



(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 I874834 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111140973

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 17 日

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

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/18 美國

62/093,929

2015/02/02 美國

62/110,998

2015/04/02 美國

62/142,077

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士(72)發明人：古達魁 西蒙 查爾斯 GOODACRE, SIMON CHARLES (GB)；萊柏迪 夏拉達
LABADIE, SHARADA (US)；梁軍 LIANG, JUN (CN)；歐文 丹尼爾 佛瑞德
ORTWINE, DANIEL FRED (US)；瑞 尼可拉斯 查爾斯 RAY, NICHOLAS
CHARLES (GB)；王 曉菁 WANG, XIAOJING (US)；賽比格 傑生 ZBIEG,
JASON (US)；張 必隆 ZHANG, BIRONG (US)；賴 光華 LAI, KWONG WAH
(US)；廖江鵬 LIAO, JIANGPENG (CN)；劉治國 LIU, ZHIGUO (CN)；衛 小文
WAI, JOHN SUI-MAN (US)；王 弢 WANG, TAO (US)；勵軍 LI, JUN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 102408425A

CN 102480957A

審查人員：官速貞

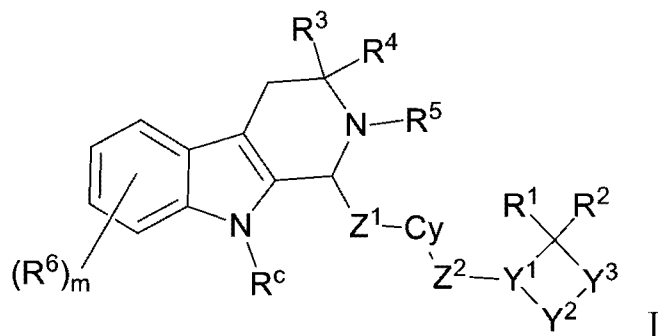
申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 220 頁

(54)名稱

四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶雌激素受體調節劑及其用途

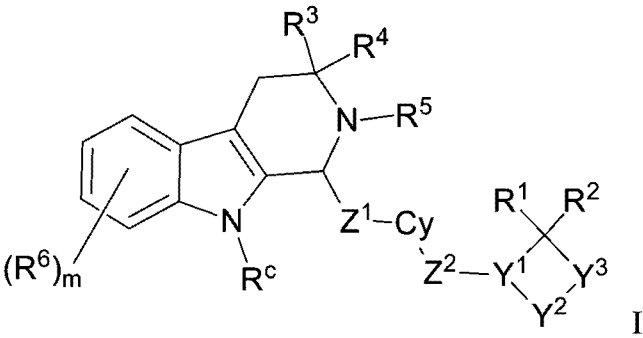
(57)摘要

本文描述具有式 I 結構之四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基化合物，其具有雌激素受體調節活性或功能：



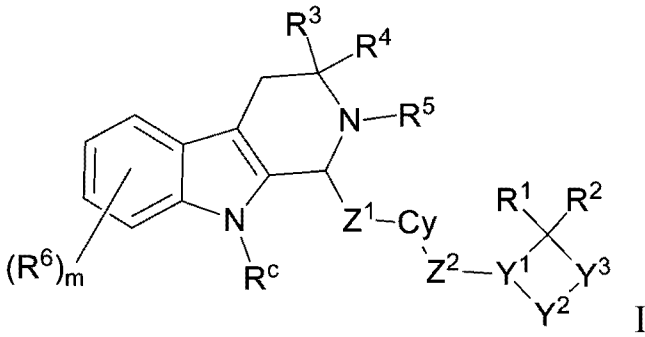
及其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，且其具有本文所述之取代基及結構特徵。亦描述包括式 I 化合物之醫藥組合物及藥劑，以及使用單獨及與其他治療劑組合之此類雌激素受體調節劑用於治療雌激素受體介導性或依賴性疾病或病狀之方法。

Described herein are tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl compounds with estrogen receptor modulation activity or function having the Formula I structure:



and stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, and with the substituents and structural features described herein. Also described are pharmaceutical compositions and medicaments that include the Formula I compounds, as well as methods of using such estrogen receptor modulators, alone and in combination with other therapeutic agents, for treating diseases or conditions that are mediated or dependent upon estrogen receptors.

特徵化學式：





I874834

【發明摘要】

【中文發明名稱】

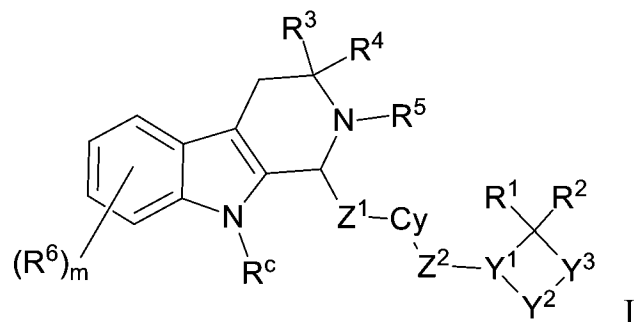
四氫-吡啶并[3,4-b]吲哚雌激素受體調節劑及其用途

【英文發明名稱】

TETRAHYDRO-PYRIDO[3,4-b]INDOLE ESTROGEN RECEPTOR
MODULATORS AND USES THEREOF

【中文】

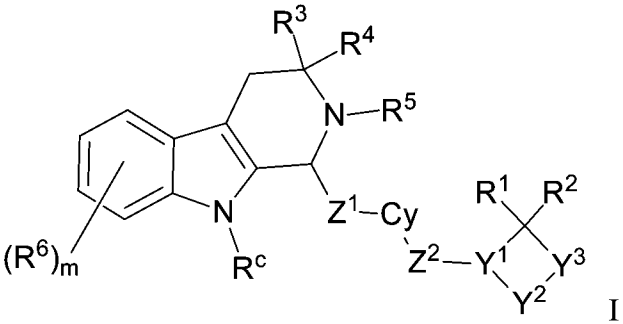
本文描述具有式I結構之四氫-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基化合物，其具有雌激素受體調節活性或功能：



及其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，且其具有本文所述之取代基及結構特徵。亦描述包括式I化合物之醫藥組合物及藥劑，以及使用單獨及與其他治療劑組合之此類雌激素受體調節劑用於治療雌激素受體介導性或依賴性疾病或病狀之方法。

【英文】

Described herein are tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl compounds with estrogen receptor modulation activity or function having the Formula I structure:



and stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, and with the substituents and structural features described herein. Also described are pharmaceutical compositions and medicaments that include the Formula I compounds, as well as methods of using such estrogen receptor modulators, alone and in combination with other therapeutic agents, for treating diseases or conditions that are mediated or dependent upon estrogen receptors.

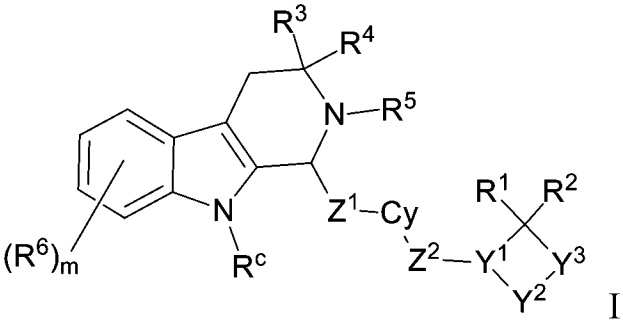
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

四氫-吡啶并[3,4-b]吲哚雌激素受體調節劑及其用途

【英文發明名稱】

TETRAHYDRO-PYRIDO[3,4-b]INDOLE ESTROGEN RECEPTOR
MODULATORS AND USES THEREOF

【技術領域】

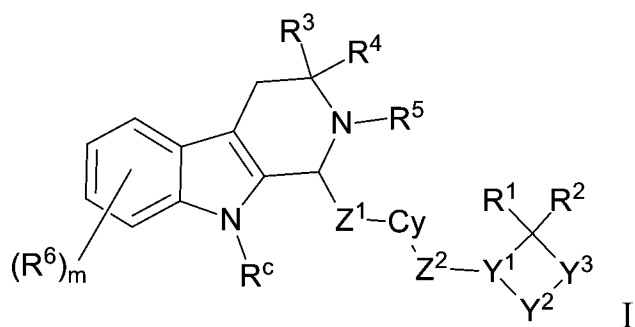
本文描述化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、代謝物、前藥；包含此類化合物之醫藥組合物；及此類化合物與其他治療劑組合用於治療、預防或診斷雌激素敏感性、雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性疾病或病狀之方法。

【先前技術】

雌激素受體(「ER」)為經由與內源性雌激素之相互作用介導多種生物作用之誘導的配位體活化轉錄調節蛋白。內源性雌激素包括17 β -雌二醇及雌酮。已發現ER具有兩種同功異型物，ER- α 及ER- β 。雌激素及雌激素受體涉及許多疾病或病狀，諸如乳癌、肺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌以及其他疾病或病狀。需要在轉移性疾病及獲得性抗性之情形下具有活性之新穎ER- α 靶向劑。

【發明內容】

本發明大體上係關於具有式I結構之四氫-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基化合物，其具有雌激素受體調節活性或功能：



及其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，且其具有本文所述之取代基及結構特徵。

本發明之一態樣為一種醫藥組合物，其具有式I化合物及醫藥學上可接受之載劑、滑動劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明之一態樣為一種製備式I化合物或包含式I化合物之醫藥組合物的方法。

本發明之一態樣為一種治療患者之ER相關疾病或病症的方法，其包含投與患有ER相關疾病或病症之患者治療有效量之醫藥組合物。

本發明之一態樣為一種治療雌激素受體介導性病症之套組，其包含：

- a)包含式I化合物之醫藥組合物；及
- b)使用說明書。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

依據37 CFR §1.53(b)申請之此非臨時申請案依據35 USC §119(e)主張2014年12月18日申請之美國臨時申請案第62/093,929號、2015年2月2日申請之美國臨時申請案第62/110,998號及2015年4月2日申請之美國臨時申請案第62/142,077號的權益，該等案以全文引用之方式併

入。

現將詳細參考本發明之某些實施例，其實例在隨附結構及式中說明。雖然本發明結合所列舉之實施例描述，但應瞭解其不欲將本發明限於彼等實施例。相反地，本發明意欲涵蓋所有替代方案、修改及等效物，其可包括在申請專利範圍所界定之本發明範疇內。熟習此項技術者應能識別類似或等效於本文所述之多種方法及材料，其可用於本發明之實踐中。本發明決不限於所述方法及材料。在所併入之文獻、專利及類似材料中之一或多者不同於本申請案(包括(但不限於)所定義之術語、術語用法、所述技術或其類似物)或與其矛盾之情況下，以本申請案為準。除非另外指定，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬技術之一般技術者通常所瞭解相同之含義。儘管類似或等效於本文所述之方法及材料可用於實踐或測試本發明，但下文描述適合方法及材料。所有公開案、專利申請案、專利及所提及之其他參考案以全文引用之方式併入本文中。除非另外指示，否則本申請案中所用之命名法基於IUPAC系統命名法。

定義

當指示取代基之數目時，術語「一或多個」係指一個取代基至取代基之最高可能數目的範圍，亦即藉由取代基置換一個氫至至多置換所有氫。術語「取代基」表示置換母分子上之氫原子的原子或一組原子。術語「經取代」表示攜有一或多個取代基之特定基團。在任何基團可帶有多個取代基且提供多種可能取代基的情況下，取代基經獨立地選擇且無需相同。術語「未經取代」意謂指定基團不攜有取代基。術語「視情況經取代」意謂指定基團未經取代或經一或多個獨立

地選自可能取代基之群的取代基取代。當指示取代基之數目時，術語「一或多個」意謂一個取代基至取代基之最高可能數目，亦即藉由取代基置換一個氫至至多置換所有氫。

如本文所用，術語「烷基」係指一至十二個碳原子(C₁-C₁₂)之飽和直鏈或分支鏈單價烴基，其中烷基可視情況獨立地經一或多個下述取代基取代。在另一實施例中，烷基具有一至八個碳原子(C₁-C₈)或一至六個碳原子(C₁-C₆)。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me、-CH₃)、乙基(Et、-CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr、異丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、-C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、1-庚基、1-辛基及其類似基團。

如本文所用，術語「烷二基」係指約一至十二個碳原子(C₁-C₁₂)

之飽和直鏈或分支鏈二價烴基，其中烷二基可視情況獨立地經一或多個下述取代基取代。在另一實施例中，烷二基具有一至八個碳原子(C₁-C₈)或一至六個碳原子(C₁-C₆)。烷二基之實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)及其類似基團。烷二基亦可稱為「伸烷基」。

術語「烯基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp²雙鍵)的二至八個碳原子(C₂-C₈)之直鏈或分支鏈單價烴基，其中烯基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代，且包括具有「順式」及「反式」取向或者「E」及「Z」取向之基團。實例包括(但不限於)乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)及其類似基團。

術語「伸烯基」或「烯二基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp²雙鍵)的二至八個碳原子(C₂-C₈)之直鏈或分支鏈二價烴基，其中伸烯基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代，且包括具有「順式」及「反式」取向或者「E」及「Z」取向之基團。實例包括(但不限於)伸乙烯基(-CH=CH-)、烯丙基(-CH₂CH=CH-)及其類似基團。

術語「炔基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp參鍵)的二至八個碳原子(C₂-C₈)之直鏈或分支鏈單價烴基，其中炔基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(炔丙基、-CH₂C≡CH)及其類似基團。

術語「伸炔基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp參鍵)的二至八個碳原子(C₂-C₈)之直鏈或分支鏈二價烴基，其中伸炔基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。實例包括(但不限於)

伸乙炔基(-C≡C-)、伸丙炔基(伸炔丙基、-CH₂C≡C-)及其類似基團。

術語「碳環」、「碳環基」及「環烷基」係指具有3至12個碳原子(C₃-C₁₂)之單環形式或7至12個碳原子之雙環形式的單價非芳族飽和或部分不飽和環。具有7至12個原子之雙環碳環可排列成例如雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，且具有9或10個環原子之雙環碳環可排列成雙環[5,6]或[6,6]系統，或橋接系統，諸如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷。螺碳環基部分亦包括在此定義之範疇內。螺碳環基部分之實例包括[2.2]戊烷基、[2.3]己烷基及[2.4]庚烷基。單環碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環己二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、環十二烷基及其類似基團。碳環基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「碳環二基」係指具有3至12個碳原子(C₃-C₁₂)之單環形式或7至12個碳原子之雙環形式的二價非芳族飽和或部分不飽和環。

「芳基」意謂6-20個碳原子(C₆-C₂₀)之單價芳族烴基，其藉由自母芳族環系統之單個碳原子移除一個氫原子獲得。一些芳基以如「Ar」之例示性結構表示。芳基包括雙環基團，其包含與飽和、部分不飽和環或芳族碳環稠合之芳族環。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯(苯基)、經取代之苯、萘、蒽、聯苯、茚基、茚滿基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似基團之基團。芳基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「伸芳基」或「芳二基」意謂6-20個碳原子(C₆-C₂₀)之二價

芳族烴基，其藉由自母芳族環系統之兩個碳原子移除兩個氫原子獲得。一些芳二基以如「Ar」之例示性結構表示。芳二基包括雙環基團，其包含與飽和、部分不飽和環或芳族碳環稠合之芳族環。典型芳二基包括(但不限於)衍生自苯(苯二基)、經取代之苯、萘、蒽、伸聯苯基、伸茛基、伸茛滿基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似基團之基團。芳二基亦稱為「伸芳基」且視情況經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「雜環」及「雜環基」在本文中可互換使用，且係指3至約20個環原子之飽和或部分不飽和(亦即環內具有一或多個雙及/或參鍵)碳環基，其中至少一個環原子為選自氮、氧、磷及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原子視情況獨立地經一或多個下述取代基取代。雜環可為具有3至7個環成員(2至6個碳原子及1至4個選自N、O、P及S之雜原子)之單環或具有7至10個環成員(4至9個碳原子及1至6個選自N、O、P及S之雜原子)之雙環，例如：雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統。雜環描述於Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A. Benjamin, New York, 1968), 尤其第1、3、4、6、7及9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950至今), 尤其第13、14、16、19及28卷；及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566中。「雜環基」亦包括如下基團，其中雜環基團與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環稠合。雜環之實例包括(但不限於)嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪基、哌嗪-4-基-2-酮、哌嗪-4-基-3-酮、吡咯啶-1-基、硫代嗎啉-4-基、S-二側氧基硫代嗎啉-4-基、氮雜環辛烷-1-基、氮雜

環丁烷-1-基、八氫吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、[1,4]二氮雜環庚烷-1-基、吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫氧雜環己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呋基、二氮呋基、噻氮呋基、2-吡咯啉基3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫 噻基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啉基咪唑啉基、咪唑啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、氮雜雙環[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基噻嗪基及N-吡啶基脲。螺雜環基部分亦包括在此定義之範疇內。螺雜環基部分之實例包括氮雜螺[2.5]辛烷基及氮雜螺[2.4]庚烷基。2個環原子經側氧基(=O)部分取代之雜環基之實例為嘧啶酮基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。本文之雜環基團視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「雜環二基」係指3至約20個環原子之二價飽和或部分不飽和(亦即環內具有一或多個雙鍵及/或參鍵)碳環基，其中至少一個環原子為選自氮、氧、磷及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原子視情況獨立地經一或多個所述取代基取代。

術語「雜芳基」係指5、6或7員環之單價芳族基且包括5-20個原子之稠環系統(其中之至少一者為芳族基)，其含有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。雜芳基之實例為吡啶基(包括例如2-羥基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括例如4-羥基嘧啶基)、吡

唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、吲唑基、吲哚嗪基、酞嗪基、噻嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咕基、苯并呋咕基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喏啉基、噻啶基及呋喃并吡啶基。雜芳基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「雜芳二基」係指5、6或7員環之二價芳族基且包括5-20個原子之稠環系統(其中之至少一者為芳族基)，其含有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。

雜環或雜芳基在可能的情況下經碳(碳鍵聯)或氮(氮鍵聯)鍵結。作為實例而非限制，碳鍵結之雜環或雜芳基鍵結在吡啶之位置2、3、4、5或6處、噻嗪之位置3、4、5或6處、噻啶之位置2、4、5或6處、吡嗪之位置2、3、5或6處、呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之位置2、3、4或5處、噁唑、咪唑或噻唑之位置2、4或5處、異噁唑、吡唑或異噻唑之位置3、4或5處、氮丙啶之位置2或3處、氮雜環丁烷之位置2、3或4處、喹啉之位置2、3、4、5、6、7或8處或異喹啉之位置1、3、4、5、6、7或8處。

作為實例而非限制，氮鍵結之雜環或雜芳基鍵結在氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之位置1處、異吲哚或異吲哚啉之位置2

處、嗎啉之位置4處及呋唑或 β -呋啉之位置9處。

術語「治療」係指治療性處理，其中目的為減緩(減少)非所要生理學變化或病症，諸如關節炎或癌症之發展或擴散。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括(但不限於)症狀緩解、疾病程度減輕、疾病病況穩定(亦即不惡化)、疾病進程延遲或減緩、疾病病況改善或緩和以及緩解(部分或完全)，無論為可偵測或不可偵測的。「治療」亦可意謂相較於不接受治療之預期存活期，存活期延長。需要治療者包括患有病狀或病症者。

片語「治療有效量」意謂本發明化合物之如下量，其(i)治療特定疾病、病狀或病症；(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀；或(iii)預防或延遲本文所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作。在癌症之情況下，治療有效量之藥物可減少癌細胞之數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即在一定程度上減緩且較佳阻止)癌細胞浸潤至外周器官中；抑制(亦即，在一定程度上減緩且較佳阻止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕一或多種與癌症相關的症狀。對於藥物可阻止現有癌細胞生長及/或殺滅現有癌細胞的程度，其可具有細胞生長抑制性及/或細胞毒性。對於癌症療法，可例如藉由評定疾病進展時間(TTP)及/或測定反應率(RR)來量測功效。

術語「癌症」係指或描述哺乳動物中通常特徵為不受調節之細胞生長的生理病狀。「腫瘤」包含一或多種癌細胞。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病。此類癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)；肺

癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃癌，包括胃腸癌；胰臟癌；神經膠母細胞瘤；子宮頸癌；卵巢癌；肝癌；膀胱癌；肝腫瘤；乳癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮內膜癌或子宮癌；唾液腺癌；腎癌；前列腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；肝癌；肛門癌；陰莖癌以及頭頸癌。

「血液惡性病」(Hematological malignancies/Haematological malignancies (英國拼法))為影響血液、骨髓及淋巴結之癌症類型。因為該三者經由免疫系統緊密連接，故影響該三者中之一者的疾病通常亦影響其他者；儘管淋巴瘤為淋巴結之疾病，但其通常擴散至骨髓，從而影響血液。血液惡性病為惡性贅瘤(「癌症」)，且其一般由血液學及/或腫瘤學之專家治療。在一些中心，「血液學/腫瘤學」為內科之單個次專業，而在其他中心，其被視為獨立部門(亦存在外科及輻射腫瘤醫師)。並非所有血液病症為惡性(「癌性」)的；此等其他血液病狀亦可由血液醫師處理。血液惡性病可源自兩個主要血細胞譜系中之任一者：骨髓及淋巴細胞系。骨髓細胞系通常產生粒細胞、紅血球、凝血細胞、巨噬細胞及肥大細胞；淋巴細胞系產生B、T、NK及漿細胞。淋巴瘤、淋巴細胞性白血病及骨髓瘤來自淋巴系，而急性及慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群及骨髓增生病來源於骨髓。白血病包括急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核細胞性白血病(AMOL)及小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)。淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphomas)(所有四種次型)及非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphomas)(NHL，所有次型)。

「化學治療劑」為與作用機制無關之適用於癌症之治療的化合物。化學治療劑之類別包括(但不限於)：烷基化劑、抗代謝物、紡錘體毒素植物鹼、細胞毒性/抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、抗體、光敏劑及激酶抑制劑。化學治療劑包括「靶向療法」及習知化學療法中所使用的化合物。化學治療劑之實例包括：依魯替尼(ibrutinib)(IMBRUVICA™, APCI-32765, Pharmacyclics Inc./Janssen Biotech Inc.；CAS登記號936563-96-1, US 7514444)、艾德斯布(idelalisib)(ZYDELIG®, CAL-101, GS 1101, GS-1101, Gilead Sciences Inc.；CAS登記號1146702-54-6)、埃羅替尼(erlotinib)(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)、多西他賽(docetaxel)(TAXOTERE®, Sanofi-Aventis)、5-FU (氟尿嘧啶, 5-氟尿嘧啶, CAS登記號51-21-8)、吉西他濱(gemcitabine)(GEMZAR®, Lilly)、PD-0325901 (CAS編號391210-10-9, Pfizer)、順鉑(Platinol®, (SP-4-2)-二胺二氯鉑(II), 順-二胺二氯鉑(II), CAS編號15663-27-1)、卡鉑(CAS編號41575-94-4)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®, Genentech)、替莫唑胺(temozolomide)(4-甲基-5-側氧基-2,3,4,6,8-五氮雜雙環[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲醯胺, CAS編號85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough)、他莫昔芬(tamoxifen)((Z)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®)及小紅莓(doxorubicin)(ADRIAMYCIN®, CAS編號23214-92-8)、Akti-1/2、HPPD及雷帕黴素(rapamycin)。

化學治療劑包括B細胞受體標靶之抑制劑，諸如BTK、Bcl-2及JAK抑制劑。

化學治療劑之更多實例包括：奧沙利鉑(oxaliplatin)(ELOXATIN®，Sanofi)、硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®，Millennium Pharm.)、舒癌特(sutent)(SUNITINIB®，SU11248，Pfizer)、來曲唑(letrozole)(FEMARA®，Novartis)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)(GLEEVEC®，Novartis)、XL-518 (Mek抑制劑，Exelixis，WO 2007/044515)、ARRY-886 (Mek抑制劑，AZD6244，Array BioPharma, Astra Zeneca)、SF-1126 (PI3K抑制劑，Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K抑制劑，Novartis)、XL-147 (PI3K抑制劑，Exelixis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、氟維司群(fulvestrant)(FASLODEX®，AstraZeneca)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)(醛葉酸)、雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus)，RAPAMUNE®，Wyeth)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB®，GSK572016，Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(lonafarnib)(SARASAR™，SCH 66336，Schering Plough)、索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR®，BAY43-9006，Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA®，AstraZeneca)、伊立替康(irinotecan)(CAMPTOSAR®，CPT-11，Pfizer)、替吡法尼(tipifarnib)(ZARNESTRA™，Johnson & Johnson)、ABRAXANE™ (無Cremophor)、太平洋紫杉醇之經白蛋白工程改造之奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Il)、凡德他尼(vandetanib)(rINN，ZD6474，ZACTIMA®，AstraZeneca)、苯丁酸氮

芥、AG1478、AG1571 (SU 5271 ; Sugen)、坦羅莫司 (temsirolimus)(TORISEL® , Wyeth)、帕唑帕尼 (pazopanib)(GlaxoSmithKline)、坎弗醯胺 (canfosfamide)(TELCYTA® , Telik)、噻替派 (thiotepa) 及環磷醯胺 (CYTOXAN®, NEOSAR®)；磺酸烷酯，諸如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 及哌泊舒凡 (piposulfan)；氮丙啶，諸如 (benzodopa)、卡波醯 (carboquone)、米特多巴 (meturedopa) 及尤利多巴 (uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺 (altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；多聚乙醯 (尤其布拉他辛 (bullatacin) 及布拉他辛酮 (bullatacinone))；喜樹鹼 (包括合成類似物拓朴替康 (topotecan))；苔蘚蟲素 (bryostatin)；海洋抑素 (callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新 (adozelesin)、卡折來新 (carzelesin) 及比折來新 (bizelesin) 合成類似物)；隱藻素 (尤其隱藻素 1 及隱藻素 8)；海兔毒素 (dolastatin)；倍癌黴素 (duocarmycin) (包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；艾榴塞洛素 (eleutherobin)；水鬼蕉鹼 (pancratistatin)；沙考地汀 (sarcodictyin)；海綿抑素 (spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、蔡氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、甲氮芥、甲氮芥氧化物鹽酸鹽、美法侖 (melphalan)、新氮芥 (novembichin)、芬司特瑞 (phenesterine)、潑尼氮芥 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 及雷莫司汀 (ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素 (例如卡奇黴素

(calicheamicin)、卡奇黴素 γ I、卡奇黴素 ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186)；達內黴素(dynemicin)、達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysins)、放射菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C(cactinomycin)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、嗎啉基-小紅莓(morpholino-doxorubicin)、氰基嗎啉基-小紅莓(cyanomorpholino-doxorubicin)、2-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓))、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非羅黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫米嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤

呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitio stanol)、美雄烷(mepitio stanane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺格魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；艾弗鳥胺酸(elfornithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲(hydroxyurea)；蘑菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫比達摩(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋氨酸芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺

醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)(尤其T-2毒素、黏液黴素A(verrucarin A)、桿孢菌素A(roridin A)及胺癸叮(anguidine))；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春花鹼(vinblastine)；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)(NAVELBINE®)；米托蒽醌(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基蝶呤(aminopterin)；卡培他濱(capecitabine)(XELODA®, Roche)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，諸如視黃酸；及以上中之任一者的醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」之定義中亦包括：(i)用於調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、雷諾昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬(toremifine citrate))及選擇性雌激素受體調節劑(SERD)，及選擇性雌激素受體調節劑(SERD)，諸如氟維司群(FASLODEX®, Astra Zeneca)；(ii)抑制芳香

酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺格魯米特(aminoglutethimide)、MEGASE® (乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、AROMASIN® (依西美坦(exemestane)；Pfizer)、福美斯坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR® (伏羅唑(vorozole))、FEMARA® (來曲唑；Novartis)及ARIMIDEX® (阿那曲唑(anastrozole)；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine)(1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白激酶抑制劑，諸如MEK抑制劑，諸如考比替尼(cobimetinib)(WO 2007/044515)；(v)脂質激酶抑制劑，諸如泰尼西布(taselisib)(GDC-0032，Genentech Inc.)；(vi)反義寡核苷酸，尤其抑制參與異常細胞增殖之信號傳導路徑中的基因(例如PKC- α 、Raf及H-Ras)表現的反義寡核苷酸，諸如奧利默森(oblimersen)(GENASENSE®，Genta Inc.)；(vii)核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因治療疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，諸如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix)抗血管生成劑，諸如貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN®, Genentech)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」之定義中亦包括治療性抗體，諸如阿侖單抗(alemtuzumab)(Campath)、貝伐單抗(AVASTIN®, Genentech)；西妥昔單抗(cetuximab)(ERBITUX®, Imclone)；帕尼單抗

(panitumumab)(VECTIBIX® , Amgen) 、 利 妥 昔 單 抗 (rituximab)(RITUXAN® , Genentech/Biogen Idec) 、 帕 妥 珠 單 抗 (pertuzumab)(PERJETA™ , 2C4 , Genentech) 、 曲 妥 珠 單 抗 (trastuzumab)(HERCEPTIN® , Genentech) 、 曲 妥 珠 單 抗 恩 他 新 (trastuzumab emtansine)(KADCYLA® , Genentech Inc.)及托西莫單抗 (tositumomab)(BEXXAR, Corixa)。

「代謝物」為經由指定化合物或其鹽之體內代謝產生之產物。化合物之代謝物可使用此項技術中已知之例行技術鑑別，且其活性使用諸如本文所述之測試來測定。此類產物可例如由所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶促裂解及其類似反應產生。因此，本發明包括本發明化合物之代謝物，包括藉由如下方法產生的化合物：其包含使本發明式I化合物與哺乳動物接觸一段時間以足以產生其代謝產物。

術語「藥品說明書」用以指治療產品之商業包裝中通常包括之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投藥、禁忌及/或關於使用此類治療產品之警告的資訊。

術語「對掌性」係指具有鏡像搭配物之非重疊性特性的分子，而術語「非對掌性」係指在其鏡像搭配物上可重疊之分子。

術語「立體異構體」係指具有一致的化學構成但在原子或基團在空間中之排列方面不同的化合物。

「非對映異構體」係指具有兩個或兩個以上對掌性中心且其分子並不互為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。可在諸如電泳及層析之高解析度

分析程序下分離非對映異構體之混合物。

「對映異構體」係指化合物之兩個互為不可重疊鏡像的立體異構體。

本文所用之立體化學定義及慣例一般遵循 S. P. Parker 編, *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及 Eliel, E. 及 Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明之化合物可含有不對稱或對掌性中心, 且因此以不同立體異構形式存在。希望包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物(諸如外消旋混合物)的本發明化合物之所有立體異構形式形成本發明之部分。許多有機化合物以光活性形式存在, 亦即其能夠使平面偏振光之平面旋轉。在描述光活性化合物中, 使用前綴 D 及 L 或 R 及 S 表示分子圍繞其對掌性中心之絕對構型。採用前綴 d 及 l 或 (+) 及 (-) 表示平面偏振光由化合物引起旋轉之跡象, 其中 (-) 或 l 意謂化合物為左旋的。用 (+) 或 d 作前綴之化合物為右旋的。對於既定化學結構, 此等立體異構體除了其互為鏡像以外為一致的。特定立體異構體亦可稱為對映異構體, 且此類異構體之混合物通常稱為對映異構混合物。對映異構體之 50:50 混合物稱為外消旋混合物或外消旋體, 其可在化學反應或方法中尚未具有立體選擇或立體特異性時出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物, 其無光學活性。對映異構體可藉由對掌性分離方法(諸如超臨界流體層析(SFC))自外消旋混合物分離。經分離對映異構體中對掌性中心之構型分配可為試驗性的, 且出於說明之目的描繪於表 1 結構

中，而立體化學諸如由x射線結晶學資料明確確定。

術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指可經由低能量障壁互相轉化之具有不同能量的結構異構體。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子轉移互變異構體)包括經由質子遷移之相互轉化，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構。化合價互變異構體包括藉由一些鍵結電子之重組相互轉化。

術語「醫藥學上可接受之鹽」表示不會在生物學上或其他方面不適宜之鹽。醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽。片語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物必須與構成調配物之其他成分及/或正用其治療之哺乳動物化學上及/或毒理學上相容。

術語「醫藥學上可接受之酸加成鹽」表示與以下形成之醫藥學上可接受之鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸，及選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類有機酸之有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、恩波酸、苯乙酸、甲烷磺酸「甲磺酸鹽」、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。

術語「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」表示與有機鹼或無機鹼形成之彼等醫藥學上可接受之鹽。可接受之無機鹼之實例包括鈉鹽、鉀鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽及鋁鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼之鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交

換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、三羥甲基胺基甲烷、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶及聚胺樹脂。

「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物之締合物或複合物。形成溶劑合物之溶劑的實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸(AcOH)及乙醇胺。

術語「 EC_{50} 」為半數最大有效濃度且表示活體內獲得特定作用最大值之50%所需的特定化合物之血漿濃度。

術語「 K_i 」為抑制常數且表示特定抑制劑對受體之絕對結合親和力。其使用競爭結合分析來量測且等於不存在競爭配位體(例如放射性配位體)時，特定抑制劑佔據50%受體之濃度。 K_i 值可對數轉化成 pK_i 值($-\log K_i$)，其中較高值指示按指數形式增大之效能。

術語「 IC_{50} 」為半數最大抑制濃度且表示獲得活體外生物過程50%抑制所需之特定化合物濃度。 IC_{50} 值可對數轉化為 pIC_{50} 值($-\log IC_{50}$)，其中較大值指示按指數形式增大之效能。 IC_{50} 值不為絕對值而是取決於實驗條件，例如所用濃度，且可使用鄭-普魯索夫方程式(Cheng-Prusoff equation)(Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099)轉化為絕對抑制常數(K_i)。可計算其他抑制參數%，諸如 IC_{70} 、 IC_{90} 等。

術語「本發明化合物」及「式I化合物」包括式I化合物及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物及醫藥學上可接受之鹽及前藥。

本文所給定之任何式或結構(包括式I化合物)亦意欲表示此類化合物之水合物、溶劑合物及多晶型物及其混合物。

本文所給定之任何式或結構(包括式I化合物)亦意欲表示化合物之未標記形式以及同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本文給出之式所描繪之結構，不同之處在於一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) 2H (氕，D)、 3H (氚)、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 18F 、 31P 、 32P 、 35S 、 36Cl 及 125I 。本發明之經各種同位素標記之化合物，例如併有諸如 3H 、 13C 及 14C 之放射性同位素之化合物。此類經同位素標記之化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或用於患者之放射性治療。本發明之經氕標記或取代之治療性化合物可具有改良DMPK (藥物代謝及藥物動力學)特性，該等特性與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用諸如氕之較重同位素取代可得到某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。經 18F 標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。本發明之經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行下文所述之流程中或實例及製備中所揭示之程序藉由用易於得到之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。此外，用較重的同位素，尤其氕(亦即， 2H 或D)取代可得到由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低或治療指數改良。應瞭解，在此情形下氕視為式(I)化合物之取代基。

可藉由同位素增濃因子來界定此類較重同位素(尤其氘)之濃度。在本發明化合物中，不特定指定特定同位素之任何原子意欲表示該原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則當位置被特定指定為「H」或「氫」時，應瞭解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明化合物中，特定稱為氘(D)之任何原子意謂表示氘。

雌激素受體

雌激素受體 α (ER- α ; NR3A1)及雌激素受體 β (ER- β ; NR3A2)為類固醇激素受體，其為大核受體超家族之成員。核受體共用共有模組結構，其最低限度地包括DNA結合域(DBD)及配位體結合域(LBD)。類固醇激素受體為充當配位體調節轉錄因子之可溶細胞內蛋白質。脊椎動物含有五種緊密相關之類固醇激素受體(雌激素受體、雄激素受體、孕酮受體、糖皮質激素受體、鹽皮質激素受體)，其調節大範圍之生殖、代謝及發育活性。ER之活性藉由包括17 β -雌二醇及雌酮之內源性雌激素之結合來控制。

ER- α 基因位於6q25.1處且編碼595 AA蛋白。ER- β 基因存在於染色體14q23.3上且產生530 AA蛋白。然而，由於替代性拼接及轉譯起始位點，此等基因中之每一者可產生多種同功異型物。除DNA結合域(稱為C域)及配位體結合域(E域)之外，此等受體含有N端(A/B)域、使C域及E域連接之鉸鏈(D)域及C端延伸序列(F域)(Gronemeyer及Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995)。儘管ER- α 及ER- β 之C及E域相當保守(胺基酸一致性分別為95%及55%)，但A/B、D及F域之保守度不佳(胺基酸一致性低於30%)。兩種受體均參與雌性生殖道之調節及發育，並且在中樞神經系統、心臟血管系統及骨代謝中起多種作用。

將類固醇激素受體之配位體結合袋深埋入配位體結合域內。在結合時，配位體成為此域之疏水性核之一部分。因此，大多數類固醇激素受體在無激素存在下不穩定且需要來自伴隨蛋白(諸如Hsp90)之幫助以維持激素結合能力。與Hsp90之相互作用亦控制此等受體之核易位。配位體結合使受體穩定且起始連續構形變化，該等變化會釋放伴隨蛋白，改變各種受體域與重塑蛋白相互作用表面之間的相互作用，從而使此等受體易位至細胞核中、結合DNA且參與染色質重塑複合物與轉錄機構之相互作用。儘管ER可與Hsp90相互作用，但此相互作用並非為激素結合所需，且視細胞情況而定，apo-ER可為細胞質與細胞核。生物物理學研究指示DNA結合而非配位體結合有助於受體之穩定性(Greenfield等人, Biochemistry 40: 6646-6652, 2001)。

ER可與DNA藉由結合於稱為雌激素反應元件(ERE)之特定DNA序列基元(經典路徑)而直接相互作用或經由蛋白間相互作用(非經典路徑)而間接相互作用(Welboren等人, Endocrine-Related Cancer 16: 1073-1089, 2009)。在非經典路徑中，ER已展示繫栓至其他轉錄因子，包括SP-1、AP-1及NF- κ B。此等相互作用似乎在ER調節細胞增殖及分化之能力中起關鍵作用。

兩種類型ER DNA相互作用可視藉由各別ER-ERE複合物募集之轉錄共調節因子而定使得基因活化或壓製(Klinge, Steroid 65: 227-251, 2000)。共調節因子之募集主要藉由兩個蛋白質相互作用表面AF2及AF1介導。AF2位於ER E域且其構形由配位體直接調節(Brzozowski等人, (1997) Nature 389: 753-758)。完全促效劑似乎會促進共活化劑之募集，而弱促效劑及拮抗劑有助於共壓製劑之結合。用

AF1調節蛋白尚未充分瞭解，但可藉由絲胺酸磷酸化來控制(Ward及Weigel, (2009) Biofactors 35: 528-536)。所涉及之一個磷酸化位點(S118)似乎在諸如他莫昔芬之拮抗劑存在下控制ER之轉錄活性，此情況在乳癌治療中起重要作用。儘管完全促效劑似乎能抑制某些構形之ER，但弱促效劑傾向於使ER之不同構形之間維持平衡，從而允許共調節因子譜系中之細胞依賴性差異以細胞依賴性方式調節ER之活性(Tamrazi等人, Mol. Endocrinol. 17: 2593-2602, 2003)。ER與DNA之相互作用為動力學相互作用且包括(但不限於)藉由蛋白酶體降解ER(Reid等人, Mol Cell 11: 695-707, 2003)。用配位體降解ER為雌激素敏感性及/或對可用抗激素治療具有耐受性之疾病或病狀提供有吸引力之治療策略。ER信號傳導對於包括乳房之雌性生殖器官之發育及保養、排卵及子宮內膜增厚十分關鍵。ER信號傳導亦在骨質、脂質代謝、癌症等中具有作用。約70%乳癌表現ER- α (ER- α 陽性)且生長及存活取決於雌激素。亦認為其他癌症之生長及存活取決於ER- α 信號傳導，諸如卵巢癌及子宮內膜癌。在絕經前女性與絕經後女性中已使用ER- α 拮抗劑他莫昔芬治療早期及晚期ER- α 陽性乳癌。，使用氟維司群(FASLODEX[®]，AstraZeneca)，一種基於類固醇之ER拮抗劑治療儘管已用他莫昔芬進行治療之女性的乳癌(Howell A . (2006) Endocr Relat Cancer; 13 :689-706；US 6774122；US 7456160；US 8329680；US 8466139)。亦使用類固醇及非類固醇芳香酶抑制劑治療人類之癌症。在一些實施例中，在絕經後女性中，類固醇及非類固醇芳香酶抑制劑會阻斷由雄烯二酮及睾固酮產生雌激素，從而阻斷癌症之ER依賴性生長。除此等抗激素藥劑之外，在一些情況下用多種其他化學治

療劑，諸如蔥環黴素、鉑、紫杉烷治療進行性ER陽性乳癌。在一些情形下，用單株抗體曲妥珠單抗(Herceptin[®], Genentech Inc.)或小分子泛-ERB-B抑制劑拉帕替尼(TYKERB[®], GlaxoSmith Kline Corp.)治療具有ERB-B/HER2酪胺酸激酶受體之遺傳擴增的ER陽性乳癌。儘管有此組抗激素、化學治療及基於小分子及抗體之靶向療法，但許多患有ER- α 陽性乳癌之女性發展成進行性轉移性疾病且需要新療法。重要的是，認為大部分在現有抗激素以及其他療法下仍發展之ER陽性腫瘤之生長及存活取決於ER- α 。因此，需要在轉移性疾病及獲得性抗性之情形下具有活性之新穎ER- α 靶向劑。在一個態樣中，本文描述作為選擇性雌激素受體調節劑(SERM)之化合物。在特定實施例中，本文所述之SERM為選擇性雌激素受體下調劑(SERD)。在一些實施例中，在基於細胞之分析中，本文所述之化合物致使穩態ER- α 含量降低(亦即ER降解)且適用於治療雌激素敏感性疾病或病狀及/或對抗激素療法產生耐受性之疾病或病狀。

大多數乳癌患者用阻斷雌激素合成(例如芳香酶抑制劑；AI)或經由競爭性ER結合拮抗雌二醇之作用(例如他莫昔芬)的藥劑治療(Puhalla S等人, Mol Oncol 2012; 6(2):222-236)。儘管此等藥劑在疾病之各種階段中之治療效用有充分記錄，但多種ER+乳癌復發且患者最終死亡。近年來，下一代全基因組及標靶測序已在來自患有晚期乳癌之已進行內分泌療法(主要芳香酶抑制劑)之患者的多達20%之腫瘤中鑑別到ESR1 (雌激素受體 α 基因)突變(Li S等人, Cell Rep (2013); 4(6): 1116-1130 ; Merenbakh-Lamin K等人, Cancer Res (2013); 73(23): 6856-6864 ; Robinson DR等人, Nat Genet (2013); 45(12): 1446-1451 ;

Toy W等人, Nat Genet (2013); 45(12): 1439-1445 ; Jeselsohn R等人, Clin Cancer Res (2014); 20: 1757-1767)。此等配位體結合域(LBD)突變賦予apo-受體之高基礎活性，從而使其配位體獨立，因此在低雌二醇情況下具有活性。需要在AI或他莫昔芬治療後之進行性疾病情況(包括含有ESR1突變腫瘤之患者的亞組)下以穩固活性靶向ER信號傳導的療法。

在一些實施例中，將本文所揭示之式I化合物用於治療特徵為*ESR1*基因具有突變之患者的激素抗性雌激素受體(ER)陽性乳癌的方法中，該等方法包含投與治療有效量之式I化合物。在一些實施例中，*ESR1*基因突變產生ER多肽，其在選自胺基酸位置SEQ ID NO: 2之6、118、269、311、341、350、380、392、394、433、463、503、534、535、536、537、538及555的位置處具有胺基酸取代。在一些實施例中，突變產生ER多肽，其具有選自H6Y、S118P、R269C、T311M、S341L、A350E、E380Q、V392I、R394H、S433P、S463P、R503W、V534E、P535H、L536R、L536P、L536Q、Y537N、Y537C、Y537S、D538G及R555C之胺基酸取代。在一些實施例中，患者之*ESR1*基因具有兩個或兩個以上突變。

倘若ER- α 在乳癌產生及發展中起主要作用，則本文所揭示之化合物適用於單獨或與可調節乳癌之其他關鍵路徑之其他藥劑組合來治療乳癌，該等其他藥劑包括(但不限於)靶向IGF1R、EGFR、CDK 4/6、erB-B2及erB-B3、PI3K/AKT/mTOR軸線、HSP90、PARP或組蛋白去乙酰基酶之藥劑。

倘若ER- α 在乳癌產生及發展中起主要作用，則本文所揭示之式I

化合物適用於單獨或與用以治療乳癌之其他藥劑組合來治療乳癌，該等其他藥劑包括(但不限於)芳香酶抑制劑、蔥環黴素、鉑、氮芥烷基化劑、紫杉烷。用於治療乳癌之說明性藥劑包括(但不限於)PI3K抑制劑，諸如泰尼西布(GDC-0032，Genentech Inc.)、太平洋紫杉醇、阿那曲唑、依西美坦、環磷醯胺、表柔比星、氟維司群、來曲唑(FEMARA®，Novartis, Corp.)、吉西他濱、曲妥珠單抗、派非格司亭、非格司亭、他莫昔芬、多西他賽、托瑞米芬、長春瑞濱、卡培他濱(XELODA®，Roche)、伊沙匹隆以及本文所述之其他藥劑。

ER相關疾病或病狀包括與以下相關之ER- α 功能障礙：癌症(骨癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、前列腺癌、卵巢癌及子宮癌)、中樞神經系統(CNS)缺陷(酒精中毒、偏頭痛)、心臟血管系統缺陷(主動脈動脈瘤、易患心肌梗塞、主動脈瓣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高血壓)、血液系統缺陷(深靜脈血栓)、免疫及發炎性疾病(格雷夫斯氏病(Graves' Disease)、關節炎、多發性硬化、肝硬化)、容易感染(B型肝炎、慢性肝病)、代謝缺陷(骨密度(bone density)、膽汁鬱積、尿道下裂、肥胖、骨關節炎、骨質減少、骨質疏鬆)、神經缺陷(阿耳滋海默症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病、偏頭痛、頭暈)、精神缺陷(神經性厭食症、注意力不足過動症(ADHD)、癡呆、重度抑鬱症、精神病)及生殖缺陷(初經年齡、子宮內膜異位、不育)。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物用於治療哺乳動物之雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性疾病或病狀。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物用以治療哺乳動物之癌

症。在一些實施例中，癌症為乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌或子宮癌。在一些實施例中，癌症為乳癌、肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌或子宮癌。在一些實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，癌症為激素依賴性癌症。在一些實施例中，癌症為雌激素受體依賴性癌症。在一些實施例中，癌症為雌激素敏感性癌症。在一些實施例中，癌症對抗激素治療具有耐受性。在一些實施例中，癌症為對抗激素治療具有耐受性之雌激素敏感性癌症或雌激素受體依賴性癌症。在一些實施例中，癌症為對抗激素治療具有耐受性之激素敏感性癌症或激素受體依賴性癌症。在一些實施例中，抗激素治療包括用至少一種選自他莫昔芬、氟維司群、類固醇芳香酶抑制劑及非類固醇芳香酶抑制劑之藥劑治療。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物用以治療在抗雌激素療法之後疾病仍進展之停經後婦女之激素受體陽性轉移性乳癌。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物用以治療哺乳動物之乳房或生殖道之激素依賴性良性或惡性疾病。在一些實施例中，良性或惡性疾病為乳癌。

在一些實施例中，用於任一本文所述方法之化合物為雌激素受體下調劑；為雌激素受體拮抗劑；具有極小或可忽略之雌激素受體促效劑活性；或其組合。

在一些實施例中，用本文所述化合物治療之方法包括有包括向哺乳動物投與放射療法之治療方案。

在一些實施例中，用本文所述化合物治療之方法包括在手術之前或之後投與化合物。

在一些實施例中，用本文所述化合物治療之方法包括向哺乳動物投與至少一種其他抗癌劑。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物用以治療哺乳動物之癌症，其中哺乳動物未經化學療法處理。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物用於治療哺乳動物之癌症。在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之癌症，其中哺乳動物之癌症用至少一種抗癌劑治療。在一個實施例中，癌症為激素難治癒之癌症。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療或預防哺乳動物子宮之疾病或病狀。在一些實施例中，子宮之疾病或病狀為平滑肌瘤、子宮平滑肌瘤、子宮內膜增生或子宮內膜異位。在一些實施例中，子宮之疾病或病狀為子宮之癌性疾病或病狀。在一些其他實施例中，子宮之疾病或病狀為子宮之非癌性疾病或病狀。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之子宮內膜異位。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之平滑肌瘤。在一些實施例中，平滑肌瘤為子宮平滑肌瘤、食道平滑肌瘤、皮膚平滑肌瘤或小腸平滑肌瘤。在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之類纖維瘤。在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之子宮類纖維瘤。

本發明之另一實施例係關於如本文所揭示之化合物，其適用作治療活性物質。

本發明之另一實施例係關於如本文所揭示之化合物，其用於治

療ER相關疾病或病症。

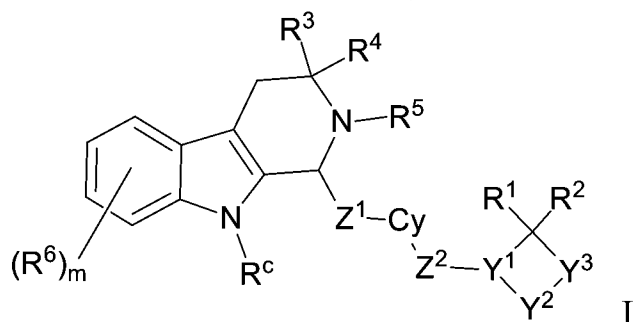
本發明之另一實施例係關於如本文所揭示之化合物之用途，其用於治療ER相關疾病或病症。

本發明之另一實施例係關於如本文所揭示之化合物之用途，其用於製備適用於治療ER相關疾病或病症之藥物。

四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基化合物

本發明提供式I (包括式Ia-If)之四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基化合物及其醫藥調配物，其可能適用於治療藉由雌激素受體 α (ER α)調節之疾病、病狀及/或病症。

式I化合物具有以下結構：



及其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y¹為CR^b或N；

Y²為-(CH₂)-、-(CH₂CH₂)-或NR^a；

Y³為NR^a或C(R^b)₂；

其中Y¹、Y²及Y³中之一者為N或NR^a；

R^a係選自H、C₁-C₆烷基、C₂-C₈烯基、炔丙基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₆雜環基，其視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、OH、OCH₃及SO₂CH₃；

R^b獨立地選自H、-O(C₁-C₃烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₈烯基、炔丙

基、 $-(C_1-C_6\text{烷二基})-(C_3-C_6\text{環烷基})$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 及 $C_3-C_6\text{雜環基}$ ，其視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 OH 、 OCH_3 及 SO_2CH_3 ；

R^c 係選自 H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 烯丙基 、 炔丙基 ，其視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 OCH_3 及 SO_2CH_3 ；

Z^1 係選自 CR^aR^b 、 $C(O)$ 及一鍵；

Cy 係選自 $C_6-C_{20}\text{芳二基}$ 、 $C_3-C_{12}\text{碳環二基}$ 、 $C_2-C_{20}\text{雜環二基}$ 及 $C_1-C_{20}\text{雜芳二基}$ ；

Z^2 係選自 O 、 S 、 NR^a 、 $C_1-C_6\text{烷二基}$ 、 $C_1-C_6\text{氟烷二基}$ 、 $O-(C_1-C_6\text{烷二基})$ 、 $O-(C_1-C_6\text{氟烷二基})$ 、 $C(O)$ 及一鍵；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立地選自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)CN$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、 $-COCH(OH)CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONHCH(CH_3)_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-N(CH_3)COCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-$

OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、環丙基、環丙醯胺、環丁基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基、N-甲基-N-氧雜環丁烷-3-基胺基、氮雜環丁烷-1-基甲基、苯甲氧基苯基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、嗎啉基甲基、嗎啉基-甲酮及嗎啉基；

R⁵係選自H、C₁-C₉烷基、C₃-C₉環烷基、C₃-C₉雜環、C₆-C₉芳基、C₆-C₉雜芳基、-(C₁-C₆烷二基)-(C₃-C₉環烷基)、-(C₁-C₆烷二基)-(C₃-C₉雜環)、C(O)R^b、C(O)NR^a、SO₂R^a及SO₂NR^a，其視情況經以下中之一或多者取代：鹵素、CN、OR^a、N(R^a)₂、C₁-C₉烷基、C₃-C₉環烷基、C₃-C₉雜環、C₆-C₉芳基、C₆-C₉雜芳基、C(O)R^b、C(O)NR^a、SO₂R^a及SO₂NR^a；

R⁶係選自F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHSO₂CH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃、-CONHCH(CH₃)₂、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-

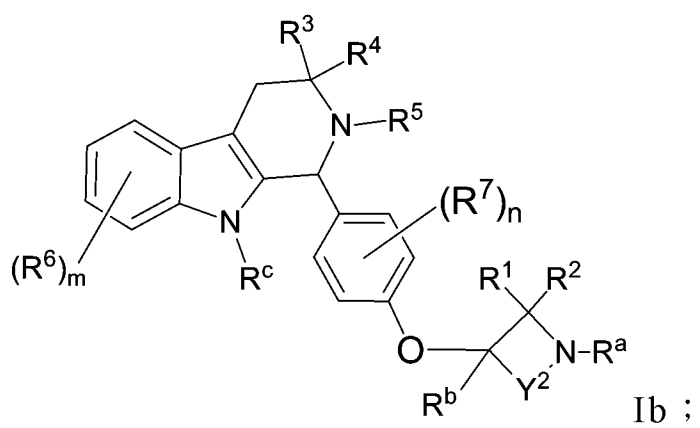
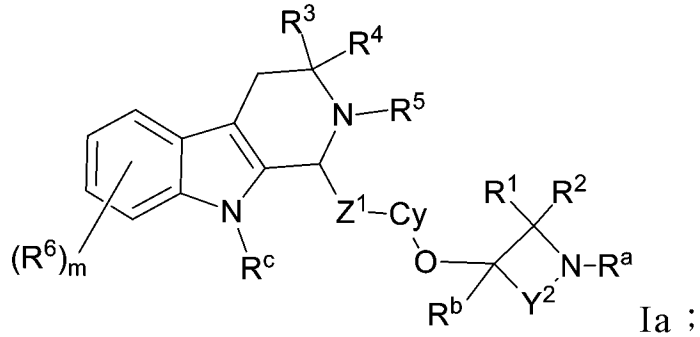
OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、環丙基、環丙醯胺、環丁基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基、N-甲基-N-氧雜環丁烷-3-基胺基、氮雜環丁烷-1-基甲基、苯甲氧基苯基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、嗎啉基甲基、嗎啉基-甲酮及嗎啉基；且

m係選自0、1、2、3及4；

其中烷二基、氟烷二基、芳二基、碳環二基、雜環二基及雜芳二基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CH₂NH₂、-CH₂NHSO₂CH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、環丙基、環丙醯胺、環丁基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基、N-甲基-N-氧雜環丁烷-3-基胺基、氮雜環丁烷-1-基甲基、苯甲氧

基苯基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、嗎啉基甲基、嗎啉基-甲酮及嗎啉基。

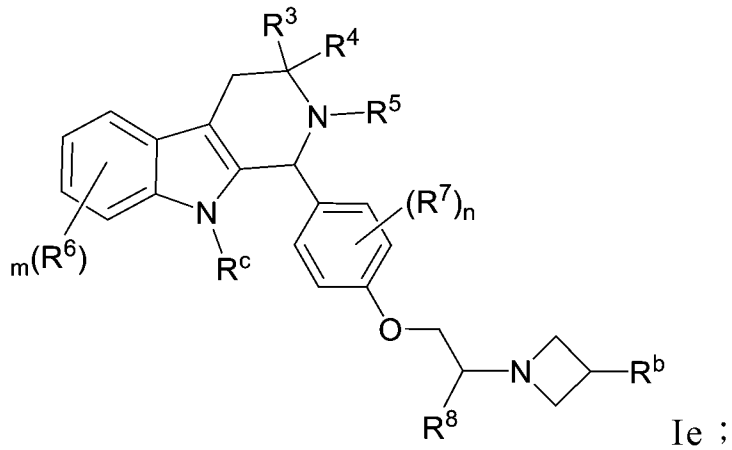
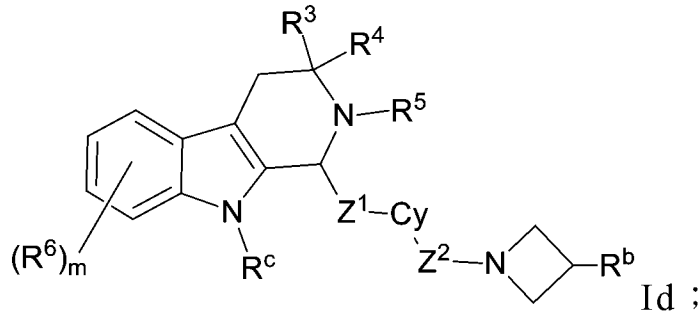
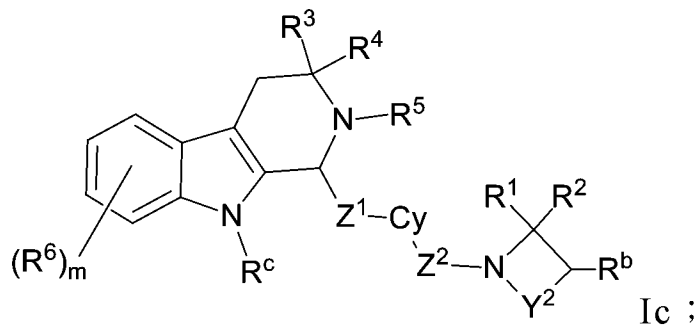
式Ia-k化合物具有以下結構：

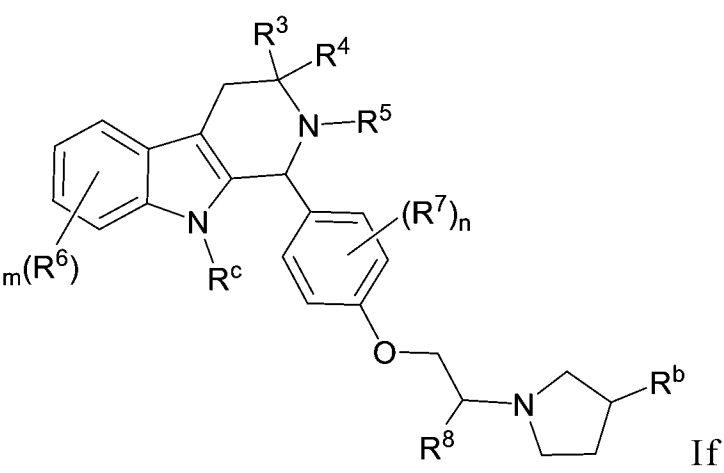


其中R⁷為F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHSO₂CH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃、-CONHCH(CH₃)₂、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-

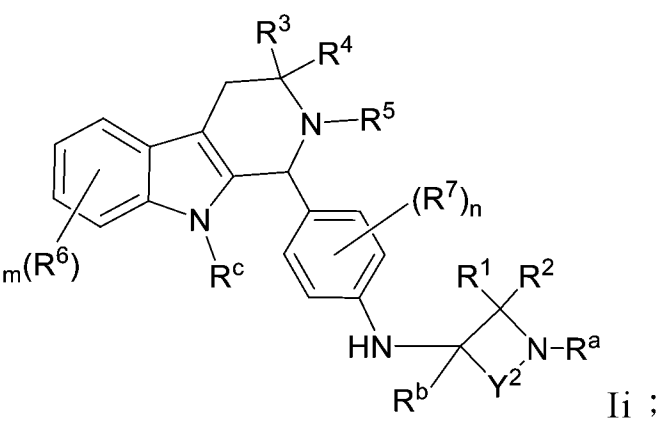
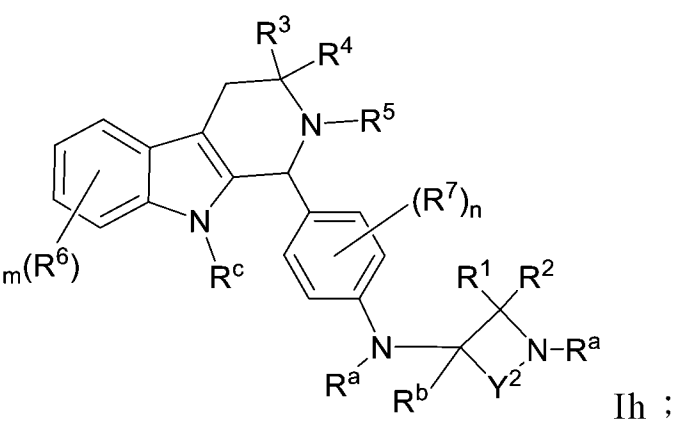
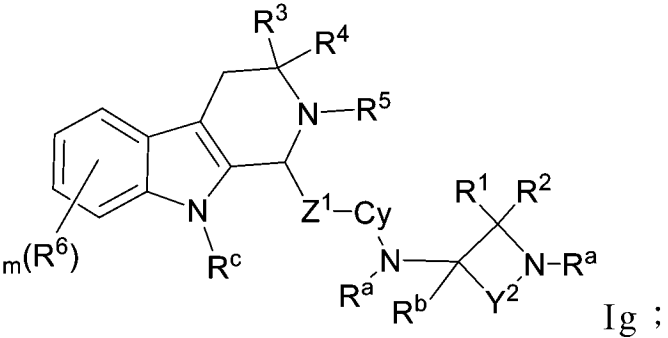
OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、環丙基、環丙醯胺、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基、N-甲基-N-氧雜環丁烷-3-基胺基、氮雜環丁烷-1-基甲基、苯甲氧基苯基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、嗎啉基甲基、嗎啉基-甲酮及嗎啉基；且

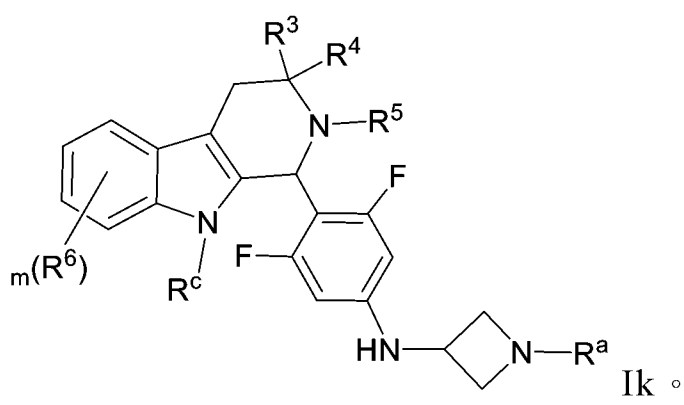
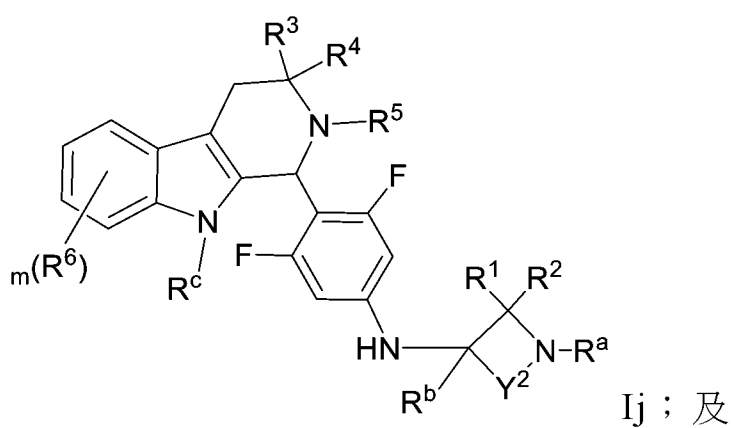
n係選自0、1、2、3及4；





其中R⁸為H或-CH₃；





式I化合物之例示性實施例包括其中Y¹為CR^b且Y³為NR^a。

式I化合物之例示性實施例包括其中Y¹為N且Y³為C(R^b)₂。

式I化合物之例示性實施例包括其中Y²為-(CH₂)-。

式I化合物之例示性實施例包括其中Y²為-(CH₂CH₂)-。

式I化合物之例示性實施例包括其中R^c為H。

式I化合物之例示性實施例包括其中Cy為C₆-C₂₀芳二基，C₆-C₂₀芳二基為苯二基，且苯二基經一或多個F取代。

式I化合物之例示性實施例包括其中R¹及R²為H。

式I化合物之例示性實施例包括其中R³為H且R⁴為-CH₃。

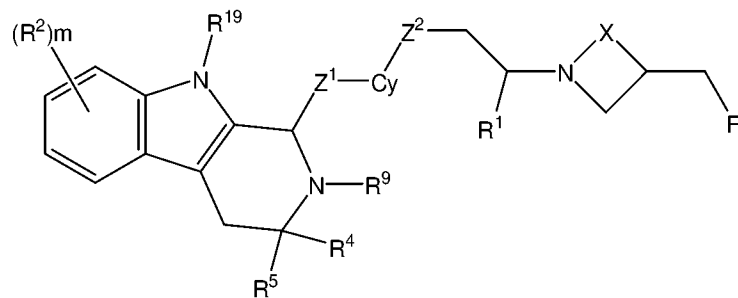
式I化合物之例示性實施例包括其中R⁵為C₁-C₆氟烷基。

式I化合物之例示性實施例包括其中m為0。

本發明亦提供式XI (包括式XIa)之四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基化合物及其醫藥調配物，其可能適用於治療藉由雌激素受體α (ERα)調

節之疾病、病狀及/或病症。

在一些實施例中，本發明化合物具有以下式(XI)之結構：



式(XI)；

其中：

Z^1 及 Z^2 獨立地選自 $-O-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(O)-$ 或一鍵；

Cy 為 C_6-C_{20} 芳基、 C_3-C_{12} 碳環基、 C_2-C_{20} 雜環基或 C_1-C_{20} 雜芳基；

X 為 $-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2CH_2)-$ ；

R^1 係選自 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CF_3)OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 及 $-C(O)N(CH_3)_2$ ；

各 R^2 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 碳環基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OH 、 C_3-C_8 碳環基- OH 、 $-OC_2-C_6$ 烷基- OH 、 C_1-C_6 氟烷基、 C_3-C_8 氟碳環基、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-NHC(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)NHR^{12}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 及 $-SO_2NHR^{12}$ ；

R^4 及 R^5 各獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 碳環基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OH 、 C_3-C_8 碳環基- OH 、 C_1-C_6 氟烷基、 C_3-C_8 氟碳環基、 $-C(=O)OR^{12}$ ；

R^9 獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 碳環基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OH 、 C_3-C_8 碳環基- OH 、 C_1-C_6 氟烷基、 C_3-C_8 氟碳環基、 C_2-C_9 雜環基、 C_6-C_{10} 芳基及 C_1-C_{10} 雜芳基；

R^{19} 獨立地選自 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 碳環基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OH 、

C₃-C₈碳環基-OH、C₁-C₆氟烷基、C₃-C₈氟碳環基、-C(=O)OR¹²、-C(=O)NHR¹²、-SO₂R¹¹、-NH-SO₂R¹¹、-SO₂NHR¹²、C₆-C₁₀芳基及C₁-C₁₀雜芳基；

各R¹⁰獨立地選自H、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基；

各R¹¹獨立地選自C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基；

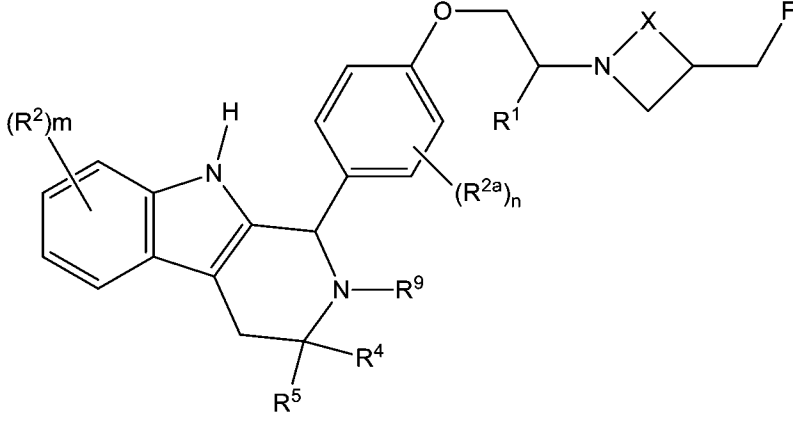
各R¹²獨立地選自H、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基；

各R¹³及各R¹⁴獨立地選自H及C₁-C₄烷基；且

m為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥。

在一些實施例中，式(XI)化合物具有式(XIa)之結構：



式(XIa)；

其中R^{2a}獨立地為H或F，n為0、1或2，且R⁴及R⁵獨立地為H或甲基。

在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中Z¹為一鍵。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中Z¹為-O-。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中Z¹為-(CH₂)-。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中Z¹為-C(O)-。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中Z²為一鍵。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中Z²為-O-。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中Z²為-(CH₂)-。在一些實施例中，為式(XI)化合物，

其中 Z^2 為 $-C(O)-$ 。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Cy 為 C_6-C_{20} 芳基。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Cy 為苯基。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Cy 為 C_3-C_{12} 碳環基。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Cy 為環己基。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Cy 為 C_2-C_{20} 雜環基。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Cy 為吡嗪基。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Cy 為嘧啶基。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Cy 為吡啶基。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 R^1 為 H。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 R^1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 X 為 $-(CH_2)-$ 。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 X 為 $-(CH_2)-$ 且 R^1 為 H。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 X 為 $-(CH_2CH_2)-$ 。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 X 為 $-(CH_2CH_2)-$ 且 R^1 為 H。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 X 為 $-(CH_2CH_2)-$ 且 R^1 為 $-CH_3$ 。

在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Z^1 為一鍵， Z^2 為 $-O-$ ，Cy 為苯基，X 為 $-(CH_2)-$ ，且 R^1 為 H。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Z^1 為一鍵， Z^2 為 $-O-$ ，Cy 為苯基，X 為 $-(CH_2CH_2)-$ ，且 R^1 為 H。在一些實施例中，為式(XI)化合物，其中 Z^1 為一鍵， Z^2 為 $-O-$ ，Cy 為苯基，X 為 $-(CH_2CH_2)-$ ，且 R^1 為 $-CH_3$ 。

生物學評估

式I化合物作為酶活性(或其他生物活性)之抑制劑之相對功效可

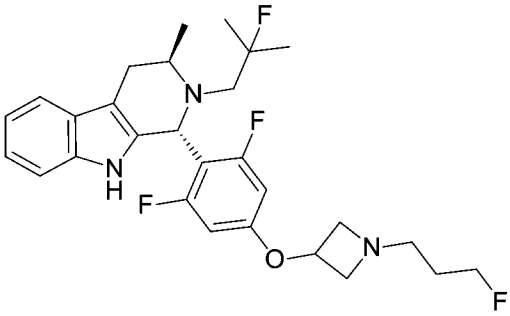
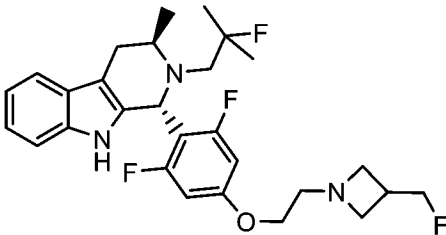
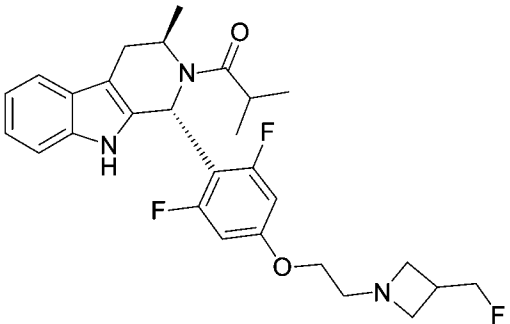
藉由測定各化合物將活性抑制在預定程度之濃度且隨後比較結果來確定。通常，較佳測定生物化學分析中抑制活性之50%的濃度，亦即50%抑制濃度或「 IC_{50} 」。 IC_{50} 值之測定可使用此項技術中已知之習知技術完成。一般而言， IC_{50} 可藉由在存在一系列濃度之正在研究之抑制劑的情況下量測指定酶之活性來測定。隨後可繪製實驗獲得之酶活性之值相對於所用抑制劑濃度之圖。展示出50%酶活性(相比於在不存在任何抑制劑情況下之活性)之抑制劑的濃度視為 IC_{50} 值。類似地，可經由活性之恰當測定定義其他抑制性濃度。舉例而言，在一些情況下，可能需要確定90%抑制濃度，亦即 IC_{90} 等。

式I化合物之細胞增殖、細胞毒性及細胞活力可藉由CellTiter-Glo®發光細胞活力分析(Promega Corp.)量測。CellTiter-Glo®發光細胞活力分析為基於所存在之ATP數量(代謝活性細胞之指示物)測定培養物中活細胞之數目的均質方法。CellTiter-Glo®分析經設計適用於多孔形式，從而使其適用於自動高通量篩選(HTS)、細胞增殖及細胞毒性分析。均質分析程序包括將單一試劑(CellTiter-Glo®試劑)直接添加至在補充有血清之培養基中培養的細胞中。並不要求細胞洗滌、培養基之移除及多個吸液步驟。在添加試劑且混合後10分鐘內系統在384孔格式中偵測到少至15個細胞/孔。

製備表1及表2中之所有例示性式I化合物且由LCMS $[M+H]^+$ (液相層析質譜法)藉由偵測母離子來表徵。根據實例901-907之分析、方案及程序測試表1及表2中之所有例示性式I化合物與ER α (雌激素受體 α)之結合及生物活性。表1中之ER- α MCF7 HCS S_{inf} (%)值藉由實例901之乳癌細胞ER α 高含量螢光成像降解分析量測。表1及表2中之ER-

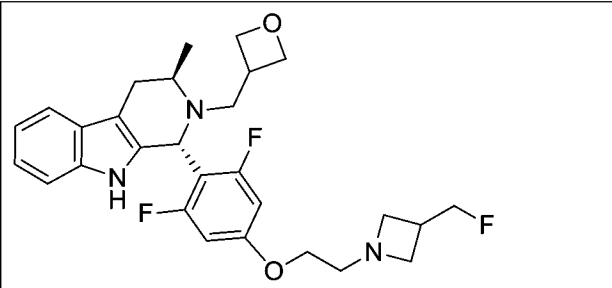
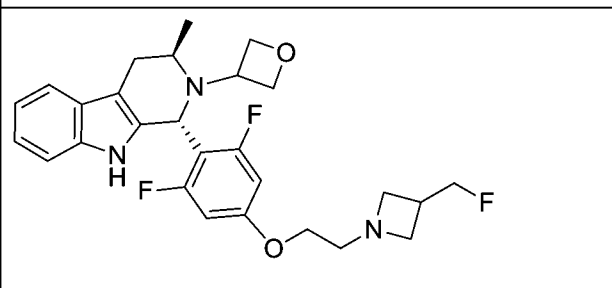
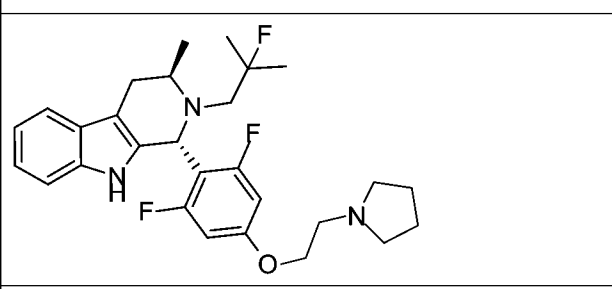
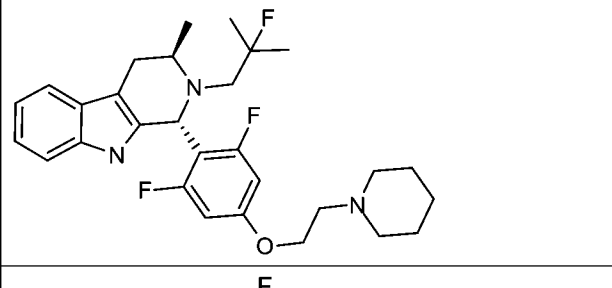
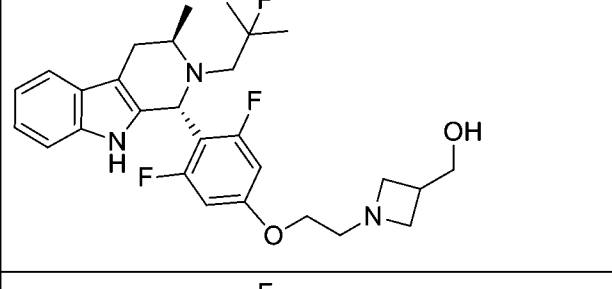
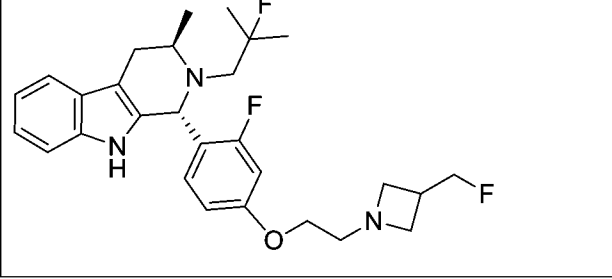
α MCF7 EC₅₀ (μ M)值藉由實例902及903中所述之活體外細胞增殖分析量測。實例906及907之大鼠子宮濕重量分析使得可快速測定在競爭天然ER配位體雌二醇(亦即拮抗模式)下的ER反應性組織(不成熟大鼠子宮)中之化合物拮抗活性(Ashby, J.;等人, (1997) *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP, 25 (3):226-31)。表1及表2中之例示性式I化合物具有以下結構、相應名稱(ChemBioDraw, 版本 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)及生物活性。若超過一個名稱與式I化合物或中間物相關, 則用化學結構定義該化合物。

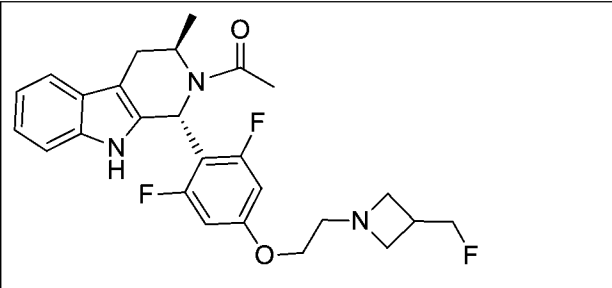
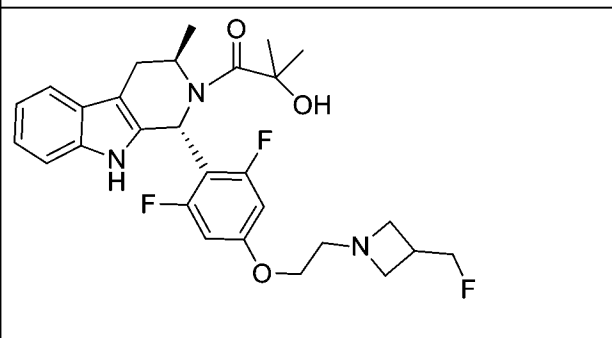
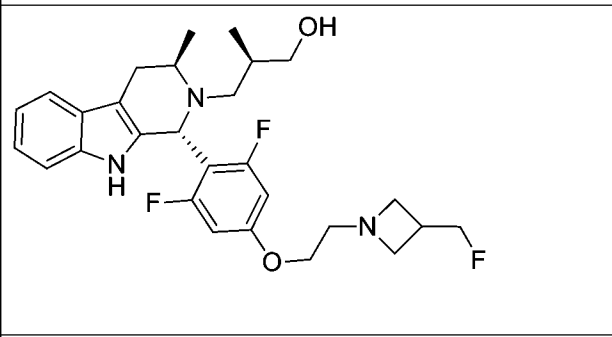
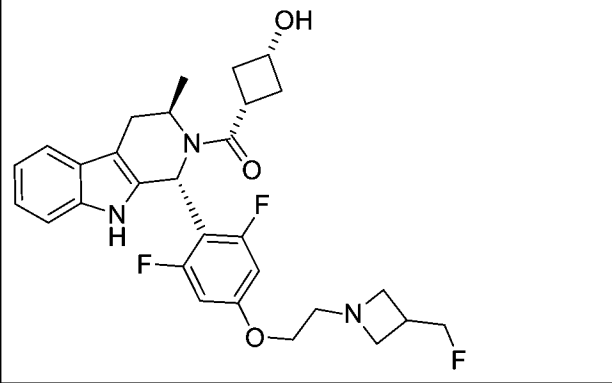
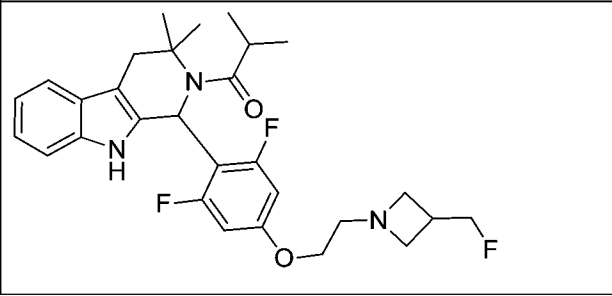
表1

編號	結構	名稱	ER- α MCF7 HCS EC ₅₀ (μ M)	ER- α MCF7 HCS S _{inf} (%)
101		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3- 氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000049	-100
102		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000014	-98.9%
103		1-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2(9H)-基)-2-甲基丙-1-酮	0.00011	-91.8%

104		1-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基)乙 氧 基)苯 基)-3- 甲 基 - 3,4-二 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -2(9H)- 基)-2- 氟 -2- 甲 基 丙 - 1-酮	0.000043	-95.4%
105		(1R,3R)-1-(4-(2-(3- (二 氟 甲 基)氮 雜 環 丁 烷 -1- 基) 乙 氧 基)- 2,6-二 氟 苯 基)-2-(2- 氟 -2-甲 基 丙 基)-3-甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b]吡 啶	0.000027	-94%
106		(1R,3R)-1-(4-((1-(3- 氯 丙 基)氮 雜 環 丁 烷 - 3-基)氧 基)-2,6-二 氟 苯 基)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b]吡 啶	0.000142	-90.4%
107		(1R,3R)-1-(2,6-二 氟 - 4-((1-丙 基 氮 雜 環 丁 烷 -3-基)氧 基)苯 基)- 2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b]吡 啶	0.000024	-97.6%
108		(1R,3R)-1-(2,6-二 氟 - 4-((S)-2-((R)-3-(氟 甲 基)吡 咯 啶 -1-基) 丙 氧 基)苯 基)-2-(2- 氟 -2-甲 基 丙 基)-3-甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b]吡 啶	0.00011	-79.3%

109		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-((R)-3-(氟甲基)吡咯啉-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000050	-86.5%
110				
111		(1R,3R)-2-(2- 氟 -2-甲基丙基)-1-(6-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000898	-96.8
112		(1S,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-1-(3- 氟 -5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000092	-93.9
113		(1R,3R)-2-(環 丁 基 甲基)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基) 苯 基)-3- 甲 基 -2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.00618	-94.8
114		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基)乙氧基) 苯 基)-3- 甲 基 -2-((3- 甲 基 氧 雜 環 丁 烷 -3-基) 甲 基)-2,3,4,9-四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b]吲哚	0.000715	-97.8

115		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基) 乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 -2-(氧 雜 環 丁 烷 -3-基 甲 基)-2,3,4,9-四 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.0231	-95.5
116		(1R,3R)-1-(2,6-二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基) 乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 -2-(氧 雜 環 丁 烷 -3-基)-2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.0414	-85
117		(1R,3R)-1-(2,6-二 氟 -4-(2-(吡 咯 啶 -1- 基) 乙 氧 基) 苯 基)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.000171	-71.7
118		(1R,3R)-1-(2,6-二 氟 -4-(2-(哌 啶 -1- 基) 乙 氧 基) 苯 基)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.000488	-72.2
119		(1-(2-(3,5- 二 氟 -4- ((1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -1-基) 苯 氧 基) 乙 基) 氮 雜 環 丁 烷 -3-基) 甲 醇	0.00198	-71.3
120		(1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-1-(2- 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基) 乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.0000562	-96.3

121		1-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基)乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 -3,4-二 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 呔 啉 -2(9H)-基)乙 酮	0.008	-91
122		1-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基)乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 -3,4-二 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 呔 啉 -2(9H)-基)-2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 -1- 酮	0.0014	-97.8
123		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基)乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 -3,4-二 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 呔 啉 -2(9H)-基)-2- 甲 基 丙 -1- 醇	0.00104	-96.1
124		((1R,3R)-1-(2,6-二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基)乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 -3,4-二 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 呔 啉 -2(9H)-基)((1s,3S)-3- 羥 基 環 丁 基)甲 酮	0.135	-75
125		1-(1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基)乙 氧 基) 苯 基)-3,3- 二 甲 基 -3,4-二 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 呔 啉 -2(9H)-基)-2- 甲 基 丙 -1- 酮	0.0744	-90

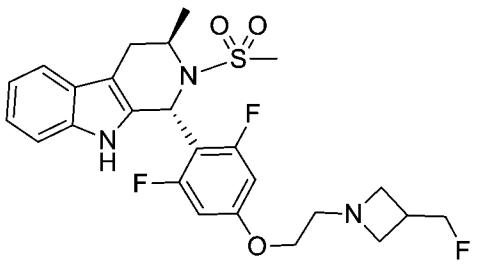
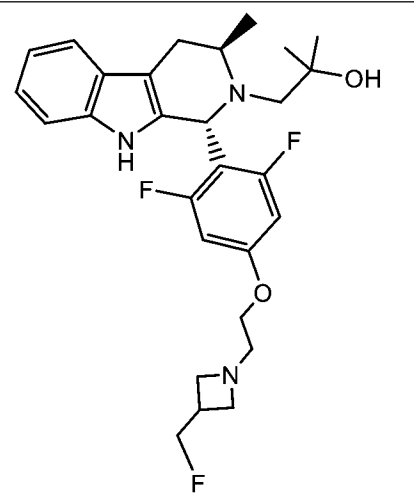
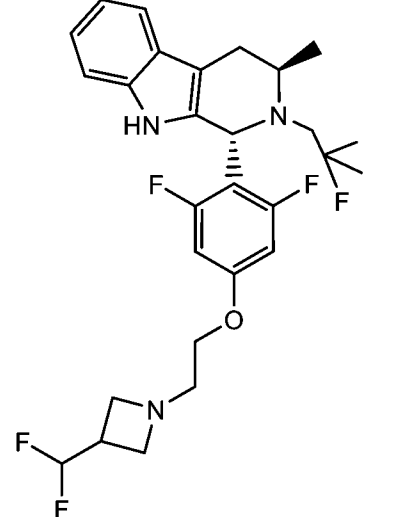
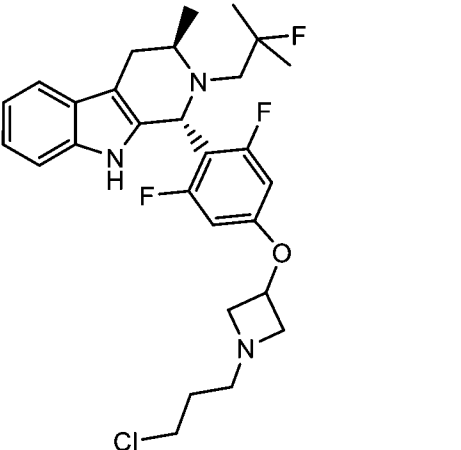
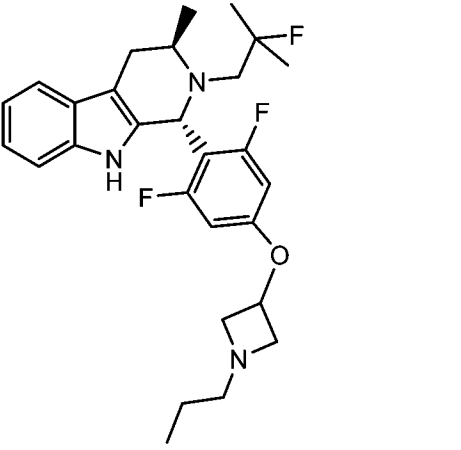
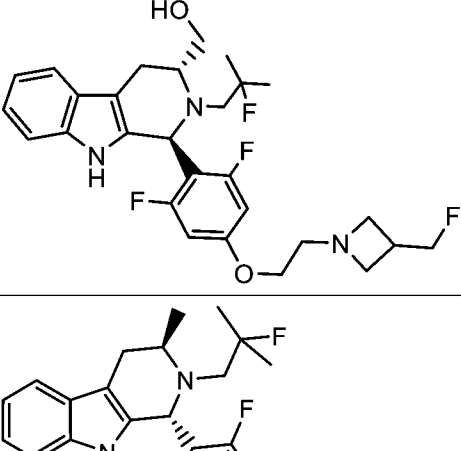
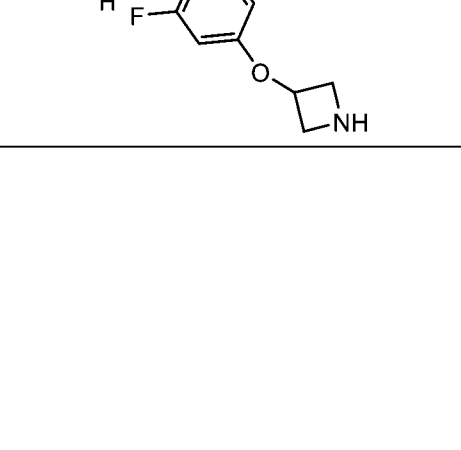
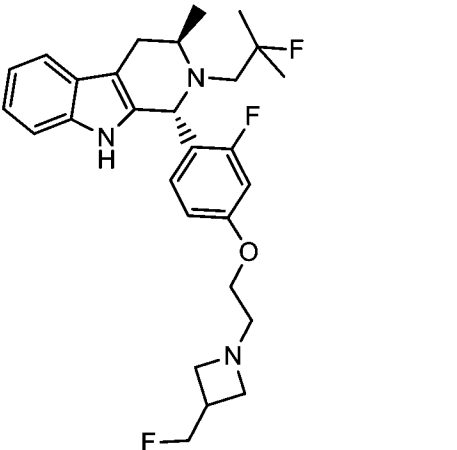
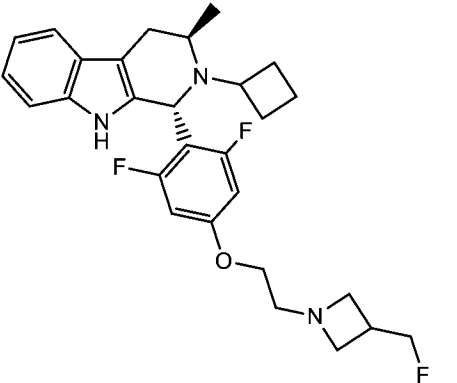
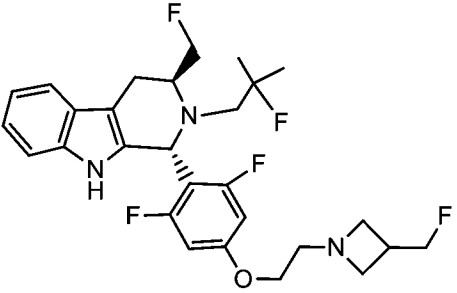
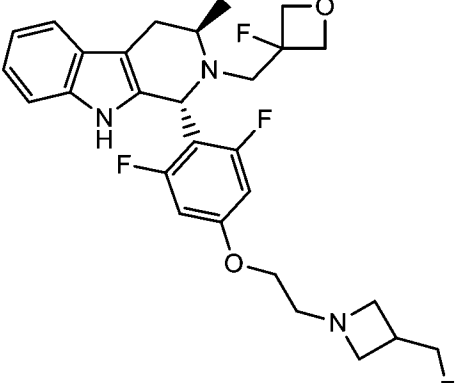
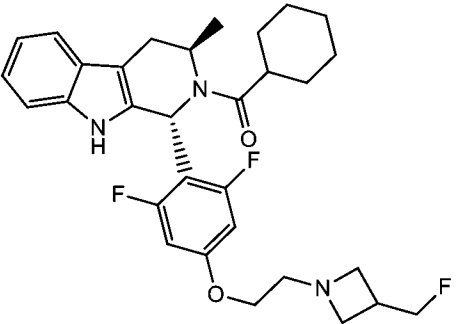
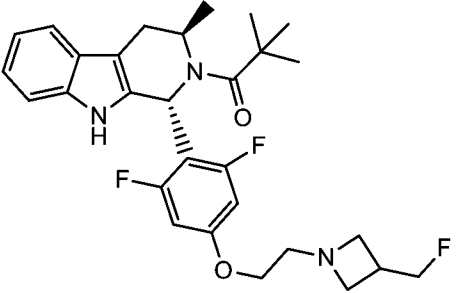
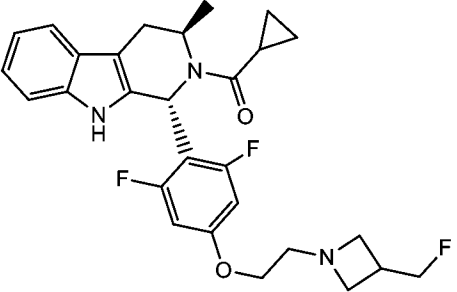
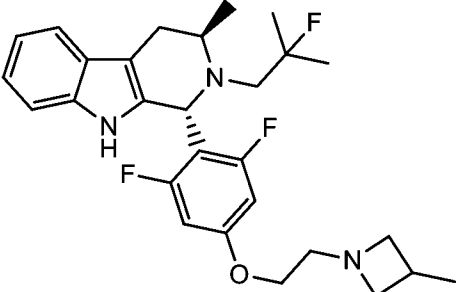
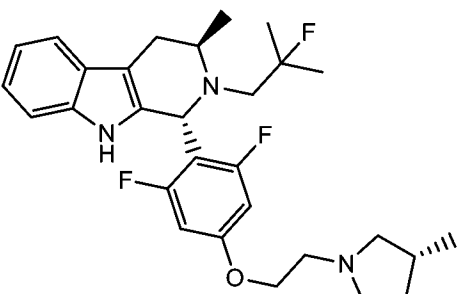
126		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000469	-94.4
-----	---	--	----------	-------

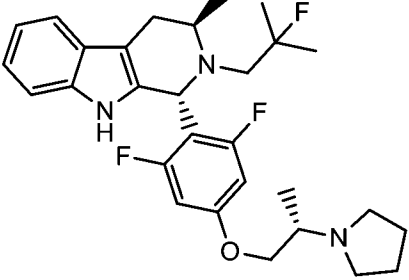
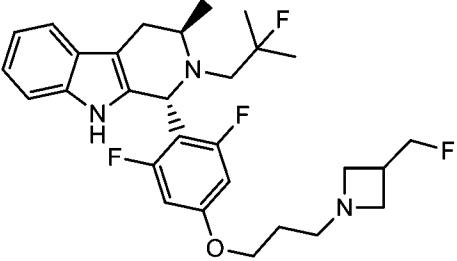
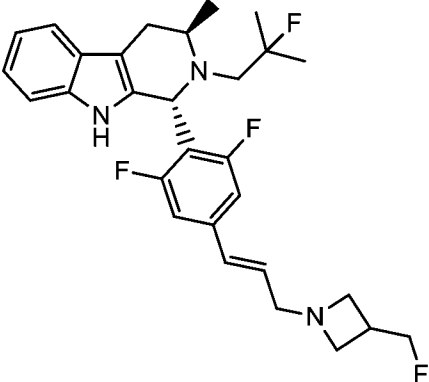
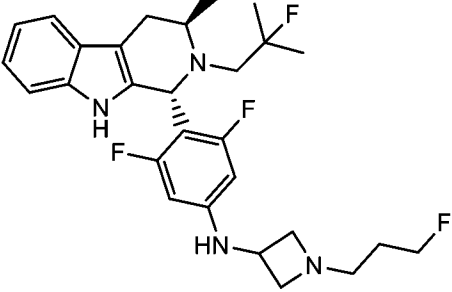
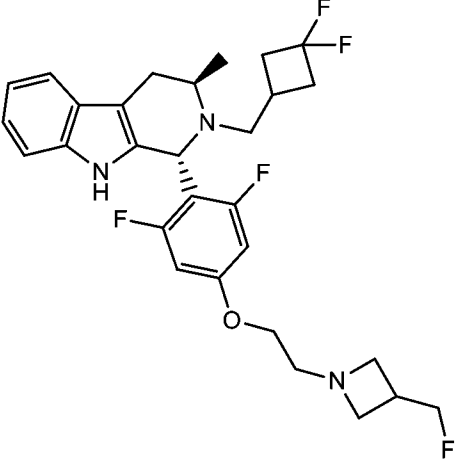
表2

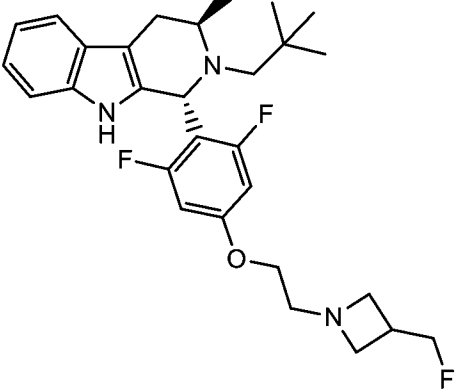
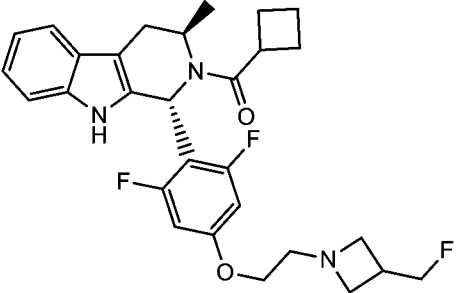
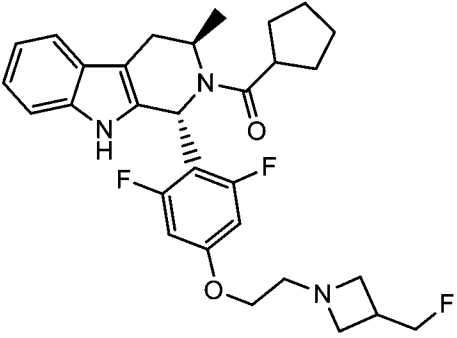
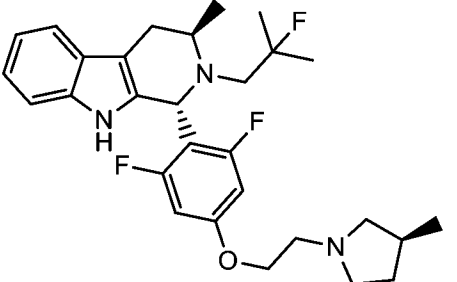
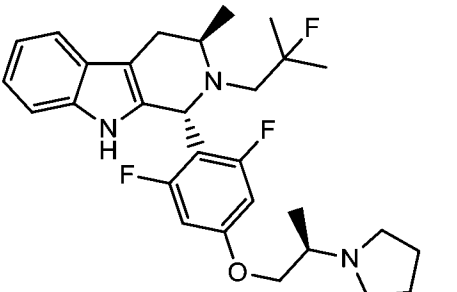
編號	結構	名稱	ER- α MCF7 HCS EC ₅₀ (μ M)	LCMS [M+H] ⁺
127		1-[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基]-2-甲基-丙-2-醇	0.000641	502.6
128		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(二氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000064	522.3

129		(1R,3R)-1-[4-[1-(3- 氯丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.00017	522.2
130		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-(1-丙基氮雜環丁烷-3-基)氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.0000504	486.3
131		((1S,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-基)甲醇	0.000146	520.3
132		(1R,3R)-1-[4-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.00031	444.2

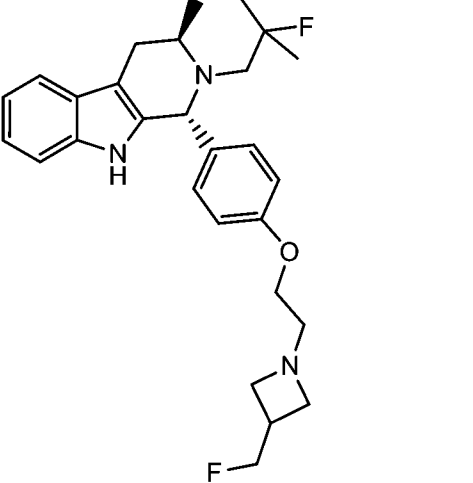
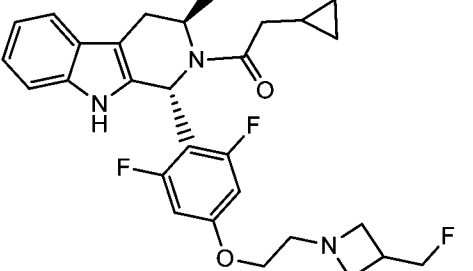
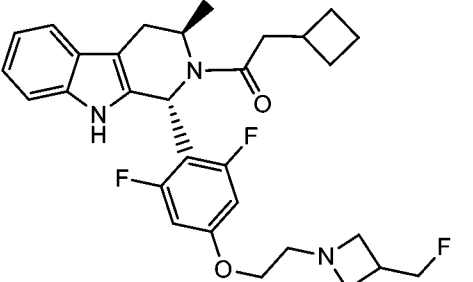
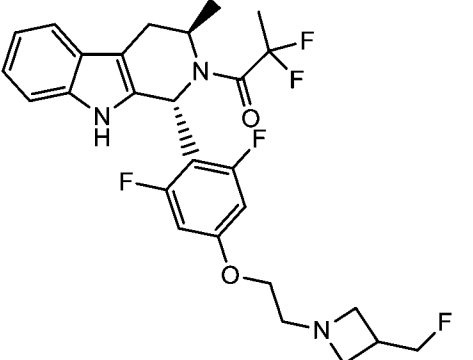
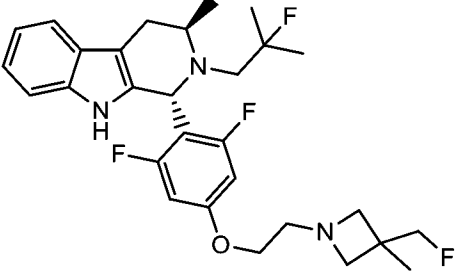
133		(1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲基丙基)-1-(2-氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋啉	0.0000562	486.3
134		(1R,3R)-2- 環丁基 -1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟 甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9- 四 氢 吡 啶 并[3,4-b]呋啉	0.000542	484.3
135		(1R,3S)-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟 甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-(氟 甲基)-2-(2- 氟 -2- 甲基- 丙 基)-1,3,4,9- 四 氢 吡 啶 并[3,4-b]呋啉	0.0000973	522.3
136		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟 甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-2-[(3- 氟 氧 杂 环 丁 烷-3-基)甲基]-3-甲基-1,3,4,9- 四 氢 吡 啶 并[3,4-b]呋啉	0.000114	518.3

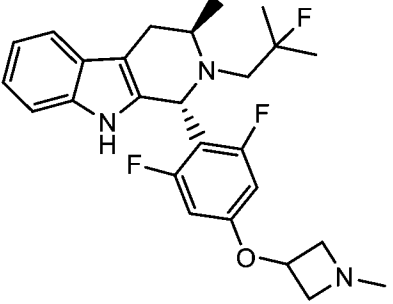
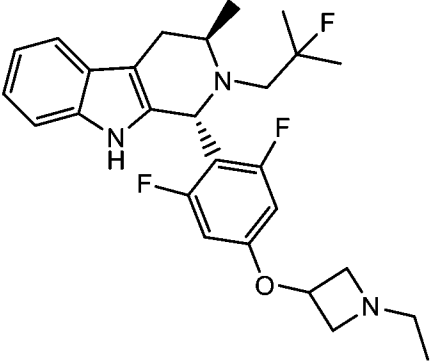
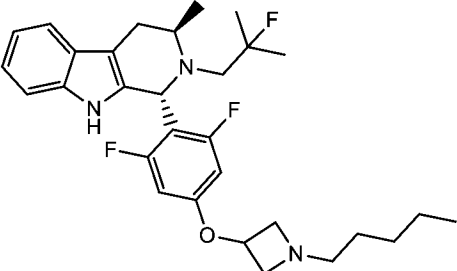
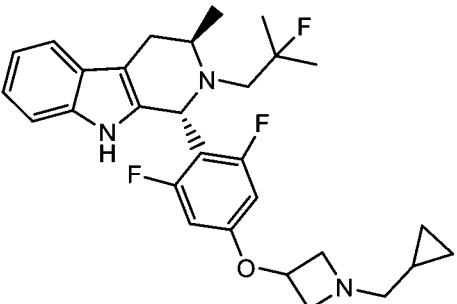
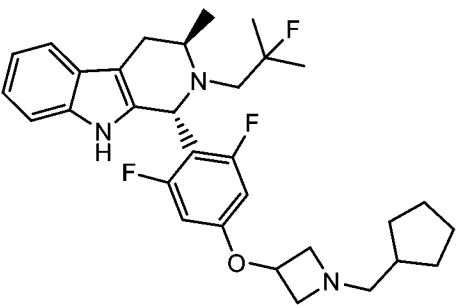
137		環己基 ((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-2(9H)-基)甲酮	0.028	540.4
138		1-[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]呋喃-2-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	0.000491	514.3
139		環丙基 ((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-2(9H)-基)甲酮	0.00248	498.2
140		(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]呋喃	0.00013	486.4
141		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃	0.000151	500.2

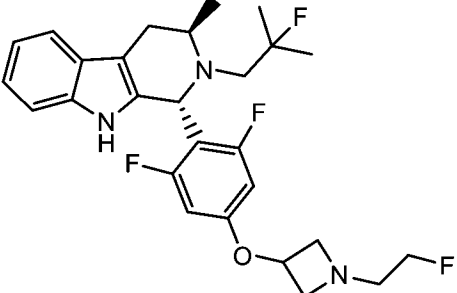
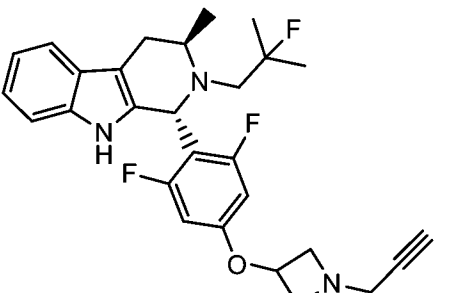
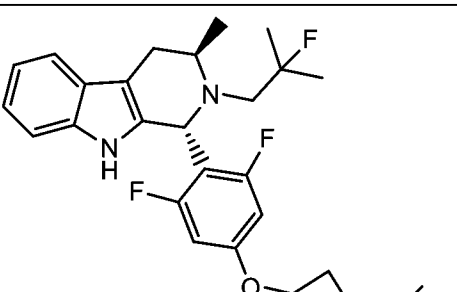
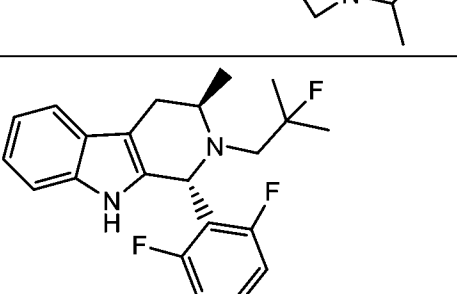
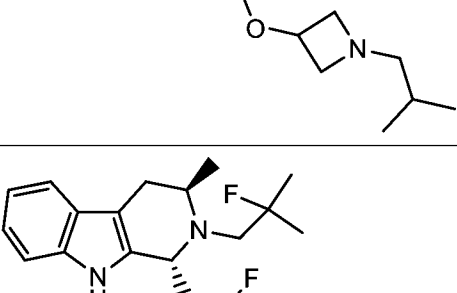
142		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[(2S)-2-吡咯啉-1-基 丙氧基] 苯基]-2-(2-氟 -2-甲基-丙基)-3-甲基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚	0.000090	500.3
143		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[3-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基] 丙 氧 基] 苯 基]-2-(2-氟 -2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚	0.000078	518.4
144		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[(E)-3-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基] 丙 -1-烯基] 苯 基]-2-(2-氟 -2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚	0.000144	500.1
145		N-(3,5- 二 氟 -4- ((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲 基 丙 基)-3- 甲 基 -2,3,4,9-四氫-1H-吡啶 并 [3,4-b] 吲 哚 -1- 基) 苯 基)-1-(3-氟丙基)氮 雜 環 丁 烷-3-胺	0.000096	503.3
146		(1R,3R)-2-[(3,3- 二 氟 環 丁 基) 甲 基]-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基] 乙 氧 基] 苯 基]-3- 甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚	0.01	534.3

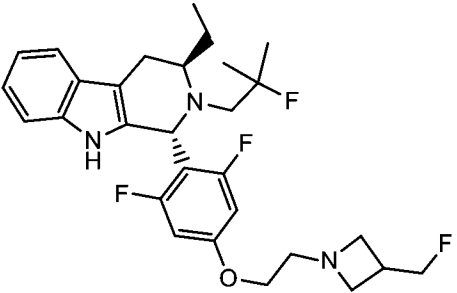
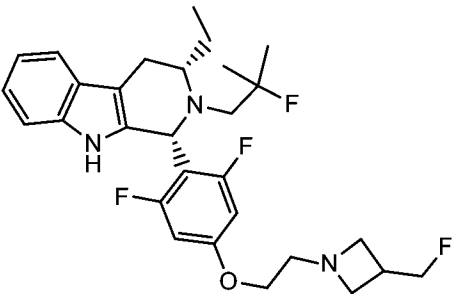
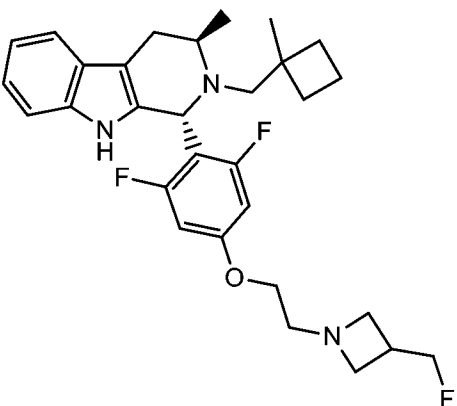
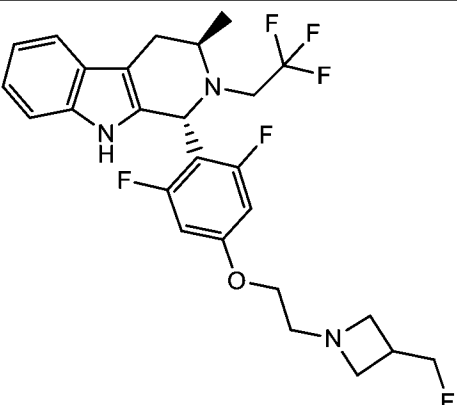
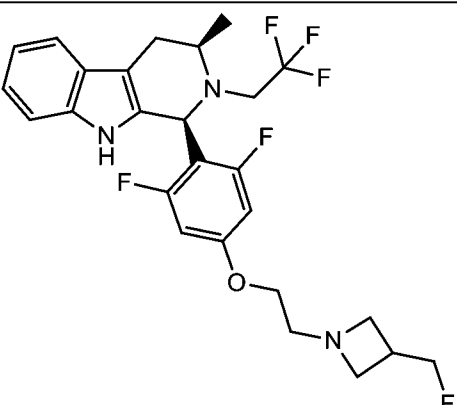
147		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基]乙 氧 基] 苯 基]-2-(2,2- 二 甲 基 丙 基)-3- 甲 基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 噪	0.000698	500.3
148		環 丁 基 -[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基]乙 氧 基] 苯 基]-3- 甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 噪 -2- 基] 甲 酮	0.00147	512.3
149		環 戊 基 -[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基]乙 氧 基] 苯 基]-3- 甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 噪 -2- 基] 甲 酮	0.00216	526.4
150		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[(3S)-3- 甲 基 吡 咯 啶 -1- 基]乙 氧 基] 苯 基]-2-(2- 氟 -2- 甲 基 -丙 基)-3- 甲 基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 噪	0.000483	500.2
151		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[(2R)-2- 吡 咯 啶 -1- 基 丙 氧 基] 苯 基]-2-(2- 氟 -2- 甲 基 -丙 基)-3- 甲 基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 噪	0.000156	500.1

152		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[(1-丙基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000362	500.3
153		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-2-[(1- 氟 環 丁基) 甲 基]-3- 甲 基 - 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b]吲哚	0.000221	516.3
154		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3- 甲 基 - 3,4- 二 氫 - 1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚 - 2(9H)- 基)-2- 氟 - 2- 甲 基 丙 - 1- 醇	0.0000333	520.3
155		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 - 1- 基] 乙 氧 基] 苯 基] - 3- 甲 基 - 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚 - 2- 基] - 2- 氟 - 2- 甲 基 丙 - 1- 醇	0.0000799	520.3

156		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-((氟甲基)氮杂环丁烷- 1-基]乙氧基]苯基]-2- (2-氟-2-甲基-丙基)-3- 甲基-1,3,4,9- 四氢吡 啶并[3,4-b]吡啶	0.000335	468.3
157		2-環丙基-1-[(1R,3R)- 1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3- (氟甲基)氮杂环丁烷- 1-基]乙氧基]苯基]-3- 甲基-1,3,4,9- 四氢吡 啶并 [3,4-b] 吡啶 -2- 基]乙酮	0.005	512.4
158		2-環丁基-1-[(1R,3R)- 1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3- (氟甲基)氮杂环丁烷- 1-基]乙氧基]苯基]-3- 甲基-1,3,4,9- 四氢吡 啶并 [3,4-b] 吡啶 -2- 基]乙酮	0.01	526.4
159		1-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮 杂环丁烷-1-基]乙氧 基] 苯基]-3- 甲基 - 1,3,4,9- 四氢吡 啶 并 [3,4-b]吡啶-2-基]-2,2- 二氟-丙-1-酮	0.000147	522.3
160		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟甲基)-3-甲 基-氮杂环丁烷-1-基] 乙氧基]苯基]-2-(2-氟 -2-甲基-丙基)-3-甲基 -1,3,4,9- 四氢吡 啶 并 [3,4-b]吡啶	0.000285	518.4

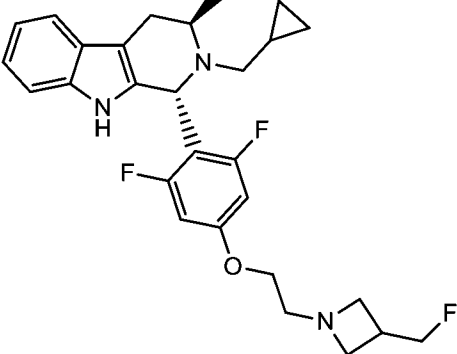
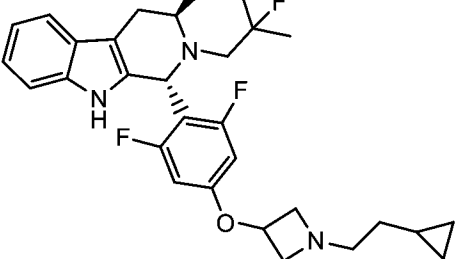
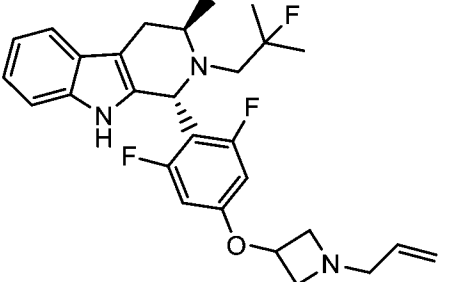
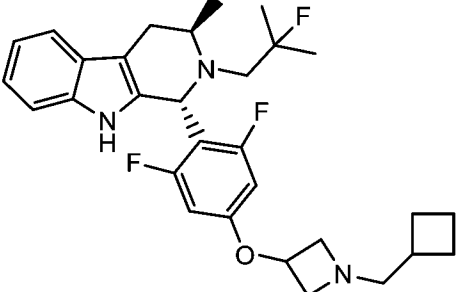
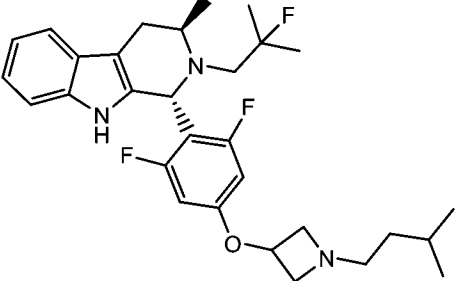
161		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基- 苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氫吡 啶并[3,4-b]吡 啶	0.0000413	458.3
162		(1R,3R)-1-[4-(1- 乙 基氮雜環丁烷-3-基)氧基-2,6-二氟- 苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氫吡 啶并[3,4-b]吡 啶	0.0000528	472.2
163		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-(1-戊基氮雜環丁烷-3-基)氧基- 苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氫吡 啶并[3,4-b]吡 啶	0.000457	513.9
164		(1R,3R)-1-[4-[1-(環丙基甲基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6- 二 氟- 苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氫吡 啶并[3,4-b]吡 啶	0.000216	498.4
165		(1R,3R)-1-[4-[1-(環戊基甲基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6- 二 氟- 苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氫吡 啶并[3,4-b]吡 啶	0.002	526.5

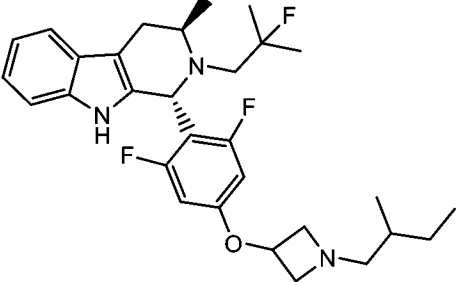
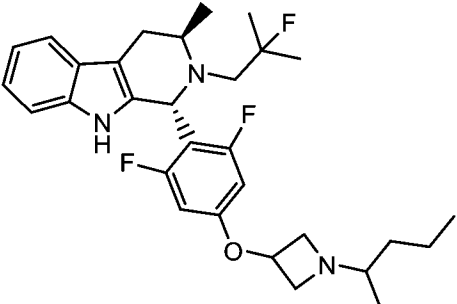
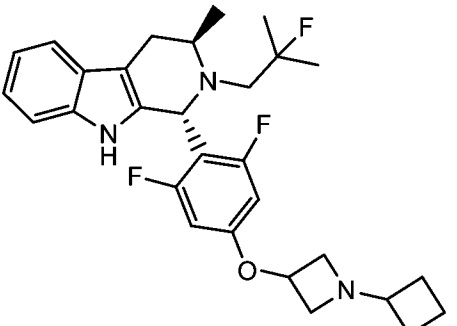
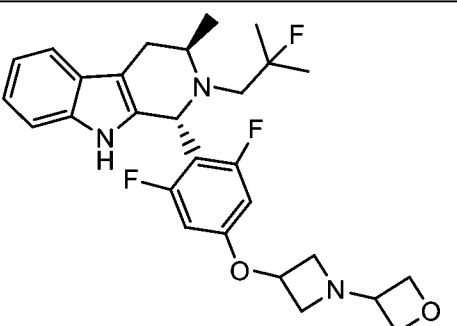
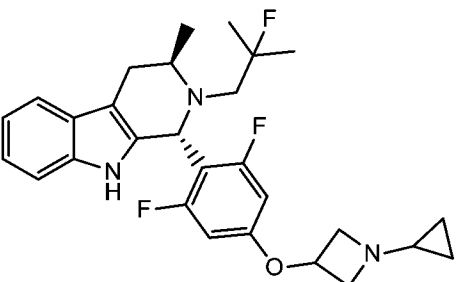
166		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[1-(2- 氟 乙 基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3- 甲 基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000175	490.4
167		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-(1-丙-2-炔基氮雜環丁烷-3-基)氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3- 甲 基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000083	482.3
168		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3- 甲 基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000122	486.4
169		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-(1-異丁基氮雜環丁烷-3-基)氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3- 甲 基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000409	400.3
170		3-[3,5- 二 氟 -4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3- 甲 基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯氧基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯	0.001	544.3

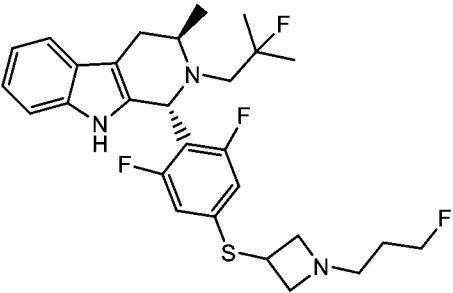
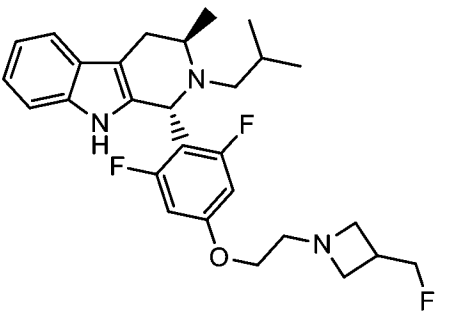
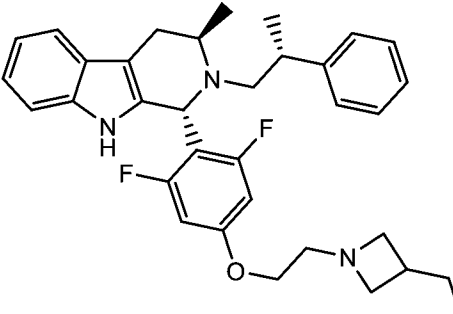
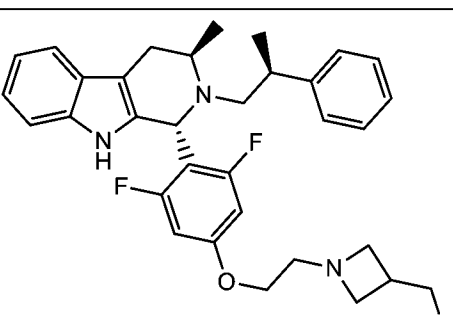
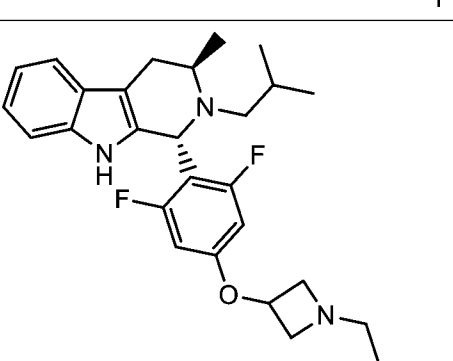
171		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-乙基-2-(2-氟-2-甲基丙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000471	518.3
172		(1R,3S)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-乙基-2-(2-氟-2-甲基丙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.017	518.3
173		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-2-[(1-甲基环丁基)甲基]-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.001	512.3
174		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000285	512.2
175		(1S,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.014	512.2

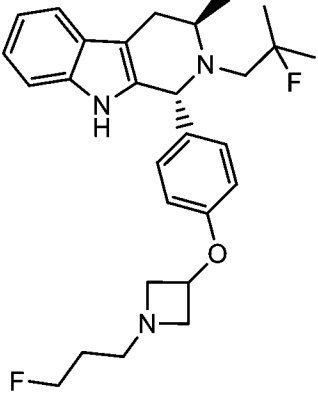
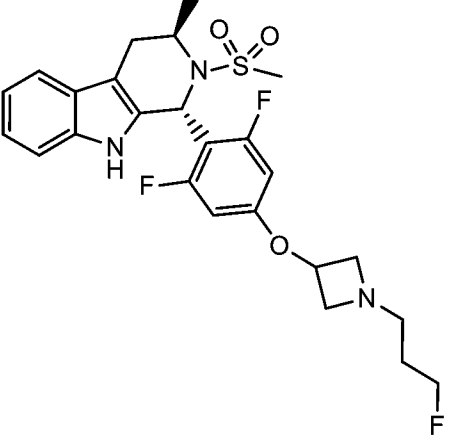
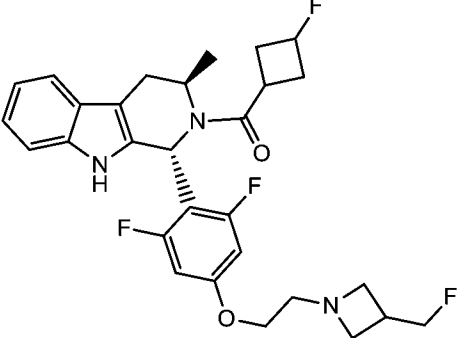
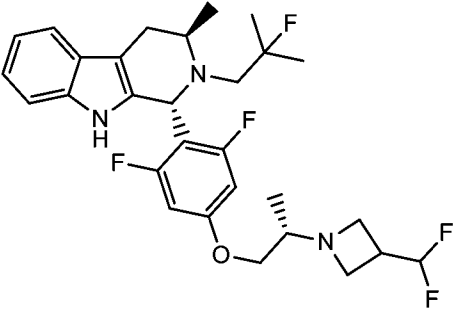
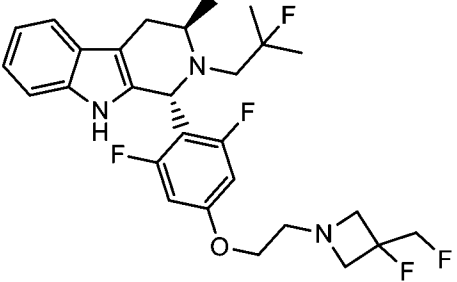
176		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-二甲氧基丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000031	546.3
177		(1R,3R)-1-[2-氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000164	486.3
178		1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.0005	490.2
179		(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-2-甲基磺醯基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.013	472.2
180		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000222	472.2

181		1-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮 雜環丁烷-1-基)乙氧 基)苯基)-3-甲基-3,4- 二氫-1H-吡啶并[3,4- b]吡啶-2(9H)-基)-3- 經基-2-甲基丙-1-酮	0.004	516.2
182		氮 雜 環 丁 烷 -3- 基 - [(1R,3R)-1-[2,6-二氟- 4-[2-[3-(氟甲基)氮雜 環丁烷-1-基]乙氧基] 苯基]-3-甲基-1,3,4,9- 四氫吡啶并[3,4-b]吡 啶-2-基]甲酮	>0.1	513.3
183		((1R,3R)-1-(2,6-二氟- 4-(2-(3-(氟甲基)氮雜 環丁烷-1-基)乙氧基) 苯基)-3-甲基-3,4-二 氫-1H-吡啶并[3,4-b] 吡啶-2(9H)-基)(2- 氟 環丙基)甲酮	0.004	516.3
184		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[(2S)-2-[(3R)-3- 甲 基吡咯啶-1-基]丙氧 基]苯基]-2-(2-氟-2-甲 基 - 丙 基)-3- 甲 基 - 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b]吡啶	0.000494	514.4
185		[(1R,3R)-1-[2,6-二氟- 4-[2-[3-(氟甲基)氮雜 環丁烷-1-基]乙氧基] 苯基]-3-甲基-1,3,4,9- 四氫吡啶并[3,4-b]吡 啶-2-基]-苯基-甲酮	0.014	534.2

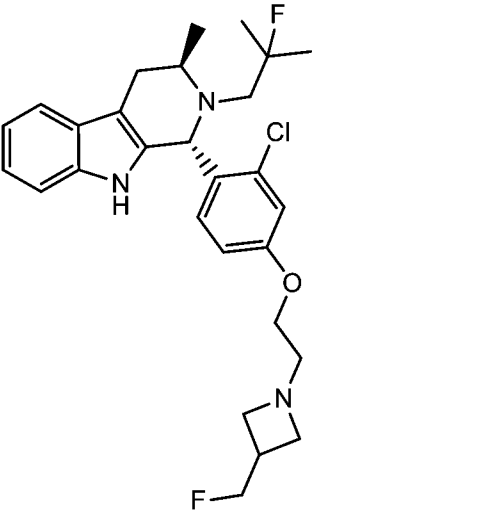
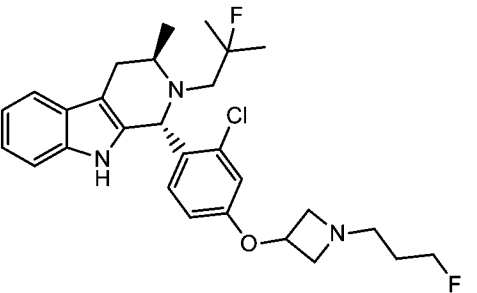
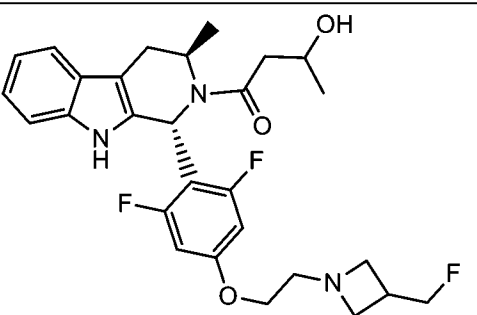
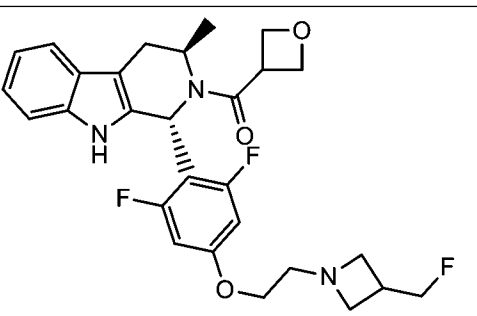
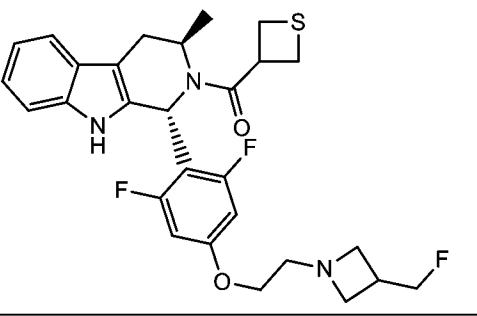
186		(1R,3R)-2-(環丙基甲基)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.002	484.4
187		(1R,3R)-1-[4-[1-(2-環丙基乙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.001	512.4
188		(1R,3R)-1-[4-[1-(2-環丙基乙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000128	484.3
189		(1R,3R)-1-[4-[1-(環丁基甲基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.001	512.3
190		(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-(1-異戊基氮雜環丁烷-3-基)氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.002	514.3

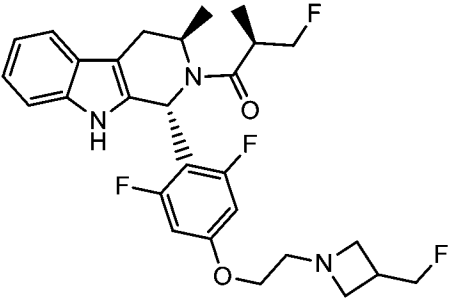
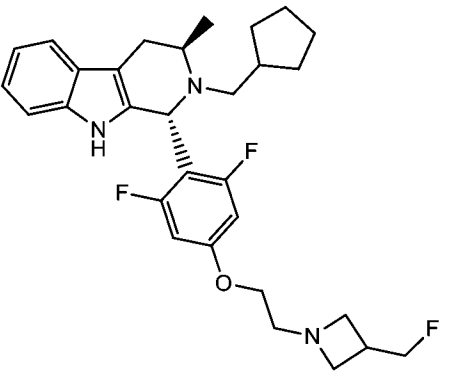
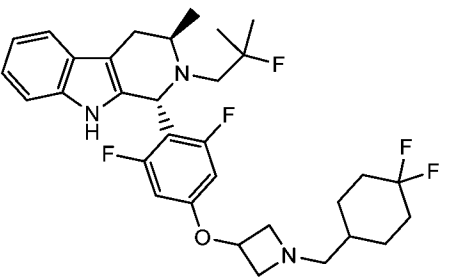
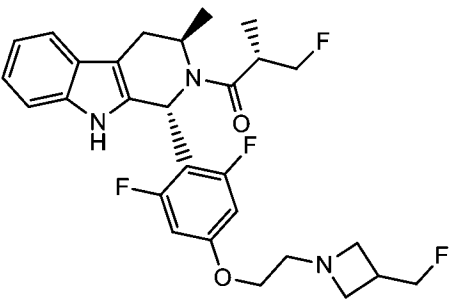
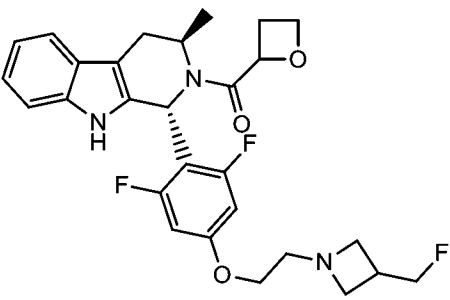
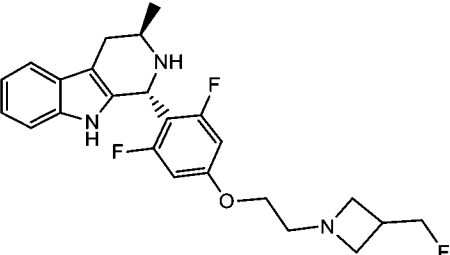
191		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(2-甲基丁基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000267	514.3
192		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(2-甲基丁基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶	0.001	514.3
193		(1R,3R)-1-[4-(1-環丁基氮雜環丁烷-3-基)氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000484	498.3
194		(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000077	500.2
195		(1R,3R)-1-[4-(1-環丙基氮雜環丁烷-3-基)氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000165	484.3

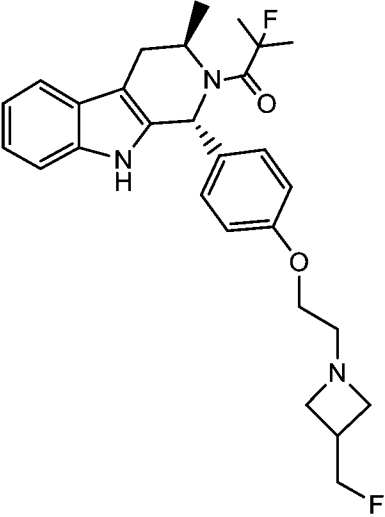
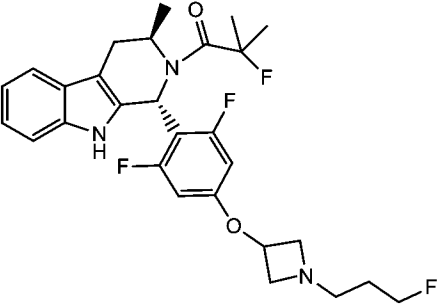
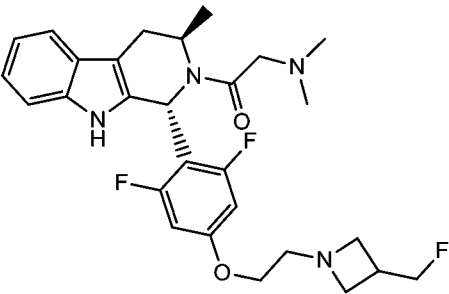
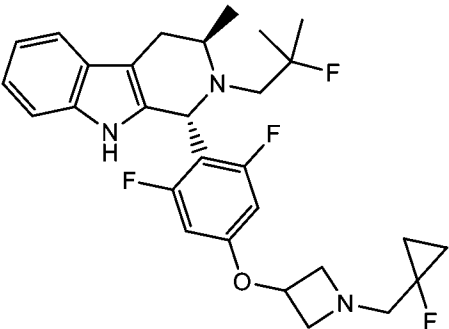
196		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷-3-基] 硫 基- 苯 基]-2-(2- 氟 -2- 甲 基- 丙 基)-3- 甲 基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚	0.000271	520.3
197		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1-基] 乙 氧 基] 苯 基]-2- 異 丁 基-3- 甲 基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚	0.001	486.2
198		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1-基) 乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基-2-((R)- 2- 苯 基 丙 基)-2,3,4,9- 四 氫-1H- 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚	0.002	548.1
199		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1-基) 乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基-2-((S)- 2- 苯 基 丙 基)-2,3,4,9- 四 氫-1H- 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚	0.00232	548.3
200		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-(1- 丙 基 氮 雜 環 丁 烷 -3- 基) 氧 基- 苯 基]-2- 異 丁 基 -3- 甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚	0.000408	468.3

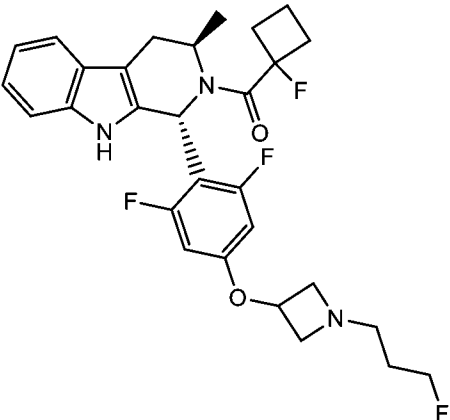
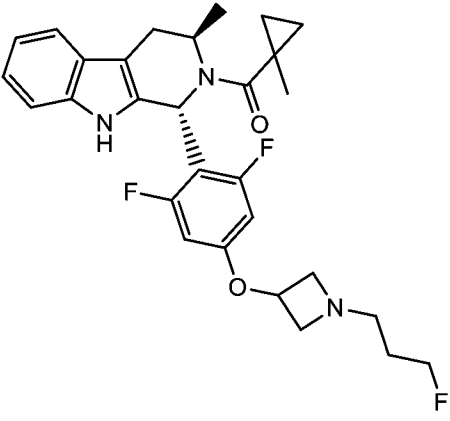
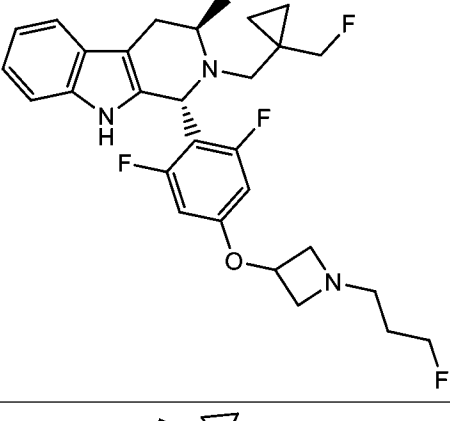
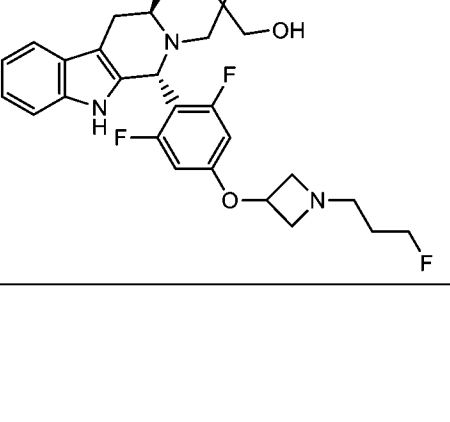
201		(1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 - 丙 基)-1-[4-[1-(3- 氟丙基)氮雜環丁烷- 3-基]氧基苯基]-3-甲 基-1,3,4,9- 四氫吡 啶 并[3,4-b]吡 啶	0.000315	
202		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[1-(3- 氟 丙 基)氮 雜 環 丁 烷-3-基]氧 基- 苯 基]-3- 甲 基-2- 甲 基 磺 醯 基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并[3,4-b]吡 啶	0.0001	508.2
203		[1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3- (氟 甲 基)氮 雜 環 丁 烷- 1-基]乙 氧 基]苯 基]-3- 甲 基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -2- 基]-(3- 氟 環 丁 基)甲 酮	0.004	530.4
204		(1R,3R)-1-[4-[(2S)-2- [3-(二 氟 甲 基)氮 雜 環 丁 烷-1- 基]丙 氧 基]- 2,6- 二 氟 - 苯 基]-2-(2- 氟-2- 甲 基-丙 基)-3- 甲 基-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并[3,4-b]吡 啶	0.000371	536.4
205		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3- 氟 -3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1- 基]乙 氧 基]苯 基]-2-(2- 氟 -2- 甲 基- 丙 基)-3- 甲 基- 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b]吡 啶	0.000375	522.1

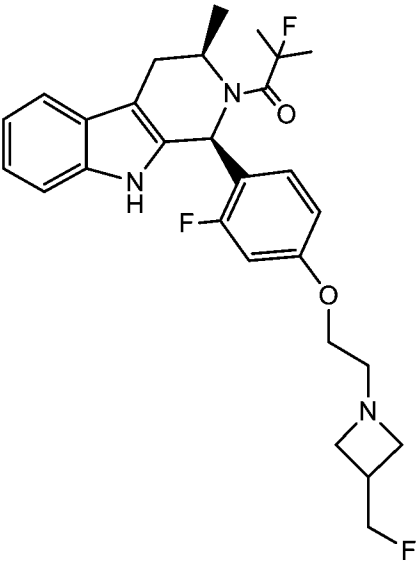
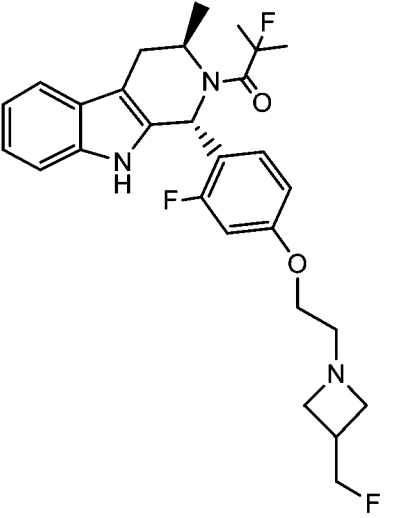
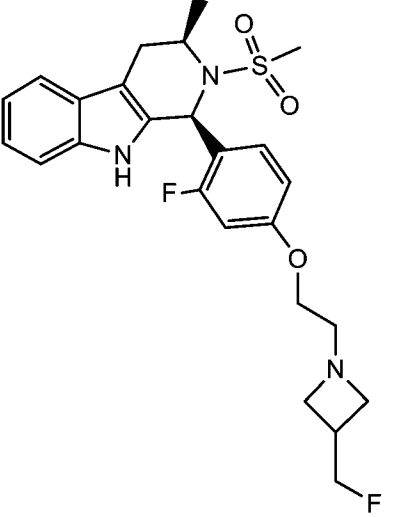
206		4-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮 雜環丁烷-1-基]乙氧 基] 苯基]-3- 甲基- 1,3,4,9- 四氫吡啶并 [3,4-b]吡啶-2- 基]-4- 側氧基-丁腈	0.031	511.3
207		(1R,3R)-2-(環己基甲 基)-1-[2,6- 二氟-4-[2- [3-(氟甲基)氮雜環丁 烷-1- 基]乙氧基] 苯 基]-3- 甲基-1,3,4,9-四 氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.013	526.4
208		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[1-[2-(氧雜環丁烷- 3-基)乙基]氮雜環丁 烷-3-基]氧基- 苯基]- 2-(2-氟-2-甲基-丙基)- 3- 甲基-1,3,4,9- 四 氫 吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000066	528.3
209		(1R,3R)-1-[4-[1-(環己 基甲基)氮雜環丁烷- 3-基]氧基-2,6- 二 氟- 苯基]-2-(2-氟-2-甲基- 丙基)-3- 甲基-1,3,4,9- 四 氫吡啶并[3,4-b]吡 啶	0.008	540.3

210		(1R,3R)-1-[2- 氯 -4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.0001	503.2
211		(1R,3R)-1-[2- 氯 -4-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.0002	503.2
212		1-((1R,3R)-1-(2,6- 二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2(9H)-基)-3-羟基丁-1-酮	0.001	538.2
213		[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基]-(氧杂环丁烷-3-基)甲酮	0.004	514.2
214		[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基]-(硫杂环丁烷-3-基)甲酮	0.004	530.2

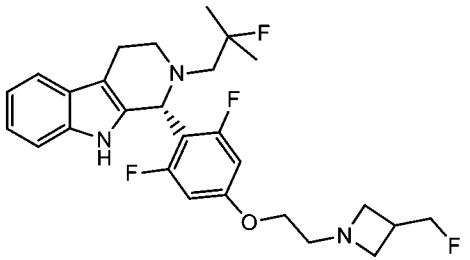
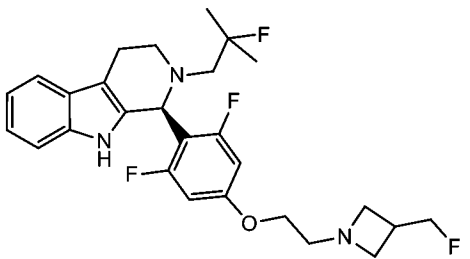
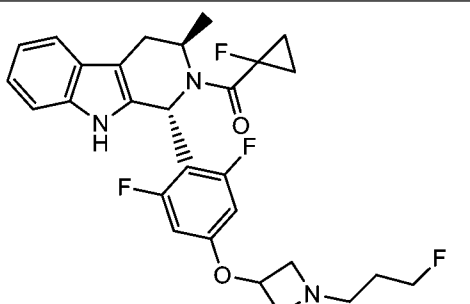
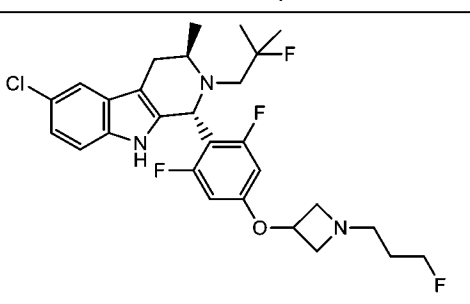
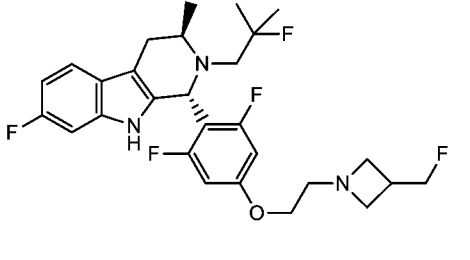
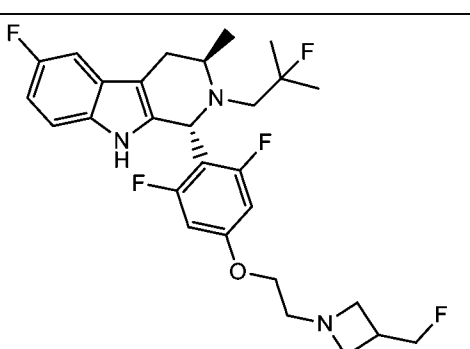
215		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟-2-甲基丙-1-酮	0.000335	518.3
216		(1R,3R)-2-(環戊基甲基)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.001	512.4
217		(1R,3R)-1-[4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.002	576.3
218		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟-2-甲基丙-1-酮	0.000402	518.3
219		((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)(氧雜環丁烷-2-基)甲酮	0.035	514.2
220		(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶	0.007	430.2

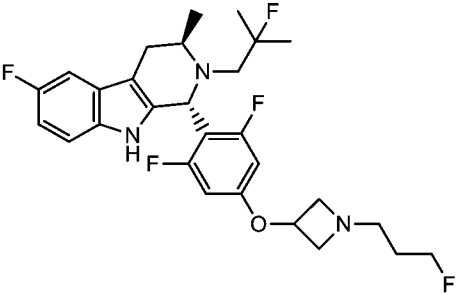
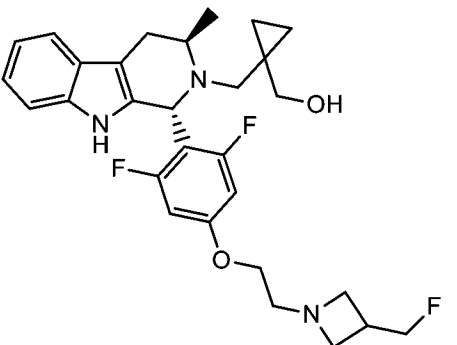
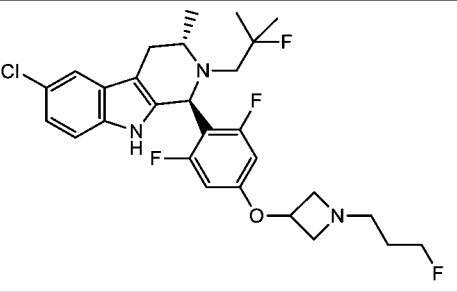
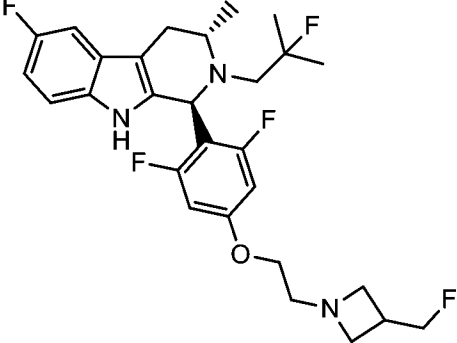
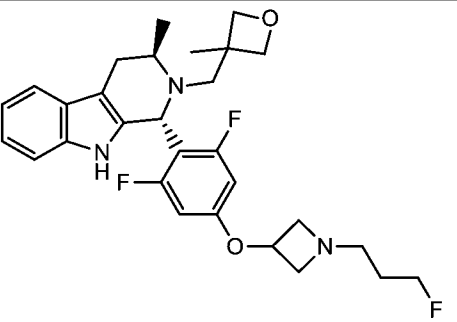
221		2- 氟 -1-[(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2-甲基-丙-1-酮	0.18	482.3
222		1-[(1R,3R)-1-[2,6- 二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2-氟-2-甲基-丙-1-酮	0.0004	518.2
223		1-[(1R,3R)-1-[2,6- 二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2-(二甲基胺基)乙酮	0.038	515.2
224		(1R,3R)-1-[2,6- 二氟 -4-[1-[(1-氟环丙基)甲基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000316	516.2

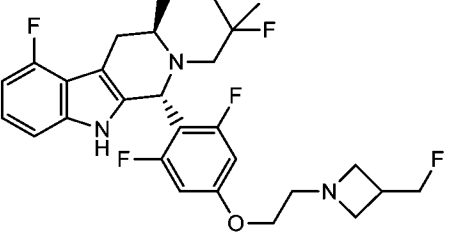
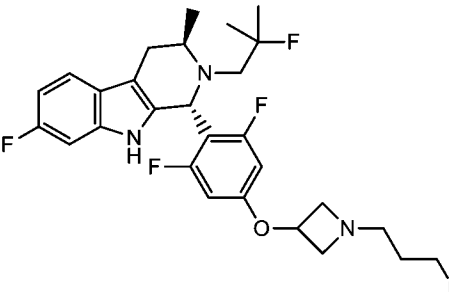
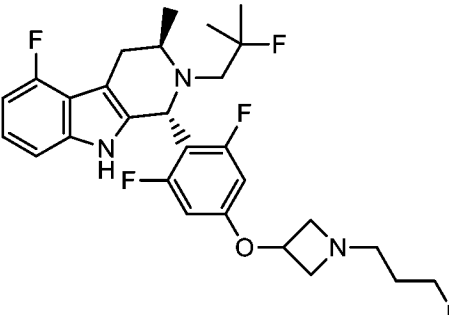
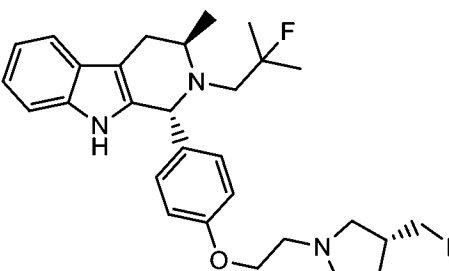
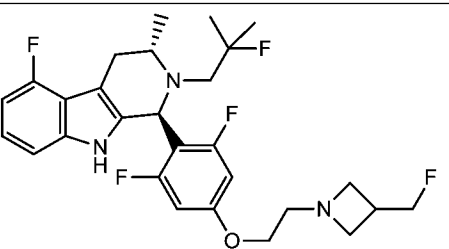
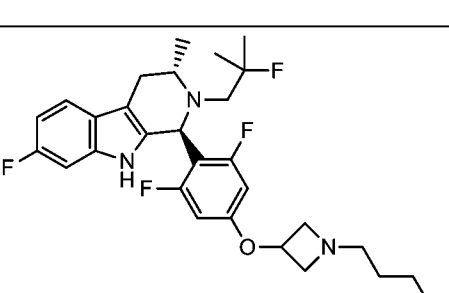
225		[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-(1-氟環丁基)甲酮	0.001	530.1
226		[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-(1-甲基環丙基)甲酮	0.002	512.1
227		(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-[[1-(氟甲基)環丙基]甲基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.00017	516.1
228		[1-[[1-(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]甲基]環丙基]甲醇	0.001	514.2

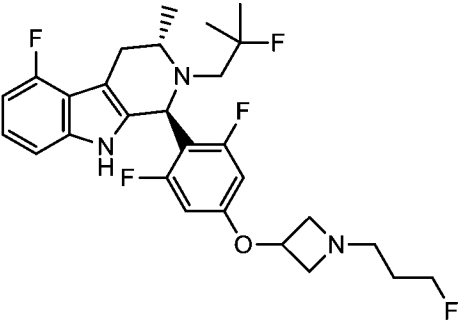
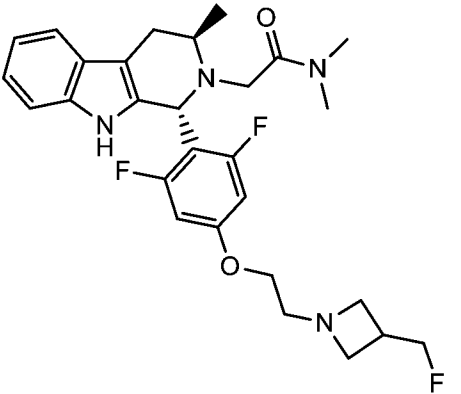
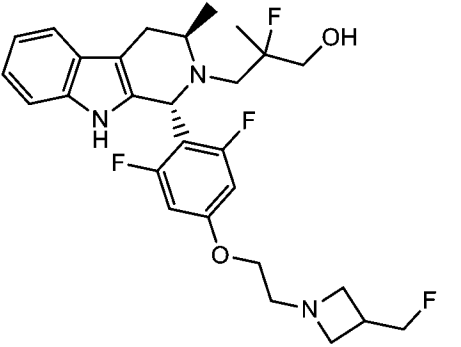
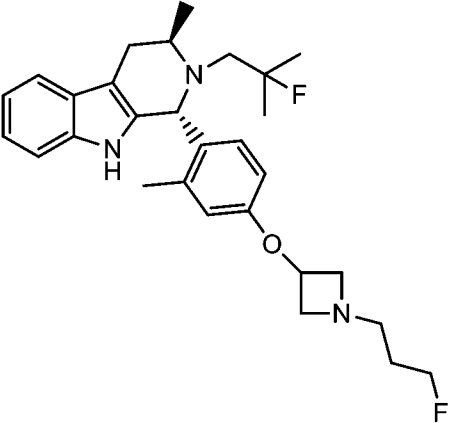
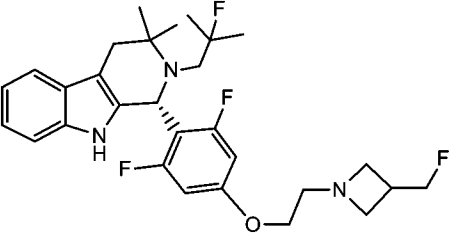
229		2- 氟 -1-[(1S,3R)-1-[2- 氟 -4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基] 苯基]-3- 甲基 -1,3,4,9- 四氢吡啶并[3,4-b]吲哚 -2- 基]-2-甲基-丙-1-酮	0.025	500.2
230		2- 氟 -1-[(1R,3R)-1-[2- 氟 -4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基] 苯基]-3- 甲基 -1,3,4,9- 四氢吡啶并[3,4-b]吲哚 -2- 基]-2-甲基-丙-1-酮	0.000068	500.2
231		(1S,3R)-1-[2- 氟 -4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基] 苯基]-3-甲基-2-甲基磺酰基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.024	490.2

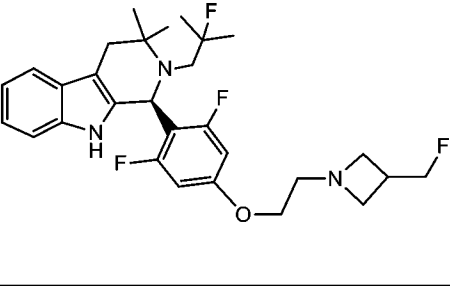
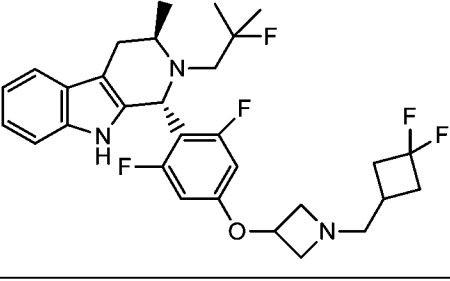
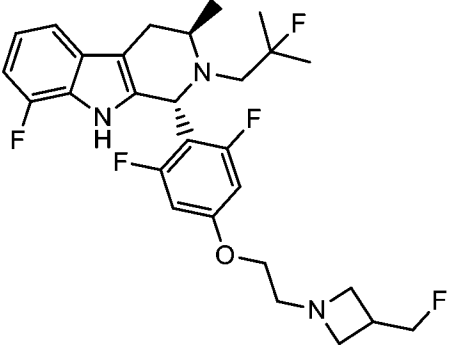
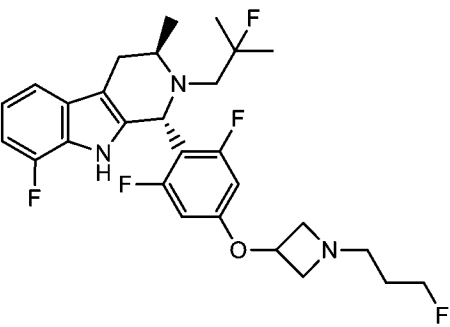
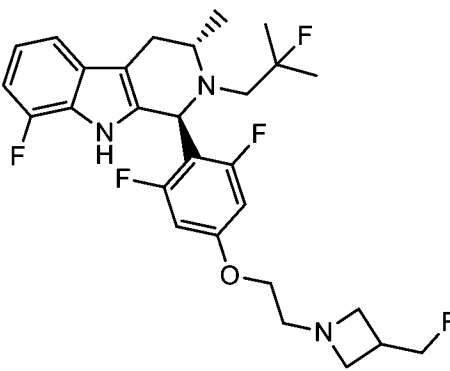
232		(1R,3R)-1-[2- 氟 -4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-2-甲基磺酰基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000192	490.2
233		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000133	520.3
234		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.00018	520.3
235		2- 氟 -1-[(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2-甲基-丙-1-酮	0.024	482.3

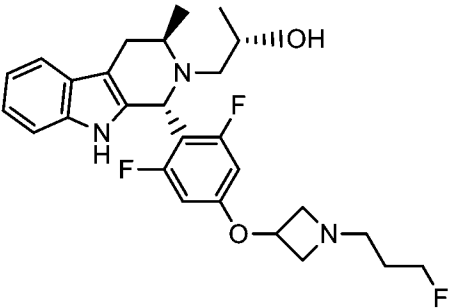
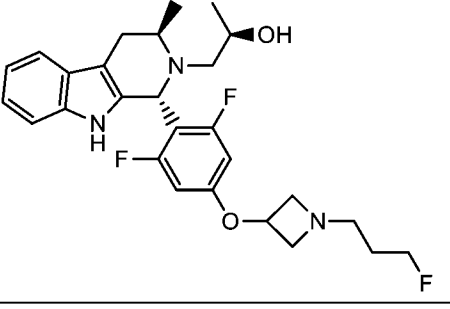
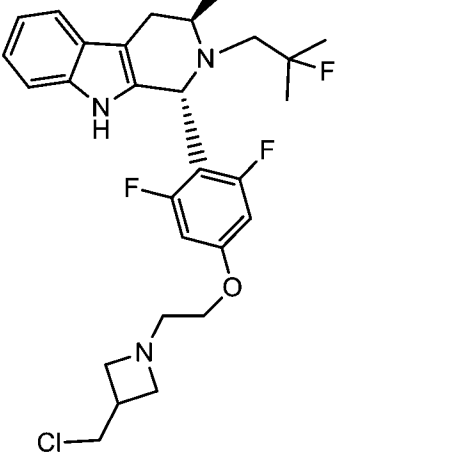
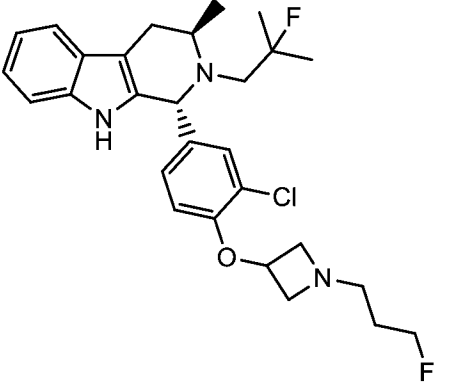
236		(1R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000182	490.2
237		(1S)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.046	490.2
238		[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-(1-氟環丙基)甲酮	0.000244	516.1
239		(1R,3R)-6- 氯 -1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶	0.00156	538.1
240		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000261	522.2
241		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000381	522.3

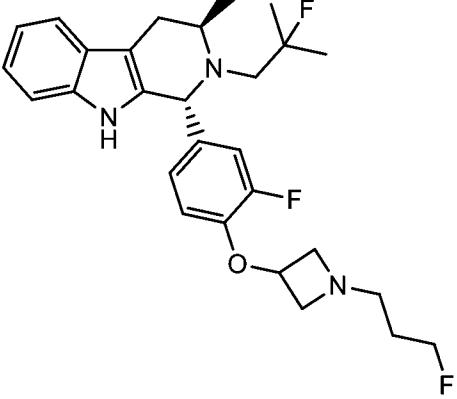
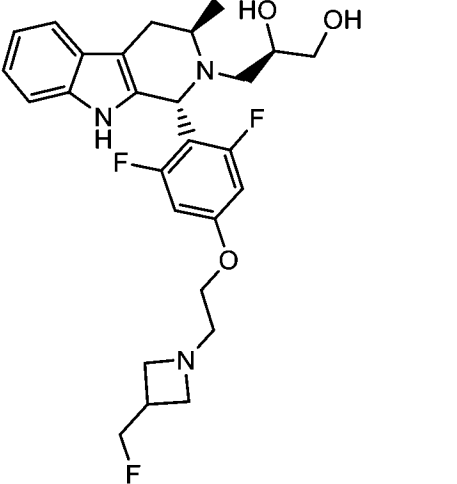
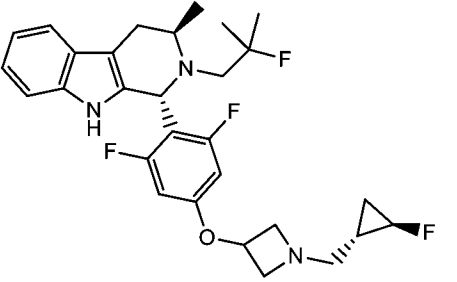
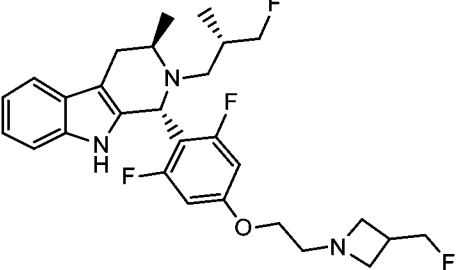
242		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷-3-基) 氧 基) 苯 基)-6- 氟 -2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.00542	522.3
243		(1-(((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1-基) 乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 - 1,3,4,9-四 氫 -2H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -2- 基) 甲 基) 環 丙 基) 甲 醇	0.002	514.2
244		(1S,3S)-6- 氯 -1-(2,6- 二 氟 -4-((1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷-3-基) 氧 基) 苯 基)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.063	538.1
245		(1S,3S)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1-基) 乙 氧 基) 苯 基)-6- 氟 -2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.035	522.3
246		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷-3-基] 氧 基- 苯 基]-3- 甲 基 -2-[(3- 甲 基 氧 雜 環 丁 烷-3-基) 甲 基]-1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.000358	536.1

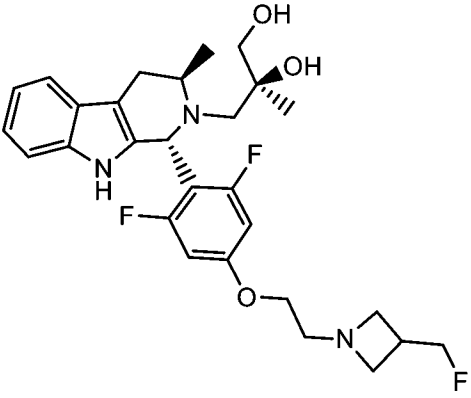
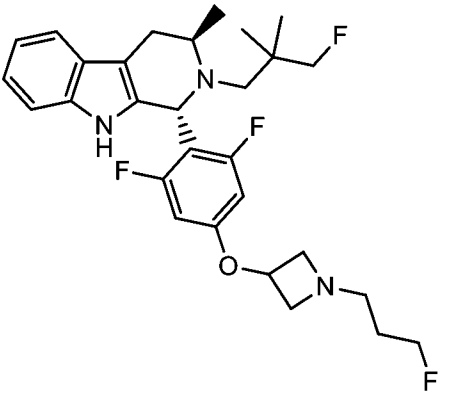
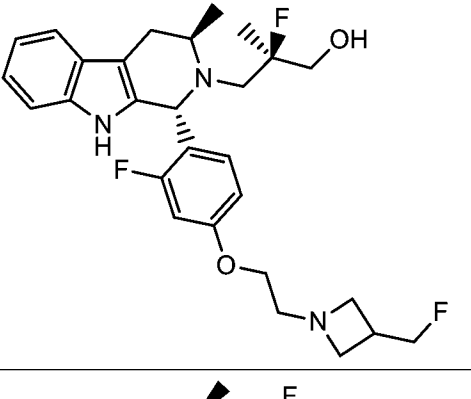
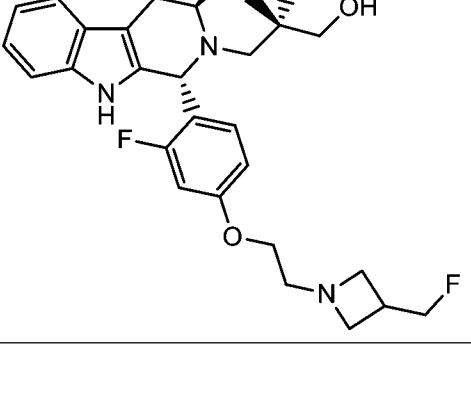
247		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.00434	522.2
248		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-7-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000518	522.2
249		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-5-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000511	522.2
250		(1R,3R)-2-(2- 氟 - 2- 甲 基 - 丙 基)-1-[4-[2-[(3R)-3-(氟甲基)吡咯啉-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000275	482.2
251		(1S,3S)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.021	522.2
252		(1S,3S)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-7-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.05	522.3

253		(1S,3S)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷-3-基) 氧 基) 苯 基)-5- 氟 -2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-3- 甲 基 - 2,3,4,9-四 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚	0.035	522.2
254		2-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1-基] 乙 氧 基] 苯 基]-3- 甲 基 - 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚 -2- 基]- N,N-二 甲 基-乙 醯 胺	0.04	515.2
255		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1-基) 乙 氧 基) 苯 基)-3- 甲 基 - 1,3,4,9-四 氫 -2H-吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚 -2- 基)- 2- 氟 -2- 甲 基 丙 -1- 醇	0.000010	520.2
256		(1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 - 丙 基)-1-[4-[1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷- 3-基] 氧 基 -2- 甲 基 - 苯 基]-3- 甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚	0.00169	
257		(1R)-1-[2,6- 二 氟 -4- [2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷-1-基] 乙 氧 基] 苯 基]-2-(2- 氟 -2- 甲 基 - 丙 基)-3,3- 二 甲 基 -4,9- 二 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吲 哚	0.00109	518.3

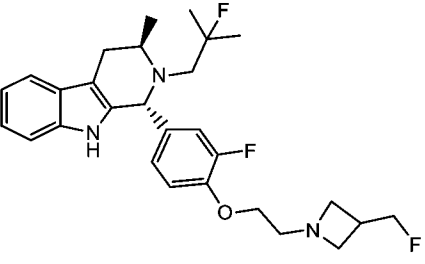
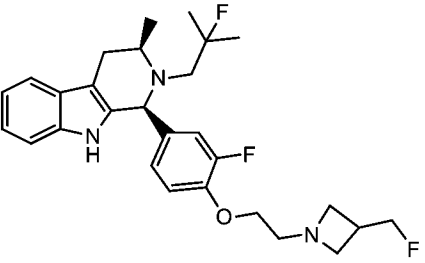
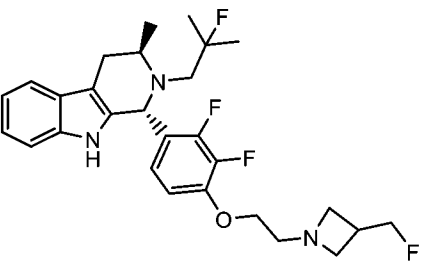
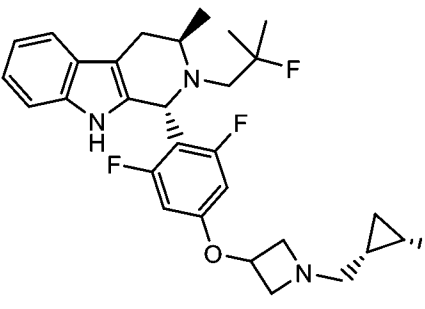
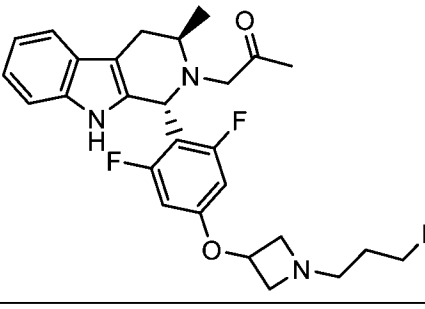
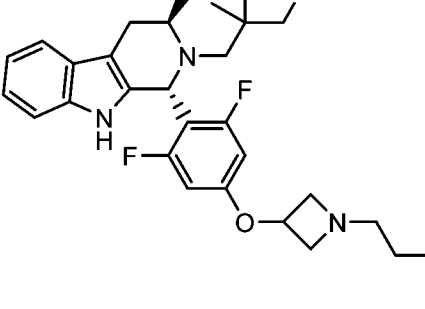
258		(S)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3,3- 二 甲 基 -2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.031	518.3
259		(1R,3R)-1-[4-[1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000444	538.3
260		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-8-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000881	522.3
261		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-8-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.00028	522.3
262		(1S,3S)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-8-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.026	522.3

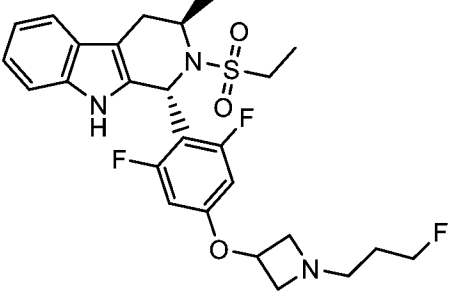
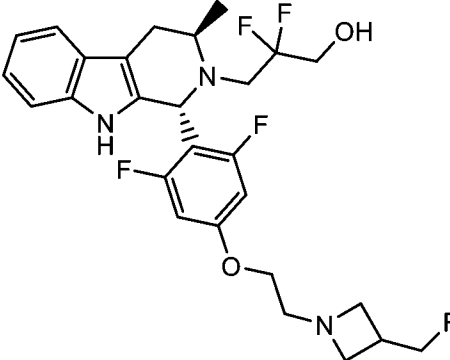
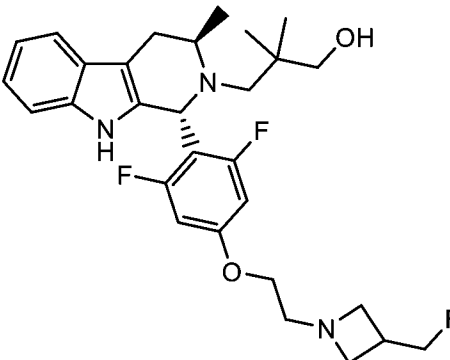
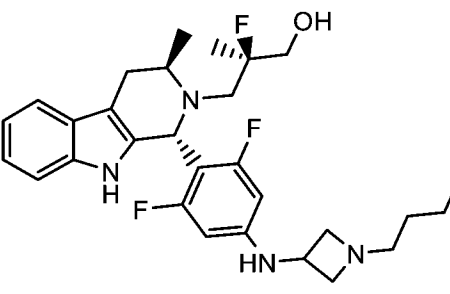
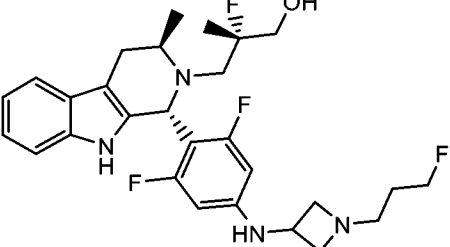
263		(S)-1-(((1R,3R)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基) 氮雜環丁烷-3-基)氧 基)苯基)-3-甲基- 1,3,4,9-四氫-2H-吡啶 并[3,4-b]吲哚-2-基) 丙-2-醇	0.000359	488.3
264		(R)-1-(((1R,3R)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基) 氮雜環丁烷-3-基)氧 基)苯基)-3-甲基- 1,3,4,9-四氫-2H-吡啶 并[3,4-b]吲哚-2-基) 丙-2-醇	0.000969	488.3
265		(1R,3R)-1-[4-[2-[3- (氮甲基)氮雜環丁烷- 1-基]乙氧基]-2,6-二 氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲 基-丙基)-3-甲基- 1,3,4,9-四氫吡啶并 [3,4-b]吲哚	0.0017	521.2
266		(1R,3R)-1-[3-氯-4-[1- (3-氟丙基)氮雜環丁 烷-3-基]氧基-苯基]- 2-(2-氟-2-甲基-丙基)- 3-甲基-1,3,4,9-四氫 吡啶并[3,4-b]吲哚	0.01	503.2

267		(1R,3R)-1-[3- 氟 -4-[1-(3- 氟 丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基- 苯基]-2-(2- 氟 -2- 甲基- 丙基)-3- 甲基 -1,3,4,9- 四 氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000744	486.3
268		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟 甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基] 苯基]-3- 甲基 -1,3,4,9- 四 氫吡啶并[3,4-b]吲哚-2- 基]丙-1,2- 二 醇	0.008	504.2
269		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[1-[(1S,2R)-2- 氟 環丙基] 甲基]氮雜環丁烷-3-基]氧基- 苯基]-2-(2- 氟 -2- 甲基- 丙基)-3- 甲基 -1,3,4,9- 四 氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.001	516.3
270		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基) 苯基)-2-((S)-3- 氟 -2- 甲基 丙基)-3- 甲基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶并[3,4-b]吲哚	0.000459	504.3

271		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙-1,2-二醇	0.005	518.3
272		(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(3-氟-2,2-二甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000685	518.3
273		(R)-2-氟-3-((1R,3R)-1-(2-氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇	0.00028	502.2
274		(S)-2-氟-3-((1R,3R)-1-(2-氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇	0.000253	524.1

275		(R)-2- 氟 -3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇	0.000166	484.2
276		(S)-2- 氟 -3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇	0.000309	484.2
277		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000090	512.2
278		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基]-2-甲基-丙-1,2-二醇	0.00031	518.3

279		(1R,3R)-2-(2-(2- 氟 -2- 甲基丙基)-1-(3-氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡咯	0.00016	486.3
280		(1S,3R)-2-(2-(2- 氟 -2- 甲基丙基)-1-(3-氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡咯	0.006	486.3
281		(1R,3R)-1-(2,3- 二 氟 -4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡咯	0.000183	504.3
282		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-((1-(((1S,2S)-2-氟環丙基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡咯	0.001	516.3
283		1-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]丙-2-酮	0.001	486.3
284		3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 -4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇	0.000382	516.3

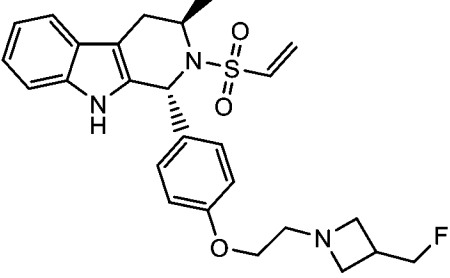
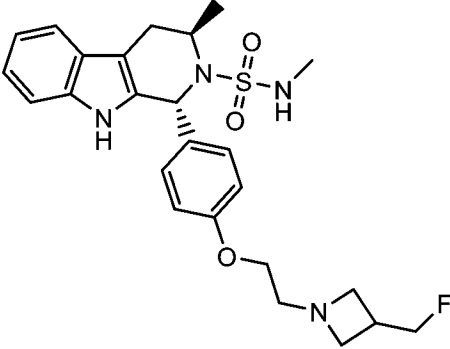
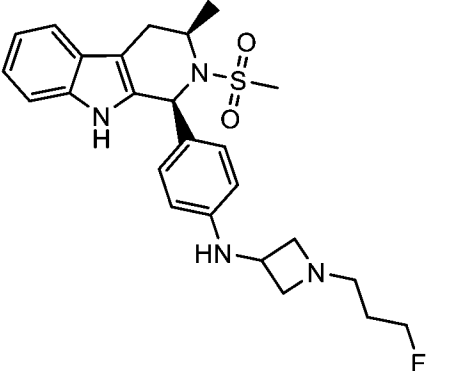
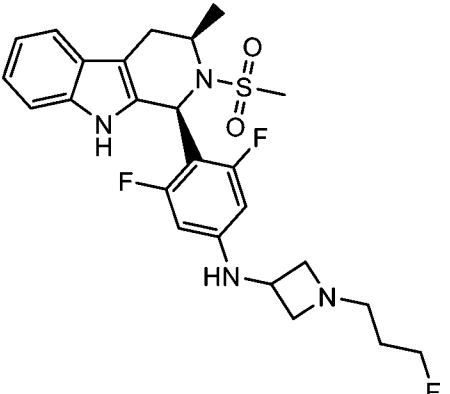
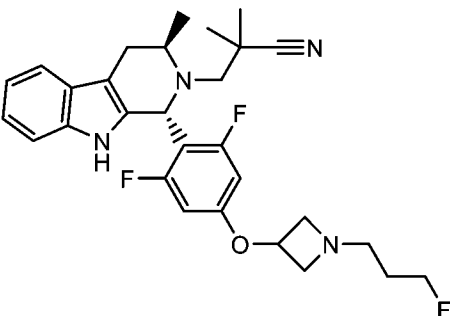
285		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[1-(3- 氟 丙 基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-乙基磺醯基-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.002	522.1
286		3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基] 苯 基]-3- 甲 基 - 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b]吲哚-2-基]-2,2-二氟-丙-1-醇	0.0000978	524.1
287		3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基] 苯 基]-3- 甲 基 - 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b]吲哚-2-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇	0.001	516.3
288		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基) 苯 基)-3- 甲 基 - 1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.0000528	519.3
289		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基) 苯 基)-3- 甲 基 - 1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000199	519.3

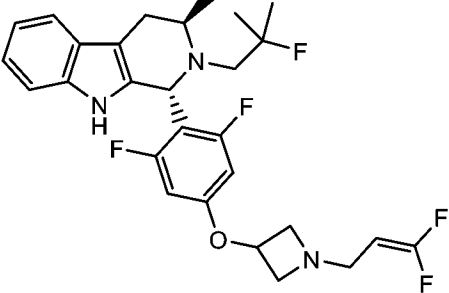
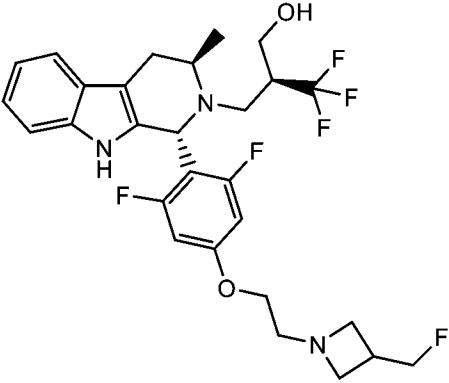
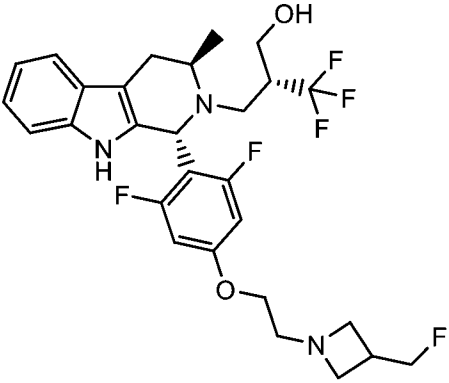
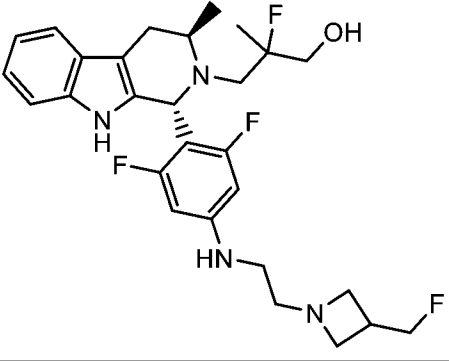
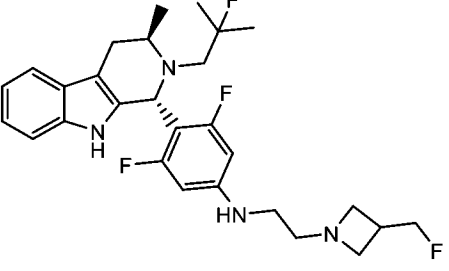
290		(R)-2- 氟 -3-((1R,3R)-1-(2- 氟 -4-((1-(3- 氟 丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-3- 甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇	0.000497	501.3
291		(S)-2- 氟 -3-((1R,3R)-1-(2- 氟 -4-((1-(3- 氟 丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-3- 甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇	0.00013	501.3
292		(R)-2- 氟 -3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3- 氟 丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-3- 甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2- 甲基丙-1-醇	0.002	483.3
293		(S)-2- 氟 -3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3- 氟 丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-3- 甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2- 甲基丙-1-醇	0.00015	483.3
294		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-((1-(3- 氟 丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-3- 甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2- 氟 -2- 甲基丙-1-醇		520.3
295		1-((1S,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-((1-(3- 氟 丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-3- 甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)丙-2-酮	0.021	486.2

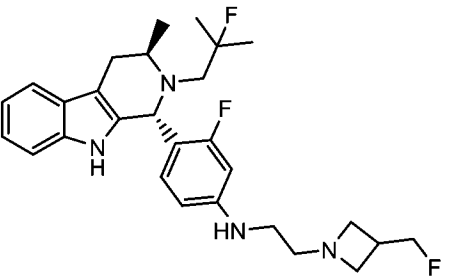
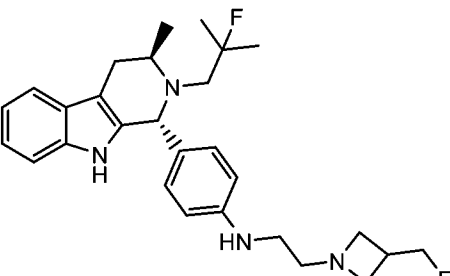
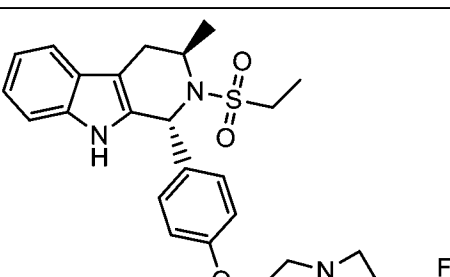
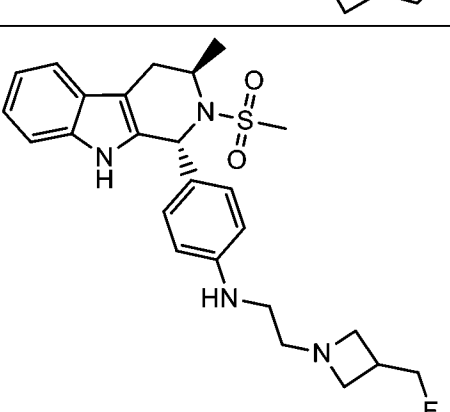
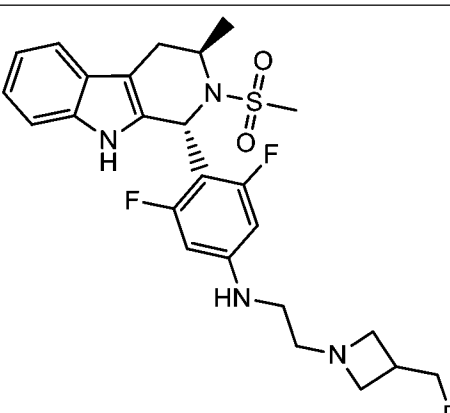
296		3,5-二氟-N-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯胺	0.0002	511.2
297		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-N,N,2-三甲基丙酰胺	0.018	543.3
298		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-N,N,2-三甲基丙酰胺	0.005	543.3
299		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-甲基丙酸	0.003	516.2
300		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-甲基丙酸	0.001	516.2
301		(1R,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-(氟甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶	0.0000881	522.2

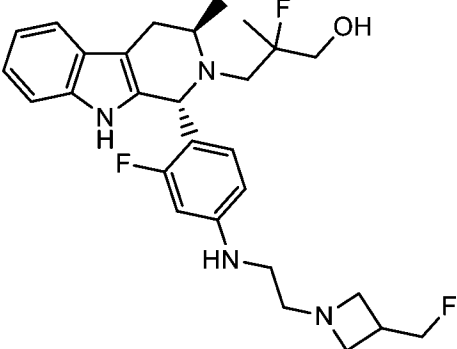
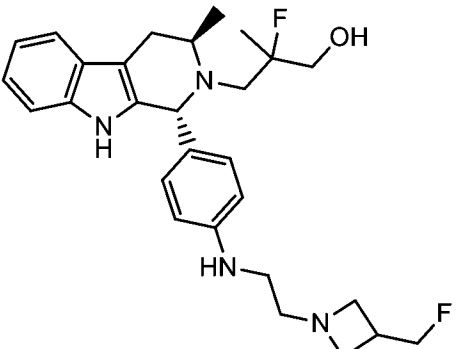
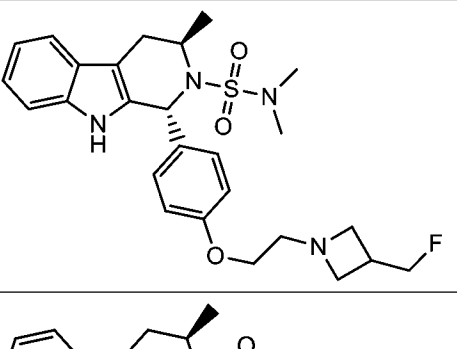
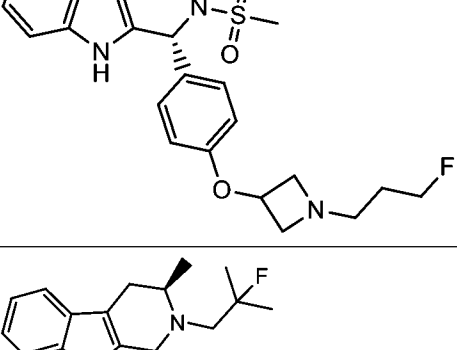
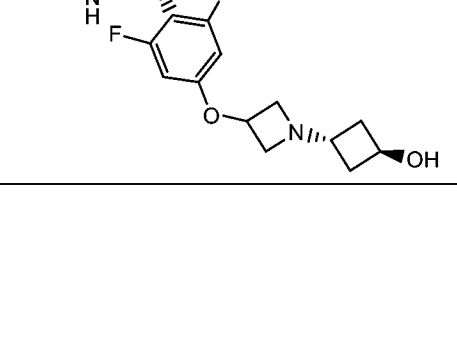
302		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 杂环丁烷-3-基)氧基) 苯基)-3-甲基-3,4-二 氢-1H-吡啶并[3,4-b] 吲哚-2(9H)-基)-2,2- 二氟丙-1-醇	0.00012	524.1
303		(1R,3R)-2-(2,2- 二 氟 乙基)-1-[2,6-二氟-4- [1-(3-氟丙基)氮杂环 丁烷-3-基]氧基-苯 基]-3-甲基-1,3,4,9-四 氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.0000482	494.2
304		N-(3,5- 二 氟 -4- ((1R,3R)-3- 甲 基 -2- (2,2,2- 三 氟 乙 基)- 2,3,4,9-四氢-1H-吡啶 并[3,4-b]吲哚-1-基) 苯基)-1-(3-氟丙基)氮 杂环丁烷-3-胺	0.000224	511.2
305		(1R,3R)-2-(2,2- 二 氟 乙基)-1-[2,6-二氟-4- [2-[3-(氟甲基)氮杂环 丁烷-1-基]乙氧基]苯 基]-3-甲基-1,3,4,9-四 氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000216	494.2
306		(1S,3R)-2-(2,2-二氟乙 基)-1-[2,6-二氟-4-[2- [3-(氟甲基)氮杂环丁 烷-1-基]乙氧基]苯 基]-3-甲基-1,3,4,9-四 氢吡啶并[3,4-b]吲哚	0.003	494.2

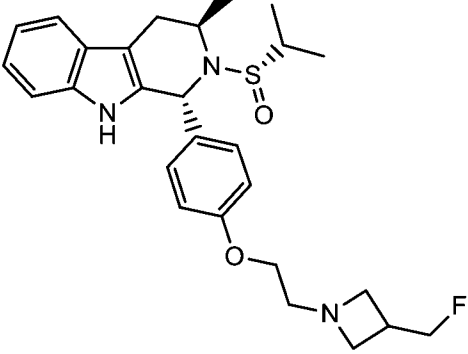
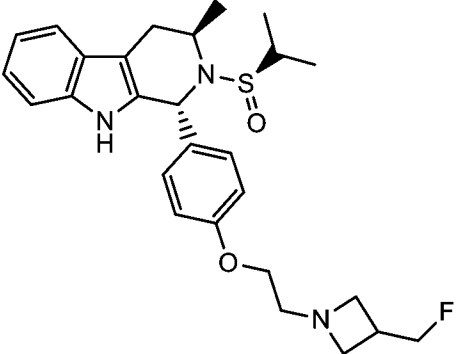
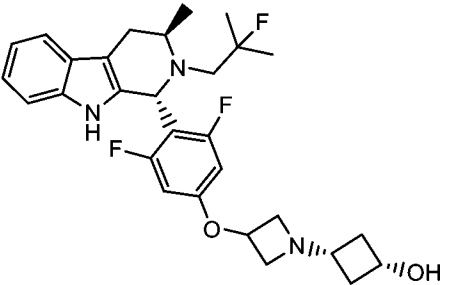
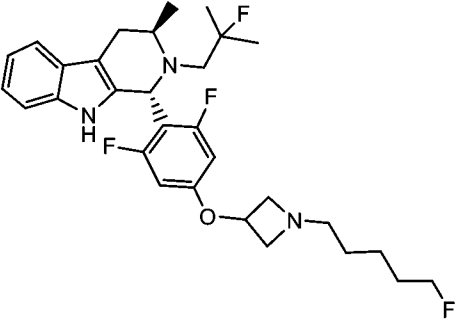
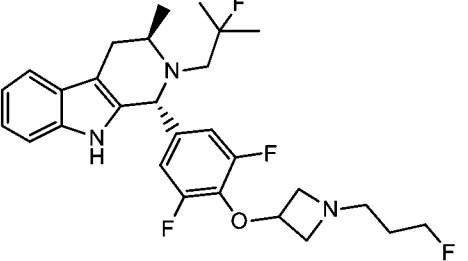
307		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-二氟環丁基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000193	534.1
308		(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[1-[(E)-3-氟烯丙基]氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶	0.000127	502.3
309		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-(2-(甲基磺酰基)丙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶	0.006	550.3
310		1-(3-氟丙基)-N-[4-[(1R,3R)-3-甲基-2-甲基磺酰基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯基]氮雜環丁烷-3-胺	0.000708	471.2
311		N-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-3-甲基-2-甲基磺酰基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯基]-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺	0.000248	507.2

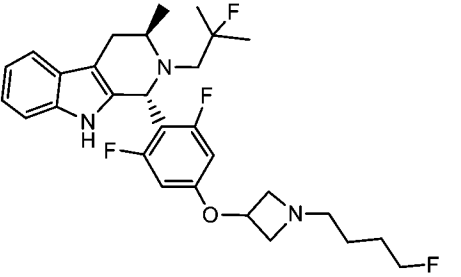
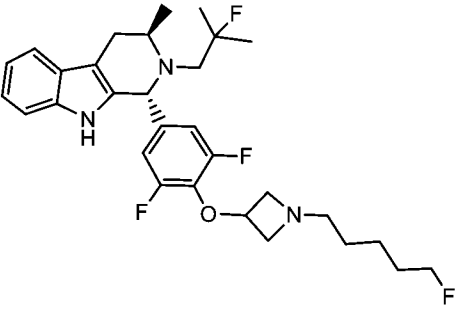
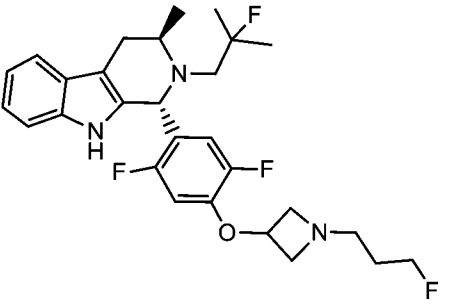
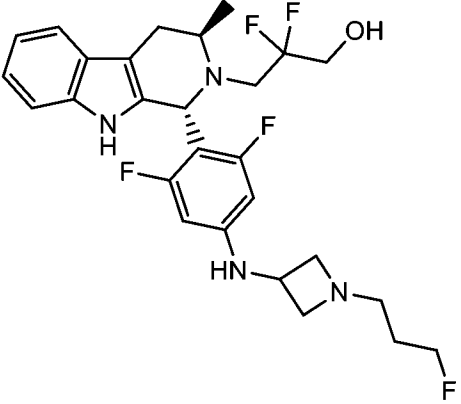
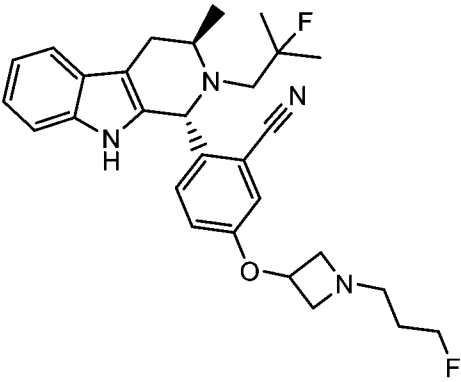
312		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷- 1-基]乙氧基]苯基]-3- 甲基-2-乙烯基磺酰基 -1,3,4,9- 四氢吡啶并 [3,4-b]吡咯	0.002	484.1
313		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷- 1-基]乙氧基]苯基]- N,3-二甲基-1,3,4,9-四 氢吡啶并[3,4-b]吡咯- 2-磺酰胺	0.001	487.4
314		1-(3- 氟 丙 基)-N-[4- [(1S,3R)-3- 甲基-2- 甲 基磺酰基-1,3,4,9- 四 氢吡啶并[3,4-b]吡咯- 1-基]苯基]氮杂环丁 烷-3-胺	0.009	471.3
315		N-[3,5- 二 氟 -4- [(1S,3R)-3- 甲基-2- 甲 基磺酰基-1,3,4,9- 四 氢吡啶并[3,4-b]吡咯- 1-基]苯基]-1-(3-氟丙 基)氮杂环丁烷-3-胺	0.002	507.1
316		3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟-4-[1-(3-氟丙基)氮 杂环丁烷-3-基]氧基- 苯基]-3-甲基-1,3,4,9- 四氢吡啶并[3,4-b]吡 啶-2-基]-2,2-二甲基- 丙腈	0.0000724	511.2

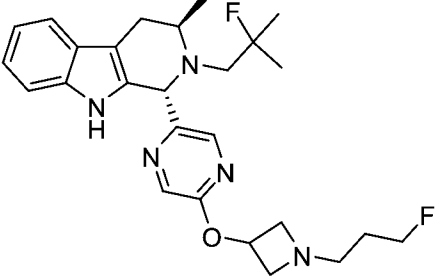
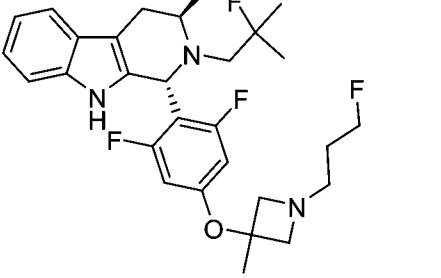
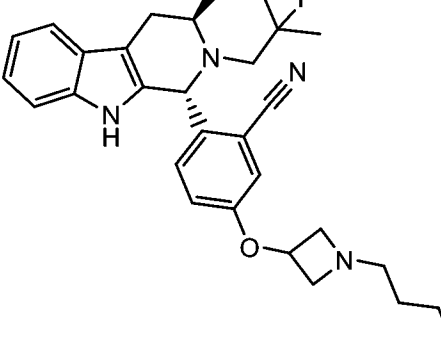
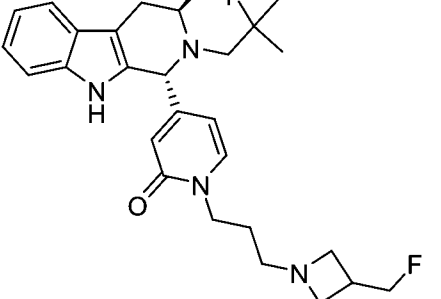
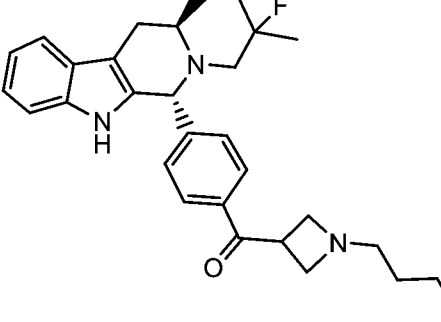
317		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-二氟烯丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000181	520.1
318		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙-1-醇	0.001	556.2
319		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙-1-醇	0.00043	556.2
320		3-(((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.00027	519.2
321		3,5-二氟-N-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙基]-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基]苯胺	0.000222	503.2

322		3-氟-N-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙基]-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基]苯胺	0.0000253	485.2
323		N-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙基]-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基]苯胺	0.000215	467.2
324		(1R,3R)-2-乙基磺酰基-1-[4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000198	486.2
325		N-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙基]-4-[(1R,3R)-3-甲基-2-甲基磺酰基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基]苯胺	0.001	471.1
326		3,5-二氟-N-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙基]-4-[(1R,3R)-3-甲基-2-甲基磺酰基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基]苯胺	0.000305	507.2

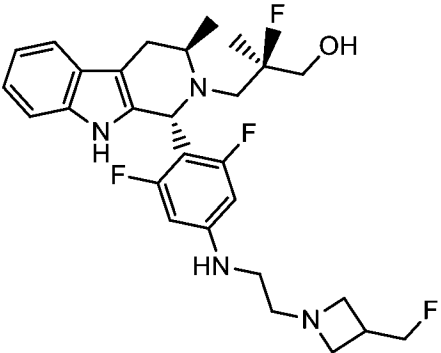
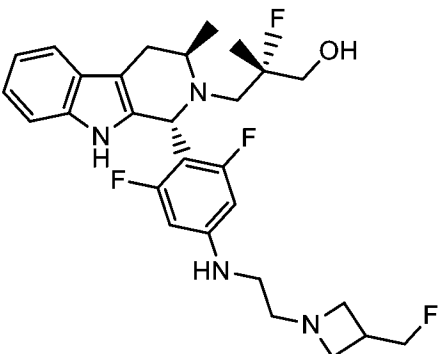
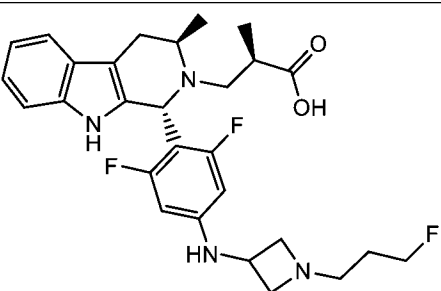
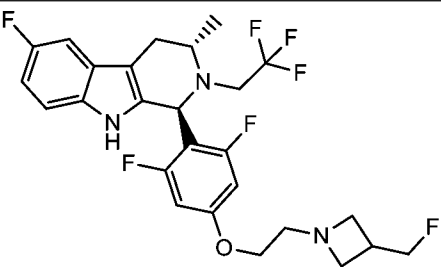
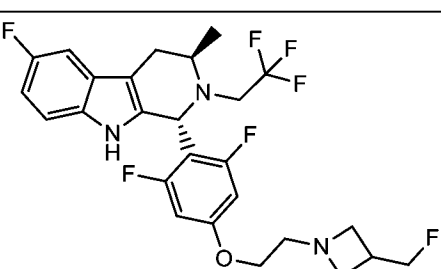
327		2- 氟 -3-((1R,3R)-1-(2- 氟 -4-((2-(3-(氟 甲基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基) 乙 基) 胺 基) 苯 基) -3- 甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 -2H- 吡 啶 并 [3,4-b] 呋 喃 -2- 基) -2- 甲 基 丙 -1- 醇	0.000347	501.2
328		2- 氟 -3-((1R,3R)-1-(4- ((2-(3-(氟 甲基) 氮 雜 環 丁 烷 -1-基) 乙 基) 胺 基) 苯 基) -3- 甲 基 -1,3,4,9-四氫-2H-吡啶 并 [3,4-b] 呋 喃 -2- 基) -2- 甲 基 丙 -1- 醇	0.000167	483.3
329		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(氟 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -1- 基] 乙 氧 基] 苯 基] -N,N,3-三 甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 呋 喃 -2- 磺 酰 胺	0.001	523.1
330		(1R,3R)-1-[4-[1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷 -3- 基] 氧 基 苯 基] -3- 甲 基 -2- 甲 基 磺 酰 基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 呋 喃	0.002	472.2
331		3-[3-[3,5- 二 氟 -4- [(1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 - 丙 基) -3- 甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b] 呋 喃 -1- 基] 苯 氧 基] 氮 雜 環 丁 烷 -1- 基] 環 丁 醇	0.000236	514.2

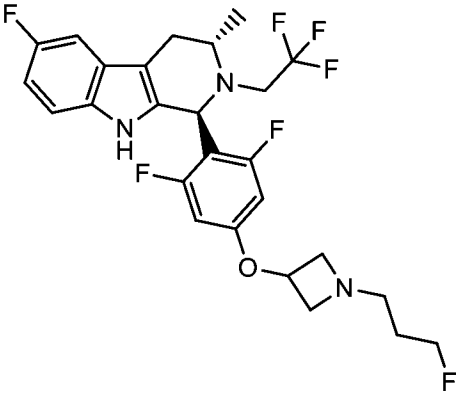
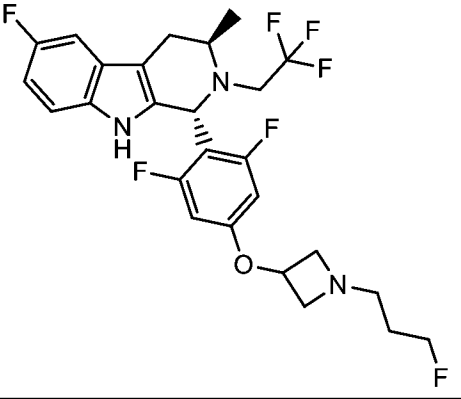
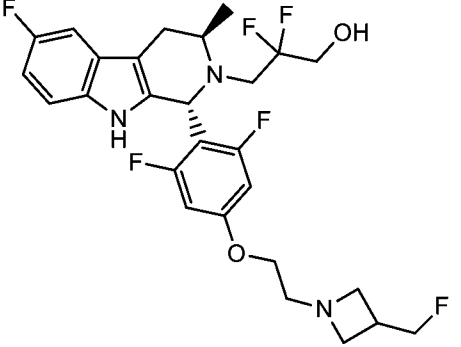
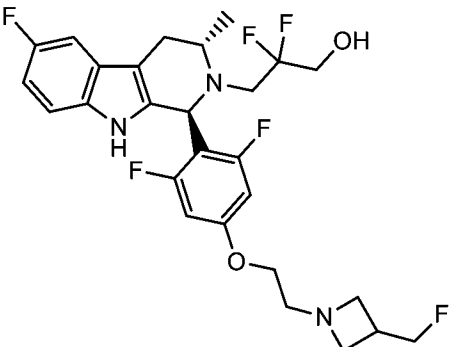
332		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-((氟甲基)氮雜環丁烷- 1-基)乙氧基)苯基)-2- ((S)- 異丙基亞磺醯 基)-3-甲基-2,3,4,9-四 氫-1H-吡啶并[3,4-b] 吲哚	0.008	484.2
333		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-((氟甲基)氮雜環丁烷- 1-基)乙氧基)苯基)-2- ((R)- 異丙基亞磺醯 基)-3-甲基-2,3,4,9-四 氫-1H-吡啶并[3,4-b] 吲哚	0.048	484.2
334		(1S,3s)-3-(3-(3,5-二氟 -4-((1R,3R)-2-(2- 氟 - 2-甲基丙基)-3-甲基- 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶 并[3,4-b]吲哚-1-基) 苯氧基)氮雜環丁烷- 1-基)環丁醇	0.00013	514.2
335		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[1-(5- 氟 戊 基)氮雜 環丁烷-3-基]氧基-苯 基]-2-(2-氟-2-甲基-丙 基)-3-甲基-1,3,4,9-四 氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000442	532.3
336		(1R,3R)-1-[3,5- 二 氟 - 4-[1-(3- 氟 丙 基)氮雜 環丁烷-3-基]氧基-苯 基]-2-(2-氟-2-甲基-丙 基)-3-甲基-1,3,4,9-四 氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000263	504.3

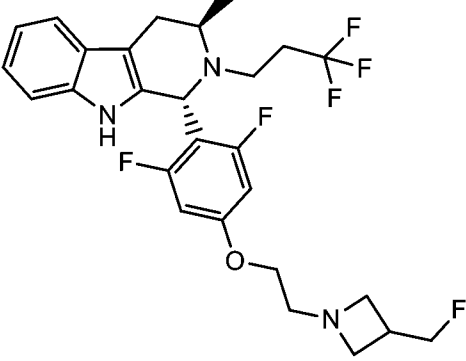
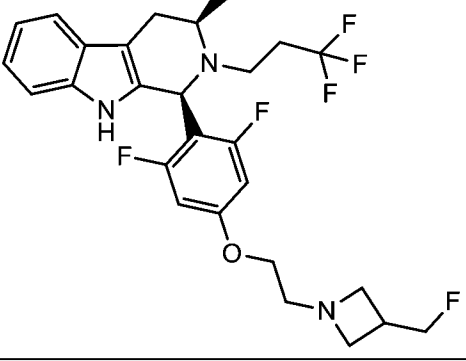
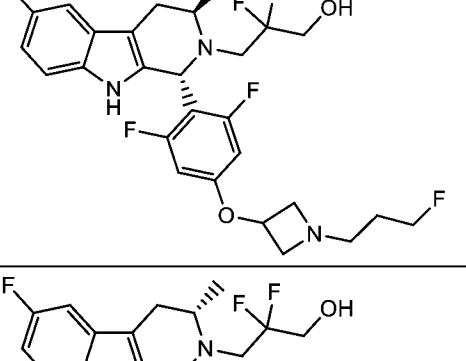
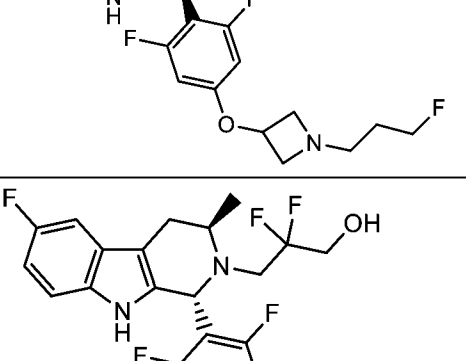
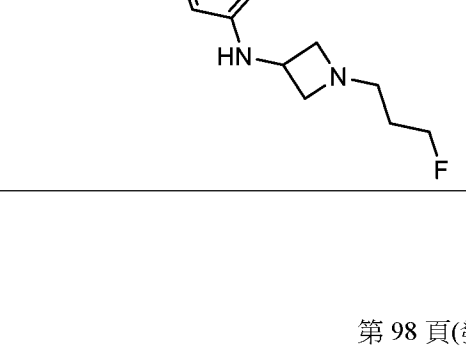
337		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[1-(4- 氟 丁 基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000387	518.3
338		(1R,3R)-1-[3,5- 二 氟 - 4-[1-(5- 氟 戊 基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.001	532.2
339		(1R,3R)-1-[2,5- 二 氟 - 4-[1-(3- 氟 丙 基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚	0.001	504.2
340		3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟-4-[[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]胺基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基]-2,2-二氟-丙-1-醇	0.000203	523.2
341		3-[(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙基胺基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基]-2,2-二氟-丙-1-醇	0.000348	545.2

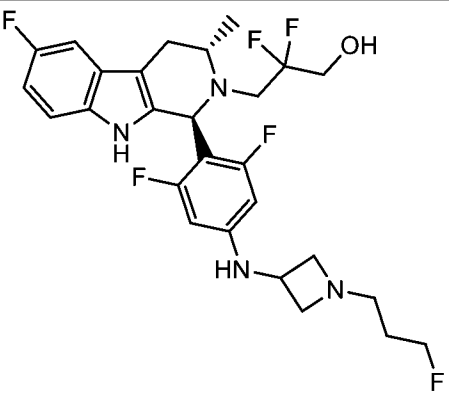
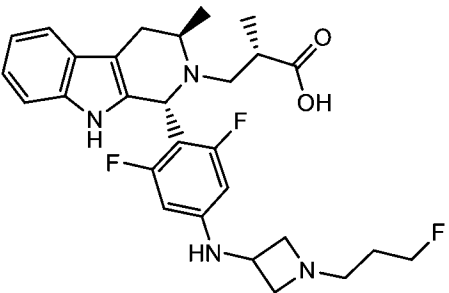
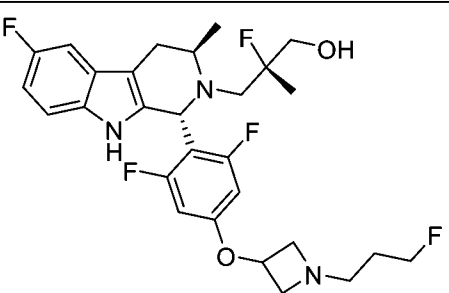
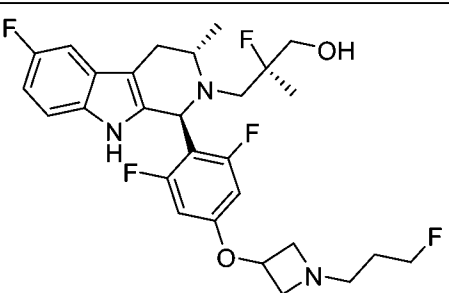
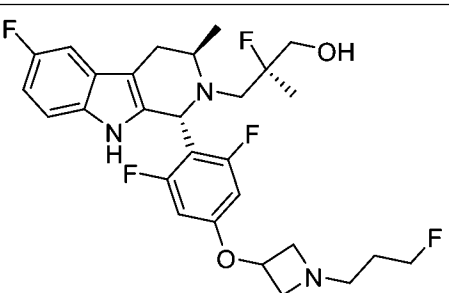
342		(1S,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-1-(5-((1-(3- 氟丙基)氮雜環丁烷- 3-基)氧基)吡嗪-2- 基)-3-甲基-2,3,4,9-四 氫-1H-吡啶并[3,4-b] 吡啶	0.000619	470.3
343		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-(3-氟丙基)-3-甲 基氮雜環丁烷-3-基) 氧基)苯基)-2-(2-氟-2- 甲基丙基)-3-甲基- 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶 并[3,4-b]吡啶	0.0002	518.3
344		2-[(1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲基-丙基)-3-甲基- 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b]吡啶-1-基]-5- [1-(3-氟丙基)氮雜環 丁烷-3-基]氧基-苯腈	0.000347	493.3
345		4-((1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲基丙基)-3-甲基- 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶 并[3,4-b]吡啶-1-基)- 1-(3-(3-(氟甲基)氮雜 環丁烷-1-基)丙基)吡 啶-2(1H)-酮	0.0123	483.3
346		[4-[(1R,3R)-2-(2- 氟 - 2-甲基-丙基)-3-甲基- 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b]吡啶-1-基]苯 基]-[1-(3-氟丙基)氮 雜環丁烷-3-基]甲酮	0.000399	480.2

347		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]呟啉-2-基)-2-甲基丙醯胺	0.014	515.3
348		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]呟啉-2-基)-2-甲基丙酸	0.001	516.2
349		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]呟啉-2-基)-2-甲基丙酸	0.00203	515.2
350		3-[1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]呟啉-2-基]-2-甲基-丙酸	0.014	516.2
351		3-[1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]呟啉-2-基]-2-甲基-丙酸	0.033	516.2

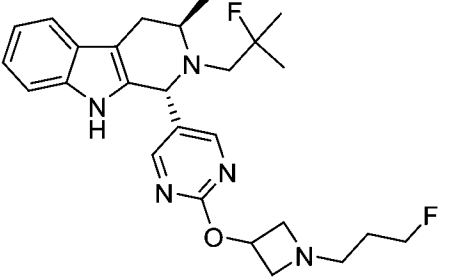
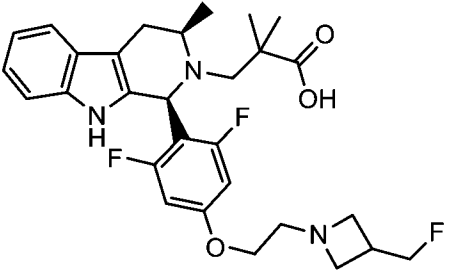
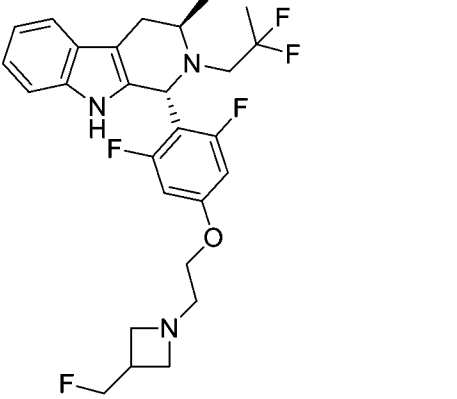
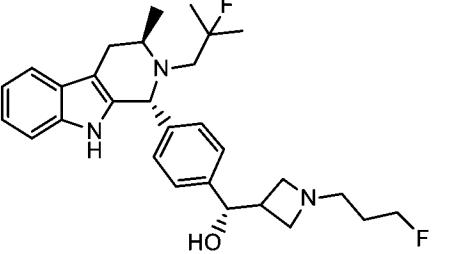
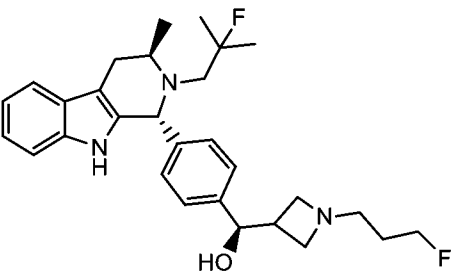
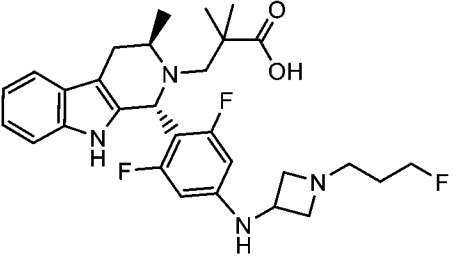
352		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000685	519.3
353		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000033	519.3
354		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]胺基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基]-2-甲基-丙酸	0.001	514.2
355		(1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-6-氟-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.0292	530.2
356		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-6-氟-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000509	530.2

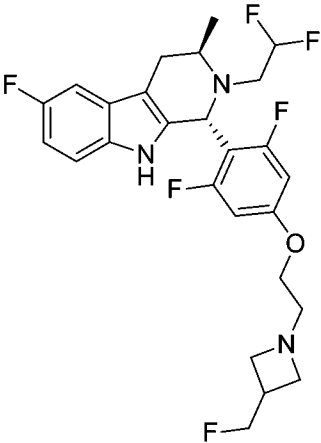
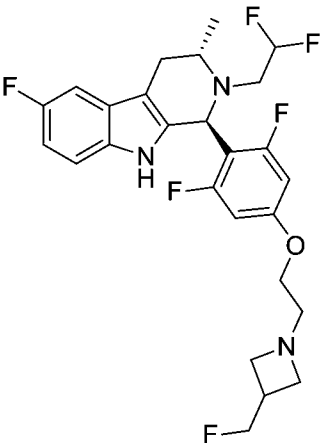
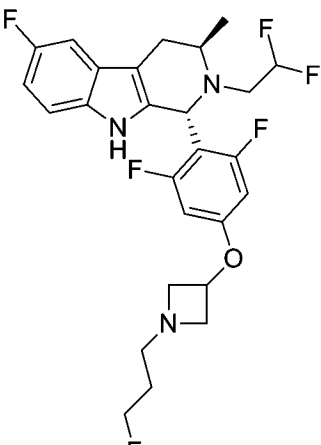
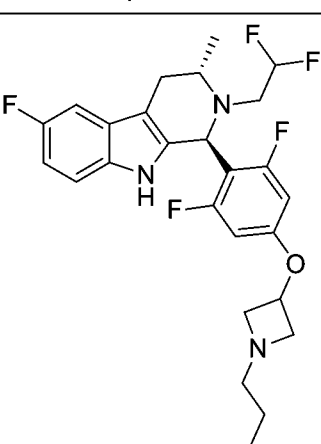
357		(1S,3S)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-(3- 氟 丙 基)氮 雜 環 丁 烷-3-基)氧 基)苯 基)-6- 氟 -3- 甲 基 -2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)- 2,3,4,9-四 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b]吲 哚	0.0261	529.5
358		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-(3- 氟 丙 基)氮 雜 環 丁 烷-3-基)氧 基)苯 基)-6- 氟 -3- 甲 基 -2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)- 2,3,4,9-四 氫 -1H-吡 啶 并 [3,4-b]吲 哚	0.000417	529.5
359		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基)氮 雜 環 丁 烷-1-基)乙 氧 基)苯 基)-6- 氟 -3-甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 -2H- 吡 啶 并 [3,4-b]吲 哚 -2-基)-2,2-二 氟 丙 -1-醇	0.000552	541.5
360		3-((1S,3S)-1-(2,6- 二 氟 -4-(2-(3-(氟 甲 基)氮 雜 環 丁 烷-1-基)乙 氧 基)苯 基)-6- 氟 -3-甲 基 -1,3,4,9- 四 氫 -2H- 吡 啶 并 [3,4-b]吲 哚 -2-基)-2,2-二 氟 丙 -1-醇	0.009	541.5

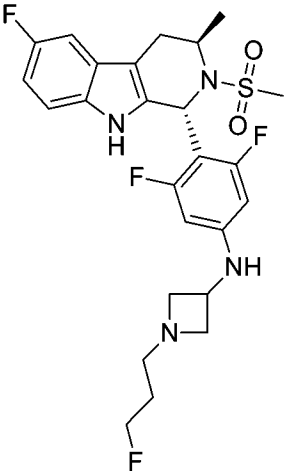
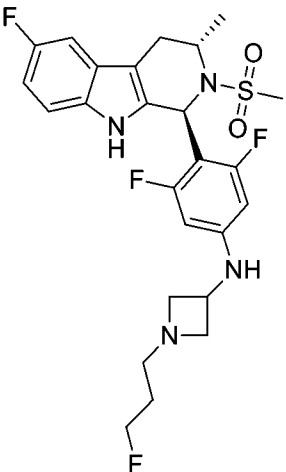
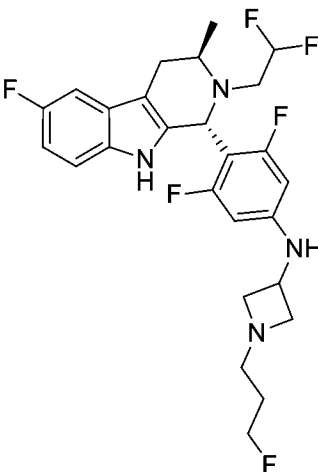
361		(1R,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3- 甲 基 -2-(3,3,3- 三 氟 丙 基)-1,3,4,9- 四 氢 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	0.003	525.5
362		(1S,3R)-1-[2,6- 二 氟 - 4-[2-[3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3- 甲 基 -2-(3,3,3- 三 氟 丙 基)-1,3,4,9- 四 氢 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶	>0.1	526.2
363		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-6- 氟 -3- 甲 基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000166	542.1
364		3-((1S,3S)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-6- 氟 -3- 甲 基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.009	542.1
365		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)胺基)苯基)-6- 氟 -3- 甲 基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000233	563.2

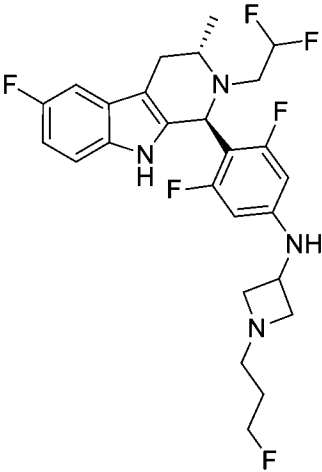
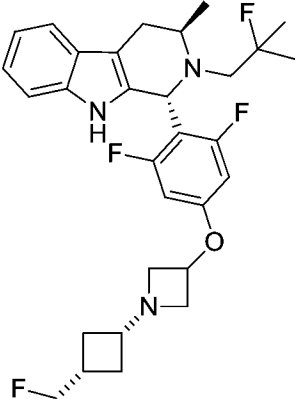
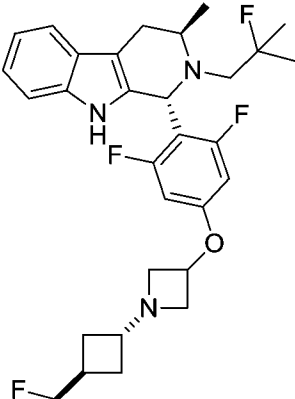
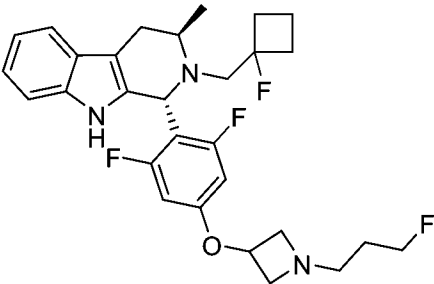
366		3-((1S,3S)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 雜環丁烷-3-基)胺基) 苯基)-6- 氟 -3- 甲基 - 1,3,4,9-四氫-2H-吡啶 并[3,4-b]呟啉-2-基)- 2,2-二氟丙-1-醇	0.004	563.2
367		(2S)-3-[(1R,3R)-1- [2,6- 二 氟 -4-[[1-(3- 氟 丙基)氮雜環丁烷-3- 基]胺基]苯基]-3-甲基 -1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4-b]呟啉-2-基]-2- 甲基-丙酸	0.008	515.3
368		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 雜環丁烷-3-基)氧基) 苯基)-6- 氟 -3- 甲基 - 1,3,4,9-四氫-2H-吡啶 并[3,4-b]呟啉-2-基)- 2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000546	538.3
369		3-((1S,3S)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 雜環丁烷-3-基)氧基) 苯基)-6- 氟 -3- 甲基 - 1,3,4,9-四氫-2H-吡啶 并[3,4-b]呟啉-2-基)- 2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.024	538.3
370		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 雜環丁烷-3-基)氧基) 苯基)-6- 氟 -3- 甲基 - 1,3,4,9-四氫-2H-吡啶 并[3,4-b]呟啉-2-基)- 2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000203	538.3

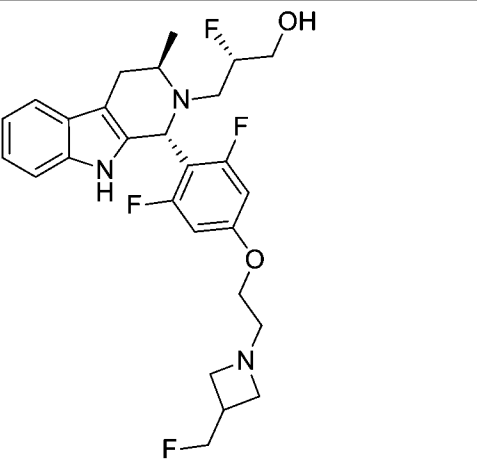
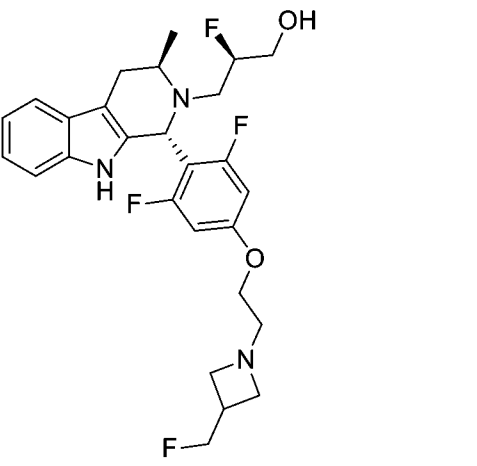
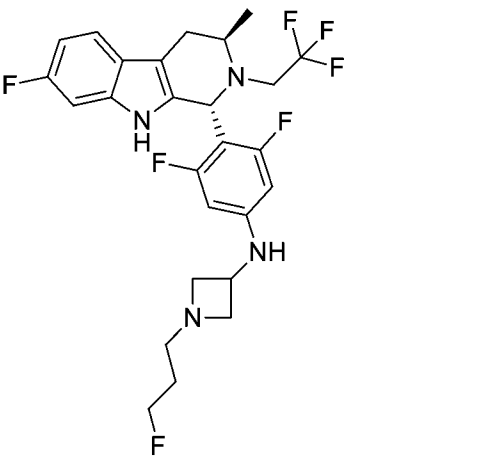
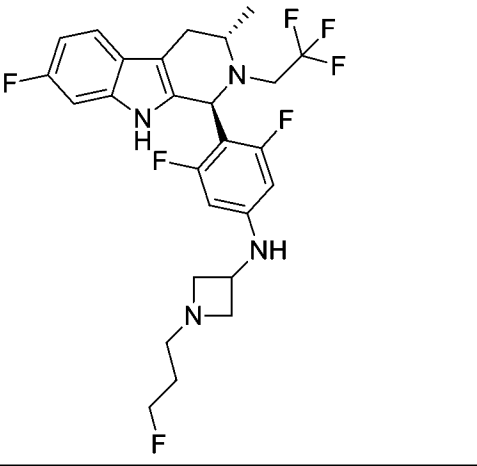
371		3-((1S,3S)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-6- 氟-3- 甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]呋喃-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.009	538.3
372		N-(3,5- 二 氟 -4-((1R,3R)-6-氟-3-甲基-2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺	0.000198	529.2
373		N-(3,5- 二 氟 -4-((1S,3S)-6-氟-3-甲基-2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺	0.018	529.2
374		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3- 甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]呋喃-2-基)-2,2-二甲基丙酸	0.00155	530.3
375		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3- 氟 丙 基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氢 -2H- 吡 啶 并 [3,4-b] 呋 喃 -2-基)甲基)-3,3,3- 三 氟 丙-1-醇	0.000764	556.2
376		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3- 氟 丙 基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9- 四 氢 -2H- 吡 啶 并 [3,4-b] 呋 喃 -2-基)甲基)-3,3,3- 三 氟 丙-1-醇	0.001	556.2

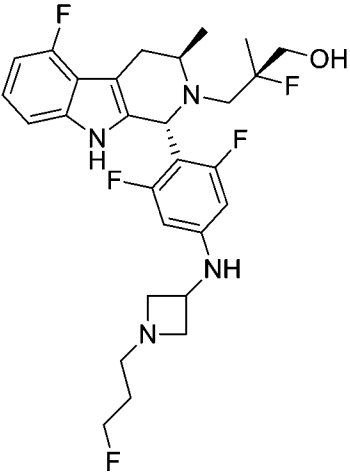
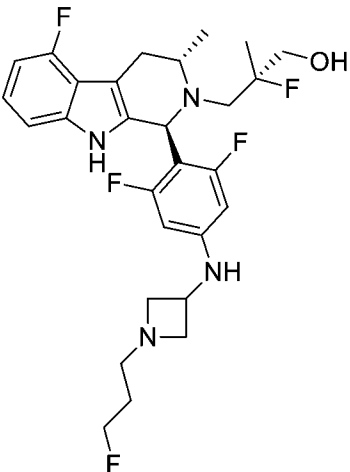
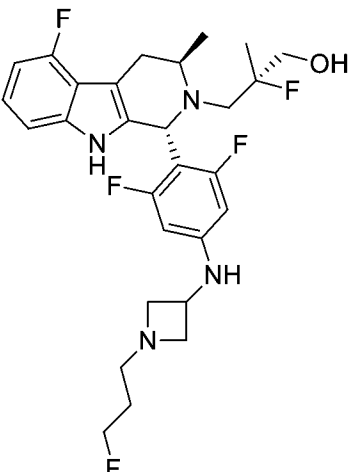
377		(1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基)-1-(2-((1-(3- 氟丙基)氮雜環丁烷- 3-基)氧基)嘧啶-5- 基)-3-甲基-2,3,4,9-四 氫-1H-吡啶并[3,4-b] 吡咯	0.0005	470.3
378		3-[(1S,3R)-1-[2,6- 二 氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮 雜環丁烷-1-基]乙氧 基]苯基]-3-甲基- 1,3,4,9-四氫吡啶并 [3,4-b]吡咯-2-基]-2,2- 二甲基-丙酸	0.028	530.3
379		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(2-(3-(氟甲基)氮雜 環丁烷-1-基)乙氧基) 苯基)-2-(2,2- 二 氟 丙 基)-3-甲基-2,3,4,9-四 氫-1H-吡啶并[3,4- <i>b</i>] 吡咯	0.00028	508.2
380		(S)-4-((1R,3R)-2-(2- 氟-2-甲基丙基)-3-甲 基-2,3,4,9-四氫-1H- 吡啶并[3,4-b]吡咯-1- 基)苯基)(1-(3- 氟 丙 基)氮雜環丁烷-3-基) 甲醇	0.000188	482.3
381		(R)-4-((1R,3R)-2-(2- 氟-2-甲基丙基)-3-甲 基-2,3,4,9-四氫-1H- 吡啶并[3,4-b]吡咯-1- 基)苯基)(1-(3- 氟 丙 基)氮雜環丁烷-3-基) 甲醇	0.000605	482.3
382		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 雜環丁烷-3-基)胺基) 苯基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氫-2H-吡啶并[3,4- b]吡咯-2-基)-2,2- 二 甲基-丙酸	0.00101	528.2

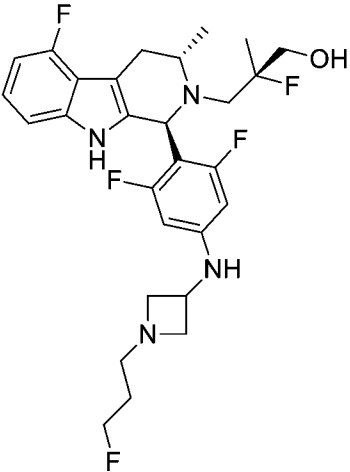
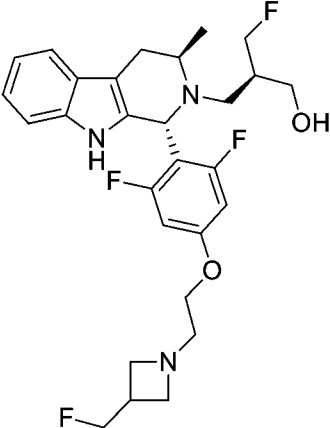
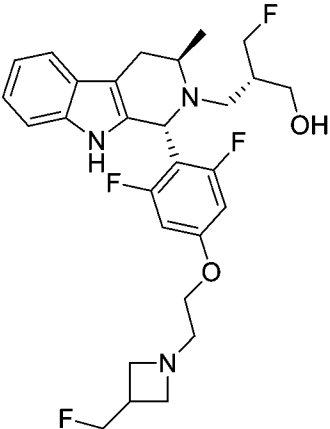
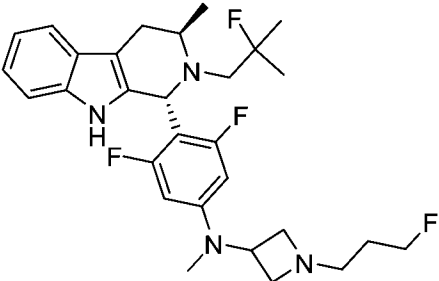
383		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚	0.00028	512.2
384		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚	0.029	512.2
385		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚	0.000074	512.2
386		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚	0.023	512.2

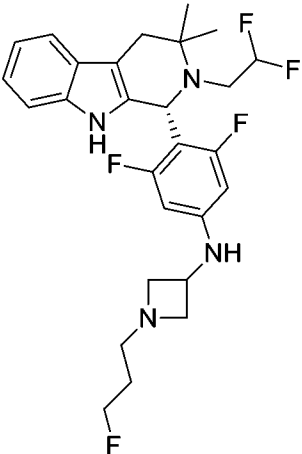
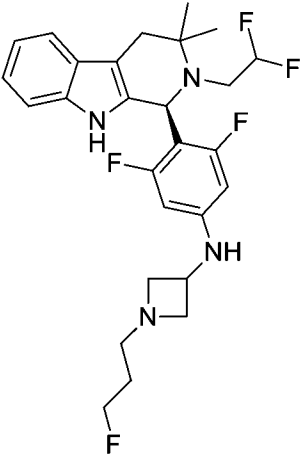
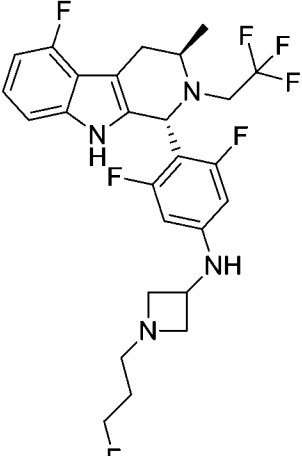
387		<i>N</i> -(3,5- 二 氟 -4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-6-氟-3-甲基-2-(甲 基 磺 酰 基)-2,3,4,9-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺	0.000149	525.2
388		<i>N</i> -(3,5- 二 氟 -4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-6-氟-3-甲基-2-(甲 基 磺 酰 基)-2,3,4,9-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺	0.019	525.2
389		<i>N</i> -(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2,2-二氟乙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9- 四 氢 -1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺	0.000056	511.2

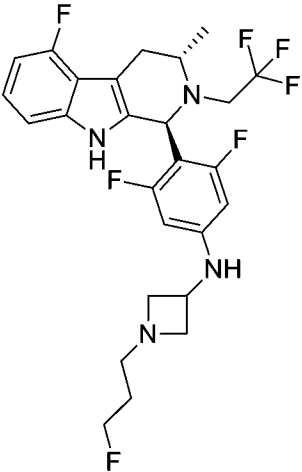
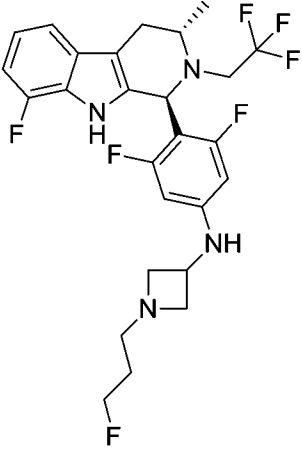
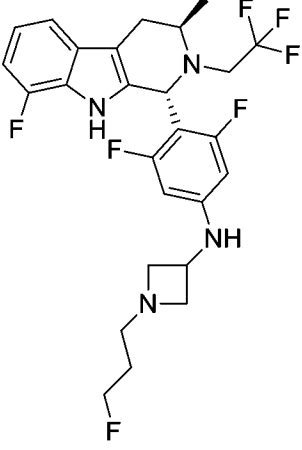
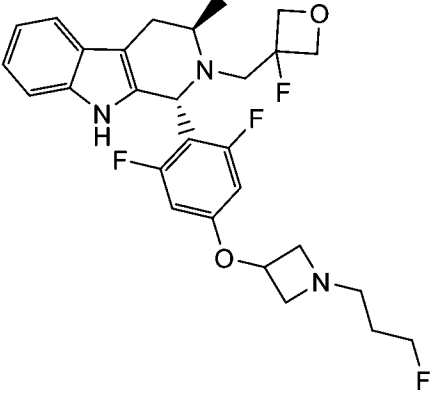
390		<i>N</i> -(4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-(2,2-二氟乙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺	0.0097	511.2
391		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-順-(3-(氟甲基)環丁基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚	0.00015	530.3
392		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-反-(3-(氟甲基)環丁基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚	0.00044	530.3
393		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-((1-氟環丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚	0.000142	516.3

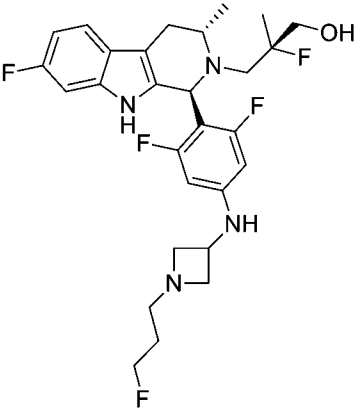
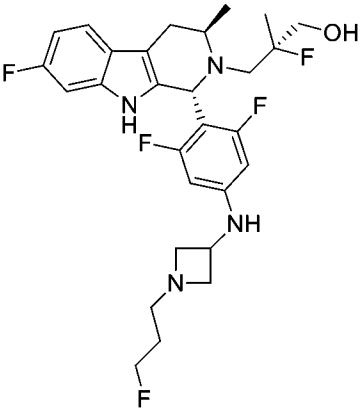
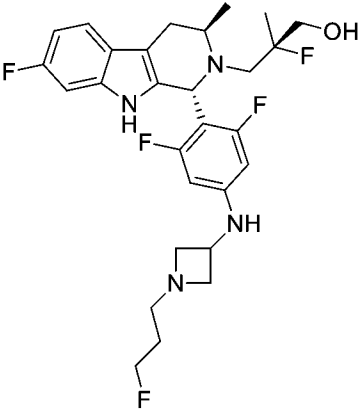
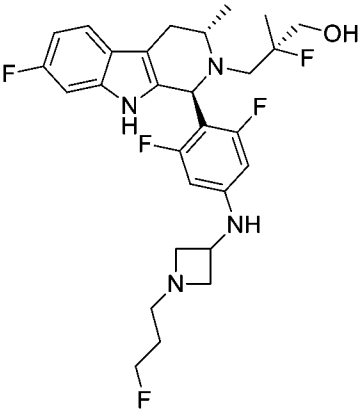
394		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡咯-2(9 <i>H</i>)-基)-2-氟丙-1-醇	0.00023	506.2
395		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡咯-2(9 <i>H</i>)-基)-2-氟丙-1-醇	0.000053	506.2
396		<i>N</i> -(3,5- 二 氟 -4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-氟-3-甲基-2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡咯-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺	0.00011	529.2
397		<i>N</i> -(3,5- 二 氟 -4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-7-氟-3-甲基-2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡咯-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺	0.033	529.2

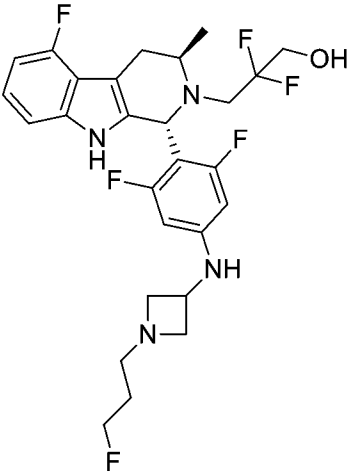
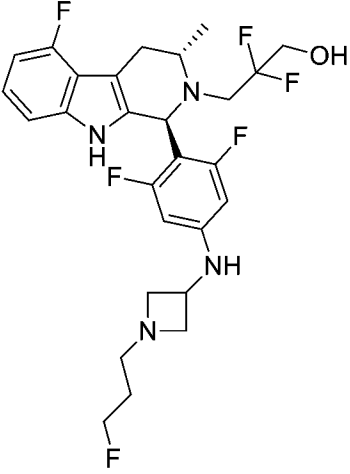
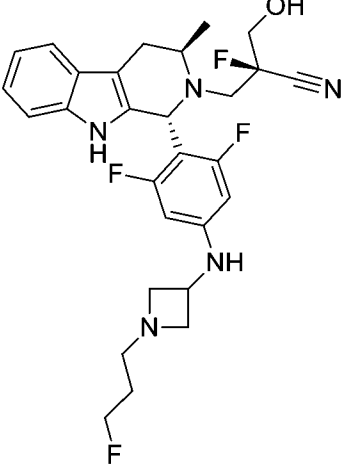
398		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-5-氟-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>] 呔 啉 -2(9 <i>H</i>)-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.00011	537.3
399		(<i>R</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-5-氟-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>] 呔 啉 -2(9 <i>H</i>)-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.0011	537.3
400		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-5-氟-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>] 呔 啉 -2(9 <i>H</i>)-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000023	537.3

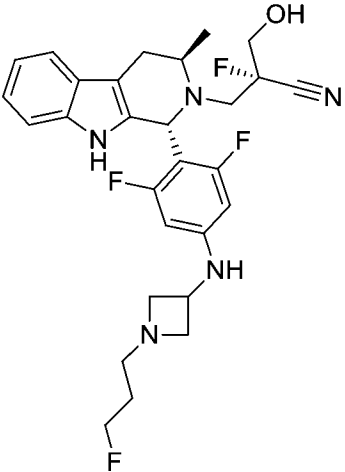
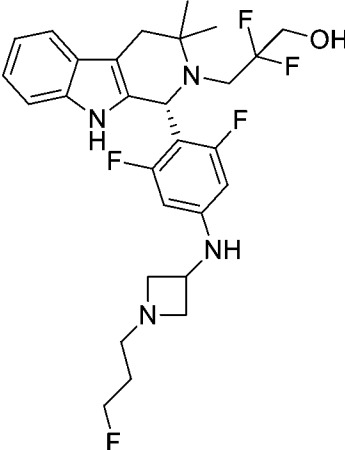
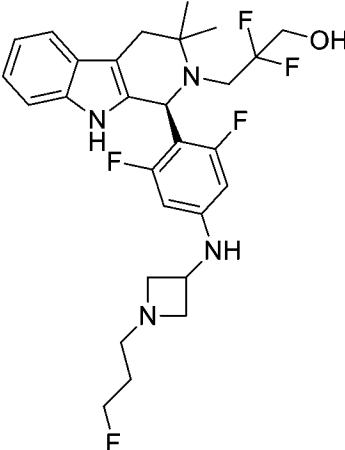
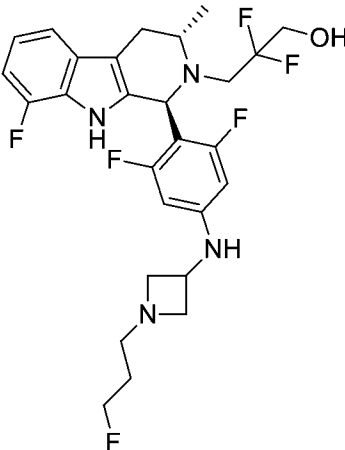
401		(<i>S</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-5-氟-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-2(9 <i>H</i>)-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.0024	537.3
402		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-2(9 <i>H</i>)-基)-2-(氟甲基)丙-1-醇	0.000032	520.3
403		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-2(9 <i>H</i>)-基)-2-(氟甲基)丙-1-醇	0.00013	520.3
404		N-(3,5-二氟-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)-N-甲基氮雜環丁烷-3-胺	0.000745	517.3

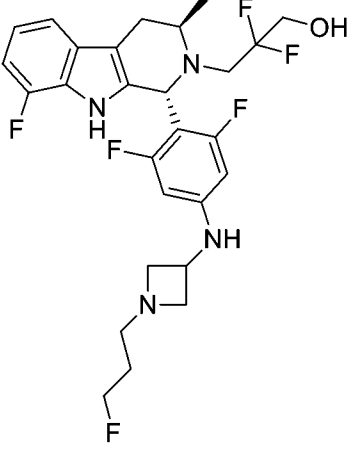
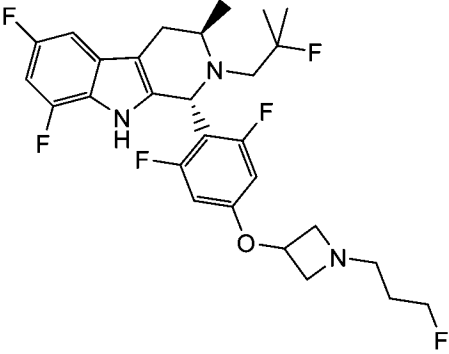
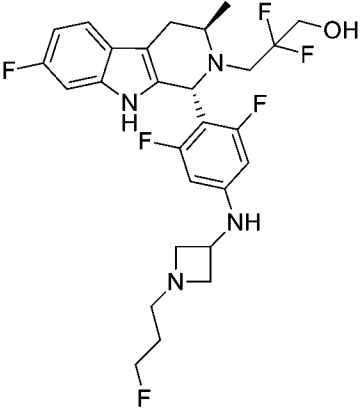
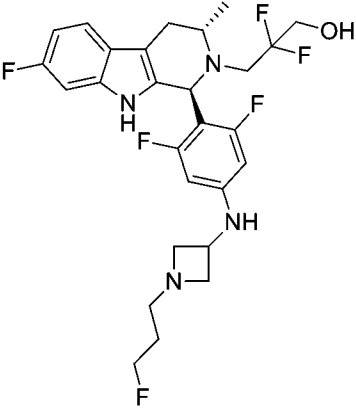
405		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(2-(2,2- 二 氟 乙 基)-3,3- 二 甲 基 -2,3,4,9-四 氫-1 <i>H</i> -吡 啶 并[3,4- <i>b</i>]吲 哚-1-基)-3,5- 二 氟 苯 基)-1-(3- 氟 丙 基)氮 雜 環 丁 烷-3-胺	0.00023	517.3
406		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(2-(2,2- 二 氟 乙 基)-3,3- 二 甲 基 -2,3,4,9-四 氫-1 <i>H</i> -吡 啶 并[3,4- <i>b</i>]吲 哚-1-基)-3,5- 二 氟 苯 基)-1-(3- 氟 丙 基)氮 雜 環 丁 烷-3-胺	0.0018	507.3
407		<i>N</i> -(3,5- 二 氟 -4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5-氟-3-甲基-2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-2,3,4,9-四 氫-1 <i>H</i> -吡 啶 并[3,4- <i>b</i>]吲 哚-1-基) 苯 基)-1-(3- 氟 丙 基)氮 雜 環 丁 烷-3-胺	0.00012	529.2

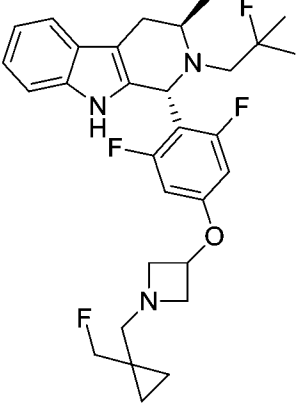
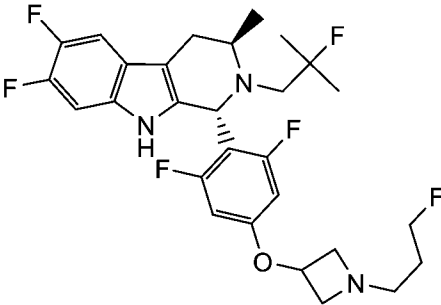
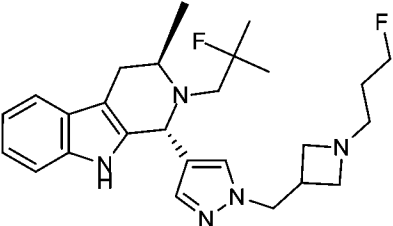
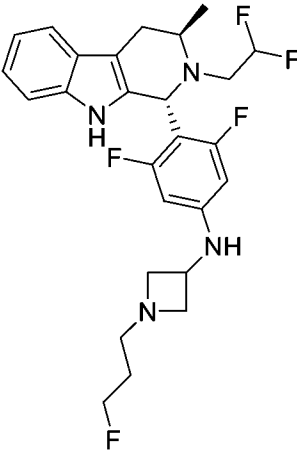
408		<i>N</i> -(3,5- 二 氟 -4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-5-氟-3-甲基-2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺	0.0063	529.2
409		<i>N</i> -(3,5- 二 氟 -4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-8-氟-3-甲基-2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺	0.026	529.2
410		<i>N</i> -(3,5- 二 氟 -4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-8-氟-3-甲基-2-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺	0.00012	529.2
411		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6- 二 氟 -4-(1-(3- 氟 丙 基)氮雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-2-((3-氟氧雜環丁烷-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9- 四 氫 -1 <i>H</i> - 吡 啶 并 [3,4- <i>b</i>] 吲 哚	0.00007	518.3

412		(<i>S</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基) 氮雜環丁烷-3-基)胺 基)苯基)-7-氟-3-甲基 -3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并 [3,4- <i>b</i>] 吡 啶 -2(9 <i>H</i>)- 基)-2-氟-2-甲基丙-1- 醇	0.0013	537.3
413		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基) 氮雜環丁烷-3-基)胺 基)苯基)-7-氟-3-甲基 -3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并 [3,4- <i>b</i>] 吡 啶 -2(9 <i>H</i>)- 基)-2-氟-2-甲基丙-1- 醇	0.000018	537.3
414		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基) 氮雜環丁烷-3-基)胺 基)苯基)-7-氟-3-甲基 -3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并 [3,4- <i>b</i>] 吡 啶 -2(9 <i>H</i>)- 基)-2-氟-2-甲基丙-1- 醇	0.00012	537.3
415		(<i>R</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基) 氮雜環丁烷-3-基)胺 基)苯基)-7-氟-3-甲基 -3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并 [3,4- <i>b</i>] 吡 啶 -2(9 <i>H</i>)- 基)-2-氟-2-甲基丙-1- 醇	0.0095	537.3

416		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 杂环丁烷-3-基)胺基) 苯基)-5- 氟 -3- 甲基- 3,4- 二氢-1 <i>H</i> -吡啶并 [3,4- <i>b</i>] 吡 啶 -2(9 <i>H</i>)- 基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000024	541.2
417		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-二氟 -4-((1-(3-氟丙基)氮 杂环丁烷-3-基)胺基)苯 基)-5- 氟 -3- 甲基-3,4- 二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-2(9 <i>H</i>)-基)-2,2- 二氟丙-1-醇	0.0033	541.2
418		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙基) 氮杂环丁烷-3-基)胺 基)苯基)-3-甲基-3,4- 二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-2(9 <i>H</i>)- 基)-2- 氟-2-(羟基甲基)丙腈	0.000033	530.3

419		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-2(9 <i>H</i>)-基)-2-氟-2-(羥基甲基)丙腈	0.000026	530.3
420		(<i>R</i>)-3-(1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-2(9 <i>H</i>)-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000117	537.3
421		(<i>S</i>)-3-(1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-2(9 <i>H</i>)-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000146	537.3
422		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-2(9 <i>H</i>)-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.0371	541.2

423		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 雜環丁烷-3-基)胺基) 苯基)-8- 氟 -3- 甲基- 3,4- 二氫-1 <i>H</i> -吡啶并 [3,4- <i>b</i>] 吲 哚 -2(9 <i>H</i>)- 基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000089	541.2
424		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(1-(3- 氟 丙 基)氮 雜 環 丁 烷-3-基氧基)苯 基)-6,8-二氟-2-(2-氟- 2-甲基丙基)-3-甲基- 2,3,4,9-四氫-1 <i>H</i> -吡 啶 并[3,4- <i>b</i>]吲哚	0.0005	540.3
425		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6- 二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮 雜環丁烷-3-基)胺基) 苯基)-7- 氟 -3- 甲基- 3,4- 二氫-1 <i>H</i> -吡啶并 [3,4- <i>b</i>] 吲 哚 -2(9 <i>H</i>)- 基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000021	541.3
426		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-二氟 -4-((1-(3-氟丙基)氮 雜 環 丁 烷-3-基)胺基)苯 基)-7- 氟 -3- 甲基-3,4- 二氫-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吲哚-2(9 <i>H</i>)-基)-2,2- 二氟丙-1-醇	0.00638	541.2

427		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-((1-((1-(氟 甲 基) 環 丙 基) 甲 基) 氮 雜 環 丁 烷 -3- 基) 氧 基) 苯 基) - 2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基) - 3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 - 1H- 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚	0.000278	530.3
428		(1R,3R)-1-(2,6- 二 氟 - 4-(1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷 -3- 基 氧 基) 苯 基) -6,7- 二 氟 -2-(2- 氟 - 2- 甲 基 丙 基) -3- 甲 基 - 2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚	0.0007	540.3
429		(1R,3R)-2-(2- 氟 -2- 甲 基 丙 基) -1-(1-((1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷 -3- 基) 甲 基) -1H- 吡 啶 -4- 基) -3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氫 -1H- 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚	0.00099	456.3
430		N-[4-[(1R,3R)-2-(2,2- 二 氟 乙 基) -3- 甲 基 - 1,3,4,9- 四 氫 吡 啶 并 [3,4- b] 吲 哚 -1- 基] -3,5- 二 氟 - 苯 基] -1-(3- 氟 丙 基) 氮 雜 環 丁 烷 -3- 胺	0.000065	493.2

式I化合物之投與

本發明化合物可藉由對於欲治療之病狀適當的任何途徑投與。適合途徑包括經口、非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內及硬膜外)、經皮、經直腸、經鼻、經表面(包括經頰及舌

下)、經陰道、腹膜內、肺內及鼻內。對於局部免疫抑制性治療，化合物可藉由病灶內投與來投與，包括灌注或者使移植物與抑制劑在移植前接觸。應瞭解，較佳途徑可隨例如接受者之病狀而變化。若化合物經口投與，則其可與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑一起調配成丸劑、膠囊、錠劑等。若化合物非經腸投與，則其可如下詳述與醫藥學上可接受之非經腸媒劑一起調配且調配成單位劑量可注射形式。

治療人類患者之劑量可在約10 mg至約1000 mg式I化合物範圍內。典型劑量可為約100 mg至約300 mg化合物。劑量可視藥物動力學及藥效動力學特性(包括化合物之吸收、分佈、代謝及分泌)而定為一天投與一次(QID)、每天兩次(BID)或更頻繁。另外，毒性因素可影響劑量及投藥方案。在經口投與時，丸劑、膠囊或錠劑可每天攝取或以較低頻率攝取指定時段。方案可重複多個治療循環。

用式I化合物治療之方法

本發明之式I化合物適用於治療如下人類或動物，其患有由異常細胞生長、與USP7相關之功能或性能引起的疾病或病症，諸如免疫病症、心血管疾病、病毒感染、發炎、代謝/內分泌病症或神經病症，因此可藉由包含向其投與如上文所定義之本發明化合物的方法治療。患有癌症之人類或動物患者亦可藉由包含向其投與如上文所定義之本發明化合物的方法治療。從而患者之病狀可改良或改善。

本發明之方法亦包括治療如下癌症，其選自乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睪丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃癌、皮膚癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮樣癌瘤、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌瘤、肺腺癌、

骨癌、結腸癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲狀腺癌、濾泡癌瘤、未分化癌瘤、乳頭狀癌瘤、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌瘤、肝癌瘤及膽道癌、腎臟癌瘤、胰腺癌、骨髓病症、淋巴瘤、毛細胞癌、頰腔癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、小腸癌、結腸-直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦癌及中樞神經系統癌症、霍奇金氏病(Hodgkin's)、白血病、支氣管癌、甲狀腺癌、肝癌及肝內膽管癌、肝細胞癌、胃癌、神經膠質瘤/神經膠母細胞瘤、子宮內膜癌、黑色素瘤、腎癌及腎盂癌、膀胱癌、子宮體癌、子宮頸癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性白血病、慢性淋巴性白血病(CLL)、骨髓白血病、口腔及咽癌、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、黑色素瘤及絨毛狀結腸腺瘤。

醫藥調配物

為使用用於治療性處理包括人類之哺乳動物的本發明化合物，通常根據標準醫藥實踐將其調配成醫藥組合物。根據本發明之此態樣，提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

藉由混合本發明之化合物與載劑、稀釋劑或賦形劑來製備典型調配物。適合載劑、稀釋劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知且包括以下材料，諸如碳水化合物、蠟、水溶性或膨脹性聚合物、親水性或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水及其類似物。所用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將視施用本發明化合物之方式及目的而定。溶劑一般基於欲向哺乳動物投與之熟習此項技術者公認安全(GRAS)的溶劑選擇。一般而言，安全溶劑為無毒水性溶劑，諸如水及可溶於水或可混

溶於水之其他無毒溶劑。適合水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及用以提供藥物(亦即本發明化合物或其醫藥組合物)之精緻呈現或輔助製造醫藥產品(亦即藥物)的其他已知添加劑。

調配物可使用習知溶解及混合程序製備。舉例而言，在一或多種上述賦形劑存在下，將主體原料藥(亦即本發明化合物或化合物之穩定化形式(例如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物))溶解於適合溶劑中。本發明化合物通常調配成醫藥劑型以提供可容易控制之劑量的藥物且使患者能夠順應處方方案。

可視所使用之藥物投與方法而定，以多種方法封裝用於施用之醫藥組合物(或調配物)。一般而言，供分配用之物品包括其中存放有適當形式之醫藥調配物之容器。適合容器為熟習此項技術者所熟知且包括諸如瓶子(塑膠及玻璃)、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬筒及其類似物之材料。容器亦可包括防干擾裝配以防止輕易獲取封裝之內含物。另外，容器上附有描述容器內含物之標籤。標籤亦可包括適當警告。

本發明化合物之醫藥調配物可經製備以用於各種途徑及投藥類型。舉例而言，具有所要純度之式I化合物可視情況與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑或穩定劑(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 第16版, Osol, A.編)混合成凍乾調配物、研磨粉末或水溶液形式。調配可藉由在環境溫度下在適當pH值下且在所要純度下與生理學上可接受之載劑(亦即在所用劑量及濃度下對接受者無毒

之載劑)一起混合進行。調配之pH值主要取決於化合物之特定用法及濃度，但可在約3至約8範圍內。在pH 5之乙酸鹽緩衝液中調配為適合實施例。

化合物通常可以固體組合物、凍乾調配物或水溶液形式儲存。

本發明之醫藥組合物以與優良醫學實踐一致之方式(亦即量、濃度、時程、過程、媒劑及投藥途徑)調配、給與及投與。在此情形中考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑傳遞位點、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知的其他因素。欲投與化合物之「治療有效量」藉由此類考慮因素調節且為改善或治療過度增生性病徵所必需之最小量。

作為一般建議，非經腸投與之抑制劑每劑的初始醫藥學上有效量在約0.01-100毫克/公斤範圍內，亦即每天約0.1至20毫克/公斤患者體重範圍內，其中所用化合物之典型初始範圍為0.3至15毫克/公斤/天。

可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒性，且包括緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨、苜索氯銨；酚醇、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及

其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。活性藥學成分亦可包埋於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(例如分別為羥基甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、膠狀藥物傳遞系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此類技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences第16版, Osol, A.編(1980)中。

可製備式I化合物之持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有式I化合物之固體疏水性聚合物的半透性基質，該等基質為成型物品形式，例如膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚丙交脂(US 3773919)、L-麩胺酸與 γ -乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解乙烯-乙酸乙烯酯、諸如LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及亮丙立德乙酸鹽構成之可注射微球體)之可降解乳酸-乙醇酸共聚物及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

調配物包括適於本文中詳述之投與途徑者。調配物可適宜地以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。技術及配方一般見於Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。此類方法包括使活性成分與構成一或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密結合且隨後必要時使產物成形來製備調配

物。

適用於經口投與之式I化合物之調配物可製備為離散單元，諸如丸劑、膠囊、扁囊劑或錠劑，其各含有預定量之式I化合物。壓縮錠劑可藉由在適合機器中壓縮自由流動形式之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合的活性成分(諸如粉末或顆粒)而製備。可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀活性成分之混合物來製備模製錠劑。錠劑可視情況經包覆或刻痕且視情況經調配以提供活性成分自其緩慢或控制釋放。可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊(例如明膠膠囊)、糊漿或酏劑以用於經口用途。可根據製備醫藥組合物之技術中已知的任何方法製備欲用於口服用途的式I化合物之調配物，且此類組合物可含有一或多種試劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供可口製劑。含有與適用於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合的活性成分之錠劑為可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可不包覆包衣或可藉由已知技術(包括微囊封)包覆包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸附，從而經較長時間段提供持續作用。舉例而言，可單獨或與蠟一起使用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之時間延遲材料。

為治療眼睛或其他外部組織(例如口腔及皮膚)，較佳以含有例如0.075至20% w/w之量的活性成分之表面軟膏或乳膏形式施用調配物。

當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基劑一起使用。替代地，活性成分可與水包油乳膏基劑一起調配成乳膏。必要時，乳膏基劑之水相可包括多元醇，亦即具有兩個或兩個以上羥基之醇，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。表面調配物宜包括提高活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或滲透之化合物。此類經皮穿透增強劑之實例包括二甲亞砷及相關類似物。本發明之乳液的油相可由已知成分以已知方式構成。在相可僅包含乳化劑時，其宜包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪與油之混合物。較佳地，親水性乳化劑與充當穩定劑之親脂性乳化劑一起包括在內。亦較佳包括油與脂肪。在存在或不存在穩定劑下，乳化劑一起構成所謂乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂乳化軟膏基劑，其形成乳膏調配物之油狀分散相。適用於本發明之調配物的乳化劑及乳液穩定劑包括Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。

式I化合物之水性懸浮液含有與適於製備水性懸浮液之賦形劑混合的活性材料。此類賦形劑包括懸浮劑，諸如羧基甲基纖維素鈉、交聯羧基纖維素、普維酮(povidone)、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、膠狀黃耆及阿拉伯膠；及分散或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七仲乙氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸之偏酯及己糖醇酐之縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙

酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

式I化合物之醫藥組合物可為無菌可注射製劑形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用上文已描述之彼等適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液；或製備成凍乾粉末。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用者為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油可常用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸同樣可用於製備可注射劑。

可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成分的量將視所治療之主體及特定投藥模式而變化。舉例而言，欲用於向人類經口投與之時間釋放調配物可含有約1至1000 mg活性材料與適當且適宜量之載劑材料的混配物，該量可在總組合物之約5%至約95% (重量:重量)範圍內變化。醫藥組合物可經製備以提供可易於量測之量以便投與。舉例而言，欲用於靜脈內輸注之水溶液每毫升溶液可含有約3 µg至500 µg活性成分，以便可在約30 mL/hr之速率下進行適合體積之輸注。

適於非經腸投與之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。

適用於向眼睛表面投與之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑中，尤其用於活性成分之水性溶劑中。活性成

分較佳以約0.5% w/w至20% w/w，例如約0.5% w/w至10% w/w，例如約1.5% w/w之濃度存在於此類調配物中。

適用於在口腔中表面投與之調配物包括在調味基劑(一般為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)中包含活性成分的口含錠；在惰性基劑(諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分之片劑；及在適合液體載劑中包含活性成分的漱口劑。

用於經直腸投與之調配物可以具有適合基劑(包含例如可可脂或水楊酸酯)之栓劑形式呈現。

適用於肺內或經鼻投與之調配物的粒度例如在0.1微米至500微米範圍內(包括0.1微米至500微米範圍內以諸如0.5微米、1微米、30微米、35微米等微米數遞增之粒度)，其藉由經鼻腔快速吸入或藉由經口吸入從而到達肺泡小囊來投與。適合調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適用於以氣溶膠或乾燥粉末形式投與之調配物可根據習知方法製備且可與其他治療劑一起傳遞，該等治療劑諸如迄今為止用於治療或預防下述病症的化合物。

適用於經陰道投與之調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物形式呈現，除了含有活性成分以外，其亦含有諸如此項技術中已知為適當之載劑。

調配物可封裝於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可儲存在經冷凍乾燥(凍乾)之條件下，其僅需要在臨使用之前添加無菌液體載劑(例如水)以供注射。可自上文所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。較佳單位劑量調配物為含有如上文中所述之日劑量或單位日子劑量或其適當部分之活性成

分者。

本發明進一步提供獸醫學組合物，其包含至少一種上述活性成分以及用於其之獸醫學載劑。獸醫學載劑為適用於投與組合物之目的的材料且可為固體、液體或氣體材料，其另外為惰性的或在獸醫學領域中可接受且與活性成分相容。此等獸醫學組合物可以非經腸、經口或藉由任何其他適宜途徑投與。

組合療法

式I化合物可單獨或與其他治療劑組合用於治療本文所述之疾病或病症，諸如發炎或過度增生性病症(例如癌症)。在某些實施例中，式I化合物與具有消炎或抗過度增生特性或適用於治療發炎、免疫反應病症或過度增生性病症(例如癌症)的另一第二治療性化合物一起組合於醫藥組合調配物或組合療法形式之給藥方案中。另一治療劑可為Bcl-2抑制劑、JAK抑制劑、PI3K抑制劑、mTOR抑制劑、消炎劑、免疫調節劑、化學治療劑、細胞凋亡增強劑、親神經因子、治療心血管疾病之藥劑、治療肝病之藥劑、抗病毒劑、治療血液病症之藥劑、治療糖尿病之藥劑及治療免疫缺乏病症之藥劑。第二治療劑可為NSAID消炎劑。第二治療劑可為化學治療劑。醫藥組合調配物或給藥方案之第二化合物較佳具有對式I化合物之補充活性，使得其不會不利地彼此影響。此類化合物適合以有效用於所欲目的之量存在於組合中。在一個實施例中，本發明之組合物包含式I化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥與諸如NSAID之治療劑的組合。

組合療法可以同時或依序方案投與。當依序投與時，該組合可

分兩次或兩次以上投藥投與。組合投與包括使用各別調配物或單一醫藥調配物共投與及以任一次序連續投與，其中較佳存在兩種(或所有)活性劑同時發揮其生物活性之時段。

以上共投與藥劑中之任一者的適合劑量為當前所用劑量且可由於新鑑別藥劑及其他治療劑或療法之組合作用(協同作用)而降低。

組合療法可提供「協同作用」且證明「協同性」，亦即當活性成分一起使用時所達成之作用大於由分別使用化合物所產生之作用的總和。協同作用可在活性成分如下時獲得：(1)於組合單位劑量調配物中同時共調配及投與或傳遞；(2)以各別調配物形式交替或同時傳遞；或(3)一些其他方案。當以交替療法傳遞時，在依序投與或傳遞化合物，例如藉由用各別注射器進行不同注射、藉由各別丸劑或膠囊或利用各別輸注時，可獲得協同作用。一般而言，在交替療法期間，依序(亦即連續)投與有效劑量之各活性成分，而在組合療法中，一起投與有效劑量之兩種或兩種以上活性成分。

在療法之一特定實施例中，式I化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥可與其他治療劑、激素或抗體藥劑(諸如本文所述之藥劑)組合以及與外科療法及放射療法組合。因此，本發明之組合療法包含投與至少一種式I化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥，及使用至少一種其他癌症治療方法。式I化合物及其他醫藥活性治療劑之量及相對投與時序經選擇以達成所要組合治療作用。

在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組

合使用：芳香酶抑制劑、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑、CDK 4/6抑制劑、HER-2抑制劑、EGFR抑制劑、PD-1抑制劑、聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、組蛋白去乙醯基酶(HDAC)抑制劑、HSP90抑制劑、VEGFR抑制劑、AKT抑制劑、化學療法或其任何組合。

在一些實施例中，包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物與選自以下之治療劑組合投與：太平洋紫杉醇、阿那曲唑、依西美坦、環磷醯胺、表柔比星、氟維司群、來曲唑、吉西他濱、曲妥珠單抗 (HERCEPTIN®， Genentech)、曲妥珠單抗恩他新 (KADCYLA®， Genentech)、派非格司亭、非格司亭、他莫昔芬、多西他賽、托瑞米芬、長春瑞濱、卡培他濱及伊沙匹隆。

在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與激素阻斷療法、化學療法、放射療法、單株抗體或其組合組合使用。

激素阻斷療法包括使用阻斷雌激素產生或阻斷雌激素受體之藥劑。在一些實施例中，激素阻斷療法包括使用雌激素受體調節劑及/芳香酶抑制劑。雌激素受體調節劑包括三苯乙烯衍生物(例如他莫昔芬、托瑞米芬、曲洛昔芬、3-羥基他莫昔芬、艾多昔芬、TAT-59 (4-羥基他莫昔芬之磷酸化衍生物)及GW5638 (他莫昔芬之甲酸衍生物))；非類固醇雌激素受體調節劑(例如雷洛昔芬、LY353381 (SERM3)及LY357489)；類固醇雌激素受體調節劑(例如ICI-182,780)。芳香酶抑制劑包括類固醇芳香酶抑制劑及非類固醇芳香酶抑制劑。類固醇芳香酶抑制劑包括(但不限於)該依西美坦。非類固醇芳香酶抑制劑包括(但不限於)阿那曲唑及來曲唑。

在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與CDK 4/6抑制劑組合投與。在一些實施例中，CDK 4/6抑制劑為帕博西里(palbociclib)(PD-0332991)、瑞博西里(ribociclib)(LEE011)或LY283519。在一些實施例中，CDK 4/6抑制劑為LEE011。在一些實施例中，以每天約10 mg至每天約1000 mg之劑量投與瑞博西里(LLEE011)。在一些實施例中，以每天約400 mg、每天約500 mg或每天約600 mg之劑量投與LEE011。在一些實施例中，經口投與該日劑量之LEE011。在一些實施例中，一天經口投與該日劑量之瑞博西里(LLEE011)一次歷時三週，繼而為不投與瑞博西里(LLEE011)之一週停藥期。

在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑組合投與。在一些實施例中，磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑為依維莫司、坦羅莫司、BEZ235(達妥昔布(dactolisib))、BYL719(艾培昔布(alpelisib))、GDC0032(泰尼西布(taselisib))、BKM120(布帕昔布(buparlisib))、BGT226、GDC0068(伊巴替布(ipatasertib))、GDC-0980(阿托昔布(apitolisib))、GDC0941(皮克昔布(pictilisib))、INK128(MLN0128)、INK1117、OSI-027、CC-223、AZD8055、SAR245408、SAR245409、PF04691502、WYE125132、GSK2126458、GSK-2636771、BAY806946、PF-05212384、SF1126、PX866、AMG319、ZSTK474、Cal101(艾德昔布(idelalisib))、PWT33597、CU-906、AZD-2014或CUDC-907。在一些實施例中，磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑為依維莫司。在一些實施例中，以每天約1 mg至每天約20 mg之

劑量投與依維莫司。在一些實施例中，以每天約2.5 mg、每天約5 mg或每天約10 mg之劑量投與依維莫司。在一些實施例中，一天投與該日劑量之依維莫司一次。在一些實施例中，磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑為BKM120 (布帕昔布(buparlisib))。在一些實施例中，以每天約5 mg至每天約500 mg之劑量投與BKM120 (布帕昔布)。在一些實施例中，以每天約50 mg至每天約100 mg之劑量投與BKM120。在一些實施例中，以每天約100 mg之劑量投與BKM120。在一些實施例中，一天投與該日劑量之BKM120一次。在一些實施例中，磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑為BYL719。在一些實施例中，以每天約25 mg至每天約1000 mg之劑量投與BYL719。在一些實施例中，以每天約250 mg或每天約350 mg之劑量投與BYL719。在一些實施例中，一天投與該日劑量之BYL719一次。

式I化合物之代謝物

本文所述之式I之活體內代謝產物亦屬於本發明之範疇。此類產物可例如由所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶促裂解及其類似反應產生。因此，本發明包括式I化合物之代謝物，包括藉由如下方法產生的化合物：其包含使本發明化合物與哺乳動物接觸一段時間以足以產生其代謝產物。

代謝物產物通常藉由以下來鑑別：製備本發明化合物之經放射性標記(例如 ^{14}C 或 ^3H)之同位素，以可偵測劑量(例如大於約0.5 mg/kg)向諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴之動物或向人非經腸投與該同位素，允許充足的時間進行代謝(通常約30秒至30小時)，且自尿液、血液或其他生物樣品分離其轉化產物。此等產物因為其經標記而容易分離

(其他藉由使用能夠結合代謝物中存在之抗原決定基的抗體來分離)。
代謝物結構以習知方式測定，例如藉由MS、LC/MS或NMR分析測定。一般而言，代謝物之分析以與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同的方式進行。代謝物產物只要未另外存在於活體內，即適用於本發明化合物之治療劑量的診斷分析。

製品

在本發明之另一實施例中，提供一種製品或「套組」，其含有適用於治療上述疾病及病症之物質。在一個實施例中，套組包含容器，其包含式I化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥。套組可進一步包含標籤或藥品說明書，其在容器上或與容器結合。術語「藥品說明書」用以指治療產品之商業包裝中通常包括之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投藥、禁忌及/或關於使用此類治療產品之警告的資訊。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡殼包裝等。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。容器可容納有效用於治療病狀之式I化合物或其調配物且可具有無菌進口(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為式I化合物。標籤或藥品說明書指示組合物用於治療所選病狀，諸如癌症。另外，標籤或藥品說明書可指示欲治療之患者為患有諸如過度增生性病變、神經退化、心肥大、疼痛、偏頭痛或神經創傷性疾病或事件之病症的患者。在一個實施例中，標籤或藥品說明書指示包含式I化合物之組合物可用於治療由異常細胞生長引起之病症。標籤或藥品說明書亦可指示組合物可用於治療其他病症。或者或另外，製品可進一步包

含第二容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝劑，諸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)或右旋糖溶液。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言適宜之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

套組可進一步包含投與式I化合物及(若存在)第二醫藥調配物之說明。舉例而言，若套組包含有包含式I化合物之第一組合物及第二醫藥調配物，則套組可進一步包含同時、依序或分別投與有需要之患者第一及第二醫藥組合物的說明。

在另一實施例中，套組適用於傳遞式I化合物之固體經口形式，諸如錠劑或膠囊。此類套組較佳包括多個單位劑量。此類套組可包括使劑量以其所欲用途之次序定向的卡片。此類套組之一實例為「泡殼包裝」。泡殼包裝為包裝工業中所熟知且廣泛用於包裝醫藥單位劑型。必要時，可提供記憶輔助物，例如以數字、字母或其他標記形式或使用指明可投與劑量之治療時程中之天數的日曆插頁。

根據一個實施例，套組可包含(a)第一容器，其中含有式I化合物；及視情況存在之(b)第二容器，其中含有第二醫藥調配物，其中第二醫藥調配物包含具有抗過度增生活性之第二化合物。或者或另外，套組可進一步包含有包含醫藥學上可接受之緩衝劑(諸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液)的第三容器。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言適宜之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

在套組包含式I之組合物及第二治療劑的某些其他實施例中，該套組可包含含有各別組合物的容器，諸如分隔瓶或分隔箔包裝，然

而，各別組合物亦可含於單一未分隔容器內。套組通常包含用於投與各別組分之說明。當各別組分較佳以不同劑型(例如經口及非經腸)投與時、以不同給藥時間間隔投與時或處方醫師需要滴定組合之個別組分時，套組形式為尤其有利的。

式I化合物之製備

式I化合物可藉由如下合成途徑合成，該等合成途徑包括類似於化學技術中熟知、尤其按照本文所含之描述的方法及以下中所述的用於其他雜環之方法：Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, 編輯 Katritzky 及 Rees, Elsevier, 1997, 例如第3卷；Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985)；Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958)；Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990)，其各以引用的方式明確併入。起始材料一般購自諸如 Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI)之商業來源，或易於使用熟習此項技術者熟知之方法製備(例如，藉由以下文獻中一般描述之方法製備：Louis F. Fieser及 Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 第1-23卷, Wiley, New York (1967-2006版)，或 *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl.編, Springer-Verlag, Berlin，包括增刊(亦可經由Beilstein線上資料庫獲得))。

適用於合成式I化合物及所需試劑及中間物的合成化學轉化及保護基法(添加保護基及去除保護基)為此項技術中已知，且包括例如以下文獻中所述的方法：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)；T. W. Greene及 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley and

Sons (1999)；及L. Paquette編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本。

式I化合物可單獨製備或以包含至少2種、例如5至1,000種化合物或10至100種化合物的化合物庫形式製備。式I化合物之庫可藉由組合之『分離及混合』方法或藉由多個平行合成使用溶液相或固相化學法，藉由熟習此項技術者已知之程序來製備。因此，根據本發明之另一態樣，提供一種化合物庫，其包含至少2種化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

實例提供製備式I化合物之例示性方法。熟習此項技術者應瞭解，其他合成途徑可用於合成式I化合物。儘管流程及實例中描繪且論述了特定起始物質及試劑，但其他起始物質及試劑可容易地替代以提供多種衍生物及/或反應條件。另外，藉由所述方法製備的多種例示性化合物可根據本發明使用熟習此項技術者熟知之習知化學方法進一步修飾。

製備式I化合物時，可能需要保護中間物之遠端官能基(例如一級或二級胺)。對此類保護之需要將視遠端官能基之性質及製備方法之條件而不同。適合胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苯甲氧基羰基(CBz)及9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)。熟習此項技術者容易確定對此類保護之需要。關於保護基及其使用之一般描述，參見T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

在製備式I化合物之方法中，宜使反應產物彼此各別及/或使反應產物與起始物質分離。各步驟或一系列步驟之所要產物藉由此項技術

中常見之技術分離及/或純化至所要均勻性程度。通常，此類分離包括多相萃取、自溶劑或溶劑混合物結晶、蒸餾、昇華或層析。層析可包括任何數量之方法，包括例如：反相及正相；尺寸排阻；離子交換；高壓、中壓及低壓液相層析方法及裝置；小規模分析；模擬移動床(SMB)及製備型薄層或厚層層析以及小規模薄層及急驟層析之技術。

另一類別之分離方法包括用如下試劑處理混合物，其經選擇以結合於所要產物、未反應之起始物質、反應副產物或其類似物或使得可以其他方式分離該等物質。此類試劑包括吸附劑或吸收劑，諸如活性碳、分子篩、離子交換介質或其類似物。替代地，在鹼性物質之情形下，該等試劑可為酸，在酸性物質之情形下可為鹼，可為結合試劑，諸如抗體、結合蛋白，選擇性螯合劑，諸如冠醚，液體/液體離子萃取試劑(LIX)或其類似物。分離之適當方法的選擇取決於所涉及物質之性質，諸如在蒸餾及昇華中沸點及分子量，層析中極性官能基之存在或不存在，多相萃取中酸性及鹼性介質中物質之穩定性及其類似性質。

非對映異構體混合物可基於其物理化學差異藉由熟習此項技術者熟知之方法(諸如藉由層析及/或分步結晶法)分離成其個別非對映異構體。對映異構體可藉由以下方法分離：藉由與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應將對映異構混合物轉化成非對映異構混合物，分離非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)成相應之純對映異構體。另外，一些本發明化合物可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基)

且視為本發明之部分。對映異構體亦可藉由使用對掌性HPLC管柱來分離。

實質上不含其立體異構體之單一立體異構體(例如對映異構體)可藉由使用方法(諸如使用光活性解析劑形成非對映異構體)解析外消旋混合物獲得(Eliel, E. 及 Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds,」 John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 ; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本發明之對掌性化合物的外消旋混合物可藉由任何適合方法分離，其包括：(1)與對掌性化合物形成離子性非對映異構鹽且藉由分步結晶或其他方法分離，(2)與對掌性衍生試劑形成非對映異構化合物，分離非對映異構體且轉化為純立體異構體，及(3)在對掌性條件下直接分離實質上純或增濃之立體異構體。參見：「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology,」 Irving W. Wainer編, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

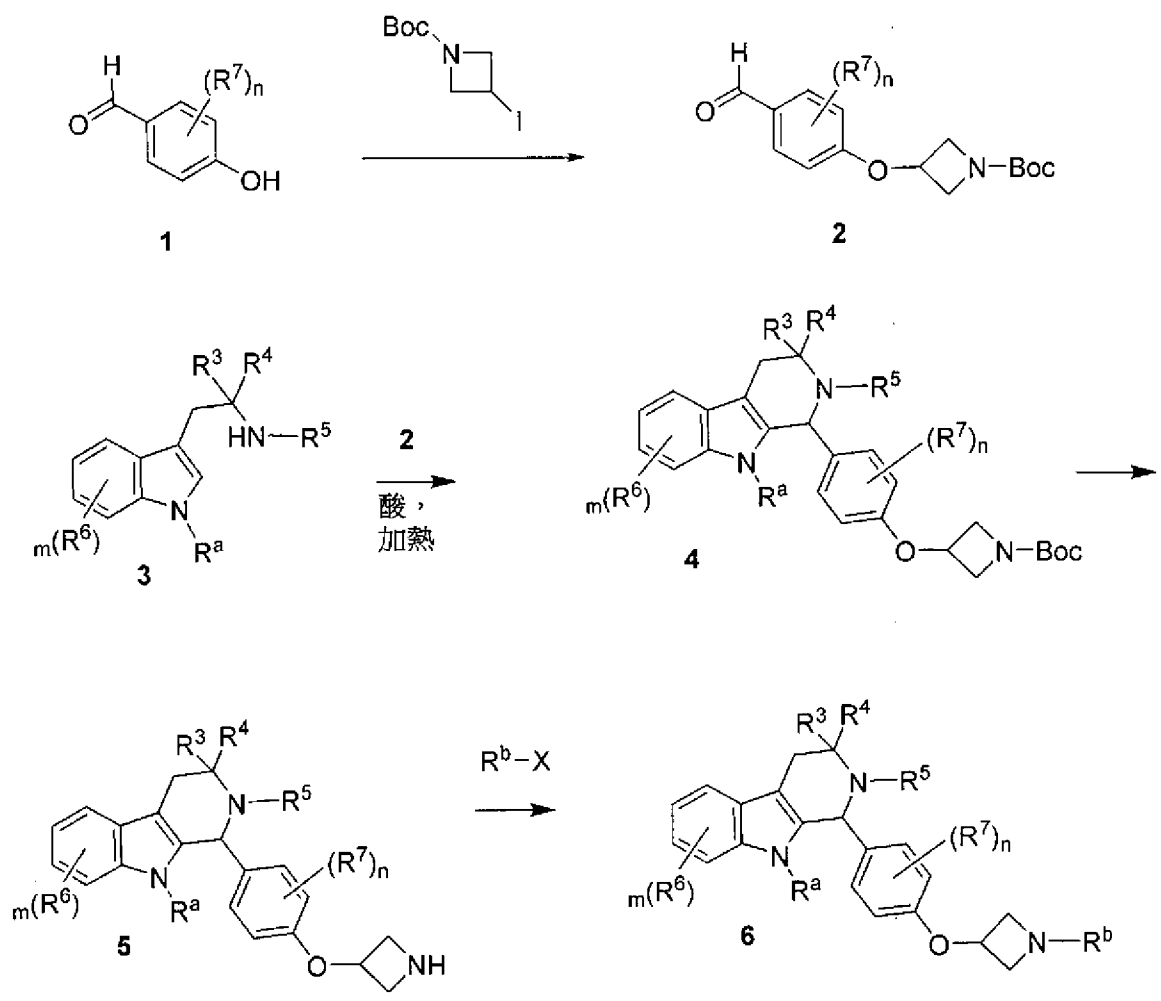
在方法(1)下，非對映異構鹽可藉由對映異構性純對掌性鹼(諸如馬錢子鹼、奎寧、麻黃素、番木鱉鹼、 α -甲基- β -苯基乙胺(安非他明(amphetamine))及其類似物)與具有酸性官能基之不對稱化合物(諸如羧酸及磺酸)反應形成。可藉由分步結晶或離子層析誘導非對映異構鹽分離。為分離胺化合物之光學異構體，添加對掌性羧酸或磺酸(諸如樟腦磺酸、酒石酸、杏仁酸或乳酸)可形成非對映異構鹽。

替代地，藉由方法(2)，使欲解析之物質與對掌性化合物之一種對映異構體反應形成非對映異構對(E.及 Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第322頁)。

可藉由使不對稱化合物與對映異構純對掌性衍生試劑(諸如薄荷基衍生物)反應形成非對映異構化合物，隨後分離非對映異構體且水解，得到純或增濃對映異構體。測定光學純度之方法包括製備外消旋混合物之對掌性酯，諸如薄荷基酯，例如氯甲酸(-)-薄荷酯，在鹼存在下，或莫舍氏酯乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯酯(Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165)，且分析 ^1H NMR光譜中兩種滯轉異構性對映異構體或非對映異構體之存在。滯轉異構化合物之穩定非對映異構體可藉由正相層析及逆相層析遵循分離滯轉異構萘基-異喹啉之方法(WO 96/15111)分離。藉由方法(3)，兩種對映異構體之外消旋混合物可藉由層析使用對掌性固定相分離(「Chiral Liquid Chromatography」(1989) W. J. Lough編, Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378)。可藉由用於辨別其他具有不對稱碳原子之對掌性分子的方法(諸如旋光及圓二色性)來辨別增濃或純化對映異構體。

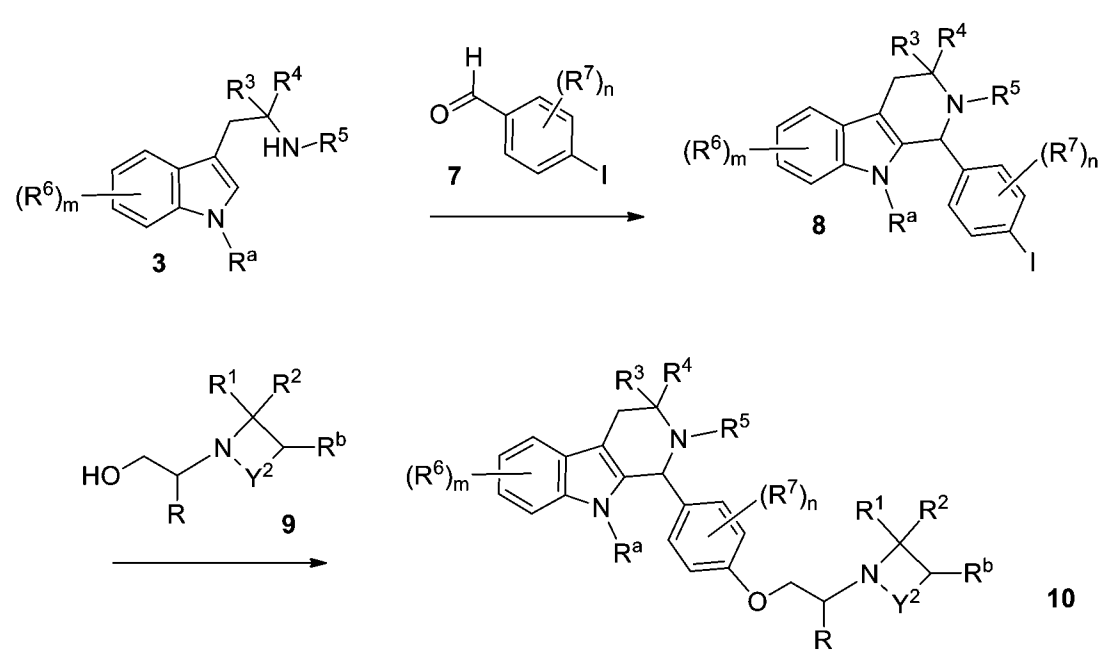
式I化合物可藉由流程1-7之通用程序製備。

流程1：



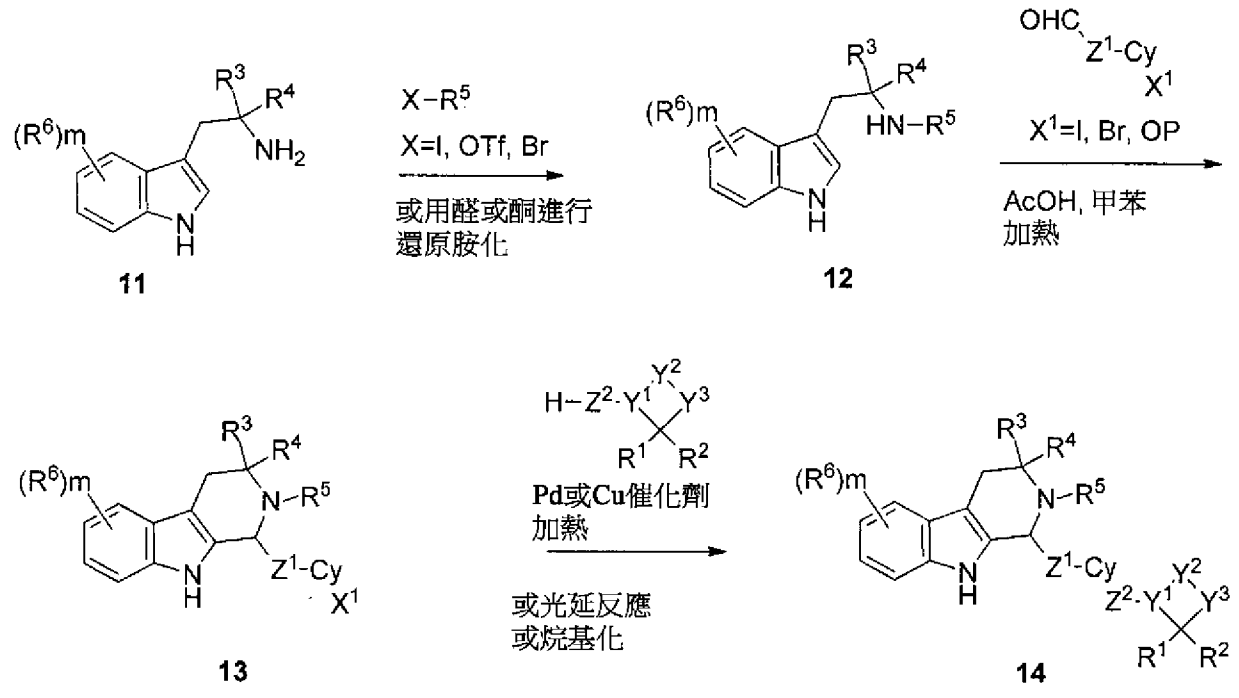
流程1展示對羥基苯甲醛中間物**1**與3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯反應，得到例示性3-(4-甲醯基苯氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯中間物**2**。例示性中間物**1**為2,6-二氟-4-羥基苯甲醛。用雙環胺**3**環化**2**得到三環四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基氮雜環丁烷中間物**4**。將**4**酸性去保護且烷基化**5**，得到三環四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基氮雜環丁烷中間物**6**。

流程2：



流程2展示用雙環胺3環化對碘苯甲醛中間物7 (諸如2,6-二氟-4-碘苯甲醛)，得到三環四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基碘苯基中間物8。8與醇9反應，得到三環四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基中間物10。

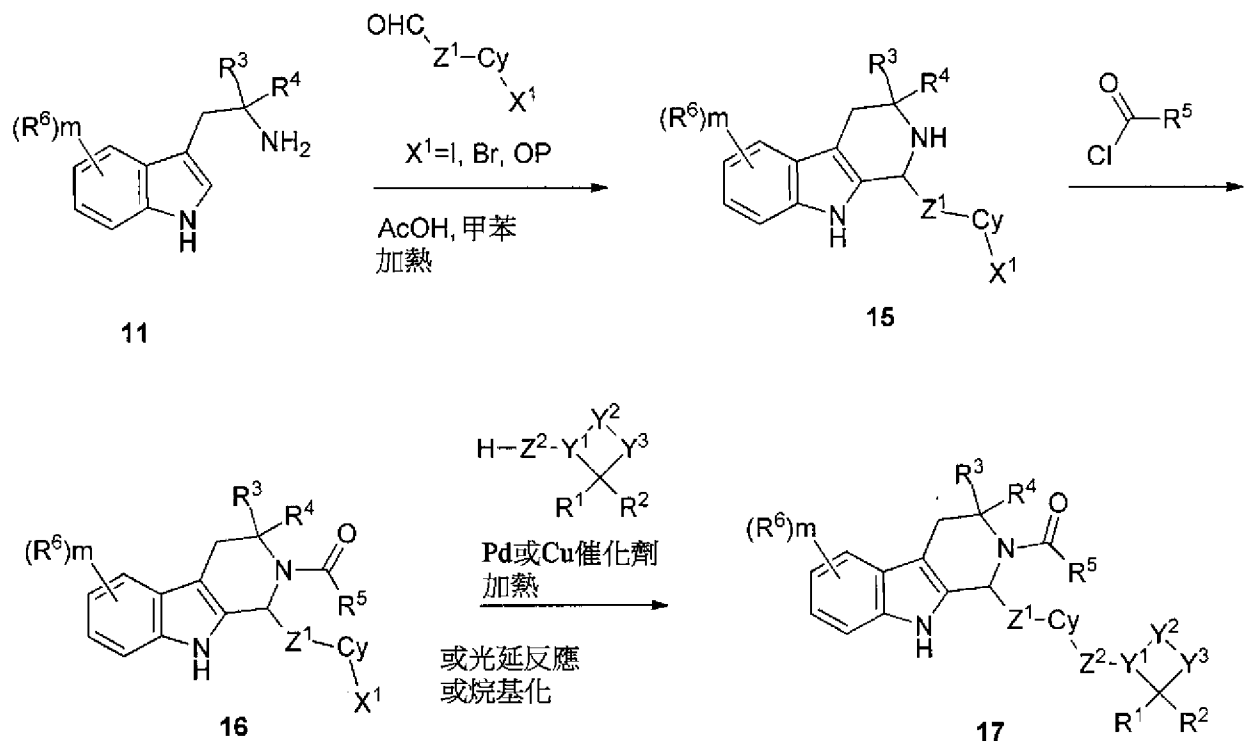
流程3：



流程3展示胺11與烷基化試劑反應，其中離去基可為碘或溴或三氟甲磺酸酯，得到中間物12。替代地，胺11亦可與醛或酮反應，經由還原胺化反應得到中間物12。隨後中間物12與醛縮合得到中間物13。

Cy之X¹基團上的碘或溴可隨後與醇或胺或硫化物或烯烴經由Pd或Cu催化之厄爾曼(Ullman)或布赫瓦爾德(Buchwald)或赫克(Heck)反應偶合，得到目標物**14**。替代地，基團Cy上之經保護酚(OP)可去除保護基，且所得酚可進一步與醇經由光延反應(Mitsunobu reaction)偶合。替代地，酚亦可用碘化物或溴化物或氯化物或三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯烷基化，得到三環四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基中間物**14**。

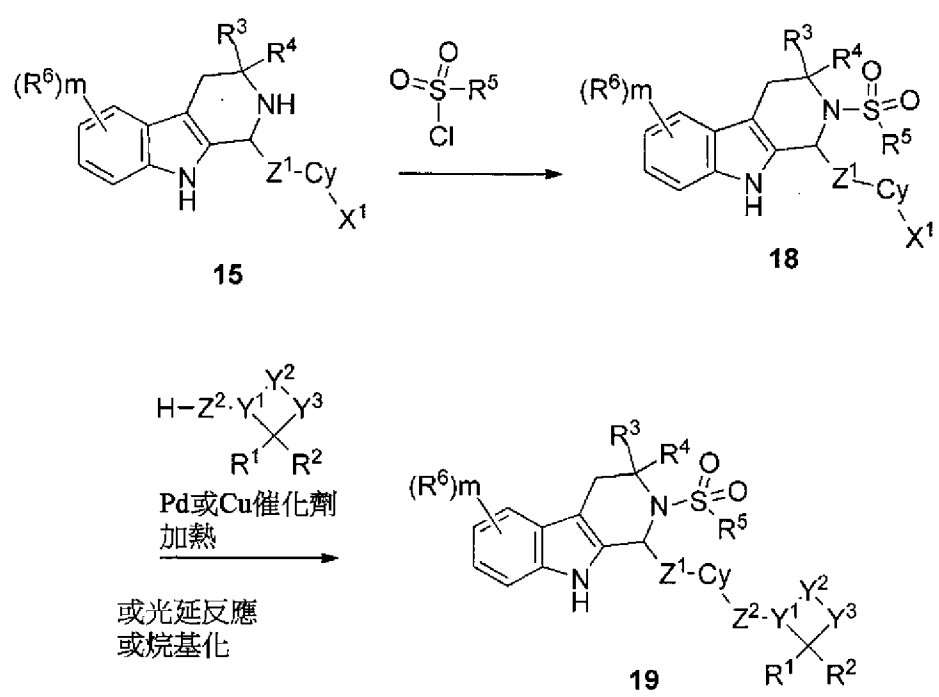
流程4：



流程4展示用醛皮克泰斯賓格勒環化(Pictet-Spengler cyclization)胺**11**，得到中間物**15**，其中X¹為碘或溴。胺**15**與酸氯化物反應得到醯胺**16**。Cy之X¹基團上的碘或溴可隨後與醇或胺或硫化物或烯烴經由Pd或Cu催化之厄爾曼或布赫瓦爾德或赫克反應偶合，得到中間物**17**。替代地，**16**之基團Cy上之經保護酚(OP)可去除保護基，且所得酚可進一步與醇經由光延反應偶合，得到**17**。替代地，酚(OH)可用碘化物、溴化物、氯化物、三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯烷基化，得到三環四

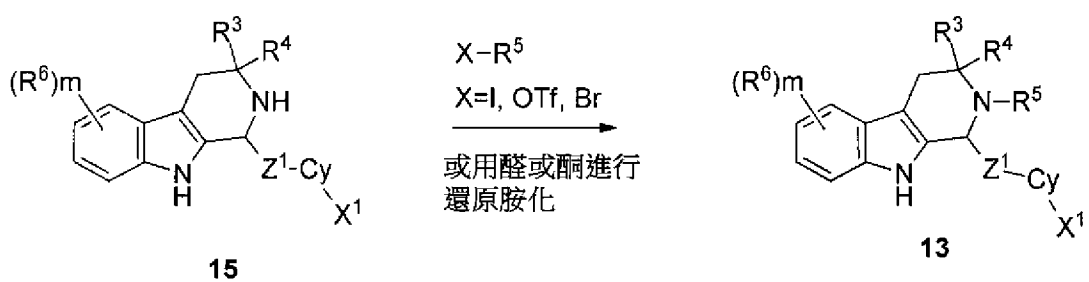
氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基醯胺中間物**17**。

流程5：



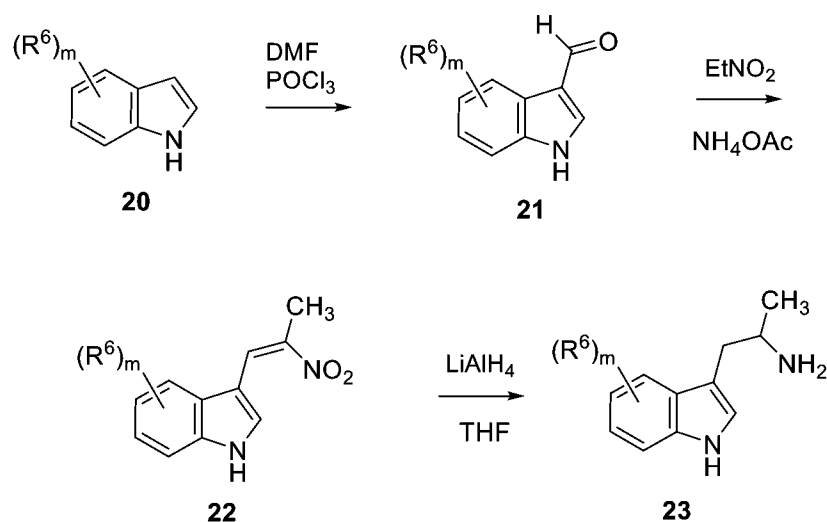
流程5展示胺**15**可與磺醯基氯反應，得到磺醯胺**18**，其可藉由Pd或Cu催化之厄爾曼、布赫瓦爾德或赫克反應或藉由光延或烷基化反應轉化為三環四氫-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基磺醯胺中間物**19**。

流程6：



流程6展示胺**15**可與烷基化劑(R⁵-X)反應，得到中間物**13**。替代地，胺**15**可與醛或酮及還原劑(諸如氰基硼氫化鈉)反應，得到中間物**13**。

流程7

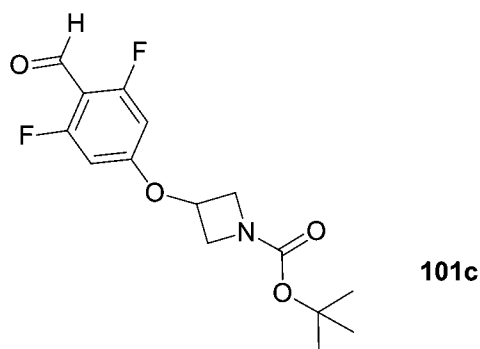


流程7展示色胺**23**之通用合成途徑。經取代之吲哚**20**在維斯邁爾反應條件(Vilsmeier reaction condition)下轉化為醛**21**。醛**21**與硝基乙烷進行醇醛反應，得到化合物**22**。隨後用氫化鋁鋰還原**22**得到色胺**23**。

實例

實例101 (1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**101**

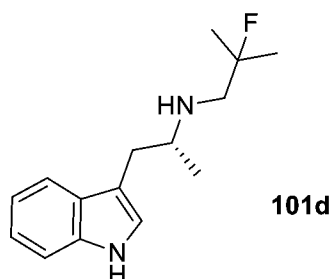
步驟1：3-(3,5-二氟-4-甲醯基-苯氧基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**101c**



在氫氣下向2,6-二氟-4-羥基-苯甲醛**101a** (CAS編號：532967-21-8，600 mg，3.79 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(25 mL)中之溶液中添加

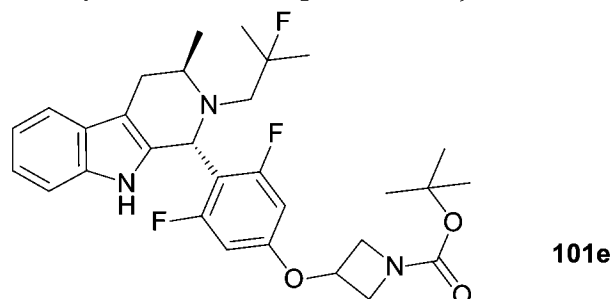
碳酸鉀(3.09 g, 9.48 mmol)及1-Boc-3-碘氮雜環丁烷**101b** (CAS編號：254454-54-1, 2.68 g, 9.48 mmol)。在微波加熱下在150°C下加熱所得混合物1小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，藉由過濾移出固體，用甲苯洗滌濾餅且在真空中濃縮濾液。使殘餘物分配於EtOAc與水之間，分離有機相，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗產物吸附於HMN矽藻土(Isolute®, Biotage)上且藉由矽膠層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯，梯度0%至30%)純化，得到呈黃色油狀之**101c** (1.10 g, 93%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (s, 1H), 6.35 (m, 2H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 1.1, 6.4, 9.8 Hz, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步驟2：(2-氟-2-甲基-丙基)-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-甲基-乙基]-胺**101d**



化合物**101d**根據WO 2014/191726，第78頁製備

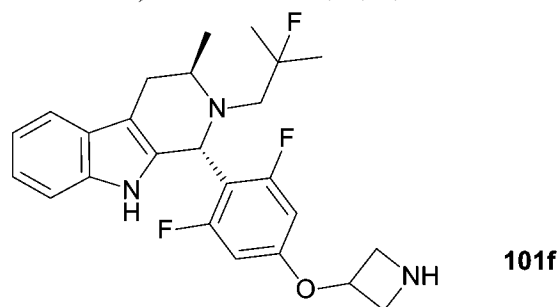
步驟3：3-{3,5-二氟-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]-苯氧基}-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**101e**



在氬氣下向根據WO 2014/191726，第78頁製備之(2-氟-2-甲基-丙

基)-[(R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺**101d** (540 mg, 2.17 mmol) 於甲苯(8 mL)中之溶液中添加3-(3,5-二氟-4-甲醯基-苯氧基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**101c** (818 mg, 2.61 mmol)及乙酸(249 μ L, 4.34 mmol)。在80°C下於密封管中避光加熱混合物4小時。使反應混合物冷卻至室溫(RT)且在真空中濃縮。使殘餘物分配於乙酸乙酯(EtOAc)與飽和碳酸氫鈉溶液之間。分離有機相，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗產物吸附於HMN矽藻土上且藉由矽膠層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯，梯度0%至20%)純化，得到呈灰白色固體狀之**101e** (1.10 g, 90%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.28-6.21 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 15.1, 20.0 Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 14.9, 24.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.28-1.08 (m, 9H); LCMS: 544.5 [M+H]⁺。

步驟4：(1*R*,3*R*)-1-[4-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -吡啶**101f**



在氬氣下向3-{3,5-二氟-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -吡啶-1-基]-苯氧基}-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**101e** (840 mg, 1.54 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中逐滴添加

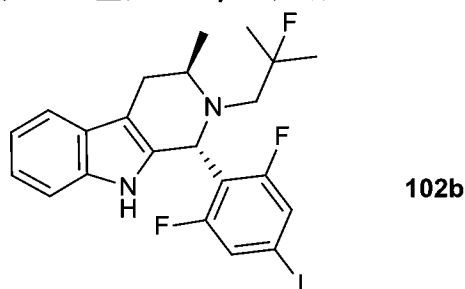
TFA (1.75 mL, 23.1 mmol)且在室溫下避光攪拌混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物且使用SCX-2柱(移動相：二氯甲烷/甲醇1:1，隨後2 N氨之甲醇溶液)純化。合併適當溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之**101f** (54 mg, 8%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.30-6.22 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 15.1, 19.6 Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.1, 25.2 Hz, 1H), 1.82 (br. s, 1H), 1.27-1.07 (m, 9H); LCMS: 442.5 [M-H]⁻。

步驟5：在氬氣下向(1*R*,3*R*)-1-[4-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-2,6-二氟-苯基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-β-吡啶**101f** (54 mg, 0.12 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加1-溴-3-氟丙烷(16 μL, 0.16 mmol; CAS編號. 352-91-0)及乙基二異丙胺(12 μL, 0.24 mmol)。在室溫下避光攪拌反應混合物48小時。將反應混合物倒入乙酸乙酯與水之混合物中。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析(移動相：二氯甲烷/甲醇，梯度0%至5%)隨後使用C18柱(乙腈、水、甲酸)純化粗產物。合併適當溶離份且蒸發，得到呈黃色固體狀之**101** (27 mg, 8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.12 (br s., 1H), 8.27 (s, 1.3H, 甲酸), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.31-6.25 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 4.8, 11.1 Hz, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.84 (dd, *J* = 15.0, 20.3

Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.38 (dd, $J = 15.0, 24.5$ Hz, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 9H); LCMS: 504.3 $[M+H]^+$ 。

實例102 (1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 **102b**

步驟1：(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶 **102b**



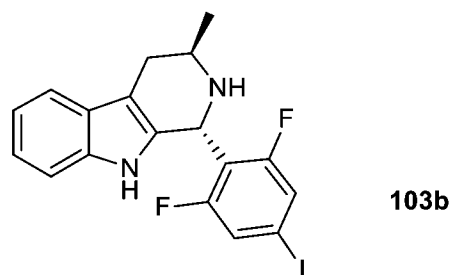
在氬氣下向根據WO 2014/191726, 第78頁製備之(2-氟-2-甲基-丙基)-[(R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺 **101d** (50 mg, 0.20 mmol) 於甲苯(170 μ L)中之溶液中依序添加2,6-二氟-4-碘-苯甲醛 **102a** (CAS 編號：1160573-10-3, 65 mg, 0.24 mmol) 及乙酸 (23 μ L, 0.40 mmol)。在80°C下於密封管中攪拌所得混合物5小時，隨後使其冷卻至室溫。於SCX-2柱(移動相：二氯甲烷/甲醇9:1，隨後2 N氨之甲醇溶液)上純化混合物。合併適當溶離份，蒸發且藉由矽膠層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯，梯度0%至30%)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 **102b** (89 mg, 89%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.16-7.08 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.06 (ddd, $J = 1.5, 4.9, 15.2$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.2, 21.5$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 1.5, 4.4, 15.2$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 15.2, 24.0$ Hz, 1H), 1.29-1.15 (m, 6H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LCMS:

497.0 [M-H]⁻。

步驟2：藉由三個真空/氬氣循環將(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-β-吡啶 **102b** (82 mg, 0.16 mmol)、根據WO 2013/090836, 第124頁製備之2-(3-氟甲基-氮雜環丁烷-1-基)-乙醇 **102c** (44 mg, 0.33 mmol; CAS 編號: 1443984-69-7, WO 2013/090836)、碘化銅(6.2 mg, 0.03 mmol)及碳酸鉀(68 mg, 0.49 mmol)於丁腈(600 μL)中之混合物脫氣。在135°C下加熱反應混合物24小時, 使其冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。藉由經由Celite過濾自反應混合物移出固體且用乙酸乙酯洗滌固體。用水(三次)及鹽水洗滌經合併之濾液, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(移動相: 0-7%甲醇/二氯甲烷)純化粗產物。收集適當溶離份且蒸發, 得到呈黃色固體狀之**102** (17.2 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.06-2.66 (m, 6H), 2.59-2.53 (m, 2H, 部分在DMSO-*d*₆下), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); LCMS: 502.3 [M-H]⁻。

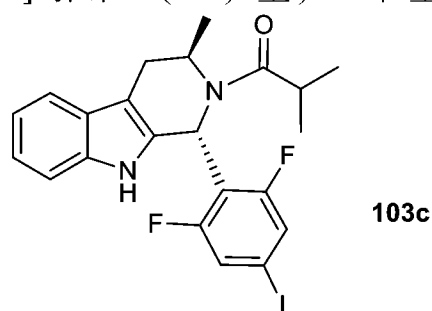
實例103 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2(9*H*)-基)-2-甲基丙-1-酮**103**

步驟1：(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶**103b**



向微波小瓶中依序添加(2*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺 **103a** (710 mg, 3.67 mmol)、2,6-二氟-4-碘-苯甲醛(1.1 g, 4.03 mmol)及乙腈(2.6 mL)。將反應物置於氮氣氛圍下且添加TFA (0.5 mL, 7.0 mmol)。隨後，在微波中加熱反應物至130℃後維持1小時，接著用飽和NaHCO₃水溶液淬滅。用DCM (3 × 100 mL)萃取混合物，用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到**103b** (450 mg, 29%)。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿-*d*): δ 7.60-7.48 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.45 (dq, *J* = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 15.5, 4.6, 1.3 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 15.5, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

步驟2：1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2-甲基丙-1-酮**103c**



向圓底燒瓶(RBF)中依序添加(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚**103b** (50 mg, 0.12 mmol)、碳酸氫鈉(50 mg, 0.59 mmol)及氯仿(0.8 mL)。添加2-甲基丙醯氯(31 mg, 0.2947 mmol)且加熱反應物至45℃後維持1小時(h/hour)。添加二

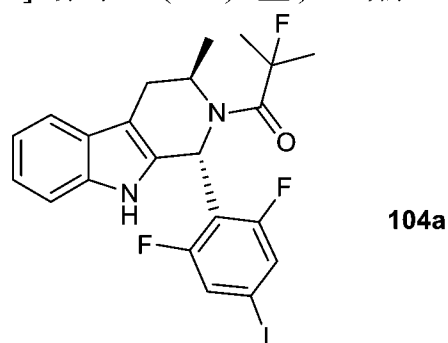
異丙基乙胺(許尼希氏鹼(Hunig's base), 0.1 mL, 0.59 mmol)且攪拌反應物直至LC-MS指示起始物質耗盡為止。添加碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)。隨後用DCM (3 × 50 mL)萃取反應混合物, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化粗產物, 得到**103c** (51 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.74 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.24 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dddd, *J* = 26.4, 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.88-4.71 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 3.03 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.06-0.92 (m, 6H)。

步驟3: 向5 mL微波小瓶中依序添加1-[(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基]-2-甲基-丙-1-酮**103c** (51 mg, 0.10 mmol)、根據WO 2013/090836, 第124頁製備之2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇**102c** (27 mg, 0.21 mmol)、碘化銅(8 mg, 0.04 mmol)、碳酸鉀(43 mg, 0.31 mmol)。密封小瓶且添加丁腈(0.7 mL)。隨後加熱反應物至135°C 隔夜, 隨後冷卻至室溫。隨後經Celite過濾反應混合物, 用EtOAc溶離。隨後濃縮經合併之濾液且藉由逆相HPLC純化, 得到**103** (16 mg, 31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.48 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.09-6.90 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.89-4.71 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.59-3.38 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 4H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 6H);

LCMS: 500.3 [M+H]⁺

實例104 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2-氟-2-甲基丙-1-酮**104a**

步驟1：1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2-氟-2-甲基丙-1-酮**104a**



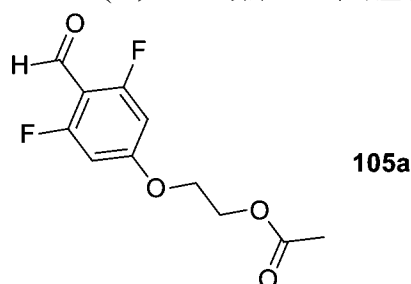
向圓底燒瓶中依序添加(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚**103b** (100 mg, 0.24 mmol)、2-氟-2-甲基-丙酰氯(0.59 mL 1 M之CHCl₃溶液，自相應酸與乙二酰氯之反應製備)、碳酸氫鈉(99 mg, 1.2 mmol)及氯仿(1.6 mL)。隨後，加熱反應物至45℃後維持1小時，隨後添加許尼希氏鹼(0.2 mL, 1.2 mmol)。攪拌反應物直至藉由LC-MS監測反應指示所有起始物質耗盡為止。用碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅反應物。隨後用DCM (3 × 50 mL)萃取混合物，用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化所得粗產物，得到**104a** (95 mg, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.54-7.31 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.5, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.14 (dd, *J* = 15.4, 4.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.51 (dd, *J* = 35.4, 21.8 Hz, 6H), 1.17 (dt, *J* = 3.1 Hz, 3H); LCMS: 513.0

$[M+H]^+$ 。

步驟2：向5 mL微波小瓶中依序添加1-[(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基]-2-氟-2-甲基-丙-1-酮**104a** (29 mg, 0.056 mmol)、2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇(15 mg, 0.11 mmol)、碘化銅(4 mg, 0.023 mmol)、碳酸鉀(24 mg, 0.17 mmol)及丁腈(0.37 mL)。將溶液脫氣5分鐘，隨後加熱至135°C 隔夜。在藉由LC-MS監測反應物指示所有起始物質耗盡時，冷卻粗混合物至室溫，經由Celite®過濾。進一步用EtOAc洗滌Celite塞，濃縮經合併之濾液且藉由逆相HPLC純化，得到**104** (9 mg, 31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 350K): δ 10.69 (s, 1H), 7.54-7.38 (m, 1H), 7.31-7.17 (m, 1H), 7.00 (dtd, $J = 24.8, 7.1, 1.2$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.21-5.05 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 15.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 3H), 1.55 (d, $J = 21.8$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 21.8$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); LCMS: 518.2 $[M+H]^+$ 。

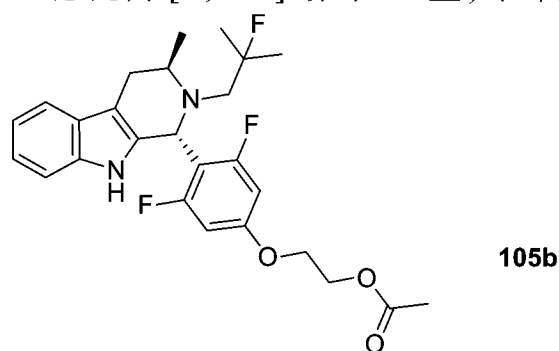
實例105 (1*R*,3*R*)-1-(4-(2-(3-(二氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶**105**

步驟1：2-(3,5-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙酸乙酯**105a**



在80℃下加熱2,6-二氟-4-羥基-苯甲醛(CAS編號：532967-21-8，300 mg，1.89 mmol)及乙酸2-溴-乙酯(CAS編號：927-68-4，0.22 mL，2 mmol)於乙腈(5 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液24小時。再添加一份乙酸2-溴-乙酯(0.11 mL，1 mmol)且再在80℃下繼續加熱30小時。使反應混合物冷卻至環境溫度。使殘餘物分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液之間。再用數份EtOAc萃取水層。分離經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯，梯度0%至33%)純化粗產物，得到呈白色粉末狀之**105a** (213 mg，45%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.44 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H)。

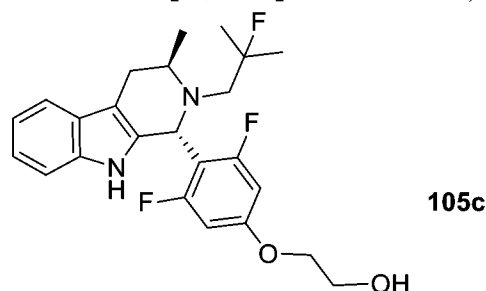
步驟2：2-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯氧基)乙酸乙酯**105b**



在氬氣下向(2-氟-2-甲基-丙基)-[(*R*)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺**101d** (213 mg，0.86 mmol)及2-(3,5-二氟-4-甲醯基苯氧基)乙酸乙酯**105a** (210 mg，0.86 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加冰乙酸(0.1 mL，1.72 mmol)。密封容器且在80℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度。使殘餘物分配於二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉溶液之間。再用數份二氯甲烷萃取水層。分離經合併之有機層，

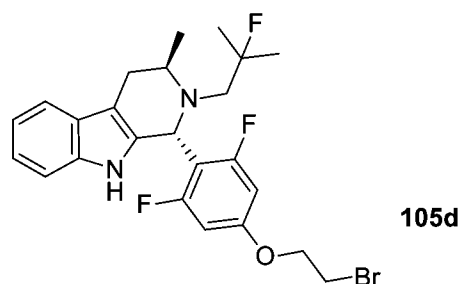
經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯，梯度0%至20%)純化粗產物，得到呈白色發泡體狀之**105b** (323 mg，80%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2 H), 6.42 (dd, *J* = 13, 3 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.92-2.79 (dd, *J* = 19, 15 Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.46-2.31 (dd, *J* = 25.0, 15.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 1.1 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

步驟3：2-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯氧基)乙醇**105c**



向2-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯氧基)乙醇**105c** (320 mg，0.675 mmol)於THF/MeOH (2/1，6 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(1 N，4 mL)。在70℃下加熱反應混合物45分鐘。使反應混合物冷卻至環境溫度，且在真空中移除溶劑。使殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。分離有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色發泡體狀之**105c** (264 mg，91%)。LCMS: 431.2 [M-H]⁻。

步驟4：(1R,3R)-1-(4-(2-溴乙氧基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶**105d**



向2-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙醇**105c** (130 mg, 0.3 mmol) 於DCM (2.5 mL)中之溶液中添加三苯基磷(94 mg, 0.36 mmol)及四溴化碳(120 mg, 0.36 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後在真空中移除溶劑。藉由矽膠管柱層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯，梯度0%至20%)純化粗產物，得到呈白色發泡體狀之**105d** (142 mg, 95%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2 H), 6.42 (dd, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.72-3.59 (m, 3H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.92-2.79 (dd, *J* = 19.4, 15.0 Hz, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.46-2.31 (dd, *J* = 25.0, 15.0 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

步驟5：向(1R,3R)-1-(4-(2-溴乙氧基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**105d** (62 mg, 0.125 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.064 mL, 0.375 mmol)及3-(二氟甲基)氮雜環丁烷鹽酸鹽(CAS 1354792-76-9, 27 mg, 0.187 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後在45°C下攪拌4小時。使反應混合物冷卻至環境溫度。使殘餘物分配於EtOAc與水之間。再用數份EtOAc萃取水層。分離經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(移動相：

二氯甲烷/甲醇，梯度0%至2.5%)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之105 (40 mg，62%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 2 H), 6.38 (dd, *J* = 13.3, 3 Hz, 2H), 6.17-5.76 (dt, *J* = 56.0, 5.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.45-2.30 (dd, *J* = 25.6, 14.9 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); LCMS: 520.4 [M-H]⁻。

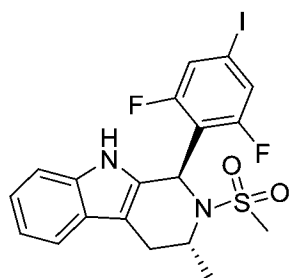
化合物**106-125**藉由本文所述之程序製備且藉由LCMS [M+H]⁺表徵：

106	520.1
107	486.4
108	532.4
109	518.2
110	
111	469.2
112	487.3
113	498.3
114	514.3
115	500.3
116	486.3
117	486.1
118	500.2
119	500.2
120	484.2
121	472.2
122	516.2
123	502.3
124	528.3
125	514.3

實例126 (1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶

126

步驟1：(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-3-甲基-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶



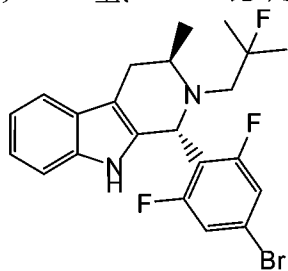
向 50-mL 圓底燒瓶中添加 (*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-*b*]吲哚 (50 mg, 0.12 mmol) 及氯仿 (0.15 M, 0.8 mL)。隨後依序添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.06 mL, 0.35 mmol) 及甲磺醯氯 (0.014 mL, 0.18 mmol)。隨後加熱反應物至 45°C 且監測直至 LCMS 指示起始物質完全耗盡為止。冷卻反應物至室溫，藉由添加飽和 NH₄Cl 水溶液淬滅，用 DCM (3 × 50 mL) 萃取，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析用 0-50% *i*PrOAc/庚烷溶離純化粗產物，得到標題化合物 (40 mg, 68% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.43 (q, *J* = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.83 (s, 4H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。LCMS: 503.0 [M+H]⁺。

步驟 2：向 5 mL 小瓶中添加 (*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-2-甲基磺醯基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吲哚 (40 mg, 0.08 mmol)、2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇 (21 mg, 0.16 mmol)、碘化亞銅 (6 mg, 0.032 mmol)、碳酸鉀 (33 mg, 0.24 mmol) 及丁腈 (0.5 mL)。將溶液脫氣 5 分鐘，隨後加熱至 135°C 隔夜。藉由 LCMS 監測反應指示反應完全後，經 Celite 過濾反應混合物，用 EtOAc 溶離。濃縮濾液且藉由逆相 HPLC 純化，得到 **126** (6 mg, 15% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24-

7.20 (m, 1H), 7.04 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 3.93 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 4H), 1.33 (dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 3H)。
LCMS: 508.2 $[M+H]^+$ 。

實例145 N-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺**145**

步驟1：(1R,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

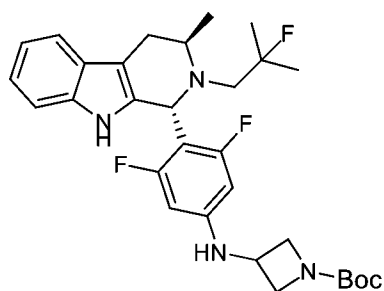


向(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(500 mg, 2.01 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液中添加4-溴-2,6-二氟苯甲醛(490 mg, 2.21 mmol)及乙酸(0.58 mL, 10.2 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻至室溫後，濃縮溶液且用EtOAc (40 mL)稀釋殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)及水(20 mL)洗滌。將有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(溶劑梯度：0-6% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(800 mg, 88%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.73-3.54 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 1H),

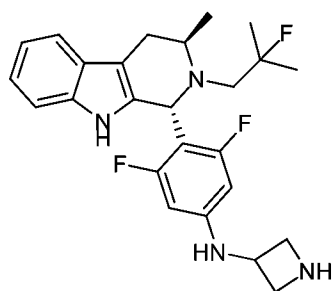
2.64-2.60 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 6H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

步驟2：3-((3,5-二氟-4-((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)苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在110°C下在N₂氛圍下攪拌(1*R*,3*R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-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(來自步驟1，800.0 mg，1.77 mmol)、BINAP (110.4 mg，0.18 mmol)、Pd₂(dba)₃ (162.3 mg，0.18 mmol)、*t*-BuONa (511.0 mg，5.32 mmol)及3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(457.9 mg，2.66 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物16小時。濃縮反應混合物且用矽膠管柱(0-5%甲醇之DCM溶液)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(900 mg，94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 5.97 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.37-4.21 (m, 3H), 4.20-4.01 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 3H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)

步驟3：N-(3,5-二氟-4-((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)苯基)氮雜環丁烷-3-胺



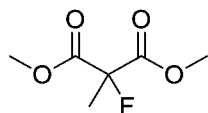
在 -20°C 下向3-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自步驟2, 0.9 g, 1.66 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加TFA (1.8 mL, 24.88 mmol)。在 0°C 下攪拌所得混合物16小時。向反應混合物中緩慢添加 NaHCO_3 水溶液(80 mL), 隨後用DCM (100 mL $\times$ 2)萃取反應混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層, 過濾且濃縮, 得到呈棕色固體狀之標題化合物(700 mg, 95%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟4: 向 N -(3,5-二氟-4-((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)苯基)氮雜環丁烷-3-胺(來自步驟3, 700.0 mg, 1.58 mmol)及 N,N -二異丙基乙胺(613.3 mg, 4.75 mmol)於 N,N -二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物中添加1-溴-3-氟丙烷(223.0 mg, 1.58 mmol), 且在 10°C 下攪拌反應混合物16小時。藉由管柱(0-10% MeOH/DCM)純化反應混合物且藉由逆相層析(乙腈 66-96%/0.05% NH_4OH 之水溶液)進一步純化, 得到呈白色固體狀之 **145** (280 mg, 35%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03-6.88 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.54-4.36 (m, 2H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H),

1.83-1.67 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

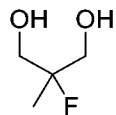
實例154 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**154**

步驟1：2-氟-2-甲基丙二酸二甲酯



向500-mL經烘箱乾燥之圓底燒瓶中添加氫化鈉(1.15當量，21 mmol)。將反應物置放在氮氣氛圍下且冷卻至0°C。隨後添加THF (63 mL)。向此混合物中逐滴添加2-甲基丙二酸二甲酯(5.0 g，34.2 mmol)且攪拌反應混合物30分鐘。隨後一次性添加*n*-氟苯磺醯亞胺(1.05當量，19.2 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且固化反應混合物，因而再添加50 mL THF。1.5小時後，用2 N HCl水溶液淬滅反應物，用EtOAc (500 mL)稀釋且用3×200 mL 2 N HCl洗滌。分離有機相，用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。隨後將粗白色固體溶解於200 mL庚烷中，音波處理且經由Celite過濾。過濾固體，其中隨後用3×200 mL庚烷洗滌。隨後濃縮經合併之濾液，得到呈黃色油狀之所要粗產物(3 g，53%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.32 (s, 6H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

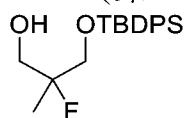
步驟2：2-氟-2-甲基丙-1,3-二醇



向500-mL經烘箱乾燥之圓底燒瓶中添加2-氟-2-甲基-丙二酸二甲酯(3 g，18.3 mmol)及THF (90 mL)。將反應混合物置於N₂氛圍下，隨

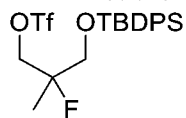
後冷卻至0℃。隨後逐滴添加氫化鋰鋁溶液(1 M THF溶液，2.75當量，50.3 mmol)且使反應物經1小時升溫至室溫。隨後再次使反應物冷卻至0℃且藉由依序添加水(2 mL)、15% NaOH水溶液(2 mL)及水(4 mL)淬滅。攪拌漿液15分鐘，過濾且濃縮，得到粗產物(1.4 g，71%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.85 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.22-1.15 (d, 3H)。

步驟3：3-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇



向500-mL經烘箱乾燥之圓底燒瓶中依序添加2-氟-2-甲基-丙-1,3-二醇(1.47 g，1.25當量，13.6 mmol)、咪唑(1.11 g，1.5當量，16.4 mmol)、第三丁基氯二苯基矽烷(3.0 g，10.9 mmol)及氯仿(136 mL)。攪拌反應物隔夜且藉由添加飽和NH₄Cl溶液(100 mL)淬滅。用DCM (100 mL)萃取混合物，用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟矽膠管柱層析(0-100% iPrOAc/庚烷)純化粗混合物，得到所要產物(1.26 g，33%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68-7.60 (m, 4H), 7.51-7.40 (m, 6H), 4.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 19.4, 1.9 Hz, 2H), 3.52 (ddd, *J* = 18.5, 5.8, 1.8 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 21.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。

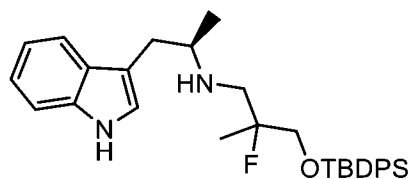
步驟4：三氟甲磺酸3-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-2-氟-2-甲基丙酯



在氮氣氛圍下向500-mL經烘箱乾燥之圓底燒瓶中添加3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2-氟-2-甲基-丙-1-醇(1.3 g，3.8 mmol)、二氯

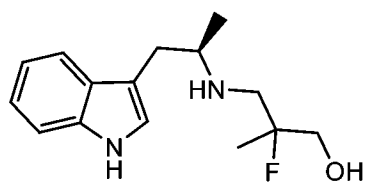
甲烷(63 mL)。隨後冷卻反應混合物至0℃且逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(1.27 g, 1.2當量, 4.5 mmol)。隨後攪拌反應混合物2小時, 隨後依序用2 N HCl及飽和NaHCO₃溶液洗滌。分離有機相, 隨後用MgSO₄乾燥, 且經由矽膠塞用DCM溶離過濾。隨後濃縮濾液至乾, 得到所要粗產物(1.8 g, 100%產率)且不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66-7.58 (m, 4H), 7.56-7.41 (m, 6H), 5.07-4.81 (m, 2H), 3.88-3.68 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 21.6 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。

步驟5：*N*-((*R*)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)-3-(第三丁基二苯基矽烷基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺



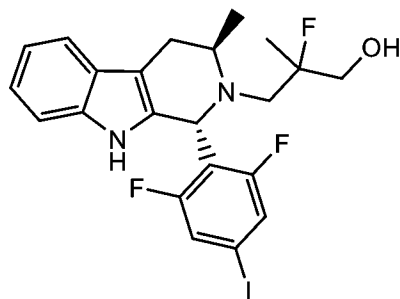
向250-mL經烘箱乾燥之圓底燒瓶中添加(2*R*)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(600 mg, 3.1 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.81 mL, 1.5當量, 4.65 mmol)及1,4-二噁烷(6 mL)且將反應混合物置於氮氣氛圍下。隨後添加三氟甲烷磺酸[3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2-氟-2-甲基-丙基]酯(1.95 g, 1.25當量, 3.9 mmol)且加熱反應混合物至90℃。在LC-MS指示起始物質耗盡時, 用飽和NaHCO₃水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc (3 × 200 mL)萃取混合物。用MgSO₄乾燥經合併之有機相, 過濾且濃縮。藉由急驟矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化, 得到標題產物(1.2 g, 77%產率)。LCMS: 503.3 [M+H]⁺。

步驟6：3-((*R*)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基胺基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇



將3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2-氟-N-[(1*R*)-2-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-乙基]-2-甲基-丙-1-胺(1.2 g, 2.4 mmol)添加至250-mL經烘箱乾燥之圓底燒瓶中，隨後添加THF (9.6 mL)及氟化四丁銨水合物(3 mL 1 M THF溶液)。在室溫下攪拌反應混合物直至LC-MS指示起始物質完全耗盡為止。藉由添加水淬滅反應混合物且用25% IPA之DCM溶液(5×100 mL)萃取。隨後用MgSO₄乾燥經合併之有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0-30% 2 N NH₃之MeOH/DCM溶液)純化，得到標題化合物(332 mg, 53%產率)。LCMS：265.1 [M+H]⁺。

步驟7：3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇



向100-mL圓底燒瓶中添加2-氟-3-[(1*R*)-2-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-乙基]胺基]-2-甲基-丙-1-醇(332 mg, 1.26 mmol)、2,6-二氟-4-碘-苯甲醛(370 mg, 1.1當量, 1.38 mmol)及甲苯(5.5 mL)。將反應物置放在氮氣氛圍下且添加乙酸(2 M)。隨後加熱反應物至90℃後維持48小時。隨後用NaHCO₃飽和水溶液淬滅反應物且用iPrOAc (5×100 mL)劇烈萃取。隨後用MgSO₄乾燥有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0-100% iPrOAc/庚烷)純化，得到標題化合物(475 mg, 74%產率)。

LCMS : 515.1 $[M+H]^+$ 。

步驟8：向20-mL微波小瓶中添加3-[(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2-氟-2-甲基-丙-1-醇(400 mg, 0.78 mmol)、2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇(518 mg, 5當量, 3.9 mmol)、碘化亞銅(74 mg, 0.5當量, 0.39 mmol)及碳酸鉀(644 mg, 6當量, 4.7 mmol)。將小瓶加蓋且將混合物置於氮氣氛圍下。隨後添加丁腈(5.2 mL)且將混合物脫氣10分鐘。隨後加熱反應混合物至135°C後維持16小時，經Celite過濾且經由對掌性逆相HPLC純化，得到兩種非對映異構體。**154**為第二溶離非對映異構體(90 mg, 22%產率)。**154**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dtd, *J* = 20.1, 7.2, 1.3 Hz, 2H), 6.72-6.55 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.55 (q, *J* = 6.0, 5.4 Hz, 1H), 3.03-2.83 (m, 4H), 2.72 (dt, *J* = 13.0, 5.6 Hz, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.15-0.96 (m, 6H)。2個質子被水峰遮蔽。對掌性SFC：管柱OX UPC2，含0.1% NH₄OH之25% MeOH等度溶離2.5分鐘。滯留時間1.35分鐘。LCMS : 520.3 $[M+H]^+$ 。

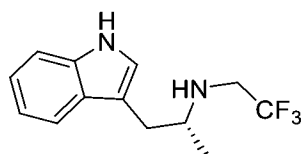
實例155 (2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2-氟-2-甲基-丙-1-醇**155**

遵循實例154之程序，**155**為第一溶離非對映異構體(110 mg, 27%產率)。**155**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 10.52 (s, 1H),

7.42-7.34 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.96 (dtd, $J = 20.9, 7.1, 1.2$ Hz, 2H), 6.69-6.58 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.46 (ddd, $J = 18.2, 11.9, 5.7$ Hz, 2H), 3.14 (ddd, $J = 20.4, 11.9, 5.9$ Hz, 2H), 3.03-2.78 (m, 4H), 2.78-2.64 (m, 3H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 22.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。2個質子被水峰遮蔽。對掌性SFC：管柱OX UPC2，含0.1% NH_4OH 之25% MeOH等度溶離2.5分鐘。滯留時間0.55分鐘。LCMS：520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例174 (1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚
174

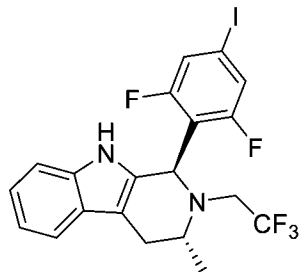
步驟1：(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺



在 50°C 下加熱 (2R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺 (100 mg, 0.574 mmol)、三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯 (151 mg, 0.6313 mmol) 及 N, N-二異丙基乙胺 (371 mg, 2.87 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3.8261 mL) 中之混合物 6 小時。冷卻反應混合物至室溫，用水稀釋且用 EtOAc (2×) 萃取。乾燥 (Na_2SO_4) 經合併之有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析 (0-50% iPrOAc/庚烷) 純化粗產物，得到呈無色油狀之標題化合物 (89 mg, 60.5% 產率)。 ^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.10-7.92 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.33 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.83 (dd, $J = 6.6, 0.8$ Hz,

2H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z 257 $[M+H^+]$ 。

步驟2：(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚



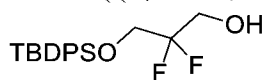
在90℃下加熱(2*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺(54 mg, 0.211 mmol)、2,6-二氟-4-碘-苯甲醛(62 mg, 0.232 mmol)及乙酸(110 mg, 1.84 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物5小時。隨後濃縮混合物。使殘餘物分配於EtOAc與飽和NaHCO₃之間。用EtOAc (2×)萃取水層。乾燥(Na₂SO₄)經合併之有機相，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物，其不經純化即使用。LCMS (ESI) m/z 507 $[M+H^+]$ 。

步驟3：用N₂吹洗微波小瓶中(1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吲哚(107 mg, 0.211 mmol)、2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇(84 mg, 0.632 mmol)、CuI (16 mg, 0.0843 mmol)及K₂CO₃ (87 mg, 0.632 mmol)於丁腈(1.4 mL)中之混合物5分鐘，隨後密封且在135℃下加熱23小時。經Celite過濾混合物，濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之**174** (51 mg, 47%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.61 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.20 (dt, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.71-6.59 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.50 (dd, $J = 47.6, 6.2$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.57-3.35 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.97 (dt,

$J = 16.8, 7.9 \text{ Hz}$, 3H), 2.84 (ddd, $J = 15.3, 4.9, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.77-2.66 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H)。LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H^+]$ 。

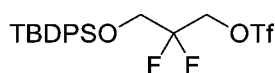
實例286 3-[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2,2-二氟-丙-1-醇**286**

步驟1：3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙-1-醇



在冰浴上向2,2-二氟丙烷-1,3-二醇(200 mg, 1.78 mmol)於THF (4 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60%, 於礦物油中, 71 mg, 1.78 mmol), 且攪拌反應混合物30分鐘。將TBDPSCl (490 mg, 1.78 mmol)逐滴添加至反應混合物中。隨後使反應混合物升溫至20℃且繼續攪拌3小時。將水(10 mL)緩慢添加至反應混合物中且用EtOAc (10 mL $\times$ 2)洗滌所得混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層, 過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(20%石油醚之EtOAc溶液)純化粗殘餘物, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物(450 mg, 1.28 mmol, 72%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.64 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 3.96-3.84 (m, 4H), 1.86 (s, 1H), 1.06 (s, 9H)。

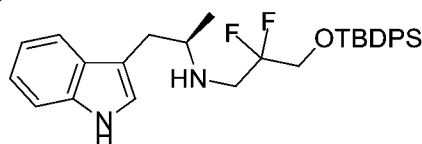
步驟2：三氟甲烷磺酸3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙酯



在冰浴上向3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二氟-丙-1-醇(來自步驟1, 400 mg, 1.14 mmol)及2,6-二甲基吡啶(0.39 mL, 3.42 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 Tf_2O (0.38 mL, 2.28

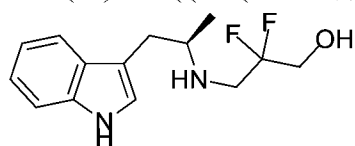
mmol)。在20℃下攪拌反應混合物2小時。隨後將反應混合物緩慢倒入冰-水(20 mL)中，且用DCM (20 mL × 2)萃取混合物。用1 N HCl (20 mL)、飽和NaHCO₃ (20 mL)及鹽水洗滌經合併之有機層。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(10%石油醚之EtOAc溶液)純化粗殘餘物，得到呈淡黃色油狀之所要產物(500 mg，1.04 mmol，91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.64 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 6H), 4.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H)。

步驟3：(R)-N-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙-1-胺



在90℃下攪拌三氟甲烷磺酸[3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]酯(來自步驟2，8.31 g，17.22 mmol)、DIPEA (6.1 mL，34.44 mmol)及(2*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺(3 g，17.22 mmol)於二噁烷(60 mL)中之混合物12小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (100 mL × 2)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(7.6 g，87%)。LCMS：507.2 [M+H]⁺。

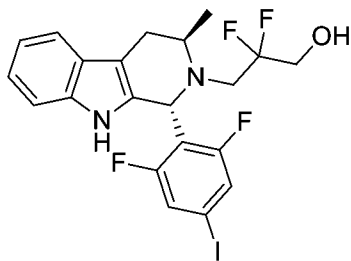
步驟4：(R)-3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇



向(R)-N-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)

氧基)-2,2-二氟丙-1-胺(來自步驟3, 7.6 g, 15 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF (1.0 M THF溶液, 30 mL, 30 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物4小時, 隨後用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL × 3)萃取。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機層, 過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(70% EtOAc/石油醚)純化粗殘餘物, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物(3.5 g, 87%)。LCMS: 268.9 [M+H]⁺。

步驟5: 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇



在90℃下攪拌(*R*)-3-((1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇(來自步驟4, 2 g, 7.45 mmol)、HOAc (1.29 mL, 22.36 mmol)及2,6-二氟-4-碘-苯甲醛(2 g, 7.45 mmol)於甲苯(30 mL)中之混合物12小時。冷卻至室溫後, 用水(50 mL)稀釋反應混合物, 用EtOAc (50 mL × 2)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機層, 過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(20%石油醚之EtOAc溶液)純化粗殘餘物, 得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(2.8 g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.49 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 3H), 3.24-3.06 (m, 3H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步驟6: 在135℃下在N₂氛圍下攪拌3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇

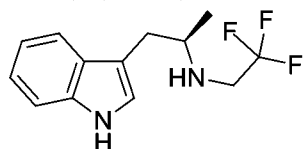
(來自步驟5, 1.5 g, 2.89 mmol)、2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇 (1.93 g, 14.47 mmol)、CuI (1.65 g, 8.68 mmol)及K₂CO₃ (1.2 g, 8.68 mmol)於n-PrCN (20 mL)中之混合物3小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物，用DCM (50 mL × 2)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由逆相層析(乙腈50-80%/0.05% NH₄OH之水溶液)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之**286** (170 mg, 11%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 47.6, 6.0 Hz, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 3H), 3.02-2.60 (m, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。LCMS: 524.1 [M+H]⁺。

實例303 (1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-1-[2,6-二氟-4-[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]氧基-苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶**303**

遵循實例305之程序，製備**303**。LCMS: 494.2 [M+H]⁺。

實例304 N-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺**304**

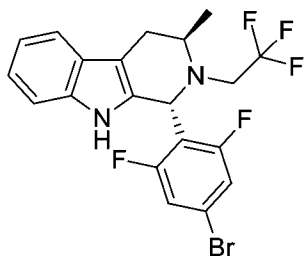
步驟1: (R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺



向(2R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(10.0 g, 57.39 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(13.3 g, 57.39 mmol)及DIPEA (22.2 g, 172.18 mmol)。在80°C下攪拌所得混合

物15小時。濃縮反應混合物且藉由管柱層析用0-30% EtOAc之己烷溶液溶離純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(14 g，95.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (br. s., 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.24-3.11 (m, 3H), 2.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

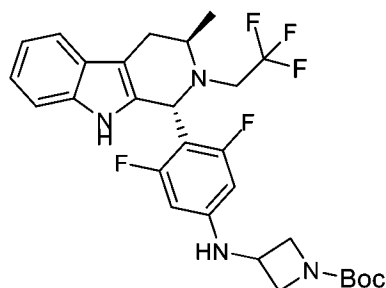
步驟2：(1*R*,3*R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚



在90℃下攪拌(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺(來自步驟1，14.0 g，54.63 mmol)、4-溴-2,6-二氟苯甲醛(11.5 g，51.9 mmol)及乙酸(6.25 mL，109.26 mmol)於甲苯(150 mL)中之混合物16小時。冷卻反應混合物至25℃，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物及其順式異構體(24 g，95.7%產率)(反:順=4:1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.05 (m, 4H), 5.69 (s, 0.2H), 5.31 (s, 0.8H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.45-3.17 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.78-2.59 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.6 H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 2.4 H)。

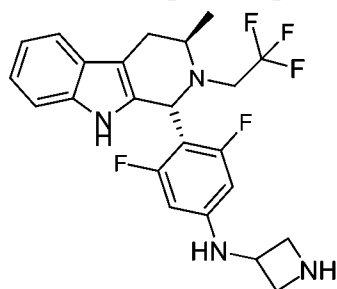
步驟3：3-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁

酯



在115℃下在N₂氛圍下攪拌(1*R*,3*R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(反:順= 4:1)(來自步驟2, 23.0 g, 50.08 mmol)、Pd₂(dba)₃ (4.59 g, 5.01 mmol)、3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(12.9 g, 75.12 mmol)、Xantphos (5.8 g, 10.02 mmol)及Cs₂CO₃ (48.9 g, 150.25 mmol)於1,4-二噁烷(250 mL)中之混合物16小時。經Celite過濾反應混合物,濃縮濾液且藉由管柱層析(0-30% EtOAc/石油醚)純化,得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(25 g, 90.7%產率)(反:順=4:1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.37 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.04-5.94 (m, 2H), 5.57 (s, 0.2H), 5.21 (s, 0.8H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.35-3.17 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 3.02-2.78 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.6H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 2.4H)。

步驟4: *N*-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯基)氮雜環丁烷-3-胺



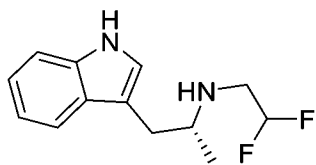
在 0 °C 下向 3-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)氨基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自步驟3, 10.0 g, 18.16 mmol) (反:順 = 4:1)於1,4-二噁烷(120 mL)中之溶液中添加硫酸(4.87 mL, 90.82 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物0.5小時。將反應混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液(250 mL)中且用EtOAc (200 mL×2)萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層且濃縮, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(8 g, 97.8%產率) (反:順 = 4:1)。將粗化合物直接用於下一步驟。

步驟5: 向 *N*-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)氮雜環丁烷-3-胺(來自步驟4, 反:順 = 4:1, 8.0 g, 17.76 mmol)及DIPEA (8.83 mL, 53.28 mmol)於DMF (80 mL)中之混合物中逐滴添加1-氟-3-碘丙烷 (3.34 g, 17.76 mmol)。在20°C下攪拌反應混合物16小時。用EtOAc (400 mL)稀釋反應混合物, 用鹽水(200 mL×5)洗滌。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層, 過濾, 濃縮且藉由管柱層析純化(10-40% EtOAc之DCM溶液), 得到呈棕色固體狀之所要產物(7 g, 77.2%產率)。將此產物與另一批料(總計12.3 g)合併且藉由製備型HPLC (Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 mm*10 µm 乙腈50-80/10 mM NH₄HCO₃之水溶液)純化, 得到10 g呈白色固體狀之產物(反:順 = 4:1, HPLC上不可分離)。隨後, 藉由SFC (AD (250 mm*30 mm, 10 µm) 鹼-EtOH 40%)進一步純化此產物(反:順=4:1), 得到呈白色固體狀之純**304** (5.9 g, 59%產率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.58-4.35 (m,

2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 4H), 2.66-2.55 (m, 3H), 1.87-1.66 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

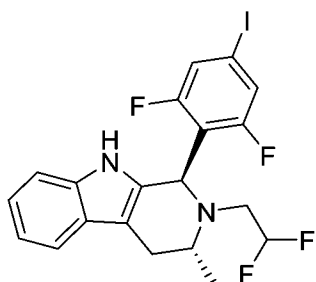
實例305 (1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚**305**

步驟1：(R)-N-(2,2-二氟乙基)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺



加熱(2R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(4.2 g, 24.1 mmol)、三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(5.16 g, 24.1 mmol)及二異丙胺(8.41 mL, 48.2 mmol)之混合物至80°C後維持3小時。冷卻反應物至室溫，用iPrOAc (150 mL)稀釋且用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析用0-5% MeOH/DCM溶離純化粗產物，得到標題化合物(5.6 g, 97%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.36 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.12 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.78 (tdd, $J = 56.6, 4.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.11-2.76 (m, 5H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); LCMS : 239.15 [M+H]⁺。

步驟2：(1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚



向(R)-N-(2,2-二氟乙基)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(5.0 g, 21 mmol)及2,6-二氟-4-碘苯甲醛(5.2 g, 19 mmol)於甲苯(70 mL)中之溶液中添加乙酸(2.4 mL)且在90°C下在氮氣氛圍下加熱混合物20小時。冷卻反應混合物且濃縮。將殘餘物溶解於iPrOAc中且用飽和碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-15% iPrOAc/庚烷)純化，得到反:順異構體之3:1混合物形式之標題化合物(7.8 g, 76%)。LCMS: 489.0 [M+H]⁺。將混合物原樣繼續用於下一步驟。

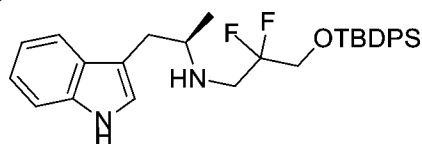
步驟3: 將(1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶(8.0 g, 16.4 mmol)、2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇(2.62 g, 19.7 mmol)、碘化亞銅(0.94 g, 4.9 mmol)、碳酸鉀(4.5 g, 32.8 mmol)及丁腈(33 mL)之混合物脫氣5分鐘，隨後加熱至140°C隔夜。將反應混合物經Celite過濾用iPrOAc溶離。濃縮濾液且藉由逆相HPLC純化且藉由對掌性SFC分離順:反異構體，得到**305** (3.77 g, 44%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.04-6.88 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 6.05-5.61 (m, 1H), 5.17 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 47.6, 6.2 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.90-2.52 (m, 7H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。LCMS: 494.2 [M+H]⁺。

實例306 (1S,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-1-[2,6-二氟-4-[2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙氧基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶**306**

遵循實例305之程序，製備**306**。LCMS: 494.2 [M+H]⁺。

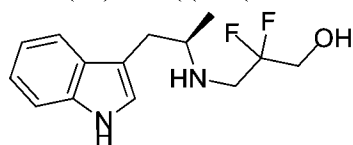
實例340 3-[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[[1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]胺基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基]-2,2-二氟-丙-1-醇
醇340

步驟1：(R)-N-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙-1-胺



在 90 °C 下攪拌 (2*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺 (29 g , 166.44 mmol)、三氟甲烷磺酸[3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]酯(80.31 g , 166.44 mmol)及 DIPEA (55.01 mL , 332.87 mmol)於 1,4-二噁烷(600 mL)中之混合物12小時。用水(600 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (600 mL× 2)萃取。經無水 Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(40% EtOAc/石油醚)純化粗殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (69 g , 82%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.2 Hz, 4H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 7H), 7.22-7.08 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 3H), 2.86-2.80 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。 MS : [M+H]⁺ 507.1。

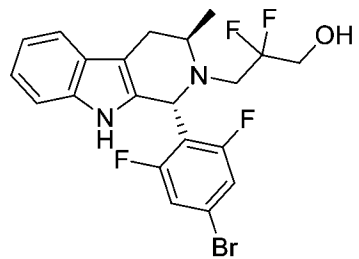
步驟2：(R)-3-((1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇



向(R)-N-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙-1-胺(來自步驟1，69 g , 136.18 mmol)於 THF (690 mL)中之攪拌溶液中添加 1 M TBAF (272.35 mL , 272.35 mmol)之 THF

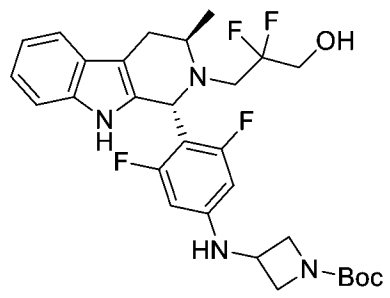
溶液。在25℃下攪拌混合物4小時。用水(800 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (800 mL × 3)萃取。濃縮經合併之有機層且藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化粗殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(29 g，79%)。

步驟3：3-((1*R*,3*R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇



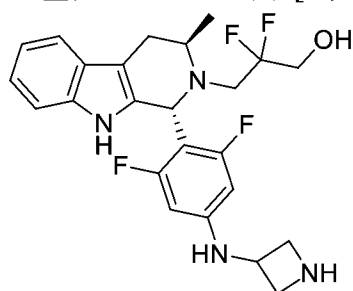
在90℃下攪拌(*R*)-3-((1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇(來自步驟2，20 g，74.54 mmol)、乙酸(12.91 mL，223.63 mmol)及4-溴-2,6-二氟苯甲醛(16.47 g，74.54 mmol)於甲苯(400 mL)中之混合物12小時。用水(500 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (500 mL × 2)萃取。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化粗殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(24.8 g，71%，反/順=20/1)。MS：[M+H]⁺ 470.9。

步驟4：3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-二氟-3-羥基丙基)-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)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在110°C下在N₂氛圍下攪拌3-((1*R*,3*R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇(來自步驟3, 24.8 g, 52.62 mmol)、Pd₂(dba)₃ (4.82 g, 5.26 mmol)、Xantphos (6.09 g, 10.52 mmol)、Cs₂CO₃ (51.44 g, 157.86 mmol)及3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(13.59 g, 78.93 mmol)於1,4-二噁烷(300 mL)中之混合物3小時。冷卻反應混合物至25°C且用水(500毫升)稀釋,用EtOAc (500 mL × 2)萃取。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機層,過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(20%石油醚之EtOAc溶液)純化粗殘餘物,得到呈黃色固體狀之標題化合物(20.5 g, 69%, 反/順=20/1)。MS: [M+H]⁺ 563.0。

步驟5: 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-2(9*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇



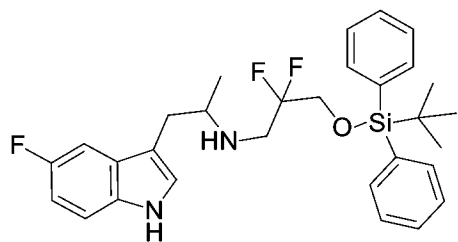
在冰浴上向3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-二氟-3-羥基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自步驟4, 20.5 g, 36.44 mmol)於1,4-二噁烷(194 mL)中之溶液中逐滴添加硫酸(19.42 mL, 364.38 mmol)。在25°C下攪拌反應混合物0.5小時。隨後將反應混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液(800 mL)中,且用EtOAc (600 mL × 2)萃取。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機層,過濾且濃縮,得到呈黃色固體狀之標題化合物(18 g, 粗物質, 反/順= 20/1)。將粗殘餘物直接運送至下一步驟。MS:

$[M+H]^+$ 463.0。

步驟6：在25℃下攪拌3-((1*R*,3*R*)-1-(4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2(9*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇(來自步驟5, 18 g, 38.92 mmol)、DIPEA (19.3 mL, 116.76 mmol)及1-氟-3-碘丙烷 (7.32 g, 38.92 mmol)於DMF (180 mL)中之混合物12小時。用EtOAc (500 mL)稀釋反應混合物且用鹽水(500 mL×3)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀之所要產物(7.1 g, 85%純度)。藉由逆相層析(乙腈40-75/0.05% NH₄OH之水溶液)及對掌性SFC (AD 250 mm*50 mm, 10 μm; 超臨界CO₂/EtOH (0.1% NH₃H₂O) = 40/40, 200 mL/min)進一步純化所得殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**340** (2.85 g, 14%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 3H), 3.63-3.42 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 3H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS: $[M+H]^+$ 523.2。

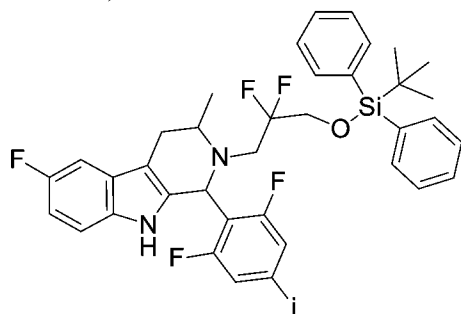
實例365 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇**365**

步驟1：([3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-[2-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺



在90°C下攪拌三氟甲烷-磺酸[3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]酯(來自實例286步驟2, 43.22 g, 89.6 mmol)、DIPEA (19.5 mL, 112.0 mmol)及2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙胺(CAS編號: 712-08-3, 14.7 g, 74.7 mmol)於二噁烷(140 mL)中之混合物3小時。冷卻混合物至室溫, 用EtOAc稀釋且用水(×2)及鹽水洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(移動相: DCM)純化粗殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物(32.8 g, 96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 6H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.93 (dt, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.22-3.03 (m, 3H), 2.84-2.70 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。LCMS: 525.3 [M+H]⁺。

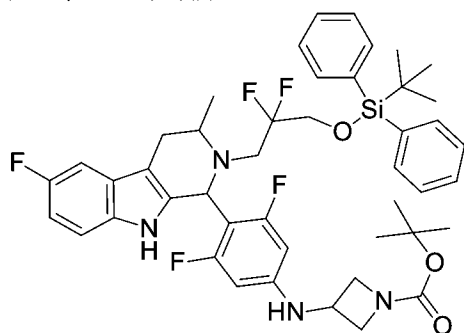
步驟2: 2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶



向[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-[2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺(32.8 g, 62.5 mmol)於甲苯(65 mL)中之溶液中添加4-碘-2,6-二氟苯甲醛(20.1 g, 75.0 mmol)及乙酸(7.2 mL, 125.0

mmol)。完成添加後，在90℃下攪拌反應混合物14小時。使混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(×3)及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(移動相：甲苯之環己烷溶液，梯度10-50%)純化殘餘物，得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(34.9 g，72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.60 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 7H), 7.21-7.08 (m, 4H), 6.90-6.84 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 1.4, 4.9, 15.2 Hz, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。LCMS: 775.2 [M+H]⁺。

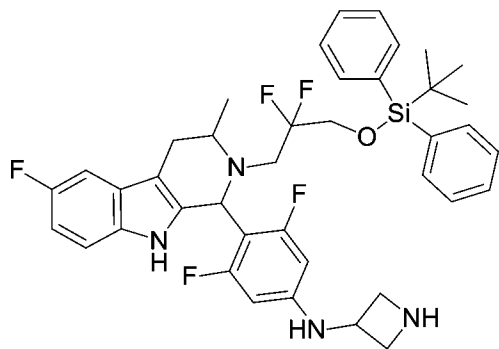
步驟3: 3-(4-{2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基}-3,5-二氟-苯基胺基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在115℃下在氬氣下於密封容器中攪拌2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶(30.8 g，39.8 mmol)、XantPhos (4.60 g，7.9 mmol)、Pd₂(dba)₃ (3.64 g，4.0 mmol)、Cs₂CO₃ (25.9 g，79.4 mmol)及3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(10.3 g，59.6 mmol)於1,4-二噁烷(192 mL)中之混合物1.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，藉由經由Celite®墊過濾移除殘餘固體且濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析(移動

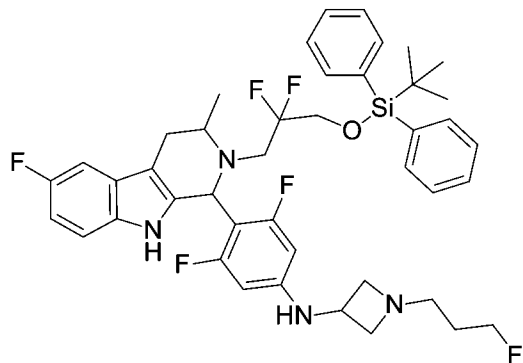
相：EtOAc之DCM溶液，梯度0-5%)純化所得殘餘物，得到呈米色泡沫狀之標題化合物(27.9 g，76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.58 (m, 4H), 7.48-7.32 (m, 6H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 5.88-5.80 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H), 4.03-3.91 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 3H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 3.3, 15.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。LCMS: 819.4 [M+H]⁺。

步驟4：氮雜環丁烷-3-基-(4-{2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基}-3,5-二氟-苯基)-胺



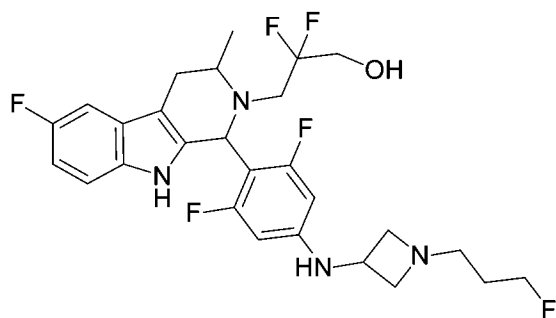
在室溫下在氮氣下將濃硫酸(9.1 mL，170.2 mmol)於二噁烷(100 mL)中之預混合冰冷溶液緩慢添加至-(4-{2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基}-3,5-二氟-苯基胺基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(27.9 g，34.0 mmol)於二噁烷(275 mL)中之溶液中。完成添加後，反應混合物在室溫下1小時。添加EtOAc及水且藉由添加固體Na₂CO₃調節水相之pH值至pH 9。分離有機層，用鹽水(×3)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈淡橙色泡沫狀之標題化合物(26.6 g，大致定量)((R,R) & (S,S)非對映異構體之混合物)。LCMS: 719.4 [M+H]⁺。

步驟5：(4-{2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基}-3,5-二氟-苯基)-[1-(3-氟-丙基)-氮雜環丁烷-3-基]-胺



遵循對於製備實例101所概述之程序自氮雜環丁烷-3-基-(4-{2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基}-3,5-二氟-苯基)-胺(26.6 g, 34.0 mmol)及1-碘-3-氟丙烷(9.60 g, 51.1 mmol; CAS編號：462-40-8)製備標題化合物。藉由矽膠層析(移動相：二氯甲烷/甲醇，梯度0%至5%)純化粗產物，得到呈淡棕色泡沫狀之標題化合物(14.9 g, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 7.69-7.56 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 6H), 7.16-7.01 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 5.92-5.78 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.74-3.47 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 1H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.85-1.50 (m, 3H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。LCMS：779.4 [M+H]⁺。

步驟6：3-(1-{2,6-二氟-4-[1-(3-氟-丙基)-氮雜環丁烷-3-基胺基]-苯基}-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-β-吡啶-2-基)-2,2-二氟-丙-1-醇



在氬氣下向(4-{2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基}-3,5-二氟-苯基)-[1-(3-氟-丙基)-氮雜環丁烷-3-基]-胺(12.1 g, 15.5 mmol)於THF (150 mL)中之混合物中添加1 M TBAF之THF溶液(23.3 mL)且在室溫下攪拌反應混合物5小時。用EtOAc稀釋反應混合物且用水(×4)洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(移動相：2 M氨之甲醇溶液/TBME，梯度0.5%至5%)純化粗產物，得到(R,R)與(S,S) 3-(1-{2,6-二氟-4-[1-(3-氟-丙基)-氮雜環丁烷-3-基胺基]-苯基}-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-β-吡啶-2-基)-2,2-二氟-丙-1-醇之混合物。藉由對掌性HPLC (ChiralPak IB, 15% EtOH之庚烷溶液+ 0.1%二乙胺)分離非對映異構體對。**365**為藉由對掌性HPLC分離之第二峰：(1.90 g, 23%)。峰2 rt=15 min。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.86 (dt, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.08-6.00 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.80-3.56 (m, 6H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LCMS: 541.4 [M+H]⁺。

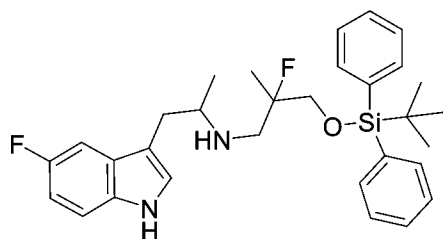
實例366 3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-

氟丙-1-醇**366**

遵循實例365之程序，藉由對掌性HPLC分離之第一峰為**366**：
(1.95 g，24%)。峰1 $rt = 12 \text{ min}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (s, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.86 (dt, $J = 2.5, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.08-6.00 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.80-3.56 (m, 6H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 541.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例368 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**368**

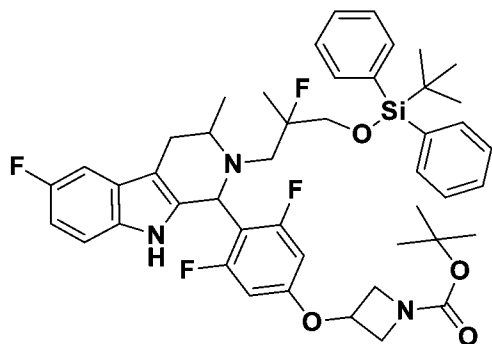
步驟1: [3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙基]-[2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺



在氬氣下向2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙胺(CAS編號: 712-08-3, 3.61 g, 18.7 mmol)及DIPEA (4.9 mL, 28.1 mmol)於二噁烷(43 mL)中之溶液中添加三氟-甲烷磺酸3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙酯中間物XX (3.09 g, 9.48 mmol)。在90°C下攪拌所得混合物6小時。使反應混合物分配於EtOAc與水之間。分離有機相且進一步用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(移動相: 二氯甲烷/甲醇，梯度0%至5%)純化粗產物，得到呈黃色

油狀之標題化合物之非對映異構體的混合物(8.0 g, 82%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.82 (br. s, 1H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.52-7.38 (m, 6H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.92 (dt, *J* = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 3.82-3.57 (m, 5H), 3.02-2.65 (m, 6H), 1.33 (d, *J* = 22.0 Hz, 3H), 1.1-1.0 (m, 9H); LCMS : 521.3 [M+H]⁺。

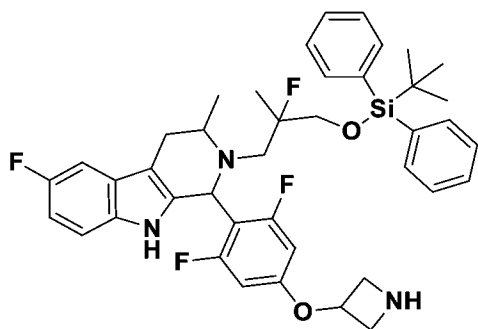
步驟2：3-(4-{2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基}-3,5-二氟-苯氧基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



遵循對於製備中間物101e所概述之程序自[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙基]-[2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺中間物1a (8 g, 15.3 mmol)及3-(3,5-二氟-4-甲醯基-苯氧基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯101c (5.6 g, 18.1 mmol)製備標題化合物。藉由矽膠層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯，梯度0%至20%)純化粗產物，得到呈白色泡沫狀之標題化合物之非對映異構體的混合物(8.0 g, 64%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.65-7.54 (m, 4H), 7.47-7.30 (m, 7H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.84 (dt, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.23-6.07 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 11.5, 16.8 Hz, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.50-3.29 (m, 1H), 3.10-2.83 (m, 2H), 2.69-2.39 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 9H),

1.29-0.98 (m, 12H); LCMS : 816.5 $[M+H]^+$ 。

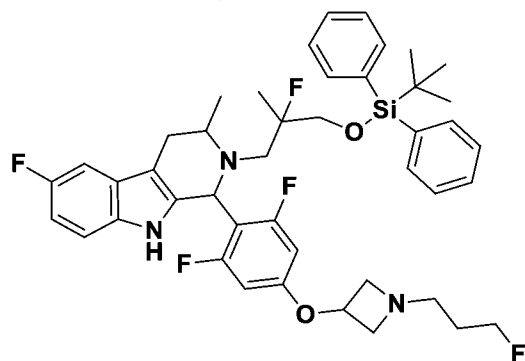
步驟3：1-[4-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-2,6-二氟-苯基]-2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉



在0℃下在氬氣下向3-(4-{2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基}-3,5-二氟-苯氧基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯中間物2a (8.0 g, 9.80 mmol)於二噁烷(80 mL)中之混合物中逐滴添加濃硫酸(2.62 mL, 49.0 mmol)於二噁烷(27 mL)中之溶液，且使混合物避光升溫至室溫且攪拌3.5小時。用EtOAc及飽和NaHCO₃稀釋反應混合物，攪拌10分鐘且分離各層。進一步用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈淡黃色泡沫狀之標題化合物之非對映異構體DE混合物(7.05 g, 大致定量)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.54 (m, 4H), 7.47-7.30 (m, 7H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.84 (dt, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.25-6.09 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.94-3.65 (m, 3H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.49-3.24 (m, 1H), 3.11-2.83 (m, 2H), 2.69-2.39 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.27-1.12 (m, 3H), 1.11-0.98 (m, 12H); LCMS : 716.4 $[M+H]^+$ 。

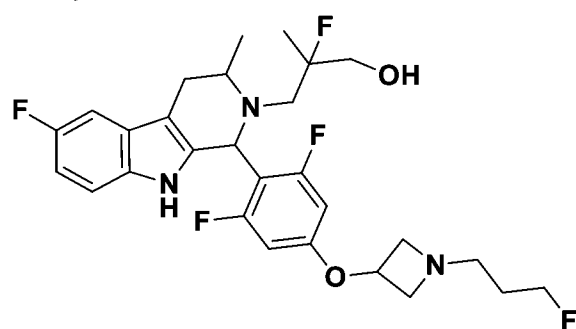
步驟4：2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙基]-1-{2,6-

二氟-4-[1-(3-氟-丙基)-氮雜環丁烷-3-基氧基]-苯基}-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶



遵循對於製備實例101所概述之程序自1-[4-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-2,6-二氟-苯基]-2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙基]-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶中間物3a (7.05 g, 9.84 mmol) 及1-碘-3-氟丙烷(2.77 g, 14.7 mmol; CAS編號: 462-40-8)製備標題化合物。藉由矽膠層析(移動相: 二氯甲烷/甲醇, 梯度0%至3%)純化粗產物, 得到呈白色泡沫狀之標題化合物(5.7 g, 75%)。LCMS: 776.4 [M+H]⁺。

步驟5: 外消旋3-(1-{2,6-二氟-4-[1-(3-氟-丙基)-氮雜環丁烷-3-基氧基]-苯基}-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-β-吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基-丙-1-醇



在氬氣下向2-[3-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-氟-2-甲基-丙基]-1-{2,6-二氟-4-[1-(3-氟-丙基)-氮雜環丁烷-3-基氧基]-苯基}-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶中間物4a (5.17 g, 6.66 mmol)於THF (80 mL)中之混合物中添加1 M TBAF之THF溶液(10 mL)且在室溫下攪拌

反應混合物24小時。將反應混合物倒入水與鹽水之混合物中且用EtOAc萃取。進一步用EtOAc萃取水層且進一步用水及鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(移動相：二氯甲烷/甲醇，梯度0%至6%)純化粗產物，得到兩個非對映異構體對(非對映異構體1及非對映異構體2)。藉由對掌性HPLC(ChiralPak IC，25% IPA之庚烷溶液，0.1%二乙胺)進一步純化非對映異構體1對。分離之第一峰(rt=8.2 min)=**368**，其以白色固體狀分離(467 mg，13%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (br s., 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.38-6.33 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.00 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.60 (q, 1H, *J* = 10.3 Hz), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.23-3.09 (m, 4H), 2.67-2.57 (m, 4H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.14-1.08 (m, 6H); LCMS: 538.3 [M+H]⁺。

實例369 3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**369**

遵循實例368之程序，藉由對掌性HPLC分離之第二峰(rt=15.5 min)=**369**，其以白色固體狀分離(480 mg，13.5%)。

實例370 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**370**

遵循實例368之程序，藉由對掌性HPLC (ChiralPak IC，35% IPA之庚烷溶液，0.1%二乙胺)純化非對映異構體2對。藉由對掌性HPLC

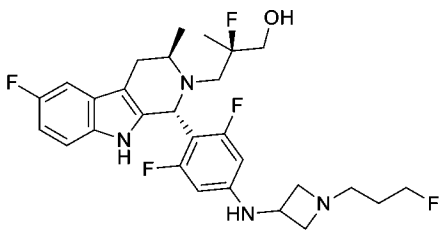
(ChiralPak IA，25% IPA之庚烷溶液，0.1%二乙胺)進一步純化分離之第一峰：所分離之第一峰(rt=8.5 min)=**370**，其以白色固體狀分離(165 mg，5%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：7.53 (br. s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.33-6.28 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.85-3.54 (m, 6H), 3.16-2.92 (m, 4H), 2.79 (t, 1H, *J* = 15.7 Hz), 2.68-2.56 (m, 3H), 1.77 (tdd, *J* = 6.7, 19.3, 19.3 Hz, 2H), 1.23-1.15 (m, 6H); LCMS：538.3 [M+H]⁺。

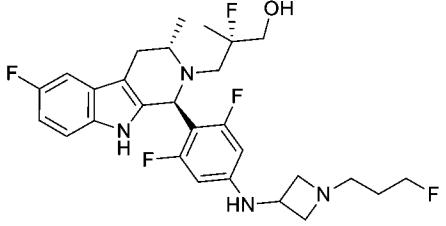
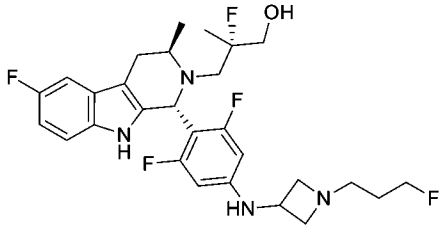
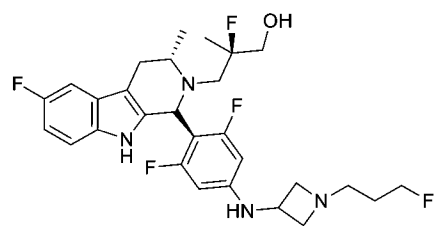
實例371 3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**371**

遵循實例368之程序，藉由對掌性HPLC (ChiralPak IC，35% IPA之庚烷溶液，0.1%二乙胺)純化非對映異構體2對。分離之第二峰(rt=14 min)=**371**，其以白色固體狀分離(180 mg，5%)。

表2a中之其他例示性式I化合物具有以下結構、相應名稱 (ChemBioDraw, 12.0.2版, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)及生物活性。若超過一個名稱與式I化合物或中間物相關，則用化學結構定義該化合物。

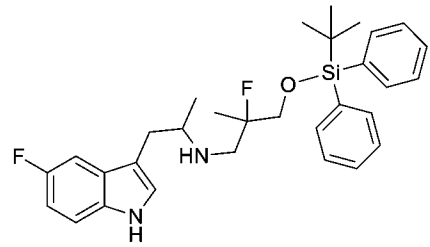
表2a

編號	結構	名稱	ER-α MCF7 HCS EC ₅₀ (μM)	LCMS [M+H] ⁺
431		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二 氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜 環丁烷-3-基)氧基)苯基)- 6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫- 2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2- 基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.0000943	537.3

432		(S)-3-(((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.00327	537.3
433		(S)-3-(((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.0000209	537.3
434		(R)-3-(((1R,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000706	537.3

實例431 (R)-3-(((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**431**

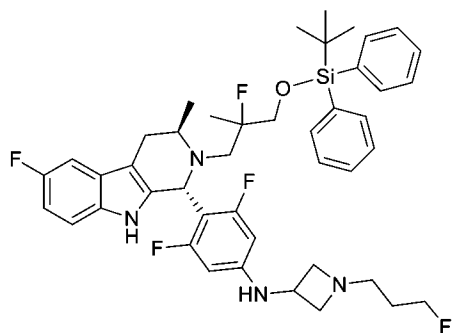
步驟1：3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟-N-(1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)-2-甲基丙-1-胺



遵循實例154步驟5，向用冰浴冷卻的1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(5.30 g，26.2 mmol，95%，遵循Yeung等人, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 5155-5164製備)於1,4-二噁烷(105 mL)中之溶液中依序添加N,N-二異丙基乙胺(6.85 mL)及三氟甲烷磺酸[3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2-氟-2-甲基-丙基]酯(13.80 g，28.8 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液。在90℃(浴)下加熱混合物18小時。濃縮混合物。添加稀Na₂CO₃。

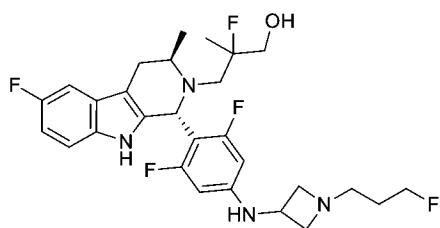
用DCM (2×)萃取內含物。乾燥(Na_2SO_4)經合併之萃取物，且濃縮。藉由急驟層析(0-50% iPrOAc/含有1% TEA之庚烷)純化粗物質，得到產物(10.38 g，76%)。

步驟2-5：N-(4-(2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟-2-甲基丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺



以類似於實例145之方式製備化合物。

步驟6：外消旋3-(1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇



向N-[4-[(1R,3R)-2-[3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2-氟-2-甲基-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-3,5-二氟-苯基]-1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-胺(2.231 g，2.879 mmol)於THF (14.4 mL)中之溶液中添加TBAF之THF溶液(1.0 M，4.6 mL)。在50°C下加熱混合物24小時。濃縮混合物。用iPrOAc稀釋，用稀 Na_2CO_3 (2×)及鹽水洗滌內含物，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由急驟層析(0-60%

B/A，A：DCM，B：20% 2 M NH_3 之MeOH溶液/DCM)純化粗物質。
對所收集之產物進行對掌性分離。表2中之化合物**431-434**指定之立體化學為未知且任意的。

階段1：分離對映異構體1及4。對映異構體2及3保持混合物形式。Chiralpak AD (250 × 30.0, 5 μm)，用0.1% NH_4OH 之異丙醇溶液以150 g/min 32.5%等度溶離，UV-254 nm，BPR 100巴，溫度40°C，循環時間5分鐘，總時間200分鐘。階段2：解析對映異構體2及3。Chiralpak OX (150 × 30.0, 5 μm)，用0.1% NH_4OH 之甲醇溶液以150 g/min 30%等度溶離，UV-250 nm，BPR 100巴，溫度40°C，循環時間3分鐘，總時間48分鐘。化合物**431-434**如下表徵。對映異構體1：324.8 mg。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.17-6.06 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 0H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 0H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.95-2.68 (m, 4H), 1.74-1.56 (m, 2H), 1.14-0.99 (m, 6H)。LCMS：537.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。對映異構體2：251.7 mg。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H), 6.86-6.75 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.95-2.69 (m, 4H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.17-0.96 (m, 6H)。LCMS：537.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。對映異構體3：105.5 mg。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H),

7.17-7.08 (m, 2H), 6.84-6.75 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.14-6.05 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 6H)。 $LCMS : 537.3 [M+H]^+$ 。對映異構體4 : 151.1 mg。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.84-6.75 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.12-0.96 (m, 6H)。 $LCMS : 537.3 [M+H]^+$ 。

實例432 (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**432**

遵循實例431之程序，分離到對映異構體**432**。

實例433 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**433**

遵循實例431之程序，分離到對映異構體**433**。

實例434 (R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇**434**

遵循實例431之程序，分離到對映異構體**434**。

實例901：乳癌細胞ERα高含量螢光成像降解分析

在第1天，將MCF7乳癌細胞以每孔10,000個細胞之密度接種於384孔聚離胺酸塗佈之組織培養盤(Greiner#T-3101-4)中的50微升/孔RPMI(無酚紅)、10% FBS (經炭吸除)(含有L-麩醯胺酸)中。在第2天，以兩個化合物來源濃度在Labcyte低怠體積盤中製備化合物：100 μM 及1 μM (最終得到2個重疊之滴定曲線)，10微升/孔，且指定孔中為用於回填之10 μL DMSO，且指定孔中為5 μM 氟維司群(對照化合物)。使用Labcyte Echo音波分配器分配化合物及對照而以預先指定之連續稀釋度(1.8 $\times$ ，10點，一式兩份)分配化合物及適當回填及對照化合物(轉移之最終總體積為417.5 nL，且化合物分配體積在2.5 nL至417.5 nL範圍內；最終0.84% DMSO (v/v))，最終得到在0.05 nM至835 nM範圍內之濃度。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下培育細胞盤4小時。如下使用Biotek EL406盤洗滌器及分配器進行固定及滲透。藉由使用Biotek EL406上蠕動泵之5 μL 卡匣將15 μL 16%多聚甲醛(Electron Microscopy Sciences #15710-S)直接添加至各孔中之50 μL 細胞培養基中固定細胞(甲醛之最終濃度為3.7 w/v%)。培育樣品30分鐘。抽吸孔內含物且將50微升/孔含有0.5 w/v%牛血清蛋白、0.5 v/v% Triton X-100 (抗體稀釋緩衝劑)之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)添加至各孔中。培育樣品30分鐘。抽吸孔內含物且用100微升/孔PBS洗滌3次。如下使用Biotek EL406盤洗滌器及分配器進行雌激素受體 α (ESR1)之免疫螢光染色。自孔抽吸孔上清液且分配25微升/孔用抗體稀釋緩衝劑1:1000稀釋之抗ESR1 mAb (F10)(Santa Cruz sc-8002)。在室溫下培育樣品2小時。用100微升/孔PBS洗滌樣品4次。將25微升/孔二次抗體溶液(1:1000稀釋的

Alexafluor 488結合之抗小鼠IgG (LifeTechnologies #A21202)及用抗體稀釋緩衝劑稀釋的Hoechst 33342 (1 µg/ml)分配至各孔中。在室溫下培育樣品2小時。使用Biotek EL406用100微升/孔PBS洗滌樣品3次。使用Cellomics Arrayscan V (Thermo)進行ESR1之定量螢光成像。使用Cellomics VTI Arrayscan使用Bioapplication「隔室分析」使用自動暴露(根據DMSO對照孔)獲得樣品之螢光影像(通道1：XF53 Hoechst (DNA染色)；通道2：XF53 FITC (ESR1染色))，其中對於兩個通道，將「峰值目標百分點」設定為25%目標飽和度。使用通道1 (DNA染色)界定核區(Circ)。量測每個細胞之「Mean_CircAvgIntCh2」量測值(其為核區內之Alexafluor 488螢光強度(ESR1))且對所有量測細胞進行平均。使用Genedata Screener軟體進行資料分析，其中使用DMSO及5 nM氟維司群處理樣品定義ESR1之0%及100%變化。使用「穩健擬合」法定義曲線之拐折點(EC₅₀)及最大作用之平穩階段(S_{inf})。將例示性式I化合物之降解資料以ER-α MCF7 HCS S_{inf}(%)值形式報導於表1中。

實例902 活體外細胞增殖分析

藉由細胞增殖分析採用以下方案量測雌激素受體調節化合物及化學治療化合物之功效(Mendoza等人, (2002) Cancer Res. 62:5485-5488)。

CellTiter-Glo®發光細胞活力分析為基於所存在之ATP數量(其指示代謝活性細胞之存在)測定培養物中活細胞之數目的均質方法。CellTiter-Glo®分析經設計適用於多孔盤形式，從而使其適用於自動高通量篩選(HTS)、細胞增殖及細胞毒性分析。均質分析程序包括將

單一試劑(CellTiter-Glo®試劑)直接添加至在補充有血清之培養基中培養的細胞中。無需細胞洗滌、培養基移除或多個吸液步驟。Cell Titer-Glo®發光細胞活力分析(包括試劑及方案)可購得(Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin TB288)。

該分析評估化合物進入細胞且抑制細胞增殖之能力。分析原理係基於藉由在均質分析中定量所存在之ATP來測定所存在之活細胞之數目，其中添加Cell Titer-Glo®試劑使細胞溶解且經由螢光素酶反應產生發光信號。發光信號與所存在之ATP之量成比例。

程序：第1天-接種細胞盤(384孔黑色透明底部微透明有蓋TC盤，來自Falcon #353962)，收集細胞，以每孔每54 μ l 1000個細胞將細胞接種於384孔細胞盤中以進行3天分析。細胞培養基：高葡萄糖RPMI或DMEM，10%胎牛血清，2 mM L-麩醯胺酸，P/S。在37°C、5% CO₂下培育O/N (隔夜)。

第2天-將藥物添加至細胞，化合物稀釋，DMSO盤(連續1:2稀釋，9個點)。在96孔盤之第2行中添加20 μ l 10 mM之化合物。使用來自Nunc之Precision Media Plates 96孔錐形底聚丙烯盤(目錄號249946)對培養盤進行連續1:2稀釋(10 μ l+20 μ l 100% DMSO)，總共9個點(1:50稀釋)。將147 μ l培養基添加至所有孔中。使用Rapidplate® (Caliper, Perkin-Elmer Co.)將3 μ l來自DMSO盤中各孔的DMSO+化合物轉移至培養基盤上之各相應孔。對於2種藥物組合研究，使用Rapidplate將一種藥物1.5 μ l來自DMSO盤中各孔之DMSO+化合物轉移至培養基盤上之各相應孔。隨後，將另一藥物1.5 μ l轉移至培養基盤。

將藥物添加至細胞，細胞盤(1:10稀釋)：將6 μ l培養基+化合物直接添加至細胞(細胞上已有54 μ l培養基)。在37°C、5% CO₂下於培育箱中培育3天，培育箱不能經常打開。

第5天-培養盤顯色，在室溫下融化Cell Titer Glo緩衝劑：自37°C移出細胞盤且歷時約30分鐘平衡至室溫。將Cell Titer-Glo®緩衝劑添加至Cell Titer-Glo®受質(瓶至瓶)。將30 μ l Cell Titer-Glo®試劑(Promega目錄號G7572)添加至細胞之各孔。置於盤震盪器上約30分鐘。在Analyst HT盤讀取器上讀取發光(每孔半秒)。

細胞活力分析及組合分析：將細胞以1000-2000個細胞/孔接種於384孔盤中歷時16小時。在第二天，在96孔盤中用DMSO製備九個連續1:2化合物稀釋液。使用Rapidplate®機器人(Zymark Corp., Hopkinton, MA)將化合物進一步稀釋至生長培養基中。隨後將經稀釋化合物一式四份添加至384孔細胞盤中之孔中且在37°C及5% CO₂下培育。4天後，藉由根據製造商之說明使用Cell Titer-Glo® (Promega)獲得之發光量測活細胞之相對數目且在Wallac MultilabelReader® (PerkinElmer, Foster City)上讀取。使用Prism® 4.0軟體(GraphPad, San Diego)計算EC50值。以4×EC₅₀濃度起始來給與組合分析中之藥物。在藥物之EC50 >2.5 μ M之情況下，所用最高濃度為10 μ M。在所有分析中，雌激素受體調節化合物及化學治療劑同時添加或分隔4小時(一者在另一者之後)。

另一例示性活體外細胞增殖分析包括以下步驟：

1. 將100 μ l於培養基中含有約10⁴個細胞之細胞培養物的等分試樣(細胞株及腫瘤類型參見表3)置於384孔不透明壁培養盤之各孔中。

2. 製備對照孔，其含有培養基且無細胞。
3. 將化合物添加至實驗孔中且培育3-5天。
4. 將培養盤平衡至室溫歷時約30分鐘。
5. 添加等於各孔中存在之細胞培養基之體積的體積的CellTiter-Glo®試劑。
6. 在定軌振盪器上混合內容物2分鐘以誘導細胞溶解。
7. 在室溫下培育培養盤10分鐘以使發光信號穩定。
8. 記錄發光且以RLU=相對發光單位形式報導於曲線中。
9. 使用Chou及Talalay組合方法及用CalcuSyn®軟體(Biosoft, Cambridge, UK)進行之劑量-作用分析來分析以獲得組合指數。

替代地，將細胞以最佳密度接種於96孔盤中且在測試化合物存在下培育4天。隨後將Alamar Blue™添加至分析培養基中，且培育細胞6小時，隨後在544 nm激發、590 nm發射下讀取。使用S形劑量反應曲線擬合計算EC₅₀值。

替代地，在48小時藥物處理後使用Cell Titer-Glo®試劑分析增殖/存活率(Promega Inc., Madison, WI)。在所有存活率分析中使用DMSO處理作為對照。使用XL擬合軟體計算IC₅₀值(IDBS, Alameda, CA)。

細胞株獲自ATCC (美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection), Manassas, VA)或DSMZ (德國微生物菌種保藏中心(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH), Braunschweig, DE)。將細胞在37°C下在5% CO₂下培養於補充有10%胎牛血清、100單位/毫升青黴素、2 mM L-麩醯胺酸及100 mg/ml鏈黴素之RPMI 1640培養基(Life Technology, Grand Island, NY)中。

實例903 MCF7活體外細胞增殖分析

用PBS洗滌MCF7細胞，以25,000個細胞/毫升，40微升/孔塗佈於聚離胺酸塗佈之384孔組織培養盤(Greiner)中的RPMI 1640 (Gibco 11835-030 [-苯酚 + 麩醯胺酸])及10%經炭吸除之FBS (Gibco 12676-029)中且培育隔夜。藉由使用Biomek-FX用DMSO連續稀釋製備最終所要濃度500倍之化合物且用RPMI 1640稀釋50倍。亦以類似方式製備對照化合物氟維司群及陰性對照二甲亞碸。將5 µl各個別化合物濃度及各對照化合物轉移該細胞盤。將氟維司群以100 nM之最終濃度添加至對照孔中。將DMSO添加至陰性對照孔中(0.2 v/v%)。將五微升(5 µl)1 nM雌二醇(於無酚紅RPMI 1640 (Gibco 11835-030)中)添加至細胞盤之各孔中(除無雌二醇對照孔外)。培育細胞72小時，隨後使用Cell TiterGlo試劑(Promega #G7572)(40微升/孔)溶解，且在Envision (Perkin Elmer)盤讀取器上量測發光。使用Genedata Screener軟體分析資料，其中使用DMSO及氟維司群處理樣品來定義0%及100%抑制，且使用曲線擬合使用穩健法計算EC50值。

實例904 ERα共活化劑拮抗劑分析

用DMSO製備1 mM之測試化合物，且使用Biomek FX於12點1至3倍滴定中於384孔透明V形底聚丙稀盤(Greiner目錄號781280)中連續稀釋。藉由將1 mL各濃度之化合物連續稀釋液與32.3 mL TR-FRET共調節劑緩衝劑E (Life Technologies PV4540)混合製備3×化合物中間物稀釋液。使用Biomek FX將2 mL 3×化合物中間物稀釋液轉移至1536孔(Aurora Biotechnologies MaKO 1536黑色盤，#00028905)中。使用Bioraptr Dispenser® (Beckman Coulter)分配：2毫升/孔「3×ERα溶

液」：22 nM ER α (人類雌激素受體 α ，經GST標記之ESR1配位體結合域，跨越殘基S282-V595，野生型序列或含有突變：Y537S或D538G) 於含有7.5 mM二硫蘇糖醇(DTT)之TR-FRET共調節劑緩衝劑E中的溶液；及2 mL 3 $\times$ 分析混合物(750 nM螢光素-PGC1 α 肽序列；Life Technologies PV4421)，12 nM雌二醇，15 nM抗GST Tb標記抗體於TR-FRET共調節劑緩衝劑E (含有7.5 mM DTT)中之溶液。「無受體」對照孔接受緩衝劑，其中無GST-ER α 蛋白質。將培養盤在V-spin離心機中在1800 rpm下離心20秒且在室溫下在蓋上培養盤之情況下培育2小時。使用Perkin Elmer EnVision螢光讀取器使用TR-FRET裝置(頂鏡：Perkin Elmer Lance/DELFI雙重發射(PE #2100-4160)；激發濾光片：Perkin Elmer UV (TFR) 340 nm (PE #2100-5010)；發射濾光片：Chroma 495 nm/10 nm及520 nm/25 nm (對於LanthaScreen，為Chroma#PV003濾光片，對於EnVision，25 mm直徑；) 激發光：100%；延遲：100 us；窗口時間：200；連續窗數目：1；閃光之間的時間：2000 us；閃光數目：100；閃光數目(第2偵測器)：100)進行量測。相對於無化合物(僅DMSO)對照及「無ER α 對照」計算抑制值百分比。使用Genedata Screener軟體進行曲線擬合及IC₅₀計算。

實例905 活體內小鼠腫瘤異種移植物功效

小鼠：雌性重度組合免疫缺乏小鼠(Fox Chase SCID®，C.B-17/IcrHsd，Harlan)或裸鼠(Taconic Farms, Harlan)為8至9週齡且在研究第0天BW範圍為15.1至21.4公克。向動物隨意喂水(逆滲透，1 ppm Cl)及由18.0%粗蛋白、5.0%粗脂肪及5.0%粗纖維組成的NIH 31改良及照射之Lab Diet®。將小鼠圈養於21-22°C (70-72°F)及40-60%濕度下

進行12小時光循環的靜態微型隔離籠中進行照射之ALPHA-Dri®床-o'cobs®實驗動物墊料上。關於限制、飼養、手術程序、餵食及流體調節以及獸醫學照護的PRC尤其符合實驗動物照護與使用指南(Guide for Care and Use of Laboratory Animals)的建議。PRC之動物照護及使用程式經國際實驗動物照護評定與評審協會(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International; AAALAC)認可，從而保證符合實驗動物之照護及使用的可接受標準。

腫瘤移植：用癌細胞引發異種移植物。將細胞培養於補充有10%胎牛血清、2 mM麩醯胺酸、100單位/毫升青黴素、100 µg/mL硫酸鏈黴素及25 µg/mL慶大黴素(gentamicin)的RPMI 1640培養基中。在指數生長期間收集細胞且視細胞株加倍時間而定以 5×10^6 或 10×10^6 個細胞/毫升之濃度再懸浮於磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中。將腫瘤細胞皮下植入右側腹，且在平均尺寸接近100至150 mm³之目標範圍時監測腫瘤生長。腫瘤移植後二十一天(稱為研究之第0天)，將小鼠置於各由十隻小鼠組成之四組中，其中個別腫瘤體積在75-172 mm³範圍內，且組平均腫瘤體積為120-121 mm³ (參見附件A)。使用下式計算體積：

腫瘤體積(mm³)= $(w^2 \times l)/2$ ，其中w=腫瘤之寬度且l=長度(mm)。

腫瘤重量可用1 mg等效於1 mm³腫瘤體積的假設估計。

治療劑：雌激素受體調節化合物及化學治療劑通常自乾燥粉末製備，儲存在室溫下且避光。每週在0.5%甲基纖維素:0.2% Tween 80之去離子水溶液(「媒劑」)中製備藥物劑量且儲存在4°C下。媒劑(+)為含有0.1 mg/kg乙炔基雌二醇(ethynyl estradiol/ethynyl estradiol，

EE2)之溶劑/緩衝劑。媒劑(-)為不含乙炔基雌二醇之溶劑/緩衝劑。在給藥每日藉由用無菌生理食鹽水(0.9% NaCl)稀釋儲備液之等分試樣製備化合物之劑量。所有劑量經調配而以每20公克體重0.2 mL體積(10 mL/kg)傳遞所述毫克/公斤數之劑量。

處理：所有劑量根據個別動物之體重按比例調整且藉由指定途徑提供。

終點：使用Ultra Cal IV測徑規(54 10 111型；Fred V. Fowler Company)如下以2個尺寸(長度及寬度)量測腫瘤體積：腫瘤體積(mm^3) = (長度 $\times$ 寬度²) $\times$ 0.5，且使用Excel 11.2版(Microsoft Corporation)分析。使用線性混合作用(LME)模型化方法分析來自相同動物隨時間之腫瘤體積之重複量測值(Pinheiro J等人, nlme: linear and nonlinear mixed effects models. R package version 3.1 92. 2009；Tan N等人, Clin. Cancer Res. 2011;17(6):1394-1404)。此方法解決重複量測與研究結束前由於任何非處理相關動物死亡所致的適度退出。使用三次回歸樣條擬合各劑量下log2腫瘤體積之時程的非線性曲線。隨後在混合模型中將此等非線性曲線關聯劑量。媒劑對照之百分比形式的腫瘤生長抑制(TGI%)以每天各別劑量組之所擬合曲線下面積(AUC)相對於媒劑之百分比的形式使用下式計算： $\% \text{ TGI} = 100 \times (1 - \text{AUC}_{\text{劑量}} / \text{AUC}_{\text{媒劑}})$ 。使用此式，100%之TGI值指示腫瘤穩定，>1%但<100%之TGI值指示腫瘤生長延遲，且>100%之TGI值指示腫瘤消退。動物之部分反應(PR)定義為>起始腫瘤體積之50%但<起始腫瘤體積之100%的腫瘤消退。完全反應(CR)定義為在研究期間之任何之日100%腫瘤消退(亦即無可量測之腫瘤)。

毒性：在研究的前五天每天及之後每週兩次對動物稱重。使用 Adventurer Pro® AV812天平(Ohaus Corporation)量測動物體重。重量變化%如下計算：體重變化(%) = [(重量_{新的一天}-重量_{第0天})/重量_{第0天}] $\times$ 100。頻繁觀察小鼠之任何不利處理相關副作用之明顯病徵，且在觀察到時記錄毒性之臨床病徵。可接受之毒性定義為在研究期間組平均體重(BW)損失小於20%，且十隻處理動物中不超過一例處理相關(TR)死亡。引起較大毒性之任何給藥方案認為高於最大耐受劑量(MTD)。死亡在藉由臨床病徵及/或屍檢證明可歸因於處理副作用時歸類為TR，或亦可在給藥期間或最後一劑10天內由未知原因所致時歸類為TR。死亡在無證據表明死亡與處理副作用相關時歸類為NTR。

*活體內異種移植乳癌模型；(MCF-7；他莫昔芬敏感性)：*將含有0.72 mg 17- β 雌二醇之延時釋放丸粒皮下植入nu/nu小鼠中。使MCF-7細胞在5% CO₂、37°C下含有10% FBS之RPMI中生長。將胰蛋白酶化細胞粒化且以 1×10^7 個細胞/毫升再懸浮於50% RPMI (不含血清)及50%基質膠中。在丸粒移植後2-3天將MCF-7細胞皮下注射(100微升/動物)於右側腹。每兩週監測腫瘤體積(長度 $\times$ 寬度²/2)。當腫瘤達到約200 mm³之平均體積時，將動物隨機分組且開始處理。每天用媒劑或化合物處理動物歷時4週。在整個研究中每兩週監測腫瘤體積及體重。

*活體內異種移植乳癌模型；(他莫昔芬耐受性模型)：*用經口管飼他莫昔芬(檸檬酸鹽)處理帶有MCF-7腫瘤(平均腫瘤體積200 mm³)之雌性nu/nu小鼠(補充有17- β 雌二醇丸粒；0.72 mg；60天緩慢釋放)。每週兩次監測腫瘤體積(長度 $\times$ 寬度²/2)及體重。在腫瘤體積保持靜態之

顯著抗腫瘤反應之後，在處理約100天首次觀察到明顯腫瘤生長。在處理之120天，將他莫昔芬劑量增加。認為快速生長之腫瘤具有他莫昔芬耐受性且選用於在新主體動物中進行活體內傳代。將來自他莫昔芬耐受性腫瘤之腫瘤片段(約100立方毫米/動物)皮下植入雌性nu/nu小鼠之右側腹(具有17-β雌二醇丸粒(0.72 mg；60天緩慢釋放))。將傳代之腫瘤維持在恆定他莫昔芬選擇下，且每週監測腫瘤體積(長度×寬度²/2)。在腫瘤體積達到約150-250 mm³時，將動物隨機分於處理組(平均腫瘤體積200 mm³)中且終止他莫昔芬處理。每天用煤劑或化合物處理動物歷時4週。在研究期間，每週兩次監測腫瘤體積及體重。

實例906 不成熟子宮濕重量分析

處理雌性不成熟CD-IGS大鼠(到達時21天齡)三天。每天對動物給藥歷時三天。對於拮抗模式，經口藉由管飼法投與煤劑或測試化合物，15分鐘後投與0.1 mg/kg經口劑量之乙炔基雌二醇。對於促效模式，經口藉由管飼法投與煤劑或測試化合物。在第四天，在給藥之後24小時，收集血漿以進行藥物動力學分析。在血漿收集後即刻將動物安樂死且移出子宮並稱重。

將來自每組2隻動物之子宮及卵巢固定於10%中性經緩衝福馬林(formalin)中，且石蠟包埋，切片且染色以用於H&E (SDPath)。分析經染色組織且由委員會鑑定之病理學家讀取。將來自每組4隻動物之子宮及卵巢急驟冷凍於液體N₂中進行轉錄分析，檢查藉由雌激素受體調節之所選組之基因。

用式I化合物(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并

[3,4-b]吡啶 **101** 及 (1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 **102**、他莫昔芬、氟維司群、AZD9496 (WO 2014/191726, 實例 1, 第 74 頁; US 9155727) 及兩種對照: 媒劑及媒劑加上乙炔基雌二醇 (EE) 處理小鼠。所有化合物經口給與, 一天一次 $\times 3$ 。計算子宮濕重量 (UWW): 體重之比率。藉由組織學量測子宮橫截面之平均子宮內膜高度。使用滑動檢視器自基底膜至頂端 (內腔) 表面以 $20\times$ 放大倍數量測子宮內膜細胞高度。避免斜切區域。在促效模式 UWW 分析中, 式 I 化合物 **101** 及 **102** 為拮抗劑, 而 AZD9496 為部分促效劑。

實例 907 成年子宮濕重-第 10 天分析

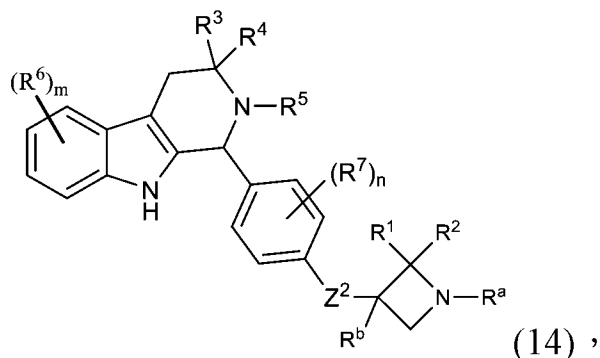
購買雌性 CD-IGS 大鼠 (69 日齡, Charles River Laboratories) 且分組。第 1 組在供應商 (Charles River Laboratories) 處在 60 日齡時切除卵巢且在手術之後 2 週開始研究, 而第 2-8 組完整。經口投與媒劑或測試化合物 10 天。在第 10 天及最後一劑之後兩小時, 進行心臟穿刺且收集血清以進行藥物動力學及雌二醇分析。在血清收集之後立即將動物安樂死且移出子宮及卵巢並稱重。

雖然前述本發明已藉助於說明及實例較詳細地描述以用於清楚理解之目的, 但描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文引用的所有專利及科學文獻之揭示內容以全文引用的方式明確併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製備式(14)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽之方法，



其中：

R^a 係選自 C_1 - C_6 烷基，其視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、OH、 OCH_3 及 SO_2CH_3 ；

R^b 係獨立地選自H、 $-O(C_1-C_3$ 烷基)、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_8 烯基、炔丙基、 $-(C_1-C_6$ 烷二基)- $(C_3-C_6$ 環烷基)、 C_3 - C_6 環烷基及 C_3 - C_6 雜環基，其視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、OH、 OCH_3 及 SO_2CH_3 ；

Z^2 為NH；

R^1 及 R^2 各為H；

R^3 及 R^4 係獨立地選自H或 $-CH_3$ ；

R^5 係選自 C_1 - C_9 烷基，其視情況經以下中之一或多者取代：鹵素、CN、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 C_1 - C_9 烷基、 C_3 - C_9 環烷基、 C_3 - C_9 雜環、 C_6 - C_9 芳基、 C_6 - C_9 雜芳基、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^a$ 、 SO_2R^a 及 SO_2NR^a ；

R^6 係選自F或Cl；

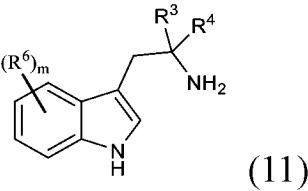
R⁷獨立地為鹵素；

m係選自0或1；及

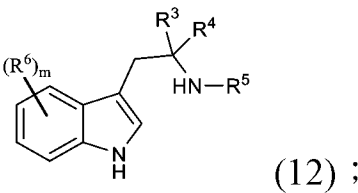
n係選自0、1或2；

該方法包含：

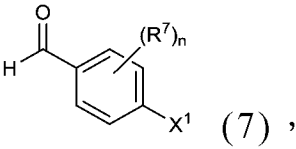
(a) 使下式之化合物：



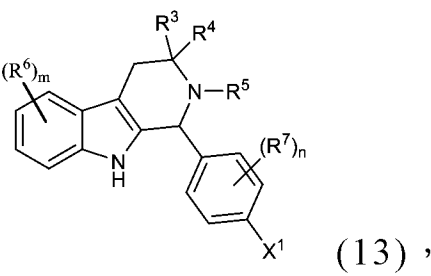
與式X-R⁵化合物反應，其中X為I、Br或-OTf，從而合成具有式(12)之化合物：



(b) 以下式之化合物環化該式(12)之化合物，

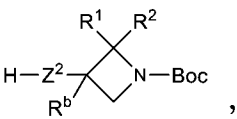


其中X¹為Br或I，從而合成具有式(13)之化合物：



其中X¹為I或Br；及

(c) 使該式(13)之化合物與下式之化合物反應，



其中Z²為NH，

(d) 使該化合物與酸接觸以移除Boc部分，從而合成游離胺；及

(e) 使步驟(d)之化合物與式I-R^a之化合物接觸，

從而合成具有式(14)之化合物。

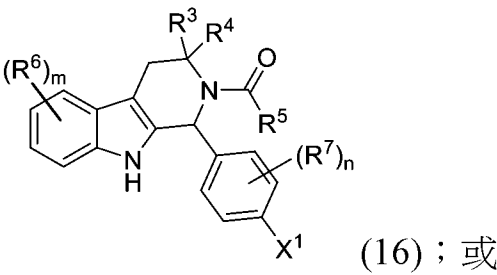
【請求項2】

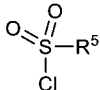
如請求項1之方法，其中該式I-R^a之化合物為1-碘-3-氟丙烷。

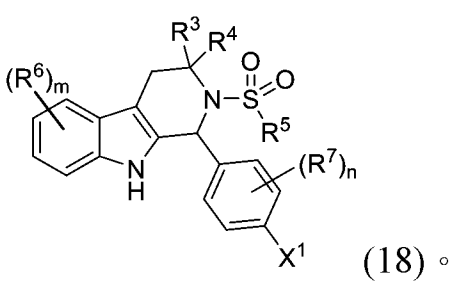
【請求項3】

如請求項1之方法，其中式13之化合物之R⁵為H，且其中該方法進一步包含步驟(b1)，其包含使該化合物：

(i) 與具有式  之酰氯接觸，製備下式之化合物或其鹽，



(ii) 與具有式  之磺酰氯接觸，製備下式之化合物或其鹽，



【請求項4】

如請求項1之方法，其中X¹為I或Br。

【請求項5】

如請求項1之方法，其中X¹為OTf。

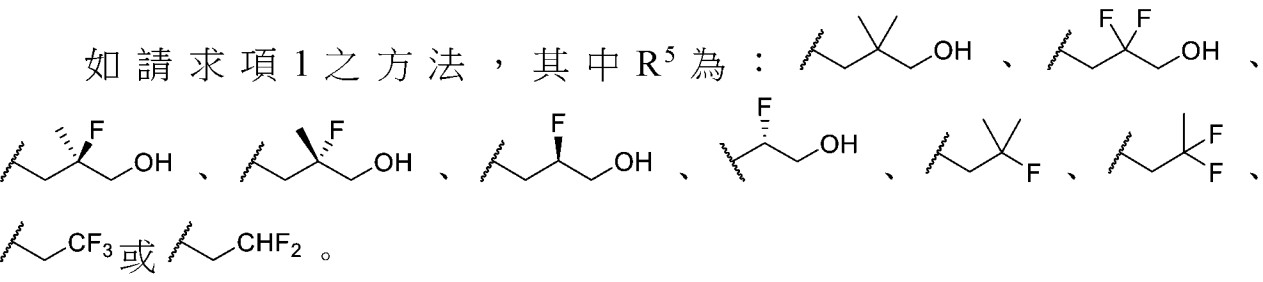
【請求項6】

如請求項1之方法，其中R³為H且R⁴為甲基。

【請求項7】

如請求項1之方法，其中R⁵為C₁-C₆氟烷基。

【請求項8】



【請求項9】

如請求項1之方法，其中R⁶為鹵素且m為1。

【請求項10】

如請求項1之方法，其中m為0。

【請求項11】

如請求項1之方法，其中R⁷為鹵素且n為1或2。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中R⁷為F且n為1或2。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中R⁷為F且n為2。

【請求項14】

如請求項1之方法，其中R¹及R²為H。

【請求項15】

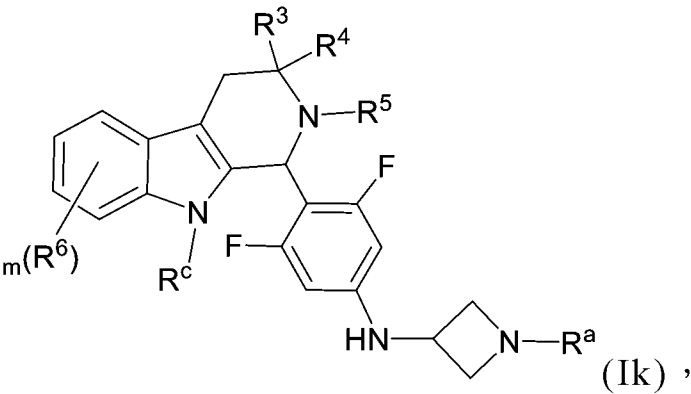
如請求項1之方法，其中R^b為H。

【請求項16】

如請求項1之方法，其中R^a為經一個F取代之C₁-C₆烷基。

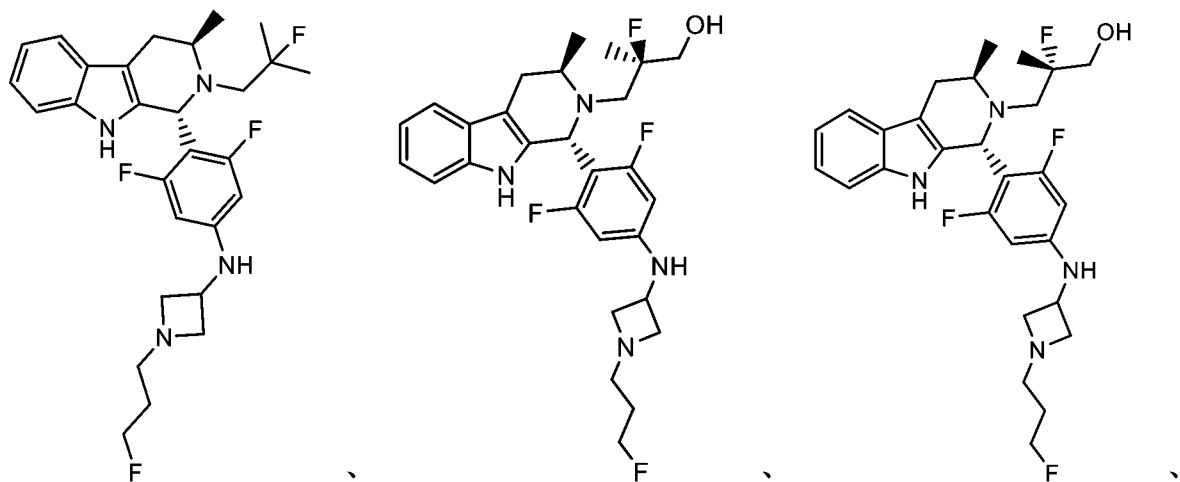
如請求項1之方法，其中步驟(c)之化合物為 。

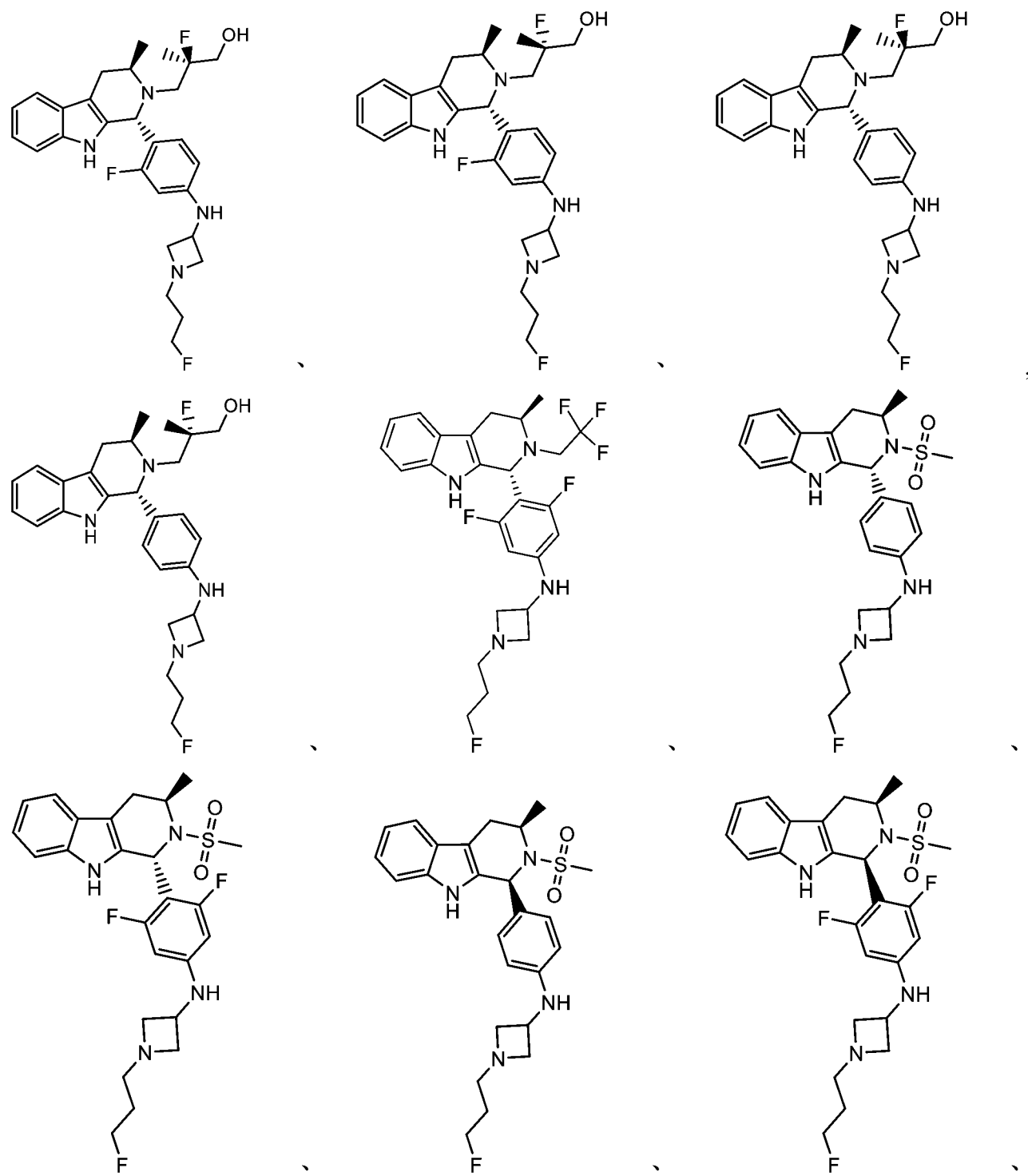
如請求項1之方法，其中該化合物具有式(Ik)：

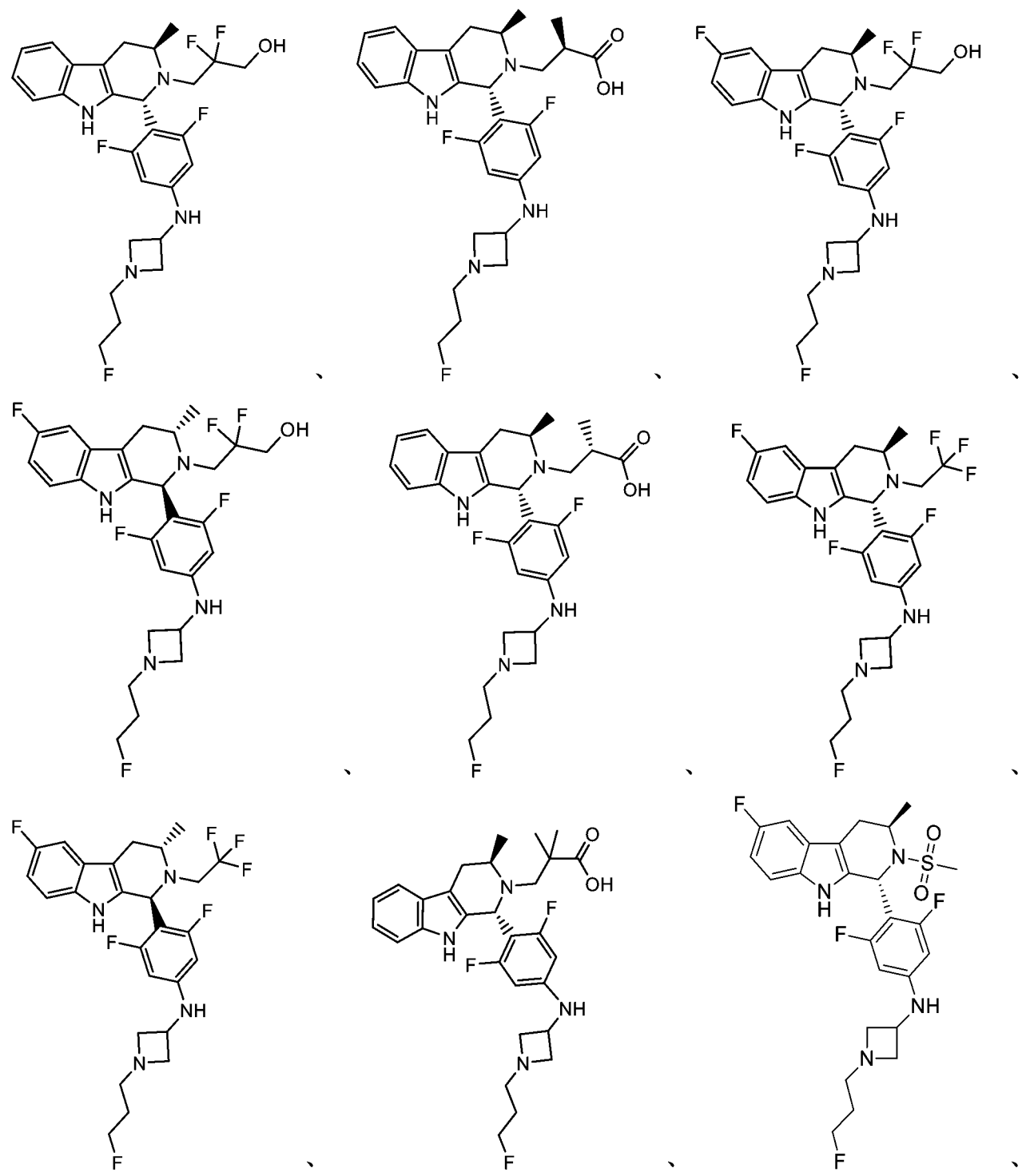


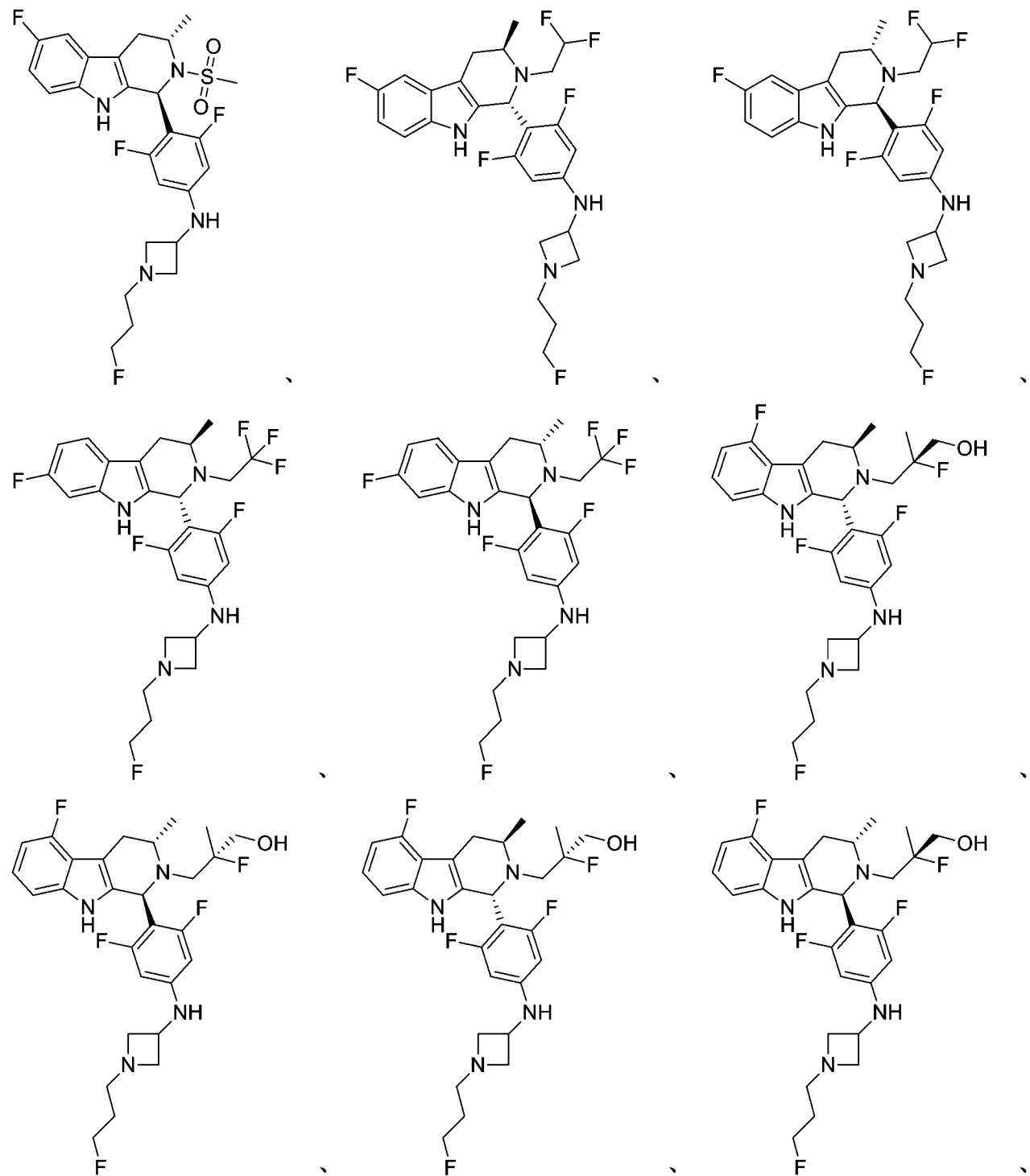
或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R^c為H。

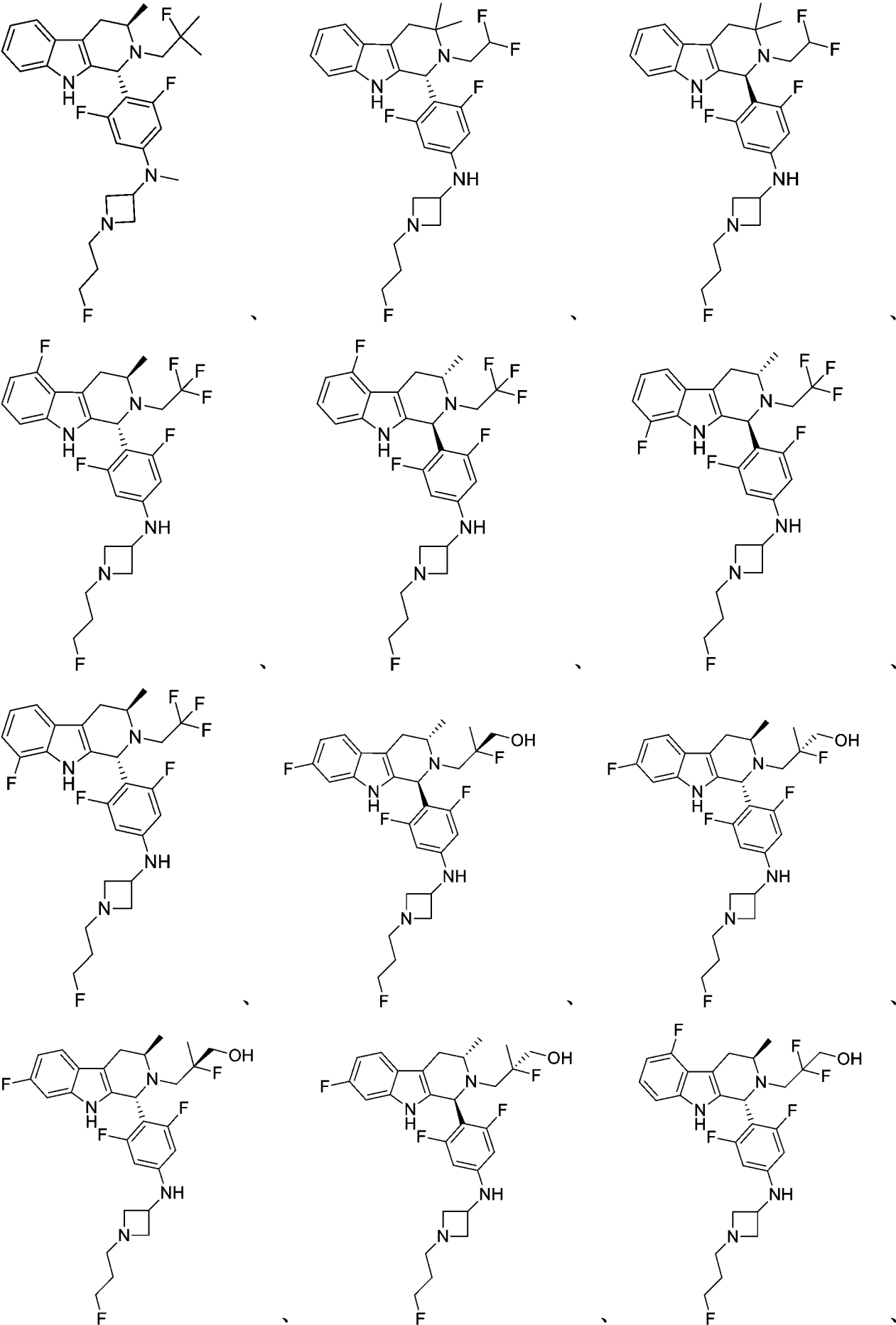
如請求項1之方法，其中該化合物具有下式：

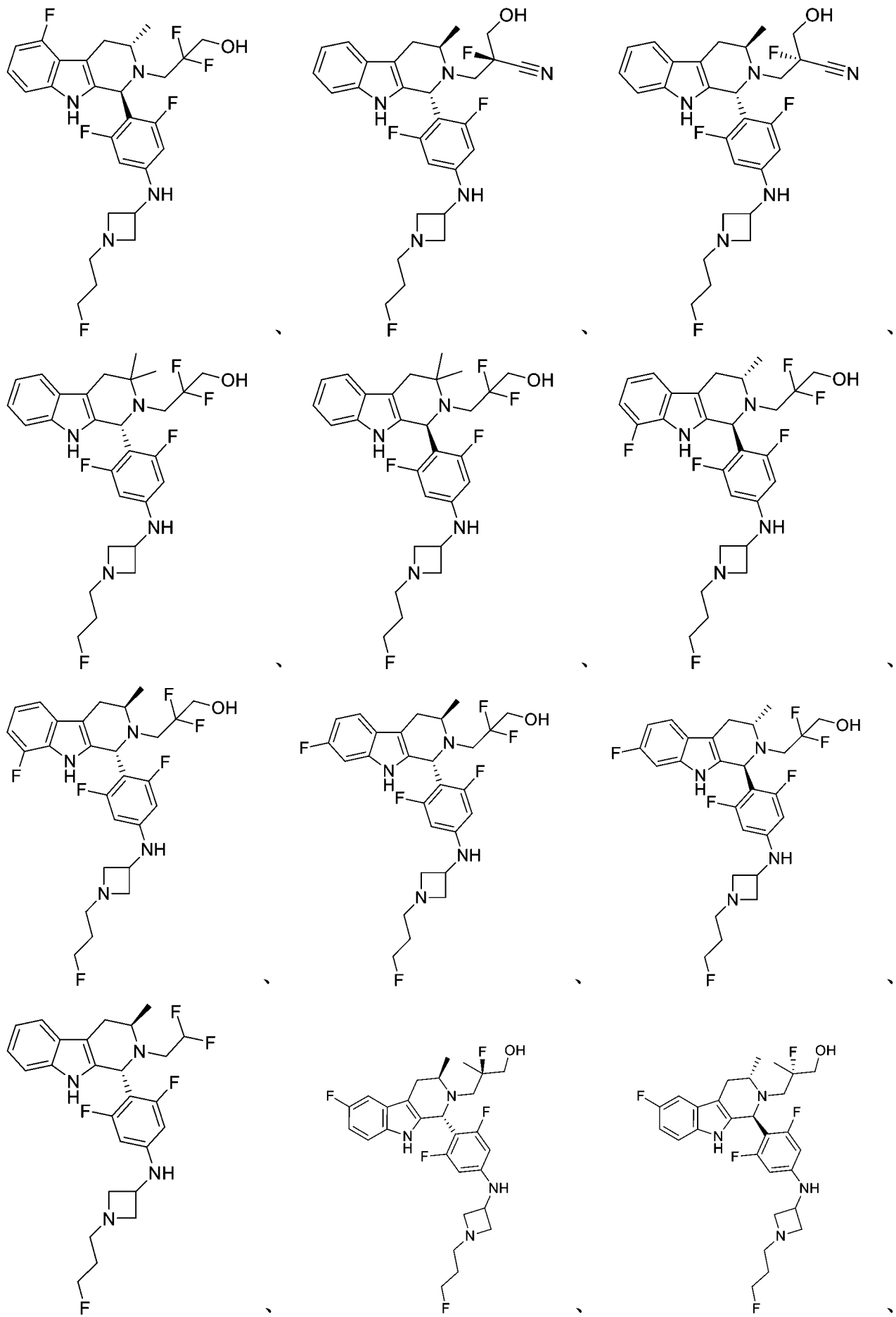


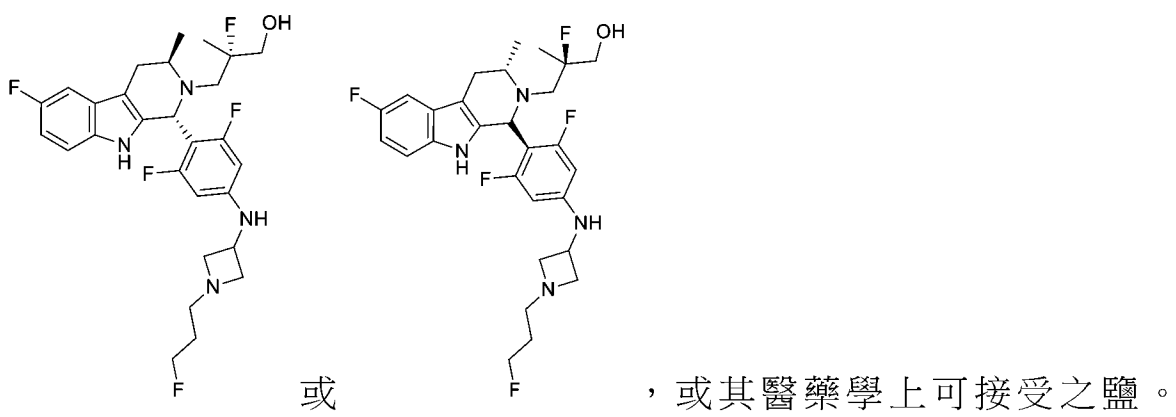






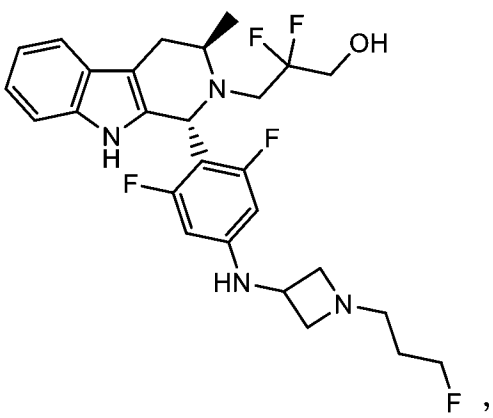






【請求項20】

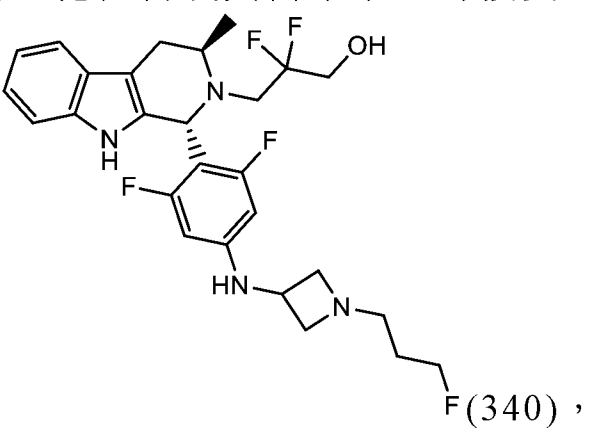
如請求項1之方法，其中該化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項21】

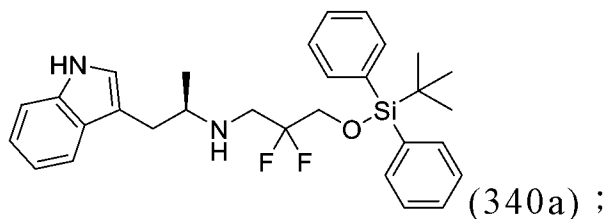
一種製備式(340)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，



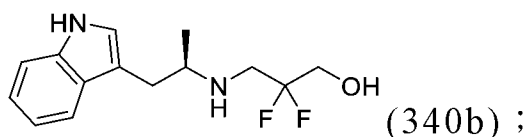
該方法包含：

- (a) 在鹼存在下，使(2*R*)-1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-胺與三氟甲烷磺酸[3-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]酯接觸，從而合

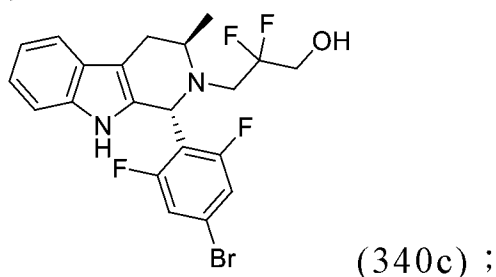
成式(340a)之化合物，



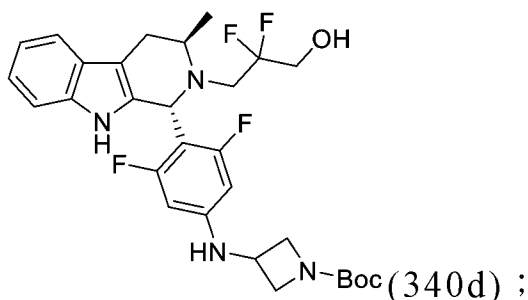
(b) 使該式(340a)之化合物與四級銨鹽接觸，從而合成式(340b)之化合物，



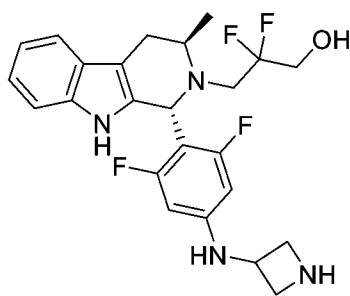
(c) 在酸存在下，使該式(340b)之化合物與4-溴-2,6-二氟苯甲醛接觸，從而合成式(340c)之化合物，



(d) 在鈀催化劑存在下，使該式(340c)之化合物與3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯接觸，從而合成式(340d)之化合物，



(e) 藉由與酸接觸使該式(340d)之化合物去保護，從而合成式(340e)之化合物，



(340e)；及

(f) 在鹼存在下，使該式(340e)之化合物與1-氟-3-碘丙烷接觸，從而合成該式(340)之化合物。

【請求項22】

如請求項21之方法，其中步驟(a)之鹼為N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)。

【請求項23】

如請求項21之方法，其中步驟(b)之該四級銨鹽為四正丁基氟化銨(TBAF)。

【請求項24】

如請求項21之方法，其中步驟(c)之酸為乙酸。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該反應係在甲苯中進行。

【請求項26】

如請求項21之方法，其中步驟(d)之鈀催化劑為 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。

【請求項27】

如請求項21之方法，其中步驟(e)之酸為鹽酸或硫酸。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該酸為硫酸。

【請求項29】

如請求項21之方法，其中步驟(f)之鹼為N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)。