個選自由鹵素及羥基組成之群之取代基取代之經取代之 C_{1-6} 烷基。

各個實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中式(I)化合物可由具有以下結構之式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)表示。



在各個實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)化合物之變量 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^{10} 與本文中別處所述相同。

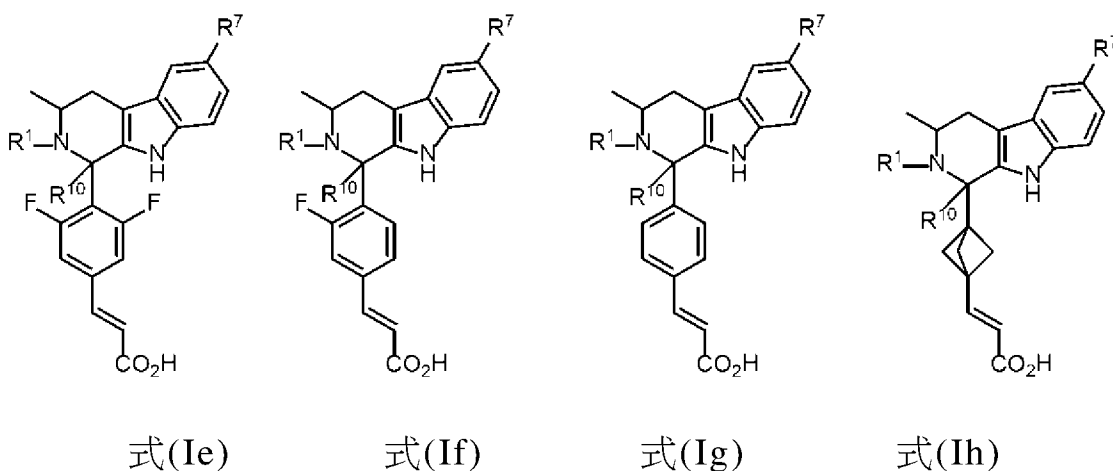
在實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之 C_{1-6} 烷基： C_4 烷基、氟(C_4 烷基)及三氟(C_2 烷基)。在另一實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之環烷基：未經取代之環丁基、未經取代之二氟環丁基、未經取代之環戊基及未經取代之聯環戊基。在另一實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之環烷基(C_{1-6} 烷基)：未經取代之環丙基甲基、未經取代之聯環戊基甲基、未經取代之氟環丙基甲基、未經取代之氟環丁基甲基、未經取代之甲氧基環丙基甲基及未經取代之三氟甲基環丙基甲基。在另一實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之雜環基：未經取代之四氫吡喃基、未經取代之四氫呋喃基及未經取代之氧雜環丁基。在另一實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)：未經取代之氧雜環丁基甲基及未經取代之氟氧雜環丁基甲基。在各個實施例中，當變量

R^6 、 R^7 及 R^8 係氫時，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^1 不能係2-羥基乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羥基-2-甲基丙基或2-氟-3-羥基-2-甲基丙基。

在實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，氟、氯或溴)、羥基及未經取代之烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基或丙氧基)。在另一實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^6 及 R^8 兩者均係氫。在另一實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^6 及 R^7 兩者均係氫。在另一實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^7 及 R^8 兩者均係氫。

在實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^{10} 係氫或 C_{1-6} 烷基。在實施例中，式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之變量 R^{10} 不為氫。

各個實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中式(I)化合物可由具有以下結構之式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)表示。



在各個實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)之化合物之變量 R^1 、 R^7 及 R^{10} 與本文中別處所述相同。

在實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^1 係選自由以下組成

之群之視情況經取代之 C_{1-6} 烷基： C_4 烷基、氟(C_4 烷基)及三氟(C_2 烷基)。
在另一實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之環烷基：未經取代之環丁基、未經取代之二氟環丁基、未經取代之環戊基及未經取代之聯環戊基。在另一實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之環烷基(C_{1-6} 烷基)：未經取代之環丙基甲基、未經取代之聯環戊基甲基、未經取代之氟環丙基甲基、未經取代之氟環丁基甲基、未經取代之甲氧基環丙基甲基及未經取代之三氟甲基環丙基甲基。在另一實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之雜環基：未經取代之四氫吡喃基、未經取代之四氫呋喃基及未經取代之氧雜環丁基。在另一實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^1 係選自由以下組成之群之視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)：未經取代之氧雜環丁基甲基及未經取代之氟氧雜環丁基甲基。在各個實施例中，當變量 R^7 係氫時，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^1 不能係2-羥基乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羥基-2-甲基丙基或2-氟-3-羥基-2-甲基丙基。

在實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^7 係選自由以下組成之群：鹵素(例如，氟、氯或溴)、羥基及未經取代之烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基或丙氧基)。在實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^{10} 係氫或 C_{1-6} 烷基。在實施例中，式(Ie)、(If)、(Ig)及(Ih)中之變量 R^{10} 不係氫。

製造方法

熟習此項技術者可使用已知技術如由本文中所提供之詳細教示指導

以各種方式製造式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。舉例而言，在實施例中，式(I)化合物係根據如圖1中所示之一般方案1來製備。一般方案1中之變量係如本文中別處關於式(I)所述。一般而言，如一般方案1中所圖解說明之通式(A)與(B)之化合物之間之環形成及偶合反應以形成式(I)化合物可以與如下文實例1A中所闡述之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺與(*E*)-3-(3-甲醯基二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯之間之反應類似之方式來實施。熟習此項技術者鑒於本文中所提供之詳細教示可容易地實施為形成通式(A)及(B)之起始化合物所需之任何初步反應步驟，例如藉由適當調整實例1A中所闡述之分別用於製備(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺及(*E*)-3-(3-甲醯基二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯之試劑及條件來實施。類似地，熟習此項技術者鑒於本文中所提供之詳細教示可將由於通式(A)與(B)之化合物之間之反應所形成之任何中間反應產物容易地轉化為式(I)化合物，例如藉由適當調整實例1A中所闡述之用於自中間體(*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯製備化合物1A之試劑及條件來實施。

用途及治療方法

如本文中所闡述，一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或如本文中所闡述之醫藥組合物可用於抑制細胞生長。在實施例中，細胞鑑別為具有介導細胞生長特性之雌激素受體。細胞之生長可藉由使細胞與有效量之至少一種本文中所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如本文中別處所述之醫藥組合物接觸來抑制。一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽之此接觸可以各種方式及位置進行，包括(但不限於)遠離有生命個體(例

如，在實驗室、診斷及/或分析環境中)或接近有生命個體(例如，在動物(例如，人類))之外部部分內或其上。舉例而言，實施例提供治療個體之方法，其包含鑑別需要治療雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀之個體及向該個體投與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或如本文中別處所述之醫藥組合物。另一實施例提供一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物(如本文中別處所述)之用途，其用於製造用於治療雌激素受體 α 依賴性及/或雌激素受體 α 介導之疾病或病狀之藥劑。

雌激素受體 α 依賴性及/或雌激素 α 受體介導之且因此適於使用本文中所闡述之組合物及方法進行治療之疾病或病狀之非限制性實例包括乳癌及婦科癌症。舉例而言，此等疾病或病狀可包括以下之一或多者：乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌及子宮頸癌。實施例提供一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物(如本文中別處所述)之用途，其用於製造用於治療乳癌及婦科癌症之藥劑，該等癌症包括(例如)以下之一或多者：乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌及子宮頸癌。

如本文中所闡述，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或如本文中別處所述之醫藥組合物可藉由各種方法投與此等個體。在本文中所闡述之任何用途或方法中，投與可藉由熟習此項技術者已知之各種途徑實施，包括(但不限於)經口、靜脈內、肌內、局部、皮下、全身性及/或腹膜內投與有需要之個體。

如本文中所使用，術語「治療(treat、treating、treatment)」、「治療(therapeutic)」及「療法」不一定意指完全治癒或消除雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀。疾病或病狀之任何不期望之體徵

或症狀之至任何程度的任何緩和可視為治療及/或療法。此外，治療可包括可惡化患者之總體康樂感或外觀之作用。

術語「治療有效量」及「有效量」係用來指示活性化合物或醫藥劑引起所指示生物或醫學反應之量。舉例而言，化合物、鹽或組合物之治療有效量可係預防、緩和或改善雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀之症狀或延長所治療個體之存活所需之量。此反應可在組織、系統、動物或人類中發生且包括緩和所治療之雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀之體徵或症狀。鑒於本文中所提供之揭示內容，有效量之確定一定在熟習此項技術者之能力範圍之內。作為劑量所需之本文中所揭示之化合物之治療有效量將取決於投與途徑、所治療動物(包括人類)之類型及所考慮特定動物之身體特性。可改變劑量以達成期望效應，但應端視諸如重量、飲食、同時服用之藥劑之因素及熟習醫藥技術者應認識到之其他因素而定。

用於治療所需之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之量不僅隨所選具體化合物或鹽變化，而且隨投與途徑、所治療之雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀之性質及/或症狀以及患者之年齡及狀況變化，且將由主治醫師或臨床醫生最終判斷。在投與醫藥上可接受之鹽之情形下，劑量可以游離鹼來計算。如熟習此項技術者將理解，在某些情況下，可需要投與超過或甚至遠遠超過本文中所闡述之劑量範圍之量之本文中所揭示之化合物以有效且強烈地治療尤其侵襲性之雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀。

然而，一般而言，適宜劑量將通常在約0.05 mg/kg至約10 mg/kg之範圍內。舉例而言，適宜劑量可在約0.10 mg/kg體重/天至約7.5 mg/kg體

重/天之範圍內，例如約0.15 mg/kg接受者體重/天至約5.0 mg/kg接受者體重/天、約0.2 mg/kg接受者體重/天至4.0 mg/kg接受者體重/天。化合物可以單位劑型投與；舉例而言，每單位劑型含有1 mg至500 mg、10 mg至100 mg或5 mg至50 mg活性成份。

期望劑量可方便地以單一劑量或以適當間隔投與之分開劑量(例如，每天兩個、三個、四個或更多個子劑量)呈現。子劑量自身可進一步分為(例如)許多離散之鬆散間隔投與。

如熟習此項技術者將易於明瞭，欲投與之活體內可用劑量及具體投與模式將隨年齡、重量、患病嚴重程度及所治療哺乳動物種類、所用具體化合物及使用該等化合物之特定用途。有效劑量(即達成期望結果所需劑量)之確定可由熟習此項技術者使用常規方法(例如，人類臨床試驗、活體內研究及活體外研究)來完成。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之可用劑量可藉由在動物模型中比較其活體外活性及活體內活性來確定。此比較可藉由對已確立之藥物(例如氟維司群)進行比較來完成。

可個別地調整劑量與間隔以提供足以維持調節效應之活性部分之血漿濃度或最低有效濃度(MEC)。MEC對於每一化合物將會有所不同，但可自活體內及/或活體外數據加以估計。達成MEC所需之劑量將取決於個體特性及投與途徑。然而，可使用HPLC分析或生物分析來確定血漿濃度。亦可使用MEC值來確定劑量間隔。應使用可在10-90%、較佳地30-90%之間且最佳地50-90%之間之時間內維持血漿濃度高於MEC之方案來投與組合物。在局部投與或選擇性攝取之情形下，藥物之有效局部濃度可與血漿濃度無關。

應注意，由於毒性或器官功能障礙，主治醫師應知曉如何且何時停

止、中斷或調整投與。相反地，若臨床反應不夠(排除毒性)，則主治醫師亦應知曉將治療調整至更高程度。在所關注病症之管控中所投與劑量之量級將隨欲治療之雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀之嚴重程度及投與途徑而變化。雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病狀之嚴重程度可(例如)部分地藉由標準預後評估方法進行評估。此外，該劑量且可能劑量頻率亦應根據個別患者之年齡、體重及反應來變化。與上文所論述相當之程式可用於獸用醫藥。

本文中所揭示之化合物、鹽及組合物可使用已知方法來評估效能及毒性。舉例而言，可藉由測定對細胞系(例如哺乳動物且較佳地人類細胞系)之活體外毒性來確立具體化合物或該等化合物共用某些化學部分之子組的毒理學。該等研究之結果通常預測在動物(例如哺乳動物或更特定而言人類)中之毒性。或者，可使用已知方法測定具體化合物在動物模型(例如小鼠、大鼠、兔、狗或猴)中之毒性。可使用若干公認方法確立具體化合物之效能，例如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗。在選擇模型以確定效能時，熟習此項技術者可根據現有技術來指導選擇適當模型、劑量、投與途徑及/或方案。

醫藥組合物

本文所述之一些實施例係關於醫藥組合物，其可包括有效量之一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

術語「醫藥組合物」係指本文中所揭示之一或多種化合物及/或鹽與其他化學組分(例如稀釋劑或載劑)之混合物。醫藥組合物有助於將化合物投與有機體。醫藥組合物亦可藉由使化合物與無機或有機酸反應來獲得，

該等酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及柳酸。醫藥組合物通常將適用於特定預期投與途徑。

術語「生理上可接受之」定義不會消除化合物之生物活性及性質且不會對意欲向其遞送組合物之動物造成明顯損害或損傷之載劑、稀釋劑或賦形劑。

如本文中所使用，「載劑」係指有助於將化合物併入細胞或組織中之化合物。舉例而言但不限於，二甲基亞砜(DMSO)係有助於許多有機化合物攝取至個體之細胞或組織中之常用載劑。

如本文中所使用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中缺少明顯藥理學活性但可在醫藥上必需或合意之成份。舉例而言，稀釋劑可用於增加對於製造及/或投與而言質量過小之強力藥物之容積。其亦可為用於將欲藉由注射、攝入或吸入投與之藥物溶解之液體。業內稀釋劑之常見形式係緩衝水溶液，例如(但不限於)模擬人類血液pH及等滲性之磷酸鹽緩衝鹽水。

如本文中所使用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物中以該向組合物提供(但不限於)容積、一致性、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等之基本上惰性之物質。舉例而言，穩定劑(例如抗氧化劑及金屬螯合劑)係賦形劑。在實施例中，醫藥組合物包含抗氧化劑及/或金屬螯合劑。「稀釋劑」係一種類型之賦形劑。

可將本文所述之醫藥組合物本身或以其中其與其他活性成份(如在組合療法中)或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組合物形式投與人類患者。適宜調配物端視所選擇之投與途徑而定。熟習此項技術者已知本文所述化合物之調配及投與技術。

本文中所揭示之醫藥組合物可以其本身已知之方式製造，例如，藉

助習用混合、溶解、造粒、製糖衣、研細、乳化、囊封、包埋或製錠製程。另外，以有效達成預期目的之量含有活性成份。本文中所揭示之醫藥組合物中所使用之許多化合物可作為與醫藥上相容之相對離子之鹽提供。

業內存在多種投與化合物、鹽及/或組合物之技術，包括(但不限於)經口、經直腸、經肺、局部、氣溶膠、注射、輸注及非經腸遞送，包括肌內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。

亦可以局部方式而非全身方式(例如，經由將化合物直接注射或植入受感染區域中)投與化合物、鹽及/或組合物，通常以儲積物或持續釋放調配物形式投與。此外，可以靶向藥物遞送系統投與化合物，例如，以塗覆有組織特異性抗體之脂質體投與。脂質體可靶向於器官且可由其選擇性吸收。舉例而言，可期望鼻內或經肺遞送以靶向呼吸性疾病或病狀。

若期望，組合物可存於可含有一或多種含有活性成份之單位劑型之包裝或分配器裝置中。包裝可包含(例如)金屬或塑膠箔，例如泡罩包裝。包裝或分配器裝置可附有投與說明書。包裝或分配器亦可在容器上附有管控藥物製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之注意事項，該注意事項反映該機構對用於人類或獸用投與之藥物形式之批准。舉例而言，該注意事項可為美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標記或批准之產品插頁。亦可製備可包括調配於相容醫藥載劑中之本文中所述之化合物及/或鹽之組合物，將其置於適當容器中，且標記對所指示病狀之治療。

實例

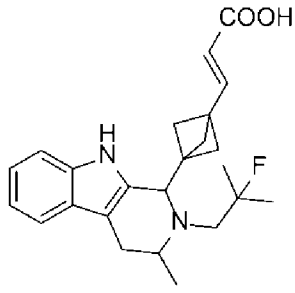
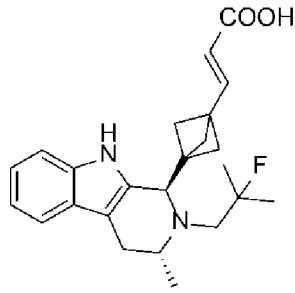
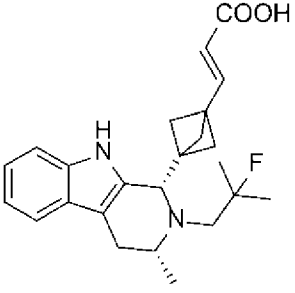
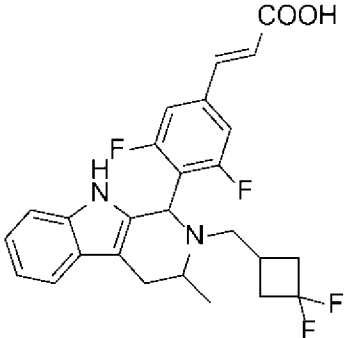
其他實施例進一步詳細地揭示於以下實例中，該等實例並不意欲以

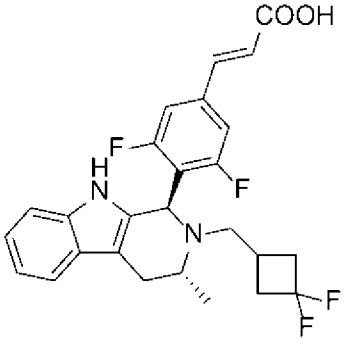
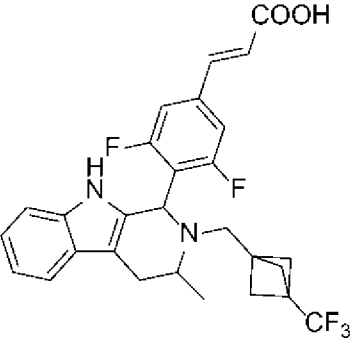
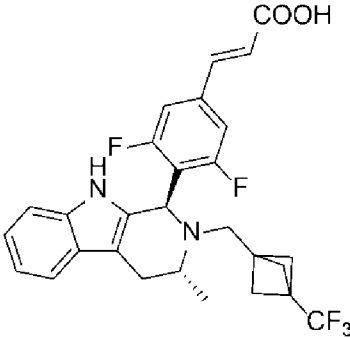
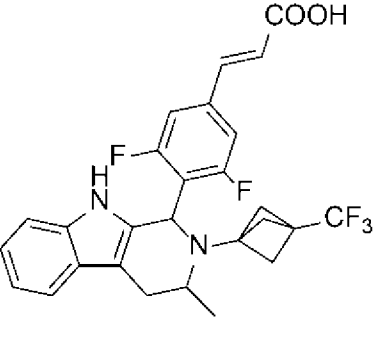
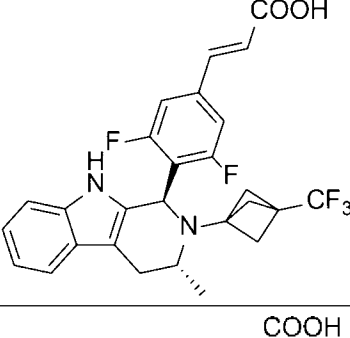
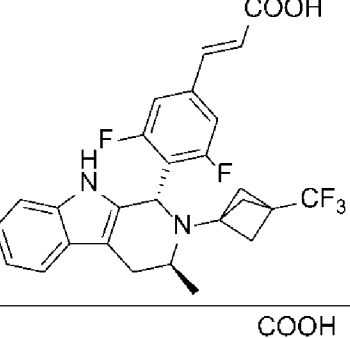
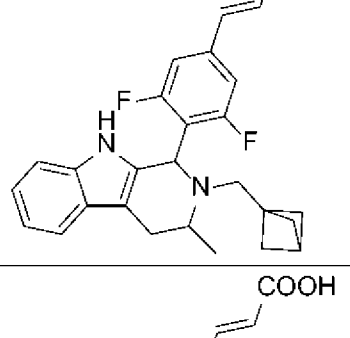
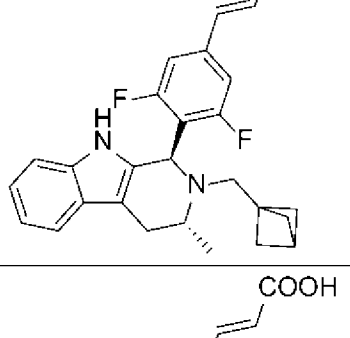
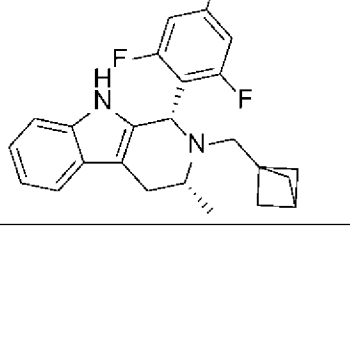
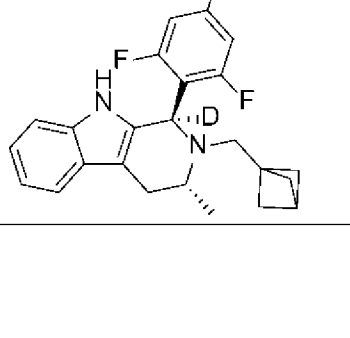
任何方式限制申請專利範圍之範圍。

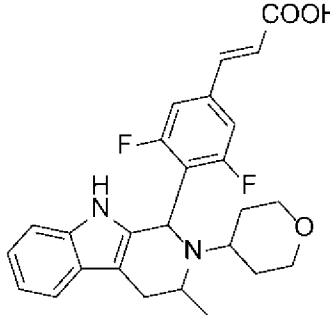
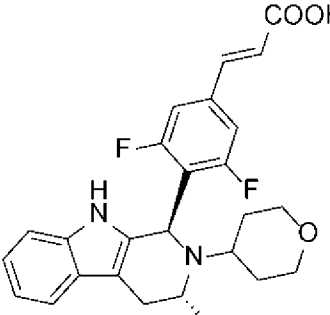
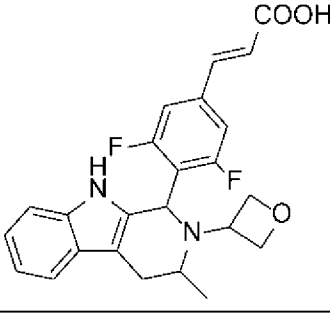
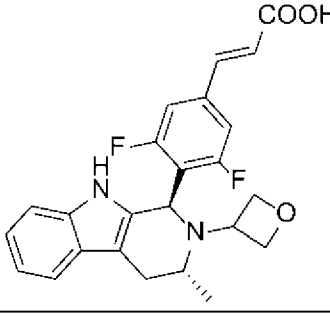
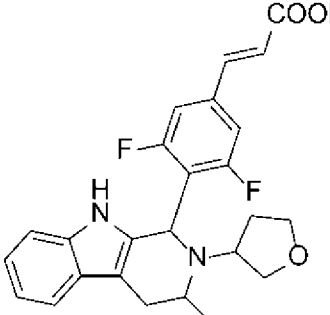
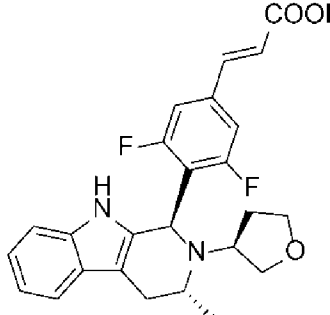
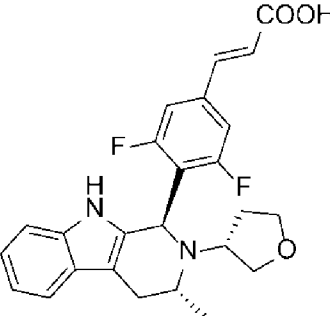
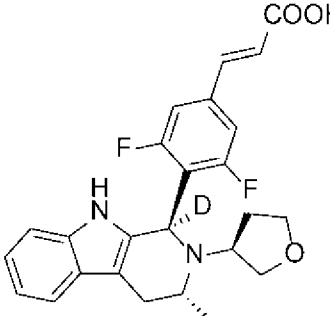
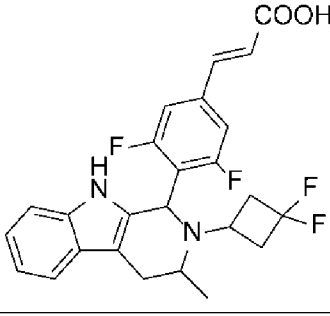
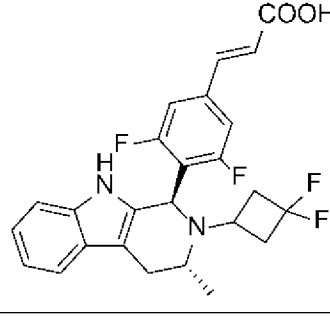
化合物

表1中圖解說明之式(I)化合物可使用熟習此項技術者已知之技術如由本文中所提供之詳細教示指導以各種方式來製備。舉例而言，表1中圖解說明之式(I)化合物可根據如下文實例中所闡述之一般方案1來製備。同樣，表2中圖解說明之式(I)化合物可鑒於下文實例中所述之詳細教示根據一般方案1容易地製備。熟習此項技術者將理解，表1中所示之多種結構並非立體特異性的及/或繪示為具有未填充之化合價，且因此與同位素及/或立體化學變體通用，包括外消旋物、非鏡像異構物、鏡像異構物及/或氘化形式，其可根據本文中所提供之指導來製備。

表1

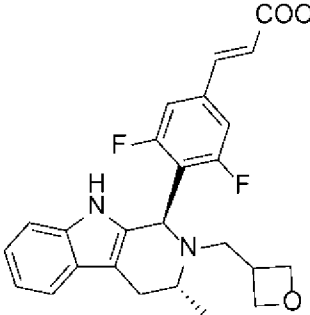
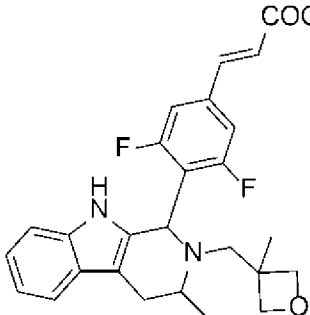
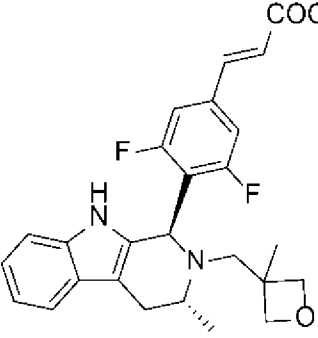
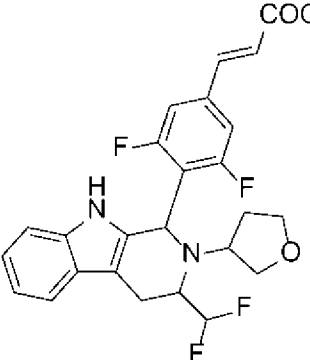
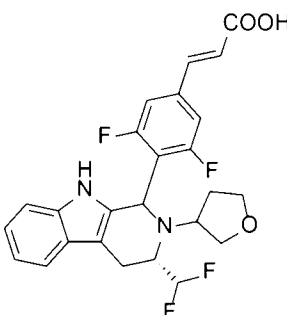
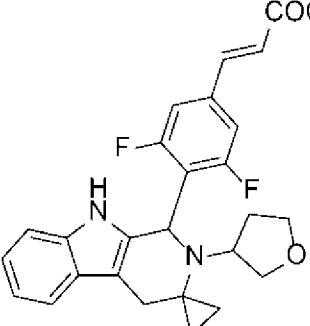
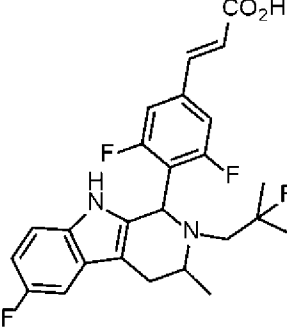
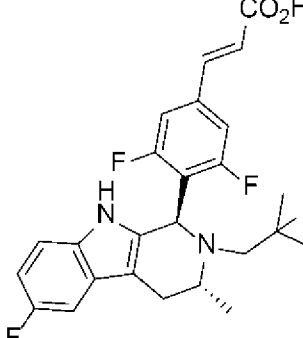
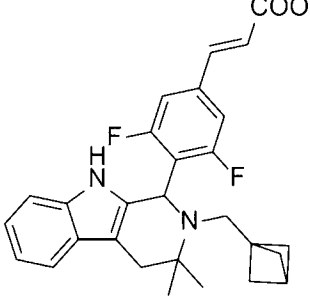
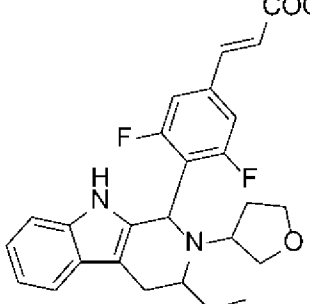
編號	化合物結構	編號	化合物結構
1		1A	
1B		2	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
2A		3	
3A		4	
4A		4B	
5		5A	
5B		5C	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
6		6A	
7		7A	
8		8A	
8B		8C	
9		9A	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
9B		10	
10A		11	
11A		11B	
11C		11D	
12		12A	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
13		13A	
13B		14	
14A		15	
15A		16	
16A		17	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
17A		18	
18A		19	
19A		20	
21		21A	
22		23	

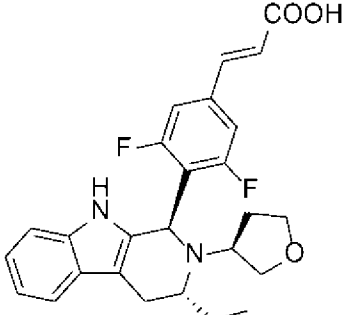
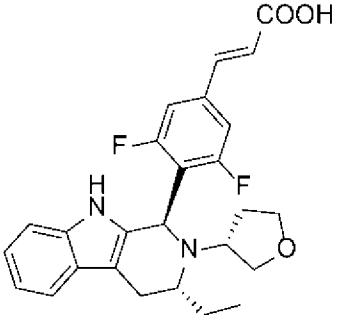
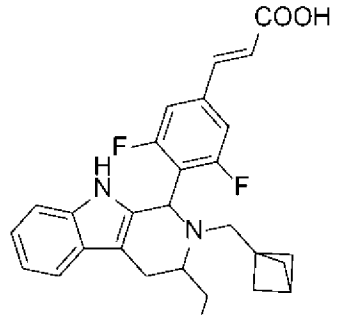
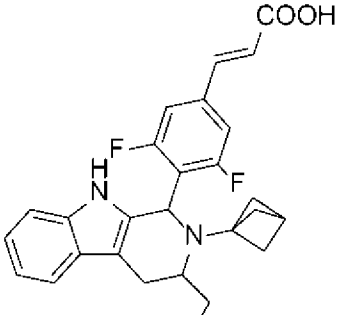
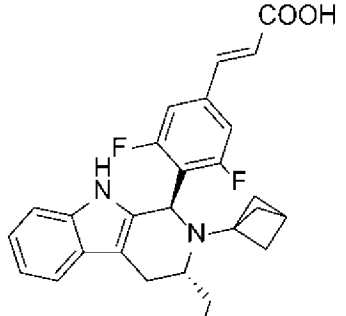
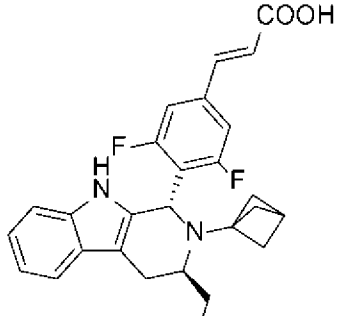
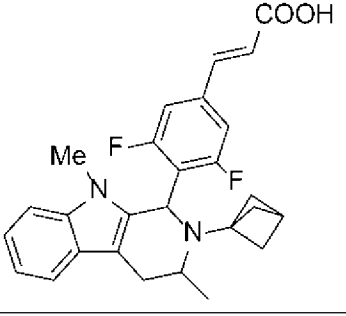
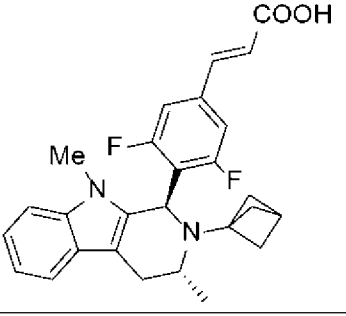
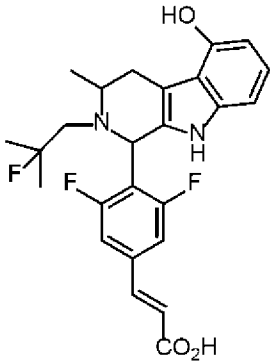
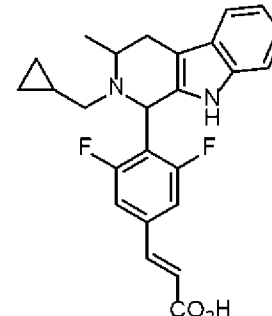
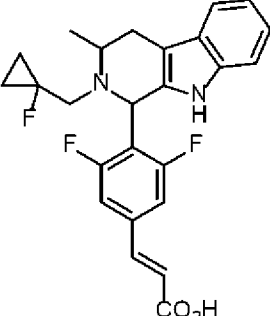
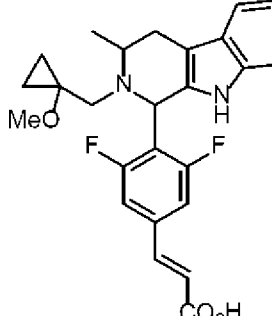
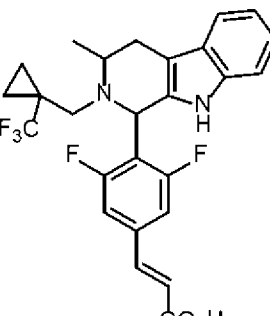
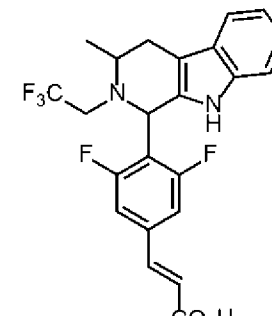
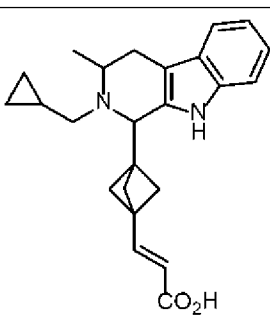
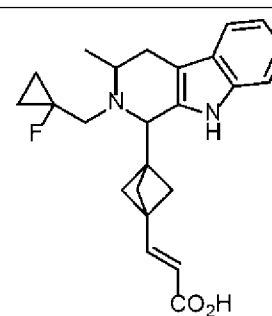
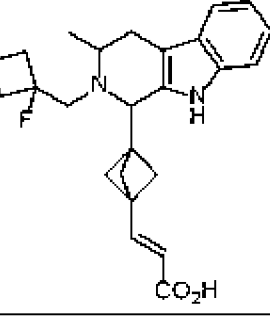
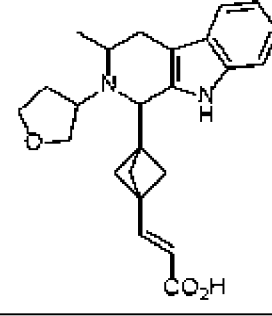
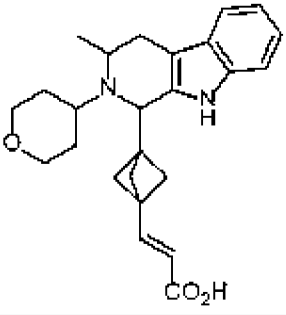
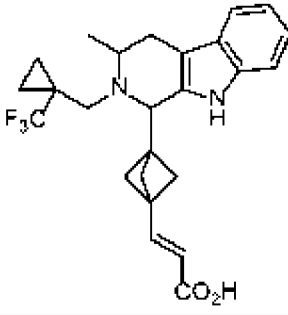
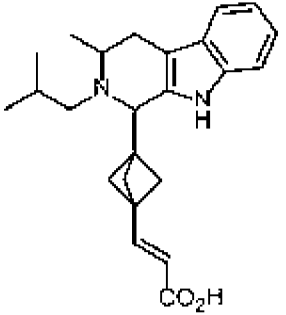
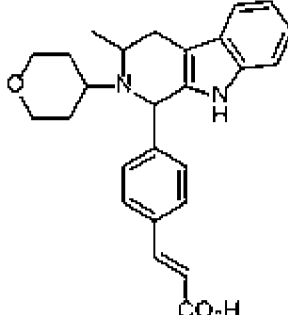
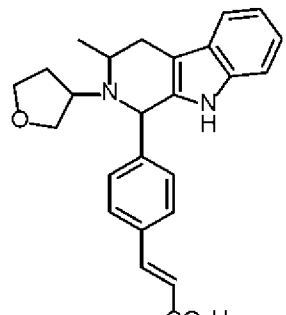
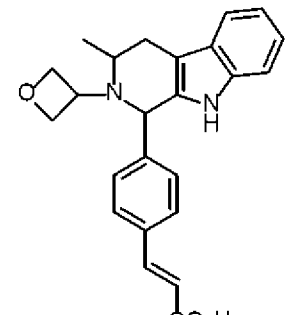
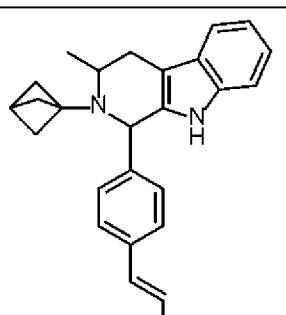
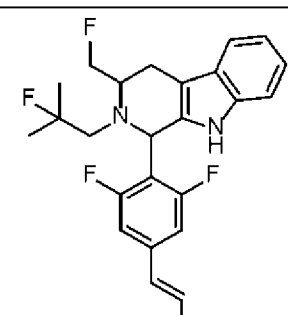
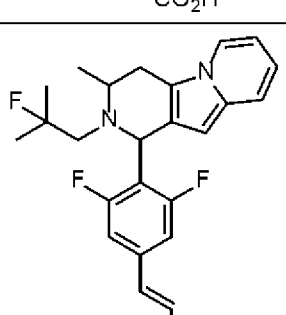
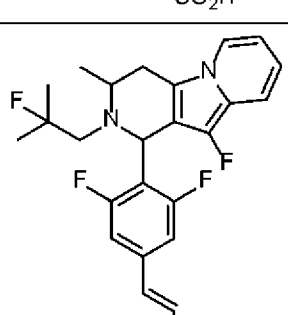
編號	化合物結構	編號	化合物結構
23A		23B	
24		25	
25A		25B	
26		26A	

表2

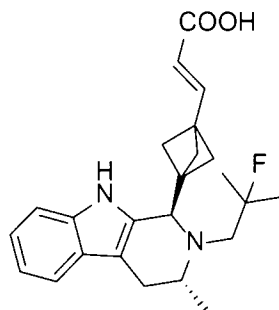
編號	化合物結構	編號	化合物結構
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
47		48	
49		50	
51			

實例1A

(*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸(1A)



中間體三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯之合成

步驟1. 在0°C下向2-氟-2-甲基丙酸乙基酯(500 mg, 3.72 mmol)於二

乙醚(10 mL)中之攪拌溶液添加氫化鋁鋰(352 mg, 9.28 mmol)。將反應在室溫下攪拌16 h, 並在0°C下用0.3 mL之15% NaOH水溶液、隨後1 mL水來淬滅。將混合物在室溫下攪拌20 min, 並藉助經二乙醚(10 mL)洗滌之矽藻土(Celite)墊過濾。將濾液濃縮(浴溫度30°C), 得到呈無色液體之2-氟-2-甲基丙-1-醇(210 mg, 61%產率), 其不經進一步純化即使用。

步驟2. 向2-氟-2-甲基丙-1-醇(12 g, 130 mmol)於二氯甲烷(120 mL)中之攪拌溶液添加2,6-二甲基吡啶(16.6 g, 155 mmol), 並使混合物冷卻至-78°C。添加三氟甲烷磺酸酐(25.7 mL, 155 mmol)並將反應在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用冰水(200 mL)淬滅並用二氯甲烷(2 × 500 mL)萃取。將合併之有機層用水(4 × 300 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥並濃縮, 得到粗製紅色油狀物。藉由分餾(浴溫度80°C至100°C, 5毫巴(mbar))純化粗製化合物, 得到呈無色液體之三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(4.8 g, 16%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.41 (d, *J* = 18 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 21.2 Hz, 6H)。

中間體(*R*)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺之合成

步驟1. 在0°C下向LAH (37.3 g, 984 mmol)於無水THF (2.5 L)中之攪拌懸浮液添加L-色胺酸(50 g, 245 mmol)並在65°C下加熱18 h。在0°C下向該反應混合物添加飽和Na₂SO₄水溶液(300 mL)。藉助矽藻土墊過濾所得懸浮液。用EtOAc (2 L)洗滌該墊, 並使合併之有機物經Na₂SO₄乾燥、過濾並在減壓下蒸發, 得到呈黃色濃稠液體之(*S*)-2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-醇(45.3 g)。此化合物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。(45.3 g, 97%產率)。MS (ESI) *m/z* 191.22 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下將氯甲酸苄基酯(41.2 g, 241 mmol)逐滴添加至

Na_2CO_3 (43.1 g, 407 mmol)及(S)-2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-醇(45 g, 237 mmol)於水與丙酮之1:1溶液(2 L)中之懸浮液。添加後，將冷卻浴移除並將所得反應混合物在室溫下攪拌4 h。使反應混合物冷卻至 0°C ，用濃HCl緩慢酸化至pH約2，用水稀釋且然後用乙酸乙酯(3 x)萃取。使合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下蒸發以獲得粗製產物，藉由急速管柱層析(SiO_2 ，40%至70% EtOAc/己烷)純化該粗製產物，得到呈黃色濃稠液體之(S)-(1-羥基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸苄基酯。(38 g, 49%產率)。MS (ESI) m/z 324.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

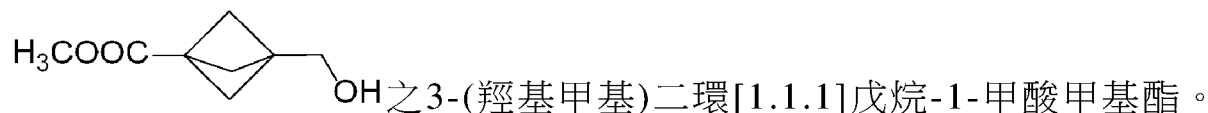
步驟3. 在 0°C 下將對甲苯磺醯氯(21.2 g, 111 mmol)添加至(S)-(1-羥基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸苄基酯(34 g, 105 mmol)及TEA (20.7 g, 204 mmol)於無水DCM (350 mL)中之溶液。添加後，將冷卻浴去除並將所得反應混合物在室溫下攪拌16 h。將溶劑在減壓下蒸發。藉由急速管柱層析(SiO_2 ，30%至50% EtOAc/己烷)純化粗製殘餘物，得到呈淡棕色固體之(S)-4-甲基苯磺酸-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙基酯。(42 g, 83%產率)。MS (ESI) m/z 479.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟4. 向化合物(S)-4-甲基苯磺酸-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙基酯(42 g, 87.8 mmol)於無水乙醇(2.9 L)中之攪拌溶液添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (5.18 g, 36.9 mmol)，並將所得反應混合物在氫氣氣氛(150 psi)下攪拌5 h。藉助矽藻土墊過濾混合物且墊用EtOAc (1.5 L)洗滌並在減壓下蒸發。粗製產物藉由急速管柱層析(SiO_2 ，於DCM中之15%甲醇/5% NH_4OH)進行進一步純化，得到呈灰白色固體之(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺。(4.3 g, 28%產率)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.1$

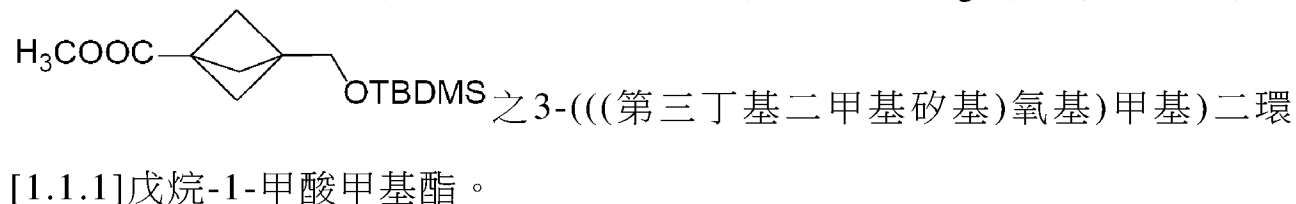
Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 0.9$ Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 1.2$ Hz, 6.9 Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.82-1.59 (br s 2H), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 174.24 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D = -34.2^\circ$ ($c = 0.5$, MeOH)。

中間體(E)-3-(3-甲醯基二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯之合成

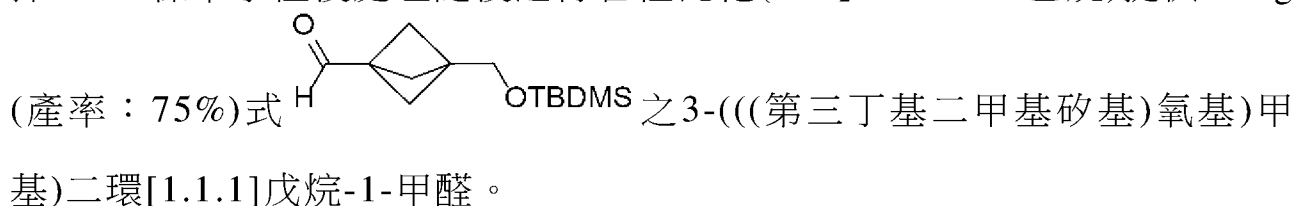
步驟1. 在 0°C 下在氬下向3-(甲氧基羰基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(12 g, 70.5 mmol)於無水THF (200 mL)中之懸浮液逐滴添加 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (84 mL, 84.0 mmol, 1.0 M於THF中)。將混合物在相同溫度下攪拌1 h。標準水性後處理及管柱純化(SiO_2 , EtOAc/己烷)提供10.1 g (產率: 91%)式



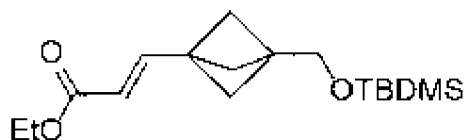
步驟2. 在 0°C 下向3-(羥基甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲基酯(9 g, 57.7 mmol)於無水DCM (200 mL)中之懸浮液添加咪唑(7.8 g, 114 mmol)及TBDMS-Cl (10.3 g, 68.3 mmol)。使反應在室溫下攪拌2 h。標準水性後處理及管柱純化(SiO_2 , EtOAc/己烷)提供14.5 g (產率: 93%)式



步驟3. 在 -78°C 下向3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲基酯(7 g, 25.9 mmol)於無水甲苯(70 mL)中之懸浮液添加DIBAL-H (31.1 mL, 31.1 mmol, 1 M於甲苯中)，隨後在相同溫度下攪拌1 h。標準水性後處理隨後進行管柱純化(SiO_2 , EtOAc/己烷)提供4.7 g

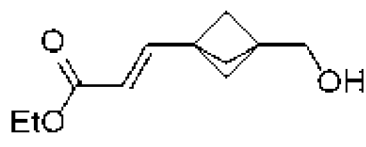


步驟4. 在0°C下向3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醛(5 g, 20.8 mmol)於45 mL無水THF中之攪拌懸浮液添加NaH(1.01 g, 31.2 mmol)。將反應在室溫下攪拌1 h。在0°C下添加2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(3.74 g, 14.5 mmol)。使混合物在室溫下攪拌3 h。標準水性後處理及管柱純化(SiO₂, EtOAc/己烷)提供3 g(產率: 42%)式



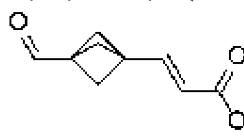
之(E)-3-(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯。

步驟5. 在0°C下向(E)-3-(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯(0.6 g, 1.93 mmol)於無水THF(10 mL)中之攪拌溶液添加TBAF(1.0 g, 3.86 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18 h。標準水性後處理及管柱純化(SiO₂, EtOAc/己烷)提供195 mg(產率:



54%)呈無色液體之式之(E)-3-(3-(羟基甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯。

步驟6. 在0°C下向(E)-3-(3-(羟基甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯(195 mg, 0.994 mmol)於DCM(8 mL)中之攪拌溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)(84 mg, 1.99 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。標準水性後處理及管柱純化(SiO₂, EtOAc/己烷)提供135



mg(產率: 77%)呈無色液體之式之(E)-3-(3-甲醯基二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.60(s, 1H), 6.94(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.82(d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.20(q, J = 4.0 Hz, 2H), 2.16(s, 6H), 1.30(t, J = 4.0 Hz, 3H)。

化合物1A之合成

步驟1. 向(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(2 g, 11.4 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(2.55 g, 11.4 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(3.08 mL, 17.4 mmol)。將混合物在90°C下攪拌3 h, 且然後用乙酸乙酯(10 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)洗滌。使合併之有機物經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 40-50% EtOAc/己烷)進行純化, 得到2.19 g (76%產率)之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺。MS (ESI) *m/z* 249.14 [M+H]⁺。

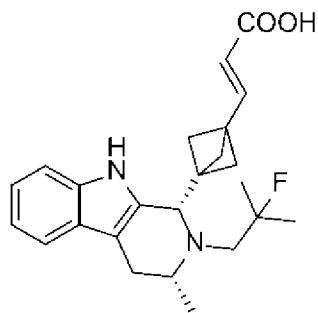
步驟2. 向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(250 mg, 1.06 mmol)及(*E*)-3-(3-甲醯基二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯於5 mL甲苯中之攪拌溶液添加乙酸(64 mg, 1.01 mmol), 並將混合物在90°C下攪拌5 h。將反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)洗滌。使合併之有機物經硫酸鈉乾燥, 濃縮並藉由管柱層析(SiO₂, 10-12% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物, 得到200 mg (47%產率)之(*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯。MS (ESI⁺) *m/z* 425.33 [M+H]⁺。

步驟3. 在0°C下向(*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯(220 mg, 0.438 mmol)於甲醇/ THF (1:1, 2 mL)中之攪拌溶液添加7.5 M NaOH水溶液(0.2 mL)。將混合物在0°C下攪拌5 h。濃縮所得反應混合物。在0°C下用飽和硫酸氫鈉將殘餘物酸化至pH 5。將沈澱物過濾, 用水

洗滌並乾燥，得到45 mg (22%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.2 (br s 1H), 10.5 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (s, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 2.67 - 2.21 (m, 4H), 1.87 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.77 (m, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 3H), 1.27 - 1.12 (m, 3H), 1.17 - 1.16 (m, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 397.34 [M+H]⁺。

實例1B

(*E*)-3-(3-((1*S*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸(**1B**)



步驟1. 向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(300 mg, 1.72 mmol)及(*E*)-3-(3-甲醯基二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯(334 mg, 1.72 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加乙酸(220 mg, 3.34 mmol)，隨後在90°C下攪拌5 h。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，於DCM中之5-7% MeOH)純化殘餘物，得到350 mg (74%產率)為反式/順式異構物之1.2:1.0混合物之(*E*)-3-(3-((3*R*)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯。MS (ESI)

m/z 351.23 $[M+H]^+$ 。

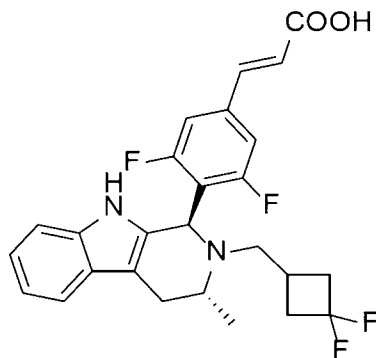
步驟2. 向(*E*)-3-(3-((3*R*)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯(0.35 g, 1 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(0.246 g, 1.1 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(258 mg, 17.4 mmol)及碘化鉀。將反應在微波爐中在130°C下攪拌4 h, 且然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。使合併之有機物經硫酸鈉乾燥並濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 , 使用於石油醚中之45%-50%乙酸乙酯)進行純化, 得到0.26 g (61%產率)之(*E*)-3-(3-((3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯。MS (ESI) m/z 425.2 $[M+H]^+$ 。

步驟3. 在0°C下向(*E*)-3-(3-((3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙基酯(250 mg, 0.587 mmol)於甲醇(0.6 mL)及THF (0.6 mL)中之攪拌溶液添加7.5 M NaOH水溶液(94 mg 2.35 mmol), 並在室溫下攪拌18 h。在減壓下濃縮該反應混合物。在0°C下用1N HCl使所獲得之殘餘物酸化, 用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取, 並使合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在減壓下蒸發。所獲得之殘餘物藉由SFC (管柱/尺寸: Chiralcel OJ-H (250 × 4.6 mm), 5 μm ; $\text{CO}_2\%$: 60.0; 共溶劑%: 40.0 (100%甲醇); 總流速: 70.0 g/min; 背壓: 100.0巴; UV: 228 nm; 重合時間: 6.5 min; 負載/Inj: 11 mg; 溶解性: 甲醇; 總注射次數: 25; 儀器細節: 製造/型號: Thar SFC-80)進行純化, 得到42 mg (18%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3-((1*S*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =

12.4 - 11.8 (br s, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.10 - 6.90 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.31 - 3.15 (m, 1H), 2.95 - 2.65 (m, 3H), 2.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 1.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 1.45 - 1.22 (m, 6H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 397.34 $[M+H]^+$ 。

實例2A

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(2A)



步驟1. 將4-溴-2,6-二氟苯甲醛(3 g, 13.6 mmol)及丙烯酸甲基酯(1.84 mL, 20.4 mmol)溶解於徹底脫氣之*N,N*-二甲基乙醯胺中。添加三-鄰甲苯基膦(0.413 g, 1.36 mmol)、乙酸鈣(II) (0.152 g, 0.678 mmol)及三乙胺(3.7 mL, 27.1 mmol)，並將反應在80°C下攪拌6 h。將反應混合物冷卻，藉助用甲醇(20 mL)洗滌之矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2 , 10% EtOAc/己烷)純化粗製化合物，得到2.5 g (81%產率)呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯。MS (ESI) m/z 227.08 $[M+H]^+$ 。

步驟2. 在0°C下向3,3-二氟環丁烷甲酸(781 mg, 5.75 mmol)於無水THF (20 mL)中之攪拌懸浮液添加丙基膦酸酐(10.4 mL, 17.2 mmol)，

50% wt/wt於EtOAc中)及DIPEA (3 mL, 17.2 mmol)。將混合物在相同溫度下攪拌20 min, 隨後在0°C下添加(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(1 g, 5.75 mmol), 並將反應在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用冰冷水稀釋, 並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下蒸發。藉由急速管柱層析(SiO₂, 20% EtOAc/己烷)純化粗製產物, 獲得1.2 g (72%產率)呈淺棕色固體之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3,3-二氟環丁烷-1-甲醯胺。MS (ESI) *m/z* 293 [M+H]⁺。

步驟3. 在0°C下向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3,3-二氟環丁烷-1-甲醯胺(1.24 g, 4.11 mmol)於無水THF (30 mL)中之攪拌懸浮液逐份添加LAH (780 mg, 20.5 mmol), 且然後將反應在回流下攪拌14 h。將反應混合物用冰冷水(50 mL)淬滅並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。使合併之有機物經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下蒸發, 得到粗製材料, 藉由急速管柱層析(SiO₂, 80% EtOAc/己烷)純化該粗製材料以提供1 g (88%產率)呈灰白色固體之(*R*)-*N*-((3,3-二氟環丁基)甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺。MS (ESI) *m/z* 279 [M+H]⁺。

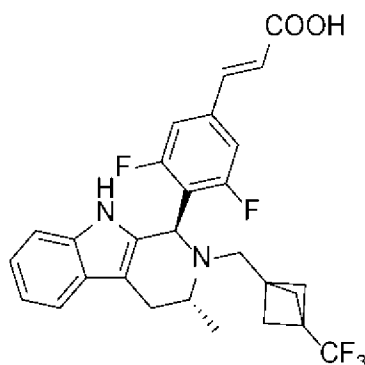
步驟4. 向(*R*)-*N*-((3,3-二氟環丁基)甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(800 mg, 2.88 mmol)於甲苯(8 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(650 mg, 2.88 mmol)及乙酸(345 mg, 5.76 mmol)。將所得混合物在90°C下攪拌5 h。用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下蒸發, 得到800 mg (57%產率)呈黃色固體之粗製(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯, 其不經進一步純化即使用(順式/反式):

1:8) ; MS (ESI) m/z 487.2 $[M+H]^+$ 。

步驟5. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(230 mg, 0.473 mmol)於THF:甲醇(5 mL, 4:1)中之攪拌溶液添加7.5 M NaOH水溶液(56 mg 1.42 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌5 h。在減壓下濃縮反應混合物以去除甲醇。在0°C下用1N HCl使所獲得之殘餘物酸化。用EtOAc稀釋反應混合物並用水洗滌。使合併之有機物經硫酸鈉乾燥並濃縮以提供粗製產物, 藉由製備型SFC純化該粗製產物, 得到95 mg (42%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.60-7.39 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 - 6.90 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.50-3.16 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 3H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.0$, 3H) ; MS (ESI) m/z 473.2 $[M+H]^+$ 。 $[\alpha]_D = -79.2^\circ$ (c 0.25, CHCl₃)。

實例3A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(**3A**)



步驟1. 在0°C下向(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(200 mg, 1.11

mmol)於無水THF (4 mL)中之攪拌懸浮液添加丙基膦酸酐(2 mL, 3.35 mmol, 50% wt/wt於EtOAc中)及DIPEA (0.6 mL, 3.35 mmol)。在0°C下將混合物攪拌20 min, 且然後在0°C下添加3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(213 mg, 1.22 mmol)。將反應在室溫下攪拌16 h。用冰冷水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。所得殘餘物藉由急速管柱層析(SiO₂, 20% EtOAc/己烷)進行純化, 得到200 mg (64%產率)呈淡棕色固體之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺。MS (ESI) *m/z*; 337.36 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(200 mg, 0.595 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌懸浮液逐份添加LAH (135 mg, 3.57 mmol), 並將該混合物在回流下加熱14 h。添加冰水(50 mL)並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取該混合物。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。所得殘餘物藉由急速管柱層析(SiO₂, 80% EtOAc/己烷)進行純化, 得到150 mg (78%產率)呈灰白色固體之(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-((3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)丙-2-胺。MS (ESI) *m/z* 323.23 [M+H]⁺。

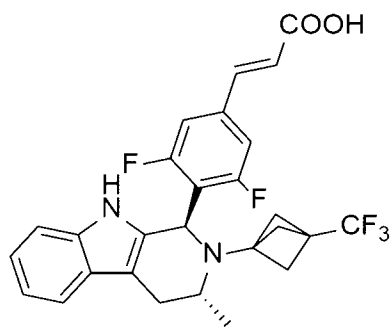
步驟3. 向(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-((3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)丙-2-胺(150 mg, 0.465 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(126 mg, 0.55 mmol)及乙酸(55 mg, 0.931 mmol)。將所得混合物在90°C下攪拌5 h。用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。使合併之有機物經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下蒸發, 得到粗製產物, 藉由急速管柱層析(SiO₂, 15%

EtOAc/己烷)純化該粗製產物，得到140 mg (56%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯。MS (ESI) m/z 531.35 [M+H]⁺。

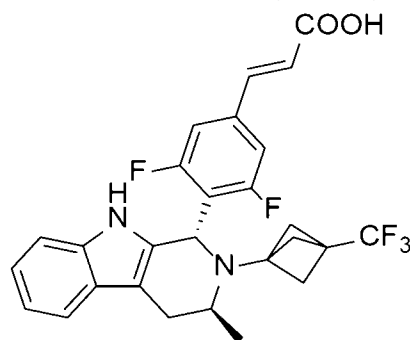
步驟4. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(140 mg, 0.26 mmol)於THF:甲醇(5 mL, 4:1)中之攪拌溶液添加7.5 M NaOH水溶液(0.10 mL, 0.79 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌5 h。濃縮得到殘餘物，其在0°C下用1N HCl酸化並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。使合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。粗製產物藉由SFC進行進一步純化，得到50 mg (37%產率)呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.58 (br s 1H), 10.55 (s 1H), 7.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.42 - 3.28 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 14.7 Hz, 4.2 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 517.32 [M+H]⁺。[α]_D = -70.0° (*c* = 0.5, MeOH, 25°C)。

實例4A及4B

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(4A)



(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*S*,3*S*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(**4B**)



步驟1. 向1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-酮(0.400 g, 2.31 mmol)於甲醇(3 mL)中之攪拌溶液添加3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-胺(0.518 g, 2.77 mmol)及乙酸(14 mg, 0.231 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌16小時。將所得溶液冷卻至0°C, 並添加氰基硼氫化鈉(0.290 g, 4.62 mmol), 隨後在室溫下再攪拌5 h。將反應用乙酸乙酯(10 mL)稀釋並用飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由管柱層析使用(SiO₂, 15% EtOAc/己烷)純化粗製殘餘物, 得到0.4 g *N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-胺, 其不經進一步純化即使用; MS (ESI) *m/z* 309.18 [M+H]⁺。

步驟2. 向*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-胺(1.2 g, 3.90 mmol)於甲苯(6 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(0.880 g, 3.90 mmol)及乙酸(0.467 g, 7.79 mmol)。將所得混合物在90°C下攪拌5 h。用EtOAc稀釋反應混合物並用

水洗滌。使合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由手性 SFC (Chiralcel OD-H (5 μm , 250 \times 21 mm) $\text{CO}_2\%$: 85.0% , 共溶劑 (EtOH)% : 15.0% ; 總流速 : 60.0 g/min ; 背壓 : 100.0巴 ; UV : 220 nm ; 重合時間 : 5.5 min ; 負載/Inj : 2.8 mg ; 溶解性 : MeOH ; 注射總次數 : 35 ; 儀器細節 : 製造/型號 : Thar SFC-80) 進行純化，得到 180 mg (9% 產率) 之 (*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(指定為峰-1)及 180 mg (9% 產率) 之 (*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*S*,3*S*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(指定為峰-2)。(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯 : MS (ESI) m/z 517.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*S*,3*S*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯 : MS (ESI) m/z 517.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。注意：任意指派絕對立體化學。

步驟3-a. 在 0°C 下向 (*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯 (180 mg , 0.349 mmol) 於甲醇 (1.5 mL) 中之攪拌溶液添加 NaOH 水溶液 (0.13 mL , 0.039 g , 0.988 mmol , 7.5 M) , 並將混合物在室溫下攪拌 5 h 。在減壓下濃縮反應混合物以去除甲醇。在 0°C 下用 1 N HCl 使殘餘物酸化，用 EtOAc 稀釋並用水洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製殘餘物藉由 SFC (Chiralcel OJ-H (5 μm , 250 \times 21 mm) ; $\text{CO}_2\%$: 50.0% ; 共溶劑 (EtOH)% : 50.0% ; 總流速 : 60.0 g/min ;

背壓：90.0巴；UV：220 nm；重合時間：6.5 min；負載/Inj：36 mg；溶解性：MeOH；注射總次數：6；儀器細節：製造/型號：Thar SFC-80) 進行純化，得到90 mg (55%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6 (br s, 1H), 7.62 - 7.39 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.08 - 1.79 (m 6H), 1.09 (d, *J* = 6 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z* 503.26 [M+H]⁺。[α]_D = -58.4° (*c* 0.25, CHCl₃, 24°C)。

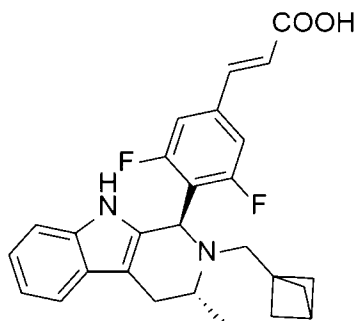
步驟3-b. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*S*,3*S*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(170 mg, 0.329 mmol)於甲醇(1.5 mL)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(0.13 mL, 0.988 mmol, 7.5 M)，並將反應在室溫下攪拌5 h。在減壓下濃縮反應混合物以去除甲醇。在0°C下用1 N HCl使殘餘物酸化，然後用EtOAc稀釋並用水洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製殘餘物藉由SFC (Chiralcel OJ-H (5 μm, 250 × 21 mm)；CO₂%：55.0；共溶劑(EtOH)%：45.0；總流速：60.0 g/min；背壓：90.0 巴；UV：220 nm；重合時間：6.8 min；負載/Inj：12 mg；溶解性：MeOH；總注射次數：15；儀器細節：製造/型號：Thar SFC-80)進行純化，得到115 mg (70%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*S*,3*S*)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6 (br s,

1H), 7.62 - 7.39 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H) 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.12 - 1.72 (m, 6H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 503.26 $[M+H]^+$. $[\alpha]_D +42.4$ (c 0.25, $CHCl_3$, $24^\circ C$).

化合物**4A**及**4B**示於上文及表1中，其中任意指派絕對立體化學。

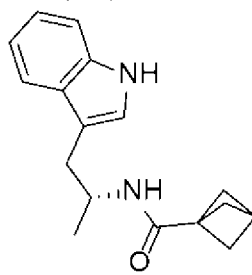
實例5A

(*E*)-3-(4-(((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**5A**)



步驟 1. 在室溫下向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.500 g, 2.87 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液添加丙基膦酸酐(2.25 mL, 8.60 mmol, 50% wt/wt於EtOAc中)及*N,N*-二異丙基乙胺(1.5 mL, 8.60 mmol)。將溶液攪拌10分鐘，且然後添加二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸溶液(0.375 g, 3.16 mmol)，並將混合物在室溫下再攪拌16 h。添加水(3 mL)，並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取反應混合物。使合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下蒸發。使粗製產物與醚一起研磨，獲得700

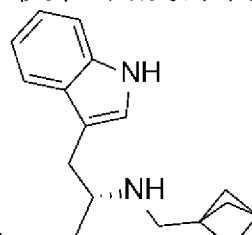
mg (90%產率)呈淡黃色固體之式



之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-

基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺。MS (ESI) m/z 269.26 $[M+H]^+$ 。

步驟2. 在0°C下向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(700 mg, 2.61 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液逐份添加LAH (600 mg, 15.7 mmol)。將混合物加熱至回流持續16 h, 冷卻至室溫, 且然後用冰水(50 mL)緩慢處理並用EtOAc (2 × 50 mL)進行萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。使粗製殘餘物與醚



一起研磨, 獲得600 mg (90%產率)呈淡黃色固體之式
純淨(*R*)-*N*-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺。MS (ESI) m/z 255.36 [M+H]⁺。

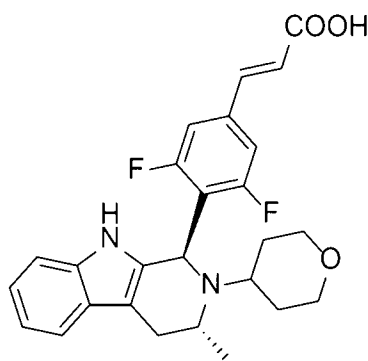
步驟3. 向半純淨(*R*)-*N*-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(600 mg, 2.36 mmol)於甲苯(12 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(540 mg, 2.36 mmol)及乙酸(285 mg, 4.7 mmol), 並將混合物在90°C下攪拌12 h。用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和反應混合物, 然後用EtOAc (2 × 50 mL)進行萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下蒸發, 得到400 mg (36%產率)為順式/反式異構物混合物之粗製(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯。MS (ESI) m/z 463.38 [M+H]⁺。

步驟4. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(400 mg順式/反式異構物之混合物, 0.86 mmol)於THF/MeOH混合物(6 mL, 5:1)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(0.5 mL, 1.5M), 並將混合物在

室溫下攪拌16 h。標準水性後處理及SFC純化提供140 mg (37%產率)呈淡黃色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (br s 1H), 10.50 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.8 Hz, 4 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 12 Hz, 0.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.24 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z* 449.39 [M+H]⁺, [α]_D +65.6° (*c* 0.25, MeOH, 24°C)。

實例6A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(6A)



步驟1. 向(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.5 g, 2.86 mmol)於乙醇(3 mL)中之攪拌溶液添加四氫-4*H*-吡喃-4-酮(0.27 g 2.86 mmol)，並將混合物加熱至80°C持續3 h。使所得反應混合物冷卻至0°C並添加硼氫化鈉(0.216 g, 5.72 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h，且然後用乙酸乙酯(10 mL)進行稀釋並用飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)、隨後鹽水進行洗滌。使

合併之有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到0.61 g (82%產率)呈無色黏性液體之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)四氫-2*H*-吡喃-4-胺。MS (ESI) m/z 259.18 [M+H]⁺。

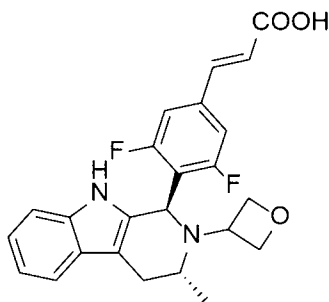
步驟2. 向*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)四氫-2*H*-吡喃-4-胺(0.5 g, 1.93 mmol)於5 ml甲苯中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(0.437 g, 1.94 mmol)及乙酸(232 mg, 3.87 mmol)。將所得混合物在90°C下攪拌5 h。用EtOAc稀釋反應混合物，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到220 mg (24%產率)呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯。MS (ESI) m/z 467.31 [M+H]⁺。

步驟3. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(220 mg, 0.398 mmol)於甲醇(2 mL)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(0.159 mL, 1.19 mmol, 7.5M)，並在室溫下攪拌4 h。在減壓下濃縮反應混合物並在0°C下用1N HCl使殘餘物酸化。用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取該混合物並使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。粗製產物藉由SFC (管柱/尺寸：(*R,R*)-Whelk-01 (5 μm, 250 × 30 mm)；CO₂%：60.0；共溶劑(IPA)%：40.0；總流速：70.0 g/min；背壓：100.0 巴；UV：224 nm；重合時間：5.8 min；負載/Inj：4.2 mg；溶解性：甲醇；總注射次數：35；儀器細節：製造/型號：Thar SFC-80)進行純化，得到80 mg (產率：46%)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯

基)丙烯酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (br s 1H), 10.56 (br s 1H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 1.75 - 1.50 (m, 3H), 1.34 - 1.15 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 453.25 [M+H]⁺, [α]_D = -80.0° (*c* 0.25, MeOH, 24°C)。

實例7A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(氧雜環丁-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸(7A)



步驟1. 向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.8 g, 4.60 mmol)於3 mL乙醇中之攪拌溶液添加氧雜環丁烷-3-酮(0.397 g 5.52 mmol)，並將反應混合物在50°C下攪拌3小時。使所得反應混合物冷卻至0°C，用硼氫化鈉(0.262 g, 6.90 mmol)處理並在室溫下攪拌5 h。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋該混合物並用飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。粗製殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 2-3% 甲醇/DCM)進行純化，得到0.3 g (28%產率)呈無色黏性液體之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)氧雜環丁-3-胺。MS (ESI) *m/z* 231.17 [M+H]⁺。

步驟2. 向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)氧雜環丁-3-胺(0.300 g, 1.30 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲基酯(0.353 g, 1.56 mmol)及乙酸(0.156, 2.61 mmol)。將所

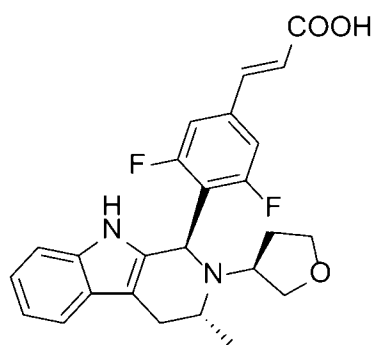
第 63 頁(發明說明書)

得混合物在90°C下攪拌5 h。用EtOAc稀釋該反應混合物並用水洗滌。使合併之有機物經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物，得到180 mg (32%產率)呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(氧雜環丁-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯。MS (ESI) m/z 439.24 [M+H]⁺。

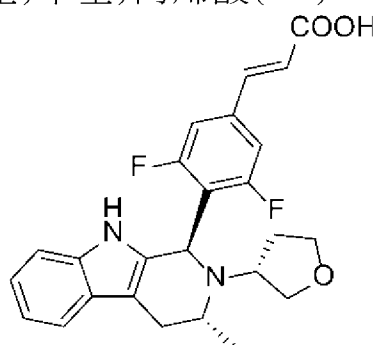
步驟3. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(氧雜環丁-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(130 mg, 0.296 mmol)於甲醇(1.5 mL)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(35 mg, 0.888 mmol, 7.5M)。將混合物在室溫下攪拌5 h。在減壓下濃縮反應混合物以去除甲醇。在0°C下用1 N HCl使所獲得之殘餘物酸化，且然後用EtOAc稀釋並用水洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使殘餘物與正戊烷一起研磨，得到70 mg (56%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(氧雜環丁-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (br s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 7.57-7.39 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.93 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.56 (br s, 2H), 1.00 (br s, 3H); MS (ESI) m/z 425.29 [M+H]⁺。

實例8A及8B

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(8A)



(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*R*)-四氫吲哚-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸(**8B**)



步驟1. 在室溫下向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.8 g, 4.60 mmol)於乙醇(3 mL)中之攪拌溶液添加二氫吲哚-3(2*H*)-酮(0.474 g, 5.52 mmol)及乙酸(0.275 g, 4.60 mmol)，並攪拌3小時。使所得反應混合物冷卻至0 °C，並用硼氫化鈉(0.262 g, 6.90 mmol)進行處理，且然後在室溫下攪拌5 h。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋該混合物並用飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂, 2-3% MeOH/DCM)純化所獲得之殘餘物，得到0.450 g (40%產率)呈無色黏性液體之*N*-((*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)四氫吲哚-3-胺。MS (ESI) *m/z* 245.21 [M+H]⁺。

步驟2. 向*N*-((*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)四氫吲哚-3-胺(0.450 g, 1.84 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(0.501 g, 2.21 mmol)及乙酸(0.221 g, 3.68 mmol)。將所得混合物在90 °C下攪拌5 h。用EtOAc稀釋反應混合物，用水洗滌，經

硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由手性SFC純化殘餘物，得到150 mg (18% 產率)呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯及180 mg (22% 產率)呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯。*(E)*-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯：MS (ESI): m/z 453.24 [M+H]⁺。*(E)*-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯：MS (ESI) m/z 453.25 [M+H]⁺。

步驟3-a. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(150 mg, 0.296 mmol)於甲醇(1.5 mL)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(0.132 mL, 0.995 mmol, 7.5 M)，並在室溫下攪拌5 h。在減壓下濃縮該反應混合物。在0°C下用1 N HCl使殘餘物酸化，用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取並使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發以得到粗製產物。藉由手性SFC純化殘餘物，得到40 mg (27% 產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6 (br s, 1H), 7.65 - 7.34 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.79 - 3.40 (m, 6H), 2.83 (dd, *J* = 15, 4.2 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)；MS (ESI): m/z

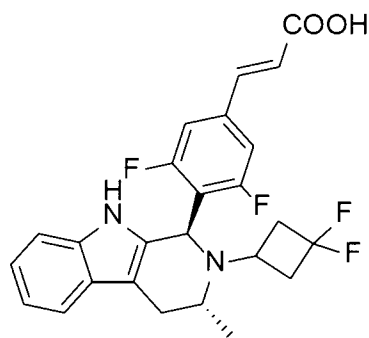
439.26 [M+H]⁺ ; [α]_D = -73.2° (c 0.25, CHCl₃, 24°C)。

步驟3-b. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(0.180 g, 0.398 mmol)於甲醇(2 mL)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(0.159 mL, 1.19 mmol, 7.5M), 並在室溫下攪拌5 h。在減壓下濃縮該反應混合物。在0°C下用1 N HCl使所獲得之殘餘物酸化並用乙酸乙酯(3 × 50 mL)進行萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下蒸發以得到粗製產物。藉由手性SFC純化殘餘物, 得到80 mg (46%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.7 (br s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 15 Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 439.26 [M+H]⁺ ; [α]_D = -70.4° (c 0.25, CHCl₃, 24°C)。

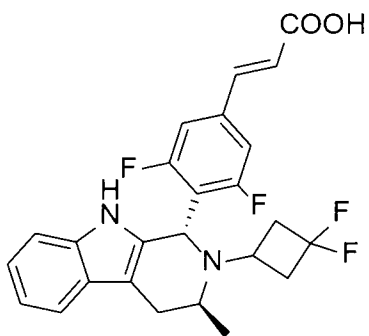
化合物**8A**及**8B**之立體化學經小分子X射線結晶學證實, 如上文及表1中所指示。

實例**9A**及**9B**

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**9A**)



(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**9B**)



步驟1. 在室溫下向1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-酮(2 g, 11.6 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液添加3,3-二氟環丁-1-胺鹽酸鹽(1.81 g, 12.7 mmol)及乙酸(0.069 g, 1.15 mmol)。將反應攪拌3小時，冷卻至0°C並添加氰基硼氫化鈉(1.40 g, 23.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌24 h。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋該反應，用飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)、隨後鹽水進行洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂, 2-3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到2.2 g (72%產率)呈無色黏性液體之*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-3,3-二氟環丁-1-胺。MS (ESI) *m/z* 265.35 [M+H]⁺。

步驟2. 向*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-3,3-二氟環丁-1-胺(2.2 g, 8.33 mmol)於甲苯(25 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲基酯(2.07 g, 9.16 mmol)及乙酸(0.1 ml, 1.66 mmol)。將所得混合物在80°C下攪拌5 h。用EtOAc稀釋反應混合物並用水洗滌，經硫

酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由手性SFC (管柱/尺寸：Chiralpak AD-H (5 μm ，250 \times 21 mm)； $\text{CO}_2\%$ ：65.0；共溶劑(EtOH)%：35.0；總流速：60.0 g/min；背壓：100.0巴；UV：221 nm；重合時間：5.0 min；負載/Inj：2.5 mg；溶解性：MeOH；總注射次數：60；儀器細節：製造/型號：Thar SFC-80)純化殘餘物，得到500 mg (13%產率)之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(指定為峰1)及500 mg (13%產率)之(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(指定為峰2)。(E)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯：MS (ESI) m/z 473.26 [M+H]⁺。(E)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯：MS (ESI) m/z 473.26 [M+H]⁺。

步驟3-a. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(0.250 g，0.520 mmol)於甲醇(1.5 mL)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(0.14 mL，1.05 mmol，7.5M)，並將該反應在室溫下攪拌5 h。在減壓下濃縮該反應混合物。在0°C下用1 N HCl使所得殘餘物酸化，且然後用乙酸乙酯(3 \times 50 mL)進行萃取。使合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由手性SFC [管柱/尺寸：Chiralcel OD-H (5 μm ，250 \times 30mm)； $\text{CO}_2\%$ ：65.0；共溶劑(MeOH)%：35.0；總流速：60.0 g/min；背壓：100.0巴；UV：223 nm；重合時間：3.5 min；負載/Inj：4.0 mg；溶解性：MeOH + DCM；注射總次數：55；儀器細節：製造/型號：Thar

SFC-80]純化殘餘物，得到130 mg (53%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6 (s 1H), 7.60 - 7.38 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.90 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.9, 4.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.6, 3H); MS (ESI) *m/z* 459.26 [M+H]⁺; [α]_D = -40.0° (*c* 0.25, MeOH, 24 °C)。

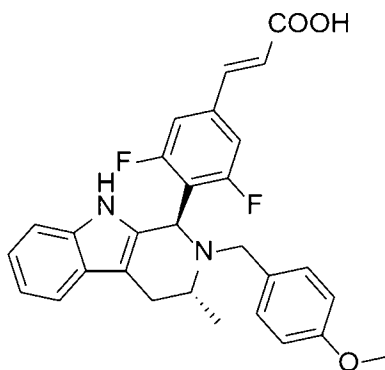
步驟3-b. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(250 mg, 0.525 mmol)於甲醇(1.5 mL)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(0.14 mL, 1.05 mmol, 7.5M)，並將反應在室溫下攪拌5 h。在減壓下濃縮該混合物以去除溶劑。在0°C下用1 N HCl溶液使殘餘物酸化，且然後用乙酸乙酯(3 × 50 mL)進行萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由手性SFC [管柱/尺寸：Chiralcel OD-H (5 μm, 250 × 30 mm); CO₂%：60.0；共溶劑(MeOH)%：40.0；總流速：100.0 g/min；背壓：100.0巴；UV：220 nm；重合時間：4.5 min；負載/Inj：13.0 mg；溶解性：MeOH；總注射次數：28；儀器細節：製造/型號：Thar SFC-200-005]純化殘餘物，得到140 mg (57%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6 (s 1H), 7.60-7.38 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.90

(m, 2H), 6.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.25(m, 1H), 2.94 (dd, $J = 14.9, 4.0$ Hz, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.6, 3H$) ; MS (ESI) m/z 459.26 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D = +32.0^\circ$ (c 0.25, MeOH, 24°C)。

化合物**9A**及**9B**示於上文及表1中，其中任意指派絕對立體化學。

實例10A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苄基)丙烯酸(**10A**)



步驟1. 向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(1 g, 5.73 mmol)於3 mL乙醇中之攪拌溶液添加4-甲氧基苯甲醛(0.781 g, 5.73 mmol)，並將混合物在70°C下攪拌30 min。使所得反應混合物冷卻至0°C，添加硼氫化鈉(0.326 g, 8.59 mmol)，並將該反應在室溫下攪拌1 h。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋該反應並用飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)進行洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂, 2-3% MeOH/DCM)純化所獲得之殘餘物，得到1.00 g (59%產率)之(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)-*N*-(4-甲氧基苄基)丙-2-胺。MS (ESI) m/z 295.18 $[M+H]^+$ 。

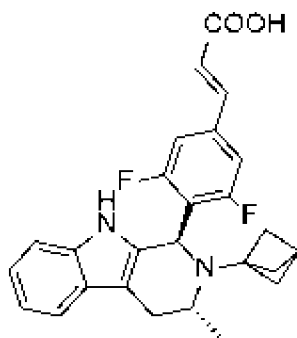
步驟2. 向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)-*N*-(4-甲氧基苄基)丙-2-胺(300 mg, 1.09 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苄

基)丙烯酸甲基酯(230 mg, 1.09 mmol)及乙酸(0.122 g, 2.03 mmol)。將所得混合物在90°C下攪拌5 h。用EtOAc稀釋反應混合物並用水洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物，得到230 mg (44%產率)呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯。MS (ESI) m/z 503.21 [M+H]⁺。

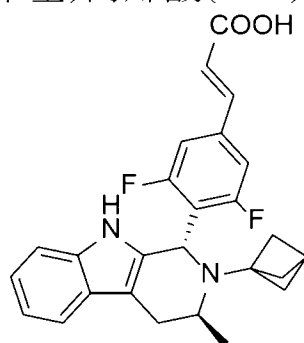
步驟3. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(80 mg, 0.150 mmol)於甲醇(1.5 mL)中之攪拌溶液添加NaOH水溶液(0.212 mL, 1.59 mmol, 7.5M)，並將混合物在室溫下攪拌5 h。在減壓下濃縮該反應混合物。在0°C下用1 N HCl使所獲得之殘餘物酸化，用EtOAc稀釋並用水洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物，得到25 mg (33%產率)呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.8-12.4 (br s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 4H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 6.84 - 6.82 (m, 2H), 6.65 - 6.61 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.07 - 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 489.19 [M+H]⁺。

實例11A及11B

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**11A**)



(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**11B**)



步驟1. 向1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-酮(0.062 g, 0.51 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液添加冰乙酸以將pH調整至5-6。向此溶液添加為鹽酸鹽之二環[1.1.1]戊-1-胺(0.075 g, 0.43 mmol)，隨後添加氰基硼氫化鈉(0.054 g, 0.86 mmol)。將反應混合物在室溫下在氮氣氛下攪拌16 h。在減壓下去除溶劑。添加水(5 mL)並用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取混合物。用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析(SiO₂, 3-5% MeOH/DCM)純化粗製殘餘物，得到呈淺黃色固體之*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(0.060 g, 58%)。MS (ESI) *m/z*: 241.26 [M+H]⁺。

步驟2. 向*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(1.3 g, 5.41 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(1.2 g, 4.87 mmol)及乙酸(0.7 mL, 10.8 mmol)。將所得溶液在80°C下攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫並傾倒入碳酸鉀水溶液(20

mL)中，並用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，40% EtOAc/己烷)純化粗製產物，提供1.0 g外消旋混合物。藉由手性SFC [Chiral pak AD-H，(250 × 21 mm)，70 mL/min，液體CO₂/IPA]分離異構物，得到(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(0.381 g，17%產率) (指定為峰1，滯留時間：6.41 min)及(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(0.481 g，21%產率) (指定為峰2，滯留時間：9.59 min)，兩者均為黃色固體。任意指派峰1及峰2之絕對立體化學。

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯：MS (ESI) *m/z*: 449.6 [M+H]⁺。

(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯：MS (ESI) *m/z*: 449.6 [M+H]⁺。

步驟 3-a. 向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(0.381 g，0.850 mmol)於THF (4 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液添加氫氧化鈉水溶液(1.2 mL，9 mmol，7.5 M)。將溶液在室溫下攪拌4 h。將水(10 mL)添加至該反應混合物，並藉由添加2 N HCl溶液將水溶液之pH調整至5。用二乙醚(3 × 50 mL)萃取溶液。使合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由反相HPLC [PURITAS PREP C₁₈ (250 × 21.2

mm), 17 mL/min, 於水/乙腈中之(3 mM乙酸銨+ 0.02%甲酸), 滯留時間 4.47 min]純化粗製產物, 得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.110 g, 29%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.4 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.6 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.5 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.4 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.2 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.3 (s, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (s, 1H), 1.8 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.6 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.2 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 435.4 [M+H]⁺。

步驟 3-b. 向(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(0.481 g, 1.07 mmol)於THF (6 mL)及甲醇(3 mL)中之溶液添加氫氧化鈉水溶液(1.5 mL, 11.2 mmole, 7.5M)。將溶液在室溫下攪拌4 h。藉由添加2 N HCl溶液將水溶液之pH調整至5。用二乙醚(3 × 70 mL)萃取溶液。使合併之有機相經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。藉由反相HPLC [PURITAS PREP C₁₈ (250 × 21.2 mm), 17 mL/min, 於水/乙腈中之(3 mM乙酸銨+ 0.02%甲酸), 滯留時間: 5.29 min]純化殘餘物以提供呈淡黃色固體之(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.153 g, 32%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.4 (br s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.6 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.5 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.4 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.2 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.3 (s, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (s, 1H), 1.8 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H),

1.6 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.2 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 435.6 $[M+H]^+$ 。

上文及表1中所示之化合物**11A**與**11B**之立體化學係任意指派且稍後由獨立之合成證實。

合成化合物**11A**之替代途徑(圖2)

步驟1. 向苯甲醛(PhCHO) (14.58 ml, 143 mmol)於EtOH (287 ml)中之溶液添加(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺**11-1** (25.0 g, 143 mmol), 並將反應加熱至50°C持續3 h。使混合物冷卻至0°C且一次性添加硼氫化鈉(8.14 g, 214 mmol), 並將反應在0°C下攪拌3 h。將反應傾倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)中並用DCM (300 mL)進行萃取。分離各層, 並將水層用DCM洗滌3次。使合併之有機相經硫酸鈉乾燥, 過濾並在真空下濃縮。使用MPLC系統(340 g柱)自60-100% EA/己烷溶析在矽膠上純化殘餘物, 得到(*R*)-*N*-苄基-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺**11-2** (36 g, 95%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8.20 - 8.00 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 6H), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 1H), 2.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

步驟2. 在室溫下將1,1-二溴-2,2-雙(氯甲基)環丙烷(25 g, 84 mmol)溶解於無水*n*-Bu₂O (30 mL)中。將所得溶液冷卻至-78°C(乾冰/丙酮冷卻浴), 並逐滴添加PhLi (100 ml, 168 mmol, 於*n*-Bu₂O中之1.7 M溶液)。將反應混合物在-78°C下攪拌5分鐘, 且然後升溫至0°C持續2 h。使三環[1.1.1.0^{1,3}]戊烷**11-3**於*n*-Bu₂O中之白色-黃色懸浮液升溫至室溫並攪拌數分鐘。

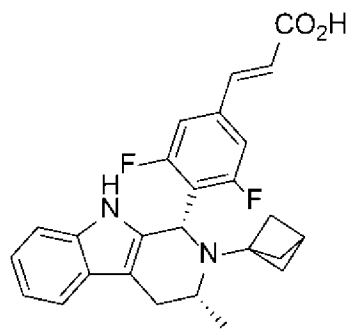
步驟3. 將(*R*)-*N*-苄基-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺**11-2** (27.8 g, 105

mmol)溶解於無水THF (90 mL)中，並在室溫下經由注射幫浦用*i*PrMgCl-LiCl錯合物(162 mL, 211 mmol, 於THF中之1.3 M溶液)進行處理。(警告：劇烈氣體逸出！)將所得溶液在室溫下劇烈攪拌30 min。將所得混合物在室溫下添加至在步驟2中製備之三環[1.1.1.0^{1,3}]戊烷**11-3**於*n*-Bu₂O中之溶液。去除隔片並將管密封。將反應混合物在60°C下劇烈攪拌16小時。在0°C下將不均勻溶液傾倒入NH₄Cl之飽和水溶液(200 mL)中。用乙酸乙酯及水小心地洗滌密封管。將混合物轉移至分液漏斗並分離各層。用乙酸乙酯(2 × 250 mL)洗滌水層。合併所有之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由MPLC (340 g管柱)使用己烷/乙酸乙酯(10-90%)純化粗製殘餘物，且獲得呈黃色油狀物之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-*N*-苄基二環[1.1.1]戊-1-胺**11-4** (15.0 g, 45.4 mmol, 54%產率，相對於所用1,1-二溴-2,2-雙(氯甲基)環丙烷之量)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.85 - 7.97 (br s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (app t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.32 - 7.14 (m, 4H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.33 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.92 - 1.70 (m, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

步驟4. 將氫氧化鈣[10%於木炭(濕)上, 5.0 g]添加至(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-*N*-苄基二環[1.1.1]戊-1-胺**11-4** (15.5 g, 46.9 mmol)於EtOH (300 mL)中之溶液。將混合物在氫氣氛下(1 atm)在室溫下攪拌16 h。藉助Celite®墊過濾溶液且該墊經MeOH及CH₂Cl₂洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺**11-5** (11.0 g, 98%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8.16 - 7.95 (br s,

1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 14.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.95 - 1.51 (m, 6H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 240.9 [M+H]⁺。

步驟5. 向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺**11-5** (800 mg, 3.2 mmol)於甲苯(8 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(750 mg, 3.2 mmol), 隨後添加AcOH (0.36 mL, 6.4 mmol), 並將混合物在90°C下加熱5 h。使反應混合物冷卻至室溫, 用水稀釋並用乙酸乙酯進行萃取。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂, 於己烷中之20%乙酸乙酯)純化殘餘物, 得到(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(1.2 g, 2.7 mmol, 80%產率)。注意: 產物仍含有約4%之順式異構物。將(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(1.2 g, 2.7 mmol)於甲苯(8 mL)中之溶液保持在預加熱之油浴(80°C)中並在相同溫度下攪拌10 min。將己烷(8 mL)緩慢添加至該溶液, 並將混合物在80°C下攪拌1 h。使反應混合物經1 h時期冷卻至室溫。過濾所得固體並在減壓下乾燥, 得到(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯**11-6** (700 mg, 總產率60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (br s, 1H), 7.63 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01 -

[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**11C**)

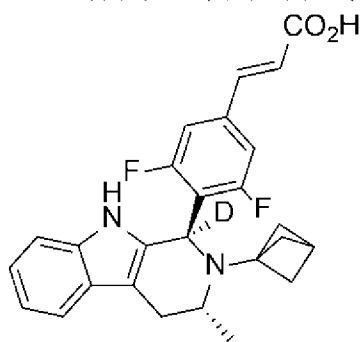
步驟1. 向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(7.3 g, 30.4 mmol)於甲苯(150 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(6.87 g, 30.4 mmol), 隨後添加AcOH (3.5 mL, 60.8 mmol), 並將所得反應將混合物在90°C下攪拌4 h。使反應混合物冷卻至室溫, 用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂, 20%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到固體, 其與正戊烷(100 mL)一起研磨。過濾所得固體。濃縮母液(含有戊烷洗滌液), 並藉由反相HPLC [移動相:(A) 10 mM水性碳酸氫銨, (B)乙腈; 流速: 19 mL/min; 管柱: X Select C₁₈ (150 × 19 mm) 5 μm; 梯度-(時間(min)/% B): 0.1/75、10/80、12/80、12.1/98、14/98、14.1/75、17/75, 溶解性: ACN+H₂O+THF]進行純化, 得到呈灰白色固體之(*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(100 mg, 0.22 mmol, 0.73%產率)。MS (ESI) *m/z* 449.34 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(100 mg, 0.22 mmol)於THF與水之混合物(1:1, 總計2 mL)中之攪拌溶液添加LiOH·H₂O (46 mg, 1.33 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌4

h且然後濃縮。將水(10 mL)添加至殘餘物且使混合物冷卻至0°C並用0.1 M HCl進行處理以將pH調整至約6。用Et₂O (2 × 20 mL)萃取反應混合物。用水(2 × 20 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(4-((1*S*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(30 mg, 0.06 mmol, 31%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 (br s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 435.25。

實例11D

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基-1-*d*)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(11D)



步驟1. 向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(0.100 g, 0.416 mmol)於甲苯(1.0 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-(甲醯基-*d*)苯基)丙烯酸甲基酯(0.095 g, 0.416 mmol)及乙酸(0.050 g, 0.832 mmol)，並將混合物在90°C下加熱5 h。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (10 mL)稀釋並用碳酸氫鈉之飽和水溶液進行洗滌。使合併之有機

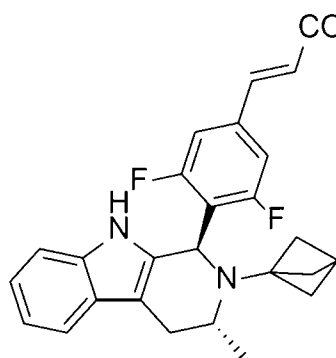
層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂，20%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到呈白色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基-1-*d*)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(0.122 mg，0.271 mmol，65%產率)。將所得材料溶解於已預加熱至90°C之甲苯(1 mL)中。緩慢添加預加熱至70°C之己烷。使混合物冷卻至室溫且然後在4°C下儲存12 h。過濾所得固體，得到(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基-1-*d*)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(0.029 mg，0.065 mmol，16%產率)；MS (APCI) *m/z* 450.20 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基-1-*d*)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(0.029 mg，0.065 mmol)於THF/水(1:1，總計0.8 mL)中之攪拌溶液添加LiOH (0.017 g，0.400 mmol)，並將反應在室溫下攪拌5 h。在減壓下在20°C下去除有機揮發物。在0°C下用鹽酸水溶液(1 N)處理殘餘物以將pH調整至6。用二乙醚(2 × 10 mL)萃取水層，並用水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使殘餘物與二乙醚：戊烷(1:10，總共3 mL)一起研磨，在減壓下去除二乙醚：戊烷，得到呈白色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基-1-*d*)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.024 mg，0.055 mmol，83%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (br s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 7.54 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 14.9, 5.0

Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS (APCI) m/z 436.2 [M+H]⁺。

實例12A

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(**12A**)



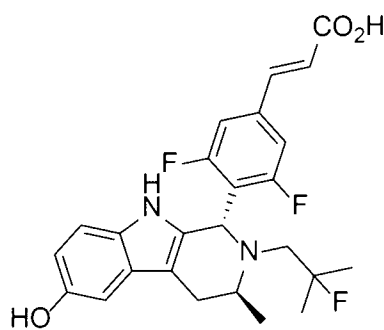
步驟1. 將4-溴-2,6-二氟苯甲醛(7.0 g, 31.7 mmol)及丙烯酸乙基酯(4.7 g, 47.5 mmol)合併於密封管中，並用氫將溶液徹底脫氣10 min。添加*N,N*-二甲基乙醯胺(70 mL)、三-鄰甲苯基膦(0.92 g, 1.36 mmol)、乙酸鈣(II)(0.34 g, 0.678 mmol)及三乙胺(9 mL, 27.1 mmol)，並使混合物再脫氣15 min。將所得反應混合物在80°C下攪拌6 h。使反應混合物冷卻至室溫，藉助經甲醇(20 mL)徹底洗滌之矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮所獲得之濾液。藉由急速層析(SiO₂, 1:9乙酸乙酯/己烷)純化粗製化合物，得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(4.5 g, 18.7 mmol, 59%產率)。

步驟2. 向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(500 mg, 2.34 mmol)於甲苯(5.8 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(500 mg, 2.57 mmol)及乙酸(280 mg, 4.67 mmol)，並將混合物在90°C下加熱5 h。用EtOAc稀釋反應混合物並用水

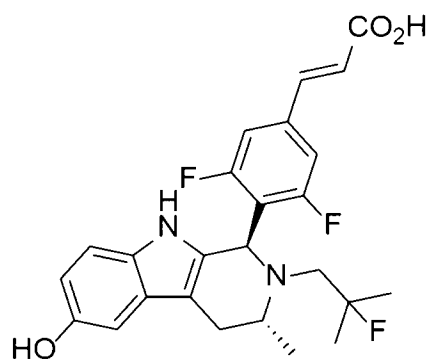
進行洗滌。使合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，20%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(700 mg，1.51 mmol，65%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.63 - 3.61 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 14.8$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 14.8$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -112.01; MS (ESI) m/z 463.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例13A及13B

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*S*,3*S*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(13A)



(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(13B)



步驟1. 將乙酸銨(1.18 g, 15.3 mmol)一次性添加至5-(苄基氧基)-1*H*-吲哚-3-甲醛(3.5 g, 13.93 mmol)與硝基乙烷(14.9 ml, 209 mmol)之混合物，並在回流下加熱8小時。使反應混合物冷卻至室溫並在真空中去除過量之硝基乙烷。添加飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)，並用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取所得混合物。合併有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，於己烷中之0-50% EtOAc)純化粗製產物，得到呈黃色固體之(*Z*)-5-(苄基氧基)-3-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1*H*-吲哚(1.7 g, 40%產率)。MS (APCI) *m/z* 309.12 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下向(*Z*)-5-(苄基氧基)-3-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1*H*-吲哚(1 g, 3.24 mmol)之攪拌溶液逐滴添加LAH (4.86 mL, 9.73 mmol, 2M於THF中)，並在回流下加熱18小時。使反應混合物冷卻至室溫，並用冷水(0.4 mL)、15% NaOH水溶液(0.80 mL)及水(1.2 mL)緩慢淬滅。用EtOAc (3 × 10 mL)萃取所得固體。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，於二氯甲烷中之0-20%甲醇)純化所得殘餘物，得到1-(5-(苄基氧基)-1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.46 g, 51%產率)。MS (APCI) *m/z* 281.16 [M+H]⁺。

步驟3. 向1-(5-(苄基氧基)-1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.30 g, 1.070 mmol)於1,4-二噁烷(3.6 mL)中之攪拌溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(0.300 g, 1.34 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.373 ml, 2.14 mmol)，

並將反應在90°C下加熱3 h。使反應混合物冷卻至室溫並用水(20 mL)進行稀釋。用EtOAc (2 × 15 mL)萃取該混合物。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(於己烷中之60-80% EtOAc)純化殘餘物，得到*N*-(1-(5-(苄基氧基)-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(0.22 g, 58%產率)。MS (APCI) m/z 355.21 [M+H]⁺。

步驟4. 向*N*-(1-(5-(苄基氧基)-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(0.27 g, 0.762 mmol)於MeOH (3.81 ml)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(20 wt/wt%) (0.047 g, 0.076 mmol)。將反應在1 atm氫氣下攪拌4 h。藉助矽藻土墊過濾反應混合物並將濾液在減壓下濃縮，得到3-(2-((2-氟-2-甲基丙基)胺基)丙基)-1*H*-吡啶-5-醇(0.16 g, 79%產率)。MS (APCI) m/z 265.16 [M+H]⁺。

步驟5. 向3-(2-((2-氟-2-甲基丙基)胺基)丙基)-1*H*-吡啶-5-醇(0.15 g, 0.567 mmol)於甲苯(2.8 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.150 g, 0.624 mmol)及乙酸(0.07 g, 1.14 mmol)，並將混合物在80°C下加熱4 h。用EtOAc稀釋該反應混合物並用水進行洗滌。分離有機層並用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取水層。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，於己烷中之15-60% EtOAc)純化殘餘物，得到為鏡像異構物混合物之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.16 g, 0.329 mmol, 58%產率，淡黃色固體)。MS (APCI) m/z 487.21 [M+H]⁺。

步驟6. 在0°C下向外消旋(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.16 g, 0.329 mmol, 58%產率，淡黃色固體)。

酸乙基酯(0.16 g, 0.329 mmol)於MeOH:THF:水之混合物(1:1:1, 總計3 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(0.04 g, 0.987 mmol)。將反應在室溫下攪拌2 h。反應完成後, 將混合物在減壓下濃縮。在0°C下利用檸檬酸水溶液(1 M)使殘餘物酸化。添加乙酸乙酯以將沈澱物溶解。分離有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮以獲得鏡像異構物之混合物: 呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(0.11 g, 73.0%產率)。MS (APCI) m/z 459.18 [M+H]⁺。

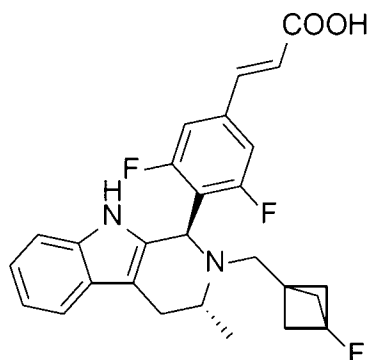
步驟7. 藉由SFC (製備型SFC條件: 管柱/尺寸Chiralcel OD-H (250 × 30 mm), 5 μm; CO₂% : 5.0; 共溶劑(MeOH)% : 35.0; 總流速: 100.0 g/min; 背壓: 100.0巴; UV: 210 nm; 重合時間: 5.5 min; 負載/Inj: 6.5 mg)純化120 mg之外消旋(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸, 得到(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(指定為峰1)(22 mg, 0.04 mmol, 18%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.45 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.1, 1H), 6.64 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 21.3 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 21.6 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 未觀察到羧酸質子; MS (ESI) m/z 459.32 [M+H]⁺。呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*S*,3*S*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-

基)苯基)丙烯酸(指定為峰2) (20 mg, 0.04 mmol, 18%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (s, 1 H), 8.53 (br s, 1H), 7.34 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.1, 1H), 6.59 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 21.3 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 21.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 未觀察到羧酸質子; MS (ESI) *m/z* 459.29 [M+H]⁺。

化合物**13A**及**13B**示於上文及表1中，其中任意指派絕對立體化學。

實例14A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(14A)



步驟1. 在0°C下向3-氟二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(560 mg, 4.3 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌懸浮液添加丙基膦酸酐溶液(5.5 mL, 8.6 mmol, 50 wt%於EtOAc中)及*N,N*-二異丙基乙胺(1.8 mL, 8.6 mmol), 並在相同溫度下將混合物攪拌20 min。在0°C下將(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(500 mg, 2.8 mmol)添加至反應混合物, 並將該混合物在室溫下攪拌18 h。如藉由TLC所指示在反應完成後, 用冰冷水稀釋該反應混合物並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)進行萃取。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 25%乙酸乙酯/己烷)純化所得殘餘物, 得到呈

淡棕色液體之(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氟二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(500 mg, 1.75 mmol, 60%產率)。MS (ESI) m/z 287.25 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氟二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(500 mg, 1.7 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌懸浮液添加硼烷THF複合物溶液(3.5 mL, 3.5 mmol, 1.0 M於THF中), 並將混合物在室溫下攪拌16 h。反應完成(如藉由TLC所監測)係藉由起始材料之消耗來確定。使反應混合物冷卻至室溫, 隨後添加甲醇(10 mL), 且然後將混合物在室溫下攪拌1 h。用水稀釋該反應混合物並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)進行萃取。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 80%乙酸乙酯/己烷)純化所得殘餘物, 得到呈灰白色固體之(*R*)-*N*-((3-氟二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(450 mg, 1.65 mmol, 94%產率)。MS (ESI) m/z 273.53 [M+H]⁺。

步驟3. 在室溫下向(*R*)-*N*-((3-氟二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(350 mg, 1.2 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(290 mg, 1.2 mmol), 隨後添加乙酸(154 mg, 2.5 mmol)。將所得混合物在90°C下攪拌6 h並冷卻至室溫。用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)進行萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮, 得到呈棕色液體之粗製化合物(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(480 mg, 0.99 mmol, 77%產率), 其不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 481.86 [M+H]⁺。

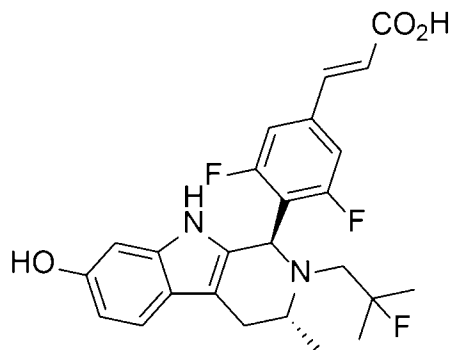
步驟4. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟二環[1.1.1]戊-

1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸
甲基酯(600 mg, 1.25 mmol)於THF/甲醇/水混合物(1:1:1, 總計6 mL)中
之攪拌溶液添加NaOH (100 mg, 2.49 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5
h。在減壓下去除揮發物。在0°C下用鹽酸水溶液(1 M)使所得殘餘物酸化
以將pH調整至5, 並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取水相。使合併之有機層經
Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。粗製產物進一步藉由SFC [管柱/尺寸:
Chiralcel OD-H (250 × 30 mm), 5 μm二氧化矽; CO₂%: 70.0%; 共溶
劑(MeOH)%: 30.0%; 總流速: 100.0 g/min; 背壓: 100.0巴; UV: 212
nm; 重合時間: 5.80 min; 負載/Inj 5.2 mg; 溶解性: 甲醇; 總注射次
數: 130; 儀器細節(製造/型號): Thar SFC-200-005]進行純化; 得到呈
灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟二環[1.1.1]戊-1-基)甲
基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(220
mg, 0.47 mmol, 37%產率)。藉由¹H NMR觀察到痕量的未知脂肪族雜
質。藉由反相HPLC [移動相: (A) 10 mM水性碳酸氫銨, (B)乙腈; 流
速: 19 mL/min; 管柱: XBRIDGE C18 (150 × 19 mm) 5 μm梯度-(時間
(min)/% B): 0.1/30、10/60、11/60、11.1/99、13/99、13.1/10、15/10]
進一步純化, 獲得純淨(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟二環[1.1.1]戊
-1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸
(50 mg, 0.17 mmol, 8.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ
10.6 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 7.40
(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.68
(d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 15
Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.70 (d, *J* =

7.8 Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 未觀察到羧酸質子; MS (ESI) m/z 467.38 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25}$ -90.00 (c 0.5, MeOH)。

實例15A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(15A)



步驟1. 在0°C下向(*R*)-2-(((9*H*-第-9-基)甲氧基)羰基胺基)丙酸(10 g, 32.1 mmol)於DCM (100 mL)中之懸浮液添加草醯氯(4.3 mL, 48.2 mmol), 隨後添加催化量之DMF (0.18 mL, 10 mol%)。將混合物在室溫下攪拌4 h且然後濃縮。將所得殘餘物溶解於甲苯中, 並重複濃縮(2 × 50 mL), 得到呈淡黃色固體之粗製化合物(*R*)-(1-氯-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(9*H*-第-9-基)甲基酯(22 g, 粗製品重量)。

步驟2. 在氬氣氛下在0°C下將乙基溴化鎂(44 mL, 134.5 mmol, 於Et₂O中之3.0 M溶液)經1 h時期逐滴添加至6-(苄基氧基)-1*H*-吡啶(10 g, 44.8 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液。將所得反應混合物升溫至室溫並再攪拌1 h。將以上反應混合物冷卻至0°C, 並在氬氣氛下用(*R*)-(1-氯-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(9*H*-第-9-基)甲基酯(22 g, 67.2 mmol, 粗製品)於DCM (100 mL)中之溶液進行處理。添加完成後, 將反應升溫至室溫並在室溫下攪拌12 h。將反應混合物冷卻回至0°C並用HCl水溶液(200 mL, 2 N)破壞過量未反應之格氏試劑(Grignard reagent)。分離有機層並用

CH₂Cl₂ (2 × 200 mL)萃取水層。用水、隨後用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈棕色液體之(*R*)-1-(6-(苄基氧基)-1*H*-吡啶-3-基)-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(22.0 g, 42.6 mmol, 粗製品)。MS (ESI) *m/z* 517.35 [M+H]⁺。

步驟3. 在0°C下在氬氣氛下向(*R*)-1-(6-(苄基氧基)-1*H*-吡啶-3-基)-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(20 g, 38.75 mmol, 粗製品)於乙腈/IPA之混合物(7:1, 總計200 mL)中之溶液分若干次添加硼氫化鈉(14.3 g, 388 mmol)。將混合物加熱至回流持續15 h。基於起始材料之完全消耗在反應完成後(如藉由TLC所監測)，將反應混合物冷卻回至0°C。添加甲醇(50 mL)以破壞過量試劑，並將所得混合物在室溫下攪拌30 min。添加水(500 mL)並用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取水相。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使殘餘物與戊烷一起研磨，得到呈灰白色固體之粗製化合物(*R*)-1-(6-(苄基氧基)-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(9 g, 25.4 mmol)，其原樣用於後續反應中。MS (ESI) *m/z* 281.47 [M+H]⁺。

步驟4. 向(*R*)-1-(6-(苄基氧基)-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(9 g, 32.1 mmol, 粗製品)於1,4-二噁烷(80 mL)中之攪拌溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(7.9 g, 35.4 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(8.8 mL, 48.21 mmol)。將反應加熱至90°C持續3 h，冷卻至室溫並用水(50 mL)進行稀釋。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水層。使合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 於石油醚中之50%乙酸乙酯)純化所得殘餘物，得到(*R*)-*N*-(1-(6-(苄基氧基)-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(4 g, 11.3 mmol, 經3個步驟26%產率)。MS (ESI) *m/z* 355.37

[M+H]⁺。

步驟5. 向(*R*)-*N*-(1-(6-(苄基氧基)-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(4 g, 11.3 mmol)於EtOAc (50 mL)中之攪拌溶液添加10%濕Pd/C (800 mg)。將反應在室溫下在1 atm氫氣下攪拌12 h。藉助矽藻土墊過濾混合物。將濾液在減壓下濃縮，得到(*R*)-3-(2-(2-氟-2-甲基丙基胺基)丙基)-1*H*-吡啶-6-醇(1.8 g, 6.81 mmol, 64%產率)。MS (ESI) *m/z* 265.17 [M+H]⁺。

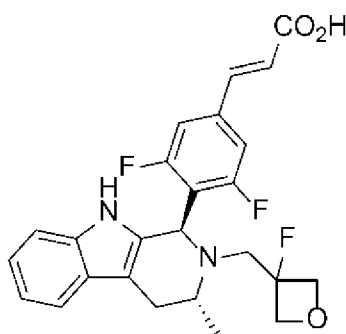
步驟6. 向(*R*)-3-(2-(2-氟-2-甲基丙基胺基)丙基)-1*H*-吡啶-6-醇(1.8 g, 6.81 mmol)於甲苯(30 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(1.69 g, 7.49 mmol)及AcOH (0.2 mL, 3.5 mmol)，並將混合物在90°C下加熱5 h。用EtOAc稀釋該反應混合物並用水進行洗滌。分離有機層，並用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水層。使合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 20%乙酸乙酯/己烷)純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(1.2 g, 19.4 mmol, 37%產率)。MS (ESI) *m/z* 473.38 [M+H]⁺。

步驟7. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(800 mg, 16.9 mmol)於THF/水(1:1, 15 mL)中之攪拌溶液添加LiOH (232 mg, 10.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5 h。在減壓下去除有機揮發物。在0°C下用鹽酸水溶液(1 N)使殘餘物酸化。用EtOAc稀釋該反應混合物並用水進行洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由

反相製備型HPLC [移動相：(A) 10 mM水性碳酸氫銨，(B)乙腈；流速：19 mL/min。管柱：Inertsil C₁₈ (250 × 20 mm)，5 μm]純化粗製化合物，在凍乾後得到呈橙色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸之銨鹽(40 mg，0.08 mmol，5%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 20.4 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 21.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)，未觀察到羧酸及酚質子；MS (ESI) *m/z* 458.97 [M+H]⁺。

實例16A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(16A)



步驟1. 向(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.15 g，0.861 mmol)於二噁烷(2.87 ml)中之攪拌溶液添加三氟甲磺酸(3-氟氧雜環丁-3-基)甲基酯(0.226 g，0.947 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.300 ml，1.722 mmol)，並將混合物在90°C下攪拌4 h。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物並用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)洗滌。使合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃

縮。藉由急速層析(SiO_2 , 60-80%乙酸乙酯/己烷)純化所得殘餘物, 得到(*R*)-*N*-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.18 g, 80%產率)。MS (APCI) m/z 263.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

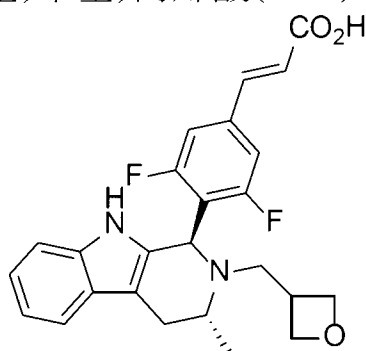
步驟2. 向(*R*)-*N*-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.10 g, 0.381 mmol)於甲苯(1.91 ml)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.097 g, 0.404 mmol)及乙酸(0.046 g, 0.762 mmol)。將混合物在90°C下攪拌5 h。用EtOAc稀釋反應混合物, 分離有機層, 且然後用水進行洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO_2 , 15-60%乙酸乙酯/己烷)純化所得殘餘物, 得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.11 g, 60%產率)。MS (APCI) m/z 485.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟3. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.08 g, 0.165 mmol)於甲醇:THF:水之混合物(1:1:1, 總計3 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(0.020 g, 0.495 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌2 h。濃縮反應混合物並在0°C下利用檸檬酸水溶液(1 M)使殘餘物酸化以將pH調整至5。過濾如此形成之沈澱物, 用水洗滌並乾燥。將所得固體溶解於DMSO (1 mL)中, 並藉由反相HPLC使用於水(含有0.1%甲酸)中之10-50%乙腈(含有0.1%甲酸)進行純化, 在凍乾後得到(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(0.035 g, 46%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.47 (d,

$J = 8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 3H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 8$ Hz, 3H); MS (APCI) m/z 457.17 $[M+H]^+$ 。

實例17A

((*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(氧雜環丁-3-基甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸(17A)



步驟1. 向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.15 g, 0.861 mmol)於二噁烷(2.87 ml)中之攪拌溶液添加三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基甲基酯(0.218 g, 0.990 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.330 ml, 1.89 mmol)。將混合物在90 °C下攪拌4 h。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物並用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 於DCM中之0-10% MeOH)純化所得殘餘物, 得到(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)-*N*-(氧雜環丁-3-基甲基)丙-2-胺(0.11 g, 0.450 mmol, 52%產率)。MS (APCI) m/z 245.16 $[M+H]^+$ 。

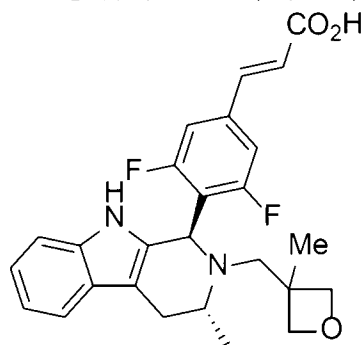
步驟2. 向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)-*N*-(氧雜環丁-3-基甲基)丙-2-胺(0.064 g, 0.262 mmol)於甲苯(1.3 ml)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.067 g, 0.278 mmol)及乙酸(0.031 g, 0.524 mmol)將反應在90 °C下攪拌5 h。用EtOAc稀釋該反應混合物並用水

進行洗滌。使合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析 (SiO_2 ，於己烷中之15-60% EtOAc) 純化所得殘餘物，得到呈淡黃色固體之 (*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(氧雜環丁-3-基甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酸乙基酯 (0.061 g, 0.131 mmol, 50% 產率)。MS (APCI) m/z 467.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟3. 在0°C 下向 (*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(氧雜環丁-3-基甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酸乙基酯 (0.06 g, 0.129 mmol) 於甲醇:THF:水之混合物(1:1:1, 總計3 mL) 中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(0.015 g, 0.386 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h 且然後濃縮。在0°C 下利用檸檬酸水溶液(1 M) 使所得殘餘物酸化將 pH 以小心地調整至5。將如此形成之沈澱物溶解於EtOAc 中。用水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得固體溶解於DMSO (1 mL) 中，並藉由反相HPLC 使用於水(含有0.1% 甲酸) 中之10-60% 乙腈(含有0.1% 甲酸) 進行純化。在減壓下將所得級分凍乾，得到 (*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(氧雜環丁-3-基甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酸 (0.009 g, 16% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.16 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 4$ Hz, 3H); MS (APCI) m/z 439.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例18A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸(**18A**)



步驟 1. 在室溫下向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.22 g, 1.26 mmol)於二氯甲烷(5 ml)中之攪拌溶液添加HATU (0.386 g, 1.64 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.506 ml, 2.90 mmol), 並將混合物攪拌10 min。添加3-甲基氧雜環丁烷-3-甲酸(0.161 g, 1.39 mmol), 並將反應在室溫下攪拌16 h。用EtOAc稀釋該反應混合物並用飽和NaHCO₃水溶液進行洗滌。分離有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 於DCM中之0-10% MeOH)純化所得殘餘物, 得到(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-3-甲基氧雜環丁烷-3-甲醯胺(0.30 g, 1.10 mmol, 87%產率)。MS (APCI) *m/z* 273.15 [M+H]⁺。

步驟 2. 在0°C下向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-3-甲基氧雜環丁烷-3-甲醯胺(0.22 g, 0.808 mmol)於THF (3 ml)中之攪拌溶液逐滴添加LAH (2.83 ml, 5.65 mmol, 2 M於THF中), 並將混合物加熱至回流持續48小時。反應完成(如藉由TLC所監測)係藉由起始材料之消耗來判定。用冰冷水(0.25 mL)、15% NaOH水溶液(0.50 mL)及水(0.75 mL)來緩慢淬滅反應混合物。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取所得殘餘物並使所分離之有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。藉由管柱層析[SiO₂, 0-50% DCM/(於甲醇中之DCM:7 M氨(9:1 v/v))]純化所得殘餘物, 得到(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)-

N-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)丙-2-胺(0.12 g, 57%產率)。MS (APCI) m/z 259.17 [M+H]⁺。

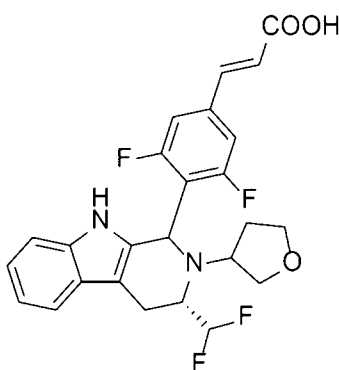
步驟3. 向(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)丙-2-胺(0.10 g, 0.387 mmol)於甲苯(1.91 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.099 g, 0.410 mmol)及乙酸(0.046 g, 0.774 mmol)。將反應混合物在90°C下攪拌5 h並冷卻至室溫。用EtOAc稀釋該混合物並用水進行洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於己烷中之15-60%乙酸乙酯)純化所得殘餘物，得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.11 g, 59%產率)。MS (APCI) m/z 481.22 [M+H]⁺。

步驟4. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.061 g, 0.127 mmol)於甲醇:THF:水之混合物(1:1:1，總計3 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(0.020 g, 0.495 mmol)。將反應在室溫下攪拌2 h。在減壓下濃縮所得混合物，並在0°C下利用檸檬酸水溶液(1 M)使殘餘物酸化以將pH調整至5。過濾如此形成之沈澱物，用水洗滌並乾燥。將所得固體溶解於DMSO (1 mL)中，並藉由反相HPLC使用於水(含有0.1%甲酸)中之10-60%乙腈(含有0.1%甲酸)進行純化，在凍乾後得到(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(0.03 g, 52%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 -

6.92 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.08 - 2.83 (m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 未觀察到羧酸質子；MS (APCI) m/z 453.19 $[M+H]^+$ 。

實例19A

(*E*)-3-(4-((3*S*)-3-(二氟甲基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**19A**)



步驟1. 在0°C下向(*S*)-2-胺基-3-(1*H*-吲哚-3-基)丙-1-醇(0.91 g, 4.78 mmol)於DCM (12 ml)中之攪拌溶液添加咪唑(0.977 g, 14.4 mmol)及第三丁基氯二苯基矽烷(1.578 g, 5.74 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌18 h。添加飽和NaHCO₃水溶液並用DCM萃取該混合物。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於DCM中之0-15%甲醇)純化殘餘物，得到(*S*)-1-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-3-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(1.69 g, 3.94 mmol, 82%產率)MS (APCI) m/z 429.23 $[M+H]^+$ 。

步驟2. 向(*S*)-1-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-3-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(1.3 g, 3.03 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液添加二氫呋喃-3(2*H*)-酮(0.313 g, 3.64 mmol)，並將混合物在50°C下加熱1 h。使反應冷卻至0°C。添加硼氫化鈉(0.172 g, 4.55 mmol)且在攪拌2 h之後將混合物濃縮。

添加乙酸乙酯及氯化銨飽和溶液。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，於DCM中之0-10% MeOH)純化殘餘物以獲得*N*-((*S*)-1-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-3-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)四氫吡喃-3-胺(1.20 g, 2.41 mmol, 79% 產率)。MS (APCI) m/z 499.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟3. 向*N*-((*S*)-1-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-3-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)四氫吡喃-3-胺(0.75 g, 1.50 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.43 g, 1.80 mmol)及乙酸(0.18 g, 3.01 mmol)將反應混合物在85°C下加熱4 h，且在冷卻至室溫之後用EtOAc稀釋並用水進行洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，0-30%乙酸乙酯/己烷)純化所得殘餘物，得到為異構物混合物之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*S*)-3-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(四氫吡喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(0.50 g, 0.694 mmol, 46% 產率)。MS (APCI) m/z 721.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟4. 向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*S*)-3-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(四氫吡喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(0.80 g, 1.110 mmol)於THF (3.70 mL)中之攪拌溶液逐滴添加四丁基氟化銨溶液(1.33 ml, 1.33 mmol, 1 M於THF中)。將混合物在室溫下攪拌36 h。在減壓下去除THF並添加DCM。用水洗滌有機層，分離並濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，20-60%乙酸乙酯/己烷)純化所得殘餘物，得到為異構物混合物之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*S*)-3-(羥基甲基)-2-(四氫吡喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙

基酯 (0.30 g, 0.622 mmol, 56% 產率)。MS (APCI) m/z 483.20 [M+H]⁺。

步驟5. 向於氮下之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*S*)-3-(羥基甲基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯 (0.10 g, 0.207 mmol)於二甲亞砷(0.80 mL)中之溶液添加IBX (0.073 g, 0.259 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌16小時。用EtOAc稀釋該混合物並用5%碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水相繼洗滌。使有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，獲得為異構物混合物之粗製(*E*)-3-(3,5-二氟-4-(3*S*)-(3-甲醯基-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.06 g, 0.125 mmol, 60% 產率)。MS (APCI) m/z 483.20 [M+H]⁺。

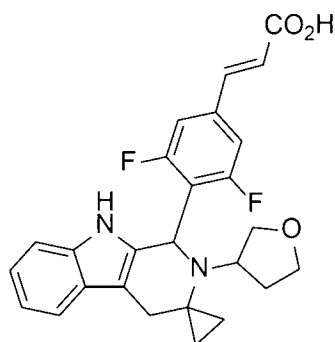
步驟6. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-(3*S*)-((3-甲醯基-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.055 g, 0.114 mmol)於DCM (0.382 ml)中之攪拌溶液逐滴添加Deoxofluor (0.085 ml, 0.229 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h。添加氯化銨飽和水溶液，並用DCM (5 × 10 mL)萃取所得混合物。分離有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將溶劑蒸發並藉由急速層析(SiO₂, 20-50%乙酸乙酯/己烷)純化粗製殘餘物以獲得(*E*)-3-(4-((3*S*)-3-(二氟甲基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯 (0.010 g, 17% 產率)。MS (APCI) m/z 503.19 [M+H]⁺。

步驟7. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((3*S*)-3-(二氟甲基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯 (0.010 g, 0.020 mmol)於甲醇:THF:水之混合物(1:1:1, 總計3 mL)中之攪

拌溶液添加氫氧化鈉(3.98 mg, 0.100 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h 且然後濃縮。在0°C下利用檸檬酸水溶液(1 M)處理殘餘物以將pH調整至5。用EtOAc萃取沈澱物並濃縮有機溶液。將所得固體溶解於DMSO (1 mL)中，並藉由反相HPLC使用於水(含有0.1%甲酸)中之10-50%乙腈(含有0.1%甲酸)進行純化，在凍乾後得到(*E*)-3-((3*S*)-4-(3-(二氟甲基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.004 g, 8.43 μmol, 42%產率)。MS (APCI) m/z 475.16 [M+H]⁺。

實例20

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-(2'-(四氫呋喃-3-基)-1',2',4',9'-四氫螺合[環丙烷-1,3'-吡啶并[3,4-*b*]吡啶]-1'-基)苯基)丙烯酸(**20**)



步驟1. 在氬下向2-(1*H*-吡啶-3-基)乙腈(2 g, 12.81 mmol)與三異丙醇甲基鈦(18.57 ml, 18.57 mmol, 1 M於THF中)於THF (85 ml)中之溶液逐滴添加乙基溴化鎂溶液(6.40 ml, 19.1 mmol, 3 M於二乙醚中)。攪拌2 h後，逐滴添加三氟化硼二乙醚複合物(3.16 ml, 25.6 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌45 min。添加HCl水溶液(120 mL, 1 M)，隨後添加EtOAc (100 mL)及NaOH水溶液(120 mL, 3 M)。用EtOAc (3 × 30 mL)萃取水相。使有機相經硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速層析[SiO₂, 0-50% DCM/(於MeOH中之DCM:7 M氨(9:1 v/v))]純化粗製材料以獲得1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)環丙烷-1-胺(0.90 g, 37%產率)。MS

(APCI) m/z 187.12 $[M+H]^+$ 。

步驟2. 在0°C下向1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)環丙胺(0.30 g, 1.61 mmol)於DCE (5.37 ml)中之攪拌溶液添加二氫呋喃-3(2*H*)-酮(0.180 g, 2.094 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.683 g, 3.22 mmol)。在室溫下攪拌2 h之後，將混合物濃縮。添加乙酸乙酯(30 mL)及氯化銨飽和水溶液。分離有機相，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急速層析(SiO_2 , 0-50% DCM/(於MeOH中之DCM:7 M氨(9:1 v/v)))純化殘餘物，得到呈黃色-白色固體之*N*-(1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)環丙基)四氫呋喃-3-胺(0.27 g, 1.05 mmol, 65%產率)。MS (APCI) m/z 257.16 $[M+H]^+$ 。

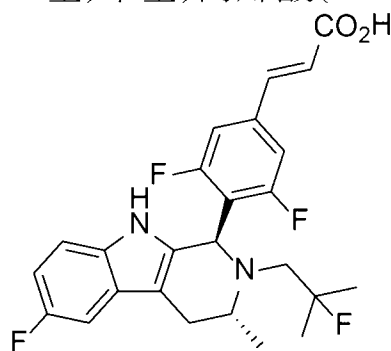
步驟3. 向*N*-(1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)環丙基)四氫呋喃-3-胺(0.078 g, 0.304 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.08 g, 0.335 mmol)及乙酸(0.04 g, 0.61 mmol)。將反應在90°C下攪拌4 h，冷卻至室溫，用EtOAc稀釋並用水進行洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO_2 , 於己烷中之60-100% EtOAc)純化殘餘物，得到為異構物混合物之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-(2'-(四氫呋喃-3-基)-1',2',4',9'-四氫螺合[環丙烷-1,3'-吡啶并[3,4-*b*]吡啶]-1'-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.06 g, 41%產率)。MS (APCI) m/z 479.21 $[M+H]^+$ 。

步驟4. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-(2'-(四氫呋喃-3-基)-1',2',4',9'-四氫螺合[環丙烷-1,3'-吡啶并[3,4-*b*]吡啶]-1'-基)苯基)丙烯酸乙基酯(0.07 g, 0.146 mmol)於甲醇:THF:水之混合物(1:1:1, 總計3 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(0.075 g, 1.873 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h且然後濃縮。在0°C下利用檸檬酸水溶液(1 M)使殘餘物酸化以將pH調整至5。用

EtOAc萃取所得混合物並用水洗滌。將有機層濃縮並在減壓下乾燥，得到為異構物混合物之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-(2'-(四氫呋喃-3-基)-1',2',4',9'-四氫螺合[環丙烷-1,3'-吡啶并[3,4-*b*]吡啶]-1'-基)苯基)丙烯酸(0.025 g, 38% 產率)。MS (APCI) m/z 451.18 [M+H]⁺。

實例21A

(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-6-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(21A)



步驟1. 在0°C下向(*R*)-2-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)丙酸(10 g, 32.2 mmol)於DCM (100 mL)中之懸浮液添加草醯氯(4.3 mL, 48.2 mmol)，隨後添加催化量之DMF (0.18 mL, 10 mol%)。將混合物在室溫下攪拌4 h並濃縮。將所得殘餘物用甲苯(2 × 50 mL)處理並濃縮，得到呈淡黃色固體之粗製化合物1-氯-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(22 g, 粗製重量)。

步驟2. 在氬氣氛下在0°C下將乙基溴化鎂(30.5 mL, 91.7 mmol, 於Et₂O中之3.0 M溶液)經0.5 h之時期逐滴添加至5-氟-1*H*-吡啶(4.13 g, 44.8 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1 h之後，使反應混合物冷卻至0°C，並在氬氣氛下用1-氯-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(15 g, 45.59 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液進行處理。在室溫下再攪拌12 h之後，然後使所得混合物冷卻至0°C並藉由2 N HCl

(100 mL)淬滅。分離有機層並用 CH_2Cl_2 (2 × 200 mL)萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使粗製產物與於正戊烷中之10% Et_2O 一起研磨，得到呈棕色固體之(*R*)-1-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(3.99 g, 9.32 mmol, 31%產率)。MS (ESI) m/z 429.04 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

步驟3. 在氬氣氛下在0°C下向(*R*)-1-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(950 mg, 2.21 mmol)於乙腈/IPA混合物(4:1, 總計10 mL)中之攪拌溶液分若干次添加硼氫化鈉(839 mg, 22.2 mmol)。將混合物在回流下加熱15 h。在起始材料消耗後(如藉由TLC所指示)，將反應混合物冷卻回至0°C。添加甲醇(5 mL)以破壞過量之試劑，並將混合物在室溫下攪拌30 min。添加水(100 mL)並用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取水相。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使殘餘物與戊烷一起研磨，得到呈棕色固體之(*R*)-1-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(700 mg, 3.64 mmol, 粗製品)。MS (ESI) m/z 193.00 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

步驟4. 在0°C下向(*R*)-1-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(700 mg, 3.64 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(898 mg, 4.0 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.95 mL, 5.46 mmol)。在90°C下攪拌5 h之後，將反應冷卻至室溫，並用水(20 mL)淬滅。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取混合物。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO_2 , 於己烷中之50%乙酸乙酯)純化所得殘餘物，得到(*R*)-2-氟-*N*-(1-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-甲基丙-1-胺(340 mg, 1.27 mmol, 35%產率)。MS (ESI) m/z 266.90 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

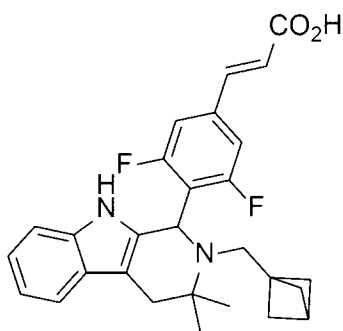
步驟5. 在0°C下向(*R*)-2-氟-*N*-(1-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-甲基丙-1-胺(340 mg, 1.27 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(292 mg, 1.29 mmol)及AcOH(0.1 mL, 1.75 mmol)。在90°C下攪拌16 h之後，使反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯進行稀釋並用水洗滌。分離有機層。用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由急速管柱層析(SiO₂，於己烷中之20%乙酸乙酯)進行純化，得到呈黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-6-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(340 mg, 0.71 mmol, 56%產率)。MS (ESI) *m/z* 475.57 [M+H]⁺。

步驟6. 在0°C下向(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-6-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲基酯(240 mg, 0.50 mmol)於THF/水(1:1，總計15 mL)中之攪拌溶液添加LiOH·H₂O(85 mg, 2.02 mmol)。在室溫下攪拌5 h之後，將溶劑在減壓下去除。在0°C下利用飽和檸檬酸溶液使殘餘物酸化，並用乙酸乙酯(3 × 20 mL)進行萃取。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使所得殘餘物與10% Et₂O/正戊烷一起研磨，獲得呈淡黃色固體之(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-6-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(151 mg, 0.32 mmol, 65%產率)。[α]²⁵_D -40.00 (*c* 0.5, MeOH)；熔點：128°C -130°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 9.6, 7.2, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 2.92 - 2.81

(m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.33 (dd, $J = 23.1, 15.0$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 21.9$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 21.6$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 461.53 $[M+H]^+$ 。

實例22

(*E*)-3-(4-(2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**22**)



步驟1. 在室溫下向1-(1*H*-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-胺(0.31 g, 1.65 mmol)於DCM (6.33 ml)中之攪拌溶液添加HATU (0.504 g, 2.14 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.574 ml, 3.29 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10 min, 並添加二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(0.203 g, 1.81 mmol)。在室溫下攪拌16 h之後, 用EtOAc (15 mL)稀釋反應混合物並用飽和NaHCO₃水溶液進行洗滌。分離有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 於己烷中之30-60% EtOAc)純化所得殘餘物, 得到*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(0.36 g, 77%產率)。MS (APCI) m/z 283.17 $[M+H]^+$ 。

步驟2. 在0°C下向*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(0.36 g, 1.28 mmol)於THF (5.10 ml)中之攪拌溶液逐滴添加LAH (5.19 ml, 10.38 mmol, 於THF中之2 M LAH)。在回流18 h之後, 依序用冷(0-5°C)水(0.40 mL)、然後15% NaOH水溶液(0.80 mL)及水(1.2

mL)緩慢地將反應混合物淬滅。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取所得沈澱物。使分離之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(SiO₂，0-50% DCM/(DCM:氨之甲醇溶液(7 M) (9:1 v/v)))純化所得殘餘物，得到*N*-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-胺(0.14 g，0.522 mmol，41%產率)。MS (APCI) *m/z* 269.19 [M+H]⁺。

步驟3. 在0°C下向*N*-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-1-(1*H*-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-胺(0.07 g，0.261 mmol)於甲苯(0.65 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.069 g，0.287 mmol)及乙酸(0.031 g，0.522 mmol)。在90°C下攪拌5 h之後，用EtOAc稀釋反應混合物並用水進行洗滌。使分離之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於己烷中之0-15%乙酸乙酯)純化所得殘餘物，得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(4-(2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(0.025 g，0.051 mmol，19%產率)。MS (APCI) *m/z* 491.24 [M+H]⁺。

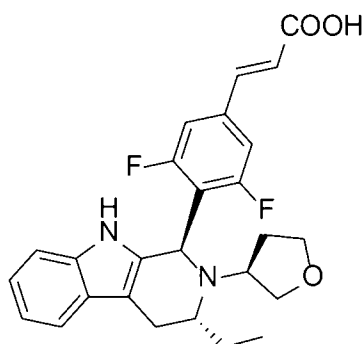
步驟4. 在0°C下向(*E*)-3-(4-(2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(0.02 g，0.041 mmol)於甲醇(1 mL)、THF (1 mL)及水(1 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(4.89 mg，0.122 mmol)。在室溫下攪拌2 h之後，將混合物在減壓下濃縮，並在0°C下利用檸檬酸溶液(1 M)使所獲得之殘餘物酸化以將pH調整至5。用EtOAc萃取沈澱物並將有機相濃縮。將所得殘餘物溶解於DMSO (1 mL)中，並藉由反相HPLC使用於水(含有0.1%甲酸)中之10-60%乙腈(含有0.1%甲酸)進行純化，以獲得為鏡像異構物混合物之(*E*)-3-(4-(2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氫-

1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.008 g, 41%產率)。

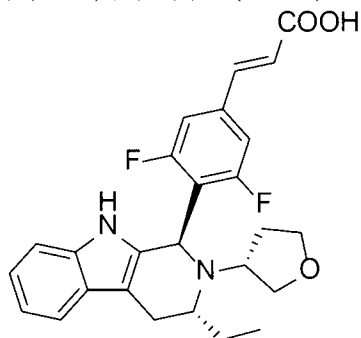
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 3.02 (br d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.91 (br d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.63 (br d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.28 (br d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 6H), 1.18 (br d, *J* = 8 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H) (缺失羧酸及NH質子); MS (APCI) *m/z* 463.21 [M+H]⁺。

實例23A及23B

(*E*)-3-(4-(((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(23A)



(*E*)-3-(4-(((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(23B)



步驟 1. 在0°C下向(*R*)-2-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丁酸(4 g, 12.3 mmol)於DCM (40 mL)中之懸浮液添加草醯二氯(1.58 ml, 18.4

mmol)，隨後添加催化量之DMF (0.095 ml, 1.23 mmol)。在室溫下攪拌 3 h 之後，將反應混合物濃縮。將殘餘物用甲苯(2 × 25 mL)處理兩次並濃縮，得到呈白色固體之粗製(*R*)-(1-氯-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(4.06 g, 96%產率)。

步驟2. 在氬氣氛下在0°C下將乙基溴化鎂(8.54 ml, 25.6 mmol, 於Et₂O中之3.0 M溶液)經1 h時期逐滴添加至1*H*-吡啶(1 g, 8.54 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液。在室溫下再攪拌1 h之後，然後將混合物冷卻至0°C並用(1-氯-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(*R*)-(9*H*-芴-9-基)甲基酯(4.40 g, 12.80 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液進行處理。在室溫下攪拌12 h之後，在0°C下用HCl水溶液(200 mL, 2 N)使反應淬滅。分離有機層，並用DCM (2 × 50 mL)萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈棕色液體之(*R*)-(1-(1*H*-吡啶-3-基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(2.17 g, 5.11 mmol, 60%產率)，其直接用於下一反應中。MS (APCI) *m/z* 425.18 [M+H]⁺。

步驟3. 在氬氣氛下在0°C下向(*R*)-(1-(1*H*-吡啶-3-基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲基酯(2.2 g, 5.18 mmol)於乙腈/IPA (7:1, 總計32 mL)中之溶液添加硼氫化鈉(1.961 g, 51.8 mmol)。在回流16 h之後，將混合物冷卻至0°C，用甲醇(25 ml)淬滅，並在室溫下攪拌15 min。然後將所得混合物在減壓下濃縮，用EtOAc稀釋並用水進行洗滌。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 於DCM中之0-15%甲醇)純化殘餘物，得到(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-胺(0.47 g, 2.496 mmol, 48%產率)。MS (APCI) *m/z* 189.13 [M+H]⁺。

步驟4. 在室溫下向(*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-胺(0.47 g, 2.50

mmol)於乙醇(6 mL)中之攪拌溶液添加二氫呋喃-3(2*H*)-酮(0.258 g, 3.00 mmol)及乙酸(0.150 g, 2.50 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h, 且然後冷卻至0°C。添加硼氫化鈉(0.142 g, 3.74 mmol)。在0°C-室溫下攪拌16 h之後, 將反應混合物濃縮, 用乙酸乙酯(10 mL)稀釋, 並用飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)洗滌。分離有機層, 經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 於DCM中之0-10%甲醇)純化殘餘物, 得到呈黃色油狀物之*N*-((*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)四氫呋喃-3-胺(0.20 g, 31.0%產率)。MS (APCI) *m/z* 259.17 [M+H]⁺。

步驟5. 在0°C下向*N*-((*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)四氫呋喃-3-胺(0.20 g, 0.774 mmol)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.223 g, 0.929 mmol)及乙酸(0.093 g, 1.548 mmol)。在90°C下攪拌5 h之後, 用EtOAc稀釋反應混合物並用水進行洗滌。分離有機層, 經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 於己烷中之60-100% EtOAc)純化所得殘餘物, 得到為反式異構物混合物之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(0.22 g, 0.458 mmol, 59%產率)。MS (APCI) *m/z* 481.22 [M+H]⁺。

步驟6. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(0.30 g, 0.624 mmol)於甲醇(1.5 mL)、THF (1.5 mL)及水(1.5 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(0.075 g, 1.87 mmol)。在室溫下攪拌2 h之後, 將混合物在減壓下濃縮以去除有機溶劑。在0°C下利用水性檸檬酸(1 M)使殘餘物酸化以將pH調整至5。添加乙酸乙酯以溶解所形成之沈澱

物。用水洗滌有機層，分離並濃縮。將殘餘物在減壓下乾燥，得到為反式異構物混合物之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.22 g, 78%產率)。MS (APCI) m/z 453.19 [M+H]⁺。

步驟7. 異構物之混合物(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸係藉由反相製備型HPLC [條件：(A)於水中之0.1%甲酸；(B)乙腈；流速：19 mL/min；管柱：Xterra (19 × 150 mm) 5 μm；梯度-(時間(min)/% B)：0.1/35；11/35、11.1/98、13/98、13.1/10、15/10]進行純化，在凍乾後得到呈灰白色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(指定為峰1) (20 mg, 0.04 mmol, 25%產率)及(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(指定為峰2) (14 mg, 0.03 mmol, 17%產率)。

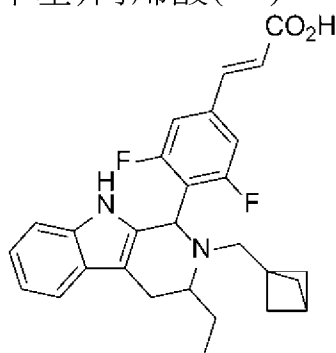
(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (s, 1 H), 7.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 4H), 2.74 (dd, *J* = 18.4, 15.2 Hz, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)，未觀察到羧酸質子；MS (ESI) m/z 452.99 [M+H]⁺。

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-3-乙基-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.56 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.76 (dd, *J* = 17.8, 15.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 4H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)，未觀察到羧酸質子；MS (ESI) *m/z* 452.96 [M+H]⁺。

化合物**23A**及**23B**示於上文及表1中，其中任意指派四氫呋喃環中之絕對立體化學。

實例24

(*E*)-3-(4-(2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**24**)



步驟 1. 在室溫下向1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)環丙胺(0.19 g，1.02 mmol)於DCM (3.92 ml)中之攪拌溶液添加HATU (0.312 g，1.33 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.355 ml，2.04 mmol)。將混合物攪拌10 min並添加二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(0.126 g，1.12 mmol)。在室溫下攪拌16 h之後，用乙酸乙酯(15 mL)稀釋該混合物並用飽和NaHCO₃水溶液進行洗滌。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於

己烷中之30-60% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之*N*-(1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)環丙基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(0.20 g, 0.713 mmol, 70%產率)。MS (APCI) m/z 281.16 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下向*N*-(1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)環丙基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(0.20 g, 0.713 mmol)於THF (2.85 ml)中之攪拌溶液逐滴添加LAH (1.783 ml, 3.57 mmol, 於THF中之2 M LAH)。在回流18 h之後，依序用冷(0-5°C)水(0.15 mL)、15% NaOH水溶液(0.30 mL)及水(0.50 mL)將反應混合物淬滅。用EtOAc (3 × 10 mL)萃取所得殘餘物。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 0-50% DCM/(於MeOH中之DCM:7 M氨(9:1 v/v)))純化所得殘餘物，得到呈白色固體之1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)-*N*-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)環丙胺(0.13 g, 68%產率)。MS (APCI) m/z 267.18 [M+H]⁺。

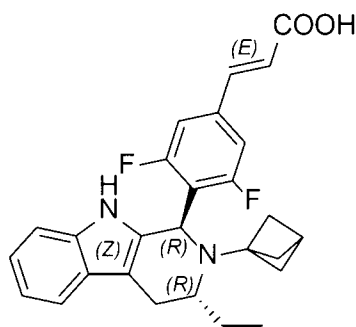
步驟3. 在0°C下向1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)-*N*-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)環丙胺(0.11 g, 0.413 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸乙基酯(0.11 g, 0.11 mmol)及乙酸(0.050 g, 0.826 mmol)。在80°C下攪拌3 h之後，使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，並用水進行洗滌。在反應期間，LCMS顯示副產物之形成，其對應於環丙基環之重排。分離有機層，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 於己烷中之0-20% EtOAc)純化所得殘餘物，得到為異構物混合物之(*E*)-3-(4-(2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(0.10 g, 49%產率)。MS (APCI) m/z 491.24 [M+H]⁺。

步驟4. 在0°C下向(*E*)-3-(4-(2-(二環[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-乙基-

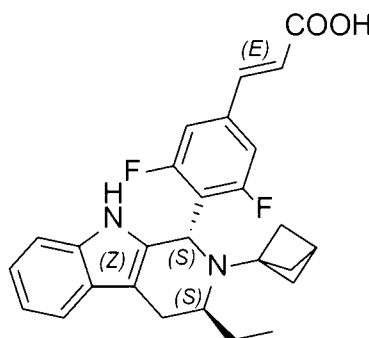
2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(0.10 g, 0.204 mmol)於甲醇(1 mL)、THF (1 mL)及水(1 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(0.024 g, 0.612 mmol)。在室溫下攪拌2 h之後，將有機溶劑在減壓下去除，並在0°C下利用水性檸檬酸(1 M)使所得混合物酸化以將pH調整至5。用EtOAc萃取所形成之沈澱物並將有機層濃縮。將所得固體溶解於DMSO (1.5 mL)中，並藉由反相HPLC使用於水(含有0.1%甲酸)中之10-50%乙腈(含有0.1%甲酸)進行純化，得到為異構物混合物之(*E*)-3-(4-(2-(二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.03 g, 31%產率)。
MS (APCI) m/z 463.21 [M+H]⁺。

實例25A及25B

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(25A)



(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(25B)



步驟1. 在室溫下在氬氣氛下向2-(1*H*-吡啶-3-基)乙酸(100 g, 571.4 mmol)於二氯甲烷(1 L)中之攪拌溶液分多次添加1,1-羰基二咪唑(92 g, 571 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h並添加*N,O*-二甲基脛胺鹽酸鹽(54 g, 571 mmol)。在室溫下攪拌24 h之後，用冷水稀釋反應混合物並用二氯甲烷(2 × 250 mL)進行萃取。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由與戊烷一起研磨純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之2-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺(110 g, 504.5 mmol, 80%產率)。MS (ESI) *m/z*; 218.84 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下向2-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺(5.0 g, 22.9 mmol)於THF (350 mL)中之攪拌溶液逐滴添加乙基溴化鎂(22.5 mL, 67.6 mmol, 3 M於二乙醚中)。在氬氣氛下在0°C下再攪拌2 h之後，藉由0°C之飽和NH₄Cl水溶液(200 mL)使反應淬滅。分離有機層並用EtOAc (2 × 200 mL)萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，於己烷中之30%乙酸乙酯)純化粗製殘餘物，得到呈灰白色半固體之1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-酮(2.78 g, 14.8 mmol, 產率60%產率)。MS (ESI) *m/z* 188.15 [M+H]⁺。

步驟3. 向二環[1.1.1]戊-1-胺·HCl (0.9 g, 7.69 mmol)於MeOH (180 mL)中之攪拌溶液添加AcOH以將pH調整至5-6。在0°C下向該混合物添加1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-酮(1.2 g, 6.41 mmol)及氰基硼氫化鈉(720 mg, 11.5 mmol)。在室溫下攪拌12 h之後，將反應混合物在減壓下濃縮以去除有機溶劑。將所得殘餘物傾倒入水中並用EtOAc (2 × 100 mL)進行萃取。用NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌合併之有機層。然後使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，於己烷中之30%乙酸

乙酯)純化殘餘物，得到呈黃色液體之*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(0.90 g，3.54 mmol，56%產率)。MS (ESI) *m/z* 255.0 [M+H]⁺。

步驟4. *N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(0.90 g)係藉由手性SFC [管柱：Lux Cellulose-2 (250 × 30 mm)，5μm CO₂%：85.0；共溶劑%：15.0% (於MeOH中之0.5% DEA)；總流速：90.0 g/min；背壓：100.0巴；UV：219 nm；重合時間：4.0 min；負載/Inj：18.0 mg；溶解性：甲醇；注射次數：50；儀器細節：製造/型號：Thar SFC-200-005]進行純化，分別得到(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(指定為峰1) (160 mg，0.63 mmol，32.0%產率)及(*S*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(指定為峰2) (160 mg，0.63 mmol，33.0%產率)。

(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺：MS (ESI) *m/z* 255.0 [M+H]⁺。

(*S*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺：MS (ESI) *m/z* 255.0 [M+H]⁺。

步驟5-a. 在0°C下向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(160 mg，0.63 mmol)於甲苯(8.0 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(142.0 mg，0.63 mmol)及AcOH (0.75 mL，1.26 mmol)。在90°C下攪拌6 h之後，使混合物冷卻至室溫，藉由水淬滅，並用乙酸乙酯進行萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，於己烷中之20%乙酸乙酯)純化殘餘物，得到(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶

并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(120 mg, 0.26 mmol, 41%產率)。MS (ESI) m/z 463.7 [M+H]⁺。

步驟5-b. 在0°C下向(*S*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丁-2-基)二環[1.1.1]戊-1-胺(160 mg, 0.63 mmol)於甲苯(8.0 mL)中之攪拌溶液添加(*E*)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯(142.0 mg, 0.63 mmol)及AcOH (0.75 mL, 1.26 mmol)。在90°C下攪拌6 h之後，使反應冷卻至室溫，藉由水淬滅，並用乙酸乙酯進行萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，於己烷中之20%乙酸乙酯)進行純化，得到(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(80 mg, 0.172 mmol, 27%產率)。MS (ESI) m/z 463.7 [M+H]⁺。

步驟6-a. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(120 mg, 0.26 mmol)於THF/水(5.0 mL, 1:1)中之攪拌溶液添加LiOH (63 mg, 1.56 mmol)。在室溫下攪拌6 h之後，用二乙醚洗滌反應混合物，並在0°C下利用HCl水溶液(1.0 M)將所分離之水層酸化至pH 3-4。過濾所得沈澱物，用水洗滌並乾燥，得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.030 g, 0.0668 mmol, 26%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.5 (br s, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 6H), 1.40 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.87 - 0.85 (m, 3H); mp: 178 - 180°C; MS (ESI) m/z

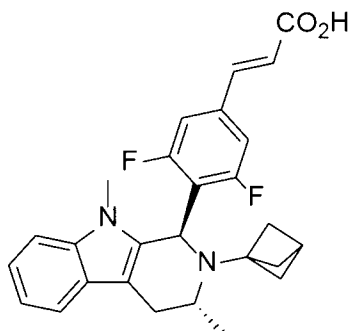
449.11 [M+H]⁺。

步驟6-b. 在0°C下向(*E*)-甲基-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(80 mg, 0.173 mmol)於THF/水(5.0 mL, 1:1)中之攪拌溶液添加LiOH(42 mg, 1.03 mmol)。在室溫下攪拌6 h之後，用二乙醚洗滌該混合物，並在0°C下利用HCl水溶液(1.0 M)將所分離之水層酸化至pH 3-4。過濾所形成之沈澱物，用水洗滌並乾燥，得到呈淡黃色固體之(*E*)-3-(4-((1*S*,3*S*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.011 g, 0.024 mmol, 14%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.6 (br s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 6H), 1.43 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.85 (m, 3H); mp: 180 - 182°C; MS (ESI) *m/z* 449.11 [M+H]⁺。

化合物**25A**及**25B**示於上文及表1中，其中任意指派絕對立體化學。

實例26A

(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(**26A**)



步驟1. 在室溫下向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-

2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯 (200 mg, 0.44 mmol)於碳酸二甲酯(2 mL)中之攪拌溶液添加DABCO (5 mg, 0.04 mmol), 隨後添加DMF (0.2 mL, 催化)。在95°C下攪拌40 h之後, 藉由冷水使反應混合物淬滅, 並用EtOAc (3 × 100 mL)進行萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層。使經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 25%乙酸乙酯/己烷)純化粗製化合物, 得到呈灰白色固體之(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(80 mg, 0.17 mmol, 39%產率)。MS (ESI) *m/z* 463.11 [M+H]⁺。

步驟2. 在0°C下向(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲基酯 (80 mg, 0.17 mmol)於THF/H₂O (1:1, 總計4 mL)中之攪拌溶液添加LiOH·H₂O (130 mg, 0.51 mmol)。在室溫下攪拌5 h之後, 將反應混合物在減壓下濃縮以去除有機溶劑。在0°C下利用1 N HCl水溶液使殘餘物酸化並用EtOAc (3 × 100 mL)進行萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 2% MeOH/DCM)純化粗製化合物, 得到(*E*)-3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(30 mg, 0.06 mmol, 38%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.5 (br s, 1H), 7.52 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.91 (dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H),

1.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 449.50 [M+1]⁺。

實例A

乳癌細胞增殖分析(MCF-7)

將 MCF7 擴增並維持在培養基(無酚紅 DMEM/F12 (Hyclone SH30272.01)、NEAA (Gibco11140-050)、丙酮酸鈉(Gibco 11360-070)及再處理木炭處理之FBS (Gemini 100-119))中。將細胞在以上培養基中調整至3,000個細胞/mL之濃度，並培育該等細胞(37°C，5% CO₂)。第二天以測試化合物10-0.000005 μM範圍內之終濃度將化合物之10點連續稀釋液添加至細胞(使用17β-雌二醇作為對照)。將額外細胞平鋪於30孔中用作第1天(預處理)比較。化合物暴露5天之後，將Cell Titer-Glo試劑添加至細胞，並測定每一孔之相對發光單位(RLU)。亦將Cell Titer-Glo添加至32 μL之無細胞培養基以獲得背景值。使板在室溫下培育10分鐘以穩定發光信號並用EnSpire記錄發光信號。如下測定每一樣品之細胞數量之相對增加： $(RLU_{\text{樣品}} - RLU_{\text{背景}} / RLU_{\text{僅雌激素處理之細胞}} - RLU_{\text{背景}}) \times 100 =$ 抑制%。

實例B

藉由西方墨點法(WESTERN BLOT)測定ER降解

於6孔板中將MCF-7細胞以0.3百萬個細胞/mL (3mL/孔)平鋪於實驗培養基中並在37°C、5% CO₂下培育48小時。第二天，於DMSO中製備化合物之10×溶液，並將溶液添加至細胞以達成10 μM之終濃度。包括DMSO對照使得能夠測定測試化合物之相對效能。氟維司群用作ER-α降解之陽性對照，且4-OH他莫昔芬(tamoxifen)用作受體穩定化之對照。在

將細胞與化合物一起培育18-24小時之後，製備細胞溶解物(2×細胞溶解緩衝液：100 mM Tris, pH 8、300 mM NaCl、2% NP40、1%去氧膽酸鈉、0.04% SDS、2 mM EDTA)，並徹底混合且在冰上進行培育。使用BCA套組量化蛋白質濃度。使用1×MES運行緩衝液在4%-20% NuPAGE Novex 4-12% Bis-Tris蛋白質凝膠上分離蛋白質。然後將凝膠轉移至硝化纖維素膜上。用針對ESR1蛋白之抗體(Santa Cruz, sc-8005)探測墨點。GAPDH蛋白用作內部對照。

實例C

ER α EC₅₀測定

於6孔板中將MCF-7細胞以0.3百萬個細胞/mL (3mL/孔)平鋪於實驗培養基中，並在37°C、5% CO₂下培育48小時。第二天，於DMSO中製備化合物之10 mM溶液，並將溶液添加至細胞以達成10 μ M之終濃度。對於EC₅₀測定，使MCF-7細胞與10 mM化合物之3×或5×連續稀釋液一起培育，化合物之終濃度為10 μ M至基於化合物功效之設計濃度。包括DMSO對照使得能夠測定測試化合物之相對效能。氟維司群用作ER- α 降解之陽性對照，且4-OH他莫昔芬用作受體穩定化之對照。在將細胞與化合物一起培育18-24小時之後，製備細胞溶解物(2×細胞溶解緩衝液：100 mM Tris, pH 8、300 mM NaCl、2% NP40、1%去氧膽酸鈉、0.04% SDS、2 mM EDTA)，並徹底混合且在冰上進行培育。使用BCA套組量化蛋白質濃度。使用1×MES運行緩衝液在4%-20% NuPAGE Novex 4-12% Bis-Tris蛋白質凝膠上分離蛋白質。然後將凝膠轉移至硝化纖維素膜上。用針對ESR1蛋白之抗體(Santa Cruz, sc-8005)探測墨點。GAPDH蛋白用作內部對照。使墨點在Azure C600成像儀上成像並用Azurespot軟體量化西方

墨點之區帶密度。利用GraphpadPrism計算EC₅₀。

表3

實例	MCF7 IC ₅₀ (nM)	ER α 降解%
氟維司群	A	A
AZD9496	A	A
ARN810	A	A
4A	B	A
5A	A	A
6A	ND	B
8A	B	A
8B	B	B
9A	B	A
11A	A	A
11C	C	ND
11D	A	ND
13A	B	ND
13B	A	B
14A	B	B
15A	A	ND
16A	A	ND
17A	B	ND
18A	A	ND
19A	A	ND
21A	A	ND
22	B	ND
23A	A	ND
23B	B	ND

實例	MCF7 IC ₅₀ (nM)	ER α 降解%
24	B	ND
25A	C	ND
25B	A	ND
26A	C	ND

對於MCF7 IC₅₀：A = 單一-IC₅₀ \leq 25 nM；B = 單一-IC₅₀ \geq 25 nM且 \leq 250 nM；C = 單一-IC₅₀ \geq 250 nM。對於ER α 降解%：A = ER α 降解% \geq 80%；B = ER α 降解% $<$ 80%；ND = 未測定。

實例D

藥物動力學測定

將體重200-300 g之雌性SD大鼠隨機分為兩組；一組藉由靜脈內注射以3.0 mg/kg之劑量投與測試化合物，另一組藉由口服以10.0 mg/kg之劑量投與測試化合物。IV組之調配物係DMSO/PEG400/150 mM甘胺酸(pH 9) (5/10/85)，且PO組之調配物係於水中之PEG400/PVP/Tween 80/ 0.5% CMC (9/0.5/0.5/90)。投與之後，在投用前、0.0833 h、0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h及24 h之時間點採集靜脈內注射組之血液樣品；在投用前、0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h及24 h之時間點採集口服組之血液樣品。基於樣品之濃度在適宜範圍內繪製標準曲線，藉由使用LC-MS/MS測定血漿樣品中測試化合物之濃度。根據藥物濃度-時間曲線使用WinNonLin (PhoenixTM，6.1版)或其他類似軟體之無房室方法計算藥物動力學參數。

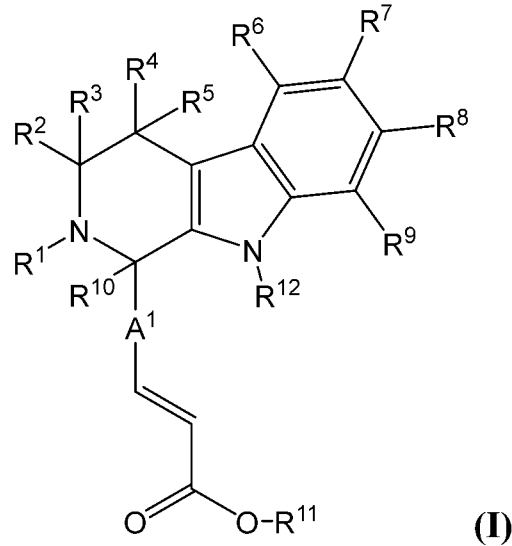
表4. 大鼠PK

實例	投用方法	AUC _{inf} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	Cl ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	V _{dss} (L/Kg)	C _{最大} (μM)	T _{最大} (h)	T _{1/2} (h)	F (%)
AZD9496	IV	72	1.6	0.8			7.8	
	PO	179			16.1	4	6.4	74
ARN810	IV	5.9	19	1.2			4.7	
	PO	23			6.7	1	6.9	117
5A	IV	67	1.7	1.0			7.7	
	PO	185			10.8	2	8.5	82
8A	IV	22	5.2	0.6			3.2	
	PO	80			24.5	0.5	2.1	109
11A	IV	96	1.2	0.48			4.2	
	PO	283			33	1	3.5	88

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



其中：

R^1 為視情況經取代之芳基；

R^1 為視情況經取代之環烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基；或 R^2 及 R^3 與 R^2 及 R^3 所附接之碳一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基或視情況經取代之雜環基；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基；或 R^4 及 R^5 與 R^4 及 R^5 所附接之碳一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基或視情況經取代之雜環基；

R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經

取代之鹵代烷基、視情況經取代之單取代胺及視情況經取代之二取代胺；

R^{10} 係氫、鹵素、視情況經取代之烷基或視情況經取代之環烷基；

R^{11} 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且

R^{12} 係氫或 C_{1-3} 烷基。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{11} 係氫。

【第3項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之苯基。

【第4項】

如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 係經取代之苯基。

【第5項】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 係3,5-二氟苯基。

【第6項】

如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 係未經取代之苯基。

【第7項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係視情況經取代之環烷基，其選自由以下組成之群：未經取代之環丁基、未經取代之

二氟環丁基、未經取代之環戊基及未經取代之聯環戊基。

【第8項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係經取代之環烷基。

【第9項】

如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係及未經取代之聯環戊基。

【第10項】

如請求項9之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係未經取代之二環[1.1.1]戊基。

【第11項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係選自由以下組成之群：氫、甲基、氟甲基及二氟甲基。

【第12項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中每一 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 之任何一或多者係氫。

【第13項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係羥基。

【第14項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係選自由以下組成之群：鹵素、羥基及未經取代之烷氧基。

【第15項】

如請求項14之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係氟或甲氧

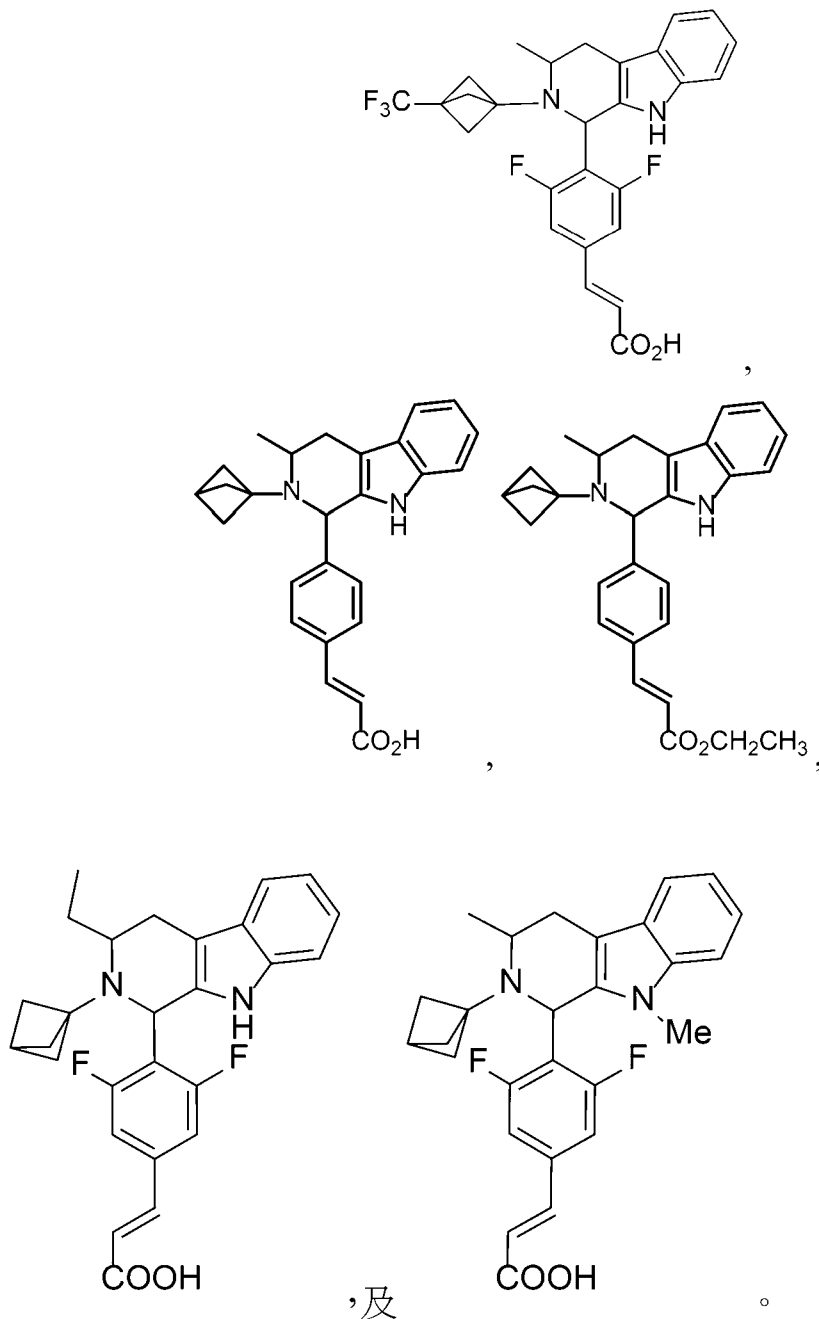
基。

【第16項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係經基。

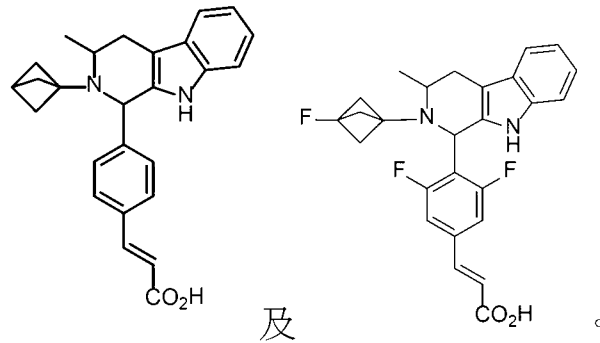
【第17項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：



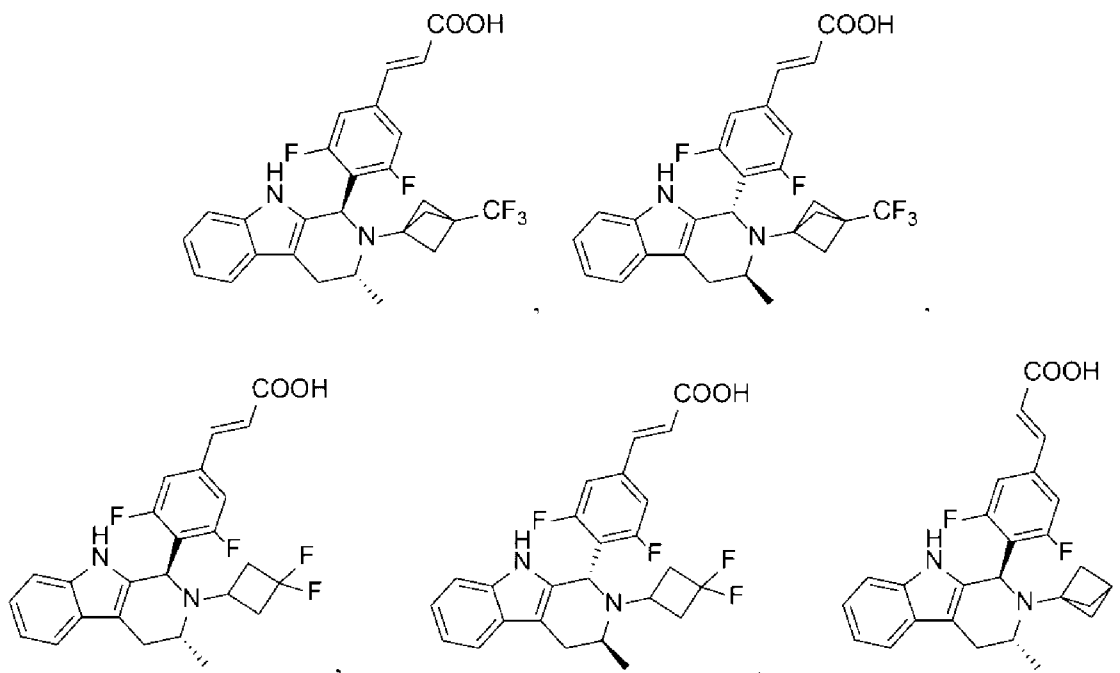
【第18項】

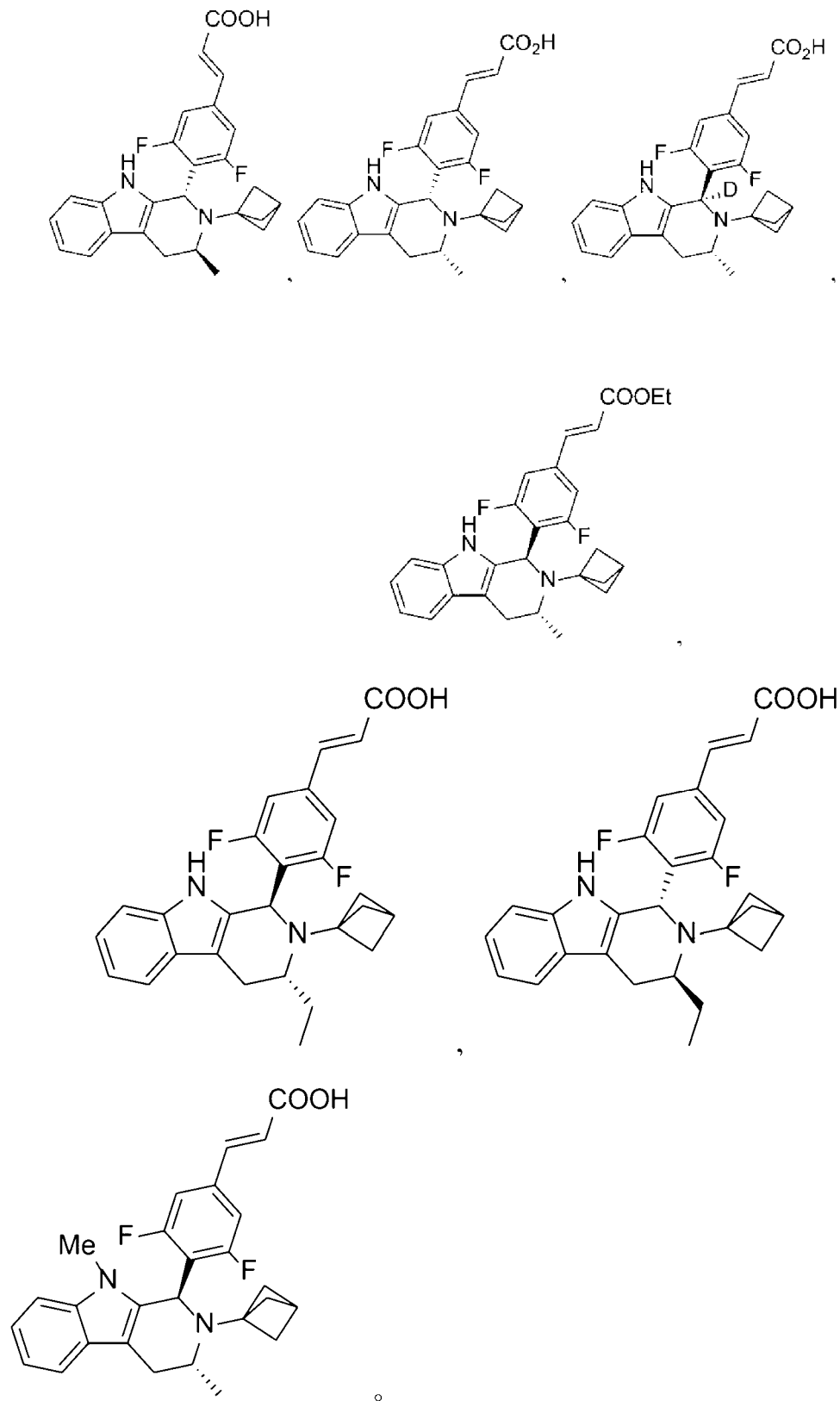
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：



【第19項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

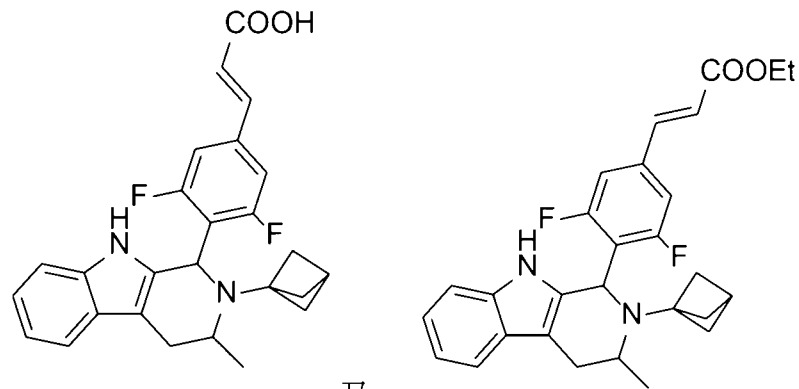




及

【第20項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由



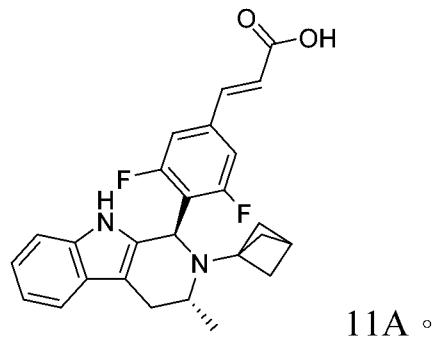
以下組成之群：

及

。

【第21項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具式11A：



【第22項】

一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

【第23項】

一種抑制細胞生長之方法，其包含

鑑別具有介導細胞之生長特性之雌激素受體 α 之該細胞；及

使該細胞在活體外與有效量之如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項22之醫藥組合物接觸。

【第24項】

一種如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請

求項22之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療雌激素受體 α 依賴性及/或雌激素受體 α 介導之癌症之藥劑。

【第25項】

如請求項24之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：乳癌及婦科癌症。

【第26項】

如請求項24之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌及子宮頸癌。

【第27項】

如請求項24之用途，其中該癌症係乳癌。

【第28項】

如請求項24至27中任一項之用途，其中該癌症之治療包含靜脈內投與。

【第29項】

如請求項24至27中任一項之用途，其中該癌症之治療包含經口投與。

【第30項】

如請求項24至27中任一項之用途，其中該癌症之治療包含肌內投與。

【第31項】

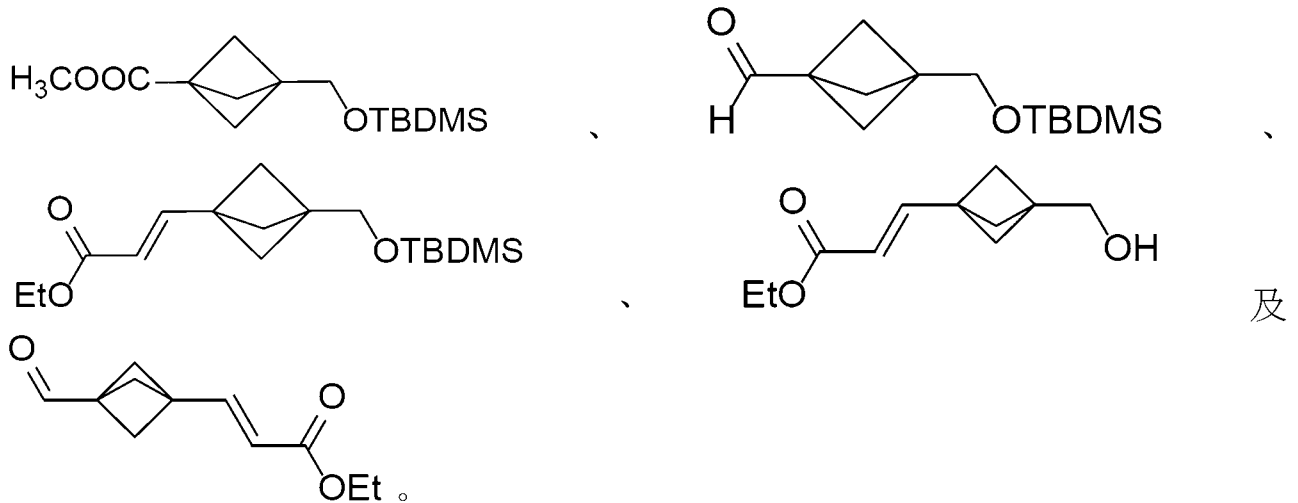
如請求項24至27中任一項之用途，其中該癌症之治療包含皮下投與。

【第32項】

如請求項24至27中任一項之用途，其中該癌症之治療包含局部投與。

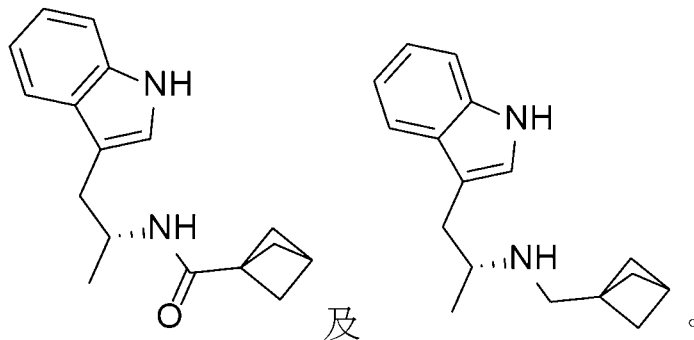
【第33項】

一種化合物，其係選自由以下組成之群：



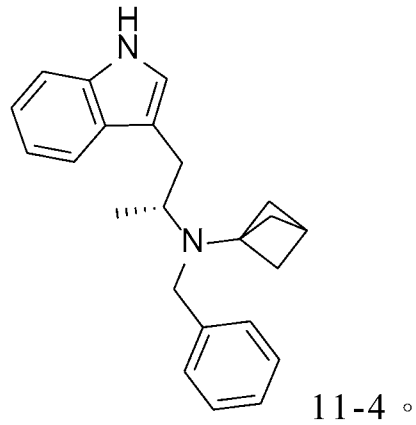
【第34項】

一種化合物，其係選自由以下組成之群：



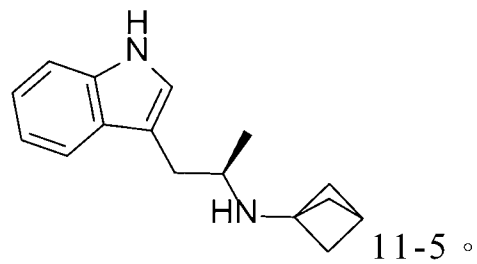
【第35項】

一種下式11-4之化合物，



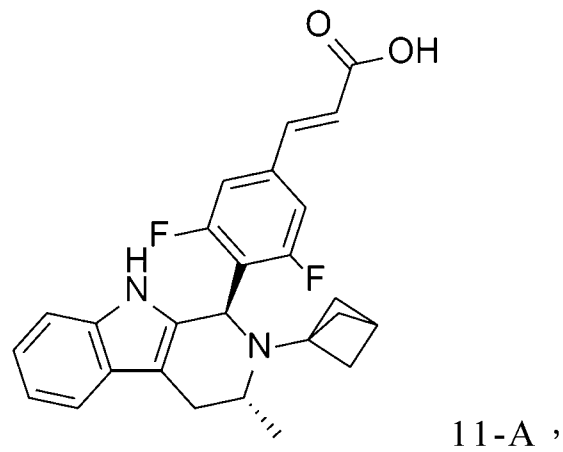
【第36項】

一種下式11-5之化合物，



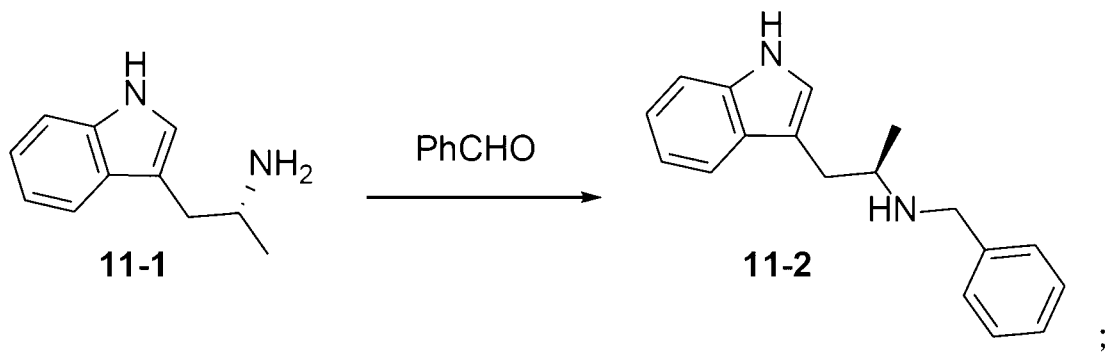
【第37項】

一種製造式**11A**化合物之方法，

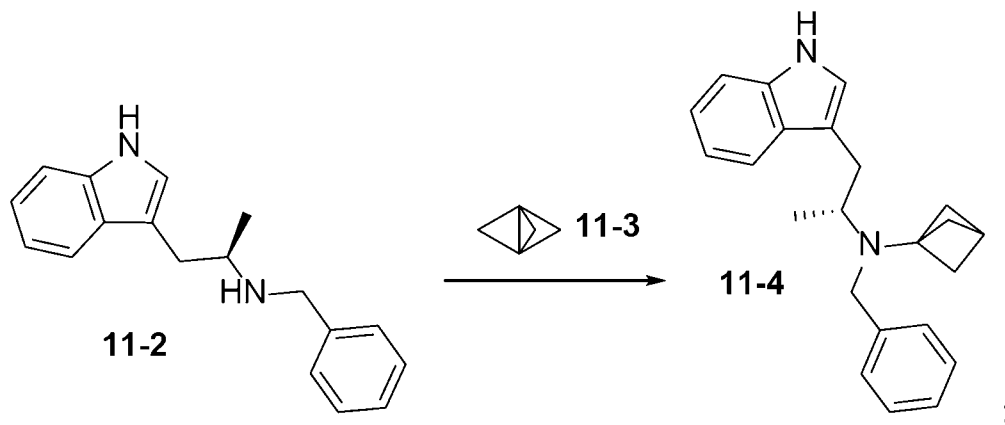


其包含：

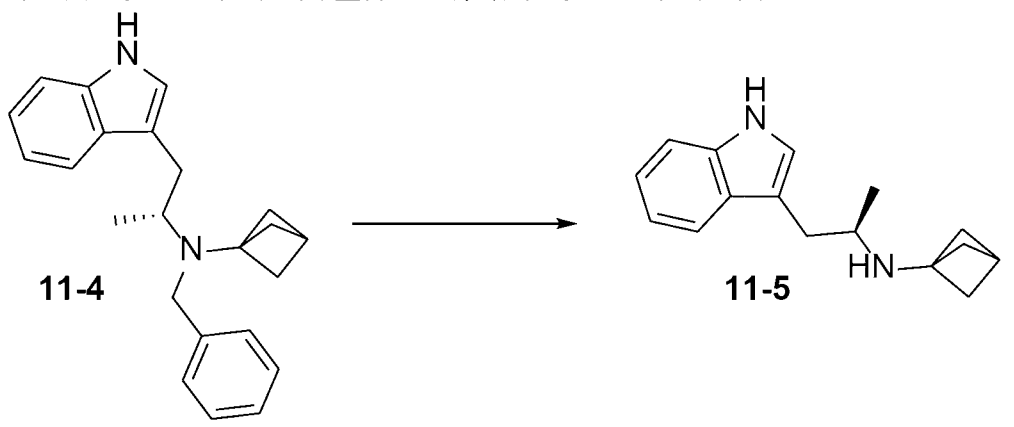
使式11-1化合物與苯甲醛反應以形成式11-2化合物：



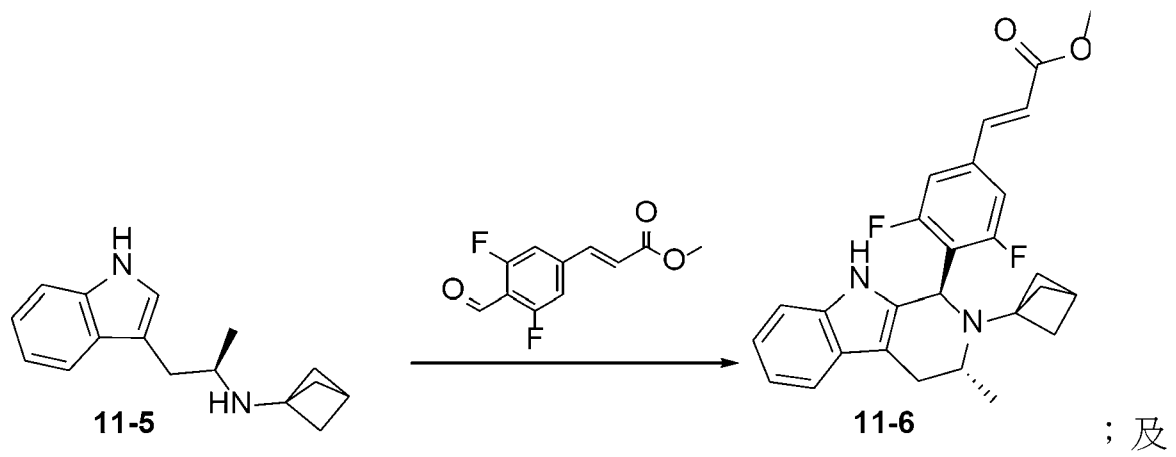
使該式11-2化合物與式11-3之三環[1.1.1.0^{1,3}]戊烷反應以形成式11-4化合物：



將該式11-4化合物氫化以形成式11-5化合物：

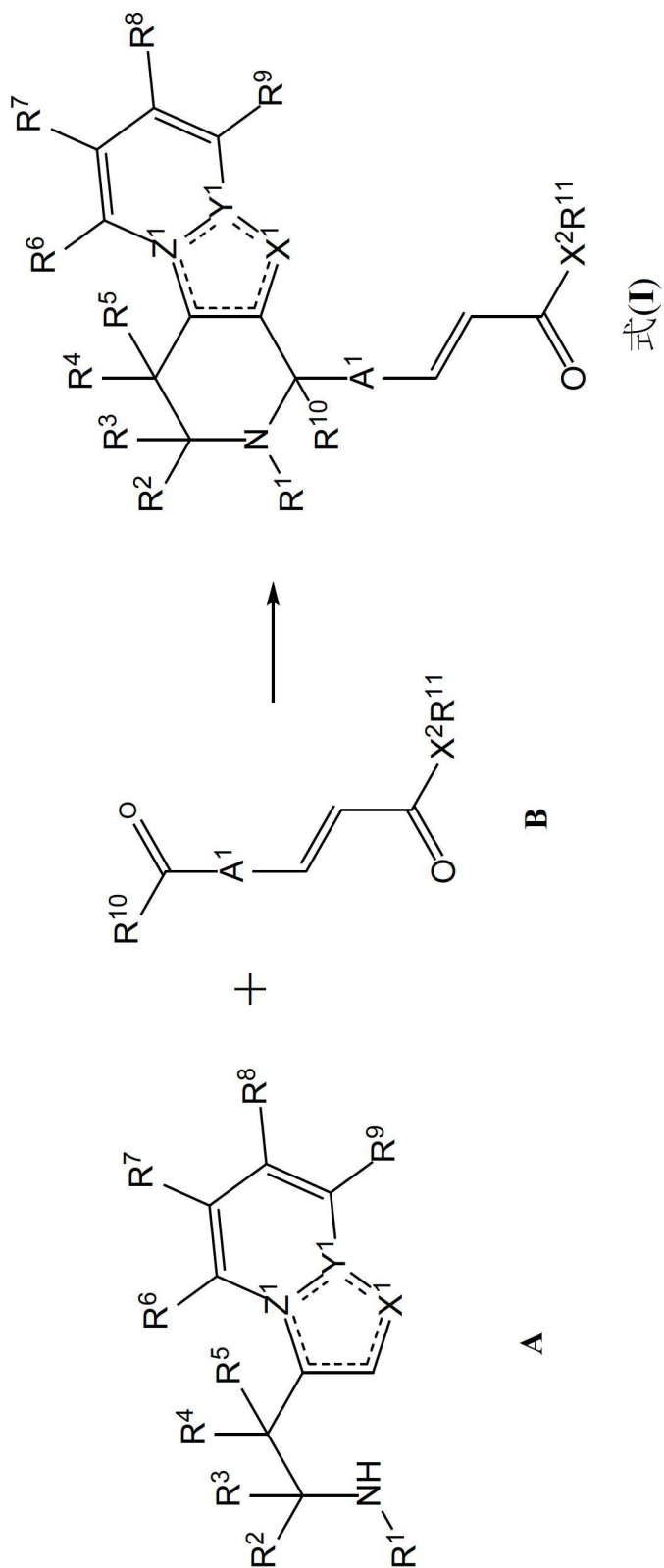


使該式11-5化合物與(E)-3-(3,5-二氟-4-甲醯基苯基)丙烯酸甲基酯反應以形成式11-6化合物：

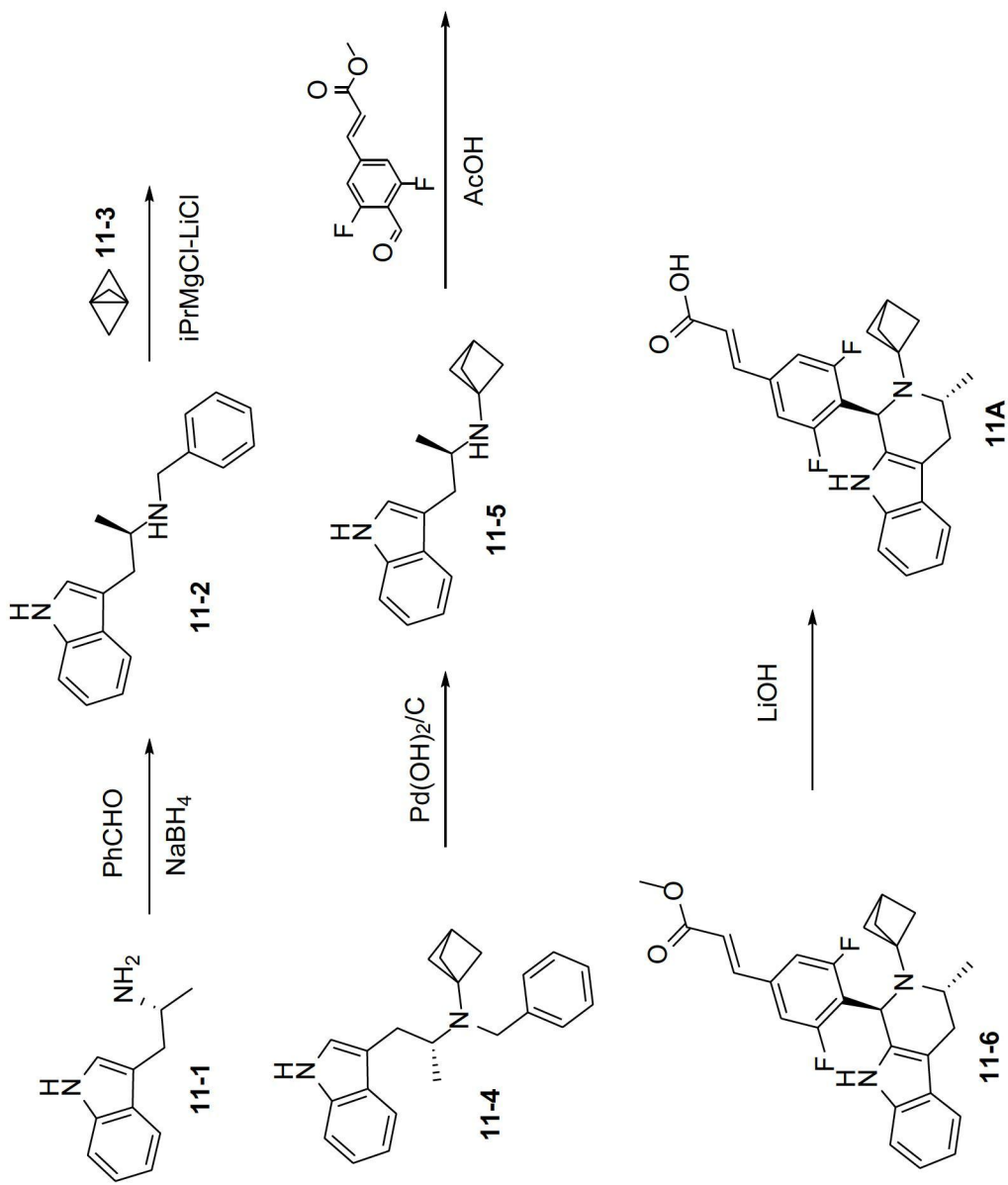


將該式11-6化合物水解以形成該式11A化合物。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】