201840558

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201840558 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：107103088 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 01 月 29 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*
*A61K31/501 (2006.01)* *A61K31/506 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/01/30 美國 62/451,971
2017/06/22 美國 62/523,695
2017/09/19 美國 62/560,304
2017/11/30 美國 62/592,485

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)
瑞典

(72)發明人：尼辛克 喬翰斯 威爾翰默斯 馬里亞 NISSINK, JOHANNES WILHELMUS MARIA (NL)；史考特 詹姆士 史都華 SCOTT, JAMES STEWART (GB)；摩斯 湯瑪士 安德魯 MOSS, THOMAS ANDREW (GB)；休斯 莎曼沙 潔恩 HUGHES, SAMANTHA JAYNE (GB)；巴朗 柏納 克里司多夫 BARLAAM, BERNARD CHRISTOPHE (FR)；楊 斌 YANG, BIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 306 頁

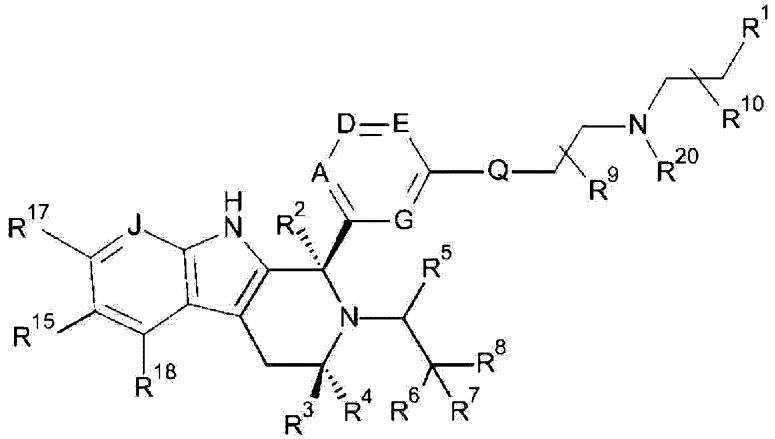
(54)名稱

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

(57)摘要

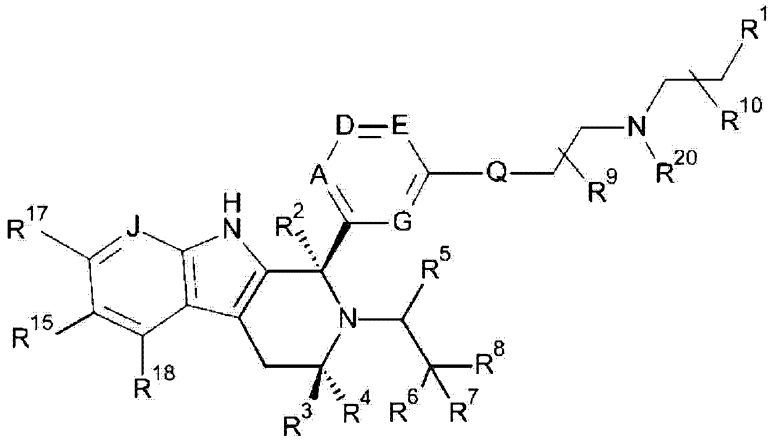
本說明書係關於式(I)化合物：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，係關於用於其製備之方法及中間物、含有其之醫藥組合物及其在細胞增生性病症治療中之用途。

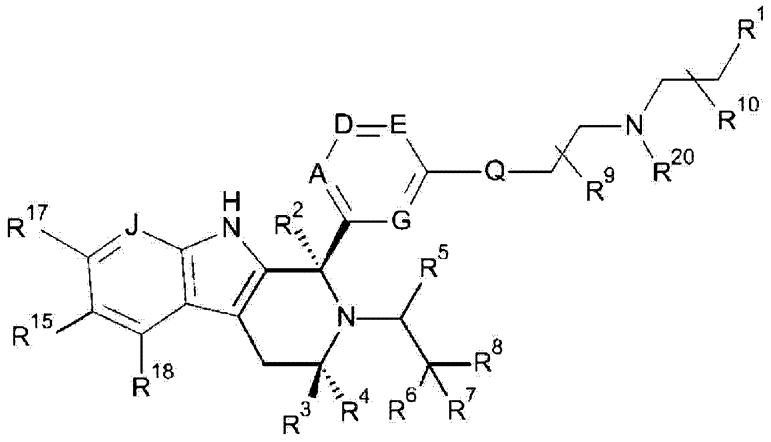
The specification relates to compounds of Formula (I):



(I)

and to pharmaceutically acceptable salts thereof, to processes and intermediates used for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of cell proliferative disorders.

特徵化學式：



(I)

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物

【英文發明名稱】

CHEMICAL COMPOUNDS

【技術領域】

本說明書係關於選擇性下調雌激素受體且具有抗癌活性的某些吲哚化合物及其醫藥學上可接受之鹽。本說明書亦關於該等吲哚化合物及其醫藥學上可接受之鹽在人類或動物體之治療方法中、例如在癌症之預防或治療中的用途。本說明書亦關於參與該等吲哚化合物之製備的方法及中間化合物且亦關於含有該等吲哚化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

雌激素受體α (ERα、ESR1、NR3A)及雌激素受體β (ERβ、ESR2、NR3b)為類固醇激素受體，其為大細胞核受體家族之成員。結構化類似於所有細胞核受體，ERα由六種功能域(稱為A-F) (Dahlman-Wright等人, **Pharmacol. Rev.**, 2006, **58**:773-781)構成且歸類為配位體依賴性轉錄因子，因為在其與特定配位體(雌性類固醇激素17b雌二醇(E2))締合之後，複合物結合至基因組序列(稱為雌激素受體元素(ERE))且與輔助調節因子相互作用以調節靶基因之轉錄。ERα基因位於6q25.1上且編碼595AA蛋白質，且可由於替代性剪接及轉譯起始位點而產生多種同功異型物。除了DNA結合域(域C)及配位體結合域(域E)之外，受體含有N端(A/B)域、鉸鏈(D)域，其連接C及E域及C端延伸部分(F域)。儘管ERα及ERβ之C及E域為完全保守性的(分別為96%及55%胺基酸一致性)，A/B、D及F域之保守

不佳(低於30%胺基酸一致性)。兩種受體均涉及雌性生殖道之調控及發展，且另外在中樞神經系統、心血管系統及骨骼代謝中起作用。當受體直接(直接活化或經典途徑)或間接(間接活化或非經典途徑)結合ERE時，ER的基因組作用發生在細胞核中。在配位體不存在之情況下，ER與熱休克蛋白Hsp90及Hsp70締合，且相關伴隨蛋白機制使配位體結合域(LBD)穩定，從而使其可接近配位體。配位體化ER與熱休克蛋白解離，導致受體構形變化，從而允許二聚作用、DNA結合、與輔助活化因子或輔助抑制因子相互作用及調節目標基因表現。在非經典途徑中，AP-1及Sp-1為由受體之兩種同功異型物用以調節基因表現的替代性調控DNA序列。在此實例中，ER不直接與DNA相互作用，而是經由與例如c-Jun或c-Fos之其他DNA結合轉錄因子締合而與DNA相互作用(Kushner等人, **Pure Applied Chemistry** 2003, **75**:1757-1769)。ER影響基因轉錄之精確機制尚未充分瞭解，但似乎藉由DNA結合受體所募集之許多細胞核因子介導。輔助調節因子之募集主要藉由分別位於E域及A/B域中之兩個蛋白質表面AF2及AF1介導。AF1係由生長因子調控且其活性視細胞及啟動子環境而定，而AF2之活性完全視配位體結合而定。雖然兩個域可獨立地起作用，但最大ER轉錄活性係經由兩個域之協同相互作用而達成(Tzukerman等人, **Mol. Endocrinology**, 1994, **8**:21-30)。儘管ER視為轉錄因子，其亦可經由非基因組機制起作用，如在對於基因組活動視為過快之時間標度內E2投與之後組織中之快速ER作用所證明。仍不清楚造成雌激素快速作用之受體是否為相同細胞核ER或不同G蛋白偶合類固醇受體(Warner等人, **Steroids** 2006 **71**:91-95)，但已鑑別數目增加之E2誘導途徑，例如MAPK/ERK途徑及內皮一氧化氮合成酶活化及PI3K/Akt途徑。除了配位體依賴性途徑

之外，ERα已顯示具有配位體非依賴性活性，其經由AF-1已與MAPK刺激締合，經由生長因子信號傳導，例如胰島素類生長因子1 (IGF-1)及表皮生長因子(EGF)。AF-1之活性取決於Ser118之磷酸化且ER與生長因子信號傳導之間串擾的實例為響應於諸如IGF-1及EGF之生長因子藉由MAPK之Ser 118的磷酸化(Kato等人, Science, 1995, 270:1491-1494)。

已顯示大量結構上不同的化合物結合於ER。一些化合物，諸如內源性配位體E2，充當受體促效劑，而其他競爭性抑制E2結合且充當受體拮抗劑。此等化合物可視其功能效應而劃分成2類。選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，諸如他莫昔芬(tamoxifen)，具有充當受體促效劑及拮抗劑之能力，視細胞及啟動子環境以及所靶向之ER同功異型物而定。舉例而言，他莫昔芬在乳房中充當拮抗劑，但在骨骼、心血管系統及子宮中充當部分促效劑。所有SERM似乎充當AF2拮抗劑且經由AF1衍生其部分促效劑特徵。第二組，例如氟維司群(fulvestrant)，係歸類為完全拮抗劑且能夠經由誘導針對化合物結合之配位體結合域(LBD)的特有構形變化完全抑制AF1及AF2域而阻斷雌激素活性，使得LBD之螺旋12與其餘部分之間的相互作用完全消除，從而阻斷輔因子募集(Wakeling等人, **Cancer Res.**, 1991, **51**:3867-3873；Pike等人, **Structure**, 2001, **9**:145-153)。

ERα之細胞內含量在E2存在下經由泛素/蛋白酶體(Ub/26S)途徑下調。配位體化ERα之聚泛素化係由至少三種酶催化；經泛素活化酶E1活化之泛素藉由E2與離胺酸殘基經由利用E3泛素接合酶之異肽鍵結合且聚泛素化ERα隨後引導至蛋白酶體用於降解。雖然ER依賴性轉錄調節與蛋白酶體介導之ER降解有關聯(Lonard等人, **Mol. Cell**, 2000 **5**:939-948)，但轉錄本身並非ERα降解所需的且轉錄起始複合體之組合足以靶向ERα進行

細胞核蛋白酶體降解。咸信此E2誘導之降解過程為其響應於細胞增生、分化及代謝之需求而快速活化轉錄之能力所必需的(Stenoien等人, **Mol. Cell Biol**., 2001, **21**:4404-4412)。氟維司群亦歸類為選擇性雌激素受體下調劑(SERD)，亦即亦可經由26S蛋白酶體途徑誘導ERα快速下調之一小類拮抗劑。相比之下，諸如他莫昔芬之SERM可增加ERα含量，但針對轉錄之效應與關於SERD所見類似。

大致70%之乳癌表現ER及/或孕酮受體，意味著此等腫瘤細胞生長之激素依賴性。亦認為諸如卵巢癌及子宮內膜癌之其他癌症依賴於ERα信號傳導進行生長。此類患者之療法可藉由拮抗結合於ER之配位體，例如用於治療絕經前及絕經後情況之早期及晚期ER陽性乳癌的他莫昔芬；拮抗及下調ERα，例如用於治療儘管使用他莫昔芬或芳香酶抑制劑進行治療但仍進展的女性之乳癌的氟維司群；或阻斷雌激素合成，例如用於治療早期及晚期ER陽性乳癌之芳香酶抑制劑來抑制ER信號傳導。雖然此等療法已對乳癌治療具有巨大的積極影響，但相當大數目之腫瘤表現ER的患者顯示對現有ER療法之從頭耐受性或隨時間推移出現對此等療法之耐受性。已描述數種不同機制解釋對首次他莫昔芬療法之耐受性，主要涉及經由使某些結合於他莫昔芬-ERα複合體之輔助因子的較低親和力藉由此等輔助因子之過度表現而抵消，或經由形成次要位點促使他莫昔芬-ERα複合體與通常不結合於複合體之輔助因子的相互作用而使充當拮抗劑之他莫昔芬轉換成促效劑。耐受性可能因此作為表現驅動他莫昔芬-ERα活性之特異性輔因子之細胞過度生長的結果而出現。亦存在其他生長因子信號傳導途徑直接活化ER受體或輔助活化因子以獨立於配位體信號傳導驅動細胞增生的可能性。

近年來，頻率在17-25%變化之ESR1中之突變已鑑別為轉移性ER陽性患者源性腫瘤樣品及患者源性異種移植模型(PDX)之可能耐受性機制。此等突變主要(但非排他地)在配位體結合域中，從而產生突變型功能性蛋白質；胺基酸變化之實例包括Ser463Pro、Val543Glu、Leu536Arg、Tyr537Ser、Tyr537Asn及Asp538Gly，其中在胺基酸537及538處之變化構成目前所描述之變化的大部分。此等突變先前尚未在癌症基因組圖譜資料庫中表徵之來自原發性乳房樣品之基因組中偵測到。在390個原發性乳癌樣品中，在ESR1中偵測到ER陽性表現並非單個突變(Cancer Genome Atlas Network, 2012 Nature 490: 61-70)。據認為，配位體結合域突變已作為對芳香酶抑制劑內分泌療法之耐受性反應而出現，因為此等突變體受體在不存在雌二醇之情況下顯示基礎轉錄活性。在胺基酸537及538處突變之ER的晶體結構顯示，兩種突變均藉由轉移螺旋12之位置以允許募集輔助活化因子且由此仿效經促效劑活化之野生型ER而偏愛ER之促效劑構形。公佈的資料已顯示，諸如他莫昔芬及氟維司群之內分泌療法仍可結合於ER突變體且在一定程度上抑制轉錄活化，且氟維司群能夠降解Try537Ser，但完全受體抑制可能需要較高劑量(Toy等人, **Nat. Genetics** 2013, 45: 1439-1445；Robinson等人, **Nat. Genetics** 2013, 45: 144601451；Li, S.等人 **Cell Rep.** 4, 1116-1130 (2013)。因此，可行的是某些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(如下文所述)將能夠下調及拮抗突變體ER，但在此階段未知ESR1突變是否與臨床結果改變相關聯。

不論出現何種耐受性機制或機制組合，許多仍依靠ER依賴性活性且經由SERD機制移除受體提供自細胞移除ERα受體之最佳方式。氟維司群目前為唯一經批准用於臨床使用之SERD，然而不管其機制特性如何，藥

物之藥理學特性已由於目前每月500 mg劑量之限制而限制其功效，使得與活體外乳房細胞株實驗中所見之受體的完全下調相比，患者樣品中受體之周轉小於50% (Wardell等人, **Biochem. Pharm.**, 2011, 82:122-130)。因此，需要具有所需醫藥特性及SERD機制之新的ER靶向藥劑以在早期、轉移性及獲得性耐受性情況中提供增強的益處。

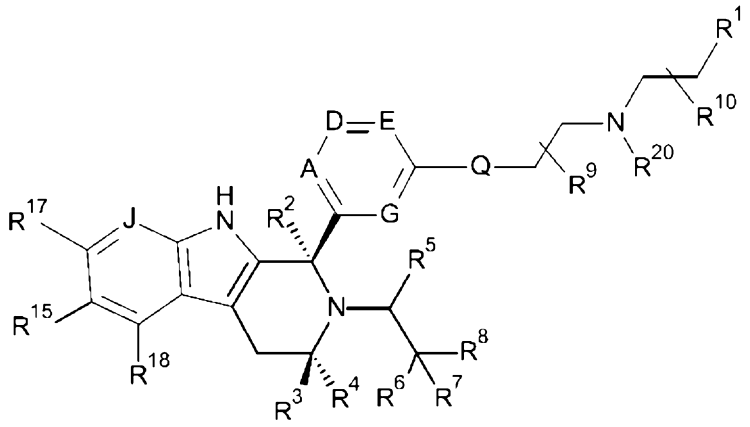
【發明內容】

已發現本說明書之化合物具有有效的抗腫瘤活性，可用於抑制由惡性疾病引起之不受控的細胞增生。本說明書之化合物至少藉由充當SERD提供抗腫瘤效應。舉例而言，本說明書之化合物可經由下調多種不同乳癌細胞株中之雌激素受體的能力而展現例如針對MCF-7、CAMA-1、BT474及/或MDA-MB-134乳癌細胞株之抗腫瘤活性。可預期此類化合物更適用作特別用於癌症治療之治療劑。

本說明書之化合物亦可展現與其他已知SERD相比有利的物理特性(例如較低親脂性、較高水溶性、較高滲透性、較低血漿蛋白結合及/或較大化學穩定性)，及/或有利的毒性概況(例如在hERG之活性降低)，及/或有利的代謝或藥物動力學概況。因此，此類化合物可尤其適用作特別用於癌症治療之治療劑。

【實施方式】

根據本說明書之一個態樣，提供式(I)化合物：



(I)

其中：

A為$CR^{11}$或N；

G為$CR^{12}$或N；

D為$CR^{13}$或N；

E為$CR^{14}$或N；

J為$CR^{19}$或N；

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^2$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH=CH_2$、環丙基或環丁基；

$R^5$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$CH_2SO_2Me$；

$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$；

$R^7$為H、Me或F；

$R^8$為H、Me或F；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丙基環、環丁基環或氧雜環丁烷環；

$R^9$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{10}$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{11}$為H、F、Cl、CN、$C_{1-3}$烷基或O-$C_{1-3}$烷基(其中該等$C_{1-3}$烷基視情況經選自OMe、OH、F及CN之另一基團取代)；

$R^{12}$為H、F、Cl、CN、Me、OMe或$CHF_2$；

$R^{13}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{14}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{15}$為H、F、Cl或Me；

$R^{17}$為H、F、Cl或Me；

$R^{18}$為H、F、Cl或Me；

$R^{19}$為H或F；且

$R^{20}$為H或Me；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本說明書亦描述包含式(I)化合物、或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

本說明書亦描述適用作藥劑之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本說明書亦描述用於治療癌症之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本說明書亦描述用於治療癌症之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽與另一抗腫瘤劑之組合。

本說明書之其他態樣將在熟習此項技術者閱讀本說明書時顯而易見。

在一個實施例中，提供如上文所定義之式(I)化合物。

在一個實施例中，提供式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，D為CH。

在一個實施例中，E為CH。

在一個實施例中，D及E均為CH。

在一個實施例中，D及E均為N。

在一個實施例中，D或E中之一者為CH且D或E中之另一者為N。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$。

在一個實施例中，G為$CR^{12}$。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且G為$CR^{12}$。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且G為CH。

在一個實施例中，A為CH且G為$CR^{12}$。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且D、E及G均為CH；

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自Me、Cl、F或OMe。

在一個實施例中，R11獨立地選自H、F、CN或OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自H或OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自H或F。

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自F、Cl或OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$為H。

在一個實施例中，$R^{11}$為OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$為F。

在一個實施例中，$R^{11}$為Me。

在一個實施例中，$R^{11}$為Cl。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自Me、Cl、F或$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自H、F、CN或OMe。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自H或OMe。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自H或F。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自H、Me或F。

在一個實施例中，$R^{12}$為H。

在一個實施例中，$R^{12}$為OMe。

在一個實施例中，$R^{12}$為Me。

在一個實施例中，$R^{12}$為F。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且$R^{11}$為H、F、CN或OMe。

在一個實施例中，G為$CR^{12}$且$R^{12}$為H、F、CN或OMe。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且$R^{11}$為Cl、F或OMe。

在一個實施例中，G為$CR^{12}$且$R^{12}$為H、Me或F。

在一個實施例中，A為CH且G為CH。

在一個實施例中，A為C-F且G為C-F。

在一個實施例中，A為C-F且G為CH。

在一個實施例中，A為C-OMe且G為CH。

在一個實施例中，A為CH且G為C-OMe。

在一個實施例中，A為C-F且G為C-Me。

在一個實施例中，A為C-Cl且G為C-F。

在一個實施例中，Q為O或NH。

在一個實施例中，Q為O。

在一個實施例中，Q為NH。

在一個實施例中，Q為NMe。

在一個實施例中，$R^1$為$CH_2F$或$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^1$為$CH_2F$。

在一個實施例中，$R^1$為$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^1$為$CF_3$。

在一個實施例中，$R^2$為H或Me。

在一個實施例中，$R^2$為H。

在一個實施例中，$R^2$為Me。

在一個實施例中，$R^3$為H。

在一個實施例中，$R^3$為Me。

在一個實施例中，$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CHF_2$或環丙基。

在一個實施例中，$R^4$為$C_{1-3}$烷基或$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CF_3$或$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^4$為$C_{1-3}$烷基。

在一個實施例中，$R^4$為Me。

在一個實施例中，$R^3$為H且$R^4$為Me。

在一個實施例中，$R^4$為$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^4$為$CF_3$。

在一個實施例中，$R^5$為H或Me。

在一個實施例中，$R^5$為H。

在一個實施例中，$R^5$為Me。

在一個實施例中，$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$。

在一個實施例中，$R^6$為H、F或$CH_2OH$。

在一個實施例中，$R^6$為F。

在一個實施例中，$R^6$為$CH_2OH$。

在一個實施例中，$R^6$為COOH。

在一個實施例中，$R^7$為H。

在一個實施例中，$R^7$為Me。

在一個實施例中，$R^7$為F。

在一個實施例中，$R^8$為Me或F。

在一個實施例中，$R^8$為Me。

在一個實施例中，$R^8$為F。

在一個實施例中，$R^8$為H。

在一個實施例中，$R^6$為F或$CH_2OH$且$R^7$為H。

在一個實施例中，$R^6$為F或$CH_2OH$且$R^7$為F。

在一個實施例中，$R^7$為H且$R^8$為F。

在一個實施例中，$R^7$為F且$R^8$為F。

在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丙基環，或環丁基環，或氧雜環丁烷環。

在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成環丙基環或氧雜環丁烷環。

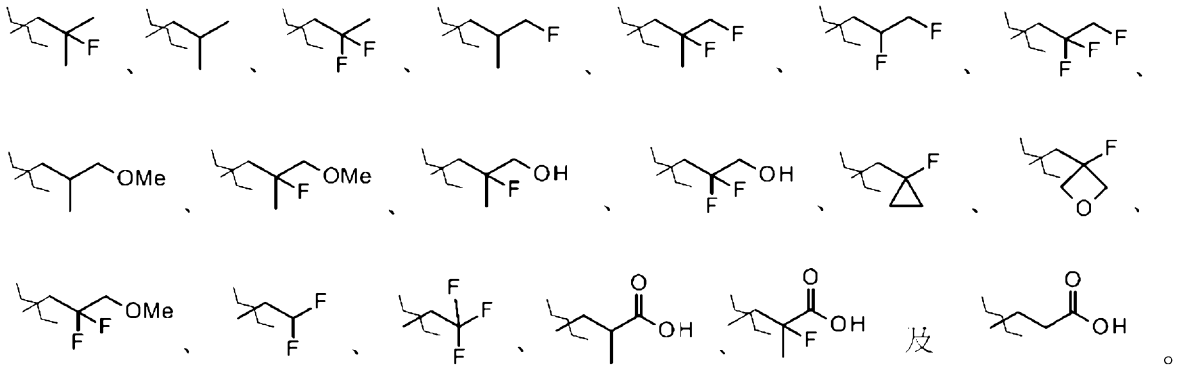
在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成

環丙基環。

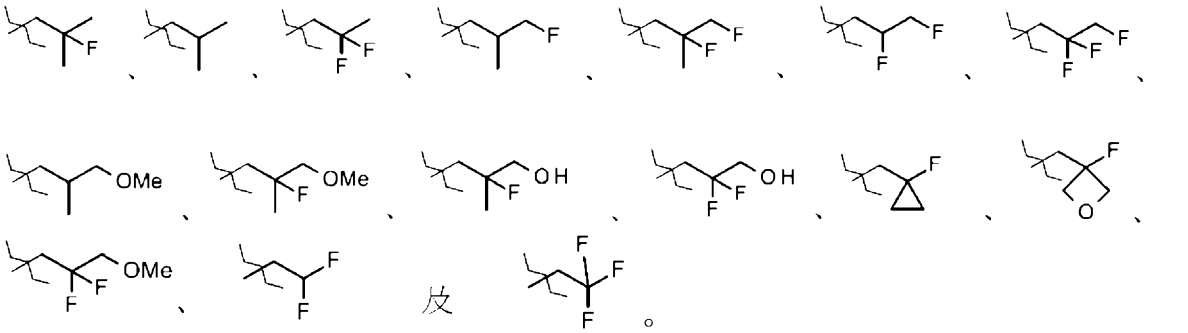
在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丁基環。

在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成氧雜環丁烷環。

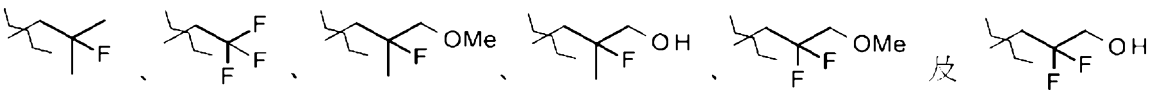
在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



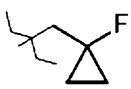
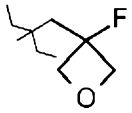
在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



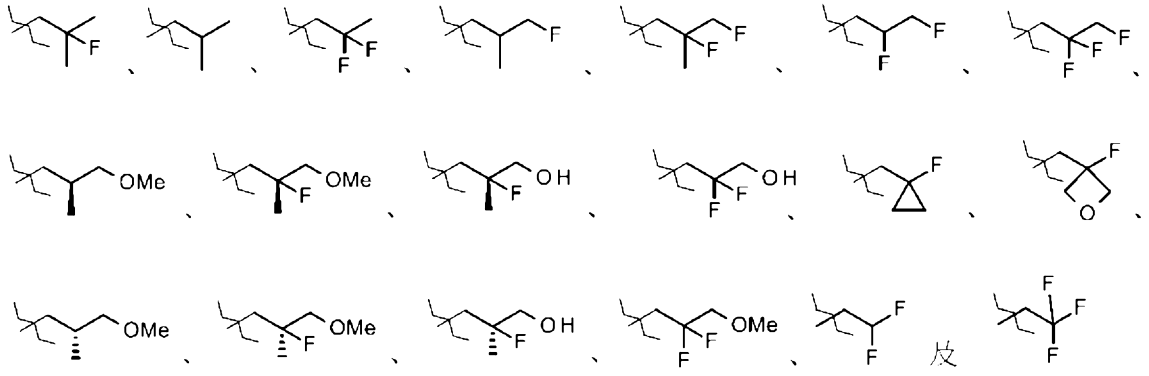
。

在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選

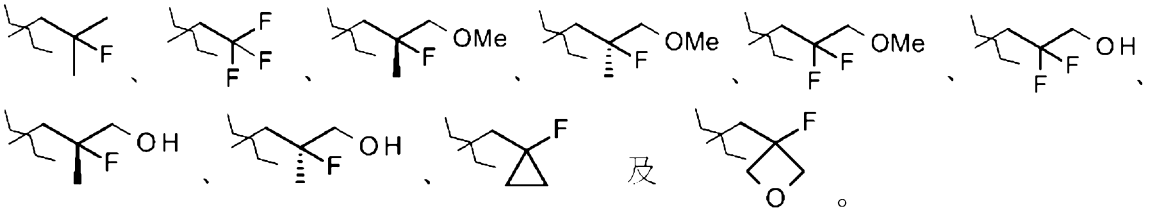
自由以下組成之群：

 及 。

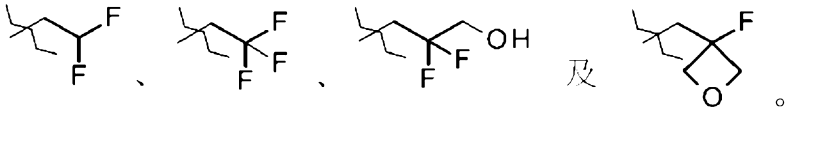
在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



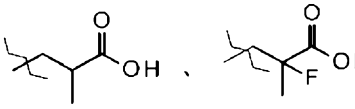
在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



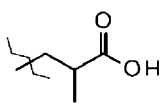
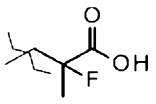
在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



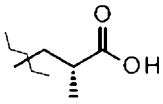
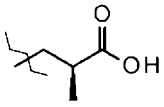
在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



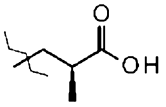
在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：


及

。

在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：


及

。

在一個實施例中，式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)為：


。

在一個實施例中，$R^9$及$R^{10}$均為H。

在一個實施例中，$R^9$及$R^{10}$中之一者為H，$R^9$及$R^{10}$中之另一者為Me、F、$CH_2OH$或$CH_2OMe$。

在一個實施例中，$R^9$及$R^{10}$中之一者為Me，$R^9$及$R^{10}$中之另一者為H。

在一個實施例中，J為N。

在一個實施例中，J為C-$R^{19}$。

在一個實施例中，$R^{15}$為H、F或Me。

在一個實施例中，$R^{15}$為F。

在一個實施例中，$R^{15}$為H。

在一個實施例中，$R^{17}$為H或F。

在一個實施例中，$R^{17}$為F。

在一個實施例中，$R^{17}$為H。

在一個實施例中，$R^{18}$為H或F。

在一個實施例中，$R^{18}$為F。

在一個實施例中，$R^{18}$為H。

在一個實施例中，$R^{19}$為H或F。

在一個實施例中，$R^{19}$為F。

在一個實施例中，$R^{19}$為H。

在一個實施例中，$R^{17}$、$R^{18}$及$R^{19}$中之每一者為H。

在一個實施例中，$R^{20}$為H。

在一個實施例中，$R^{20}$為Me。

在一個實施例中，提供式(I)化合物，其中：

$R^2$、$R^3$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{17}$及$R^{18}$各為H；

$R^{15}$為H或F；

A為$CR^{11}$且$R^{11}$為H、F、CN或OMe；

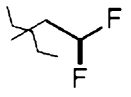
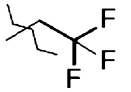
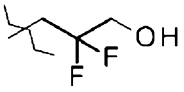
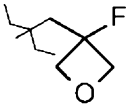
G為$CR^{12}$且$R^{12}$為H、Me或F；

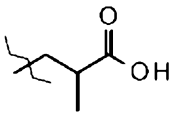
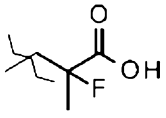
D為CH；

E為CH或N；

J為CH；且

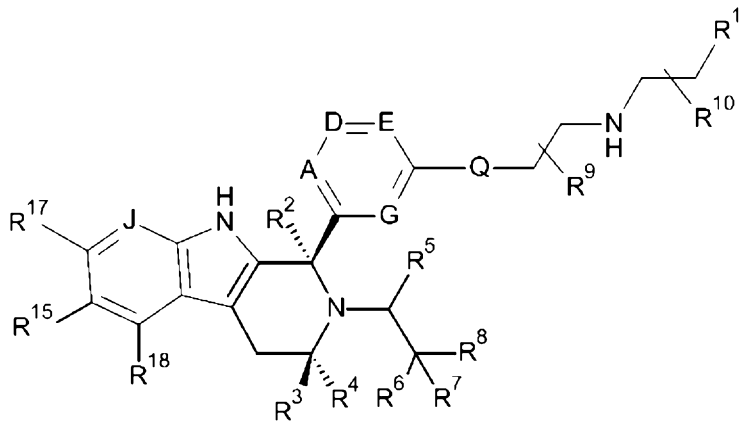
式(I)化合物中之基團-$CH(R^5)$-$C(R^6)(R^7)(R^8)$選自由以下組成之群：


、

、

、

、


及

；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在本說明書之另一實施例中，提供式(IA)化合物：



(IA)

其中：

A為$CR^{11}$或N；

G為$CR^{12}$或N；

D為$CR^{13}$或N；

E為$CR^{14}$或N；

J為$CR^{19}$或N；

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^2$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH=CH_2$、環丙基或環丁基；

$R^5$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$CH_2SO_2Me$；

$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$；

$R^7$為H、Me或F；

$R^8$為H、Me或F；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丙基環、環丁基環或氧雜環丁烷環；

$R^9$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{10}$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{11}$為H、F、Cl、CN、$C_{1-3}$烷基或O-$C_{1-3}$烷基(其中該等$C_{1-3}$烷基視情況經選自OMe、OH、F及CN之另一基團取代)；

$R^{12}$為H、F、Cl、CN、Me、OMe或$CHF_2$；

$R^{13}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{14}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{15}$為H、F、Cl或Me；

$R^{17}$為H、F、Cl或Me；

$R^{18}$為H、F、Cl或Me；且

$R^{19}$為H或F；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，D為CH。

在一個實施例中，E為CH。

在一個實施例中，D及E均為CH。

在一個實施例中，D及E均為N。

在一個實施例中，D或E中之一者為CH且D或E中之另一者為N。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$。

在一個實施例中，G為$CR^{12}$。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且G為$CR^{12}$。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且G為CH。

在一個實施例中，A為CH且G為$CR^{12}$。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且D、E及G均為CH；

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自Me、Cl、F或OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自H、F、CN或OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自H或OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自H或F。

在一個實施例中，$R^{11}$獨立地選自F、Cl或OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$為H。

在一個實施例中，$R^{11}$為OMe。

在一個實施例中，$R^{11}$為F。

在一個實施例中，$R^{11}$為Me。

在一個實施例中，$R^{11}$為Cl。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自Me、Cl、F或$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自H、F、CN或OMe。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自H或OMe。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自H或F。

在一個實施例中，$R^{12}$獨立地選自H、Me或F。

在一個實施例中，$R^{12}$為H。

在一個實施例中，$R^{12}$為OMe。

在一個實施例中，$R^{12}$為Me。

在一個實施例中，$R^{12}$為F。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且$R^{11}$為H、F、CN或OMe。

在一個實施例中，G為$CR^{12}$且$R^{12}$為H、F、CN或OMe。

在一個實施例中，A為$CR^{11}$且$R^{11}$為Cl、F或OMe。

在一個實施例中，G為$CR^{12}$且$R^{12}$為H、Me或F。

在一個實施例中，A為CH且G為CH。

在一個實施例中，A為C-F且G為C-F。

在一個實施例中，A為C-F且G為CH。

在一個實施例中，A為C-OMe且G為CH。

在一個實施例中，A為CH且G為C-OMe。

在一個實施例中，A為C-F且G為C-Me。

在一個實施例中，A為C-Cl且G為C-F。

在一個實施例中，Q為O或NH。

在一個實施例中，Q為O。

在一個實施例中，Q為NH。

在一個實施例中，Q為NMe。

在一個實施例中，$R^1$為$CH_2F$或$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^1$為$CH_2F$。

在一個實施例中，$R^1$為$CHF_2$。

在一個實施例中，$R_1$為$CF_3$。

在一個實施例中，$R_2$為H或Me。

在一個實施例中，$R^2$為H。

在一個實施例中，$R^2$為Me。

在一個實施例中，$R^3$為H。

在一個實施例中，$R^3$為Me。

在一個實施例中，$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CHF_2$或環丙基。

在一個實施例中，$R^4$為$C_{1-3}$烷基或$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CF_3$或$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^4$為$C_{1-3}$烷基。

在一個實施例中，$R^4$為Me。

在一個實施例中，$R^3$為H且$R^4$為Me。

在一個實施例中，$R^4$為$CHF_2$。

在一個實施例中，$R^4$為$CF_3$。

在一個實施例中，$R^5$為H或Me。

在一個實施例中，$R^5$為H。

在一個實施例中，$R^5$為Me。

在一個實施例中，$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$。

在一個實施例中，$R^6$為H、F或$CH_2OH$。

在一個實施例中，$R^6$為F。

在一個實施例中，$R^6$為$CH_2OH$。

在一個實施例中，$R^6$為COOH。

在一個實施例中，$R^7$為H。

在一個實施例中，$R^7$為Me。

在一個實施例中，$R^7$為F。

在一個實施例中，$R^8$為Me或F。

在一個實施例中，$R^8$為Me。

在一個實施例中，$R^8$為F。

在一個實施例中，$R^8$為H。

在一個實施例中，$R^6$為F或$CH_2OH$且$R^7$為H。

在一個實施例中，$R^6$為F或$CH_2OH$且$R^7$為F。

在一個實施例中，$R^7$為H且$R^8$為F。

在一個實施例中，$R^7$為F且$R^8$為F。

在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丙基環，或環丁基環，或氧雜環丁烷環。

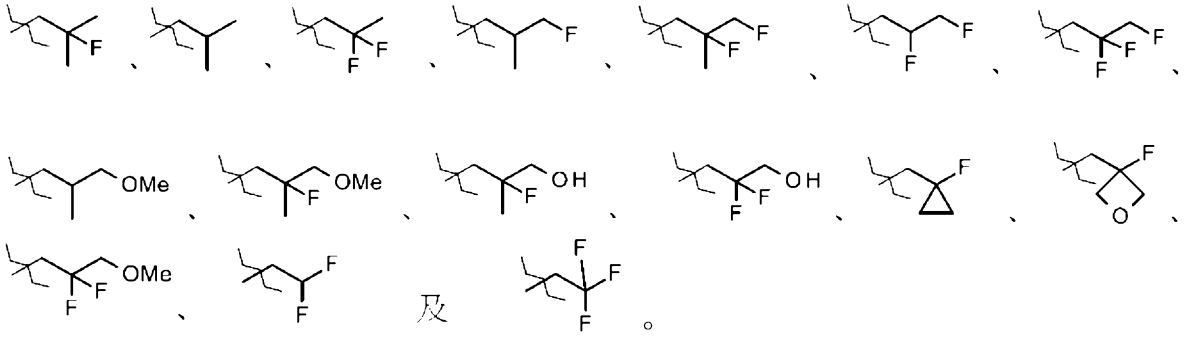
在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成環丙基環或氧雜環丁烷環。

在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成環丙基環。

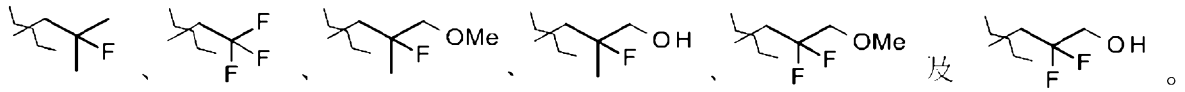
在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丁基環。

在一個實施例中，$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成氧雜環丁烷環。

在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-$CH(R^5)$-$C(R^6)(R^7)(R^8)$係選自由以下組成之群：



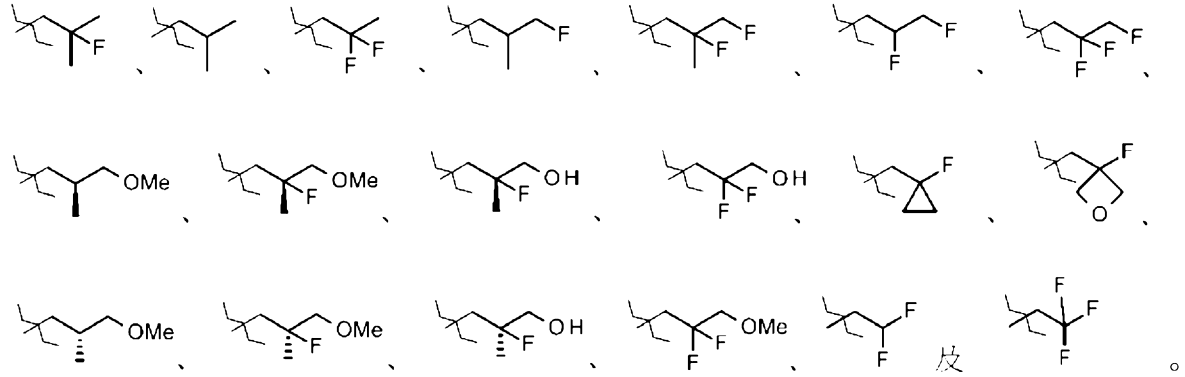
在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-$CH(R^5)$-$C(R^6)(R^7)(R^8)$係選自由以下組成之群：



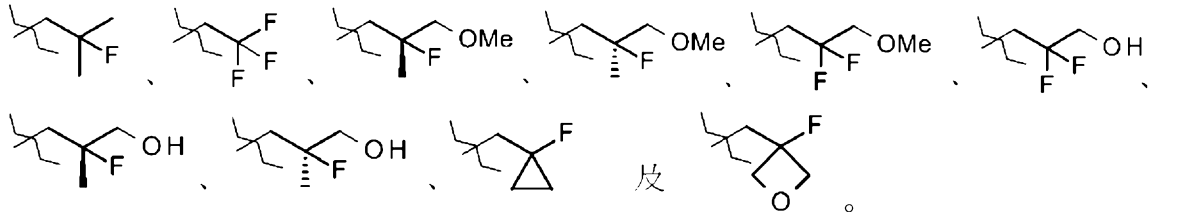
在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



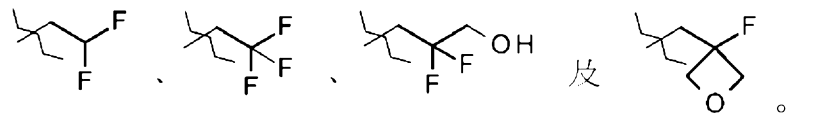
在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



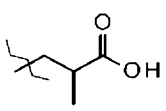
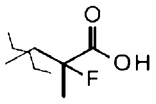
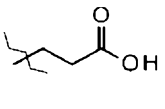
在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



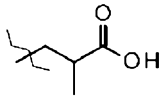
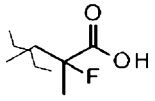
在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：



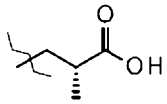
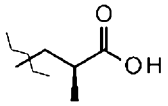
在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：


、
及
。

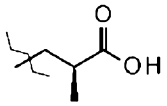
在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：


及
。

在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)係選自由以下組成之群：


及
。

在一個實施例中，式(IA)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)為：


。

在一個實施例中，$R^9$及$R^{10}$均為H。

在一個實施例中，$R^9$及$R^{10}$中之一者為H，$R^9$及$R^{10}$中之另一者為Me、F、$CH_2OH$或$CH_2OMe$。

在一個實施例中，$R^9$及$R^{10}$中之一者為Me，$R^9$及$R^{10}$中之另一者為H。

在一個實施例中，J為N。

在一個實施例中，J為C-$R^{19}$。

在一個實施例中，$R^{15}$為H、F或Me。

在一個實施例中，$R^{15}$為F。

在一個實施例中，$R^{15}$為H。

在一個實施例中，$R^{17}$為H或F。

在一個實施例中，$R^{17}$為F。

在一個實施例中，$R^{17}$為H。

在一個實施例中，$R^{18}$為H或F。

在一個實施例中，$R^{18}$為F。

在一個實施例中，$R^{18}$為H。

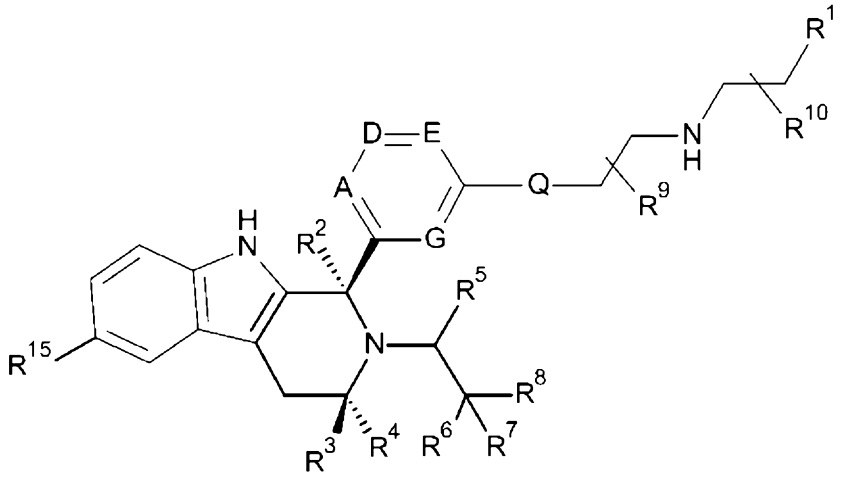
在一個實施例中，$R^{19}$為H或F。

在一個實施例中，$R^{19}$為F。

在一個實施例中，$R^{19}$為H。

在一個實施例中，$R^{17}$、$R^{18}$及$R^{19}$中之每一者為H。

在本說明書之另一實施例中，提供式(IB)化合物：



(IB)

其中：

A為$CR^{11}$或N；

G為$CR^{12}$或N；

D為$CR^{13}$或N；

E為$CR^{14}$或N；

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^2$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH=CH_2$、環丙基或環丁基；

$R^5$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$CH_2SO_2Me$；

$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$；

$R^7$為H、Me或F；

$R^8$為H、Me或F；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成環丙基環或氧雜環丁烷環；

$R^9$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{10}$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{11}$為H、F、Cl、CN、$C_{1-3}$烷基或O-$C_{1-3}$烷基(其中該等$C_{1-3}$烷基視情況經選自OMe、OH、F及CN之另一基團取代)；

$R^{12}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

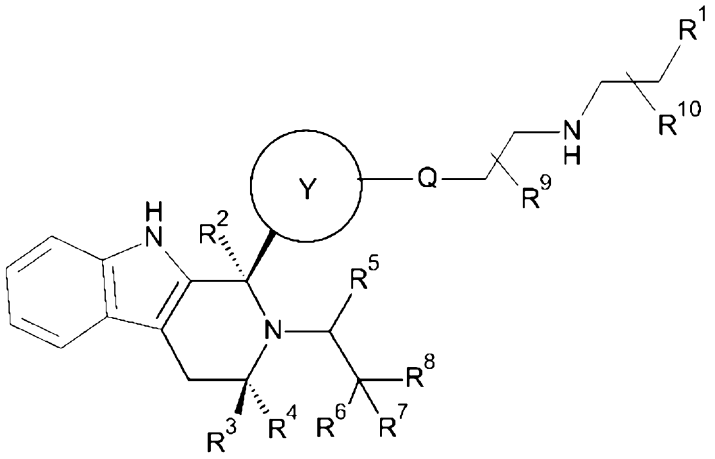
$R^{13}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{14}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；且

$R^{15}$為H或F；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物：



(IC)

其中：

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^2$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH=CH_2$、環丙基或環丁基；

$R^5$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$CH_2SO_2Me$；

$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$；

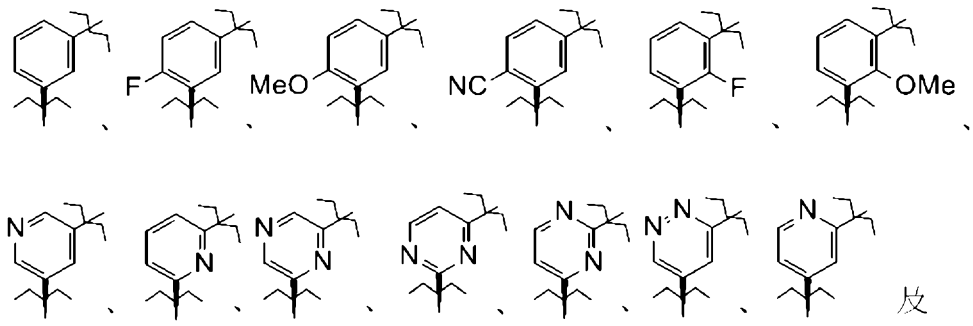
$R^7$為H、Me或F；

$R^8$為H、Me或F；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成環丙基環或氧雜環丁烷環；

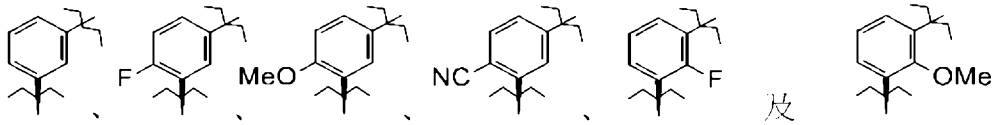
$R^9$及$R^{10}$各自獨立地選自H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；且

環Y係選自由以下組成之群：

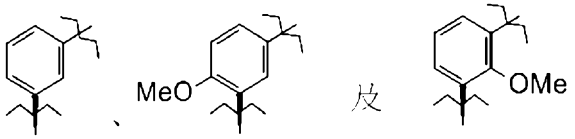


或其醫藥學上可接受之鹽。

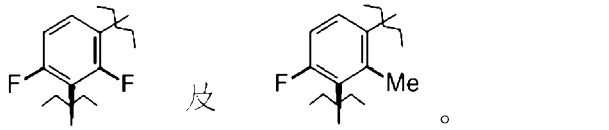
在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y係選自由以下組成之群：



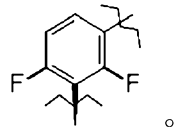
在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y係選自由以下組成之群：



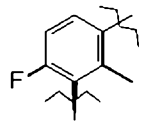
在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y係選自由以下組成之群：



在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y係選自由以下組成之群：



在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y係選自由以下組成之群：



。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NH。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NMe。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為$CH_2F$。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為$CHF_2$。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$為H。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$為H。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^4$為Me。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$為H且$R^4$為Me。

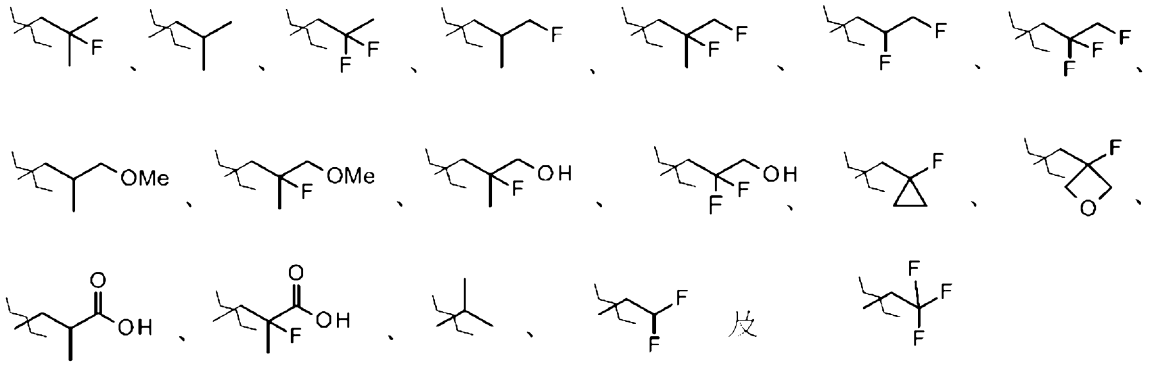
在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^5$為H。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^6$為H、F或$CH_2OH$。

在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^6$為F且$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丙基環，或環丁基環，或氧雜環丁烷環。在另一實施例中，$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成環丙基環。在另一實施例中，$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丁基環。在另一實施例中，$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成氧雜環丁烷環。

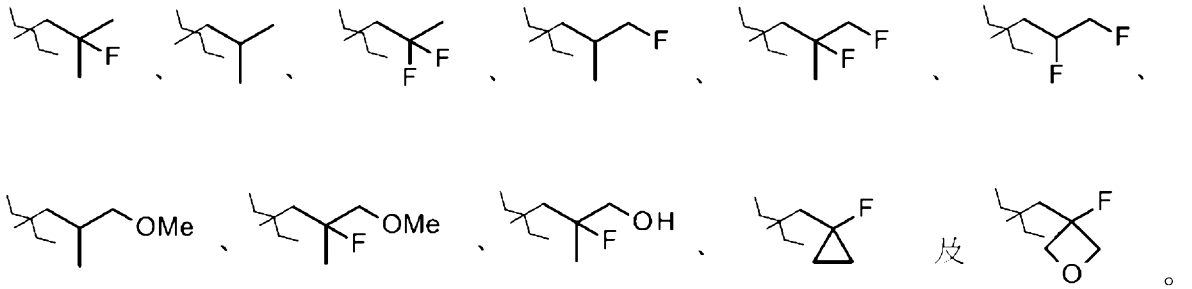
在一個實施例中，提供式(IC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^9$及$R^{10}$均為H。

在一個實施例中，式(IC)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：



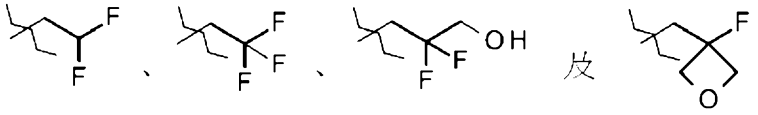
。

在一個實施例中，式(IC)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：

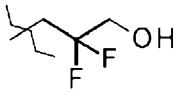


。

在一個實施例中，式(IC)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：

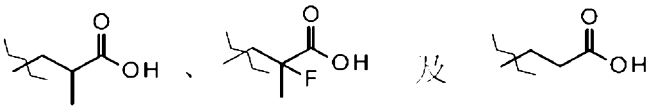



在一個實施例中，式(IC)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：



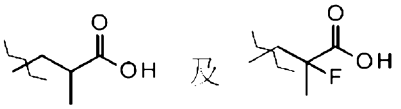

。

在一個實施例中，式(IC)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：



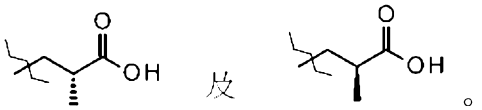

。

在一個實施例中，式(IC)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：



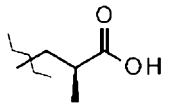

。

在一個實施例中，式(IC)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：



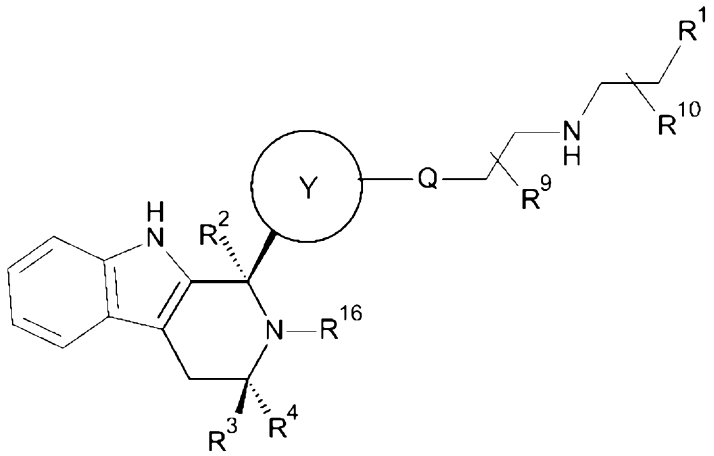

。

在一個實施例中，式(IC)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)為：




。

在一個實施例中，提供式(ID)化合物：



(ID)

其中：

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R_2$為H或Me；

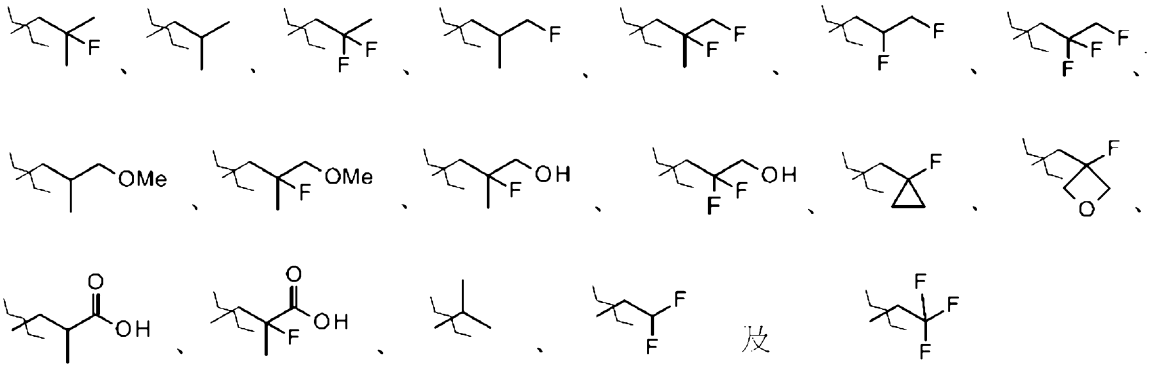
$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基；

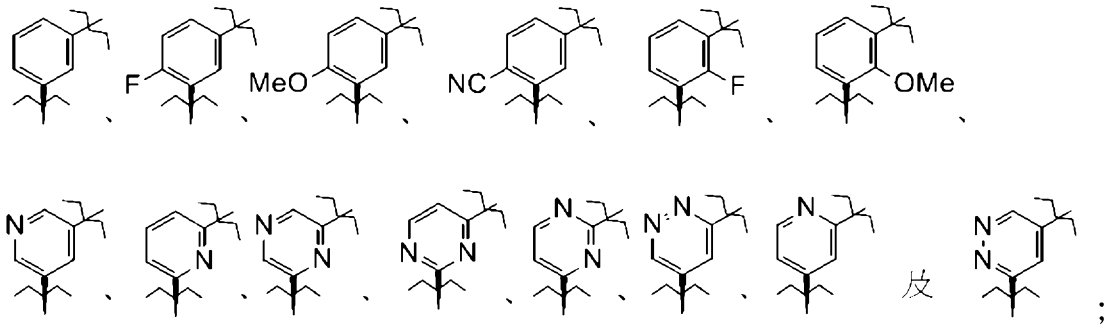
$R^9$為H或Me；

$R^{10}$為H或Me；

$R^{16}$選自由以下組成之群：

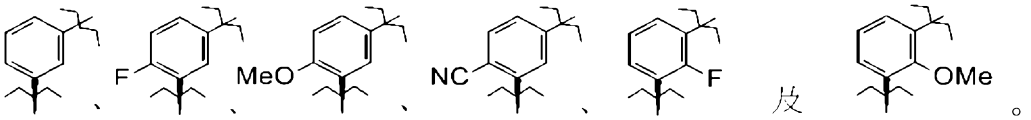


且環Y係選自由以下組成之群：

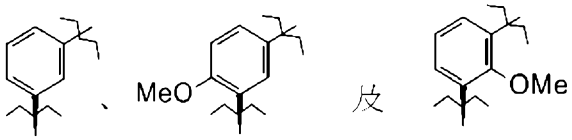


或其醫藥學上可接受之鹽。

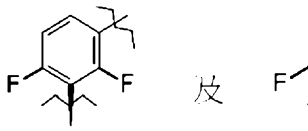
在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：



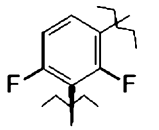
在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：



在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：



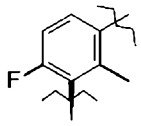
在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：



在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：



在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：



。

在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NH。

在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NMe。

在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為$CH_2F$。

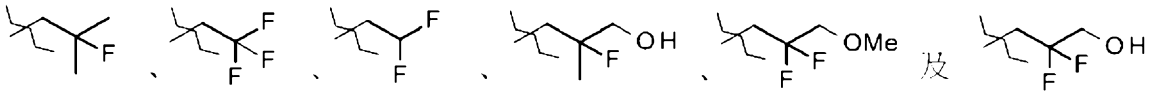
在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為$CHF_2$。

在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$為H。

在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$為H。

在一個實施例中，提供式(ID)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^4$為Me。

在一個實施例中，式(ID)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：



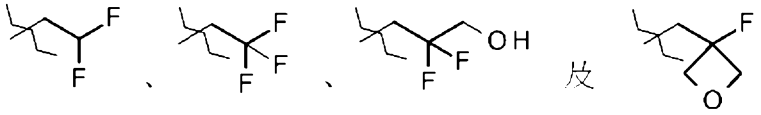
。

在一個實施例中，式(ID)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：



。

在一個實施例中，式(ID)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：

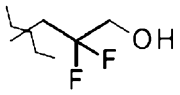

、

、

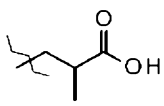
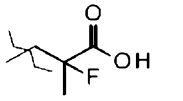
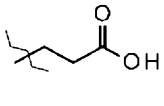
及

。

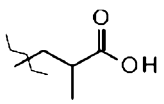
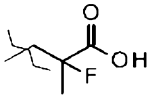
在一個實施例中，式(ID)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：


。

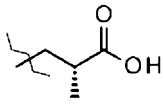
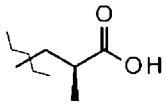
在一個實施例中，式(ID)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：


、

及

。

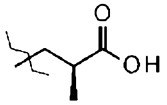
在一個實施例中，式(ID)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：


及

。

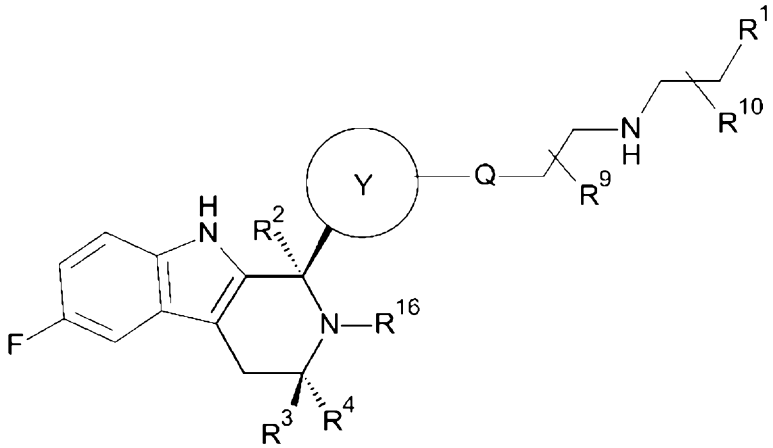
在一個實施例中，式(ID)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：


及

。

在一個實施例中，式(ID)化合物中之基團$R^{16}$為：


。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物：



(IE)

其中：

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R_2$為H或Me；

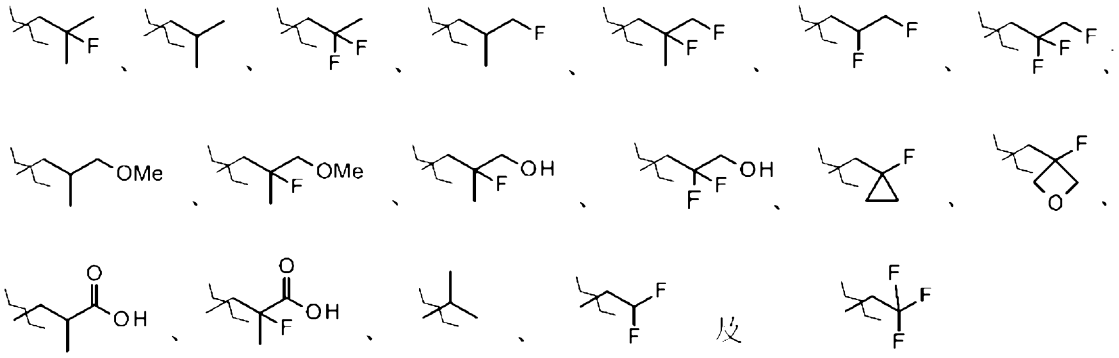
$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基；

$R^9$為H或Me；

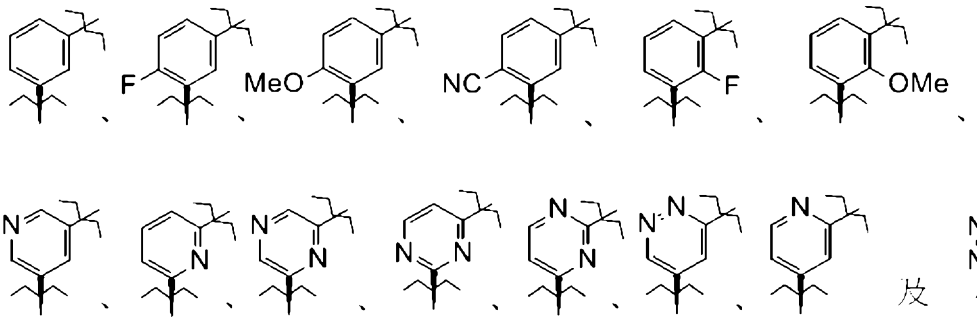
$R^{10}$為H或Me；

$R^{16}$選自由以下組成之群：



；

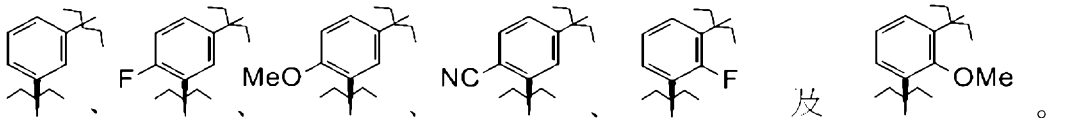
且環Y係選自由以下組成之群：



；

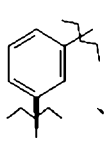
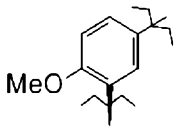
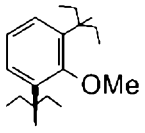
或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：

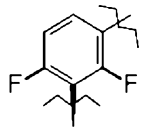


。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：

、及。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y選自由以下組成之群：

。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NH。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NMe。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為$CH_2F$。

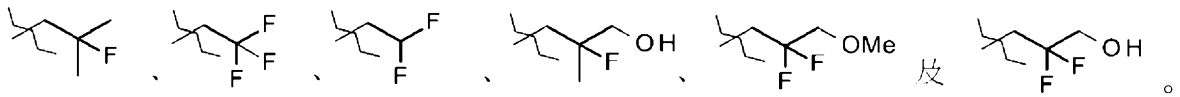
在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為$CHF_2$。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$為H。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$為H。

在一個實施例中，提供式(IE)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^4$為Me。

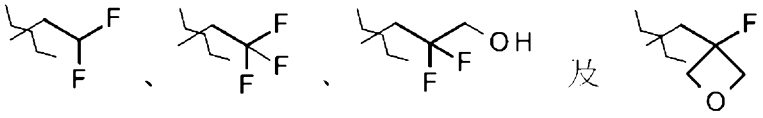
在一個實施例中，式(IE)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：



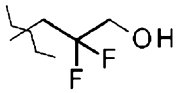

在一個實施例中，式(IE)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：



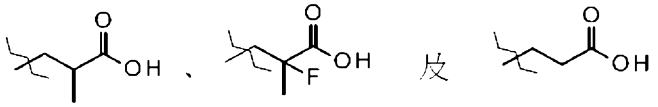

在一個實施例中，式(IE)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：



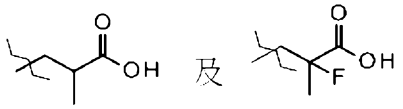

在一個實施例中，式(IE)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：



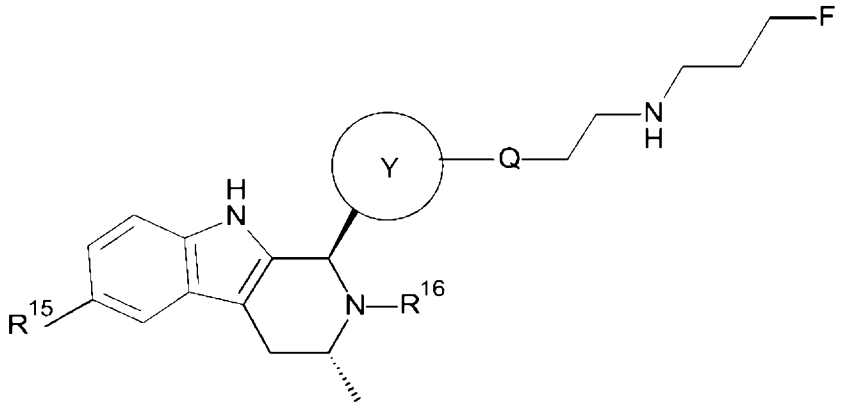

在一個實施例中，式(IE)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：




在一個實施例中，式(IE)化合物中之基團$R^{16}$選自由以下組成之群：




在一個實施例中，提供式(IF)化合物：



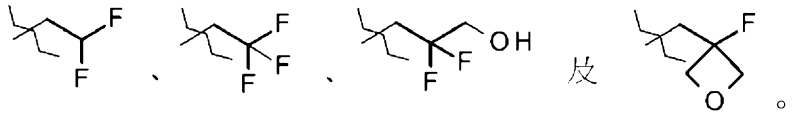

(IF)

其中：

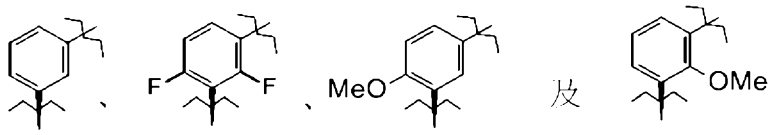
Q為O或NH；

$R^{15}$為H或F；

$R^{16}$選自由以下組成之群：



且環Y係選自由以下組成之群：



或其醫藥學上可接受之鹽。

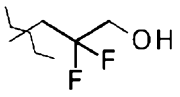
在一個實施例中，提供式(IF)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NH。

在一個實施例中，提供式(IF)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

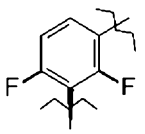
在一個實施例中，提供式(IF)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{15}$為H；

在一個實施例中，提供式(IF)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{15}$為F；

在一個實施例中，提供式(IF)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{16}$為：



在一個實施例中，提供式(IF)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y為：

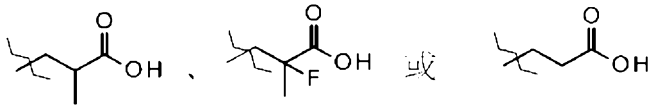


在一個實施例中，提供式(IF)化合物，其中：

Q為O或NH；

$R^{15}$為H或F；

$R^{16}$選自由以下組成之群：




；

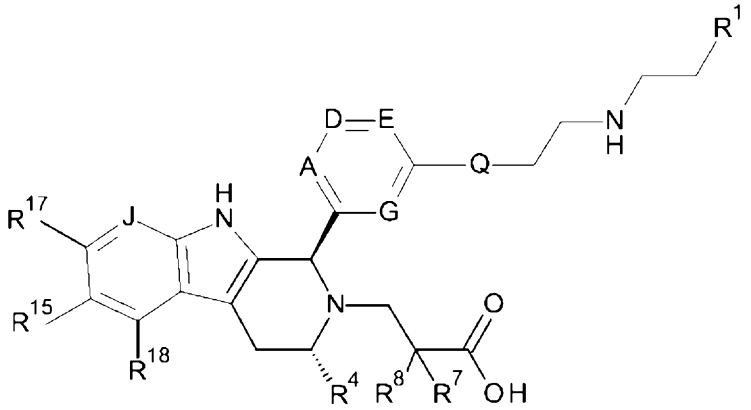
且環Y係選自由以下組成之群：




；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供式(IG)化合物：




(IG)

其中：

A為$CR^{11}$或N；

G為$CR^{12}$；

D為$CR^{13}$或N；

E為$CR^{14}$或N；

J為$CR^{19}$；

Q為O或NH；

$R^{1}$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^4$為Me、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^7$為H或Me；

$R^8$為H或Me；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丙基環，或環丁基環；

$R^{11}$為H、Me、F、Cl或OMe；

$R^{12}$為H、Me、F、Cl或$CHF_2$；

$R^{13}$為H或F；

$R^{14}$為H或F；

$R^{15}$為H、F或Me；

$R^{17}$為H或F；

$R^{18}$為H或F；且

$R^{19}$為H或F；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為C-F、C-OMe或C-Cl。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為C-H、C-F或C-Me。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中D及E均為C-H。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中D為C-H且E為N。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其

中J為C-H。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{17}$為H。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{18}$為H。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{15}$為H或F。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{1}$為$CH_2F$。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{4}$為Me。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{7}$為Me且$R^{8}$為H。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

在一個實施例中，提供式(IG)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為C-F、C-Cl或C-OMe；

G為C-H、C-Me或C-F；

D及E均為C-H；或D為C-H且E為N；

J為C-H；

Q為O；

$R^{1}$為$CH_2F$；

$R^4$為Me；

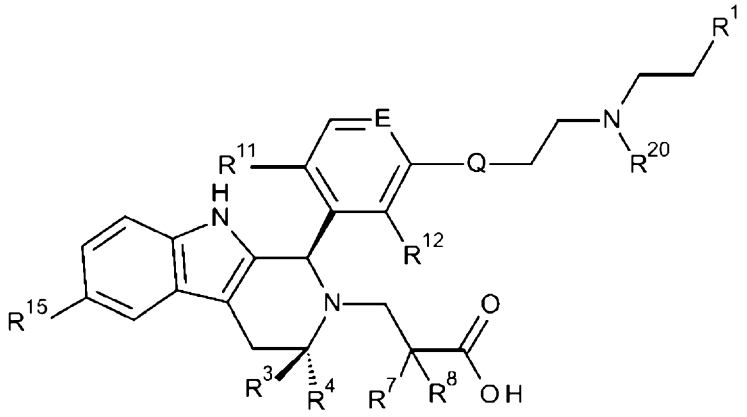
$R^7$為H；

$R^8$為Me；

$R^{15}$為H或F；且

$R^{17}$及$R^{18}$均為H。

根據本說明書之另一實施例，提供式(IH)化合物：



(IH)

其中：

E為CH或N；

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$或$CHF_2$；

$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^7$為H、Me或F；

$R^8$為H、Me或F；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丁基環；

$R^{11}$為H、F、Cl或OMe；

$R^{12}$為H、F、Cl、$CHF_2$或Me；

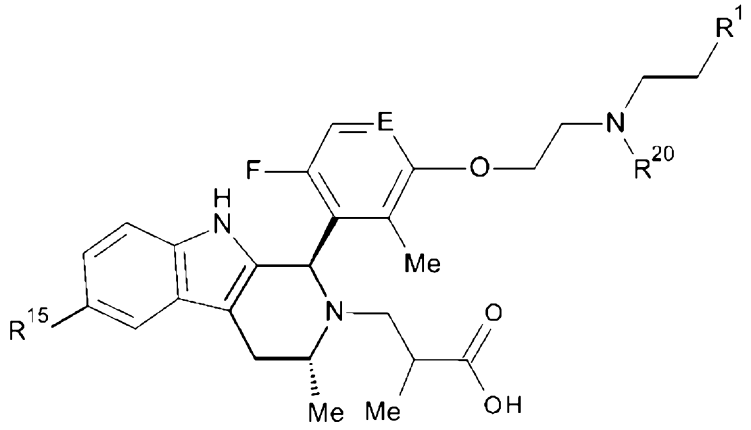
$R^{15}$為H或F；且

$R^{20}$為H或Me；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，式(IH)化合物中之E為CH且$R^1$為$CH_2F$或$CHF_2$；或式(IH)化合物中之E為N且R1為$CH_2F$。

根據本說明書之另一實施例，提供式(IJ)化合物：



(IJ)

其中：

E為CH或N；

$R^1$為$CH_2F$或$CHF_2$；

$R^{15}$為H或F；且

$R^{20}$為H或Me；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，式(IJ)化合物中之$R^{15}$為H。

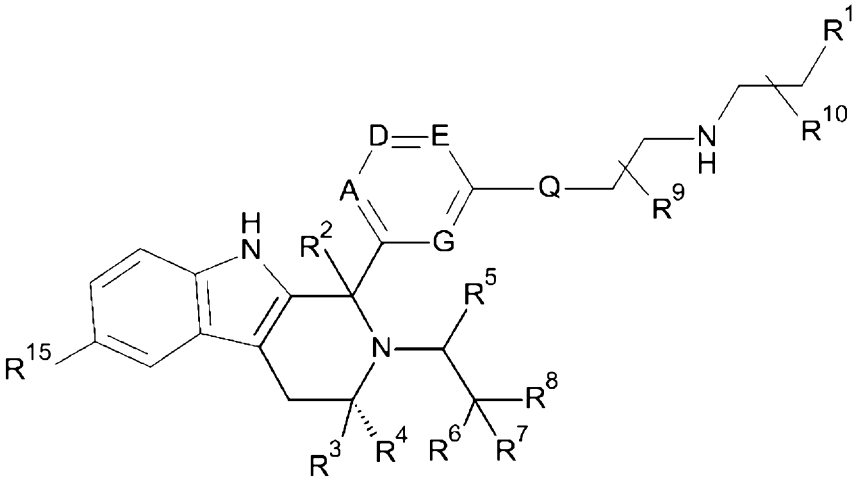
在另一實施例中，式(IJ)化合物中之E為N。

在另一實施例中，式(IJ)化合物中之E為CH且$R^1$為$CH_2F$或$CHF_2$；或式(IJ)化合物中之E為N且R1為$CH_2F$。

在另一實施例中，式(IJ)化合物中之$R^1$為$CH_2F$。

在另一實施例中，式(IJ)化合物中之$R^1$為$CHF_2$。

在另一態樣中，提供式(IZ)化合物：



(IZ)

其中：

A為$CR^{11}$或N；

G為$CR^{12}$或N；

D為$CR^{13}$或N；

E為$CR^{14}$或N；

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^2$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH=CH_2$、環丙基或環丁基；

$R^5$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$CH_2SO_2Me$；

$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、

$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$；

$R^7$為H、Me或F；

$R^8$為H、Me或F；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成環丙基環或氧雜環丁烷環；

$R^9$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{10}$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{11}$為H、F、Cl、CN、$C_{1-3}$烷基或O-$C_{1-3}$烷基(其中該等$C_{1-3}$烷基視情況經選自OMe、OH、F及CN之另一基團取代)；

$R^{12}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

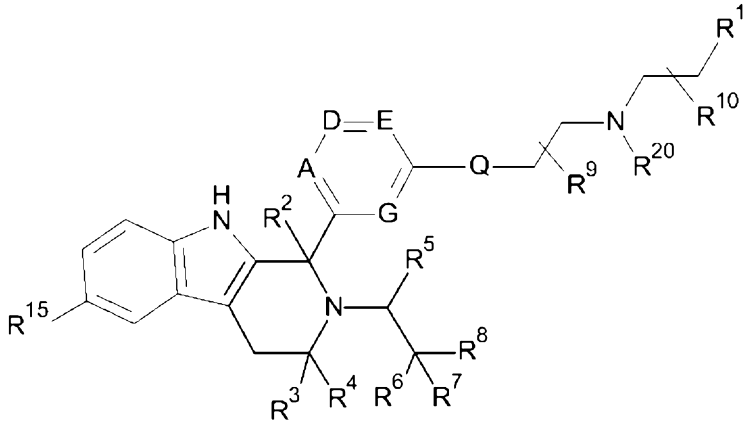
$R^{13}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{14}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；且

$R^{15}$為H或F；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供式(IZA)化合物：




(IZA)

其中：

A為$CR^{11}$或N；

G為$CR^{12}$或N；

D為$CR^{13}$或N；

E為$CR^{14}$或N；

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^2$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH=CH_2$、環丙基或環丁基；

$R^5$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$CH_2SO_2Me$；

$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$；

$R^7$為H、Me或F；

$R^8$為H、Me或F；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子連在一起形成環丙基環或氧雜環丁烷環；

$R^9$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{10}$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{11}$為H、F、Cl、CN、$C_{1-3}$烷基或O-$C_{1-3}$烷基(其中該等$C_{1-3}$烷基視情況經選自OMe、OH、F及CN之另一基團取代)；

$R^{12}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{13}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{14}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{15}$為H或F；且

$R^{20}$為H或Me；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供式(IZ)、(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基環之1-位置處之立體化學為S。

在另一實施例中，提供式(IZ)、(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基環之1-位置處之立體化學為R。

在另一實施例中，提供式(IZ)、(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基環之3-位置處之立體化學為S。

在另一實施例中，提供式(IZ)、(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基環之3-位置處之立體化學為R。

在一個實施例中，提供式(I)化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

N-1-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-N-2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺；

N-1-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-N-2-(3-氟丙基)-N-1-甲基乙烷-1,2-二胺；

3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-

胺；

3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺；

N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；及

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供式(I)化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

N-(2-(2,4-二氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(4-氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2-氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((5-甲氧基-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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)-2,2-二氟丙-1-醇；

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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；

3-氟-N-(2-(3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(4-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(3-甲基-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2-甲基-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

N-(2-(4-乙基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-(4-氯-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

4-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-((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]吲哚-1-基)苯甲腈；

3-氟-N-(2-(2-氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

N-(2-(2-氯-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(4-甲氧基-2-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(3-氟-4-甲氧基-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2-氟-4-甲氧基-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

N-(2-(2,5-二氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-(3,4-二氟-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-(2,5-二氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2,4,5-三氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(4-氟-2-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((6-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((6-甲氧基-5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((6-甲基-5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((4-甲基-5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((5-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

N1-(3-氟丙基)-N2-(4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯基)乙烷-1,2-二胺；

N1-(3-氟丙基)-N2-(6-甲氧基-5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)乙烷-1,2-二胺；

N1-(3-氟丙基)-N2-(5-甲氧基-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺；

N1-(3-氟丙基)-N2-(5-甲氧基-6-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺；

3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-(2-((3-氟丙基)胺基)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)-2,2-二氟丙-1-醇；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-(((R)-1-((3-氟丙基)胺基)丙-2-基)氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-(((S)-1-((3-氟丙基)胺基)丙-2-基)氧基)-2-

甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-((S)-2-((3-氟丙基)胺基)丙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-((R)-2-((3-氟丙基)胺基)丙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺；

(S)-3-((1R,3R)-1-(5-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氯-2-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；及

3-氟-N-(2-((5-甲氧基-6-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供式(I)化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸；

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-8-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；

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-7-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；

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-5-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；

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3,6-二甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇；

3-((1R,3R)-1-(3,5-二氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-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；

3-((1R,3R)-1-(3,5-二氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-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；

3-((1R,3R)-1-(3,5-二氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3,6-二甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇；

3-((1R,3R)-1-(3,5-二氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)吡啶-4-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；

3-((1R,3R)-1-(2-(二氟甲基)-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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)-2,2-二氟丙-1-醇；

2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-((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]吲哚-1-基)苯甲腈；

(4-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-((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]吲哚-1-基)苯基)甲醇；

3-氟-N-(2-(4-(甲氧基甲基)-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3,3,3-三氟-N-(2-(4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(3-氟-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2-氟-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

N-(2-(3-((1R,3R)-1,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-((1-(甲磺醯基)環丙基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-(4-氯-2-氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-(2,4-二甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2-氟-4-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(2-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-氟-4-甲氧基苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2-氟-3-((1R,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-(2-氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺；

3-((1R,3R)-1-(2-氯-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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)-2,2-二氟丙-1-醇；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-6-氟-1-(2-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙腈；

N1-(2,4-二氟-3-((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]吲哚-1-基)苯基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺；

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-((2-((3-氟丙基)胺基)乙基)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)-2,2-二氟丙-1-醇；

N1-(2-氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺；

N1-(2-氟-4-甲氧基-5-((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]吲哚-1-基)苯基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺；

3-氟-N-(2-((3-氟-2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

N-(2-((3-氯-2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N1-(3-氟-2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺；

N1-(3-氟丙基)-N2-(3-甲基-2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)乙烷-1,2-二胺；

2,2-二氟-3-((1S,3R)-1-(4-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

2,2-二氟-3-((1S,3R)-1-(3-氟-4-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-2-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

N-(2-((2-((1S,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-3-氟吡啶-4-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((3-氟-2-((1S,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((3-氟-2-((1S,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

3-((1R,3R)-1-(3-氯-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-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；

3-氟-N-(2-((5-甲基-6-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((3-甲基-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

N-(2-((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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

N-(2-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-6-氟-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

3-((1R,3R)-1-(3-氯-5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-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；

3-氟-N-(2-((6-甲氧基-5-((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]吲哚-1-基)噠嗪-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((6-((1S,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]吲哚-1-基)嘧啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

3-氟-N-(2-((5-甲基-6-((1S,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]吲哚-1-基)嘧啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺；

2,2-二氟-3-((1S,3R)-1-(6-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-甲基嘧啶-

4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇；

3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸；

3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)甲基)環丁烷-1-甲酸；

(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-3-乙基-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(2-(二氟甲基)-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氯-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氯-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氯-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸；

3-((1R,3R)-1-(2-氯-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(3-氯-5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3,3-二甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-((2-((3-氟丙基)胺基)乙基)胺基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-((2-((3-氟丙基)胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3S)-3-(二氟甲基)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3S)-1-(2-氯-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-(二氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3S)-1-(3-氯-5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3-(二氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3S)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3S)-1-(2-氯-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3S)-1-(3-氯-5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)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-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-((2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺

基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(2-(二氟甲基)-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)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-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3S)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基-d3)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基-d3)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；及

N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟-N-甲基丙-1-胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供式(I)化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

(2R)-3-[(1R,3R)-6-氟-1-[5-氟-2-[2-[3-氟丙基(甲基)胺基]乙氧基]-3-甲基-4-吡啶基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-2-yl]-2-甲基-丙酸；

3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸；

3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸；

3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丁酸；

(3R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基 吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丁酸；

(3S)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基 吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丁酸；

(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸；

及

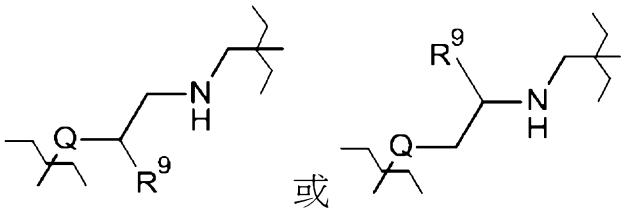
3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物選自本說明書中之實例中之任一者。另一特徵為本說明書中描述之實施例中之任一者，其限制條件為特定實例中之任一者單獨地否認有關。另一特徵為本說明書中描述之實施例中之任一者，其限制條件為選自本說明書之化合物之實例之上述清單之化合物中之任何一或多者單獨地否認有關。

$C_{1-3}$烷基可為分支或未分支的。適合的$C_{1-3}$烷基之實例為甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)或異丙基(i-Pr)。

為避免疑問，在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物中，取代基$R^9$及$R^{10}$可各自在其所締合之各別乙基鏈之任一位置處經取代。因此，僅舉例而言，$R^9$取代基可如下所示連接在兩個可能的位置：




。

為進一步避免疑問，在本說明書之式中使用「〰」表示不同基團之間的連接點。

為進一步避免疑問，當多個取代基獨立地選自給定群組時，所選取代基可包含給定群組內之相同取代基或不同取代基。

式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或

(IZA)化合物具有兩個或大於兩個對掌性中心且將公認的是式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物可在另外存在或不存在呈任何相對比例之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之其他可能的對映異構及/或非對映異構異構物中之一或多者的情況下製備、分離及/或供應。對映增濃/對映純及/或非對映增濃/非對映純化合物之製備可藉由此項技術中所熟知的標準有機化學技術來進行，例如藉由自對映增濃或對映純起始物質合成、在合成期間使用適當對映增濃或對映純催化劑及/或藉由例如經由對掌性層析解析立體異構體之外消旋或部分增濃混合物。

用於醫藥背景下，在不存在大量其他立體異構形式的情況下提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為較佳的。

因此，在一個實施例中，提供一種組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況連同式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之其他立體異構形式中之一或多者或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以≥90%之非對映異構體過量(de%)存在於組合物內。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之de%≥95%。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之de%≥98%。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之de%≥99%。

在另一實施例中，提供一種組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、

(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況連同式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之其他立體異構形式中之一或多者或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以≥90%之對映異構體過量(ee%)存在於組合物內。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之ee%≥95%。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之ee%≥98%。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之ee%≥99%。

在另一實施例中，提供一種組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況連同式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之其他立體異構形式中之一或多者或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以≥90%之對映異構體過量(ee%)及≥90%之非對映異構體過量(de%)存在於組合物內。

在上文提及之組合物的其他實施例中，ee%及de%可採用如下所列值之任何組合：

- ee%≤5%且de%≥80%。
- ee%≤5%且de%≥90%。
- ee%≤5%且de%≥95%。
- ee%≤5%且de%≥98%。
- ee%≥95%且de%≥95%。

- ee%≥98%且de%≥98%。
- ee%≥99%且de%≥99%。

在另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

在一個實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑，視情況進一步包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之其他立體異構形式中之一或多者或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以≥90%之對映異構體過量(ee%)存在於組合物內。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之ee%≥95%。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之ee%≥98%。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之ee%≥99%。

在一個實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑，視情況進一步包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之其他立體異構形式中之一或多者或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以≥90%之非對映異構體過量(de%)存在於組合物

內。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之de%≥95%。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之de%≥98%。

在另一實施例中，上文提及之組合物中之de%≥99%。

在一個實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑，視情況進一步包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之其他立體異構形式中之一或多者或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以≥90%之對映異構體過量(ee%)及≥90%之非對映異構體過量(de%)存在於組合物內。

在上文提及之醫藥組合物的其他實施例中，ee%及de%可採用如下所列值之任何組合：

- ee%≥95%且de%≥95%。
- ee%≥98%且de%≥98%。
- ee%≥99%且de%≥99%。

式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以非晶形式、結晶形式或半結晶形式製備、使用或供應，且任何給定式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可能能夠形成為超過一種結晶/多晶形式，包括水合(例如半水合物、單水合物、二水合物、三水合物或水合物之其他化學計量)及/或溶劑化形式。應

理解，本說明書涵蓋式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物及其醫藥學上可接受之鹽之任何及所有此類固體形式。

在其他實施例中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物，其可藉由下文『實例』部分中所述之方法獲得。

本發明意欲包括存在於本發明化合物中之原子的所有同位素。同位素應理解為包括具有相同原子數但不同質量數之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氘及氚。碳之同位素包括$^{13}C$及$^{14}C$。氮之同位素包括$^{15}N$。在一特定實施例中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IZ)或(IZA)化合物，其中$R^2$為氚。在另一實施例中，提供式(I)、(IH)、(IJ)或(IZA)化合物，其中$R^{20}$為$CD_3$。

式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之適合之醫藥學上可接受之鹽為例如酸加成鹽。式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之適合之醫藥學上可接受之鹽可例如為式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之酸加成鹽，例如與諸如以下之無機酸或有機酸之酸加成鹽：乙酸、己二酸、苯磺酸、苯甲酸、肉桂酸、檸檬酸、D,L-乳酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、鹽酸、L-酒石酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、磷酸、糖精、丁二酸、硫酸、對甲苯磺酸、甲苯磺酸或三氟乙酸。

式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之另一適合之醫藥學上可接受之鹽例如為在向人類或動物體

投與式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之後形成於該人類或動物體內之鹽。

式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以共晶固體形式製備。應理解，式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥學上可接受之共晶形成本說明書之一態樣。

應理解，式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之適合之醫藥學上可接受之前藥亦形成本說明書之態樣。因此，本說明書之化合物可以前藥形式投與，前藥為在人類或動物體中分解釋放本說明書之化合物的化合物。前藥可用於改變本說明書之化合物的物理特性及/或藥物動力學特性。當本說明書之化合物含有可連接特性修飾基團之適合基團或取代基時，可形成前藥。前藥之實例包括式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之活體內可裂解酯或醯胺衍生物。

因此，當藉由有機合成變得可用時及當以裂解前藥之方式在人類或動物體內變得可用時，本說明書之一個態樣包括如上文所定義之彼等式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物。因此，本說明書包括藉由有機合成方法產生之彼等式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物，以及以前驅體化合物代謝之方式在人類或動物體內產生之此類化合物，亦即式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物可為以合成方式產生之化合物或以代謝方式產生之化合物。

式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之適合之醫藥學上可接受之前藥為基於合理的醫學判斷，適合於向人類或動物體投與而無非所需藥理學活性且無異常毒性之前藥。

前藥之各種形式已例如描述在以下文獻中：

a) **Methods in Enzymology**, 第42卷, 第309-396頁, K. Widder等人編 (Academic Press, 1985)；

b) Design of Pro-drugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985)；

c) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard, 第5章「Design and Application of Pro-drugs」, H. Bundgaard 第113-191頁 (1991)；

d) H. Bundgaard, **Advanced Drug Delivery Reviews**, **8**, 1-38 (1992)；

e) H. Bundgaard等人, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, **77**, 285 (1988)；

f) N. Kakeya等人, **Chem. Pharm. Bull.**, **32**, 692 (1984)；

g) T. Higuchi 及 V. Stella,「Pro-Drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series, 第14卷；及

h) E. Roche (編),「Bioreversible Carriers in Drug Design」, Pergamon Press, 1987。

式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之活體內效應可部分藉由在投與式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之後形成於人類或動物體內之一種或多種代謝物發揮。如上文所述，式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、

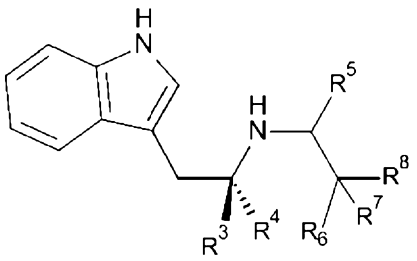
(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之活體內效應亦可以前驅體化合物(前藥)代謝之方式發揮。

為避免疑問，應理解，當在本說明書中藉由『上文所定義』或『本文所定義』限定基團時，該基團涵蓋該基團首次出現且最廣泛的定義以及每一個替代定義。

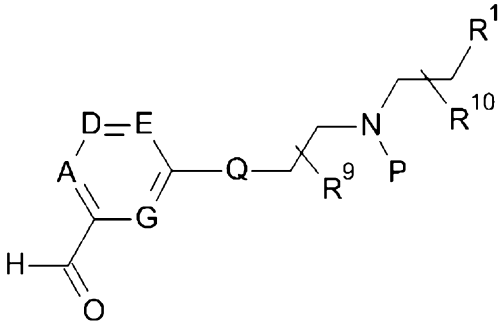
本說明書之另一態樣提供一種製備式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法。適合之方法藉由以下代表性方法變化形式說明，其中除非另外陳述，否則A、D、E、G、Q及$R^1$至$R^{10}$具有上文所定義之含義中之任一者。必需起始物質可藉由有機化學之標準程序獲得。此類起始物質之製備與以下代表性方法變化形式結合描述於隨附實例內。或者，必需起始物質可藉由與在有機化學家之一般技能內所說明之程序類似的程序獲得。

式(I)化合物可藉由例如以下製得：

a)式(II)化合物與式(III)化合物在此項技術中已知適於皮克特-斯賓格勒反應(Pictet-Spengler reaction)之條件下(諸如在酸(諸如乙酸)存在下及在適合之溶劑(例如甲苯)中及適合之溫度(諸如80-100℃)下，在存在或不存在可於此項技術已知的條件下移除之氮上的保護基(P)之情況下反應。



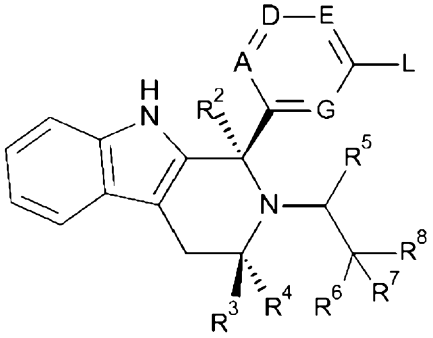
(II)



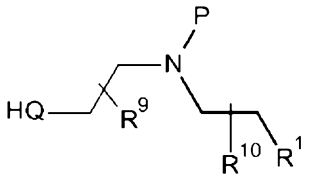
(III)

b)當Q為O、NH或NMe時，藉由適合之式(IV)之芳基鹵之醚化或胺

化，其中L例如為鹵素(諸如Br)或三氟甲磺醯基(三氟甲磺酸根)或硼酸或硼酸酯，該醚化或胺化藉由式(V)之醇或胺，使用適合之金屬催化劑(例如RockPhos第3代預催化劑或BrettPhos第3代預催化劑)，在適合之溶劑(例如甲苯、THF或DME)中，在適合之鹼(例如碳酸銫或碳酸鉀)及適合之溫度(諸如90-120℃)存在下，在存在或不存在可於此項技術已知的條件下移除之氮上的保護基(P)之情況下。

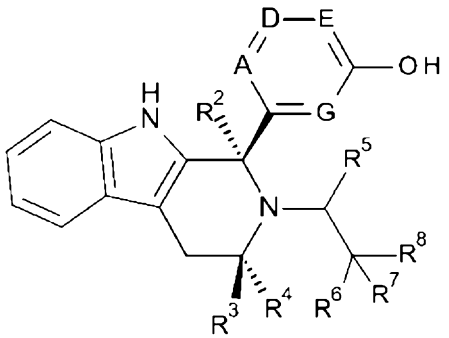


(IV)

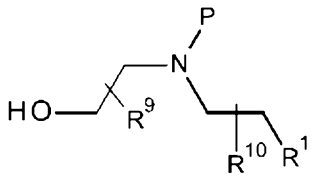


(V)

c)當Q為O時，藉由適合之式(VI)之酚或羥基雜芳基化合物之烷基化，該烷基化藉由式(V)之醇，經由光延反應，使用適當試劑(諸如三苯膦及(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯)，在適合之溶劑(諸如DCM)中，在存在或不存在可於此項技術已知的條件下移除之氮上的保護基(P)之情況下。



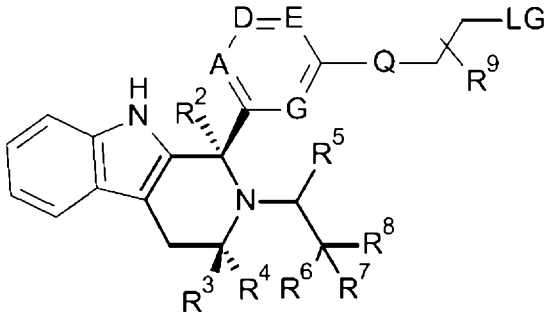
(VI)



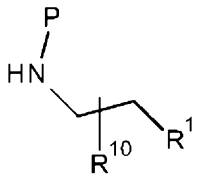
(V)

d)適合之式(VII)化合物之烷基化，其中LG為此項技術已知之離去基，例如鹵化物(諸如Br)、三氟甲磺酸根(trifluoromethanesulfonate/triflate)

或甲磺酸根(methanesulfonate/mesylate)，該烷基化藉由式(VIII)之胺，在適合之溶劑(例如乙腈)中，在適合之鹼(例如碳酸鉀)及適合之溫度(諸如80-90℃)存在下，在存在或不存在可於此項技術已知的條件下移除之氮上的保護基(P)之情況下。



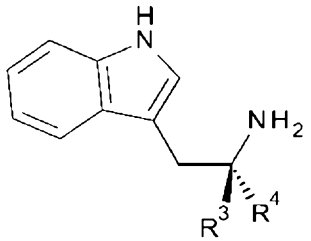
(VII)



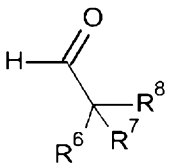
(VIII)

式(II)化合物可藉由例如以下製備：

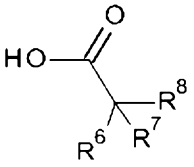
a)式(IX)化合物與式(X)之醛在適合之溶劑(例如THF)中在適合之還原劑(諸如三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下及在適合之溫度(諸如20-30℃)下反應；



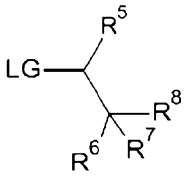
(IX)



(X)



(XI)



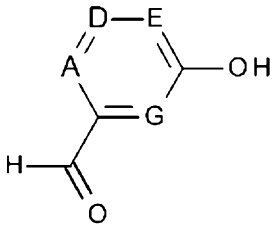
(XII)

b) (i)式(IX)化合物與式(XI)之酸在標準醯胺鍵形成條件下(例如在醯胺偶合劑(諸如HATU)及適合之鹼(諸如三乙胺)存在下在適合之溶劑(諸如DMF)中)反應，隨後(ii)所得醯胺鍵使用適合之還原劑(諸如甲硼烷)在適合之溶劑(諸如THF)中在適合之溫度(諸如60-70℃)下還原；

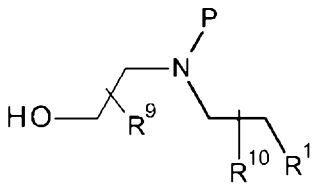
c)使式(IX)化合物與式(XII)化合物(其中LG為適合離去基(例如鹵素原子(諸如溴或氯)或三氟甲磺酸根))在適合之鹼(諸如二異丙基乙胺)存在下在適合溶劑(例如DCM或二噁烷)中且在適合溫度(諸如20-85℃)下反

應。

式(III)化合物可藉由式(XIII)化合物與式(V)之醇在此項技術中已知適於光延反應的條件下(諸如在偶氮二羧酸酯試劑(諸如DEAD)及三苯基膦存在下及在適合之溶劑(諸如THF)中及在適合之溫度(諸如20-30℃)下反應來製備。

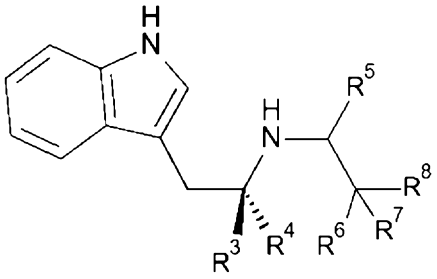


(XIII)

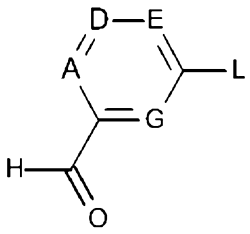


(V)

式(IV)化合物可藉由式(II)化合物與式(XIV)化合物，其中L為適合之官能基，諸如鹵化物(例如溴化物或氯化物)、三氟甲磺酸酯、酮酸或酮酸酯，在此項技術中已知適於皮克特-斯賓格勒反應之條件下，諸如在酸(諸如乙酸)存在下及在適合之溶劑(例如甲苯)中及適合之溫度(諸如80-100℃)下反應來製備。



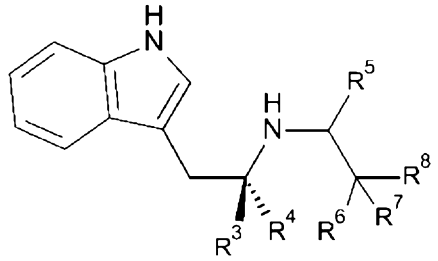
(II)



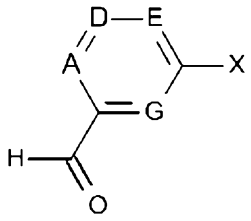
(XIV)

式(VI)化合物可藉由式(II)化合物與式(XV)化合物在此項技術中已知適於皮克特-斯賓格勒反應之條件下(諸如在酸(諸如乙酸)存在下及在適合之溶劑(例如甲苯)中及適合之溫度(諸如80-100℃)下反應來製備。在某些態樣中，X等於OH (視情況具有保護基)或X等於可在適合之鹼(諸如氫氧化鈉)存在下在適合之溶劑(諸如THF)中使用適合之氧化劑(諸如過氧化氫)

轉化成OH的硼酸或硼酸酯。



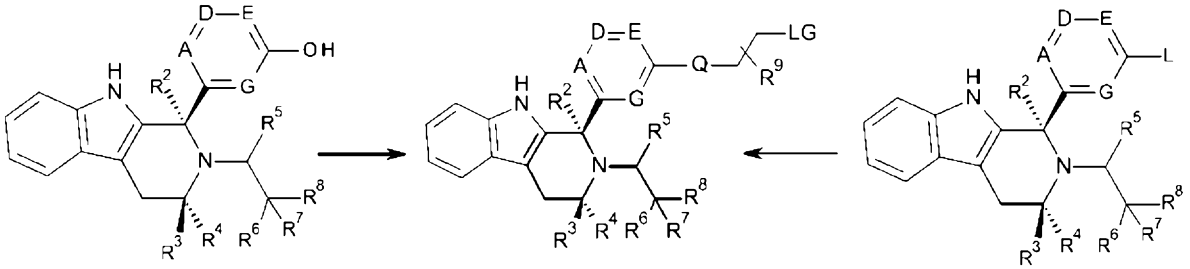
(II)



(XV)

式(VII)化合物可藉由式(VI)化合物使用標準官能基操作(例如光延反應)，使用適當試劑(諸如三苯基膦及(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯)與2-鹵基乙醇(諸如2-溴乙-1-醇)在適合之溶劑(諸如DCM)中反應來製備。

或者，式(VII)化合物可藉由式(IV)化合物使用標準官能基操作(例如醚化)，其中L為例如鹵素(諸如Br)或三氟甲磺醯基(三氟甲磺酸酯基)或硼酸或硼酸酯，與適當二醇(具有視情況存在之單保護基)使用適合之金屬催化劑(例如RockPhos第3代預催化劑)在適合之溶劑(例如甲苯或DME)中，在適合之鹼(例如碳酸銫)存在下反應來製備。隨後，(必要時脫除保護基)醇可在標準條件下轉化成適當離去基(例如鹵化物(諸如Br)、三氟甲磺酸根 (trifluoromethanesulfonate/triflate) 或甲磺酸根 (methanesulfonate/mesylate))。



(VI)　　(VII)　　(IV)

應理解，上文所述之方法變化形式中方法步驟的其他排列亦為可能的。

當需要式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、

(IZ)或(IZA)化合物之醫藥學上可接受之鹽時，其可藉由例如該化合物與適合酸或適合鹼之反應獲得。當需要式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之醫藥學上可接受之前藥時，其可使用習知程序獲得。

亦應瞭解，在上文提及之一些反應中，可能必需或需要保護化合物中之任何敏感官能基。必需或需要保護之情形及適用於保護之方法為熟習此項技術者已知的。可根據標準實踐使用習知保護基(關於說明，參見T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991)。因此，若反應物包括諸如胺基、羧基或羥基之基團，則可能需要保護本文所提及之一些反應中的基團。

適用於胺基或烷胺基之保護基為例如醯基，例如烷醯基，諸如乙醯基；烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基；芳基甲氧基羰基，例如苯甲氧基羰基；或芳醯基，例如苯甲醯基。以上保護基之脫保護條件必然隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，醯基(諸如烷醯基或烷氧基羰基或芳醯基)可例如藉由用適合之鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)水解來移除。或者，烷氧基羰基(諸如第三丁氧基羰基)可例如藉由用適合之酸(如鹽酸、硫酸、甲酸、磷酸或三氟乙酸)處理而移除，且芳基甲氧基羰基(諸如苯甲氧基羰基)可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化或藉由用諸如參(三氟乙酸)硼之路易斯酸(Lewis acid)處理而移除。適合於一級胺基之替代性保護基為例如酞醯基，其可藉由用烷基胺(例如二甲胺基丙胺)或肼處理而移除。

適合於羥基之保護基為例如醯基，例如烷醯基(諸如乙醯基)、芳醯基(例如苯甲醯基)；芳基甲基，例如苯甲基；或三烷基或二芳基烷基矽烷，

諸如TBDMS或TBDPS。以上保護基之脫保護條件將必然隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，醯基(諸如烷醯基或芳醯基)可例如藉由用適合之鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)水解來移除。或者，芳基甲基(諸如苯甲基)可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化來移除。

適合於羧基之保護基為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如藉由用諸如氫氧化鈉之鹼水解而移除；或例如第三丁基，其可例如藉由用諸如三氟乙酸之酸處理而移除；或例如苯甲基，其可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化而移除。

保護基可在合成之任何便利階段使用化學技術中熟知的習知技術來移除。

本文中所定義之某些中間物為新穎的且其作為本說明書之其他特徵而提供。

**生物檢定**

以下檢定用於量測本發明化合物之效應。

**ERα結合檢定**

化合物結合於經分離之雌激素受體α配位體結合域(ERα - LBD (GST))之能力係在競爭檢定中使用LanthaScreen時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)偵測端點來評定。對於LanthaScreen TR-FRET端點，使用適合之螢光團(Fluormone ES2, ThermoFisher, 產品碼P2645)及重組人類雌激素受體α配位體結合域殘基307-554 (內部表現及純化)量測化合物結合。檢定原理為將ERα-LBD (GST)添加至螢光配位體中以形成受體/螢光團複合體。經鋱標記之抗GST抗體(產品碼PV3551)藉由結合於其GST標籤而用於間接標記受體，且競爭性結合係藉由測試化合物使螢光配位體移

位，從而使得Tb抗GST抗體與示蹤劑之間的TR-FRET信號喪失之能力來偵測。檢定進行如下，其中所有試劑添加使用Beckman Coulter BioRAPTR FRD微流體工作站來進行：

1. 聲學分配120 nL測試化合物至黑色小容積384孔檢定盤中。

2. 在ES2篩選緩衝液中製備1× ERα-LBD/Tb抗GST Ab且培育15分鐘。

3. 分配6 μL 1× AR-LBD/Tb抗GST Ab試劑至檢定盤之各孔中，隨後分配6 μL螢光團試劑至檢定盤之各孔中

4. 覆蓋檢定盤以保護試劑避免光及蒸發，且在室溫下培育4小時。

5. 使用BMG PheraSTAR在337 nm下激發且在490 nm及520 nm量測各孔之螢光發射信號。

化合物係使用Labcyte Echo 550自含有經連續稀釋之化合物的化合物源微量培養盤(4個孔分別含有10 mM、0.1 mM、1 μM及10 nM最終化合物)直接投配至檢定微量培養盤。Echo 550為使用聲學技術直接進行DMSO化合物溶液之微量培養盤至微量培養盤轉移的液體處理器，且該系統可經程式化以轉移來自不同源培養盤孔之多個小nL體積的化合物，得到檢定中所需之化合物的連續稀釋液，其隨後回填以使整個稀釋範圍內之DMSO濃度標準化。

向各孔中添加總共120 nL化合物加DMSO且以12點濃度效應格式分別在10、2.917、1.042、0.2083、0.1、0.0292、0.0104、0.002083、0.001、0.0002917、0.0001042及0.00001 μM之最終化合物濃度範圍測試化合物。將各化合物所獲得之TR-FRET劑量反應資料導出至適合之軟體套件(諸如Origin或Genedata)中以進行曲線擬合分析。競爭性ERα結合係

以$IC_{50}$值形式表示。此係藉由計算使結合於ERα-LBD之示蹤劑化合物減少50%所需的化合物濃度來確定。

**MCF-7 ER下調檢定**

在基於細胞之免疫螢光檢定中使用MCF-7人類乳腺管癌細胞株評定化合物下調雌激素受體(ER)數目之能力。MCF-7細胞自冷凍小瓶(約$5\times10^6$個細胞)在含有2 mM L-麩醯胺酸及5% (v/v)經炭/葡聚糖處理之胎牛血清的檢定培養基(無酚紅之杜爾貝科氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's medium，DMEM)；Sigma D5921)中直接復蘇。使用無菌18G × 1.5吋(1.2 × 40 mm)寬規格針頭注射細胞一次，且使用Coulter計數器(Beckman)來量測細胞密度。細胞在檢定培養基中進一步稀釋至$3.75\times10^4$個細胞/毫升之密度且使用Thermo Scientific Matrix WellMate或Thermo Multidrop以40微升/孔向經組織培養物處理之透明底的黑色384孔培養盤(Costar，第3712號)中添加。在細胞接種後，培養盤在37℃、5% $CO_2$ (Liconic轉盤式培育箱)下培育隔夜。測試資料係使用LabCyte Echo型號555化合物重新格式化器生成，該重新格式化器為自動化工作單元(整合式Echo 2工作單元)之一部分。測試化合物之化合物儲備溶液(10 mM)用於生成384孔化合物定量給料盤(Labcyte P-05525-CV1)。將40 μL之10 mM化合物儲備溶液中之每一者分配至第一四分孔中且隨後使用Hydra II (MATRIX UK)液體處理單元進行在DMSO中之1:100逐步連續稀釋，得到40 μL分別稀釋於四分孔2 (0.1 mM)、3 (1 μM)及4 (0.01 μM)中之化合物。將40 μL DMSO添加至源培養盤P列之孔中，使得整個劑量範圍內之DMSO標準化。為了向對照孔定量給料，在化合物源培養盤上將40 μL DMSO添加至O1列中且將40 μL含100 μM氟維司群之DMSO添加至O3列

中。

Echo使用聲學技術進行DMSO化合物溶液至檢定培養盤之直接微量培養盤至微量培養盤轉移。該系統可經程式化以在微量培養盤之間以倍數增量轉移低至2.5 nL體積且在如此操作時產生化合物在檢定培養盤中之連續稀釋液，其隨後回填以使整個稀釋範圍內之DMSO濃度標準化。化合物係藉由如上所述製備之化合物源培養盤分配至細胞培養盤上，使用整合式Echo 2工作單元藉由3倍稀釋及一個最終10倍稀釋產生一式兩份的12點3 μM至3 pM劑量範圍。因此，向最大信號對照孔定量給與DMSO以得到0.3%之最終濃度，且向最小信號對照孔定量給與氟維司群以得到100 nM之最終濃度。培養盤在37℃、5% $CO_2$下進一步培育18-22小時且隨後藉由添加20 μL 11.1% (v/v)甲醛溶液(在磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中)，得到3.7% (v/v)之最終甲醛濃度。細胞在室溫下固定20分鐘，隨後使用BioTek盤洗滌器用250 μL PBS/Proclin (PBS與殺生物防腐劑)洗滌兩次，隨後將40 μL PBS/Proclin添加至所有孔中且將培養盤儲存在4℃下。在整合式Echo 2工作單元上進行上文所述之固定方法。使用自動化AutoElisa工作單元進行免疫染色。自所有孔抽吸PBS/Proclin且細胞在室溫下用40 μL含有0.5% Tween™ 20 (v/v)之PBS滲透1小時。培養盤在250 μL具有Proclin之PBS/0.05% (v/v) Tween 20 (具有殺生物防腐劑之PBST)中洗滌三次且隨後添加20 μL含ERα (SP1)兔單株抗體(Thermofisher)之PBS/Tween™/3% (w/v)牛血清白蛋白(1:1000)。培養盤在4℃下培育隔夜(Liconic轉盤式培育箱)且隨後在250 μL具有Proclin之PBS/0.05% (v/v) Tween™ 20 (PBST)中洗滌三次。培養盤隨後在室溫下與20微升/孔含山羊抗兔IgG AlexaFluor 594或山羊抗兔AlexaFluor 488抗體(Molecular

Probes)與Hoechst (1:5000)之PBS/Tween™/3% (w/v)牛血清白蛋白一起培育1小時。培養盤隨後在250 μL具有Proclin之PBS/0.05% (v/v) Tween™ 20 (具有殺生物防腐劑之PBST)中洗滌三次。將20 μL PBS添加至各孔中且將培養盤用黑色培養盤密封件覆蓋並在讀取之前儲存在4℃下。使用Cellomics Arrayscan讀取594 nm (24小時時間點)或488 nm (5小時時間點)螢光來讀取培養盤，以量測各孔中之ERα受體含量。將平均總強度相對於細胞數目標準化，得到每一細胞之總強度。將資料導出至適合之軟體套件(諸如Origin)中以進行曲線擬合分析。ERα受體之下調係以$IC_{50}$值形式表示且藉由計算使平均最大總強度信號降低50%所需的化合物濃度來確定。

生成表A中所示之資料(以下資料可為單個實驗之結果或兩個或大於兩個實驗之平均值)：

**表A**

| 實例 | ER結合$IC_{50}$值(nM) | ER下調$IC_{50}$值(nM) |
|---|---|---|
| 1 | 12 | 3.7 |
| 2 | 34 | 49 |
| 3 | 180 | 98 |
| 4 | 2.6 | 0.28 |
| 5 | 45 | 25 |
| 6 | 2.1 | 0.19 |
| 7 | 1.5 | 0.12 |
| 8 | 1.4 | 0.20 |
| 9 | 1.2 | 0.088 |
| 10 | 2.9 | 0.23 |
| 11 | 1.2 | 0.14 |
| 12 | 0.62 | 0.059 |
| 13 | 1.6 | 0.22 |
| 14 | 0.69 | 0.092 |

| | | |
|---|---|---|
| 15 | 0.55 | 0.079 |
| 16 | 1.7 | 3.7 |
| 17 | 3.8 | 1.6 |
| 18 | 10 | 6.2 |
| 19 | 360 | 110 |
| 20 | 1.0 | 0.29 |
| 21 | 2.6 | 1.6 |
| 22 | 1.4 | 0.12 |
| 23 | 2.7 | 0.5 |
| 24 | 2.0 | 0.85 |
| 25 | 0.88 | 0.25 |
| 26 | 0.85 | 0.16 |
| 27 | 2.7 | 1.6 |
| 28 | 2.8 | 0.8 |
| 29 | 2.0 | 0.44 |
| 30 | 2.1 | 0.32 |
| 31 | 5.4 | 7.2 |
| 32 | 2.7 | 0.38 |
| 33 | 1.6 | 0.081 |
| 34 | 190 | - (41%) |
| 35 | 1.9 | 1.1 |
| 36 | 2.6 | 0.35 |
| 37 | 12 | 35 |
| 38 | NT | 0.19 |
| 39 | 1.4 | 0.26 |
| 40 | 7.9 | 0.53 |
| 41 | 12 | 6.0 |
| 42 | 3.7 | 1.9 |
| 43 | 82 | 220 |
| 44 | 1.0 | 0.14 |
| 45 | 0.78 | 0.034 |
| 46 | 1.0 | 0.22 |
| 47 | 2.5 | 11 (81%) |
| 48 | 4.4 | 13 |

| | | |
|---|---|---|
| 49 | 1.2 | 0.15 |
| 50 | 1.0 | 0.81 (81%) |
| 51 | 1.2 | 0.12 |
| 52 | 0.58 | 0.34 |
| 53 | 150 | - (40%) |
| 54 | 5.9 | 1.0 |
| 55 | 4.0 | 0.53 |
| 56 | 39 | 14 |
| 57 | 2.6 | 0.34 |
| 58 | 7.9 | 1.9 |
| 59 | 2.3 | 3.1 |
| 60 | 0.84 | 0.12 |
| 61 | 0.79 | 0.19 |
| 62 | 0.71 | 0.076 |
| 63 | 1.1 | 0.32 |
| 64 | 0.96 | 0.071 |
| 65 | 0.64 | 0.058 |
| 66 | 0.71 | 0.34 |
| 67 | 0.70 | 0.099 |
| 68 | 0.69 | 0.095 |
| 69 | 1.4 | 1.5 |
| 70 | 1300 | 180 |
| 71 | 3.4 | 2.0 (90%) |
| 72 | 1.4 | 0.49 |
| 73 | 9.4 | 18 |
| 74 | 31 | 59 |
| 75 | 52 | 58 |
| 76 | 1.0 | 0.21 |
| 77 | 7.3 | 6.2 |
| 78 | 1.3 | 0.12 |
| 79 | 1.4 | 0.16 |
| 80 | 2.0 | 1.2 |
| 81 | >110 | 0.17 |
| 82 | 0.80 | 0.042 |

| | | |
|---|---|---|
| 83 | 1.7 | 0.28 (90%) |
| 84 | 0.94 | 0.16 (83%) |
| 85 | 1.3 | 0.089 |
| 86 | 0.86 | 0.17 |
| 87 | 0.54 | 0.065 |
| 88 | 2.2 | 0.28 |
| 89 | 0.91 | 0.14 |
| 90 | 0.65 | 0.3 |
| 91 | 9.4 | 15 |
| 92 | 1.6 | 0.4 |
| 93 | 1.4 | 0.39 |
| 94 | 3.6 | 9.2 |
| 95 | 5.6 | 3.3 |
| 96 | 1.4 | 0.2 |
| 97 | 2.2 | 0.66 |
| 98 | 1.9 | 1.2 |
| 99 | 3.4 | 3.8 |
| 100 | 5.2 | 11 |
| 101 | 9.2 | 27 |
| 102 | 2.0 | 2.9 |
| 103 | 0.56 | 0.084 |
| 104 | 0.72 | 0.17 |
| 105 | 42 | 39 |
| 106 | 0.92 | 0.095 |
| 107 | 1.3 | 0.21 |
| 108 | 1.0 | 0.3 |
| 109 | 1.2 | 0.41 |
| 110 | 0.43 | 0.045 |
| 111 | 0.60 | 0.07 |
| 112 | 2.0 | 0.95 |
| 113 | 17 | >300 |
| 114 | 0.74 | 0.2 |
| 115 | 1.0 | 0.31 |
| 116 | 15 | 1.1 |

| | | |
|---|---|---|
| 117 | 9.2 | 0.92 |
| 118 | 1.2 | 5.5 |
| 119 | 6.9 | 1.0 |
| 120 | 11 | 2.5 |
| 121 | 2.8 | 0.53 |
| 122 | 4.9 | 0.39 |
| 123 | 11 | 0.96 |
| 124 | 3.9 | 0.68 |
| 125 | 1.3 | 0.62 |
| 126 | 1.2 | 0.43 |
| 127 | 1.8 | 0.49 |
| 128 | 3.4 | 1.1 |
| 129 | 8.9 | 2.6 |
| 130 | 1.8 | 1.3 |
| 131 | 13 | 2.4 |
| 132 | 2.0 | 0.98 |
| 133 | 1.5 | 1.5 |
| 134 | 5.8 | 1.6 (85%) |
| 135 | 160 | 16 |
| 136 | 2.0 | >300 |
| 137 | 1.7 | 0.52 |
| 138 | 1.6 | 1.6 |
| 139 | 1.5 | 0.9 |
| 140 | 1.4 | 1.0 |
| 141 | 2.8 | 0.98 |
| 142 | 1.5 | 0.95 |
| 143 | 2.1 | 0.39 |
| 144 | 5.6 | 7.9 (88%) |
| 145 | 1.1 | 0.35 |
| 146 | 1.1 | 0.4 |
| 147 | 51 | NT |
| 148 | 1.1 | 0.42 (68%) |
| 149 | 1.5 | 0.85 (86%) |
| 150 | 5.2 | 0.53 |

| | | |
|---|---|---|
| 151 | 8.2 | 1.1 |
| 152 | 1.5 | 0.38 |
| 153 | 2.2 | 0.44 |
| 154 | 1.2 | 0.89 (79%) |
| 155 | 1.0 | 0.21 |
| 156 | 1.2 | 1.4 |
| 157 | 1.8 | 1.0 |
| 158 | 1.5 | 1.0 |
| 159 | 0.9 | 0.18 |
| 160 | 1.9 | 0.36 |
| 161 | 1.7 | 1.1 |
| 162 | 1.4 | 0.48 |
| 163 | 3.3 | 1.2 |

[1] ER下調檢定中所測試之化合物展示檢定中之下調值(>90%)，除非另外陳述，在此情況下，%下調展示於括號中。

(NT=未測試)。

**西方墨點法檢定**

化合物下調雌激素受體(ER)之能力係藉由西方墨點法使用人類乳癌細胞株(MCF-7及CAMA-1)來評定。將細胞以0.5×10$^6$個/孔塗於12孔經組織培養物處理之培養盤的含有2 mM L-麩醯胺酸及5% (v/v)經炭處理之胎牛血清(F6765，Sigma)之無酚紅RPMI中。細胞在37℃、5% $CO_2$下與化合物(100 nM)或媒劑對照物(0.1% DMSO)一起培育48小時，隨後用PBS洗滌一次且在冰上用80 µl溶解緩衝液(25 mM Tris/HCl、3 mM EDTA、3 mM EGTA、50 mM NaF、2 mM原釩酸鈉、0.27 M蔗糖、10mM β-甘油磷酸鹽、5 mM焦磷酸鈉、0.5% TritonX-100，pH 6.8)溶解。

將細胞刮擦、音波處理及離心，隨後進行蛋白質檢定(DC Bio-Rad蛋白質套組，500-0116)且使得樣品在含有1× LDS樣品緩衝液(NP0007，

Invitrogen)及1× NuPAGE樣品還原劑(NP0009，Invitrogen)之溶解緩衝液中之蛋白質濃度為1-2 mg/ml。樣品在95℃下煮沸10分鐘且隨後在-20℃下冷凍直至備用。

將10-20 μg蛋白質裝載於26孔Criterion凝膠(BioRad 345-0034)上。凝膠在電泳緩衝液(24 mM Tris Base Sigma、192 mM甘胺酸、3.5 mM SDS、在蒸餾水中製造)中在125 V下運行1小時25分鐘。凝膠隨後在轉移緩衝液(25 mM Tris、192 mM甘胺酸、20% (v/v)甲醇，pH 8.3，在蒸餾水中製造)中在30V下轉移2小時至硝化纖維素膜上。墨點用Ponceau S (P7170，Sigma)染色且根據適當分子量標記物切割。

膜在室溫下在含5% Marvel (w/v)之含有0.05% Tween™ 20之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS/Tween)中阻斷1小時。墨點隨後在4℃下(在輕微震盪下)與1:1000稀釋之抗ERα (SP1)兔單株抗體(Thermofisher)一起培育隔夜，隨後用PBS/Tween洗滌數次。1:2000稀釋之二級抗兔HRP抗體(7074，CST)稀釋液在室溫下(在輕微震盪下)培育2小時，隨後用PBS/Tween洗滌數次。所有抗體係在含5% Marvel (w/v)之PBS/Tween中製造。

免疫墨點係使用Pierce WestDura化學發光試劑(Thermo Scientific 34076)顯影且使用Syngene軟體在G盒上顯影/定量。ERα受體之下調係相對於同一凝膠內運行之媒劑對照(0%下調)及100 nM氟維司群對照(100%下調)標準化。

表B展示所選實例生成之資料(以下資料可為單個實驗之結果或兩個或大於兩個實驗之平均值)：

**表B**

| 實例 | CAMA1西方墨點法<br>%ER deg相對於Fv | MCF7西方墨點法<br>%ER deg相對於Fv |
|---|---|---|
| 1 | 66 | 79 |
| 4 | 75 | 56 |
| 6 | 81 | 97 |
| 7 | 90 | 100 |
| 8 | 93 | 98 |
| 9 | 101 | 97 |
| 10 | 101 | 94 |
| 11 | 92 | 94 |
| 12 | 89 | 92 |
| 13 | 92 | 83 |
| 14 | 95 | 95 |
| 15 | 91 | 94 |
| 16 | 83 | 89 |
| 19 | 103 | 101 |
| 20 | 91 | 88 |
| 21 | 95 | 99 |
| 22 | 96 | 96 |
| 23 | 95 | 95 |
| 35 | 92 | 94 |
| 40 | 70 | 86 |
| 44 | 94 | 95 |
| 45 | 93 | 89 |
| 46 | 89 | 83 |
| 51 | 93 | 92 |
| 55 | 94 | 89 |
| 57 | 88 | 93 |
| 58 | 83 | 76 |
| 60 | 97 | 92 |
| 61 | 83 | 94 |
| 62 | 96 | 95 |
| 63 | 85 | 94 |
| 64 | 98 | 96 |

| | | |
|---|---|---|
| 65 | 97 | 94 |
| 76 | 85 | 92 |
| 88 | 93 | 90 |
| 90 | 93 | 76 |
| 92 | 91 | 93 |
| 96 | 100 | 94 |
| 97 | 84 | 89 |
| 107 | 98 | 95 |
| 110 | 83 | 91 |
| 111 | 92 | 84 |
| 117 | 92 | 96 |
| 121 | 107 | 85 |
| 123 | 90 | 91 |
| 124 | 82 | 93 |
| 126 | 89 | 93 |
| 127 | 100 | 96 |
| 133 | 86 | 88 |
| 137 | 95 | 90 |
| 140 | 86 | 84 |
| 141 | NT | 79 |
| 142 | 80 | 85 |
| 143 | 71 | 87 |
| 145 | 87 | 94 |
| 152 | 90 | 93 |

**人類肝細胞檢定**

使用以下方案評定化合物在人類肝細胞中之代謝穩定性：

1. 製備化合物及對照化合物在適當溶劑(DMSO)中之10 mM儲備溶液。將培育培養基(L-15培養基)置於37℃水浴中且使其在使用之前升溫至少15分鐘。

2. 向96孔深孔培養盤(淬滅培養盤)之各孔中添加80 μL乙腈。

3. 在新的96孔培養盤中，藉由組合198 μL乙腈及2 μL 10 mM儲備

液將10 mM測試化合物及對照化合物稀釋至100 μM。

4. 自儲存倉移出一小瓶低溫保藏(低於-150℃)之人類肝細胞(自Celsis IVT. Chicago, IL獲得之LiverPool 10供體人類肝細胞(產品號S01205))，確保小瓶保持在低溫下直至融化過程隨之發生。儘可能快速地藉由將小瓶置於37℃水浴中且輕緩地震盪小瓶來融化細胞。小瓶應保留在水浴中，直至所有冰晶已溶解且不再可見。在融化完成之後，用70%乙醇對小瓶進行噴霧，將小瓶轉移至生物安全櫃。

5. 打開小瓶且將內含物傾倒至50 mL含有融化培養基之錐形管中。將50 mL錐形管置於離心機中且在100 g下旋轉10分鐘。在旋轉完成後，抽吸融化培養基且使肝細胞再懸浮於足夠培育培養基中以產生約$1.5\times10^6$個細胞/毫升。

6. 使用Cellometer Vision計數細胞且測定活細胞密度。使用成活力較差(<80%成活力)之細胞為不可接受的。用培育培養基稀釋細胞至$1.0\times10^6$個活細胞/毫升之工作細胞密度。

7. 轉移247.5 μL肝細胞至96孔細胞培養物培養盤之各孔中。將培養盤置於Eppendorf Thermomixer Comfort培養盤震盪器上以使肝細胞溫熱10分鐘。

8. 添加2.5 μL的100 μM測試化合物或對照化合物至含有細胞之培育孔中，混合以在0.5分鐘獲得均勻懸浮液，其在達成時將定義0.5分鐘時間點。在0.5分鐘時間處，轉移20 μL經培育之混合物至「淬滅培養盤」之孔中，隨後渦旋。

9. 在Eppendorf Thermomixer Comfort培養盤震盪器上在37℃下以900 rpm培育培養盤。在5、15、30、45、60、80、100及120分鐘，混合

培育系統且在各時間點轉移20 μL經培育之混合物的樣品至另一「淬滅培養盤」之孔中，隨後渦旋。

10. 使淬滅培養盤在4,000 rpm下離心20分鐘。將4種不同化合物彙集至一個卡匣中且用於LC/MS/MS分析。

使用Microsoft Excel進行所有計算。由萃取離子層析圖確定峰面積。母體化合物之活體外固有清除率(活體外$Cl_{int}$，以L/min/$10^6$個細胞為單位)係藉由Ln%母體消失相對於時間曲線之回歸分析來確定。活體外固有清除率(活體外$Cl_{int}$，以L/min/$10^6$個細胞)係使用以下方程式由斜率值來確定且展示於表C中：

活體外$Cl_{int}$ =kV/N

V=培育體積(0.25 mL)；

N=每孔之肝細胞數目(0.25×$10^6$個細胞)。

**表C**

| 實例 | $Cl_{int}$ (μL/min/$10^6$個細胞) |
|---|---|
| 9 | 4 |
| 14 | 6 |
| 55 | <1 |
| 57 | 2 |
| 121 | <1 |
| 123 | <1 |
| 126 | <1 |
| 127 | <1 |
| 143 | 4 |
| 145 | 5 |
| 151 | <1 |
| 152 | 2 |
| 157 | 2 |
| 160 | 1 |

*物理特性*

**logD**

藥物之親脂性為重要的物理特性，可影響化合物之許多生物及代謝特性，例如化合物之吸收、分佈、代謝、排泄及毒性概況。在1-辛醇與水性緩衝液之間的分佈係數LogDO/W (在pH 7.4)為化合物親脂性之最常用的量度。當前用於量測LogDO/W之方法係基於傳統搖瓶技術，但具有以下改進：使用UPLC與定量質譜分析(MS)作為量測相對辛醇及水溶液濃度之方法每次量測十種混合物中之化合物。最大容量為每次實驗379種計劃化合物(48個具有包括三種QC化合物之10種化合物之池)。將2種品質控制(QC)樣品，亦即中等LogD之環苯紮平(Cyclobenzaprine)及高LogD之尼卡地平(Nicardipine)用於所有池以確保良好品質。使用額外QC樣品低LogD之咖啡鹼且隨機置於所有操作中。該方法已相對於先前之搖瓶方法進行充分驗證。

**溶解度**

為使口服化合物到達作用位點且為發生自消化道之口服吸收，化合物必須呈溶解狀態，且因此具有高固有溶解度之化合物可能更適於醫藥用途。在標準條件下量測研究化合物之熱力學溶解度。其為使用由Compound Managements液體儲存供應之10 mM DMSO溶液的搖瓶方法且為高吞吐量方法。乾燥的化合物在25℃下在水性磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中平衡24小時，具有經溶解化合物之部分隨後與其餘部分分離。使用UPLC/MS/MS分析及定量溶液，將QC樣品併入於各檢定操作中以確保檢定之品質。

**人類血漿蛋白結合**

人類血漿蛋白結合為控制可用於結合於靶標之游離(未結合)藥物之量的關鍵因素，且因此在活體內所觀察到的藥物功效中發揮重要作用。因此，具有高游離部分(低水準之血漿蛋白結合)之化合物可相對於具有類似效力及暴露量之化合物展現增強的功效。人類血漿之自動化平衡透析檢定使用RED (快速平衡透析)裝置及樣品處理。該檢定一般經兩至三天操作，包括結果之傳遞。在透析18小時之後，製備血漿及緩衝液樣品用於藉由液相分析及質譜分析進行分析。樣品一般以單份測試且藉由使用血漿之7點校準曲線由LC/MSMS定量。化合物一起彙集在至多10種化合物之血漿庫中。在每次操作中使用三種參考化合物普萘洛爾(Propranolol)、美托洛爾(Metoprolol)及華法林(Warfarin)。華法林用作各庫中之對照物且普萘洛爾及美托洛爾隨機置於各操作中。內部Excel宏用於機器人及質譜儀文件之製作且亦用於計算血漿中未結合之分率(fu%)。

表D展示針對所選實例生成之logD、溶解度及血漿蛋白結合的資料(以下資料可為單個實驗之結果或兩個或大於兩個實驗之平均值)：

**表D**

| 實例 | LogD pH 7.4 | 溶解度(μM) | 人類血漿蛋白質結合(游離%) |
|---|---|---|---|
| 1 | 3.0 | 303 | 6.5 |
| 2 | 3.1 | 895 | 3.8 |
| 3 | 3.0 | 712 | 2.6 |
| 4 | 2.5 | 543 | 10 |
| 5 | 3.0 | 357 | 2.8 |
| 6 | 3.2 | 154 | 2.2 |
| 7 | 3.7 | 35 | 1.5 |
| 8 | 2.6 | 617 | 5.6 |
| 9 | 3.6 | 100 | 1.6 |
| 10 | 3.6 | 67 | 2.0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 | 3.4 | 102 | 0.85 |
| 13 | 2.6 | 493 | 3.5 |
| 14 | 2.4 | 606 | 4.0 |
| 15 | 2.9 | 571 | 3.2 |
| 16 | 4.1 | 74 | 1.2 |
| 17 | 4.0 | 68 | 0.36 |
| 18 | 4.5 | 27 | 0.55 |
| 19 | 4.6 | 5 | 0.49 |
| 20 | 4.6 | 11 | 0.24 |
| 21 | 4.6 | 3 | 0.10 |
| 22 | 4.2 | 0.7 | 0.61 |
| 23 | 3.4 | 73 | 3.7 |
| 24 | 3.7 | 88 | 0.84 |
| 25 | 4.3 | 19 | 0.080 |
| 26 | 4.6 | 8 | 0.22 |
| 27 | 4.2 | 6 | 0.42 |
| 28 | 3.8 | 40 | 1.2 |
| 29 | >3.2 | 58 | <3.2 |
| 30 | 4.1 | 39 | 0.72 |
| 31 | 4.1 | 40 | 0.41 |
| 32 | 4.1 | 55 | 0.52 |
| 33 | 4.5 | 8 | 0.090 |
| 34 | 3.7 | 151 | 2.2 |
| 35 | 3.1 | 222 | 5.4 |
| 36 | 3.5 | 183 | 2 |
| 37 | 3.6 | 434 | 2.3 |
| 38 | NT | NT | 0.91 |
| 39 | 3.6 | 259 | NT |
| 40 | 3.0 | 366 | 0.89 |
| 41 | 2.9 | 242 | 1.8 |
| 42 | 2.9 | 349 | NT |
| 43 | 2.2 | 358 | 2.8 |
| 44 | 3.3 | 278 | 2.3 |
| 45 | 3.3 | 227 | 1.2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 46 | 2.8 | 462 | 2.4 |
| 47 | 2.7 | 488 | 6.1 |
| 48 | 2.8 | 307 | NT |
| 49 | 2.8 | 335 | NT |
| 50 | 2.8 | 461 | 7.1 |
| 51 | 3.2 | 122 | 2.3 |
| 52 | 3.0 | 426 | 3.3 |
| 53 | 0.1 | >1000 | 80 |
| 54 | 0.9 | >1000 | 18 |
| 55 | 0.9 | 875 | 26 |
| 56 | 2.7 | 445 | 4.6 |
| 57 | 1.3 | >1000 | 17 |
| 58 | 0.4 | >1000 | 38 |
| 59 | 0.9 | >1000 | 28 |
| 60 | 3.0 | 351 | 1.9 |
| 61 | 3.0 | 446 | 2.0 |
| 62 | 3.3 | 302 | 1.2 |
| 63 | 3.1 | 273 | 0.97 |
| 64 | 2.7 | 944 | 5.4 |
| 65 | 3.0 | 462 | 1.9 |
| 66 | 3.0 | 441 | 1.3 |
| 67 | 4.0 | 80.6 | 1.6 |
| 68 | 3.2 | 56.6 | 1.2 |
| 69 | 3.6 | 150 | 2.2 |
| 70 | 2.2 | 231 | 23 |
| 71 | 3.8 | <1.6 | 0.44 |
| 72 | 5.2 | <0.2 | <0.1 |
| 73 | 4.4 | 7 | 0.24 |
| 74 | 4.1 | 0.9 | 0.61 |
| 75 | 4.5 | 0.9 | 0.08 |
| 76 | 3.1 | 147 | 4.6 |
| 77 | 2.4 | 410 | 5.5 |
| 78 | 4.0 | 26 | 0.21 |
| 79 | 4.8 | 3.9 | <0.4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 80 | 4.5 | 13 | 0.12 |
| 81 | 2.6 | 736 | 2.9 |
| 82 | 2.9 | 475 | 1.9 |
| 83 | 2.9 | 595 | 2.5 |
| 84 | 2.4 | 640 | 6 |
| 85 | 3.1 | 224 | 1.0 |
| 86 | 2.9 | 385 | 2.6 |
| 87 | 3.1 | 71 | 1.6 |
| 88 | 3.4 | 118 | 0.58 |
| 89 | 2.7 | 670 | <3.4 |
| 90 | 2.8 | 365 | 1.1 |
| 91 | 2.9 | 280 | 0.93 |
| 92 | 2.7 | 468 | NT |
| 93 | 4.3 | 0.5 | 0.34 |
| 94 | 2.4 | 698 | 7 |
| 95 | 2.5 | 869 | 4.6 |
| 96 | 2.4 | 960 | 7.1 |
| 97 | 1.8 | >1000 | 6.8 |
| 98 | 2.3 | 594 | NT |
| 99 | 2.1 | 285 | NT |
| 100 | 2.5 | >1000 | NT |
| 101 | 3.3 | 329 | 8.4 |
| 102 | 3.8 | 251 | 1.4 |
| 103 | 2.9 | 660 | 2 |
| 104 | 3.0 | 431 | 2.8 |
| 105 | 3.4 | 136 | 1 |
| 106 | 3.9 | 264 | 0.34 |
| 107 | 3.6 | 120 | 1 |
| 108 | 3.2 | 375 | 2.3 |
| 109 | >3.6 | 176 | 1.9 |
| 110 | 3.1 | 939 | NT |
| 111 | 3.1 | 469 | 1.4 |
| 112 | 3.2 | 92 | 1.5 |
| 113 | 4.1 | <1.6 | NT |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 114 | 3.3 | 276 | 1.7 |
| 115 | 2.1 | 983 | 11 |
| 116 | 0.3 | >1000 | 58 |
| 117 | 0.8 | 948 | 46 |
| 118 | 1.8 | 111 | 8.4 |
| 119 | 1.3 | >1000 | 31 |
| 120 | NT | NT | NT |
| 121 | 1.4 | >1000 | 30 |
| 122 | 1.1 | >1000 | 18 |
| 123 | 1.1 | 954 | 36 |
| 124 | 1.3 | 958 | 14 |
| 125 | 0.9 | 978 | 7.4 |
| 126 | 1.2 | 966 | 15 |
| 127 | 1.8 | 952 | 24 |
| 128 | 1.0 | 973 | 15 |
| 129 | 1.5 | 953 | 23 |
| 130 | 1.5 | 854 | 7.8 |
| 131 | 1.2 | >1000 | 32 |
| 132 | 0.6 | 914 | 34 |
| 133 | 1.2 | 772 | 16 |
| 134 | 0.6 | >1000 | 36 |
| 135 | 0.5 | >1000 | 32 |
| 136 | 1.1 | 328 | 2.1 |
| 137 | 1.4 | >1000 | 11 |
| 138 | 1.6 | 995 | 8.3 |
| 139 | 1.0 | 916 | 13 |
| 140 | 1.7 | 775 | 5.7 |
| 141 | 1.5 | 638 | 5.2 |
| 142 | 1.4 | 796 | 6.2 |
| 143 | 1.5 | >1000 | 28 |
| 144 | NT | NT | NT |
| 145 | 1.8 | >1000 | 15 |
| 146 | 1.9 | 887 | 14 |
| 147 | NT | NT | 19 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 148 | 1.5 | 788 | 10 |
| 149 | 2.2 | 523 | 5.3 |
| 150 | 1.3 | 924 | 32 |
| 151 | 1.0 | >1000 | 45 |
| 152 | 1.9 | 860 | 20 |
| 153 | 1.9 | >1000 | 22 |
| 154 | 3.5 | 49 | 2.7 |
| 155 | 2.3 | 978 | 9.2 |
| 156 | 1.7 | 882 | 18 |
| 157 | 1.2 | 943 | 29 |
| 158 | 1.8 | >1000 | 21 |
| 159 | 1.7 | >1000 | 13 |
| 160 | 1.7 | 951 | 32 |
| 161 | 1.3 | >1000 | 6.3 |
| 162 | 1.8 | >1000 | 27 |
| 163 | 0.7 | >1000 | 49 |

(NT=未測試)

**hERG結合分析**

hERG (人類乙醚變成相關基因)鉀通道為心臟中之正常電活性必需的。心律不齊可由不同組藥物堵塞hERG通道誘發。此副作用為臨床前安全性試驗之藥物失效之常見原因[Sanguinetti等人, Nature., 2006, 440, 463-469.]，且因此hERG通道堵塞活性之最小化可為候選藥物之所需特性。

hERG結合檢定之目的為評估測試化合物對使用Nanion Syncropatch 384PE自動化膜片鉗系統上之組成性表現CHO細胞株由人類乙醚快速延遲性整流性基因(hERG)編碼之電壓依賴性鉀通道之作用。

除非另外陳述，否則用在室溫下使用之所有試劑如下進行檢定。

試劑製劑包括：

1. 用於灌注晶片底面(以mM計)之內部「IC700」溶液，KF 130，KCl 20，MgCl2 1，EGTA 10及HEPES 10，(全部為Sigma-Aldrich；pH 7.2-7.3，使用10 M KOH，320 mOsm)且補充有25 μM七葉素。

2. 外部及細胞緩衝液(以mM計)，NaCl 137，KCl 4，HEPES 10，D-葡萄糖10，CaCl2 2，MgCl2 1(pH 7.4，NaOH)

3. 用於確立添加測試化合物之前的穩定基線之NMDG「參考」緩衝液，NaCl 80，KCl 4，CaCl2 2，MgCl2 1，NMDG Cl 60，D-葡萄糖單水合物5，HEPES 10 (pH 7.4 NaOH 298 mOsm)

4. 用於改良細胞之密封品質之密封增強劑，NaCl 80，KCl 3，CaCl2 10，HEPES 10，MgCl2 1 (pH 7.4 NaOH)

細胞製備：

1. 若使用細胞培養物；則細胞在使用之前在30℃下培育大致4-6天。檢定當天，使用阿庫酶(accutase)轉移細胞且再懸浮於20 ml細胞緩衝液中直至0.8至1e6個細胞/毫升之密度。

2. 若使用檢定簡便的冷凍小瓶；則在37℃下快速解凍兩個冷凍小瓶且緩慢地吸取至23 ml外部溶液中

3. 在開始檢定之前，所有細胞製劑在設定為10℃之震盪細胞旅館上培育15分鐘

化合物製備：

所有化合物使用Labcyte Echo以聲學方式分配成四份。10 mM儲備溶液用於各自在不同濃度下產生6個化合物源培養盤以累積投配至細胞上(0.03167 mM，接著0.1 mM，隨後0.3167 mM，1 mM，3.167 mM，10 mM)。將90 μl參考緩衝液添加至含有600 nl化合物之源培養盤之各孔中以

分別達到0.1 μM、0.39 μM、1.2 μM、3.9 μM、12.5 μM及39.6 μM之最終化合物濃度。

hERG檢定(所有分配步驟使用液體操作設置在Nanion syncropatch上進行)

1. 用40 μl外部緩衝液填充384孔培養基耐性4孔晶片且將內部緩衝液灌注至培養盤底面。

2. 將20 μl細胞分配於晶片之各孔中，接著分配20 μl密封增強劑。

3. 將40 μl反應劑自各孔移出至洗滌工作台，留下40 μl之殘餘體積

4. 3分鐘後，用40 μl之移除步驟分配40 μl參考緩衝液，重複此步驟。

5. 分配40 μl化合物培養盤1 (0.03167 mM)，進行3分鐘暴露之『實際時間』記錄，隨後移除40 μl。對於濃度提高之5個其他後續化合物培養盤重複此步驟，以在Syncropatch晶片之各孔中產生累積濃度-作用曲線。

使用由-80 mV之持續保持電壓組成之電壓階躍方案引發hERG介導電流，其中每15秒以500 ms梯級至60 mV，接著以500 ms梯級至-40 mV。根據洩漏-減去跡線，藉由Nanion軟體，藉由每15秒獲取在-40 mV下hERG「尾部」電流之峰值且獲取各濃度之此等反應之最後三個值自動地量測hERG電流量值以產生濃度-作用曲線。

在Genedata內，使用APC套裝程式進行結果計算。對於作為參考之中性及抑制劑控制孔組之孔資料之慣例標準化，GeneData檢定分析器使用以下方程式將信號值標準化至所需信號範圍：

$$N(x) = CR + \frac{x - < cr >}{< sr > - < cr >}(SR - CR)$$

x為孔之量測到的原始信號值

<cr>為培養盤上之中心參考(中性)孔之量測到的信號值之中值

<sr>為培養盤上之標度參考(抑制劑)孔之量測到的信號值之中值

CR為中心參考(中性)之所需中值標準化值

SR為標度參考(抑制劑)之所需中值標準化值

表E展示所選實例之hERG結合資料(以下資料可為單個實驗之結果或兩個或大於兩個實驗之平均值)：

**表E**

| 實例 | hERG $IC_{50}$ (μM) | 實例 | hERG $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1 | 4.4 | 76 | 4.2 |
| 6 | 5.4 | 77 | 5.4 |
| 7 | 3.8 | 79 | 10 |
| 8 | 4.6 | 80 | 10 |
| 9 | 9.6 | 81 | 3.9 |
| 10 | 3.6 | 82 | 4.3 |
| 11 | 5.4 | 83 | 4 |
| 12 | 8.2 | 84 | 2.8 |
| 13 | 2.6 | 85 | 4.2 |
| 14 | 5.1 | 86 | 3.9 |
| 15 | 4.6 | 87 | 2.4 |
| 17 | 4.1 | 88 | 4.8 |
| 18 | 4.5 | 89 | 6.1 |
| 20 | 3.8 | 90 | 5 |
| 22 | 4.2 | 91 | 2.6 |
| 23 | 5.4 | 92 | 23 |
| 24 | 7 | 93 | 6.6 |
| 25 | 5.2 | 94 | 9.9 |
| 26 | 4.1 | 95 | 7.2 |
| 27 | 4.8 | 96 | 10 |
| 28 | 3.6 | 97 | 18 |
| 29 | 5.1 | 98 | >32 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 30 | 2.3 | 99 | 20 |
| 31 | 11 | 100 | 19 |
| 32 | 5.8 | 101 | 7.1 |
| 33 | 5.3 | 102 | 7.2 |
| 34 | 3.4 | 103 | 4.3 |
| 35 | 5.6 | 104 | 4.3 |
| 36 | 8.7 | 105 | 3.5 |
| 37 | 3.5 | 106 | 7.3 |
| 38 | 5 | 107 | 8.1 |
| 39 | 3.9 | 108 | 6 |
| 40 | 4.1 | 110 | 2.8 |
| 41 | 4.9 | 111 | 5.1 |
| 42 | 7.1 | 112 | 19 |
| 43 | 3.1 | 114 | 5.9 |
| 44 | 2.9 | 115 | 11 |
| 45 | 1.5 | 117 | >40 |
| 46 | 2.7 | 119 | >40 |
| 47 | 3.2 | 121 | >40 |
| 48 | 2.7 | 123 | >40 |
| 49 | 5.6 | 125 | >40 |
| 50 | 5.3 | 126 | >40 |
| 51 | 4.1 | 128 | >40 |
| 52 | 5.5 | 132 | >40 |
| 53 | >40 | 133 | >40 |
| 54 | >40 | 137 | >40 |
| 55 | >40 | 138 | >40 |
| 57 | >40 | 140 | >40 |
| 58 | >40 | 143 | >40 |
| 59 | >40 | 145 | >40 |
| 60 | 4.4 | 149 | >40 |
| 61 | 2.7 | 151 | >40 |
| 62 | 5 | 152 | >40 |
| 63 | 4.7 | 154 | 4.3 |
| 64 | 6.1 | 156 | >40 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 65 | 9.4 | 157 | >40 |
| 66 | 5.4 | 158 | >40 |
| 67 | 5.7 | 159 | >40 |
| 68 | 2 | 161 | >40 |
| 69 | 2.7 | 162 | >40 |
| 70 | 6.3 | | |
| 71 | 5.8 | | |
| 73 | 6.7 | | |
| 74 | 12 | | |
| 75 | 7.7 | | |

***滲透性***

為了使經口吸收最大化，藥物必須具有充分跨膜流量以及藉由P-糖蛋白避免流出。用於預測經口吸收之使用最廣泛系統藉由測定經由人類結腸腺癌細胞株Caco-2之單層之化合物滲透性。

**人類Caco-2雙向滲透性A至B及B至A**

使用自動化檢定測定在pH 7.4下經2小時進行之Caco-2細胞中之化合物的雙向滲透性(流出及吸收)。樣品係經由LC/MS/MS分析以評估化合物跨越Caco-2細胞單層之表觀滲透係數(Papp)且結果以$\times 10^{-6}$ cm/s之單位引述。

流出比率(ER)可使用以下方程式來確定：

$$ER = P_{app\ (B-A)} / P_{app\ (A-B)}$$

其中$P_{app\ (B-A)}$指示底外側至頂部方向之表觀滲透係數，且$P_{app\ (A-B)}$指示頂部至底外側方向之表觀滲透係數。

**人類Caco-2被動滲透性A至B Papp**

使用自動化檢定測定在頂部pH為6.5且底外側pH為7.4之情況下經2小時進行之Caco-2細胞單層中之化合物的被動滲透性。在化學抑制Caco-2

細胞中之三種主要流出轉運體ABCB1 (P-gp)、ABCG2 (BCRP)及ABCC2 (MRP2)的情況下進行Caco-2 AB抑制檢定。使用抑制劑之混合液(50 μM奎尼丁(quinidine)、20 μM柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)及100 μM苯溴馬隆(benzbromarone))進行頂部及底外側之培育。樣品係經由LC/MS/MS分析以評估化合物跨越Caco-2細胞單層之表觀滲透係數(Papp)且結果以$\times 10^{-6}$ cm/s之單位引述。

表F顯示所選實例產生之滲透性資料(以下資料可為單個實驗之結果或兩個或大於兩個實驗之平均值)：

**表F**

| 實例 | 雙向Caco-2 Papp ($\times 10^{-6}$ cm/s) | 雙向Caco-2 流出比率 | 被動Caco-2 Papp ($\times 10^{-6}$ cm/s) |
|---|---|---|---|
| 9 | 1.0 | 1.0 | NT |
| 10 | 1.4 | 1.6 | NT |
| 11 | 3.6 | 1.4 | NT |
| 14 | 4.4 | 1.3 | 13 |
| 52 | 8.8 | 1.0 | NT |
| 55 | 0.55 | 23 | <0.7 |
| 57 | 0.15 | 105 | <1.2 |
| 59 | 0.035 | 480 | <0.3 |
| 64 | 2.6 | 6.1 | NT |
| 76 | 6.4 | 0.55 | NT |
| 117 | 0.27 | 34 | <0.3 |
| 119 | 0.85 | 25 | 3.5 |
| 121 | 0.20 | 58 | NT |
| 122 | 0.58 | 40 | <1.0 |
| 123 | 1.1 | 16 | <1.0 |
| 124 | 1.1 | 23 | 1.9 |
| 125 | 0.13 | 130 | <0.6 |
| 126 | 0.46 | 52 | 1.2 |
| 127 | 0.43 | 48 | 2.0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 133 | 0.29 | 51 | 2.5 |
| 137 | 0.35 | 64 | 4.6 |
| 138 | 0.16 | 94 | 1.8 |
| 139 | 0.26 | 54 | <0.9 |
| 140 | 0.51 | 36 | 4.0 |
| 141 | 0.54 | 36 | 3.4 |
| 142 | 0.34 | 40 | 3.2 |
| 143 | 3.2 | 11 | 3.3 |
| 144 | 0.50 | 35 | 4.0 |
| 145 | 5.6 | 3.4 | 17 |
| 151 | 2.2 | 9.5 | 4.3 |
| 152 | 11 | 2.2 | 16 |
| 155 | 7.3 | 2.6 | 23 |
| 156 | 4.6 | 4.2 | 9.2 |
| 157 | 3.6 | 5.6 | 12 |
| 160 | 4.4 | 6.4 | 4.2 |

(NT=未測試)

根據本說明書之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

適用於錠劑調配物之醫藥學上可接受之賦形劑包括例如惰性稀釋劑、成粒劑及崩解劑、黏合劑、潤滑劑、防腐劑及抗氧化劑。另一適合之醫藥學上可接受之賦形劑可為螯合劑。錠劑調配物可未包覆包衣或使用習知包衣劑及此項技術中熟知的程序包覆包衣以調節其崩解及活性成分在胃腸道內之後續吸收，或改良其穩定性及/或外觀。

經口使用之組合物可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成分與惰性固體稀釋劑混合；或呈軟明膠膠囊形式，其中活性成分與水或油混合。

水性懸浮液一般含有呈細粉形式之活性成分以及一或多種懸浮劑、

分散劑或濕潤劑。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑、抗氧化劑、著色劑、調味劑及/或甜味劑。

油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於植物油中或礦物油中來調配。油性懸浮液亦可含有增稠劑。可添加甜味劑(諸如上述甜味劑)及調味劑以提供可口的經口製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑來保存。

適於藉由添加水製備水性懸浮液之可分散粉末及顆粒一般含有活性成分以及分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑。亦可存在額外賦形劑，諸如甜味劑、調味劑及著色劑。

本說明書之醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油或礦物油或任何此等油之混合物。乳液亦可含有甜味劑、調味劑及防腐劑。

糖漿及酏劑可用甜味劑調配，且亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑及/或著色劑。

醫藥組合物亦可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式，其可根據已知程序使用上文已提及之適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑中之一或多者來調配。無菌可注射製劑亦可為在無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑系統中之無菌可注射溶液或懸浮液。

藉由吸入投與之組合物可呈習知加壓氣溶膠形式，經配置以施配呈含有細粉狀固體或液滴之氣溶膠形式的活性成分。可使用習知氣溶膠推進劑，諸如揮發性氟化烴或烴，且氣溶膠裝置宜經配置以施配計量數量之活性成分。乾燥粉末吸入器亦可為適合的。

關於調配物之其他資訊，讀者參考Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990之第5卷第25.2章。

與一或多種賦形劑組合產生單一劑型之活性成分的量將必然視治療宿主及特定投藥途徑而變化。舉例而言，向人類經口投藥將一般需要例如1 mg至2 g活性劑(更適當地100 mg至2 g，例如250 mg至1.8 g，諸如500 mg至1.8 g，尤其500 mg至1.5 g，宜為500 mg至1 g)與適當及便利量之賦形劑混合投與，賦形劑之量可在總組合物之約3重量%至約98重量%之範圍內變化。應瞭解，若需要大劑量，則可需要多種劑型，例如兩種或兩種以上錠劑或膠囊，其中活性成分之劑量宜在其之間劃分。通常，單位劑型將含有約10 mg至0.5 g本說明書之化合物，但單位劑型可含有至多1 g。適宜地，單個固體劑型可含有1 mg至300 mg活性成分。

根據熟知的醫學原理，本發明化合物用於治療或預防目的之劑量大小將自然根據疾病病況之性質及嚴重程度、動物或患者之年齡及性別以及投與途徑而變化。

在將本發明化合物用於治療或預防目的時，其一般應以接受在例如1 mg/kg至100 mg/kg體重範圍內之日劑量的方式投與，必要時以分次劑量形式給與。一般而言，當採用非經腸途徑時，應投與較低劑量。因此，舉例而言，對於靜脈內投與，一般將使用在例如1 mg/kg至25 mg/kg體重範圍內之劑量。類似地，對於藉由吸入投與，將使用在例如1 mg/kg至25 mg/kg體重範圍內之劑量。然而，經口投與為較佳的，尤其以錠劑形式。

在本說明書之一個態樣中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以包含10 mg至100 mg本說明書之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)的錠劑形式投與，其中視需要投與一或多個錠劑以達到所需劑量。

如上所述，已知經由ERα信號傳導藉由以下效應中之一或多者造成腫瘤形成：介導癌症及其他細胞增生、介導血管生成事件及介導癌細胞之

運動性、遷移及侵襲性。吾等已發現，本發明化合物具有有效抗腫瘤活性，咸信該活性係藉助於ERα的拮抗作用及下調而獲得，ERα參與引起腫瘤細胞之增生及存活以及轉移腫瘤細胞之侵襲性及遷移能力的信號轉導步驟。

因此，本發明化合物可具有作為抗腫瘤劑、尤其作為哺乳動物癌細胞之增生、存活、運動性、播散及侵襲性之選擇性抑制劑的價值，從而抑制腫瘤生長及存活及抑制轉移性腫瘤生長。特定言之，本說明書之化合物可具有作為抑制及/或治療硬瘤疾病之抗增生性及抗侵襲性藥劑的價值。特定言之，本說明書之化合物可用於預防或治療對ERα之抑制敏感且參與引起腫瘤細胞之增生及存活以及轉移腫瘤細胞之遷移能力及侵襲性的信號轉導步驟的腫瘤。另外，本說明書之化合物可用於預防或治療單獨或部分藉由ERα之拮抗作用及下調介導的腫瘤，亦即該等化合物可用於在需要此類治療之溫血動物體內產生ERα抑制效應。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作諸如人類之溫血動物之藥劑。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於在諸如人類之溫血動物中產生抗增生效應。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其在諸如人類之溫血動物中用作抑制及/或治療實體腫瘤疾病之抗侵襲性藥劑。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於在諸如人類之溫血動物中產生抗增生效應。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於在諸如人類之溫血動物中產生抗增生效應之藥物。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造在諸如人類之溫血動物中用作抑制及/或治療實體腫瘤疾病之抗侵襲性藥劑的藥物。

根據本說明書之另一態樣，提供一種在需要此類治療的諸如人類之溫血動物中產生抗增生效應之方法，其包含向該動物投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供一種藉由抑制及/或治療實體腫瘤疾病而在需要此類治療的諸如人類之溫血動物中產生抗侵襲性效應之方法，其包含向該動物投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防或治療諸如人類之溫血動物之癌症。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於預防或治療諸如人類之溫血動物之癌症的藥物。

根據本說明書之另一態樣，提供一種預防或治療需要此類治療的諸如人類之溫血動物之癌症之方法，其包含向該動物投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防或治療諸如人類之溫血動物之實體腫瘤疾病。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於預防或治療諸如人類之溫血動物之實體腫瘤疾病的藥物。

根據本說明書之另一態樣，提供一種預防或治療需要此類治療的諸如人類之溫血動物之實體腫瘤疾病之方法，其包含向該動物投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防或治療對ERα之抑制敏感之腫瘤，ERα參與引起腫瘤細胞之增生、存活、侵襲性及遷移能力的信號轉導步驟。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於預防或治療對ERα之抑制敏感之腫瘤的藥物，ERα參與引起腫瘤細胞之增生、存活、侵襲性及遷移能力的信號轉導步驟。

根據本說明書之另一態樣，提供一種用於預防或治療對ERα之抑制敏感之腫瘤的方法，ERα參與引起腫瘤細胞之增生、存活、侵襲性及遷移能力的信號轉導步驟，該方法包含向該動物投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於對ERα提供抑制效應。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於對ERα提供抑制效應之藥物。

根據本說明書之另一態樣，亦提供一種對ERα提供抑制效應之方法，其包含投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於對ERα提供選擇性抑制效應。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於對ERα提供選擇性抑制效應之藥物。

根據本說明書之另一態樣，亦提供一種對ERα提供選擇性抑制效應之方法，其包含投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本文描述可結合至ERα配位體結合域且為選擇性雌激素受體降解劑的化合物。在基於生物化學及細胞之檢定中，本說明書之化合物展示為強力雌激素受體結合劑且降低ERα之細胞含量且可因此適用於治療雌激素敏感性疾病或病況(包括已對內分泌療法產生抗性之疾病)，亦即用於治療乳癌及婦科癌症(包括子宮內膜癌、卵巢癌及子宮頸癌)及表現ERα突變蛋白質之癌症，該等蛋白質可為新生突變或由於用諸如芳香酶抑制劑之先前內分泌療法治療而出現。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療乳癌或婦科癌症。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療乳癌。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療乳癌，其中該癌症已對一或多種其他內分泌療法產生抗性。

根據本說明書之另一態樣，提供一種治療乳癌或婦科癌症之方法，其包含投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供一種治療乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌之方法，其包含投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供一種治療乳癌之方法，其包含投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供一種治療乳癌之方法，其中該癌症已對一或多種其他內分泌療法產生抗性，其包含投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療乳癌或婦科癌症之藥物。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽之用途，其用於製造用於治療乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌之藥物。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療乳癌之藥物。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療乳癌之藥物，其中該癌症已對一或多種其他內分泌療法產生抗性。

在本說明書之一個特徵中，待治療之癌症為乳癌。在此特徵之另一態樣中，乳癌為雌激素受體陽性(ER陽性)。在此態樣之一個實施例中，式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一抗癌劑，諸如如本文中所定義之抗激素劑組合定量給與。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療ER陽性乳癌。

根據本說明書之另一態樣，提供一種治療ER陽性乳癌之方法，其包含投與有效量的如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本說明書之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療ER陽性乳癌之藥物。

本文中所定義之抗癌治療劑可作為唯一療法施用或除本說明書之化合物之外，亦可涉及習知手術或放射療法或化學療法。此類化學療法可包括以下類別之抗腫瘤劑中之一或多者：

(i) 如內科腫瘤學中所用之其他抗增生/抗腫瘤藥物及其組合，諸如烷基化劑(例如順鉑(cis-platin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氮芥(nitrogen mustard)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolomide)及亞硝基脲(nitrosourea))；抗代謝物(例如吉西他濱(gemcitabine)及抗葉酸劑，諸如氟嘧啶，如5-氟尿嘧啶及喃氟啶(tegafur)、雷替曲塞(raltitrexed)、甲胺喋呤(methotrexate)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)及羥基脲)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素(anthracycline)，如阿德力黴素(adriamycin)、博萊黴素(bleomycin)、小紅莓(doxorubicin)、柔紅黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、絲裂黴素C (mitomycin-C)、更生黴素(dactinomycin)及光神黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)，如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞賓(vinorelbine)及紫杉烷類(taxoid)，如紫杉醇(taxol)及克癌易(taxotere)及保羅激酶(polokinase)抑制劑)；及拓樸異構酶抑制劑(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)，如依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、拓朴替康(topotecan)及喜樹鹼(camptothecin))；

(ii)抗激素劑，諸如抗雌激素劑(例如他莫昔芬、氟維司群、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)及艾多昔

芬(idoxifene))、孕激素(例如乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏羅唑(vorozole)及依西美坦(exemestane))；

(iii) 具有生長因子功能及其下游信號傳導途徑之抑制劑：包括任何生長因子或生長因子受體靶標之Ab調節劑，由Stern等人 **Critical Reviews in Oncology/Haematology**, 2005, **54**, 第11-29頁綜述)；亦包括此類靶標之小分子抑制劑，例如激酶抑制劑-實例包括抗erbB2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab) [Herceptin™]、抗EGFR抗體帕尼單抗(panitumumab)、抗EGFR抗體西妥昔單抗(cetuximab) [Erbitux, C225]及酪胺酸激酶抑制劑，包括erbB受體家族之抑制劑，諸如表皮生長因子家族受體(EGFR/erbB1)酪胺酸激酶抑制劑，諸如吉非替尼(gefitinib)或埃羅替尼(erlotinib)，erbB2酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼(lapatinib)，及混合型erb1/2抑制劑，諸如阿法替尼(afatanib)；類似策略可用於其他類別之生長因子及其受體，例如肝細胞生長因子家族或其包括c-met及ron之受體的抑制劑；胰島素及胰島素生長因子家族或其受體(IGFR、IR)之抑制劑，血小板衍生生長因子家族或其受體(PDGFR)之抑制劑及由其他受體酪胺酸激酶(諸如c-kit、AnLK及CSF-1R)介導之信號傳導抑制劑；亦包括靶向PI3激酶信號傳導途徑之信號傳導蛋白的調節劑，例如PI3激酶同功異型物(諸如PI3K-α/β/γ)及ser/thr激酶(諸如AKT、mTOR (諸如AZD2014)、PDK、SGK、PI4K或PIP5K)之抑制劑；亦包括以上未列出之絲胺酸/蘇胺酸激酶的抑制劑，例如raf抑制劑(諸如維羅非尼(vemurafenib))、MEK抑制劑(諸如司美替尼(selumetinib) (AZD6244))、Abl抑制劑(諸如伊馬替尼(imatinib)或尼羅替尼(nilotinib))、Btk抑制劑(諸如依魯替尼

(ibrutinib))、Syk抑制劑(諸如福他替尼(fostamatinib))、aurora激酶抑制劑(例如AZD1152)、其他ser/thr激酶(諸如JAK、STAT及IRAK4)之抑制劑及細胞週期素依賴性激酶抑制劑，例如CDK1、CDK7、CDK9及CDK4/6之抑制劑，諸如帕泊昔布(palbociclib)；

iv) DNA損傷信號傳導路徑之調節劑，例如PARP抑制劑(例如奧拉帕尼(Olaparib))、ATR抑制劑或ATM抑制劑；

v) 細胞凋亡及細胞死亡路徑之調節劑，諸如Bcl家族調節劑(例如ABT-263/Navitoclax、ABT-199)；

(vi) 抗血管生成劑，諸如抑制血管內皮生長因子之作用的彼等藥劑，[例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)及例如VEGF受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、帕佐泮尼(pazopanib)、舒尼替尼(sunitinib)及凡德他尼(vandetanib)(及藉由其他機制起作用之化合物(例如利諾胺(linomide)、整合素αvβ3功能之抑制劑及血管生長抑素)]；

(vii) 血管破壞劑，諸如康柏斯達汀A4 (Combretastatin A4)；

(viii) 抗侵襲劑，例如c-Src激酶家族抑制劑，如(達沙替尼(dasatinib), **J. Med. Chem.**, 2004, **47**, 6658-6661)及伯舒替尼(bosutinib) (SKI-606)，及金屬蛋白酶抑制劑，如馬立馬司他(marimastat)、尿激酶纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑或針對肝素酶之抗體]；

(ix) 免疫療法，包括例如提高患者腫瘤細胞之免疫原性的離體及活體內方法，諸如用細胞介素(諸如介白素2、介白素4或顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子)轉染、降低T細胞失能之方法、使用經轉染免疫細胞(諸如經細胞介素轉染之樹突狀細胞)的方法、使用經細胞介素轉染之腫瘤細胞株

的方法及使用抗個體基因型抗體之方法。特定實例包括靶向PD-1之單株抗體(例如BMS-936558)或靶向CTLA4之單株抗體(例如伊匹單抗(ipilimumab)及曲美單抗(tremelimumab))；

(x) 基於反義或RNAi之療法，例如係有關所列目標之彼等療法。

(xi) 基因療法，包括例如置換異常基因(諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2)之方法、GDEPT (基因導向酶前藥療法)方法，諸如使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶之方法及提高患者對化學療法或放射療法之耐受性的方法，諸如多藥物抗性基因療法。

因此，在一個實施例中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及用於聯合治療癌症之額外抗腫瘤物質。

根據本說明書之此態樣，提供適用於治療癌症之組合，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及另一抗腫瘤劑，特定言之上文(i)-(xi)下所列之抗腫瘤劑中之任一者。特定言之，上文(i) - (xi)下所列抗腫瘤劑為待治療之特定癌症的標準護理；熟習此項技術者應理解「標準護理」之含義。

因此,在本說明書之另一態樣中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及另一抗腫瘤劑，特定言之選自上文(i)-(xi)下所列之一者的抗腫瘤劑。

在本說明書之另一態樣中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

以及另一抗腫瘤劑，特定言之選自上文(i)下所列之一者的抗腫瘤劑。

在本說明書之另一態樣中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及上文(i)下所列之抗腫瘤劑中之任一者。

在本說明書之另一態樣中，提供適用於治療癌症之組合，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及紫杉烷類，諸如紫杉醇(taxol)或紫杉德(taxotere)，宜為紫杉德。

在本說明書之另一態樣中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及另一抗腫瘤劑，特定言之選自上文(ii)下所列之一者的抗腫瘤劑。

在本說明書之另一態樣中，提供適用於治療癌症之組合，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及上文(ii)下所列之抗激素劑中之任一者，例如在上文(ii)中所列之抗雌激素劑中之任一者，或例如在上文(ii)中所列之芳香酶抑制劑。

在本說明書之另一態樣中，提供適用於治療癌症之組合，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及mTOR抑制劑，諸如AZD2014。

在本說明書之另一態樣中，提供適用於治療癌症之組合，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及PI3Kα抑制劑，諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-

基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮，或其醫藥學上可接受之鹽。

在本說明書之另一態樣中，提供適用於治療癌症之組合，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及CDK4/6抑制劑，諸如帕泊昔布。

在一態樣中，式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與上文(ii)中所列之抗腫瘤劑，或mTOR抑制劑(諸如AZD2014)，或PI3K-α抑制劑(諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮)或CDK4/6抑制劑(諸如帕泊昔布)之以上組合適用於治療乳癌或婦科癌症，諸如乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌，特定言之乳癌，諸如ER陽性乳癌。

在本文中，當使用術語「組合」時，應理解此係指同時、分開或依序投與。在本說明書之一個態樣中，「組合」係指同時投與。在本說明書之另一個態樣中，「組合」係指分開投與。在本說明書之另一個態樣中，「組合」係指依序投與。當依序或分開投與時，投與第二組分之時延不應使得組合之有益效應喪失。當分開或依序投與兩種或大於兩種組分之組合時，應理解，各組分之劑量方案可不同於且不依賴於其他組分。適宜地，本說明書之化合物每日給藥一次。

根據本說明書之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及選自上文(i)-(xi)下所列之一者的抗腫瘤劑，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

根據本說明書之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、

(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及上文(ii)下所列之抗激素劑中之任一者，例如上文(ii)中所列之抗雌激素劑中之任一者，或例如上文(ii)中所列之芳香酶抑制劑，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

根據本說明書之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及mTOR抑制劑，諸如AZD2014，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

在本說明書之另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及PI3Kα抑制劑，諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

在本說明書之另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及CDK4/6抑制劑(諸如帕泊昔布)，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

根據本說明書之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及選自上文(i)-(xi)下所列之一者的抗腫瘤劑，以及用於治療癌症之醫藥學上可接受之賦形劑。

根據本說明書之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或

其醫藥學上可接受之鹽，以及上文(ii)下所列之抗激素劑中之任一者，例如上文(ii)中所列之抗雌激素劑中之任一者，或例如上文(ii)中所列之芳香酶抑制劑，以及用於治療癌症之醫藥學上可接受之賦形劑。

在本說明書之另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及mTOR抑制劑，諸如AZD2014，以及用於治療癌症之醫藥學上可接受之賦形劑。

在本說明書之另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及PI3Kα抑制劑，諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮，以及用於治療癌症之醫藥學上可接受之賦形劑。

在本說明書之另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及CDK4/6抑制劑(諸如帕泊昔布)，以及用於治療癌症之醫藥學上可接受之賦形劑。

在一態樣中，式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與上文(ii)中所列之抗腫瘤劑，或mTOR抑制劑(諸如AZD2014)，或PI3K-α抑制劑(諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮)或CDK4/6抑制劑(諸如帕泊昔布)之以上醫藥組合物適用於治療乳癌或婦科癌症，諸如乳癌、子宮內膜

癌、卵巢癌或子宮頸癌，特定言之乳癌，諸如ER陽性乳癌。

根據本說明書之另一特徵，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及選自上文(i)-(xi)下所列之一者的抗腫瘤劑之用途，其用於製造用於治療諸如人類之溫血動物之癌症的藥物。

根據本說明書之另一態樣，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及上文(ii)下所列之抗激素劑中之任一者，例如在上文(ii)中所列之抗雌激素劑中之任一者，或例如在上文(ii)中所列之芳香酶抑制劑之用途，其用於製造用於治療諸如人類之溫血動物之癌症的藥物。

在本說明書之另一態樣中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及mTOR抑制劑，諸如AZD2014之用途，其用於製造用於治療諸如人類之溫血動物之癌症的藥物。

在本說明書之另一態樣中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及PI3Kα抑制劑，諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮之用途，其用於製造用於治療諸如人類之溫血動物之癌症的藥物。

在本說明書之另一態樣中，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及CDK4/6抑制劑(諸如帕泊昔布)之用途，其用於製造用於治療諸如人類之溫血動物之癌症的藥物。

在一態樣中，式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及上文(ii)中所列之抗腫瘤劑，或mTOR抑制劑(諸如AZD2014)，或PI3K-α抑制劑(諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮)或CDK4/6抑制劑(諸如帕泊昔布)之以上用途為適用於製造供治療乳癌或婦科癌症，諸如乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌，特定言之乳癌，諸如ER陽性乳癌用之藥物。

因此，在本說明書之另一特徵中，提供一種治療需要此類治療的諸如人類之溫血動物之癌症之方法，其包含向該動物投與有效量的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及選自上文(i)-(xi)下所列之一者的抗腫瘤劑。

根據本說明書之另一態樣，提供一種治療需要此類治療的諸如人類之溫血動物之癌症之方法，其包含向該動物投與有效量的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及上文(ii)下所列之抗激素劑中之任一者，例如上文(ii)中所列之抗雌激素劑中之任一者，或例如上文(ii)中所列之芳香酶抑制劑。

在本說明書之另一態樣中，提供一種治療需要此類治療的諸如人類之溫血動物之癌症之方法，其包含向該動物投與有效量的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及mTOR抑制劑，諸如AZD2014。

在本說明書之另一態樣中，提供一種治療需要此類治療的諸如人類

之溫血動物之癌症之方法，其包含向該動物投與有效量的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及PI3Kα抑制劑，諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮。

在本說明書之另一態樣中，提供一種治療需要此類治療的諸如人類之溫血動物之癌症之方法，其包含向該動物投與有效量的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及CDK4/6抑制劑(諸如帕泊昔布)。

在一個態樣中，以上組合、醫藥組合物、用途及治療癌症之方法為用於治療乳癌或婦科癌症，諸如乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌，尤其乳癌，諸如ER陽性乳癌之方法。

根據本說明書之另一態樣，提供一種套組，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及選自上文(i)-(xi)下所列之一者的抗腫瘤劑。

根據本說明書之另一態樣，提供一種套組，其包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及選自上文(i)或(ii)下所列之一者的抗腫瘤劑。

根據本說明書之另一個態樣，提供一種套組，其包含：

a)呈第一單位劑型之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

b)呈第二單位劑型之選自上文(i)-(xi)下所列之一者的抗腫瘤劑；及

c)用於容納該等第一及第二劑型之容器構件。

根據本說明書之另一個態樣，提供一種套組，其包含：

a)呈第一單位劑型之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

b)呈第二單位劑型之選自上文(i)-(ii)下所列之一者的抗腫瘤劑；及

c)用於容納該等第一及第二劑型之容器構件。

根據本說明書之另一個態樣，提供一種套組，其包含：

a)呈第一單位劑型之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

b)呈第二單位劑型之抗腫瘤劑，其選自上文(ii)中所列抗腫瘤劑；mTOR抑制劑(諸如AZD2014)；PI3Kα抑制劑，諸如化合物1-(4-(5-(5-胺基-6-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮；及CDK4/6抑制劑，諸如帕泊昔布；及

c)用於容納該等第一及第二劑型之容器構件。

如上所述之組合療法可添加在通常根據常見處方時程進行之標準護理療法之上。

儘管式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物主要作為用於溫血動物(包括人類)之治療劑有價值，其亦在每當需要抑制ER-α時適用。因此，其適用作用於發展新生物測試及搜尋新藥理學藥劑中之藥理學標準。

**個人化醫療**

本說明書之另一態樣是基於鑑別編碼ERα之基因的狀態與針對用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療之潛在易感性之間的關聯。特定言之，ERα基因狀態可指示患者不

大可能對現有激素療法(諸如芳香酶抑制劑)起反應，但至少部分因為一些ERα突變作為對現有治療之抗性機制而出現。SERD，尤其可以可能較大劑量經口投與而無過度不便之SERD，可隨後適宜用於治療可對其他療法具有抗性之具有ERα突變的患者。此因此提供選擇用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療之患者，特定言之癌症患者之機會、方法及工具。本說明書係關於患者選擇工具及方法(包括個人化藥品)。選擇係基於待治療之腫瘤細胞是否具有野生型或突變ERα基因。ERα基因狀態可因此用作生物標記物以指示選擇用SERD治療可為有利的。為避免疑問，認為如本文所述之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物針對野生型及突變型ERα基因，至少在申請本申請案當日鑑別之ERα基因中之彼等突變的活性類似。

明顯需要將富集或選擇腫瘤將回應於用SERD，諸如式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物進行治療之患者的生物標記物。鑑別最可能對一種藥劑起反應優於另一種藥劑之患者的患者選擇生物標記物在癌症治療中為理想的，因為其減少腫瘤對此類藥劑之潛在副作用無反應之患者的不必要治療。

生物標記物可描述為「客觀地量測且作為正常生物過程、致病過程或治療性干預之藥理學反應之指標評估的特徵」。生物標記物為與特定病狀或疾病有關的任何可鑑別且可量測之指示劑，其中在生物標記物之存在或含量與該病狀或疾病之一些態樣(包括該病狀或疾病之存在、其含量或其變化含量、其類型、其階段、其易感性或對用於治療該病狀或疾病之藥物的反應)之間存在相關性。相關性可為定性的、定量的或定性且定量

的。生物標記物通常為化合物、化合物片段或化合物組。此類化合物可為在生物體中發現或藉由生物體產生之任何化合物，包括蛋白質(及肽)、核酸及其他化合物。

生物標記可具有預測能力，且因此可用以預測或偵測特定病況或疾病之存在、含量、類型或階段(包括特定微生物或毒素之存在或含量)、對特定病況或疾病之易感性(包括基因易感性)或對特定治療(包括藥物治療)之反應。據認為，生物標記物將藉由提高研究及開發程序之效率而在未來藥物發現及開發方面發揮愈來愈重要的作用。生物標記可用作診斷劑、疾病進展之監測劑、治療監測劑及臨床結果之預測劑。舉例而言，各種生物標記物研究凸顯出用於鑑別特定癌症及特定心血管疾病及免疫疾病之標記的嘗試。咸信新的經驗證之生物標記物之發展將使醫療及藥物開發成本顯著降低，且廣泛多種疾病及病況之治療顯著改善。

為最佳地設計臨床試驗且為自此等試驗獲得最多資訊，可能需要生物標記物。該標記在替代物及腫瘤組織中可為可量測的。此等標記理想地亦將與功效相關且由此可最終用於患者選擇。

因此，潛在於本說明書之此態樣之下的技術問題為鑑別用於對用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療之患者分層的方法。該技術問題藉由提供在本文中之申請專利範圍及/或說明書中所表徵之實施例來解決。

咸信含有野生型ERα之腫瘤對用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療(例如作為一線治療)敏感。腫瘤亦可回應於用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療(作為二線、三線或後續療法)且此可

尤其適用於腫瘤含有突變ERα之情況且可因此對諸如AI之現有療法具耐受性。在耐藥性環境下可能需要相比於野生型腫瘤中更高劑量之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物)。

本說明書提供一種測定細胞對式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之敏感性之方法。該方法包含測定該等細胞中ERα基因之狀態。若細胞在細胞生長檢定中抑制細胞數量增加(經由細胞增生抑制及/或經由增加之細胞死亡)，則將其定義為對式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物敏感。本說明書之方法適用於藉由生長抑制預測何等細胞更可能回應於式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物。

「代表腫瘤」之樣品可為經分離之實際腫瘤樣品或可為已進一步加工之樣品，例如來自腫瘤樣品之PCR擴增核酸樣品。

*定義：*

在此個人化醫療部分中：

「對偶基因」係指藉由特定核苷酸或胺基酸序列與其他形式相區分之遺傳基因座之特定形式。

「擴增反應」為致使目標核酸優於非目標核酸之特定擴增的核酸反應。聚合酶鏈反應(PCR)為熟知擴增反應。

「癌症」在本文中用於指由細胞轉化為贅生性表型所出現之贅生性生長。此類細胞轉化通常涉及基因突變。

「基因」為含有關於RNA產物之調節生物合成之所有資訊的DNA片段，包括啟動子、外顯子、內含子及可位於控制表現之5'或3'側接區內(不

在該基因之轉錄部分內)之其他序列要素。

「基因狀態」係指基因是否為野生型(亦即，突變體)。

「標記」係指能夠產生指示在檢定樣品中存在目標聚核苷酸之可偵測信號的組合物。適合之標記包括放射性同位素、核苷酸發色團、酶、受質、螢光分子、化學發光部分、磁性粒子、生物發光部分及其類似物。因此，標記為可藉由光譜、光化學、生物化學、免疫化學、電學、光學或化學手段偵測之任何組合物。

「非同義變異」係指導致產生不同(經改變之)多肽序列之基因編碼序列中或使其重疊之變異(variation/variance)。此等變化可作用或可不作用蛋白質功能且包括誤義變異體(導致一個胺基酸取代另一個)、無意義變異體(由於產生過早終止密碼子而產生截短多肽)及插入/缺失變異體。

「同義變異」係指不影響所編碼之多肽序列之基因的編碼序列中之變異。此等變異可間接地(例如藉由改變基因表現)影響蛋白質功能，但在不存在相反證據之情況下，一般假定為無害的。

「核酸」係指單股或雙股DNA及RNA分子，如此項技術中已知包括自然界中所發現之天然核酸及/或經修飾之具有經修飾之主鏈或鹼基的人工核酸。

「引子」係指能夠充當用於合成與待拷貝之核酸股互補之引物擴展產物之起始點的單股DNA寡核苷酸序列。引子之長度及序列必須使其能夠引發延伸產物之合成。典型引子含有與目標序列實質上互補之至少約7個核苷酸長度之序列，但略微較長之引子為較佳的。引子通常含有約15-26個核苷酸，但亦可採用較長或較短引子。

「多形位點」為在種群中發現至少兩個替代性序列之基因座內的位

置。

「多形現象」係指在個體中在多形位點處所觀察到之序列變異。多形現象包括核苷酸取代、插入、缺失及小型隨體，且可以(但不必)引起基因表現或蛋白質功能方面可偵測之差異。在不存在對表現或蛋白質功能之效應證據的情況下，包括非同義變異體之常見多形現象一般視為包括在野生型基因序列之定義中。人類多形現象及相關註釋之目錄包括驗證、觀察頻率及疾病關聯，由NCBI (dbSNP: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/)維持。應注意，術語「多形現象」當用於基因序列之情形中時不應與術語「多晶型現象」當用於化合物之固態形式(亦即化合物之結晶或非晶性質)之情形中時混淆。熟習此項技術者將藉由其情形瞭解吾人所需之含義。

「探針」係指具有與待偵測之對偶基因之目標序列完全互補的序列的單股序列特異性寡核苷酸。

「反應」係藉由根據硬瘤反應評估準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours；RECIST)所採取之量測來定義，涉及將患者主要分成兩個組：顯示部分反應或穩定疾病之組及顯示進行性疾病之跡象之組。

「嚴格的雜交條件」係指在42℃下在包含50%甲醯胺、5× SSC (750 mM NaCl、75 mM檸檬酸三鈉)、50 mM磷酸鈉(pH 7.6)、5×鄧哈特溶液(Denhardt's solution)、10%硫酸葡聚糖及20 pg/mL經變性、剪切的鮭魚精子DNA之溶液中培育隔夜，隨後在0.1× SSC中在約65℃下洗滌過濾物。

「存活期」涵蓋患者之總存活期及無進展存活期。

「總存活期」(OS)定義為自起始投藥至因任何原因死亡之時間。「無進展存活期」(PFS)定義為自藥物投與開始至第一次出現進行性疾病或因任何原因死亡之時間。

根據本說明書之一態樣，提供一種選擇用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療之患者之方法，該方法包含自患者提供含有腫瘤細胞之樣品；測定含有患者之腫瘤細胞之樣品中之ERα基因為野生型或突變型；及基於其選擇用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療之患者。

該方法可包括或不包括實際患者樣品分離步驟。因此，根據本說明書之一態樣，提供一種選擇用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療之患者之方法，該方法包含測定先前自患者分離的含有腫瘤細胞之樣品中之ERα基因為野生型或突變型；及基於其選擇用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療之患者。

在一個實施例中，若腫瘤細胞DNA具有突變ERα基因，則選擇患者用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物進行治療。在其他實施例中，選擇腫瘤細胞DNA具有野生型ERα基因之患者用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物進行治療。

出於本說明書之目的，野生型之基因狀態意欲指示基因之正常或恰當表現及經編碼蛋白之正常功能。相比之下，突變體狀態意欲指示表現功能改變之蛋白質，與癌症中突變ERα基因(如本文所述)之已知作用一致。任何數目之遺傳或後生變化(包括(但不限於)突變、擴增、缺失、基因組

重排或甲基化特徵變化)可導致突變體狀態。然而，若該等變化仍然促成正常蛋白質或功能上等效變體之恰當表現，則該基因狀態視為野生型。通常將不產生功能性突變基因狀態之變異體實例包括同義編碼變異體及常見多形現象(同義或非同義)。如下文所論述，基因狀態可藉由功能檢定來評定，或其可自與參考序列之偵測偏差之性質推斷。

在某些實施例中，ERα基因之野生型或突變體狀態係藉由基因中存在或不存在非同義核酸變異來確定。所觀察到的非同義變異對應於未標註功能效應之已知常見多形現象，不促成突變體基因狀態。

ERα基因中意味著突變體狀態之其他變異包括剪接位點變異，其在前體mRNA加工成mRNA期間降低內含子/外顯子接合點之識別。此可導致外顯子跳躍或在剪接mRNA中包含通常內含之序列(內含子滯留或採用隱含的剪接接合點)。此可轉而藉由插入及/或缺失促使產生相對於正常蛋白質之異常蛋白質。因此，在其他實施例中，若在內含子/外顯子接合點處存在改變剪接位點識別序列之變異體，則基因具有突變體狀態。

對於ESR1，可獲得關於基因(GenBank寄存編號：NG_008493)、mRNA (GenBank寄存編號：NM_000125)及蛋白質(GenBank寄存編號：NP_000116或Swiss-Prot寄存號：P03372)之參考序列。熟習此項技術者應能夠基於DNA或蛋白質序列與野生型之比較來確定ESR1基因狀態，亦即特定ESR1基因為野生型或突變型。

將顯而易見的是，關於ERα基因所揭示之基因及mRNA序列為代表性序列。在正常個體中，每種基因存在兩個複本(母本複本及父本複本)，其將可能具有一些序列差異，此外在種群內將存在基因序列之許多對偶基因變異體。視為野生型之其他序列包括具有以下之序列：核酸序列之一或多

種同義變化(該等變化不改變所編碼之蛋白質序列)、改變蛋白質序列但不影響蛋白質功能之非同義常見多形現象(例如生殖系多形現象)及內含子非剪接位點序列變化。

熟習此項技術者可用許多技術來確定ERα之基因狀態。基因狀態可藉由測定核酸序列來確定。此可經由對全長基因進行直接定序或分析基因內之特異性位點，例如一般突變位點。

*樣品*

待測試基因狀態之患者樣品可為自個體獲得或可獲得之含有任何腫瘤組織或腫瘤細胞的樣品。測試樣品宜為自個體獲得之血液樣品、口腔擦拭物(mouth swab)、生檢或其他體液或組織。特定實例包括：循環腫瘤細胞、血漿或血清中之循環DNA、自卵巢癌患者之腹水液分離之細胞、具有腫瘤之患者肺內的肺痰、來自乳癌患者之細針穿刺、尿液、周邊血液、細胞刮取物、毛囊、皮膚鑽孔或面頰樣品。

應瞭解，測試樣品同樣可為對應於測試樣品中之序列的核酸序列，亦即樣品核酸中之區的全部或一部分可在分析之前首先使用任何方便的技術，例如聚合酶鏈反應(PCR)進行擴增。核酸可為基因組DNA或分離之或全細胞RNA。在特定實施例中，RNA為全細胞RNA且直接用作使用隨機引子或聚A引子來標記第一股cDNA之模板。測試樣品中之核酸或蛋白質可根據標準方法自樣品提取(參見Green及Sambrook, 編,Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (2012, 第4版, 第1-3卷, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)

本說明書之診斷方法可使用先前自個體或患者獲取之樣品來進行。

該等樣品可藉由冷凍或固定及嵌入福馬林-石蠟或其他介質中來保存。或者，可獲得且使用含有新鮮腫瘤細胞之樣品。

本說明書之方法可使用任何腫瘤細胞來應用。適合用式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物治療之腫瘤已描述於上文。

*偵測核酸之方法*

在本說明書之上下文中，可採用突變體ERα核酸之偵測來選擇藥物治療。由於此等基因之突變發生在DNA層面，所以本說明書之方法可基於偵測基因組DNA中之突變或變異，以及轉錄物及蛋白質本身。可需要藉由分析轉錄物及/或多肽來確認基因組DNA突變，以便確保所偵測之突變實際上在個體中表現。

熟習此項技術者將顯而易知，存在可用以偵測基因中一或多個位置處變異體核苷酸之存在或缺乏的大量分析程序。一般而言，對偶基因變異之偵測需要突變辨別技術、視情況選用之擴增反應(諸如基於聚合酶鏈反應之擴增反應)及視情況選用之信號產生系統。在此項技術中可獲得的多種突變偵測技術且此等突變偵測技術可與信號產生系統組合使用，在此項技術中可獲得許多信號產生系統。用於偵測對偶基因變異之許多方法係由Nollau等人, **Clin. Chem**., 1997, **43**, 1114-1120；Anderson SM. **Expert Rev Mol Diagn**., 2011, **11**, 635-642；Meyerson M.等人, **Nat Rev Genet**., 2010, **11**, 685-696；及在標準教科書，例如「**Laboratory Protocols for Mutation Detection**」, U. Landegren編, Oxford University Press, 1996及「PCR」, 第2版, 由Newton及Graham編, BIOS Scientific Publishers Limited, 1997中綜述。

如上文所指出，可以多種方式確定癌症患者之ERα基因中存在或不存在特定變異或複數個變異。該等測試一般使用自生物樣品收集之DNA或RNA進行，該等生物樣品為例如組織活檢體、尿液、大便、痰、血液、細胞、組織刮片、乳房抽出物或其他細胞物質，且可藉由各種方法進行，該等方法包括(但不限於) PCR、與對偶基因特異性探針雜交、酶突變偵測、錯配之化學裂解、質譜或DNA定序，包括微定序。

適合之突變偵測技術包括擴增阻礙突變系統(ARMS)、擴增阻礙突變系統線性延伸(ALEX)、競爭性寡核苷酸引發系統(COPS)、Taqman、分子信標(Molecular Beacons)、限制性片段長度多形現象(RFLP)及基於限制位點之PCR及螢光共振能量轉移(FRET)技術。

在特定實施例中，用於確定生物標記基因內之核苷酸所用之方法係選自：對偶基因特異性擴增(對偶基因特異性PCR) (諸如擴增阻礙突變系統(ARMS))、定序、對偶基因辨別檢定、雜交、限制性片段長度多形現象(RFLP)或寡核苷酸連接檢定(OLA)。

在特定實施例中，與對偶基因特異性探針雜交可藉由以下來進行：(1)溶液中結合至具有標記樣品之固相(例如玻璃、矽、耐綸膜)的對偶基因特異性寡核苷酸，例如如同在許多DNA晶片應用中；或(2)溶液中之結合樣品(通常為選殖DNA或PCR擴增DNA)及標記寡核苷酸(對偶基因特異性或較短以便允許藉由雜交來定序)。診斷測試可涉及一組變異，通常在固體載體上，其使得能夠同時測定大於一種變異。此類雜交探針為此項技術中所熟知的(參見例如Green及Sambrook, 編, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (2012, 第4版, 第1-3卷, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)且可跨

越兩個或大於兩個變異位點。

因此，在一個實施例中，偵測存在或不存在至少一個突變使含有假定突變位點之ERα核酸與至少一個核酸探針接觸。探針較佳在選擇性雜交條件下與包括變異位點且在該變異位點處含有互補核苷酸鹼基之核酸序列雜交。雜交可使用熟習此項技術者已知之標記用可偵測標記來偵測。該等標記包括(但不限於)放射性、螢光、染料及酶標記。

在另一個實施例中，偵測存在或不存在至少一個突變使含有假定突變位點之ERα核酸與至少一個核酸引子接觸。引子較佳在選擇性雜交條件下與包括變異位點且在該變異位點處含有互補核苷酸鹼基之核酸序列雜交。

用作特異性擴增之引子的寡核苷酸可攜帶與分子中間(因此擴增視差異性雜交而定；參見例如Gibbs等人, 1989. **Nucl. Acids Res.**, **17**, 2437-248)或在一個引子之3'遠端處之所關注之突變互補之核苷酸鹼基，其中在恰當的條件下，可防止錯配或減少聚合酶延伸(參見例如Prossner, 1993, **Tibtech**, **11** 238)。

在另一個實施例中，偵測存在或不存在至少一個突變包含對至少一個核酸序列進行定序且比較所獲得之序列與已知野生型核酸序列。

或者，至少一種突變之存在或缺乏包含質譜測定至少一種核酸序列。

在一個實施例中，偵測存在或不存在至少一個核酸變異包含進行聚合酶鏈反應(PCR)。擴增含有假設變異之目標核酸序列且測定經擴增核酸之核苷酸序列。測定經擴增之核酸的核苷酸序列包含對至少一個核酸片段進行定序。或者，擴增產物可使用能夠根據其大小分離擴增產物的任何方

法來分析，包括自動化及手動凝膠電泳及其類似方法。

基因組核酸突變宜藉由基於擴增核酸片段中之遷移率變動之技術來偵測。舉例而言，Chen等人, Anal Biochem 1996, 239, 61-9描述藉由競爭性遷移率變動檢定偵測單鹼基突變。此外，基於Marcelino等人, BioTechniques 1999, 26, 1134-1148之技術的檢定為可商購的。

在特定實例中，可使用毛細管異雙螺旋分析以基於毛細管系統中雙螺旋核酸之遷移位移來偵測突變之存在作為存在錯配之結果。

自樣品產生用於分析之核酸一般需要核酸擴增。許多擴增方法依賴於酶鏈反應(諸如聚合酶鏈反應、接合酶鏈反應或自持續序列複製)或來自已選殖之所有或一部分載體。根據本說明書之擴增較佳為指數擴增，如藉由例如聚合酶鏈反應所展現。

許多靶向及信號放大方法已描述於文獻中，例如Landegren, U. , 等人, **Science**, 1988 **242**, 229-237及Lewis, R., **Genetic Engineering News** 1990, **10**, 54-55中此等方法之一般綜述。此等擴增方法可用於本說明書之方法中，且包括聚合酶鏈反應(PCR)、原位PCR、接合酶擴增反應(LAR)、接合酶雜交、Qβ噬菌體複製酶、基於轉錄之擴增系統(TAS)、基因組擴增與轉錄物定序(GAWTS)、基於核酸序列之擴增(NASBA)及原位雜交。適用於各種擴增技術之引子可根據此項技術中已知之方法製備。

聚合酶鏈反應(PCR) PCR為核酸擴增方法，尤其描述於美國專利第4,683,195號及第4,683,202號中。PCR由DNA聚合酶產生之引子延伸反應之重複循環組成。目標DNA為熱變性的且使兩個寡核苷酸雜交，這兩個寡核苷酸支撐待擴增之DNA相對股上之目標序列。此等寡核苷酸變成引子以便與DNA聚合酶一起使用。藉由引子延伸複製DNA來製造兩個股之

第二個複本。藉由重複熱變性、引子雜交及延伸之週期，目標DNA可在約兩至四小時內擴增一百萬倍或一百萬倍以上。PCR為分子生物學工具，其必須與偵測技術結合用於測定擴增結果。PCR之優點為其藉由將目標DNA之量在約4小時內擴增一百萬至十億倍來提高靈敏性。PCR可用於擴增診斷情形中之任何已知核酸(Mok等人, Gynaecologic Oncology, 1994, 52: 247-252,)。

對偶基因特異性擴增技術，諸如擴增阻礙突變系統(ARMS™)(Newton等人, Nucleic Acids Res., 1989, 17, 2503-2516)亦可用於偵測單鹼基突變。在恰當的PCR擴增條件下，位於引子3'端之單鹼基錯配足以用於完全匹配之對偶基因的較佳擴增(Newton等人, 1989, 見上文)，從而允許辨別密切相關的物種。使用上述引子之擴增系統之基礎為具有錯配3'-殘基之寡核苷酸在恰當的條件下將不充當PCR引子。此擴增系統允許在瓊脂糖凝膠電泳之後僅藉由檢查反應混合物來進行基因分型。

擴增產物之分析可使用能夠根據其大小分離擴增產物的任何方法來進行，包括自動化及手動凝膠電泳、質譜及其類似方法。

核酸分離、擴增及分析之方法對於熟習此項技術者為常規的且方案實例可見於例如Green及Sambrook, 編, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (2012, 第4版, 第1-3卷, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)。特別適用於PCR擴增中所用方法之方案來源為**PCR (Basics: From Background to Bench)**, M. J. McPherson, S. G. Mailer, R. Beynon, C. Howe編, Springer Verlag; 第1版 (2000年10月15日), ISBN: 0387916008。

本說明書亦提供預測及診斷套組，其包含擴增ERα基因中之目標核

酸的簡併引子及包含擴增方案及結果分析之說明書。該套組或者亦可包含用於進行擴增及擴增產物之分析的緩衝劑、酶及容器。該套組亦可為篩選或診斷套組之組件，包含其他工具，諸如DNA微陣列或其他支撐件。該套組較佳亦提供一或多個對照模板，諸如自正常組織樣品分離之核酸；及/或一系列代表參考基因中之不同變化的樣品。

在一個實施例中，該套組提供兩個或大於兩個引子對，每一對能夠擴增參考(ERα)基因之不同區域(各區域具有可能變化位點)，由此提供用於分析一個反應或若干平行反應中生物樣品中之若干基因變化之表現的套組。

套組中之引子可經標記(例如螢光標記)以促進擴增產物之偵測及隨後分析核酸變化。該套組亦可允許在一個分析中偵測不止一個變化。組合套組將因此包含能夠擴增參考基因之不同區段之引子。該等引子可例如使用不同的螢光標記進行有差異地標記，以便在該等變化之間進行區分。

在另一態樣中，本說明書提供一種治療罹患癌症之患者之方法，其包含：測定患者之腫瘤細胞中之ERα基因的突變或野生型狀態，且若ERα基因為突變型，則向患者投與有效量的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物。

如本文所使用，術語「有效」及「有效性」包括藥理學有效性及生理學安全性。藥理學有效性係指在患者體內產生所需生物作用之治療能力。生理學安全性係指由投與治療所造成之在細胞、器官及/或生物體層面上之毒性程度或其他不良生理學作用(通常稱為副作用)。「次有效(Less effective)」意謂該治療產生治療學上顯著較低程度之藥理學有效性及/或治療學上較大程度之不良生理學作用。

根據本說明書之另一態樣，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於治療腫瘤細胞已鑑別為具有突變ERα基因之癌症患者。

根據本說明書之另一態樣，提供式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療具有鑑別為攜帶突變ERα基因之腫瘤細胞之癌症。

根據本說明書之另一態樣，提供一種治療具有鑑別為攜帶突變ERα基因之腫瘤細胞之癌症的方法，其包含投與有效量的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他實施例中，本說明書係關於一種包含式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IH)、(IJ)、(IZ)或(IZA)化合物之醫藥組合物，用於預防及治療具有鑑別為攜帶突變ERα基因之腫瘤細胞之癌症。

對於所有以上態樣，所測定/鑑別之ERα的突變體形式處於遍及基因之所有位置。

對於所有以上態樣，使用諸如乳癌之腫瘤作為實例，所測定/鑑別之ERα的特定突變體形式為在位置Ser463Pro、Val543Glu、Leu536Arg、Tyr537Ser、Tyr537Asn及Asp538Gly處之彼等突變體形式。

**實例**

本說明書現將在以下實例中說明，其中，一般而言：

(i)　除非另外陳述，否則操作係在環境溫度(亦即在17℃至25℃範圍內)下及在諸如氮氣之惰性氣體氛圍下進行；

(ii)　蒸發係藉由旋轉蒸發或利用Genevac設備或Biotage v10蒸發器

在真空中進行，且處理程序係在藉由過濾移除殘餘固體之後進行；

(iii) 急驟層析純化係在自動化Teledyne Isco CombiFlash Rf或Teledyne Isco CombiFlash Companion上使用預裝填的RediSep Rf Gold矽膠管柱(20-40 μm，球形粒子)、GraceResolv濾筒(Davisil矽膠)或Silicycle濾筒(40-63 μm)來進行。

(iv) 製備型層析係在具有UV收集之Gilson製備型HPLC儀器上進行或經由在具有MS及UV觸發收集之Waters Prep 100 SFC-MS儀器或具有UV收集之Thar MultiGram III SFC儀器上進行之超臨界流體層析來進行；

(v) 對掌性製備型層析係在具有UV收集(233注入器/溶離份收集器、333及334泵、155 UV偵測器)之Gilson儀器或在Gilson 305注入下泵運行之Varian Prep Star儀器(2 × SD1泵、325 UV偵測器、701溶離份收集器)上進行；

(vi) 產率，當存在時，不一定為可達到的最大值；

(vii) 一般而言，式(I)之最終產物之結構係藉由核磁共振(NMR)譜分析來確認；在δ標度量測NMR化學位移值[使用Bruker Avance 500 (500 MHz)或Bruker Avance 400 (400 MHz)儀器測定質子磁共振譜]；除非另外規定，否則在環境溫度下進行量測；已使用以下縮寫：s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；dd，雙重峰之雙重峰；ddd，雙重峰之雙重峰之雙重峰；dt，三重峰之雙重峰；bs，寬峰信號

(viii) 一般而言，式(I)之最終產物亦在液相層析(LCMS或UPLC)後藉由質譜分析表徵；UPLC係使用裝配有Waters SQ質譜儀之Waters UPLC (管柱溫度40，UV = 220-300 nm，質譜 = 具有陽性/陰性切換之ESI)在1

ml/min之流動速率下使用經1.50分鐘(具有平衡回至起始條件等之總運行時間為1.70分鐘) 97% A + 3% B至3% A至97% B之溶劑系統來進行，其中A = 0.1%甲酸/水(用於酸處理)或0.1%氨氣/水(用於鹼處理)，B = 乙腈。對於酸分析，所用管柱為Waters Acquity HSS T3 1.8 μm 2.1×50 mm，對於鹼分析，所用管柱為Waters Acquity BEH 1.7 μm 2.1×50 mm；LCMS係使用裝配有Waters ZQ ESCi質譜儀及Phenomenex Gemini-NX (50 × 2.1 mm 5 μm)管柱之Waters Alliance HT (2795)在1.1 ml/min之流動速率下，經4 min 95% A至95% B且保持0.5分鐘來進行。改質劑保持在恆定5% C (50:50乙腈:水0.1%甲酸)或D (50:50乙腈:水0.1%氫氧化銨(0.88 SG)下，視其是否為酸性或鹼性方法而定。

(ix) 離子交換純化一般使用SCX-2 (Biotage，丙基磺酸官能化二氧化矽)進行。使用三官能性矽烷製造。非封端)濾筒。

(x) 中間純度係藉由薄層層析、質譜、HPLC (高效液相層析)及/或NMR分析來評定；

(xi) RockPhos第3代預催化劑來源於Strem Chemicals Inc.及Sigma-Aldrich。

(xii) 已使用以下縮寫：

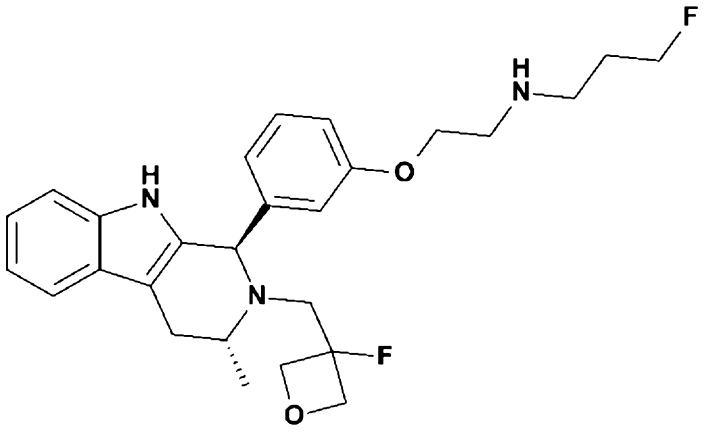
| | |
|---|---|
| AcOH | 乙酸 |
| aq. | 水溶液 |
| Brettphos第3代預催化劑 | [(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)甲磺酸鹽 |
| Cbz | 苯甲氧基胺基甲酸酯 |

| | |
|---|---|
| $CDCl_3$ | 氘化氯仿 |
| Conc. | 經濃縮 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIPEA | 二異丙基乙胺 |
| DMF | N,N-二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲亞碸 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| HPLC | 高效液相層析 |
| MeCN | 乙腈 |
| MeOH | 甲醇 |
| RockPhos第3代預催化劑 | [(2-二-第三丁基膦-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)-2-(2-胺基聯苯基)]鈀(II)甲磺酸鹽 |
| rt/RT | 室溫 |
| sat. | 飽和 |
| sol. | 溶液 |
| TBAF | 氟化四正丁基銨 |
| TBDMS | 第三丁氧基二甲基矽烷基 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| XPhos第2代預催化劑 | 氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯 |

基)]鈀(II)

**實例1**

**3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺**

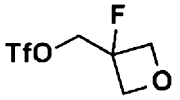


在-5℃下在氮氣下將2,2,2-三氟乙酸(0.33 mL，4.35 mmol)添加至(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(67 mg，0.12 mmol)於DCM (3.3 mL)中之攪拌溶液中。在-5℃下攪拌所得混合物1小時。小心地添加飽和$NaHCO_3$ (5 mL)且用DCM (3×10 mL)萃取混合物。合併之有機物經乾燥且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (Waters SunFire管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)與MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，得到呈白色固體狀之3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺(35 mg，63%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 22℃): 1.16 (3H, d), 1.83 - 1.95 (2H, m), 2.60 (1H, dd), 2.77 - 2.86 (3H, m), 2.88 - 3 (3H, m), 3.10 - 3.21 (1H, m), 3.29 - 3.39 (1H, m), 3.98 - 4.05 (2H, m), 4.40 (1H, dd), 4.48 (1H, t), 4.58 (1H, t),

4.59 - 4.74 (2H, m), 4.82 (1H, dd), 4.97 (1H, s), 6.78 - 6.83 (2H, m), 6.87 (1H, d), 7.10 - 7.23 (3H, m), 7.27 - 7.30 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.61 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 470。

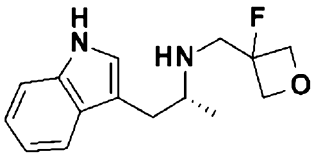
如下製備用作起始物質之(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯：

**製備三氟甲磺酸(3-氟氧雜環丁-3-基)甲酯**




在-10℃下，將2,6-二甲基吡啶(0.441 mL，3.79 mmol)添加至(3-氟氧雜環丁-3-基)甲醇(335 mg，3.16 mmol)於無水DCM (15 mL)中之攪拌溶液中。隨後經由注射器經3分鐘逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.560 mL，3.32 mmol)，且使反應物在-10℃下攪拌40分鐘。移除冷卻浴，且溶液相繼用冷HCl水溶液(1 N；2 × 5 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 5 mL)洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。在真空下乾燥得到呈淡黃色油狀之三氟甲磺酸(3-氟氧雜環丁-3-基)甲酯(431 mg，57%)，其未經進一步純化即使用。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 4.53 - 4.67 (2H, m), 4.79 - 4.95 (4H, m)。

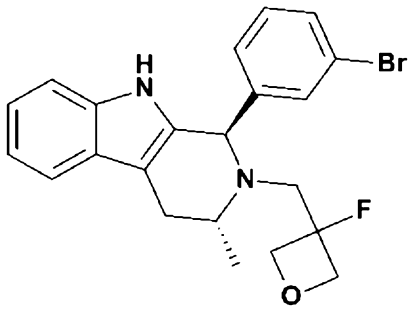
**製備(R)-N-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺**




將三氟甲磺酸(3-氟氧雜環丁-3-基)甲酯(431 mg，1.81 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液在環境溫度下逐滴添加至(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(287 mg，1.65 mmol)及二異丙基乙胺(0.345 mL，1.97 mmol)於

DCM (7 mL)中之攪拌溶液中。攪拌反應物8小時，隨後用DCM稀釋且用水洗滌。分離各相且有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度30至100% EtOAc/己烷)純化。合併產物溶離份且減壓濃縮，得到呈無色膠狀之(R)-N-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(384 mg，89%)。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.12 (3H, d), 2.82 (2H, dd), 2.95 - 3.07 (3H, m), 3.12 (1H, t), 4.49 (2H, ddd), 4.67 (1H, dd), 4.70 - 4.78 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.05 - 7.14 (1H, m), 7.18 (1H, td), 7.29 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.34 (1H, br s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 263。

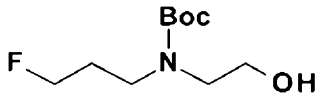
**製備(1R,3R)-1-(3-溴苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




將乙酸(1.0 mL)添加至(R)-N-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(700 mg，2.67 mmol)及3-溴苯甲酸(311 μL，2.67 mmol)於甲苯(9.3 mL)中之攪拌溶液中。將所得混合物加熱至90℃且攪拌16小時。在減壓下濃縮混合物且使殘餘物分配於DCM (50 mL)與1 M NaOH (25 mL)之間。分離各層且用DCM (50 mL)萃取水層。合併之有機層用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈白色固體狀之(1R,3R)-1-(3-溴苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲

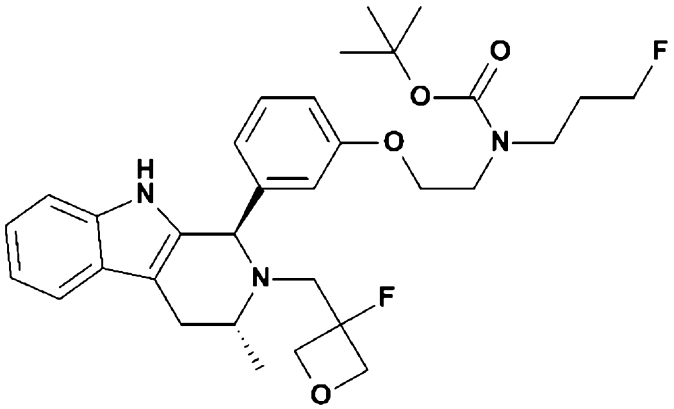
基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚 (809 mg，71%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.18 (3H, d), 2.60 (1H, dd), 2.79 (1H, dd), 2.92 (1H, t), 3.18 (1H, dd), 3.23 - 3.30 (1H, m), 4.37 (1H, dd), 4.69 (2H, ddd), 4.86 (1H, dd), 5.02 (1H, s), 7.11 - 7.23 (4H, m), 7.31 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 7.64 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 429。

**製備3-氟丙基(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯**




將1-碘-3-氟丙烷(7.0 g，37 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液添加至乙醇胺(4.50 mL，74.5 mmol)及碳酸鉀(25.7 g，186 mmol)於乙腈(60 mL)中之懸浮液中。混合物在室溫下攪拌5小時且隨後用DCM (20 mL)稀釋。將混合物冷卻至0℃且添加二碳酸二第三丁酯(19.0 mL，81.9 mmol)。混合物在室溫下攪拌3小時且過濾。減壓濃縮濾液，且所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至4%甲醇/DCM)純化，得到呈無色油狀之(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(3.82 g，46%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): 1.4 (9H, s), 1.70 - 2.00 (2H, m), 3.10 - 3.20 (2H, m), 3.30 (2H, d), 3.50 (2H, d), 4.30 - 4.60 (2H, m), 4.60 (1H, br t)。 m/z: ES+ [M+Na]+ 244。

**製備(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

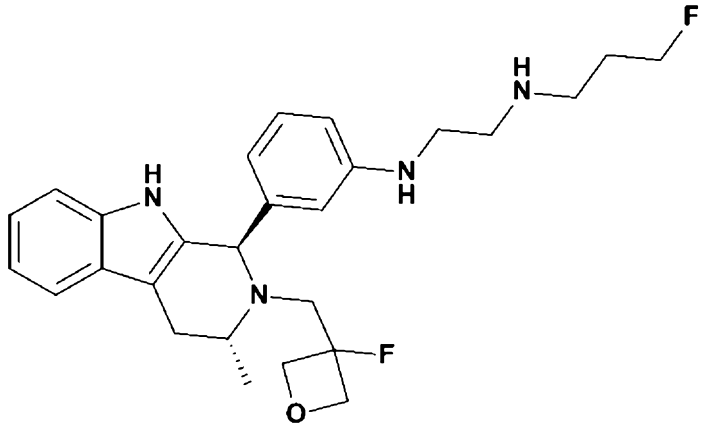


將(1R,3R)-1-(3-溴苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(100 mg，0.23 mmol)、碳酸銫(190 mg，0.58 mmol)及RockPhos第3代(19.75 mg，0.02 mmol)饋入燒瓶中且抽空燒瓶且用氮氣回填3次。添加(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(103 mg，0.47 mmol)於脫氣甲苯(0.78 mL)中之溶液且將反應物加熱至90℃後維持16小時。冷卻之後，使反應物分配於水(20 mL)與EtOAc (20 mL)之間。分離各層且水溶液用EtOAc (2×20 mL)萃取。合併之有機層用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，用含0-50%乙酸乙酯之庚烷溶離。合併含有產物之溶離份且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(77 mg，58%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃): 1.16 (3H, d), 1.35 - 1.51 (9H, m), 1.97 (2H, s), 2.52 - 2.65 (1H, m), 2.84 (1H, dd), 2.88 - 2.98 (1H, m), 3.15 (1H, dd), 3.32 - 3.44 (3H, m), 3.49 - 3.60 (2H, m), 3.97 - 4.09 (2H, m), 4.40 (2H, dd), 4.50 (1H, s), 4.57 - 4.66 (1H, m), 4.65 - 4.73 (1H, m), 4.75 - 4.84 (1H, m), 4.95 (1H, s), 6.76 - 6.84 (2H, m), 6.86 (1H, d), 7.09 - 7.18 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.66 (1H, s)。 m/z:

ES+ [M+H]+ 570。

**實例2**

**N-1-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-N-2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺**

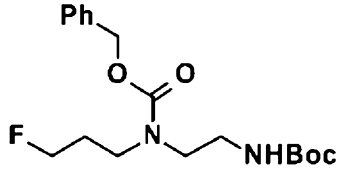


將含(2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(55 mg，0.09 mmol)及10%鈀/碳(19.4 mg，0.02 mmol)之乙醇(1 mL)在氫氣氛圍下在21℃下攪拌30分鐘。混合物用DCM (20 mL)稀釋且經由矽藻土過濾固體，用DCM (10 mL)洗滌濾餅。合併之有機相經合併且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (Waters SunFire管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)與MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，得到呈白色固體狀之N1-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺(25 mg，59%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.15 (3H, d), 1.79 - 1.92 (2H, m), 2.59 (1H, dd), 2.75 (2H, t), 2.82 - 3.00 (4H, m), 3.06 - 3.20 (3H, m), 3.36 - 3.45 (1H, m), 4.05 (1H, s), 4.39 - 4.49 (2H, m), 4.54 - 4.64 (2H, m), 4.69 (1H, dd), 4.78 (1H, dd), 4.88

(1H, s), 6.51 - 6.57 (2H, m), 6.62 (1H, d), 7.08 - 7.18 (3H, m), 7.26 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.57 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 469。

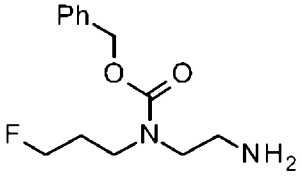
如下製備用作起始物質之 (2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯：

**製備(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯**



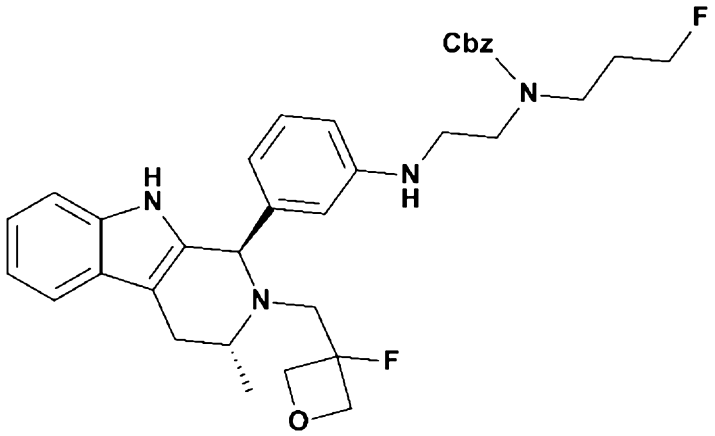

將1-碘-3-氟丙烷(3.52 g，18.7 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液添加至(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(5.0 g，31 mmol)及碳酸鉀(8.63 g，62.4 mmol)於乙腈(30 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物3小時且隨後過濾。減壓濃縮濾液且隨後添加DCM (50 mL)。將溶液冷卻至0℃，且添加DIPEA (7.10 mL，40.7 mmol)，隨後緩慢逐滴添加氯甲酸苯甲酯(4.56 mL，32.0 mmol)。一旦添加完成，移除冰浴且在室溫下攪拌反應混合物6小時。反應物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至80%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈油狀之(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(2.1 g，21%)。$^{1}$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27℃): 1.37 (9H, s), 1.74 - 1.98 (2H, m), 3.01 - 3.13 (2H, m), 3.19 - 3.41 (4H, m), 4.29 - 4.63 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, br. s), 7.30 - 7.39 (5H, m)。

**製備(2-胺乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯**



將三氟乙酸(3.48 mL，45.1 mmol)添加至(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(1.6 g，4.5 mmol)於DCM (16 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌1小時。反應物隨後減壓濃縮，用乙酸乙酯稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈淡黃色固體狀之(2-胺乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(1.1 g，98%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27℃): 1.73 - 1.98 (2H, m), 2.88 (2H, br. s), 3.37 (4H, q), 4.45 (2H, dt), 5.09 (2H, s), 6.43 (2H, br. s), 7.25 -7.49 (5H, m)。

**製備(2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯**

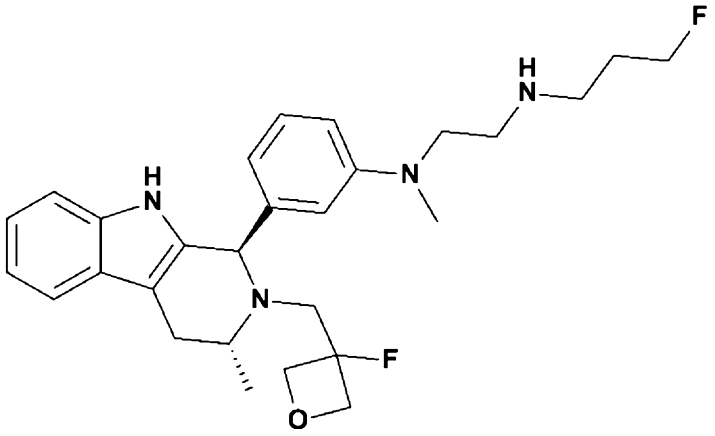



將BrettPhos Pd G3 (42.2 mg，0.05 mmol)在21℃下添加至(1R,3R)-1-(3-溴苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(200 mg，0.47 mmol)、(2-胺乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(154 mg，0.61 mmol)及碳酸鉀(129 mg，0.93 mmol)於THF (4.3 mL)中之脫氣混合物中。將所得混合物加熱至70℃且在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至80% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈黃色油狀之(2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-

2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(110 mg，39%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.15 (3H, d), 1.90 (2H, s), 2.59 (1H, dd), 2.81 - 2.99 (2H, m), 3.04 - 3.17 (1H, m), 3.19 - 3.61 (8H, m), 4.33 - 4.62 (4H, m), 4.66 - 4.91 (3H, m), 5.14 (2H, d), 6.32 - 6.70 (3H, m), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.28 - 7.39 (6H, m), 7.49 - 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d)。 m/z: ES+ [M+H]+ 603。

**實例3**

**N-1-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-N-2-(3-氟丙基)-N-1-甲基乙烷-1,2-二胺**

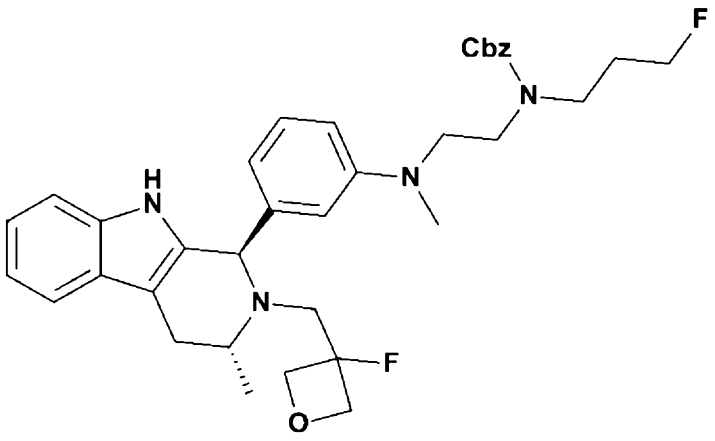



將(2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)(甲基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(55.5 mg，0.09 mmol)於乙醇(2 ml)中之溶液使用30 mm 10%鈀/碳濾筒，在21℃、30巴及1 ml/min之流動速率下於H-Cube氫化單元中氫化30分鐘。在減壓下濃縮混合物，得到粗產物。藉由製備型HPLC (Waters SunFire管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)與MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，得到呈白色固體狀之N1-(3-((1R,3R)-2-((3-氟

氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-N2-(3-氟丙基)-N1-甲基乙烷-1,2-二胺(1.5 mg，3%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.16 (3H, d), 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.60 (1H, dd), 2.70 (2H, t), 2.78 (2H, t), 2.87 (1H, dd), 2.91 (3H, s), 2.92 - 2.99 (1H, m), 3.06 - 3.18 (1H, m), 3.35 - 3.45 (3H, m), 4.40 - 4.49 (2H, m), 4.53 (1H, t), 4.60 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 4.78 (1H, dd), 4.90 (1H, s), 6.56 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 6.75 (1H, s), 7.07 - 7.17 (3H, m), 7.26 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.61 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 483。

如下製備用作起始物質之(2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)(甲基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯：

**製備(2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)(甲基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯**

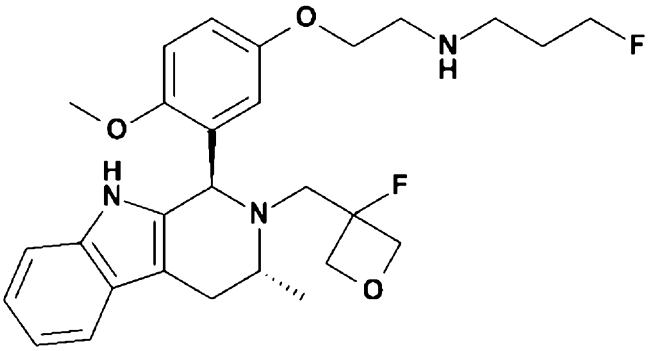



將碘甲烷(6.25 μL，0.10 mmol)添加至碳酸鉀(18.9 mg，0.14 mmol)於(2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(55 mg，0.09 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中之懸浮液中。所得混合物在50℃

下加熱3小時。添加另外的碘甲烷(6.25 μL，0.10 mmol)且在50℃下攪拌混合物16小時。混合物用EtOAc (20 mL)及水(10 mL)稀釋。分離各層且用水(2×10 mL)及飽和氯化鈉水溶液 (10 mL)洗滌有機層。乾燥且濃縮有機層，得到呈橙色油狀之(2-((3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)(甲基)胺基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸苯甲酯(56 mg，100%)，其不經進一步純化即使用。m/z: ES+ [M+H]+ 617。

**實例4**

**3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺**

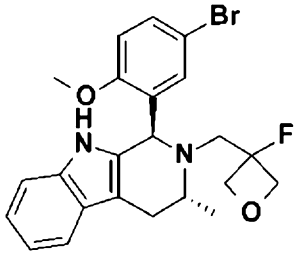


將(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(220 mg，0.37 mmol)溶解於DCM (3.5 mL)中且逐滴地用TFA (0.28 mL，3.7 mmol)處理。使反應物在室溫下攪拌5小時且接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc中，用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由HPLC (Xbridge C18管柱，5 μm矽膠，19 mm直徑，100 mm長度，20 mL/min)經6分鐘用含50至80%乙腈的含有0.2% $NH_4OH$ (pH 10)之水溶離而純化。合併產物溶離份且在減壓下濃縮，獲得呈白色發泡體狀之3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-

氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺(183 mg，60%)。1H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃): 1.07 (3H, d), 1.53 - 1.79 (3H, m), 2.52 - 2.60 (2H, m), 2.62 - 2.89 (4H, m), 3.03 - 3.36 (3H, m), 3.75 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.38 - 4.74 (4H, m), 4.42 (2H, dt), 5.36 (1H, s), 6.13 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 6.94 (3H, s), 7.16 - 7.23 (1H, m), 7.43 (1H, d), 10.50 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 500。

如下製備用作起始物質之(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯：

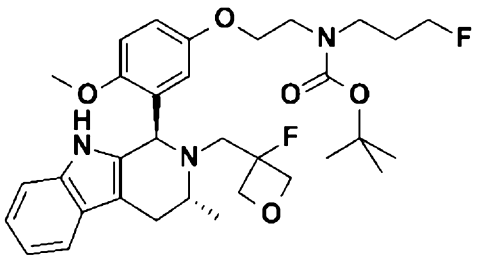
**製備(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




將(R)-N-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(346 mg，1.32 mmol；根據實例1之程序製備)及5-溴-2-甲氧基苯甲醛(265 mg，1.23 mmol)溶解於甲苯(6.0 mL)中。添加乙酸(0.67 mL)，且將反應物在80℃下加熱18小時。反應物接著用EtOAc稀釋且經$NaHCO_3$飽和水溶液中和。分離各層，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/己烷)純化。含有所需產物之溶離份經合併且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色泡沫狀之(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-

吡啶并[3,4-b]吲哚(513 mg，91%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃): 1.09 (3H, d), 2.52 - 2.61 (1H, m) 2.62 - 2.88 (2H, m), 3.06 - 3.29 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.34 - 4.79 (4H, m), 5.38 (1H, s), 6.61 (1H, d), 6.94 - 7.09 (3H, m), 7.19 - 7.27 (1H, m), 7.39 - 7.51 (2H, m), 10.56 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 459。

**製備(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

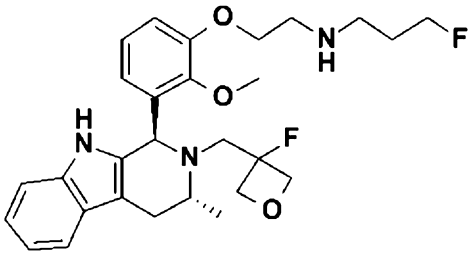


將(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(250 mg，0.54 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(181 mg，0.82 mmol)及碳酸銫(355 mg，1.09 mmol)懸浮於25 mL烘乾的梨形燒瓶中之甲苯(3 mL)中。懸浮液經脫氣(抽空且用氮氣回填)，且接著添加RockPhos第3代預催化劑(18 mg，0.02 mmol)。反應物裝有冷凝器且在90℃下加熱3小時。用水稀釋混合物且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/己烷)純化。合併含有所需產物之溶離份且在減壓下濃縮，得到呈黃色發泡體狀之(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(220 mg，67%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃): 1.08 (3H, d)

1.17 - 1.39 (9H, m), 1.61 - 1.86 (2H, m), 2.53 - 2.63 (1H, m), 2.65 - 2.90 (2H, m), 3.06 - 3.30 (4H, m), 3.32 - 3.45 (2H, m), 3.75 - 3.90 (5H, m), 4.31 (2H, dt), 4.42 - 4.76 (4H, m), 5.37 (1H, s), 6.13 (1H, d), 6.72 - 6.91 (1H, m), 6.91 - 7.10 (3H, m), 7.13 - 7.28 (1H, m), 7.44 (1H, d), 10.50 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 600。

**實例5**

**3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺**

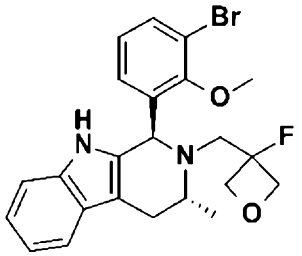


將(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(168 mg，0.28 mmol)溶解於DCM (2.5 mL)中且逐滴地用TFA (0.22 mL，2.8 mmol)處理。在室溫下攪拌反應物2小時，且隨後在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc中，用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物藉由逆相HPLC (Xbridge C18管柱，5 μm矽膠，19 mm直徑，100 mm長度，20 mL/min)純化，經6分鐘用含50至80%乙腈的含有0.2% $NH_4OH$的水(pH 10)溶離。合併產物溶離份且在減壓下濃縮，獲得呈白色發泡體狀之3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺(63 mg，45%)。$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃): 1.08 (3H, d), 1.67 - 1.92 (3H, m), 2.52 -

2.63 (1H, m), 2.63 - 2.88 (4H, m), 2.91 - 2.99 (2H, br m), 3.07 - 3.35 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.97 - 4.12 (2H, m), 4.30 - 4.70 (6H, m), 5.32 (1H, s), 6.21 (1H, dd), 6.86 (1H, t), 6.91 - 7.07 (3H, m), 7.17 - 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, d), 10.50 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 500。

如下製備用作起始物質之(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯：

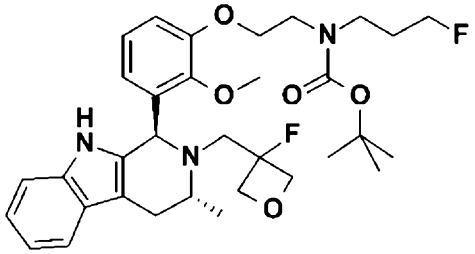
**製備(1R,3R)-1-(3-溴-2-甲氧基苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




將(R)-N-((3-氟oxetan-3-基)甲基)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(345 mg，1.32 mmol)及3-溴-2-甲氧基苯甲醛(29 7mg，1.38 mmol)溶解於甲苯(6 mL)中且用AcOH (0.67 mL)處理。將反應物在80℃下加熱18小時且接著用乙酸乙酯稀釋。用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌混合物，分離各層，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/己烷)純化。含有所需產物之溶離份經合併且在減壓下濃縮，得到呈黃色發泡體狀之(1R,3R)-1-(3-溴-2-甲氧基苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(438 mg，73%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃): 1.11 (3 H, d) 2.53 - 2.66 (1 H, m) 2.70 - 2.93 (2 H, m) 3.16 - 3.35 (2 H, m) 3.91 (3 H, s) 4.33 - 4.75 (4 H, m) 5.36 (1 H, s) 6.63 (1 H, dd) 6.89 - 7.09 (3 H, m)

7.20 - 7.28 (1 H, m) 7.46 (1 H, d) 7.56 (1 H, dd) 10.59 (1 H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 459。

**製備(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

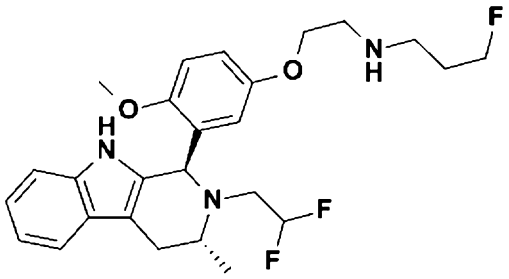


將(1R,3R)-1-(3-溴-2-甲氧基苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(240 mg，0.52 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(173 mg，0.78 mmol；根據實例1之程序製備)及碳酸銫(340 mg，1.04 mmol)懸浮於25 mL烘乾的梨形燒瓶中之甲苯(3 mL)中。懸浮液經脫氣(抽空且用氮氣回填)且接著用RockPhos第3代預催化劑(18 mg，0.02 mmol)處理。反應燒瓶裝有冷凝器且在90℃下加熱3小時。混合物接著用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/己烷)純化。合併含有所需產物之溶離份且在減壓下濃縮，得到呈黃色發泡體狀之(2-(3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(168 mg，54%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27℃): 1.09 (3H, d), 1.41 (9H, s), 1.80 - 1.99 (2H, m), 2.53 - 2.65 (1H, m), 2.66 - 2.90 (2H, m), 3.10 - 3.36 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.53 - 3.70 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 - 4.20 (2H, br m), 4.31 - 4.72 (6H, m), 5.33 (1H, s),

6.23 (1H, dd), 6.86 (1H, t), 6.92 - 7.09 (3H, m), 7.17 - 7.28 (1H, m), 7.39 - 7.49 (1H, m), 10.52 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 600。

**實例6**

**N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺**

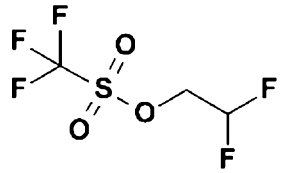


將2,2,2-三氟乙酸(0.5 mL，0.13 mmol)添加至(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(76 mg，0.13 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物16小時。在真空下濃縮反應物，再溶解於MeOH中且施用於預潤濕(MeOH) SCX-2濾筒。用MeOH (50 mL)洗滌濾筒且產物用含1 M $NH_3$之MeOH溶液(30 mL)溶離。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化所得殘餘物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色油狀之N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺(5.0 mg，8%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.16 (3H, d), 1.77 - 1.91 (2H, m), 2.55 - 2.64 (2H, m), 2.69 - 2.8 (3H, m), 2.88 (2H, dd), 2.92 - 2.98 (1H, m), 2.98 - 3.09 (1H, m), 3.45 - 3.53 (1H, m), 3.89 (2H, t), 3.92 (3H, s), 4.44 (1H, t), 4.53 (1H, t), 5.29 (1H, s), 5.86 (1H, tdd), 6.67 (1H, d), 6.78 (1H,

dd), 6.89 (1H, d), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.23 (1H, ddd), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.69 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 476。

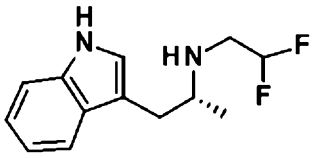
如下製備用作起始物質之(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯：

**製備三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯**



在-10℃ (鹽/冰浴)下向2,2-二氟乙-1-醇(1.75 g，21.3 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐(3.97 ml，23.5 mmol)。接著添加二甲基吡啶(2.98 ml，25.6 mmol)，且在-10℃下攪拌反應物1小時。接著用水淬滅反應物，且分離各層。用水洗滌有機層且接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈無色液體之三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(3.10 g，67.9%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 4.57 (2H, td), 6.03 (1H, tt)。

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

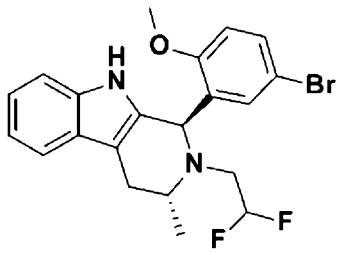


將(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(5 g，28.69 mmol)添加至三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(7.07 g，33.00 mmol)及DIPEA (7.44 mL，43.04 mmol)於氯仿(100 mL)中之溶液中且在60℃下攪拌反應物16小時。使反應混合物冷卻且在真空中濃縮。藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40% EtOAc/庚烷)純化粗產物，獲得呈黃色油狀之(R)-N-(2,2-二氟乙基)-1-(1H-吲哚-3-

基)丙-2-胺(4.22 g，62%)。

$^1$H NMR (500 MHz, CDCl3, 27 ℃): 1.12 (3H, d), 2.73 - 3.17 (5H, m), 3.47 (1H, s), 5.77 (1H, tt), 7.01 (1H, d), 7.06 - 7.17 (1H, m), 7.17 - 7.23 (1H, m), 7.3 - 7.42 (1H, m), 7.59 (1H, d), 8.11 (1H, s)。 m/z: ES-[M-H]- 237。

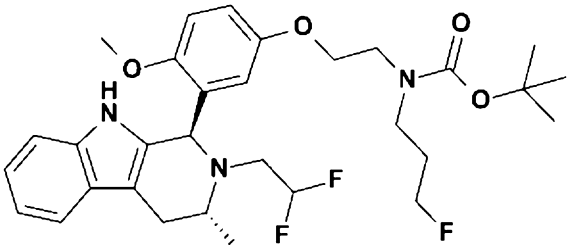
**製備(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




將乙酸(1.23 mL)添加至(R)-N-(2,2-二氟乙基)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(730 mg，3.06 mmol)及5-溴-2-甲氧基苯甲醛(659 mg，3.06 mmol)於甲苯(11 mL)中之攪拌溶液中。所得混合物在90℃下加熱16小時。將反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，再溶解於MeOH中且施用於預潤濕(MeOH) SCX-2濾筒。用MeOH (50 mL)洗滌濾筒且產物用含1 M $NH_3$之MeOH溶液(50 mL)溶離。在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至20% EtOAc/庚烷)純化。合併產物溶離份且在減壓下濃縮，獲得呈白色固體狀之(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(429 mg，32%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃): 1.13 (3H, d), 2.56 (1H, ddd), 2.61 - 2.75 (1H, m), 2.89 (1H, ddd), 3.02 (1H, qd), 3.33 - 3.47 (1H, m), 3.90 (3H, s), 5.25 (1H, s), 5.88 (1H, tdd), 6.81 (1H, d), 7.05 - 7.15 (3H, m), 7.16 - 7.22 (1H, m), 7.33 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.57 (1H, s)。 m/z:

ES- [M-H]- 433。

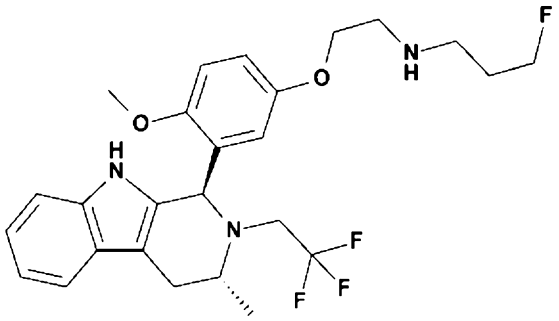
**製備(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**



將RockPhos Pd G3 (11.6 mg，0.01 mmol)添加至(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(120 mg，0.28 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(122 mg，0.55 mmol)及碳酸銫(225 mg，0.69 mmol)於無水甲苯(2.76 mL)中之脫氣懸浮液中且將反應物加熱至90℃後維持1小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(5 mL)淬滅，用EtOAc (5 mL)稀釋且分離各層。用EtOAc (3×5 mL)萃取水層且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色膠狀之(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(82 mg，52%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.15 (3H, d), 1.38 (9H, s), 1.79 - 1.99 (2H, m), 2.58 (1H, dd), 2.65 - 2.82 (1H, m), 2.89 - 3.11 (2H, m), 3.32 (2H, t), 3.4 - 3.53 (3H, m), 3.84 - 3.95 (5H, m), 4.22 - 4.50 (2H, m), 5.27 (1H, s), 5.70 - 6.01 (1H, m), 6.66 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 7.09 (2H, pd), 7.20 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.80 (1H, s)。 m/z: ES- [M-H]- 574

**實例7**

**3-氟-N-(2-(4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺**

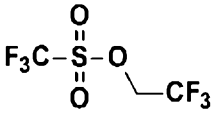


向(3-氟丙基)(2-(4-甲氧基-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(62 mg，0.10 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL，0.10 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。在真空下濃縮反應物，再溶解於MeOH中且施用於預潤濕(MeOH) SCX-2濾筒(5 g)。用MeOH (50 mL)洗滌濾筒且產物用含1 M $NH_3$之MeOH溶液(30 mL)溶離。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化所得殘餘物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色油狀之3-氟-N-(2-(4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺(17 mg，33%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.18 (3H, d), 1.77 - 1.89 (2H, m), 2.60 (1H, ddd), 2.73 (2H, t), 2.86 - 2.9 (2H, m), 2.92 - 3.02 (2H, m), 3.24 (1H, dq), 3.61 (1H, td), 3.90 (6H, m), 4.48 (2H, dt), 5.36 (1H, s), 6.76 - 6.81 (2H, m), 6.87 - 6.92 (1H, m), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.22 (1H, ddd), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.83 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 494。

如下製備用作起始物質之(3-氟丙基)(2-(4-甲氧基-3-((1R,3R)-3-甲基

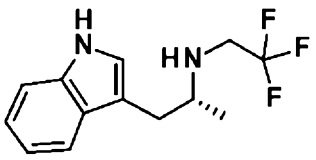
-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯：

**製備三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯**



在-10℃下，歷經5分鐘，經由注射器將三氟甲磺酸酐(3.14 mL，18.6 mmol)逐滴添加至2,2,2-三氟乙-1-醇(1.23 mL，16.9 mmol)及2,6-二甲基吡啶(2.36 mL，20.3 mmol)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中。在2小時之後，依次用HCl水溶液(1 N；2×30 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)洗滌反應物。有機層隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈紅色油狀之三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.92 g，23%)。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 4.69 (2H, q)。

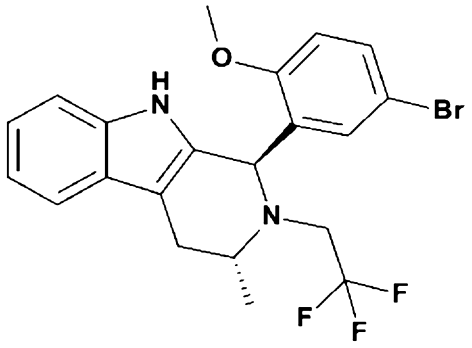
**製備(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺**



將三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(1.91 g，13.29 mmol)添加至(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(2.32 g，13.29 mmol)及DIPEA (3.44 ml，19.93 mmol)於1,4-二噁烷(30 ml)中之溶液中且將反應物在85℃下攪拌4小時。使反應混合物冷卻且在真空中濃縮。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色油狀之(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺(2.81 g，83%)。

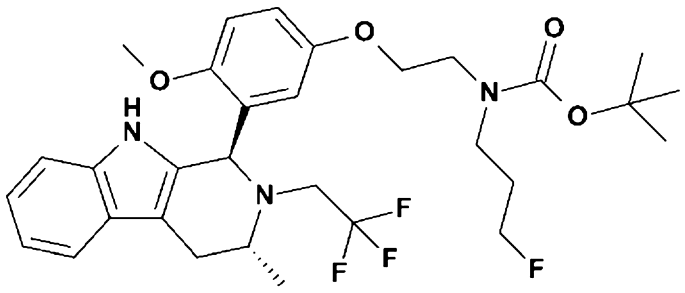
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃): 1.14 (3H, d), 2.81 - 2.88 (2H, m), 3.11 - 3.22 (3H, m), 7.06 (1H, d), 7.12 (1H, ddd), 7.21 (1H, ddd), 7.37 (1H, dt), 7.60 (1H, ddd), 8.01 (1H, s)。 m/z: ES- [M-H]- 255。

**製備(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-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**



將乙酸(1.06 mL)添加至(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺(680 mg，2.65 mmol)及5-溴-2-甲氧基苯甲醛(571 mg，2.65 mmol)於甲苯(9.55 mL)中之攪拌溶液中。所得混合物在90℃下加熱16小時。在真空下濃縮反應物，再溶解於MeOH中且施用於預潤濕(MeOH) SCX-2濾筒(5 g)。用MeOH (50 mL)洗滌濾筒且產物用含1 M $NH_3$之MeOH溶液(50 mL)溶離。在真空下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至20% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色膠狀之(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-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(681 mg，57%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.17 (3H, d), 2.58 (1H, ddd), 2.82 - 3.01 (2H, m), 3.23 (1H, dq), 3.52 (1H, td), 3.92 (3H, s), 5.36 (1H, s), 6.83 (1H, d), 7.07 - 7.17 (3H, m), 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.34 (1H, dd), 7.49 - 7.55 (1H, m), 7.68 (1H, s)。m/z: ES- [M+H]+ 453

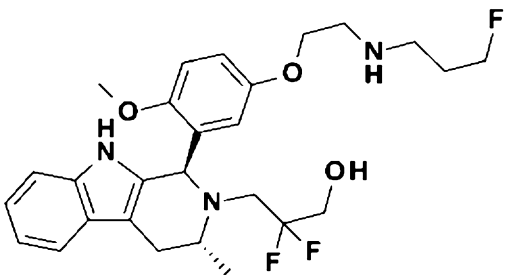
**製備(3-氟丙基)(2-(4-甲氧基-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**



將RockPhos Pd G3 (11.57 mg，0.01 mmol)添加至(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-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(125 mg，0.28 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(122 mg，0.55 mmol)及碳酸銫(225 mg，0.69 mmol)於甲苯(2.76 mL)中之脫氣懸浮液中且將反應物加熱至90℃後維持1小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(5 mL)淬滅，用EtOAc (5 mL)稀釋且分離各層。水層用EtOAc (3×5 mL)萃取，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色油狀之(3-氟丙基)(2-(4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(69.0 mg，42%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.19 (3H, d), 1.40 (9H, s), 1.81 - 1.99 (2H, m), 2.61 (1H, dd), 2.89 - 3.07 (2H, m), 3.24 (1H, dq), 3.32 - 3.39 (2H, m), 3.41 - 3.57 (2H, m), 3.63 (1H, h), 3.85 - 3.97 (5H, m), 4.39 (2H, d), 5.35 (1H, s), 6.72 - 6.83 (2H, m), 6.90 (1H, d), 7.04 - 7.16 (2H, m), 7.2 - 7.24 (1H, m), 7.46 - 7.55 (1H, m), 7.83 (1H, s)。 m/z: ES- [M-H]- 592。

**實例8**

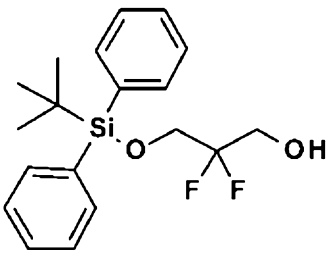
**2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇**



向(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羥丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(152 mg，0.25 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL，0.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。在真空下濃縮反應物，再溶解於MeOH中且施用於預潤濕(MeOH) SCX-2濾筒。用MeOH (50 mL)洗滌濾筒且產物用含1 M $NH_3$之MeOH溶液(50 mL)溶離。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化所得殘餘物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色油狀之2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇(62 mg，49%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.18 (3H, d), 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.58 - 2.67 (1H, m), 2.70 (2H, t), 2.79 - 3 (4H, m), 3.08 - 3.23 (1H, m), 3.57 - 3.81 (3H, m), 3.82 - 3.91 (6H, m), 4.04 (1H, s), 4.41 (1H, t), 4.50 (1H, t), 5.35 (1H, s), 6.60 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.15 - 7.22 (1H, m), 7.45 - 7.58 (1H, m), 7.87 (1H, s)。m/z: ES+ [M+H]+ 506。

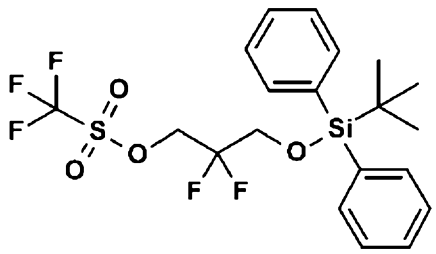
如下製備用作起始物質之(2-(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羥丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯：

**製備3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙-1-醇**



在0℃下，將含NaH之礦物油(60 wt%；343 mg，8.58 mmol)一次性添加至2,2-二氟丙烷-1,3-二醇(874 mg，7.80 mmol)於THF (32 mL)中之攪拌溶液中。使反應物升溫至室溫，且在室溫下攪拌2小時。再將反應混合物冷卻至0℃，且經由注射器逐滴添加第三丁基二苯基氯矽烷(2.0 mL，7.8 mmol)。使反應混合物經1小時升溫至室溫且隨後用水淬滅並用EtOAc萃取。有機層用$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析用等度5%乙酸乙酯/己烷溶離純化，得到呈無色油狀之3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙-1-醇 (1.94，71%)。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.03 - 1.14 (9H, s), 3.87 - 3.93 (4H, m), 7.37 - 7.44 (6H, m), 7.64 - 7.66 (4H, m)。

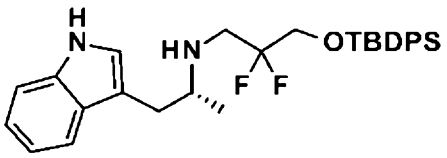
**製備三氟甲磺酸3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙酯**



將3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙-1-醇(1.94 g，5.55 mmol)及2,6-二甲基吡啶(1.94 ml，16.6 mmol)於DCM (18 ml)中之溶液冷卻至-10℃(鹽/冰浴)。經10分鐘逐滴緩慢添加三氟甲磺酸酐(1.88 ml，

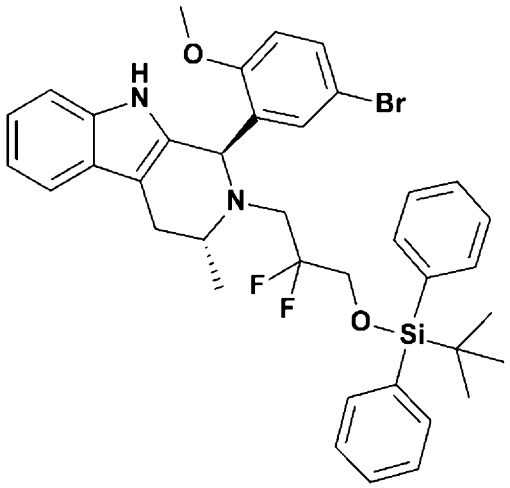
11.1 mmol)。反應物在此等條件下維持2小時。反應物隨後用水、HCl水溶液(1 N，100 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈紅色油狀之三氟甲磺酸3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙酯(2.68 g，100%)。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃): 1.03 - 1.14 (9H, s), 3.90 (2H, t), 4.76 (2H, t), 7.39 - 7.56 (6H, m), 7.59 - 7.75 (4H, m)。

**製備(R)-N-(1-(1H-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**




將三氟甲磺酸3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二氟丙酯(481 mg，1.00 mmol)添加至(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(174 mg，1.00 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液中，隨後添加DIPEA (0.244 mL，1.40 mmol)。在85℃下攪拌反應物5小時。將反應物倒入DCM及飽和碳酸氫鈉水溶液之混合物中。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至35%乙酸乙酯/己烷)純化，產生(R)-N-(1-(1H-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(465 mg，92%)。m/z: ES+ [M+H]+ 507。

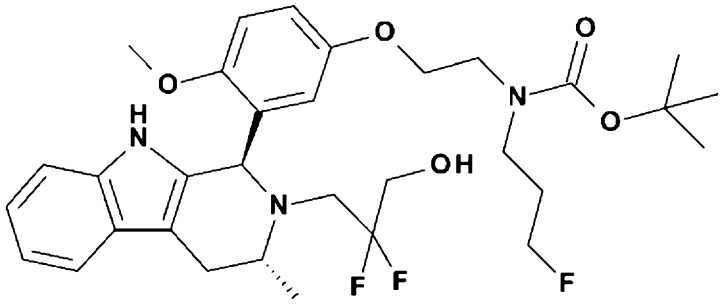
**製備(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




將乙酸(545 μL)添加至(R)-N-(1-(1H-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(690 mg，1.36 mmol)及5-溴-2-甲氧基苯甲醛(293 mg，1.36 mmol)於甲苯(4.90 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物加熱至90℃後維持16小時。將反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮，再溶解於MeOH中且施用於預潤濕(MeOH) SCX-2濾筒。用MeOH (50 mL)洗滌濾筒且產物用含1 M $NH_3$之MeOH溶液(50 mL)溶離。在真空下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈白色固體狀之(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(395 mg，41%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 0.96 (9H, s), 1.12 (3H, d), 2.50 (1H, ddd), 2.67 - 2.79 (2H, m), 3.16 (1H, ddd), 3.38 - 3.47 (1H, m), 3.61 - 3.71 (4H, m), 3.96 (1H, dt), 5.33 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.99 - 7.07 (2H, m), 7.08 (1H, d), 7.14 (1H, dt), 7.25 (5H, tt), 7.29 - 7.35 (2H, m), 7.4 - 7.46 (1H, m), 7.52 - 7.59 (4H, m), 7.73 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 703。

**製備(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羥丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶**

**并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

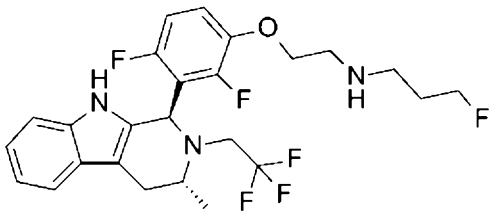


將RockPhos Pd G3 (22.66 mg，0.03 mmol)添加至(1R,3R)-1-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(380 mg，0.54 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(239 mg，1.08 mmol)及碳酸銫(440 mg，1.35 mmol)於甲苯(5.4 mL)中之脫氣懸浮液中且將反應物加熱至90℃後維持1小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(5 mL)淬滅，用EtOAc (5 mL)稀釋且分離各層。水層用EtOAc (3×5 mL)萃取，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。添加1.0 M TBAF於THF (10 mL)中之溶液且將其攪拌30分鐘。反應混合物用水(10 mL)淬滅，用EtOAc (10 mL)稀釋且分離各層。水層用EtOAc (3×10 mL)萃取，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色油狀之(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羥丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(160 mg，49%)。$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃): 1.21 (3H, d), 1.39 (9H, s), 1.8 - 1.99 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.86 - 3.03 (2H, m), 3.12 - 3.25 (1H, m), 3.3 - 3.37 (2H, m), 3.42 - 3.57 (2H, m), 3.62 - 3.83 (4H, m), 3.84 - 4.03 (5H, m), 4.34 (1H, s), 4.44 (1H, s), 5.35 (1H, s), 6.62

(1H, d), 6.81 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.07 - 7.17 (2H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.5 - 7.54 (1H, m), 7.68 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 606。

**實例9**

**製備N-(2-(2,4-二氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺**

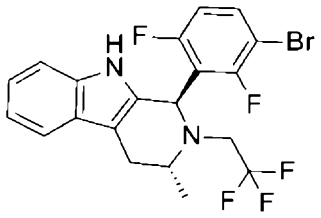


將(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.30 g，0.50 mmol)於甲酸(4 mL，104 mmol)中之溶液在室溫下攪拌24小時且接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷中且用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10%甲醇/二氯甲烷)純化。合併產物溶離份且在減壓下濃縮，獲得黃色發泡固體(131 mg)。材料藉由製備型SFC(管柱：CHIRALPAK IG，5 μm，21.2 mm直徑，250 mm長度，5 mL/min流動速率)進一步純化，用含等度20%甲醇(含有0.2% $NH_4OH$)之$CO_2$溶離，得到呈淡黃色固體狀之N-(2-(2,4-二氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺(0.080 g，32%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.13 (3H, d), 1.67 - 1.84 (3H, m), 2.57 - 2.70 (3H, m), 2.74 - 2.79 (3H, m), 2.92 - 3.11 (1H, m), 3.35 - 3.67 (2H, m), 4.03 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.31 (1H, s), 6.93 - 7.05 (3H, m), 7.14 - 7.23 (2H, m), 7.42 (1H, d), 10.64

(1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 500。

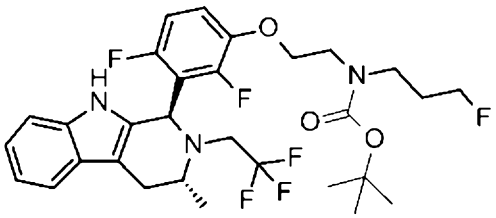
下文描述用於製備起始物質(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯之程序。

**製備(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-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**



將(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺(0.50 g，1.95 mmol)及3-溴-2,6-二氟苯甲醛(0.453 g，2.05 mmol)於甲苯(10 mL)及乙酸(1 mL)中之混合物在100℃下攪拌5小時。接著使反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。所得殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色泡沫固體狀之(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-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(0.85 g，95%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.13 (3H, d), 2.65 (1H, dd), 2.88 (1H, br dd), 2.93 - 3.12 (1H, m), 3.35 - 3.47 (1H, m), 3.47 - 3.67 (1H, m), 5.35 (1H, s), 6.92 - 7.15 (3H, m), 7.22 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.68 - 7.78 (1H, m), 10.66 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 459。

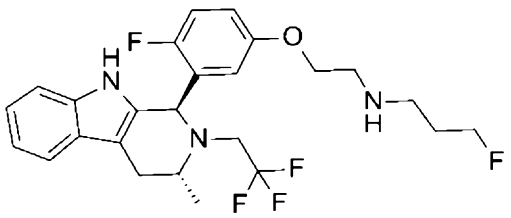
**製備(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**



將(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-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(0.30 g，0.65 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.289 g，1.31 mmol)、RockPhos第3代預催化劑(0.027 g，0.03 mmol)及碳酸銫(0.532 g，1.63 mmol)之混合物抽空且用氮氣(3×)回填。添加甲苯(3.5 mL)，且將混合物再次抽空且用氮氣(2×)回填。在90℃下攪拌所得懸浮液2.3小時且接著冷卻至室溫。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色發泡體狀之(2-(2,4-二氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.30 g，77%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.03 - 1.19 (3H, d), 1.34 - 1.40 (9H, m), 1.71 - 1.97 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.70 - 3.13 (2H, m), 3.36 - 3.63 (4H, m), 4.09 (2H, br t), 4.41 (2H, dt), 5.31 (1H, s), 6.88 - 7.08 (3H, m), 7.13 - 7.31 (2H, m), 7.42 (1H, d), 10.63 (1H, s)。(兩個氫多重峰經水峰遮蔽)。m/z: ES+ [M+H]+ 600。

**實例10**

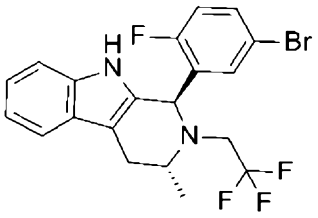
**製備3-氟-N-(2-(4-氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺**



將(2-(4-氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.59 g，1.01 mmol)於甲酸(4 mL，104 mmol)中之溶液在室溫下攪拌24小時且接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷中且用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10%甲醇/二氯甲烷)純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得淡黃色發泡固體(425 mg)。此物質藉由製備型SFC (管柱：CHIRALPAK IG，5 μm，21.2 mm直徑，250 mm長度，4 mL/min流動速率)進一步純化，用含等度15%甲醇(含有0.2% $NH_4OH$)之$CO_2$溶離，得到呈淡黃色固體狀之3-氟-N-(2-(4-氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺(0.35 g，71%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.53 - 1.83 (3H, m), 2.56 - 2.83 (4H, m), 2.88 - 3.13 (1H, m), 3.14 - 3.30 (1H, m), 3.44 - 3.61 (1H, m), 3.81 (2H, br t), 4.42 (2H, dt), 5.28 (1H, s), 6.16 (1H, dd), 6.91 (1H, dt), 6.96 - 7.04 (1H, m), 7.07 (1H, td), 7.17 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.47 (1H, d), 10.70 (1H, s)。(兩個氫多重峰經DMSO遮蔽)。m/z: ES+, [M + H] 482。

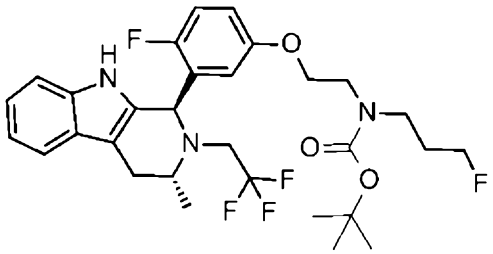
下文描述用於製備起始物質(2-(4-氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯之程序。

**製備(1R,3R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-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**



將(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺(0.30 g，1.17 mmol)及5-溴-2-氟苯甲醛(0.250 g，1.23 mmol)於甲苯(6 mL)及乙酸(0.67 mL)中之混合物在100℃下攪拌5小時。使反應物冷卻至室溫且接著在減壓下濃縮。所得殘餘物用碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色泡沫固體狀之(1R,3R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-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(0.51 g，99%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 2.60 (1H, dd), 2.77 (1H, dd), 3.97 - 3.08 (1H, m), 3.13 - 3.28 (1H, m), 3.40 - 3.69 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 6.97 - 7.04 (1H, m), 7.09 (1H, td), 7.29 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.57 (1H, ddd), 10.71 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 441。

**製備(2-(4-氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

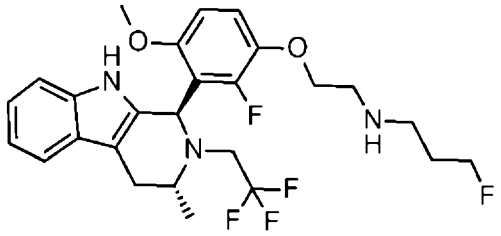


將含有(1R,3R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(0.510 g，1.16 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.511 g，2.31 mmol)、RockPhos第3代預催化

劑(48 mg，0.060 mmol)及碳酸銫(0.941 g，2.89 mmol)之混合物的燒瓶抽空且用氮氣(3×)回填。添加甲苯(6 mL)，且將反應燒瓶再次抽空且用氮氣(2×)回填。在90℃下攪拌所得懸浮液2.3小時且接著使其冷卻至室溫。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色多泡固體狀之(2-(4-氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.595 g，89%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.16 - 1.42 (9H, m), 1.60 - 1.90 (2H, m), 2.57 - 2.82 (1H, m), 3.01 (1H, br dd), 3.19 (2H, t), 3.22 - 3.28 (1H, m ), 3.34 - 3.64 (3H, m), 3.87 (2H, br t), 4.32 (2H, dt), 5.28 (1H, s), 6.14 (1H, dd), 6.86 - 6.96 (1H, br m), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.06 (1H, td), 7.17 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.47 (1H, d), 10.67 (1H, s)。m/z: ES+ [M+H]+ 582。

**實例11**

**製備3-氟-N-(2-(2-氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺**

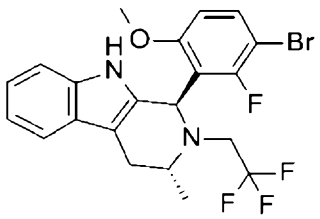


將(2-(2-氟-4-甲氧基-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.21 g，0.34 mmol)於甲酸(4.0 mL，104 mmol)中之溶液在室溫下攪拌20小時且接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷中且用碳

酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10%甲醇/二氯甲烷)純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得淡黃色發泡固體(120 mg)。此固體藉由製備型SFC ((S,S) Whelk-O1管柱，5 μm，21.2 mm直徑，250 mm長度，4.0 mL/min流動速率)進一步純化，用含等度25%甲醇(含有0.2% $NH_4OH$)之$CO_2$溶離，得到呈淡黃色固體狀之3-氟-N-(2-(2-氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺(0.10 g，57%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.61 - 1.81 (3H, m), 2.54 - 2.67 (3H, m), 2.76 (2H, br t) 2.86 - 3.03 (2H, m), 3.35 - 3.52 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.85 - 3.98 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.41 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.96 (2H, 五重峰), 7.11 (1H, t), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 10.45 (1H, s)。m/z: ES+ [M+H]+ 512。

下文描述用於製備起始物質(2-(2-氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯之程序。

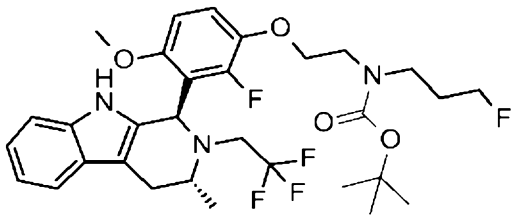
**製備(1R,3R)-1-(3-溴-2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




將(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺(0.20 g，0.78 mmol)及3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲醛(0.191 g，0.820 mmol)於甲苯(4 mL)及乙酸(0.44 mL)中之混合物在100℃下攪拌5小時。接著使反應物冷卻至

室溫且在減壓下濃縮。所得殘餘物用碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色泡沫固體狀之(1R,3R)-1-(3-溴-2-氟-6-甲氧基苯基)-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(0.32 g，87%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 2.62 (1H, dd), 2.72 - 2.99 (2H, m), 3.38 - 3.57 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.92 - 7.03 (3H, m), 7.15 - 7.23 (1H, m), 7.37 - 7.44 (1H, m), 7.64 (1H, dd), 10.48 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 471。

**製備(2-(2-氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

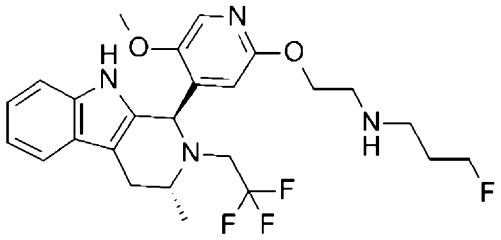


將含有(1R,3R)-1-(3-溴-2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(0.32 g，0.68 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.225 g，1.02 mmol)、RockPhos第3代預催化劑(28 mg，0.030 mmol)及碳酸銫(0.553 g，1.70 mmol)之混合物的燒瓶抽空且用氮氣(3×)回填。添加甲苯(3.5 mL)，且將燒瓶再次抽空且用氮氣(2×)回填。在90℃下攪拌所得懸浮液2.3小時且接著使其冷卻至室溫。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色發泡固體狀之(2-(2-氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.22 g，52%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.34 (9H, br s), 1.63 - 1.96 (3H, m), 2.54 - 2.69 (1H, m), 2.87 - 2.97 (1H, m), 3.18 - 3.28 (2H, m), 3.46 - 3.49 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.89 - 4.03 (2H, m), 4.35 (2H, dt), 5.41 (1H, br d), 6.82 (1H, dd), 6.96 (2H, 五重峰), 7.12 (1H, t), 7.18 (1H, dd), 7.37 - 7.41 (1H, m), 10.43 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 612。

**實例12**

**製備3-氟-N-(2-((5-甲氧基-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺**

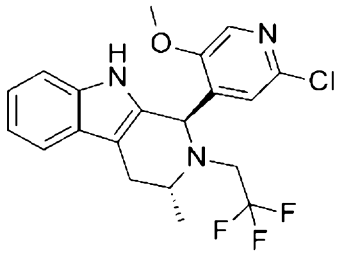


將三氟乙酸(0.96 mL，12 mmol)添加至(3-氟丙基)(2-((5-甲氧基-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(370 mg，0.62 mmol)於DCM (5.2 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物16小時。小心地添加$NaHCO_3$飽和水溶液(25 mL)，且一旦添加完成便用DCM (3×50 mL)萃取混合物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。所得殘餘物藉由製備型SFC (管柱：(S,S) Whelk-O1，5 μm，21.2 mm直徑，250 mm長度，70 mL/min流動速率)純化，用含等度25%甲醇 (含有0.2% $NH_4OH$)之$CO_2$溶離。在減壓下濃縮產物溶離份，得到呈黃色多泡固體狀之3-氟-N-(2-((5-甲氧基-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺(109 mg，35%)。1H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.64 - 1.79 (3H, m), 2.52 - 2.64 (3H, m), 2.71 - 2.78 (3H, m), 2.93 - 3.08 (1H, m), 3.22 - 3.28 (1H, m), 3.44 - 3.60 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.13 (2H, br t), 4.43 (2H, dt), 5.31 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.96 - 7.03 (1H, m), 7.03 - 7.10 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7. 92 (1H, s), 10.61 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 495。

下文描述起始物質(3-氟丙基)(2-((5-甲氧基-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯之製備。

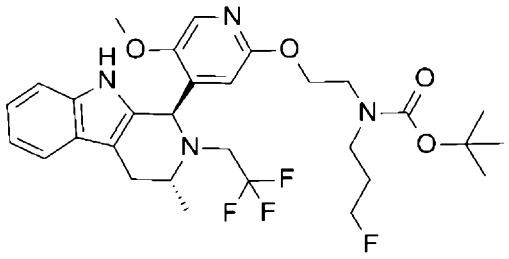
**製備(1R,3R)-1-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




將乙酸(1.33 mL)添加至(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙-2-胺(855 mg，3.34 mmol)及2-氯-5-甲氧基異菸醛(572 mg，3.34 mmol)於甲苯(11.6 mL)中之攪拌溶液中。所得混合物在90℃下加熱5小時。接著在真空下濃縮反應物，且將所得殘餘物再溶解於二氯甲烷中。此溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，且接著經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析純化，用0至75%乙酸乙酯/己烷溶離。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈無色膠狀之(1R,3R)-1-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-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(1.28 g，97%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 2.60 (1H, dd), 2.80 (1H, dd), 2.90 - 3.08 (1H, m), 3.19 - 3.28 (1H, m), 3.38 - 3.63 (1H, m), 3.99 (3H, s), 5.33 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.97 - 7.04 (1H, m) 7.05 - 7.11 (1H, m), 7.24 - 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d), 8.27 (1H, s), 10.59 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 410。

**製備(3-氟丙基)(2-((5-甲氧基-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**

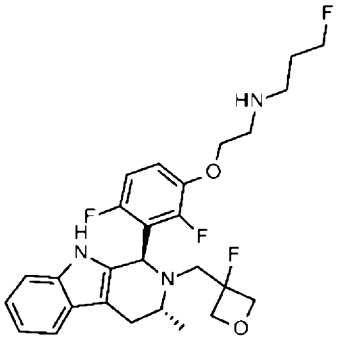


將RockPhos第3代預催化劑(64.6 mg，0.08 mmol)添加至(1R,3R)-1-(2-溴-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(350 mg，0.77 mmol)及碳酸銫(628 mg，1.93 mmol)於甲苯(7.7 mL)中之脫氣懸浮液中且將反應物在90℃下加熱16小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且用水(15 mL)淬滅。用EtOAc (15 mL)稀釋混合物，且分離各層。用EtOAc (3×15 mL)萃取水層，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/己烷)純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈無色油狀之(3-氟丙基)(2-((5-甲氧基-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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(370 mg，81%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃): 1.09 (3H, d), 1.14 - 1.35 (9H, m), 1.67 - 1.85 (2H, m), 2.54 - 2.61 (1H, m),

2.69 - 2.76 (1H, m), 2.96 - 3.04 (1H, m), 3.17 - 3.29 (3H, m), 3.35 - 3.57 (3H, m), 3.90 (3H, s), 4.09 - 4.25 (2H, m), 4.33 (2H, dt), 5.31 (1H, s), 5.90 (1H , s), 6.93 - 7.09 (2H, m), 7.22 - 7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.91 (1H, s), 10.58 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 595。

**實例13**

**製備N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺**

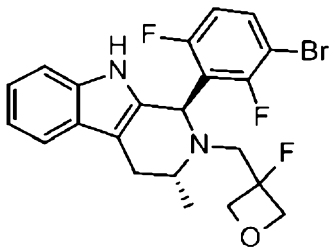


將甲酸(5 mL)添加至(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.15 g，0.25 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時，且隨後在減壓下濃縮。所得殘餘物經由離子交換層析法，使用SCX-2濾筒純化且用含氨之甲醇(3 N)溶離。合併產物溶離份且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度5至10% MeOH/DCM)進一步純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈白色固體狀之N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺(84 mg，67%)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.65 - 1.83 (2H, m), 2.58 - 2.65 (3H, m), 2.70 - 2.88 (4H, m), 3.17 - 3.27 (1H, m), 3.33 - 3.42 (1H, m), 4.01 (2H, t), 4.27 (1H, dd), 4.40 (1H, t), 4.42 - 4.60 (4H, m), 5.27

(1H, s), 6.87 - 7.03 (3H, m), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.40 (1H, d), 10.60 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 506。

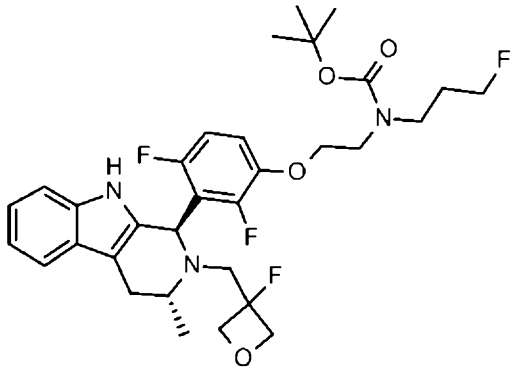
下文描述用於製備起始物質(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯之程序。

**製備(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**



將3-溴-2,6-二氟苯甲醛(0.973 g，4.40 mmol)添加至(R)-N-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(1.1 g，4.2 mmol)於甲苯(18 mL)及乙酸(2 mL)中之溶液中，且將反應物在80℃下加熱18小時。接著在減壓下濃縮反應物，且將所得殘餘物溶解於EtOAc中且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度5至50% EtOAc/己烷)純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈白色固體狀之(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(1.4 g，72%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.11 (3H, d), 2.59 (1H, dd), 2.71 - 2.85 (2H, m), 3.20 - 3.29 (1H, m), 3.32 - 3.39 (1H, m), 4.28 (1H, dd), 4.44 - 4.61 (3H, m), 5.30 (1H, s), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.04 (1H, m), 7.05 - 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.74 (1H, td), 10.64 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 465。

**製備(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

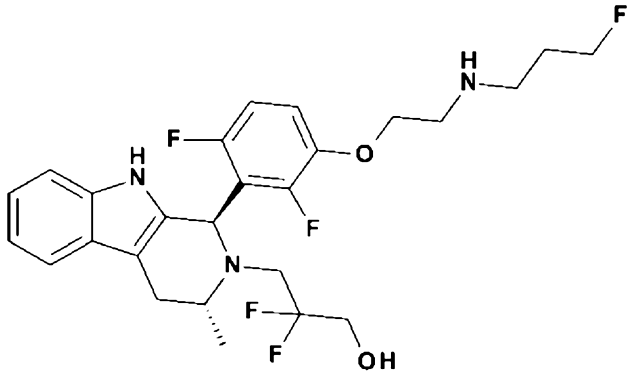


將甲苯(4.5 mL)添加至(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(0.25 g，0.54 mmol)及(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.238 g，1.07 mmol)之混合物中。將反應燒瓶抽真空且用氮氣回填。添加碳酸銫(0.438 g，1.34 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(0.046 g，0.05 mmol)，且使反應混合物再次經受真空且接著用氮氣回填。在100℃下加熱反應物1小時，隨後冷卻至室溫且使用DCM洗劑經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，且藉由急驟矽膠層析(溶離梯度2至10% MeOH/DCM)純化所得殘餘物。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈固體狀之(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(151 mg，46%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.33 - 1.39 (9H, m), 1.78 - 1.89 (2H, m), 2.58 (1H, br dd), 2.72 - 2.84 (2H, m), 3.18 - 3.30 (3H, m), 3.34 - 3.40 (2H, m), 3.45 - 3.53 (2H, m), 4.07 (2H, br t), 4.28 (1H, br dd), 4.35 (1H, t), 4.42 - 4.58 (3H, m), 5.27 (1H, s), 6.91 - 6.97 (2H, m), 6.97 - 7.02 (1H, m), 7.13 - 7.21 (2H, m), 7.40 (1H, d), 10.60

(1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 606。

**實例14**

**3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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)-2,2-二氟丙-1-醇**

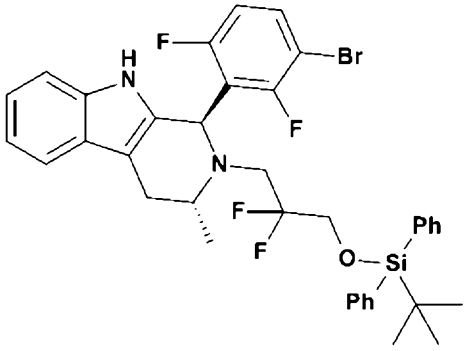


將(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羥丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.55 g，0.90 mmol)溶解於甲酸(5 mL)中。將反應混合物加熱至40℃後維持1小時且蒸發反應混合物。粗產物藉由急驟反相矽膠層析(Puriflash HP C18，30 μ矽膠，120 g)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化，獲得呈發泡體狀之3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(0.230 g，50%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.82 - 1.93 (2H, m), 2.68 (1H, ddd), 2.80 (2H, t), 2.83 - 2.93 (1H, m), 2.96 - 3.01 (2H, m), 3.11 (1H, ddd), 3.25 (1H, dt), 3.61 - 3.78 (3H, m), 4.06 - 4.12 (2H, m), 4.52 (2H, dt), 5.29 (1H, s), 6.84 (1H, td), 6.96 (1H, td), 7.09 - 7.16 (2H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.50 - 7.54 (1H, m) (未觀測到2 H)。m/z: ES- [M-H]- 510。

如下製備(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羥丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫

-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯：

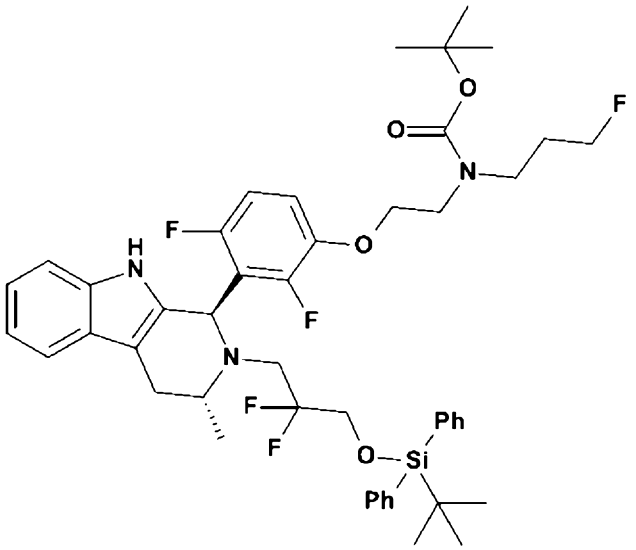
**製備(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




向(R)-N-(1-(1H-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(1.12 g，2.21 mmol)於甲苯(15 mL)及乙酸(1.67 mL)中之溶液中添加3-溴-2,6-二氟苯甲醛(0.624 g，2.82 mmol)。將溶液加熱至90℃且攪拌16小時。蒸發反應混合物且將殘餘物分配於DCM與2M NaOH (各50 mL)之間。蒸發有機相且藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至25% EtOAc/庚烷)純化粗產物，獲得呈白色發泡體狀之(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(1.070 g，68%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.05 (9H, s), 1.16 (3H, d), 2.61 (1H, ddd), 2.71 - 2.81 (1H, m), 2.99 (1H, ddd), 3.25 - 3.38 (1H, m), 3.57 - 3.69 (2H, m), 3.91 - 4.01 (1H, m), 5.36 (1H, s), 6.65 - 6.71 (1H, m), 7.08 - 7.16 (2H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.36 - 7.44 (8H, m), 7.51 - 7.55 (1H, m), 7.60 - 7.66 (4H, m)。

**製備(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((*第三丁基二苯基矽烷基*氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-**

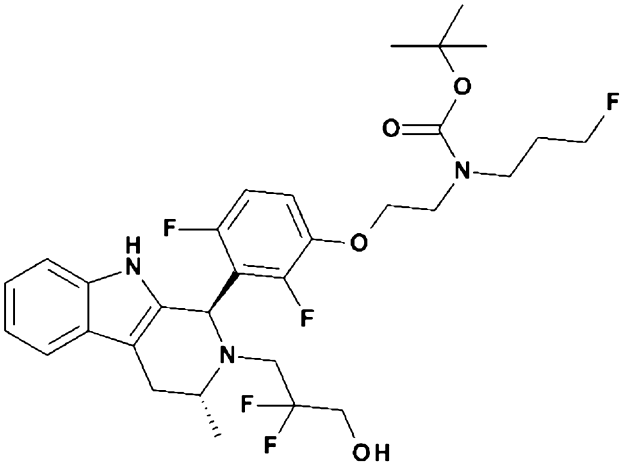
**氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**



將RockPhos Pd G3 (0.063 g，0.08 mmol)添加至(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(1.07 g，1.51 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.667 g，3.02 mmol)及碳酸銫(1.23 g，3.77 mmol)於甲苯(15 mL)中之脫氣懸浮液中且將反應物加熱至90℃後維持5小時。使反應混合物冷卻至室溫且用水(15 mL)稀釋。添加DCM (30 mL)且有機相經分離及蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/庚烷)純化，得到呈茶色發泡體狀之(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.850 g，66%)。$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.04 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.43 (9H, s), 1.84 - 1.99 (2H, m), 2.60 (1H, dd), 2.74 - 2.85 (1H, m), 3.00 (1H, ddd), 3.23 - 3.34 (1H, m), 3.35 - 3.41 (2H, m), 3.45 - 3.62 (3H, m), 3.65 - 3.72 (1H, m), 3.93 - 4.09 (3H, m), 4.33 - 4.49 (2H, m), 5.33 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.77 - 6.85 (1H, m), 7.07 - 7.14 (2H, m), 7.20

- 7.23 (1H, m), 7.33 - 7.44 (6H, m), 7.49 - 7.52 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.58 - 7.66 (4H, m)。 m/z: ES+ [M+H]+ 850。

**製備(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羥丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

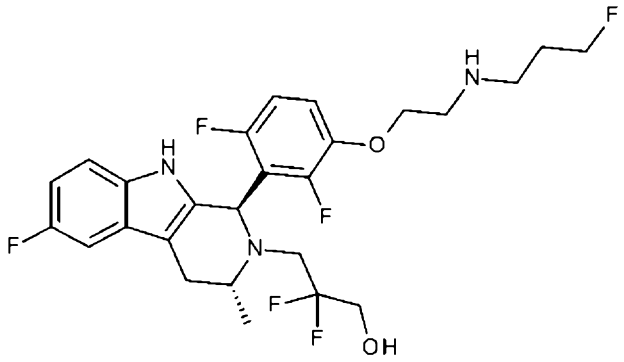


將氟化四丁銨(1.0 M於THF中)(1.50 mL，1.50 mmol)添加至(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.850 g，1.00 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物90分鐘且接著蒸發反應混合物。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至80% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色發泡體狀之(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羥丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.550 g，90%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.44 (9H, s), 1.88 - 2.02 (2H, m), 2.69 (1H, ddd), 2.83 - 2.93 (1H, m), 3.13 (1H, dd), 3.21 - 3.32 (2H, m), 3.39 - 3.44 (2H, m), 3.47 - 3.79 (6H, m), 4.16 (1H, s), 4.45 (2H, dt), 5.28 (1H, s), 6.82 (1H, td), 6.96 (1H, s), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.49 - 7.65 (2H,

m)。 m/z: ES+ [M+H]+ 612。

**實例15**

**3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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**

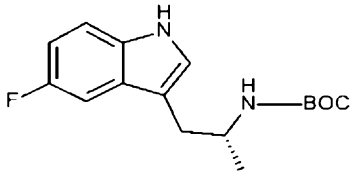


將TBAF溶液(1 M於THF中)(1.58 mL，1.58 mmol)添加至(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(275 mg，0.32 mmol)中且在室溫下攪拌反應物1小時。反應物用DCM (10 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌。水溶液用DCM (10 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物穿過矽膠塞，用1:1 EtOAc/庚烷溶離。蒸發含有產物之溶離份，獲得呈淡黃色膠狀之粗標題化合物(約200 mg)。將殘餘物溶解於甲酸(2 mL)中且在40℃下攪拌1小時。蒸發揮發物，接著藉由製備型HPLC (Waters SunFire管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥。將樣品溶解於MeOH中且使用SFC：管柱：Phenomenex A1，30×250 mm，5微米；移動相：20% MeOH+0.1% $NH_3$ / 80% sc $CO_2$；流動速率：100 ml/min；溫度：40℃；BPR：120巴進一步純化，獲得呈無色固體狀之3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺

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(72.6 mg，77%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.18 (3H, d), 1.82 - 1.95 (2H, m), 2.62 (1H, dd), 2.80 (2H, t), 2.87 (1H, dd), 2.97 - 3.01 (2H, m), 3.07 (1H, dd), 3.19 - 3.28 (1H, m), 3.56 - 3.82 (2H, m), 4.04 - 4.17 (2H, m), 4.52 (3H, dt), 5.28 (1H, s), 6.82 - 6.91 (2H, m), 6.97 (1H, td), 7.14 (2H, td), 7.43 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]+ 530。

如下製備用作起始物質之(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯：

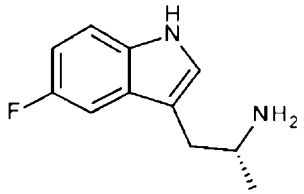
**(R)-(1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯**




將5-氟-1H-吲哚(9.34 g，69.11 mmol)溶解於DCM (470 ml)中且冷卻至-78℃。經10分鐘逐滴添加甲基溴化鎂溶液(23.50 mL，70.50 mmol)，接著逐滴添加含(R)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻唑啶-3-甲酸第三丁酯2,2-二氧化物(6.56 g，27.65 mmol)之DCM (15 mL)。在-78℃下攪拌反應物30 min，接著經2小時升溫至0℃。添加冰冷的1 M檸檬酸水溶液(80 mL)且攪拌兩相混合物10分鐘。分離各層，接著用DCM (2×100 mL)萃取水層。合併之有機物用$H_2O$ (50 mL)、飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈褐色固體狀之(R)-(1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(5.56 g，69%)。

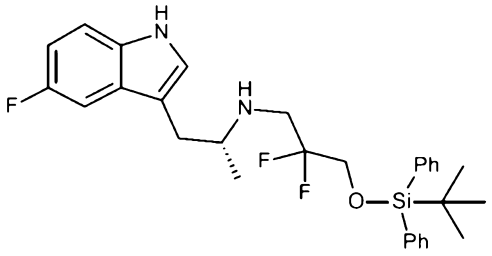
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.12 (3H, d), 1.43 (9H, s), 2.87 (2H, td), 3.93 - 4.08 (1H, m), 4.36 - 4.51 (1H, m), 6.93 (1H, td), 7.05 (1H, d), 7.23 - 7.29 (2H, m), 8.11 (1H, s); m/z: ES- [M+H]+ 291。

**(R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-胺**



向(R)-(1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(5.5 g，18.81 mmol)於DCM (40 ml)中之溶液中添加三氟乙酸(1.45 mL，18.81 mmol)且在室溫下攪拌混合物16小時。在真空中濃縮反應物，再溶解於甲醇中且施用於預潤濕(甲醇) SCX-2濾筒。用甲醇(250 mL)洗滌濾筒，用1 M $NH_3$於甲醇中之溶液(250 mL)溶離且在真空中濃縮，獲得呈黃色固體狀之(R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(3.56 g，98%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.16 (3H, d), 2.62 (1H, dd), 2.82 (1H, dd), 3.27 (1H, ddt), 6.9 - 7.01 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.22 - 7.32 (2H, m), 8.16 (1H, s); m/z: ES+ [M-H]- 191。

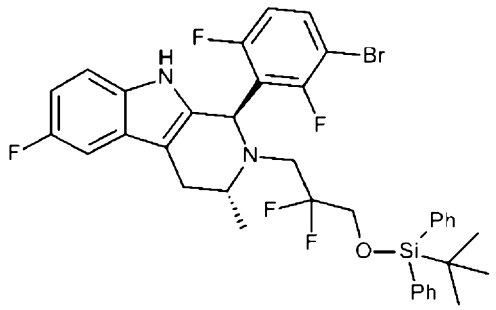
**(R)-3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟-N-(1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)丙-1-胺**



將三氟甲磺酸3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙酯(1.44 g，2.99 mmol)添加至(R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.500 g，2.6 mmol)及DIPEA (0.674 ml，3.90 mmol)於1,4-二噁烷(9.73 ml)中之溶液

中。將反應物加熱至80℃後維持6小時。在冷卻之後，蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM (25 mL)中且用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至100% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色膠狀之(R)-3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟-N-(1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)丙-1-胺(1.13 g，83%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.04 (9H, s), 1.11 (3H, d), 2.68 - 2.77 (1H, m), 2.81 (1H, dd), 3.02 - 3.26 (3H, m), 3.74 - 3.88 (2H, m), 6.93 (1H, td), 7.03 (1H, d), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.38 (4H, ddd), 7.4 - 7.49 (2H, m), 7.65 (4H, dq), 7.85 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]+ 525。

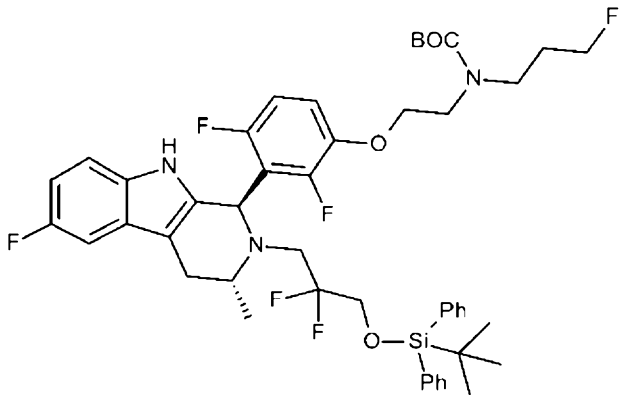
**(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚**




將(R)-3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟-N-(1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)丙-1-胺 (352 mg，0.67 mmol)及3-溴-2,6-二氟苯甲醛(155 mg，0.70 mmol)在甲苯(3.02 mL)/乙酸(0.33 mL)中加熱至80℃後維持4小時。在冷卻之後，蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM (25 mL)中且用飽和$NaHCO_3$溶液(25 mL)洗滌，接著經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至25% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色固體狀之(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-((第三丁

基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(483 mg，99%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.05 (9H, s), 1.16 (3H, d), 2.54 (1H, dd), 2.76 (1H, td), 2.89 - 2.98 (1H, m), 3.29 (1H, ddd), 3.56 - 3.69 (2H, m), 3.95 (1H, ddd), 5.35 (1H, s), 6.70 (1H, td), 6.88 (1H, td), 7.11 - 7.18 (2H, m), 7.34 - 7.47 (8H, m), 7.6 - 7.67 (4H, m); m/z: ES+ [M+H]+ 727。

**(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**

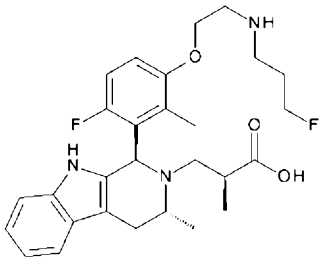



將含(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(137 mg，0.62 mmol)之甲苯(2.06 mL)添加至含有(1R,3R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-((第三丁基二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(300 mg，0.41 mmol)、碳酸銫(268 mg，0.82 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(18.65 mg，0.02 mmol)之燒瓶中。反應物經脫氣，接著加熱至90℃後維持2小時。在冷卻之後，反應物用EtOAc (25 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至50% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，得到呈米色固體狀之(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((第三丁基

二苯基矽烷基氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.04 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.43 (9H, s), 1.91 (2H, d), 2.53 (1H, dd), 2.79 (1H, q), 2.92 - 3 (1H, m), 3.21 - 3.35 (1H, m), 3.35 - 3.4 (1H, m), 3.41 - 3.54 (2H, m), 3.53 - 3.63 (2H, m), 3.63 - 3.74 (1H, m), 3.89 - 4.01 (1H, m), 4.03 (1H, s), 4.09 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.46 (1H, s), 5.31 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.76 - 6.89 (2H, m), 7.06 - 7.12 (1H, m), 7.14 (1H, dd), 7.33 - 7.47 (6H, m), 7.60 (3H, ddd), 7.63 - 7.68 (2H, m)。

**實例55**

**(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

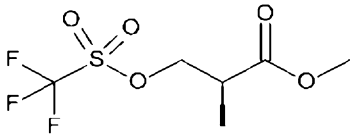



將含(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(235 mg，1.06 mmol)之無水甲苯(4.25 mL)添加至含有(S)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(402 mg，0.85 mmol)、碳酸銫(553 mg，1.70 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(38.5 mg，0.04 mmol)之燒瓶中。反應物經脫氣，接著加熱至90℃後維持4小時。添加另一部分之(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(235 mg，1.06 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(38.5 mg，0.04 mmol)且將反應物加熱至90℃後維持隔夜。將殘餘物溶解於THF (3 mL)/MeOH (3 mL)

中，接著添加2 N NaOH溶液(1.5 mL)。攪拌反應物3小時，接著用EtOAc (20 mL)及水(20 mL)稀釋。藉由添加2 N HCl溶液將pH調節至約6且分離各層。用EtOAc (20 mL)萃取水層，接著蒸發合併之有機物。將殘餘物溶解於甲酸(2 mL)中且在40℃下攪拌1小時。蒸發揮發物，接著將殘餘物分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。僅在水相中觀測到所需產物。蒸發水相，接著藉由製備型HPLC (Waters SunFire管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有0.1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(83 mg，20%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 0.86 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.82 - 1.97 (5H, m), 2.68 - 2.80 (3H, m), 2.83 (3H, t), 2.94 - 3.07 (2H, m), 3.21 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 3.54 - 3.65 (1H, m), 4.02 (1H, q), 4.40 (1H, t), 4.50 (1H, t), 5.47 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.77 (1H, dd), 6.89 (1H, t), 7.09 (2H, td), 7.14 - 7.22 (1H, m), 7.48 - 7.52 (1H, m), 7.82 (1H, s)。 m/z: ES+ $[M+H]^+$ 500。

如下製備用作起始物質之(S)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯：

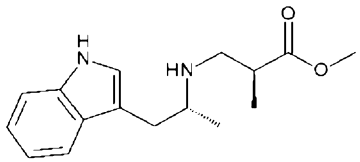
**(S)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯**



將三氟甲磺酸酐(3.53 mL，21.00 mmol)，接著將2,6-二甲基吡啶(2.56 mL，22.00 mmol)在5℃下添加至(S)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(2.36 g，20.0 mmol)於DCM (74 mL)中之溶液中。攪拌反應物1小時，接著用2

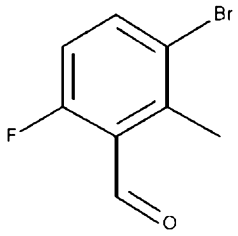
N HCl溶液(50 mL)洗滌。有機相用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，接著經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發，獲得呈紅色油狀之(S)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯(5.46 g，>100%)，其直接使用。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.31 (3H, d), 2.96 (1H, pd), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd), 4.69 (1H, dd)。

**(S)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯**



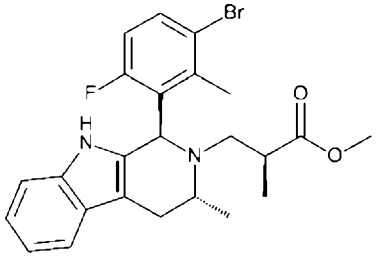
將(S)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯(4.60 g，18.40 mmol)添加至(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(2.79 g，16 mmol)及DIPEA (3.59 mL，20.80 mmol)於1,4-二噁烷(42.1 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌反應物1小時。反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水(100 mL)洗滌。水溶液用EtOAc (50 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至100% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色膠狀之(S)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(3.71 g，85%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.11 (3H, d), 1.21 - 1.25 (3H, m), 2.72 (1H, ddd), 2.79 (1H, dd), 2.86 (1H, dd), 2.93 (2H, d), 3.13 (1H, q), 3.50 (3H, s), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.20 (1H, ddd), 7.38 (1H, dt), 7.49 - 7.69 (1H, m), 8.23 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 275。

**3-溴-6-氟-2-甲基苯甲醛**




將N-溴丁二醯亞胺(2.99 g，16.80 mmol)添加至含2-氟-6-甲基苯甲醛(2.21 g，16.0 mmol)之$H_2SO_4$ (16.00 mL)中且在室溫下攪拌反應物30分鐘。將混合物傾入至冰水(150 mL)上。藉由過濾收集沈澱且乾燥，獲得呈米色、低熔點固體狀之3-溴-6-氟-2-甲基苯甲醛(3.14 g，90%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 2.70 (3H, s), 6.94 (1H, ddd), 7.74 (1H, dd), 10.46 (1H, s)。

**(S)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**

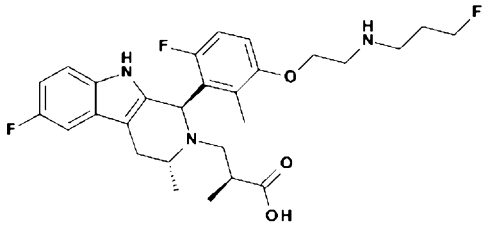



將(S)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯 (549 mg，2.0 mmol)及3-溴-6-氟-2-甲基苯甲醛(456 mg，2.10 mmol)在甲苯(9.0 mL)/乙酸(1.0 mL)中加熱至80℃後維持隔夜。在冷卻之後，蒸發揮發物。藉由離子交換層析使用SCX管柱純化粗產物。使用MeOH，接著使用1 M $NH_3$/MeOH自管柱溶離所需產物以溶離產物。蒸發鹼性濾液，接著藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30% EtOAc/庚烷)純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(421 mg，44%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 0.85 - 0.89 (3H, m),

1.11 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.18 (1H, p), 2.36 (1H, ddd), 2.67 - 2.72 (1H, m), 2.95 (1H, dd), 3.10 (1H, ddd), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.64 (3H, s), 5.39 (1H, s), 6.89 (1H, t), 7.07 - 7.14 (2H, m), 7.19 - 7.22 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.47 - 7.51 (1H, m), 7.54 (1H, dd)。 m/z: ES- [M-H]- 471。

**實例57**

**(S)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

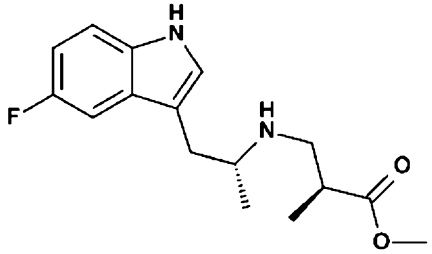


將2 N NaOH溶液(1.19 mL，2.37 mmol)添加至(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.300 g，0.47 mmol)於THF (2.37 mL)/MeOH (1.19 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌4小時。反應物用EtOAc (20 mL)及水(20 mL)稀釋，接著藉由添加2 N HCl溶液將pH調節至約6。分離各層且用EtOAc (10 mL)萃取水溶液。合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。將殘餘物溶解於甲酸(2 mL)中且升溫至40℃後維持1小時。蒸發揮發物，接著藉由製備型HPLC (Waters SunFire管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(0.147 g，60%)。$^1$H NMR (500

MHz, $CDCl_3$, 27℃) 0.84 (3H, d), 1.17 (3H, d), 1.83 - 1.89 (4H, m), 1.92 (2H, dd), 2.65 (2H, dd), 2.80 (1H, dd), 2.86 (2H, t), 3 - 3.1 (2H, m), 3.1 - 3.2 (1H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 4.03 (2H, dq), 4.38 (1H, t), 4.48 (1H, t), 5.42 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 6.78 - 6.83 (1H, m), 6.83 - 6.89 (1H, m), 7.07 (1H, dd), 7.11 (1H, dd), 7.54 (1H, s), 8.00 (1H, s)。未觀測到1個可交換離子。m/z: ES+ [M+H]+ 518。

如下製備用作起始物質之(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯：

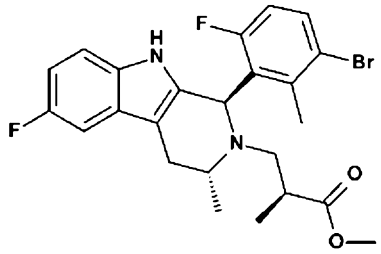
**(S)-3-(((R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯**



在0℃下向(R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-胺 (1.105 g，5.75 mmol)及DIPEA (0.993 mL，5.75 mmol)於二噁烷(15 mL)中之冷卻溶液中添加(S)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯(1.44 g，5.75 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用EtOAc (50 mL)稀釋且用水(50 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度25至100% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色油狀之(S)-3-(((R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.520 g，90%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.13 (3H, d), 1.26 - 1.29 (3H, m), 2.67 - 2.85 (2H, m), 2.86 - 2.98 (3H, m), 3.14 (1H, h), 3.53 (3H, s), 6.95 (1H, td), 7.17 - 7.23 (2H, m), 7.30 (1H, dd), 8.37

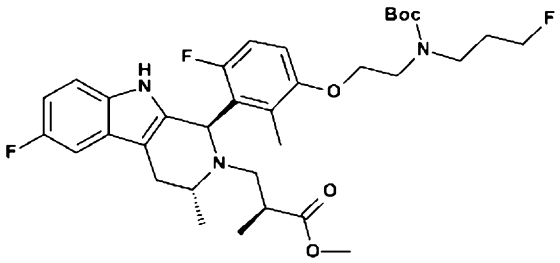
(1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 293。

**(S)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將(S)-3-(((R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(439 mg，1.5 mmol)及3-溴-6-氟-2-甲基苯甲醛(326 mg，1.50 mmol)在甲苯(6.75 mL)/乙酸(0.75 mL)中加熱至110℃後維持隔夜。蒸發揮發物，接著將殘餘物溶解於DCM (25 mL)中且用飽和$NaHCO_3$溶液(25 mL)洗滌。有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(204 mg，28%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 0.87 (3H, d), 1.11 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.16 (1H, q), 2.35 (1H, ddd), 2.63 (1H, d), 2.95 (1H, dd), 3.07 (1H, ddd), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.64 (3H, s), 5.37 (1H, s), 6.84 (1H, td), 6.90 (1H, t), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, dd)。 m/z: ES+ [M+H]+ 491。

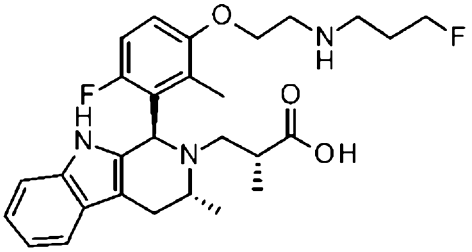
**(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將含(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(342 mg，1.55 mmol)之甲苯(6.18 mL)添加至含有(S)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(380 mg，0.77 mmol)、碳酸銫(628 mg，1.93 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(70.0 mg，0.08 mmol)之燒瓶中。反應物經脫氣，接著加熱至105℃後維持3小時。反應物用DCM (25 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌。有機層經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發，接著藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至60% EtOAc/庚烷)純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥，得到呈米色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(321 mg，66%)。m/z: ES+ [M+H]+ 632。

**實例117**

**(R)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

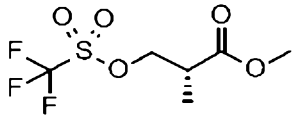


將(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(200 mg，0.33 mmol)在甲酸(2.0 mL)中在40℃下攪拌1小時。

蒸發揮發物，接著藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(120 mg，72%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.80 (3H, s), 1.88 (2H, dq), 2.56 (1H, t), 2.71 - 2.90 (5H, m), 2.95 (1H, s), 2.99 - 3.07 (1H, m), 3.22 - 3.32 (1H, m), 3.85 (1H, p), 4.06 (2H, t), 4.45 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.35 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.08 - 7.17 (2H, m), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.51 (1H, dd)。(未觀測到2×可交換離子)；m/z: ES+ [M+H]+ 500。

如下製備用作起始物質之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸：

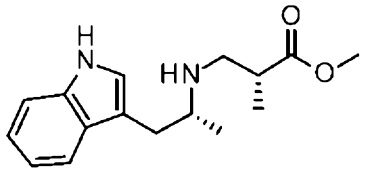
**(R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯**



將三氟甲磺酸酐(7.48 mL，44.44 mmol)在5℃下添加至(R)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(5.00 g，42.3 mmol)於DCM (128 mL)中之溶液中，接著添加2,6-二甲基吡啶(5.42 mL，46.6 mmol)。將反應物攪拌1小時，接著用2 N HCl溶液(100 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥且蒸發，獲得呈紅色油狀之(R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯(11.64 g，>100%)，其不經進一步純化即使用。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.31 (3H,

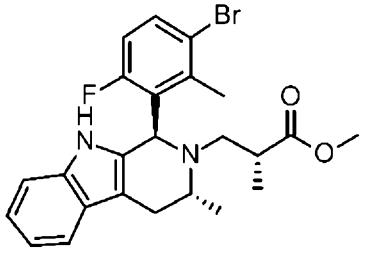
d), 2.91 - 3.03 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd), 4.69 (1H, dd)。

**(R)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯**



將含(R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯(10.46 g，41.80 mmol)之DCM (20 mL)在5℃下添加至(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(6.62 g，38.0 mmol)及DIPEA (8.21 mL，47.5 mmol)於DCM (107 mL)中之溶液中。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。將反應物用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，接著經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度25至100% EtOAc/庚烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈橙色液體狀之(R)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(8.45 g，81%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.12 (3H, d), 2.53 - 2.71 (2H, m), 2.74 - 2.89 (2H, m), 2.94 (1H, dd), 3.05 (1H, h), 3.48 (3H, s), 7.04 (1H, d), 7.11 (1H, ddd), 7.18 (1H, ddd), 7.35 (1H, dt), 7.53 - 7.64 (1H, m), 8.12 (1H, s)。(未觀測到1×可交換離子)；m/z: ES+ [M+H]+ 275。

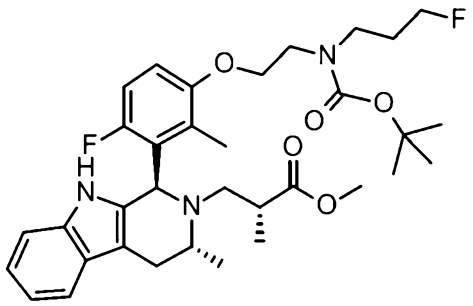
**(R)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將(R)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(686 mg，2.50 mmol)及3-溴-6-氟-2-甲基苯甲醛(570 mg，2.63 mmol)在甲苯

(9.0 mL)/乙酸(1.0 mL)中加熱至90℃後維持6小時。在冷卻之後，蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於DCM (25 mL)中且用飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)洗滌。水溶液用DCM (25 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(795 mg，67%)。$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.01 - 1.05 (3H, m), 1.09 (3H, d), 2.03 (3H, s), 2.57 - 2.64 (3H, m), 2.69 - 2.75 (1H, m), 3.08 - 3.14 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.66 - 3.74 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.90 (1H, t), 7.05 - 7.14 (2H, m), 7.18 - 7.22 (2H, m), 7.49 (1H, dd), 7.54 (1H, dd); m/z: ES+ [M+H]+ 473。

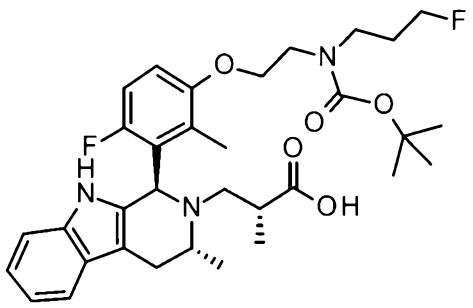
**(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將含(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(351 mg，1.58 mmol)之甲苯(5.0 mL)在氮氣下添加至含有(R)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(500 mg，1.06 mmol)、碳酸銫(858 mg，2.64 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(45.1 mg，0.05 mmol)之燒瓶中。反應物經脫氣，接著加熱至90℃

後維持4小時。在冷卻之後，反應物用DCM (25 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌。水層用DCM (25 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(425 mg，66%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.03 (3H, d), 1.09 (3H, d), 1.43 (9H, s), 1.82 (3H, s), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.53 - 2.61 (1H, m), 2.61 - 2.68 (1H, m), 2.70 (1H, d), 3.12 (1H, ddd), 3.39 (2H, t), 3.49 (3H, s), 3.52 - 3.59 (3H, m), 3.64 - 3.73 (1H, m), 4.01 (2H, d), 4.36 (1H, s), 4.45 (1H, s), 5.27 (1H, s), 6.79 (1H, dd), 6.91 (1H, t), 7.01 - 7.12 (2H, m), 7.16 - 7.21 (1H, m), 7.23 - 7.26 (1H, m), 7.47 - 7.52 (1H, m)。m/z: ES+ [M+H]+ 614。

**(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

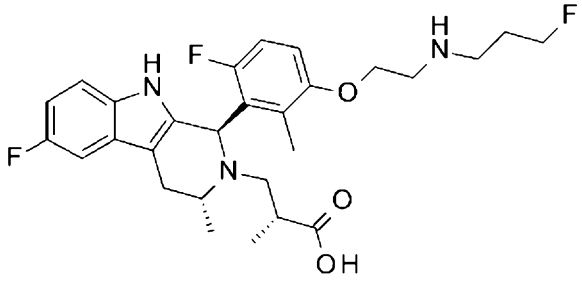


將2 N NaOH溶液(2.00 mL，4.00 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(400 mg，0.65

mmol)於THF (2.5 mL)/MeOH (2.5 mL)中之溶液中且將反應物在室溫下攪拌2小時。反應物用EtOAc (25 mL)及水(25 mL)稀釋，接著藉由添加2 N HCl溶液將pH調節至約5。分離各層且用EtOAc (25 mL)萃取水層。合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% NH3)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(225 mg，58%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.13 (3H, d), 1.24 (3H, d), 1.41 - 1.47 (9H, m), 1.76 (3H, s), 1.88 (2H, d), 2.57 (1H, t), 2.75 (1H, s), 2.87 (2H, d), 3.29 (1H, d), 3.39 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.82 - 3.96 (1H, m), 4.10 (2H, d), 4.38 (1H, s), 4.47 (1H, s), 5.39 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.08 - 7.19 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.50 - 7.57 (1H, m)。(未觀測到1×可交換離子)；m/z: ES+ [M+H]+ 600。

**實例121**

**(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**



將氫氧化鈉水溶液(2 N，0.45 mL，0.90 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基

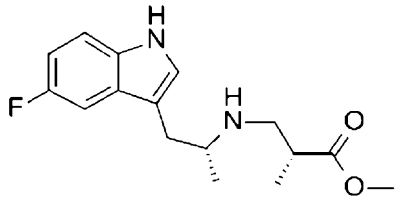
苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.11 g，0.18 mmol)於THF (0.54 mL)及MeOH (0.27 mL) 中之溶液中且將反應物在室溫下攪拌21小時。接著用水稀釋反應物，藉由添加HCl水溶液(2 N)酸化至pH 6，且用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈橙色膠狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(0.095 g，85%)。將此膠溶解於甲酸(1 mL)中且在室溫下攪拌3小時。接著在減壓下濃縮反應物，且所得殘餘物藉由製備型SFC (Chiralpak IC，5 μm，21.2 mm直徑，250 mm長度，75 mL/min流動速率)純化，用含等度(含有0.2% $NH_4OH$之25% MeOH)之$CO_2$溶離，獲得呈無色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(0.034 g，42%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.88 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.63 - 1.95 (6H, m), 2.52 - 2.65 (4H, m), 2.77 - 2.85 (2H, m), 2.95 (1H, br dd), 3.84 - 4.00 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.17 (1H, s), 6.77 (1H, td), 6.87 - 6.93 (1H, m), 6.93 - 7.01 (1H, m), 7.08 - 7.15 (2H, m), 10.29 (1H, s)。兩個氫多重峰經水遮蔽；未觀測到另外兩個氫。m/z: ES+ [M+H]+ 518。

亦分離呈白色固體狀之(R)-3-((1S,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(0.015 g，19%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.88 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.63 - 1.95 (6H, m), 2.52 - 2.65 (4H, m), 2.77 - 2.85 (2H, m), 2.95 (1H, br dd), 3.84 - 4.00 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.17

(1H, s), 6.77 (1H, td), 6.87 - 6.93 (1H, m), 6.93 - 7.01 (1H, m), 7.08 - 7.15 (2H, m), 10.29 (1H, s)。兩個氫多重峰經水遮蔽；未觀測到另外兩個氫。m/z: ES+ [M+H]+ 518。

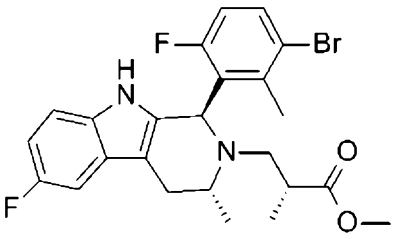
下文描述用於製備起始物質(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯之程序。

**(R)-3-(((R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯**



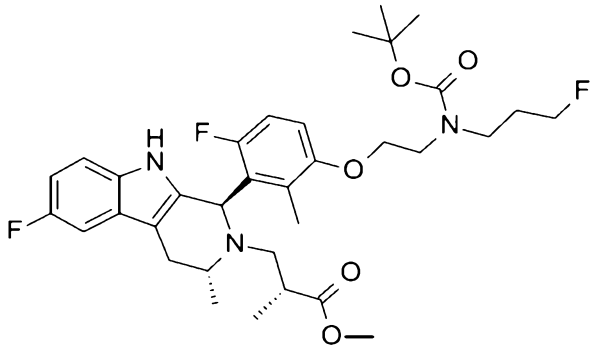
將粗(R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯(0.456 g，1.82 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液在0℃下添加至(R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.35 g，1.8 mmol)及DIPEA (0.32 mL，1.8 mmol)於1,4-二噁烷(7.0 mL)中之溶液中。使反應物升溫至室溫且在此等條件下攪拌18小時。反應物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。經$Na_2SO_4$乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度25至100% EtOAc/己烷)純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈淡黃色油狀之(R)-3-(((R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(0.33 g，62%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.96 (3H, d), 1.05 (3H, d), 2.53 - 3.03 (6H, m), 3.52 (3H, s), 6.88 (1H, td), 7.21 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 10.92 (1H, br s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 292。

**(R)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將(R)-3-(((R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(0.332 g，1.14 mmol)及3-溴-6-氟-2-甲基苯甲醛(0.259 g，1.19 mmol)於甲苯(6.5 mL)及乙酸(0.72 mL)中之溶液在80℃下加熱24小時。將反應溫度增加至90℃，且將反應物維持於此等條件下24小時。接著將反應溫度增加至100℃，且將反應物維持於此等條件下24小時。反應物接著經冷卻，在減壓下濃縮，且將所得殘餘物溶解於DCM中且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30% EtOAc/己烷)純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈淡黃色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.170 g，30%)。m/z: ES+ [M+H]+ 491。

**(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**

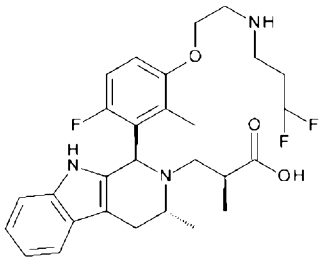


將(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.15 g，0.69 mmol)於甲苯(2.77 mL)中之溶液添加至含有(R)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯

基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.17 g，0.35 mmol)、碳酸銫(0.28 g，0.87 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(0.03 g，0.03 mmol)之燒瓶中。所得混合物經脫氣且接著在100℃下加熱3小時。添加額外RockPhos第3代預催化劑(64 mg)，且再將反應物維持於此等條件下一小時。接著使反應物冷卻至室溫，用DCM稀釋且用飽和氯化鈉水溶液洗滌。經$Na_2SO_4$乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至60% EtOAc/己烷)純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈米色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2甲基丙酸甲酯(0.11 g，52%)。m/z: ES+ [M+H]+ 632。

**實例124**

**(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-Di氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

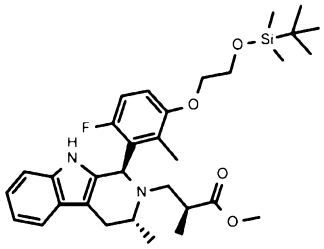



將2 M氫氧化鈉(0.020 mL，0.04 mmol)添加至(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.007 g，0.01 mmol)於甲醇(0.2 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且接著蒸發。藉由製備型HPLC(Waters CSH C18 OBD管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來

純化粗產物，獲得呈乾膜狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(3.0 mg，44%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.91 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.53 - 2.07 (6H, m), 2.71 - 2.87 (4H, m), 2.89 - 3.04 (3H, m), 3.29 (1H, d), 3.57 - 3.67 (1H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 5.54 (1H, s), 5.91 (1H, tt), 6.83 (1H, dd), 6.96 (1H, t), 7.10 - 7.17 (2H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 - 7.54 (1H, m)。(未看見2個可交換粒子)。m/z: ES+ [M+H]+ 518。

如下製備用作起始物質之(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯：

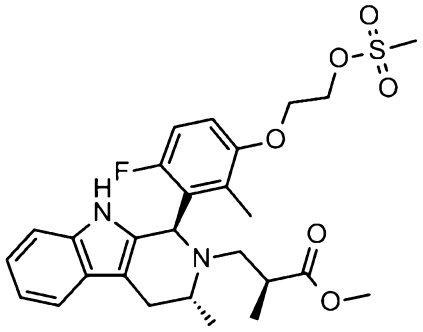
**(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將RockPhos第3代預催化劑(0.018 g，0.02 mmol)添加至(S)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.200 g，0.42 mmol)、2-((第三丁氧基二甲基矽烷基)氧基)乙-1-醇(0.089 g，0.51 mmol)及碳酸銫(0.344 g，1.06 mmol)於甲苯(3 mL)中之脫氣懸浮液中。將反應物加熱至90℃後維持隔夜且使反應混合物冷卻。用水(20 mL)及DCM (50 mL)稀釋反應混合物。有

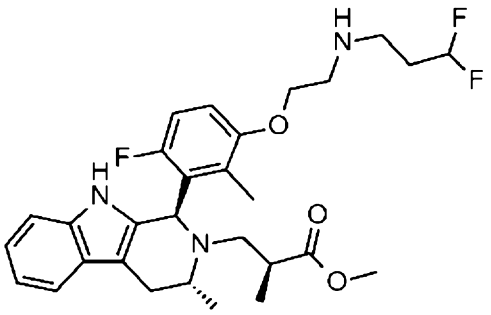
機相經分離且蒸發。藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至100% EtOAc/庚烷)純化粗產物，得到不純的(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.038 g，17%)。m/z: ES+ [M+H]+ 569。

**(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-2-甲基-3-(2-((甲磺醯基)氧基)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-甲基丙酸甲酯**



向(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.038 g，0.07 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(1.0 M於THF中，0.134 mL，0.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時且接著蒸發為膠狀物，將該膠狀物溶解於二氯甲烷(2 mL)中且向其中添加DIPEA (0.035 mL，0.20 mmol)。將甲磺醯氯(8.0 µl，0.10 mmol)添加至此溶液且在室溫下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物用DCM (5 mL)稀釋，用水洗滌且蒸發有機相，得到(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-2-甲基-3-(2-((甲磺醯基)氧基)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-甲基丙酸甲酯(0.028 g，0.05 mmol)。m/z: ES+ [M+H]+ 569。

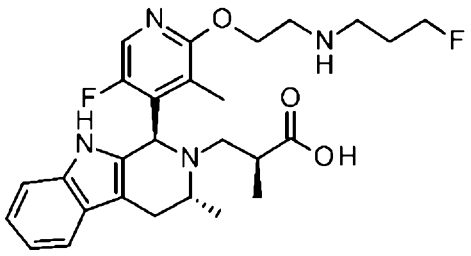
**(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將含3,3-二氟-1-胺基丙烷鹽酸鹽(8 mg，0.06 mmol)、(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-2-甲基-3-(2-((甲磺醯基)氧基)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-甲基丙酸甲酯(0.028 g，0.05 mmol)、碳酸鉀(0.036 g，0.26 mmol)及碘化鈉(0.016 g，0.11 mmol)之乙腈(0.5 mL)在微波照射下加熱至85℃後維持4小時。使反應混合物分配於水(5 mL)與DCM (5 mL)之間且蒸發有機相。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至100% EtOAc/庚烷)純化，得到呈固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(7.0 mg，25%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.87 (3H, d), 1.11 (3H, d), 1.88 (3H, s), 1.93 - 2.04 (2H, m), 2.21 (1H, h), 2.40 (1H, dd), 2.68 (1H, d), 2.82 (2H, t), 2.91 - 3.03 (3H, m), 3.10 (1H, ddd), 3.50 - 3.58 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 5.34 (1H, s), 5.90 (1H, tt), 6.80 (1H, dd), 6.91 (1H, t), 7.03 - 7.13 (2H, m), 7.15 - 7.22 (1H, m), 7.42 - 7.54 (1H, m)。(未看見2個可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 532。

**實例126**

**(S)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

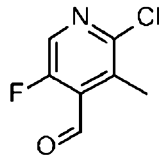


將含(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(212 mg，0.96 mmol)之甲苯(3.20 mL)添加至含有(S)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(275 mg，0.64 mmol)、碳酸銫(416 mg，1.28 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(29.0 mg，0.03 mmol)之燒瓶中。反應物經脫氣，接著加熱至90℃後維持4小時。在冷卻之後，反應物用DCM (20 mL)及飽和氯化鈉水溶液(20 mL)稀釋。分離各層且用DCM (20 mL)萃取水層。蒸發合併之有機物。將粗產物溶解於THF (2.5 mL)及MeOH (2.5 mL)中，接著添加2 N NaOH溶液(2.5 mL)且再在室溫下攪拌反應物2小時。反應物用EtOAc (20 mL)及水(20 mL)稀釋且藉由添加2 N HCl溶液將pH調節至約5。分離各層，接著用EtOAc (2×15 mL)萃取水層。合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度25至100% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得(S)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(350 mg)，其為不純的。將殘餘物溶解於甲酸(2 mL)中且升溫至40℃後維持1小時。蒸發揮發物，接著藉由製備型HPLC (Waters SunFire管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-

3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(65.0 mg，20%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.96 (3H, d), 1.19 (3H, d), 1.87 (3H, s), 1.90 - 2.05 (3H, m), 2.68 - 2.79 (2H, m), 2.88 (1H, dd), 3.04 (2H, t), 3.19 (1H, d), 3.24 (2H, s), 3.61 (1H, d), 4.44 (2H, dt), 4.52 (1H, t), 4.57 - 4.69 (1H, m), 5.40 (1H, s), 7.07 - 7.17 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.44 - 7.55 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.34 (1H, s)。(未觀測到1×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 501。

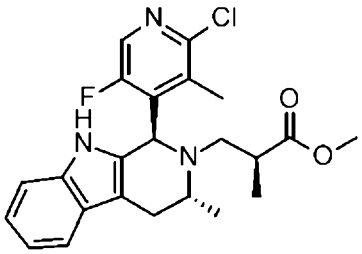
如下製備用作起始物質之(S)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯：

**2-氯-5-氟-3-甲基異菸醛**




將LDA溶液(2 M，3.85 mL，7.70 mmol)在-78℃下添加至2-氯-5-氟-3-甲基吡啶(1.02 g，7.00 mmol)於THF (22.9 mL)中之冷卻溶液中。攪拌反應物30分鐘，接著添加甲酸甲酯(1.30 mL，21.0 mmol)且再攪拌反應物30分鐘。藉由添加1 N HCl溶液(20 mL)淬滅反應物且用EtOAc (40 mL)萃取。有機相用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至20% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈稻草色液體狀之2-氯-5-氟-3-甲基異菸醛(754 mg，62%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 2.65 (3H, s), 8.33 (1H, s), 10.51 (1H, s)。

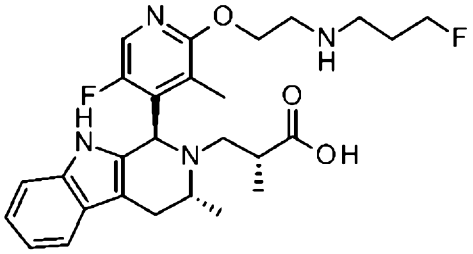
**(S)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將(S)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸酯 (439 mg，1.60 mmol) 及2-氯-5-氟-3-甲基異菸甲醛(292 mg，1.68 mmol)在甲苯(7.20 mL)/乙酸(0.80 mL)中加熱至90℃後維持5小時。在冷卻之後，蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)洗滌。分離各層，接著經$Na_2SO_4$乾燥有機相且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸酯(283 mg，41%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.91 (3H, d), 1.11 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.27 (2H, ddd), 2.72 (1H, d), 3.02 (1H, dd), 3.11 (1H, ddd), 3.53 - 3.60 (1H, m), 3.65 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.09 - 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd), 7.30 (1H, s), 7.51 (1H, d), 8.20 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 430。

**實例127**

**(R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

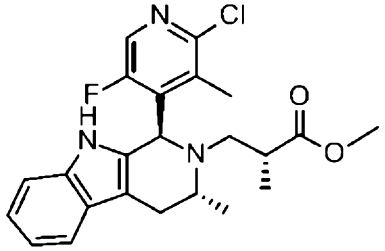


將(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧

基)-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(450 mg，0.75 mmol)在甲酸(4.0 mL)中在40℃下攪拌1小時。蒸發揮發物，接著藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(302 mg，81%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.01 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.45 - 2.52 (1H, m), 2.57 (1H, ddd), 2.63 (1H, dd), 2.75 (1H, d), 2.81 (2H, t), 2.89 (1H, ddd), 3.12 (1H, ddd), 3.17 (1H, ddd), 3.73 (1H, q), 4.23 (1H, ddd), 4.40 (1H, t), 4.50 (1H, t), 4.69 (1H, ddd), 5.25 (1H, s), 7.01 - 7.16 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.86 (1H, s)。(未觀測到2×可交換離子)；m/z: ES+ [M+H]+ 501。

如下製備用作起始物質之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸：

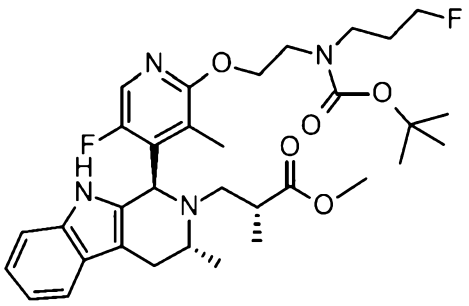
**(R)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**




將(R)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(741

mg，2.7 mmol)及2-氯-5-氟-3-甲基異菸醛(492 mg，2.84 mmol)在甲苯(9.72 mL)/乙酸(1.08 mL)中加熱至90℃後維持6小時。在冷卻之後，蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於DCM (25 mL)中且用飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)洗滌。水層用DCM (25 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至30% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(950 mg，82%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.04 (3H, d), 1.09 (3H, d), 2.01 (3H, s), 2.46 - 2.57 (1H, m), 2.62 - 2.70 (2H, m), 2.75 (1H, d), 3.11 (1H, ddd), 3.53 (3H, s), 3.68 - 3.78 (1H, m), 5.30 (1H, s), 7.08 - 7.18 (2H, m), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.46 - 7.52 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]+ 430。

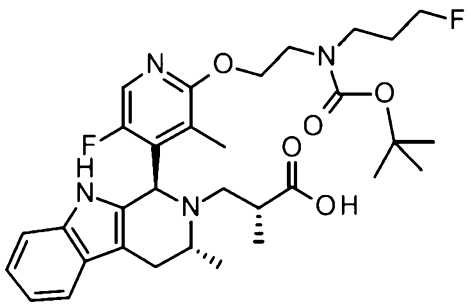
**(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(581 mg，2.63 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(752 mg，1.75 mmol)、碳酸銫(1.42 g，4.38 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(74.7 mg，0.09

mmol)於脫氣甲苯(8.75 mL)中之懸浮液中。將反應物加熱至90℃且攪拌4小時。在冷卻之後，反應物用DCM (25 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌。水層用DCM (25 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(571 mg，53%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.04 (3H, d), 1.08 (3H, d), 1.42 (9H, d), 1.82 (3H, s), 1.84 - 2.00 (2H, m), 2.50 - 2.60 (1H, m), 2.60 - 2.77 (3H, m), 3.10 (1H, ddd), 3.30 - 3.41 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.53 - 3.61 (2H, m), 3.65 - 3.73 (1H, m), 4.31 - 4.44 (3H, m), 4.46 (1H, t), 5.22 (1H, s), 7.10 (2H, dqt), 7.20 (1H, dd), 7.27 - 7.40 (1H, m), 7.49 (1H, dd), 7.88 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]+ 615。

**(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

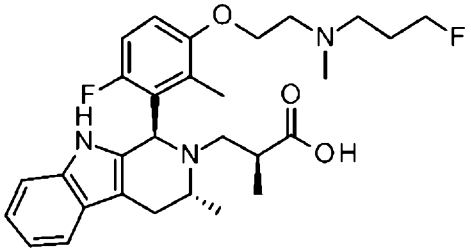


將2 N NaOH溶液(2.68 mL，5.37 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(550

mg，0.89 mmol)於THF (3.1 mL)/MeOH (3.1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物2小時，接著用EtOAc (25 mL)及水(25 mL)稀釋。藉由添加2 N HCl溶液將pH調節至約5且分離各層。水層用EtOAc (25 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物穿過矽膠塞，用EtOAc溶離。蒸發濾液，獲得呈米色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-氟-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(492 mg，92%)。m/z: ES+ [M+H]+ 601。

**實例143**

**(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

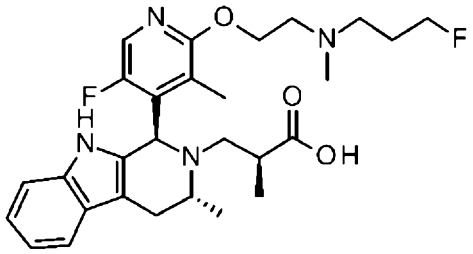


將碘甲烷(6.85 μl，0.11 mmol)添加至(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(50 mg，0.10 mmol)及DIPEA (51.9 μl，0.30 mmol)於乙腈(0.95 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物3小時。蒸發揮發物，接著藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-

基)-2-甲基丙酸(14.4 mg，28%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.90 (3H, d), 1.27 (3H, d), 1.70 - 1.90 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.57 (2H, t), 2.67 - 2.77 (1H, m), 2.77 - 2.82 (4H, m), 2.96 (1H, dd), 3.29 (1H, d), 3.55 - 3.68 (1H, m), 4.00 (2H, t), 4.42 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.55 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.95 (1H, t), 7.13 (2H, dtd), 7.22 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.48 - 7.58 (1H, m)。(未觀測到1×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 514。

**實例145**

**(S)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

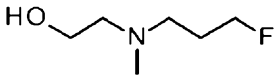


將 (S)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(151 mg，0.55 mmol)及5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基異菸醛(300 mg，50重量%，0.55 mmol)在甲苯(2.50 mL)/乙酸(0.278 mL)中加熱至90℃後維持4小時。在冷卻之後，蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)洗滌。水層用DCM (20 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由急驟矽膠層析(溶離梯度100% EtOAc)純化粗產物。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得黃色膠狀物(300 mg)。將殘餘物溶解於THF (2 mL)及甲醇(2 mL)中，接著添加2 N NaOH溶液(2 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。反應物用EtOAc (20 mL)及水(20 mL)稀釋。藉由添加2 N HCl溶液將pH調節至約5，接著分離各層。用EtOAc (20 mL)萃取水層，接著合併之有機層

經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發至乾燥。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% NH3)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色固體狀之(S)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(98 mg，35%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.99 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.77 - 1.86 (2H, m), 1.87 (3H, d), 2.32 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.72 - 2.90 (6H, m), 3.21 (1H, d), 3.54 - 3.64 (1H, m), 4.36 (1H, ddd), 4.40 (1H, t), 4.43 - 4.48 (1H, m), 4.50 (1H, t), 5.43 (1H, s), 7.14 (2H, dtd), 7.24 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.90 (1H, s)。(未觀測到1×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 515。

如下製備用作起始物質之5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基異菸醛：

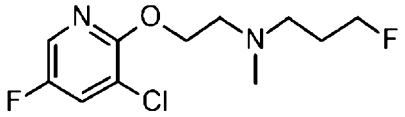
**2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙-1-醇**




將1-氟-3-碘丙烷(5.64 g，30.0 mmol)添加至2-(甲胺基)乙-1-醇(2.65 mL，33.0 mmol)及碳酸鉀(8.28 g，60.0 mmol)於乙腈(88 mL)中之懸浮液中。將反應物加熱至50℃後維持2小時，接著冷卻且在室溫下攪拌隔夜。蒸發揮發物，接著將殘餘物分配於EtOAc (80 mL)與水(80 mL)之間。分離各層且用EtOAc (4×50 mL)萃取水層。合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且蒸發，獲得呈無色油狀之2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙-1-醇(3.95 g，97%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.88 (2H, ddd), 2.27 (3H, s), 2.51 - 2.62 (4H, m), 3.55 - 3.65 (2H, m), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H,

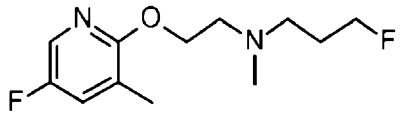
t)。

**N-(2-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟-N-甲基丙-1-胺**



將氫化鈉(0.308 g，7.69 mmol)添加至2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙-1-醇(1.040 g，7.69 mmol)於THF (26.8 mL)中之溶液中。在攪拌10分鐘之後，添加3-氯-2,5-二氟吡啶(1.00 g，6.69 mmol)且繼續攪拌1小時。藉由添加水(50 mL)來淬滅反應物且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至100% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，得到呈無色液體狀之N-(2-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟-N-甲基丙-1-胺(1.630 g，92%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.81 - 1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.57 - 2.64 (2H, m), 2.83 (2H, t), 4.44 (2H, t), 4.47 (1H, t), 4.57 (1H, t), 7.46 (1H, dd), 7.90 (1H, d)。 m/z: ES+ [M+H]+ 265。

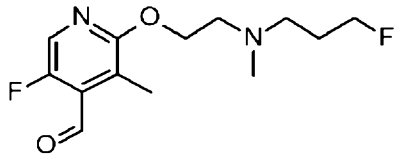
**3-氟-N-(2-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)-N-甲基丙-1-胺**



將XPhos第2代預催化劑(0.122 g，0.16 mmol)及碳酸鉀(1.720 g，12.47 mmol)添加至N-(2-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟-N-甲基丙-1-胺(1.65 g，6.23 mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(0.436 mL，3.12 mmol)於1,4-二噁烷(25.6 mL)/水(5.1 mL)中之溶液中。反應物經脫氣且加熱至90℃後維持6小時。在冷卻之後，反應物用EtOAc (50 mL)及水(50 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc (25 mL)萃取水溶

液。合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度20至100% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淺棕色液體狀之3-氟-N-(2-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)-N-甲基丙-1-胺(1.50 g，99%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.19 (3H, t), 2.35 (3H, s), 2.58 - 2.63 (2H, m), 2.81 (2H, t), 4.38 (2H, t), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 7.15 - 7.19 (1H, m), 7.78 - 7.82 (1H, m)。 m/z: ES+ [M+H]+ 245。

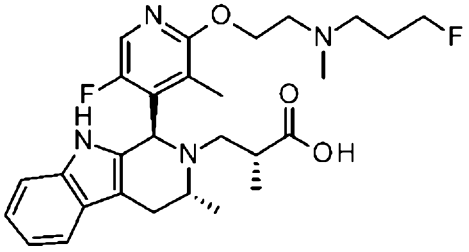
**5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基異菸醛**



將LDA溶液(2 M，3.84 mL，7.68 mmol)添加至含有含3-氟-N-(2-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)-N-甲基丙-1-胺(1.5 g，6.14 mmol)之THF (20.0 mL)的烘乾燒瓶中。攪拌反應物30分鐘，接著添加甲酸甲酯(0.946 mL，15.4 mmol)且再攪拌反應物30分鐘。藉由添加水(25 mL)來淬滅反應物且用EtOAc (2×40 mL)萃取。合併之有機物經$MgSO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度25至100% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色液體狀之5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基異菸醛，其以1:1比率混雜有未反應的起始物質。m/z: ES+ [M+H]+ 273。

**實例152**

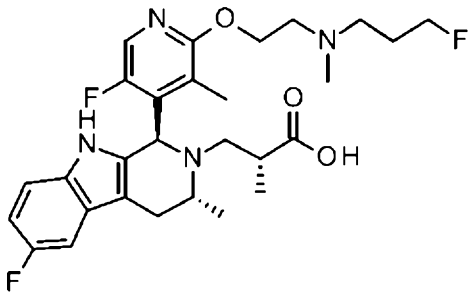
**(R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**



將甲醛溶液(37體積%，0.021 mL，0.29 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(90 mg，0.18 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中。在攪拌5分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(61.0 mg，0.29 mmol)且在室溫下攪拌反應物1小時。反應物用DCM (10 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌。分離各層且用DCM (2×10 mL)萃取水溶液。合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% NH3)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(63.0 mg，68%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.03 (3H, d), 1.13 (3H, d), 1.70 - 1.96 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.46 - 2.55 (1H, m), 2.55 - 2.60 (1H, m), 2.60 - 2.65 (2H, m), 2.68 (2H, dt), 2.77 (1H, d), 2.96 (1H, ddd), 3.12 - 3.24 (1H, m), 3.64 - 3.79 (1H, m), 4.25 (1H, ddd), 4.37 (1H, t), 4.47 (1H, t), 4.64 (1H, dt), 5.25 (1H, s), 7.02 - 7.17 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.58 (1H, s), 7.86 (1H, s), 9.62 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]+ 515。

**實例155**

**(2R)-3-[(1R,3R)-6-氟-1-[5-氟-2-[2-[3-氟丙基(甲基)胺基]乙氧基]-3-甲基-4-吡啶基]-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚-2-yl]-2-甲基丙酸**

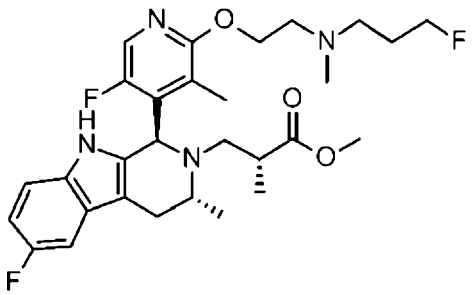


將2 M氫氧化鈉溶液(1.17 mL，2.34 mmol)在21℃下添加至(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(426 mg，0.47 mmol)於THF (4 mL)及MeOH (2 mL)中之攪拌溶液中。在21℃下攪拌所得混合物16小時。混合物經減壓濃縮。添加水(5 mL)及AcOH (1 mL)且所得混合物用DCM (3×15 mL)萃取。合併之有機物經乾燥(相分離濾筒)且在減壓下濃縮，得到粗產物，其如下地連續純化：藉由製備型HPLC (Puriflash C18，15 μ矽膠，35 g)，使用水(含有0.1%甲酸)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑，接著藉由製備型HPLC (Waters CSH C18 OBD管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈灰白色固體狀之(2R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(45.0 mg，18%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO, 27 ℃) 0.94 (3H, d), 1.01 (3H, d), 1.69 - 1.86 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.40 - 2.49 (4H, m), 2.56 - 2.71 (5H, m), 2.95 (1H, dd), 3.59 - 3.70 (1H, m), 4.25 - 4.31 (2H, m), 4.43 (2H, dt), 5.13 (1H, s),

6.83 (1H, td), 7.12 - 7.20 (2H, m), 8.00 (1H, s), 10.49 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]+ 533。

下文描述用於製備起始物質(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯之程序。

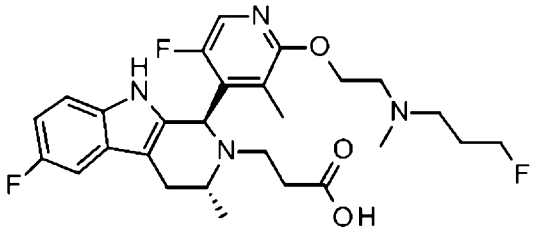
**(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將(R)-3-(((R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(200 mg，0.68 mmol)及5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基異菸醛(484 mg，0.89 mmol)於甲苯(3 mL)及乙酸(0.33 mL)中之溶液在95℃下加熱16小時。在減壓下濃縮所得混合物且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中且用$NaHCO_3$飽和水溶液(25 mL)洗滌。用EtOAc (50 mL)萃取水相且合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(用EtOAc溶離)部分純化粗產物。將含有所需產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈黃色膠狀之(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(426 mg，>100%)。不經進一步純化即用於下一步驟。

**實例156**

**製備3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸**

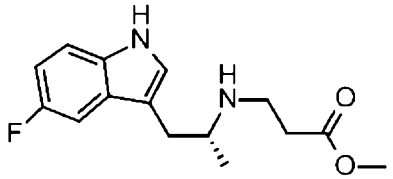


將2 N NaOH溶液(0.563 mL，1.13 mmol)添加至3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯(120 mg，0.23 mmol)於THF (1.0 mL)/MeOH (1.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物2小時，接著用EtOAc (20 mL)及水(20 mL)稀釋。藉由添加2 N HCl溶液將pH調節至約5且分離各層。水層用EtOAc (2×10 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至20% MeOH/DCM)純化粗產物。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸(82 mg，70%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.88 (3H, s), 1.89 - 1.93 (2H, m), 2.10 - 2.38 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.66 (2H, d), 2.76 (2H, s), 2.81 - 2.93 (2H, m), 2.98 - 3.07 (1H, m), 3.11 (1H, d), 3.63 (1H, s), 4.22 - 4.36 (1H, m), 4.36 - 4.41 (1H, m), 4.47 (1H, s), 4.57 - 4.69 (1H, m), 5.29 (1H, s), 6.83 (1H, t), 7.11 (2H, t), 7.81 (1H, s), 11.71 (1H, s)。(未觀測到1×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 519。

下文描述用於製備起始物質3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙

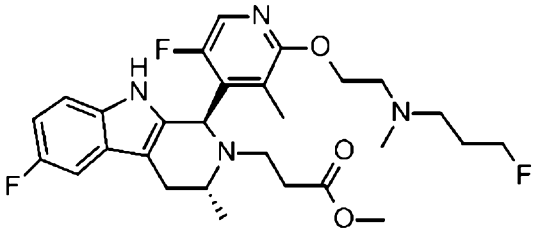
基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯之程序。

**(R)-3-((1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丙酸甲酯**



將丙烯酸甲酯(95 μl，1.05 mmol)添加至(R)-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(192 mg，1.0 mmol)於MeOH (0.40 mL)中之溶液中。反應物在室溫下攪拌2小時。蒸發揮發物，接著藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10% MeOH/DCM)純化粗產物。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色液體狀之(R)-3-((1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丙酸甲酯(270 mg，97%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 2.36 - 2.53 (2H, m), 2.70 - 2.80 (2H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 2.91 - 3.06 (2H, m), 3.57 (3H, s), 6.93 (1H, td), 7.09 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.25 - 7.30 (1H, m), 8.04 (1H, s)。(未觀測到×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 279。

**3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯**

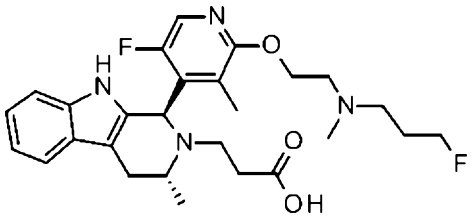


將(R)-3-((1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丙酸甲酯(139 mg，0.50 mmol)及5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基異菸醛(65重量%，209 mg，0.50 mmol)在甲苯(2.25 mL)/乙酸(0.25 mL)中加熱至90℃後維持隔夜。在冷卻之後，蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)

中且用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)洗滌。水層用DCM (20 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% NH3)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈黃色膠狀之3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯(134 mg，50%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.74 - 1.87 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.30 - 2.40 (2H, m), 2.53 (2H, t), 2.64 (1H, d), 2.67 - 2.73 (1H, m), 2.73 - 2.77 (2H, m), 2.91 (1H, dt), 3.08 (1H, ddd), 3.56 (3H, s), 3.59 - 3.67 (1H, m), 4.33 (2H, t), 4.39 (1H, t), 4.49 (1H, t), 5.27 (1H, s), 6.84 (1H, td), 7.09 (1H, dd), 7.12 (1H, dd), 7.51 (1H, s), 7.85 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 533。

**實例157**

**製備3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸**

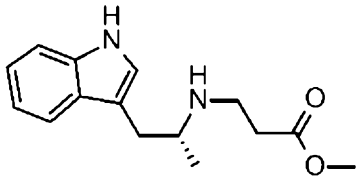


將2 N NaOH溶液(0.729 mL，1.46 mmol)添加至3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯(150 mg，0.29 mmol)於THF (1.0 mL)/MeOH (1.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物2小時，接著

用EtOAc (20 mL)及水(20 mL)稀釋。藉由添加2 N HCl溶液將pH調節至約5且分離各層。水層用EtOAc (2×10 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至20% MeOH/DCM)純化粗產物。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸(128 mg，88%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.14 (3H, d), 1.81 - 1.95 (5H, m), 2.18 (1H, dt), 2.35 (3H, s), 2.43 (1H, ddd), 2.63 - 2.74 (4H, m), 2.77 (1H, d), 2.87 (1H, dt), 3.00 (1H, ddd), 3.19 (1H, ddd), 3.65 (1H, p), 4.26 (1H, ddd), 4.40 (1H, t), 4.49 (1H, t), 4.75 (1H, dt), 5.31 (1H, s), 7.09 - 7.16 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 7.43 (1H, s), 7.49 - 7.53 (1H, m), 7.89 (1H, s)。(未觀測到2×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 501。

下文描述用於製備起始物質3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯之程序。

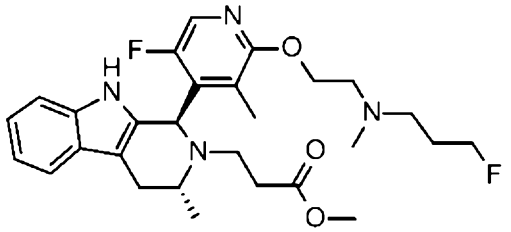
**(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丙酸甲酯**



將丙烯酸甲酯(0.284 mL，3.15 mmol)添加至(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(523 mg，3.00 mmol)於MeOH (0.92 mL)中之溶液中。反應物在室溫下攪拌2小時。蒸發揮發物，接著藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10% MeOH/DCM)純化粗產物。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色液體狀之(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丙酸甲酯(755

mg，97%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.12 (3H, d), 2.34 - 2.53 (2H, m), 2.68 - 2.91 (3H, m), 2.96 (1H, dt), 3.04 (1H, h), 3.55 (3H, s), 7.05 (1H, d), 7.11 (1H, ddd), 7.19 (1H, ddd), 7.36 (1H, dt), 7.59 - 7.66 (1H, m), 8.02 (1H, s)。(未觀測到1×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 261。

**3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯**

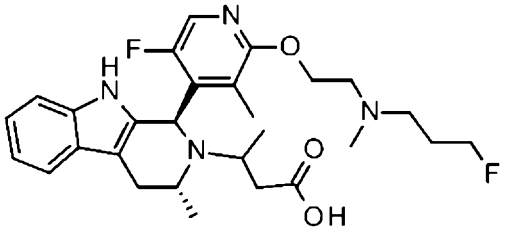


將(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丙酸甲酯(156 mg，0.60 mmol)及5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基異菸醛(65重量%，251 mg，0.60 mmol)在甲苯(4.50 mL)/乙酸(0.50 mL)中加熱至90℃後維持隔夜。在冷卻之後，蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)洗滌。水層用DCM (20 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% NH3)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色膠狀之3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯(164 mg，53%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.72 - 1.86 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.30 - 2.40 (2H, m), 2.53 (2H, t), 2.63 - 2.73 (2H,

m), 2.74 (2H, td), 2.92 (1H, dt), 3.11 (1H, ddd), 3.56 (3H, s), 3.59 - 3.67 (1H, m), 4.32 (2H, t), 4.39 (1H, t), 4.48 (1H, t), 5.28 (1H, s), 7.00 - 7.15 (2H, m), 7.15 - 7.21 (1H, m), 7.49 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.84 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]+ 514。

**實例158及159**

**製備3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丁酸**



將3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丁酸乙酯(216 mg，0.75 mmol)及5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基異菸醛(314 mg，0.75 mmol)在甲苯(3.375 mL)/乙酸(0.375 mL)中加熱至100℃後維持隔夜。在冷卻之後，蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)洗滌。水層用DCM (20 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10% MeOH/EtOAc)純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得淡黃色油(約250 mg)，其混雜有未反應的起始物質。將殘餘物溶解於THF (1 mL)及MeOH (1 mL)中，接著添加2 N NaOH溶液(1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜，接著用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋。藉由添加2 N HCl將水溶液調節至pH 5且分離各層。水層用EtOAc (2×10 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，5 μ矽膠，19 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% NH3)及

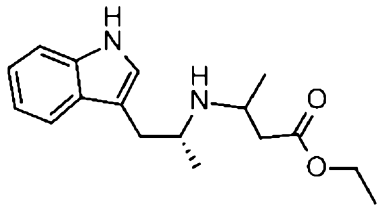
MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得兩種異構體，(3R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基 吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丁酸及(3S)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基 吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丁酸：

**實例158；異構體1**：15.0 mg，4% (呈無色固體狀 )。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.21 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.82 (3H, s), 1.85 - 1.93 (2H, m), 2.26 (1H, dd), 2.33 (3H, s), 2.57 - 2.63 (2H, m), 2.67 (1H, d), 2.73 - 2.82 (2H, m), 2.86 (1H, ddd), 3.12 - 3.19 (2H, m), 3.84 - 3.92 (1H, m), 4.27 - 4.36 (1H, m), 4.39 (1H, t), 4.43 - 4.54 (2H, m), 5.73 (1H, s), 7.01 - 7.16 (2H, m), 7.16 - 7.25 (1H, m), 7.42 - 7.55 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.88 (1H, s)。(未觀測到1×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 515。

**實例159；異構體2**：35.0 mg，9% (呈無色固體狀)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.17 (3H, d), 1.19 (3H, d), 1.79 - 1.91 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.12 (1H, dd), 2.37 (3H, s), 2.63 - 2.79 (4H, m), 2.81 - 2.91 (2H, m), 3.05 - 3.14 (1H, m), 3.26 (1H, d), 3.83 (1H, dq), 4.32 - 4.41 (3H, m), 4.47 (1H, q), 5.68 (1H, s), 7.10 (2H, tdt), 7.20 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s)。(未觀測到1×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 515。

下文描述用於製備起始物質3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丁酸乙酯之程序。

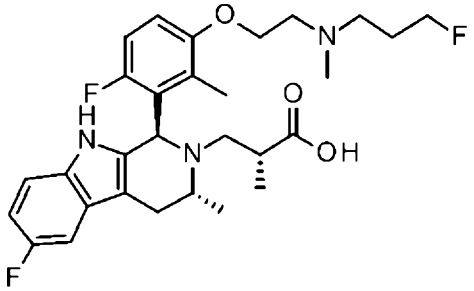
**3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丁酸乙酯**



將(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(0.871 g，5 mmol)及(E)-丁-2-烯酸乙酯(0.777 mL，6.25 mmol)在MeOH (2.50 mL)中在50℃下攪拌1小時，接著另外加熱至回流且繼續攪拌隔夜。在冷卻之後，蒸發揮發物。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度25至100% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色膠狀之3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丁酸乙酯(1.310 g，91%)，其呈非對映異構體之1:1混合物形式。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.99 - 1.27 (9H, m), 2.18 (0.5H, dd), 2.30 (0.5H, dd), 2.41 (1H, ddd), 2.75 (1H, dddd), 2.81 - 2.94 (1H, m), 3.12 (1H, hd), 3.25 (1H, dq), 4.11 (2H, p), 7.04 (1H, dd), 7.11 (1H, ddt), 7.18 (1H, tt), 7.35 (1H, d), 7.52 - 7.70 (1H, m), 8.02 (1H, s)。(未觀測到1×可交換離子)。m/z: ES+ [M+H]+ 289。

**實例160**

**(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

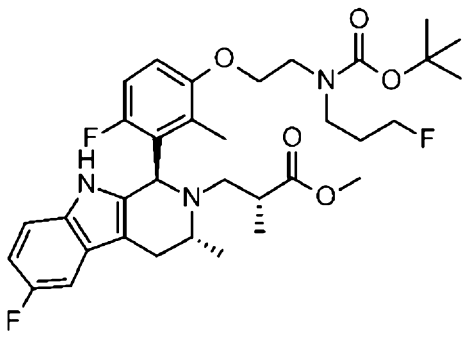


將2 M氫氧化鈉(1 mL，2.00 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫

-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(87 mg，0.16 mmol)於THF (2 mL)及MeOH (1 mL)中之攪拌溶液中。在21℃下攪拌所得混合物16小時。在減壓下濃縮混合物，接著添加水(5 mL)及AcOH (1 mL)，且用DCM (4×15 mL)萃取水性混合物。合併之有機物經乾燥(相分離濾筒)且在減壓下濃縮，得到呈黃色膠狀之粗產物，其藉由製備型HPLC (Waters CSH C18 OBD管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有0.1%甲酸)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化。將含有所需化合物之溶離份在減壓下蒸發，再溶解於含1 M氨之MeOH (1 mL)中且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(32.0 mg，38%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO, 27 ℃) 0.99 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.72 - 1.95 (5H, m), 2.27 (3H, s), 2.30 - 2.38 (1H, m), 2.51 (2H, t), 2.64 - 2.72 (1H, m), 2.73 (2H, t), 3.02 (1H, dd), 3.23 (3H, s), 3.64 - 3.73 (1H, m), 4.03 (2H, ddt), 4.49 (2H, dt), 5.24 (1H, s), 6.86 (1H, td), 6.97 - 7.14 (2H, m), 7.14 - 7.25 (2H, m), 10.40 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]+ 532。

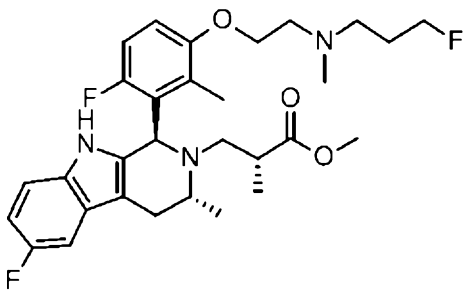
下文描述用於製備起始物質(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯之程序。

**(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將RockPhos第3代催化劑(31.2 mg，0.04 mmol)在21℃下添加至(R)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(181 mg，0.37 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(163 mg，0.74 mmol)及碳酸銫(360 mg，1.11 mmol)於甲苯(2 mL)中之脫氣混合物中。所得混合物在90℃下加熱6小時。使混合物冷卻至室溫且用EtOAc (25 mL)及水(25 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc (2×25 mL)萃取水層。合併之有機物經乾燥(相分離濾筒)且濃縮，得到呈棕色膠狀之粗產物，其藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至60% EtOAc/庚烷)來純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈淡黃色發泡體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(108 mg，46%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.02 (3H, d), 1.09 (3H, d), 1.40 - 1.48 (9H, m), 1.81 (3H, s), 1.84 - 1.94 (2H, m), 2.52 - 2.67 (4H, m), 3.04 - 3.12 (1H, m), 3.35 - 3.46 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.52 - 3.59 (2H, m), 3.64 - 3.72 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.41 (2H, d), 5.26 (1H, s), 6.73 - 6.86 (2H, m), 6.91 (1H, t), 7.04 - 7.13 (2H, m), 7.23 (1H, s); ES+ [M+H]+ 632。

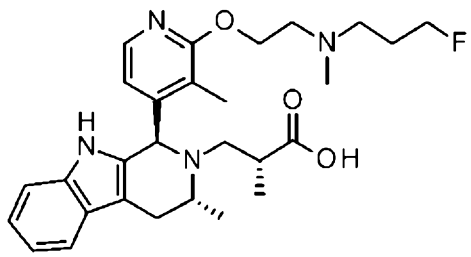
**(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(100 mg，0.16 mmol)於甲酸(610 μL)中之溶液在40℃下攪拌1小時。在減壓下濃縮混合物且將所得殘餘物溶解於DCM (25 mL)中且用$NaHCO_3$飽和水溶液(25 mL)洗滌。用DCM (25 mL)萃取水層且將合併之有機物蒸發至約10 mL體積。向此溶液中添加37% w/w甲醛水溶液(23.55 μL，0.24 mmol)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51.8 mg，0.24 mmol)。在21℃下攪拌所得混合物1小時。用DCM (10 mL)稀釋反應混合物，且用$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)洗滌。用DCM (20 mL)萃取水層且合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且在減壓下濃縮。粗產物直接用於下一步驟。

**實例161**

**製備(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

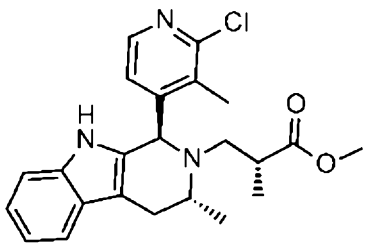


將單水合氫氧化鋰(9.0 mg，0.22 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫

-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.011 g，0.020 mmol)於四氫呋喃(0.2 mL)、甲醇(0.2 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物5小時且接著經鹽酸水溶液(1 N；0.21 mL，0.21 mmol)中和。用乙酸乙酯萃取混合物，且萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至70% MeOH/DCM)純化，得到呈淡黃色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(7.6 mg，71%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.03 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.72 - 1.88 (2H, m), 2.14 - 2.33 (6H, m), 2.55 - 2.63 (5H, m), 2.75 (2H, br t), 2.83 (1H, br dd), 4.29 - 4.40 (2H, m), 4.49 (2H, dt), 4.98 (1H, br s), 6.40 (1H, br d), 6.94 - 6.99 (1H, m), 7.00 - 7.05 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.82 (1H, br d), 10.39 (1H, br s), 11.93 - 12.45 (1H, br s)。(未觀測到兩個氫)。m/z: ES+ [M+H]+ 497。

下文描述用於製備起始物質(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯之程序。

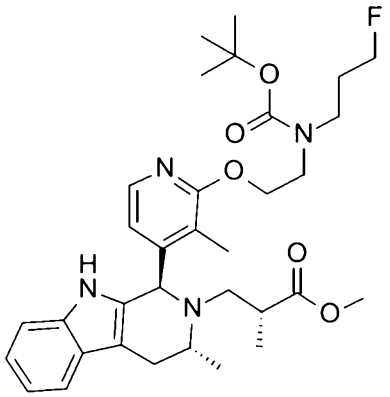
**製備(R)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**




將(R)-3-(((R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2-甲基丙酸甲酯(0.85

g，3.1 mmol)、2-氯-3-甲基異菸醛(0.50 g，3.2 mmol)於甲苯(10 mL)及乙酸(1.0 mL)中之混合物在90℃下攪拌8小時。使反應物冷卻至室溫且接著在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色發泡體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.75 g，59%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.03 (6H, d), 2.33 (3H, br s), 2.40 - 2.48 (1H, m), 2.56 - 2.80 (3H, m), 2.81 - 2.93 (1H, m), 3.35 - 3.48 (1H, m), 3.52 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.82 - 7.09 (3H, m), 7.13 - 7.30 (1H, m), 7.44 (1H, d), 8.15 (1H, d), 10.34 (1H, s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 412。

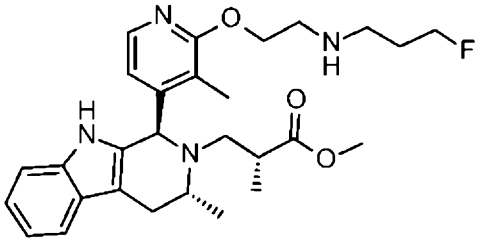
**製備(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將(R)-3-((1R,3R)-1-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.30 g，0.73 mmol)、(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.209 g，0.95 mmol)、RockPhos第3代預催化劑(0.031 g，0.04 mmol)及碳酸銫(0.593 g，1.82 mmol)之混合物抽空且用氮氣(3×)回填。添加甲苯(3.5 mL)，且將混合物再次抽空且用

氮氣(2×)回填。在90℃下攪拌所得懸浮液24小時，使其冷卻至室溫且過濾。在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40%乙酸乙酯/己烷)純化，得到粗產物，其藉由SFC (Chialpak IB管柱，250 mm長度，21.2 mm直徑，5 μm，75 mL/min流動速率)進一步純化，經10 min用含10% (0.2% $NH_4OH$甲醇)之$CO_2$溶離，得到呈淡琥珀色發泡體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.041 g，9%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.97 - 1.10 (6H, m), 1.30 - 1.47 (9H, m), 1.81 - 1.97 (2H, m), 2.19 (3H, br s), 2.54 - 2.66 (3H, m), 2.68 - 2.79 (1H, br m), 2.84 (1H, br d), 3.35 - 3.44 (3H, m), 3.45 - 3.75 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.24 - 4.34 (1H, m), 4.34 - 4.47 (1H, m), 4.46 (2H, dt), 4.93 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 6.93 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.04 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.84 (1H, br d), 10.33 (1H, br s)。 m/z: ES+ [M+H]+ 597。

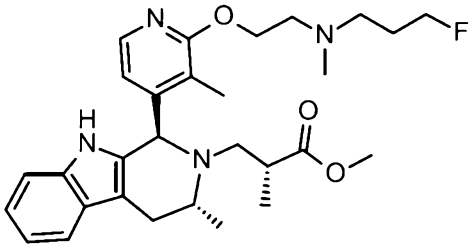
**製備(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



使(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.04 g，0.07 mmol)於甲酸(1 mL，26.07 mmol)中之溶液在室溫下靜置18小時且接著在減壓下濃縮。殘餘物用碳酸氫鈉飽和水溶

液鹼化，且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10% MeOH/DCM)純化，得到呈透明膜狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.030 g，90%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.97 - 1.10 (6H, m), 1.74 - 1.86 (2H, m), 2.08 - 2.29 (3H, m), 2.57 - 2.64 (2H, m), 2.69 (2H, t), 2.71 - 2.78 (1H, m), 2.85 (1H, br dd), 2.90 (2H, t), 3.39 - 3.47 (1H, m), 3.51 (3H, s), 4.25 - 4.34 (2H, m), 4.50 (2H, dt), 4.91 (1H, s), 6.37 - 6.52 (1H, m), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.84 (1H, br d), 10.34 (1H, s)。(未觀測到兩個氫)；m/z: ES+ [M+H]+ 497。

**製備(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**

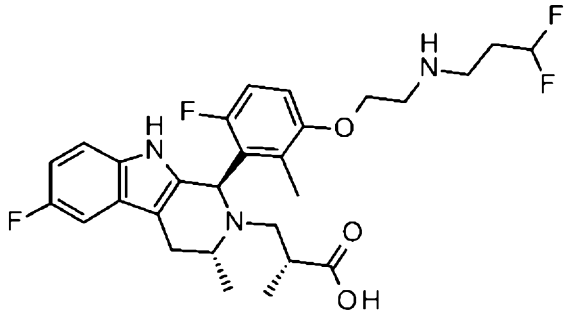


將甲醛於水中之溶液(37重量%；7.8 μL，0.10 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(26 mg，0.05 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之攪拌溶液中。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(22 mg，0.10 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物2小時且接著用碳酸氫鈉飽和水溶液處理且用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至10%

MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(14 mg，52%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.98 - 1.07 (6H, m), 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.18 (3H, br s), 2.28 (3H, s), 2.56 - 2.68 (3H, m), 2.68 - 2.78 (3H, m), 2.85 (1H, br dd), 3.39 - 3.47 (1H, m), 3.51 (3H, s), 4.29 - 4.40 (2H, m), 4.49 (2H, dt), 4.92 (1H, br s), 6.45 (1H, br d), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.04 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.84 (1H, br d), 10.32 (1H, s)。(未觀測到兩個氫)；m/z: ES+ [M+H]+ 511。

**實例162**

**製備(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸**

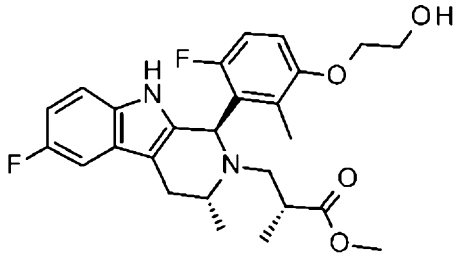


將(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(115 mg，0.21 mmol)溶解於THF (0.8 mL)/MeOH (0.8 mL)中且用單水合氫氧化鋰(88 mg，2.1 mmol)於水(0.8 mL)中之溶液處理。在室溫下攪拌反應物4.5小時，且隨後在減壓下濃縮。將所得殘餘物用HCl水溶液(1 N)小心地中和至pH 7，且用EtOAc (2×)萃取所得混合物。經硫酸鈉乾燥合併之萃取物，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由製備型SFC

(Chiralpak IC管柱，5 μm，21 mm直徑，250 mm長度，75 mL/min流動速率)純化，用含20% (含0.2% $NH_4OH$之MeOH)之$CO_2$溶離，獲得呈米色乾膜狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸(41 mg，37%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.91 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.63 - 2.04 (5H, m), 2.17 - 2.33 (1H, m), 2.51 - 2.57 (2H, m), 2.62 (br 1H, d), 2.67 (2H, t), 2.72 - 2.89 (2H, m), 2.92 - 3.00 (1H, m), 3.53 - 3.70 (1H, m), 3.78 - 3.93 (1H, m), 3.93 - 4.04 (1H, m), 5.16 (1H, s), 6.07 (1H, tt), 6.78 (1H, td), 6.87 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.07 (1H, m), 7.07 - 7.23 (2H, m), 10.34 (1H, s)。(未觀測到兩個氫)；m/z: ES+ [M+H]+ 536。

下文描述用於製備起始物質(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯之程序。

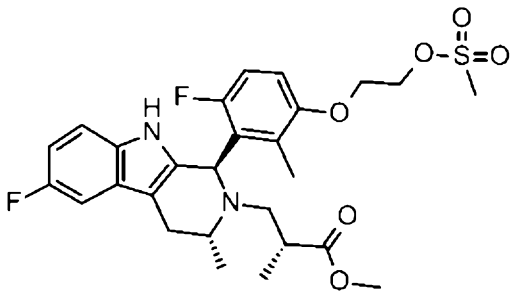
**製備(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-羥基乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**




將(R)-3-((1R,3R)-1-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(330 mg，0.67 mmol)、碳酸銫(547 mg，1.68 mmol)及2-((第三丁氧基二甲基矽烷基)氧基)乙-1-醇(178 mg，1.01 mmol)懸浮於甲苯(3.5 mL)中。接著將反應燒瓶抽空且

用氮氣(3×)回填，隨後添加RockPhos第3代預催化劑(30 mg，0.03 mmol)。再次將反應燒瓶抽空且用氮氣(3×)回填，隨後在90℃下加熱2小時。將反應物冷卻至室溫，用DCM (25 mL)稀釋，且用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌。水層用DCM (25 mL)萃取，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將所得殘餘物溶解於THF (3.5 mL)中且用TBAF (1.0 M於THF中；2 mL)處理。在30分鐘後，反應物用EtOAc (25 mL)稀釋，用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至80% EtOAc/己烷)純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈褐色固體狀之(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-羥基乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲基酯(130 mg，39%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.91 (3H, d), 0.98 (3H, d), 1.55 - 1.91 (3H, m), 2.42 - 2.65 (4H, m), 2.85 - 2.98 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.57 - 3.71 (3H, m), 3.77 - 3.99 (2H, m), 4.76 (1H, t), 5.11 (1H, s), 6.72 - 6.83 (1H, m), 6.89 - 7.06 (2H, m), 7.07 - 7.19 (2H, m), 10.33 (1H, s)。m/z: ES+ [M+H]+ 473。

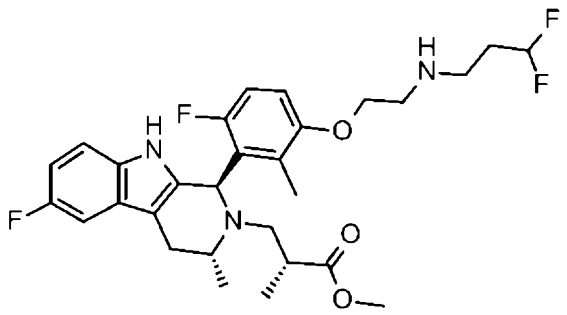
**製備(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-2-甲基-3-(2-((甲磺醯基)氧基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**



將甲磺醯氯(0.022 mL，0.28 mmol)添加至(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-

(6-氟-3-(2-羥基乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(121 mg，0.26 mmol)、DIPEA (0.056 mL，0.32 mmol)及DCM (2.5 mL)之溶液中。在室溫下攪拌反應物20分鐘且接著用DCM (10 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，獲得呈黃色發泡體狀之粗(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-2-甲基-3-(2-((甲磺醯基)氧基)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-甲基丙酸甲酯(141 mg，100%)。m/z: ES+ [M+H]+ 551。

**製備(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯**

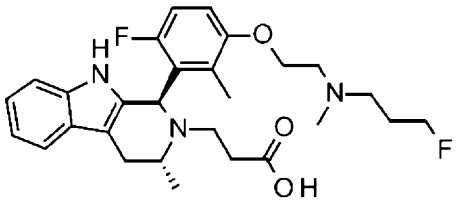


將(R)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-2-甲基-3-(2-((甲磺醯基)氧基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(141 mg，0.26 mmol)、3,3-二氟丙-1-胺鹽酸鹽(67 mg，0.51 mmol)、碳酸鉀(106 mg，0.77 mmol)及碘化鉀(42.5 mg，0.26 mmol)懸浮於乙腈(2.5 mL)中且在80℃下加熱17小時。將反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，且用飽和氯化鈉水溶液洗滌。水層用EtOAc萃取，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至20% MeOH/DCM)來純化。在減壓下濃縮產物溶離份，獲得呈米色發泡

體狀之(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(119 mg，85%)。m/z: ES+ [M+H]+ 550。

**實例163**

**製備3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸**

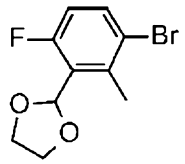


將NaOH溶液(0.82 mL，1.65 mmol)添加至3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯(170 mg，0.33 mmol)於THF (1.24 mL)/MeOH (1.24 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物2小時，接著藉由添加2 N HCl溶液中和。蒸發揮發物，接著藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18 ODB管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% $NH_3$)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色固體狀之3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸(145 mg，88%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.23 (3H, d), 1.85 (2H, ddt), 1.87 (3H, s), 2.16 (1H, d), 2.32 (3H, s), 2.48 - 2.56 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.66 - 2.88 (3H, m), 2.89 - 2.96 (2H, m), 3.27 (1H, ddd), 3.76 (1H, p), 4.03 (2H, dp), 4.42 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.40 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.94 (1H, t), 7.09 -

7.19 (2H, m), 7.22 (1H, dd), 7.38 (1H, s), 7.51 (1H, dd)。(未觀測到1×可交換離子)；m/z: ES+ [M+H]+ 500。

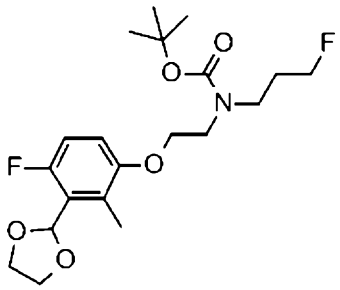
下文描述用於製備起始物質3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯之程序。

**2-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-1,3-二氧雜環戊烷**



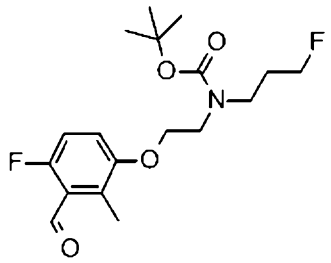
將3-溴-6-氟-2-甲基苯甲醛(4.8 g，22.12 mmol)添加至含乙烷-1,2-二醇(4.12 g，66.35 mmol)及4-甲基苯磺酸(0.381 g，2.21 mmol)之甲苯(100 mL)中。在100℃下攪拌所得混合物16小時。將反應混合物倒入至飽和$NaHCO_3$溶液(50 mL)中，用EtOAc (2×50 mL)萃取，接著有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且蒸發，獲得黃色膠狀物，其藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至20%EtOAc/石油醚)純化。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈無色油狀之2-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-1,3-二氧雜環戊烷(5.00 g，87%)。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 2.50 (3H, s), 3.94 - 4.14 (2H, m), 4.10 - 4.30 (2H, m), 6.16 (1H, s), 6.74 - 6.87 (1H, m), 7.47 - 7.58 (1H, m)。

**(2-(3-(1,3-二氧戊環-2-基)-4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**



將(3-氟丙基)(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(5.08 g，23.0 mmol)在氮氣下添加至含2-(3-溴-6-氟-2-甲基苯基)-1,3-二氧雜環戊烷(5.00 g，19.2 mmol)、$Cs_2CO_3$ (18.72 g，57.45 mmol)及RockPhos第3代預催化劑(0.801 g，0.96 mmol)之甲苯(12 mL)中。在80℃下攪拌所得混合物16小時。在減壓下移除溶劑，接著用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物，且用$NaHCO_3$飽和水溶液(2×20 mL)、水(20 mL)及飽和氯化鈉水溶液(20 mL)依次洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟C18-急驟層析(溶離梯度0至80%MeCN/水)純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥，獲得呈黃色膠狀之(2-(3-(1,3-二氧戊環-2-基)-4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(4.80 g，62%)。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.45 (9H, s), 1.85 - 2.11 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.46 (2H, t), 3.57 - 3.64 (2H, m), 3.94 - 4.09 (4H, m), 4.17 - 4.29 (2H, m), 4.40 (1H, t), 4.55 (1H, t), 6.15 (1H, s), 6.70 - 6.90 (2H, m)。 m/z (ES+), [M-tBu]+ = 346。

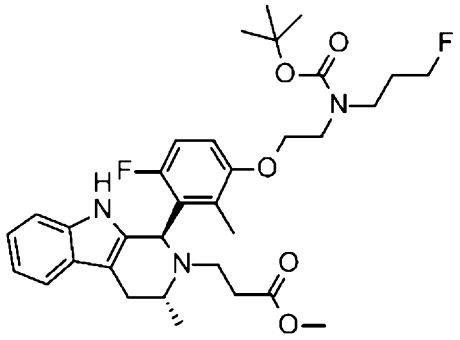
**(2-(4-氟-3-甲醯基-2-甲基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯**



4-甲基苯磺酸(0.244 g，1.42 mmol)添加至含(2-(3-(1,3-二氧戊環-2-基)-4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(5.70 g，14.2 mmol)之丙酮(80 mL)中。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物倒入至飽和$NaHCO_3$溶液(50 mL)中，用EtOAc (2×50 mL)萃取，接著有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且蒸發，獲得黃色膠狀物，其藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至20%EtOAc/石油醚)純化。將含有產物之溶離份蒸發

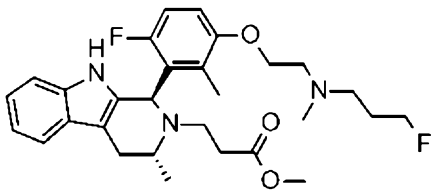
至乾燥，獲得呈黃色膠狀之(2-(4-氟-3-甲醯基-2-甲基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(3.40 g，67%)，其在靜置時固化。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.47 (9H, s), 1.86 - 2.10 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.48 (2H, t), 3.60 - 3.74 (2H, m), 3.99 - 4.15 (2H, m), 4.44 (1H, t), 4.55 (1H, t), 6.81 - 7.16 (2H, m), 10.51 (1H, s)。 m/z (ES+), [M-Boc] = 258。

**3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯**



將(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)丙酸甲酯(260 mg，1.0 mmol)及(2-(4-氟-3-甲醯基-2-甲基苯氧基)乙基)(3-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(357 mg，1.00 mmol)在甲苯(3.60 mL)/乙酸(0.40 mL)中加熱至100℃後維持6小時。在冷卻之後，蒸發揮發物且將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)洗滌。水層用DCM (20 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。粗產物藉由急驟矽膠層析(溶離梯度0至40% EtOAc/庚烷)純化。將含有產物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯(301 mg，50%)。m/z: ES+ [M+H]+ 600。

**3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯**

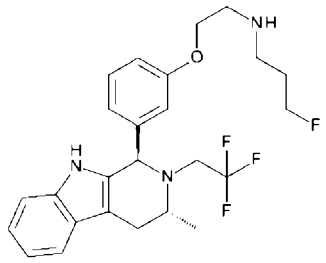
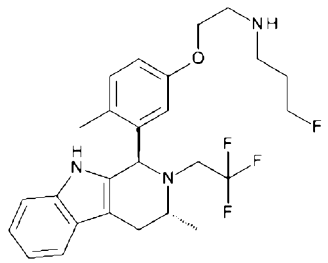


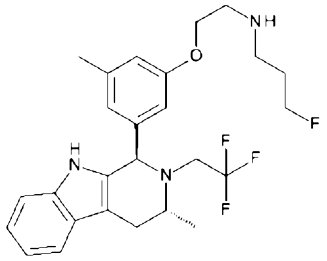
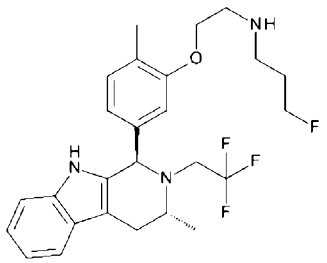
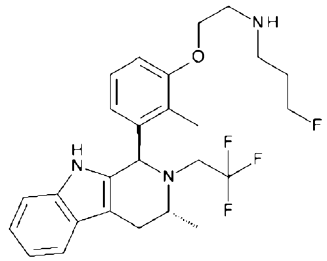
將3-((1R,3R)-1-(3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯(280 mg，0.47 mmol)在甲酸(2.33 mL)中在40℃下攪拌1小時。揮發物經蒸發，接著將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)洗滌。用DCM (10 mL)萃取水層，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發為約10 mL體積。向此溶液中添加37%甲醛溶液(71.9 mg，0.70 mmol)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(97 mg，0.70 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時，接著用DCM (10 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)洗滌。水層用DCM (20 mL)萃取，接著合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18 ODB管柱，5 μ矽膠，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水(含有1% NH3)及MeCN之極性遞減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所需化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈米色固體狀之3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸甲酯(180 mg，75%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.00 (3H, d), 1.72 (2H, ddd), 1.78 (3H, s), 2.11 - 2.19 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.44 (2H, t), 2.59 (1H, d), 2.61 - 2.68 (3H, m), 2.79 (1H, dt), 3.02 (1H, ddd), 3.44 (3H, s), 3.49 - 3.56 (1H, m), 3.87 (2H, tt), 4.30 (1H, t), 4.39 (1H, t), 5.24 (1H, s), 6.68 (1H, dd), 6.80 (1H, t), 6.91 - 7.00 (2H, m), 7.00 - 7.07 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, dd)。 m/z: ES+ [M+H]+ 514。

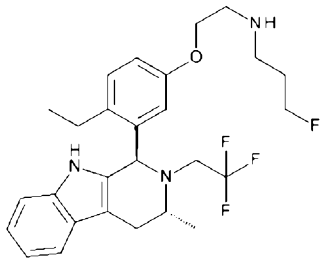
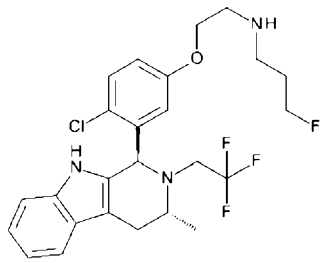
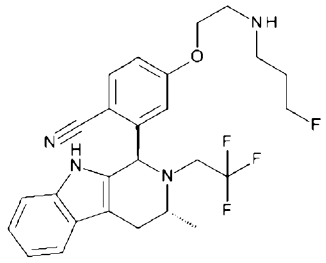
實例16-56、58-116、118-120、122-123、125、128-142、144、

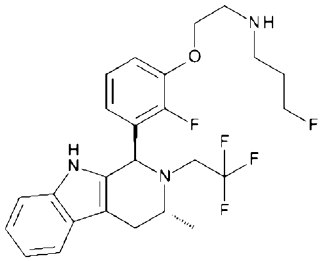
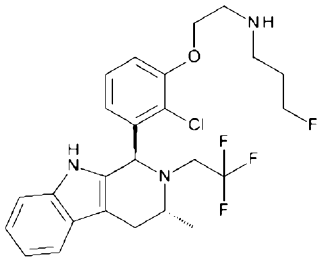
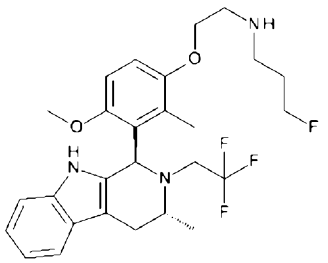
146-151及153-154 (下表G)係使用與上文所述之方法類似的方法製備。

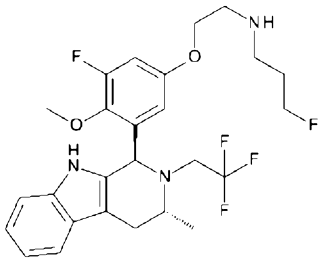
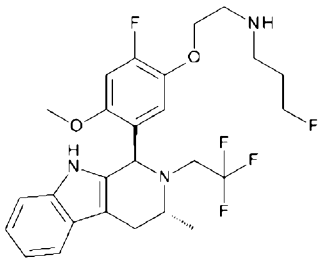
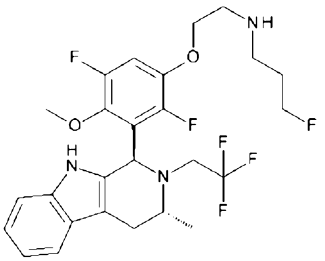
**表G**

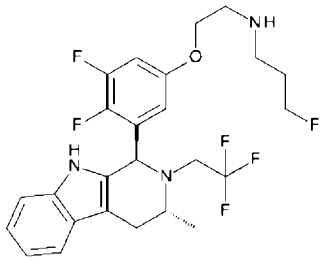
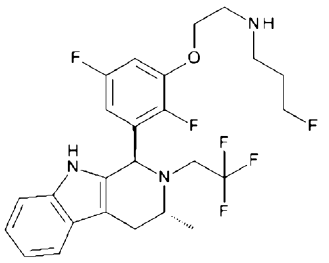
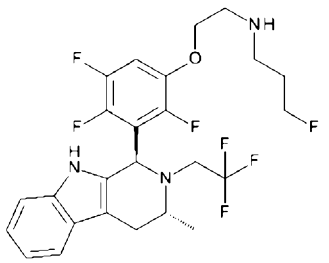
| 實例 | 結構 | 名稱 | 1H NMR | LCMS [M+H]+ |
|---|---|---|---|---|
| 16 |  | 3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.11 (3H, d), 1.59 - 1.92 (3H, m), 2.54 - 2.71 (4H, m), 2.82 (2H, br t), 2.91 - 3.05 (1H, m), 3.07 - 3.20 (1H, m), 3.57 (1H, dq), 3.94 (2H, br t), 4.47 (2H, dt), 4.97 (1H, s), 6.74 (1H, br s), 6.79 - 6.89 (2H, m), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.04 - 7.11 (1H, m), 7.25 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.45 (1H, d), 10.83 (1H, s)。 | 464 |
| 17 |  | 3-氟-N-(2-(4-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.07 (3H, d), 1.52 - 1.83 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.52 - 2.59 (2H, m), 2.63 (1H, br dd), 2.69 - 2.83 (3H, m), 2.99 (1H, dq), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.47 (1H, dq), 3.82 (2H, t), 4.43 (2H, dt), 5.09 (1H, s), 6.22 (1H, br s), 6.78 (1H, dd), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.22 - 7.29 (1H, m), 7.45 (1H, d), 10.57 (1H, s)。 | 478 |

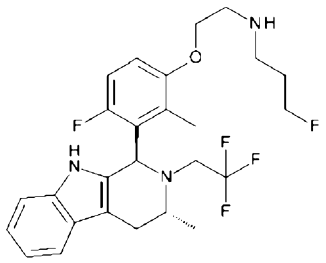
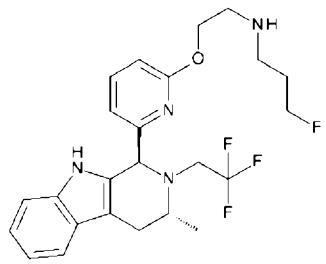
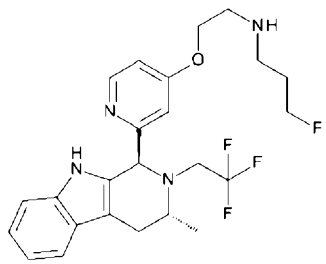
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 18 |  | 3-氟-N-(2-(3-甲基-5-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.11 (3H, d), 1.64 - 1.88 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.81 (2H, t), 2.89 - 3.06 (1H, m), 3.07 - 3.23 (1H, m), 3.55 (1H, dq), 3.92 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 4.92 (1H, s), 6.54 - 6.60 (1H, m), 6.60 - 6.64 (1H, m), 6.66 - 6.71 (1H, m), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.03 - 7.11 (1H, m), 7.27 - 7.33 (1H, m), 7.44 (1H, d), 10.80 (1H, s)。 | 478 |
| 19 |  | 3-氟-N-(2-(2-甲基-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.11 (3H, d), 1.61 - 1.90 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.55 - 2.72 (4H, m), 2.86 (2H, t), 2.92 - 3.07 (1H, m), 3.09 - 3.24 (1H, m), 3.54 (1H, dq), 3.90 (2H, t), 4.49 (2H, dt), 4.95 (1H, s), 6.63 (1H, d), 6.91 (1H, s), 6.94 - 7.01 (1H, m), 7.02 - 7.10 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.44 (1H, d), 10.77 (1H, s)。 | 478 |
| 20 |  | 3-氟-N-(2-(2-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.07 (3H, d), 1.65 - 1.96 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.56 - 2.86 (4H, m), 2.91 (2H, t), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.37 - 3.57 (1H, m), 4.00 (2H, t), 4.52 (2H, dt), 5.15 (1H, s), 6.29 (1H, br d), 6.90(1H, d), 6.94 - 7.09 (3H, m), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.44 (1H, d), 10.53 (1H, s)。 | 478 |

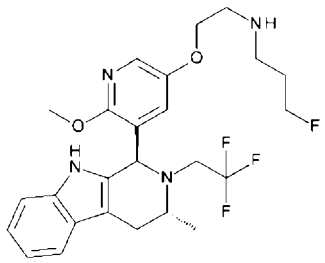
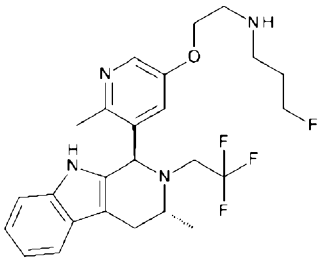
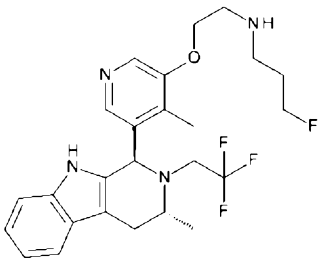
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 21 |  | N-(2-(4-乙基-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.07 (3H, d), 1.15 (3H, t), 1.61 - 1.78 (3H, m), 2.52 - 2.56 (2H, m), 2.63 - 2.85 (6H, m), 2.90 - 3.10 (1H, m), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.39 - 3.58 (1H, m), 3.81 (2H, t), 4.42 (2H, dt), 5.16 (1H, s), 6.14 (1H, br s), 6.84 (1H, dd), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.46 (1H, d), 10.61 (1H, s)。 | 492 |
| 22 |  | N-(2-(4-氯-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.60 - 1.77 (3H, m), 2.58 - 2.77 (3H, m), 2.83 (1H, dd), 2.92 - 3.10 (1H, m), 3.31 - 3.41 (1H, m), 3.51 (1H, br dq), 3.83 (2H, t), 4.41 (2H, dt), 5.32 (1H, s), 6.30 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.96 - 7.03 (1H, m), 7.03 - 7.09 (1H, m), 7.21 - 7.29 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.47 (1H, d), 10.62 (1H, s)。(兩個氫多重峰經DMSO遮蔽)。 | 498 |
| 23 |  | 4-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-((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]吲哚-1-基)苯甲腈 | $^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-d4, 27 ℃) 1.08 (3H, d), 1.59 - 1.91 (2H, m), 2.51 - 2.70 (3H, m), 2.81 (2H, t), 2.80 - 2.96 (1H, m), 3.04 (1H, dd), 3.27 - 3.38 (1H, obsc m), 3.40 - 3.52 (1H, m), 3.95 (2H, t), 4.35 (2H, dt), 5.11 (1H, s), 6.79 (1H, d), 6.85 - 7.00 (3H, m), 7.08 - 7.16 (1H, m), 7.27 - 7.42 (1H, m), 7.60 (1H, d)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 489 |

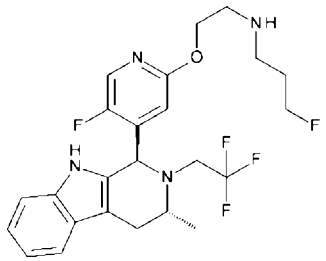
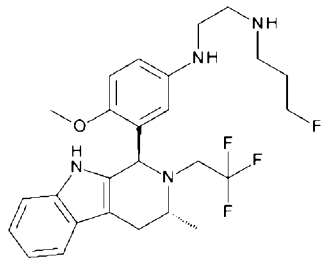
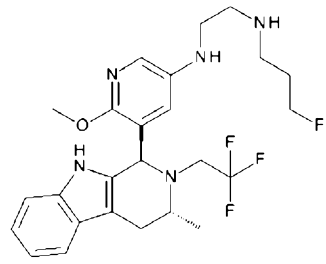
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 24 |  | 3-氟-N-(2-(2-氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.66 - 1.95 (3H, m), 2.55 - 2.80 (4H, m), 2.92 (2H, t), 2.91 - 3.01 (1H, m), 3.17 - 3.32 (1H, m), 3.53 (1H, dq), 4.09 (2H, t), 4.52 (2H, dt), 5.32 (1H, s), 6.18 - 6.26 (1H, m), 6.89 - 7.17 (4H, m), 7.20 - 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, d), 10.69 (1H, s)。 | 482 |
| 25 |  | N-(2-(2-氯-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.67 - 1.96 (3H, m), 2.64 (1H, d), 2.72 (2H, t), 2.83 (1H, br dd), 2.90 - 3.08 (3H, m), 3.33 - 3.42 (1H, m), 3.51 (1H, dq), 4.02 - 4.19 (2H, m), 4.53 (2H, dt), 5.41 (1H, s), 6.40 (1H, dd), 6.94 - 7.17 (4H, m), 7.20 - 7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d), 10.59 (1H, s)。 | 498 |
| 26 |  | 3-氟-N-(2-(4-甲氧基-2-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.17 (3H, d), 1.78 - 1.84 (1H, m), 1.86 - 1.89 (4H, m), 2.70 (1H, d), 2.76 (2H, t), 2.84 - 2.99 (3H, m), 3.12 (1H, dt), 3.24 (1H, ddd), 3.66 - 3.74 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.92 - 4.01 (2H, m), 4.44 (1H, t), 4.53 (1H, t), 5.73 (1H, s), 6.76 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.05 - 7.11 (2H, m), 7.15 - 7.19 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.48 (1H, dt)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 508 |

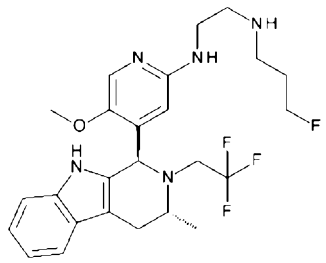
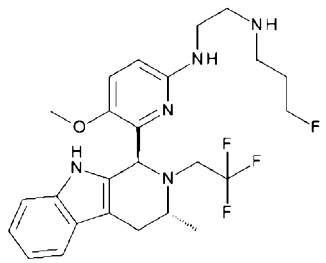
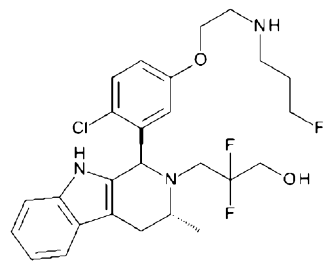
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 27 |  | 3-氟-N-(2-(3-氟-4-甲氧基-5-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.11 (3H, d), 1.55 - 1.81 (3H, m), 2.56 - 2.82 (4H, m), 2.86 - 3.08 (1H, m), 3.35 - 3.25 (1H, m), 3.51 (1H, dq), 3.80 (2H, t), 3.87 (3H, s), 4.41 (2H, dt), 5.32 (1H, s), 5.90 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 6.96 - 7.03 (1H, m), 7.03 - 7.10 (1H, m), 7.23 - 7.29 (1H, m), 7.46 (1H, d), 10.64 (1H, s)。(兩個氫多重峰經DMSO遮蔽)。 | 512 |
| 28 |  | 3-氟-N-(2-(2-氟-4-甲氧基-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.51 - 1.78 (3H, m), 2.41 - 2.48 (2H, m), 2.54 - 2.69 (3H, m), 2.77 - 3.05 (2H, m), 3.33 - 3.55 (2H, m), 3.63 - 3.81 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.39 (2H, dt), 5.32 (1H, s), 6.44 (1H, d), 6.92 - 7.00 (1H, m), 7.00 - 7.06 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.19 - 7.26 (1H, m), 7.44 (1H, d), 10.47 (1H, s)。 | 512 |
| 29 |  | N-(2-(2,5-二氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.84 (2H, dddd), 2.64 (1H, ddd), 2.76 (2H, t), 2.95 (2H, dd), 2.97 - 3.05 (1H, m), 3.11 (1H, ddd), 3.25 (1H, dq), 3.60 - 3.68 (1H, m), 3.69 (3H, d), 4.01 (2H, td), 4.44 (1H, t), 4.54 (1H, t), 5.40 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 7.05 - 7.14 (2H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.49 - 7.52 (1H, m), 7.63 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子) | 530 |

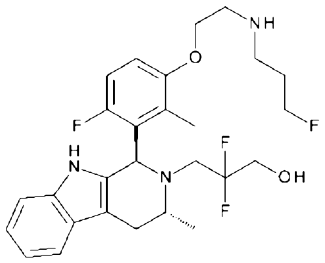
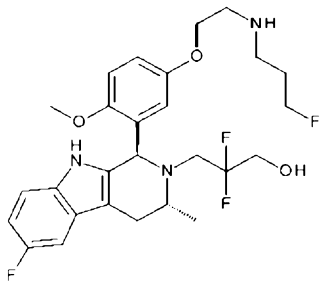
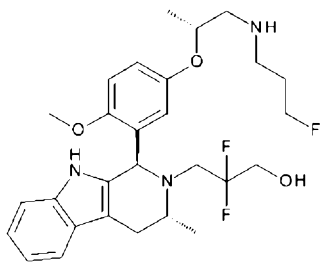
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 30 |  | N-(2-(3,4-二氟-5-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.17 (3H, d), 1.82 (2H, dddd), 2.58 (1H, ddd), 2.72 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.88 - 3.01 (2H, m), 3.25 (1H, dd), 3.42 - 3.53 (1H, m), 3.83 (2H, t), 4.41 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.29 (1H, s), 6.30 (1H, dt), 6.64 (1H, ddd), 7.12 (1H, td), 7.14 - 7.21 (1H, m), 7.25 (1H, dd), 7.49 - 7.58 (1H, m), 7.87 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子) | 500 |
| 31 |  | N-(2-(2,5-二氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.19 (3H, d), 1.92 (2H, dddd), 2.59 (1H, ddd), 2.85 (2H, t), 2.91 (1H, dd), 2.96 (1H, dd), 3.06 (2H, td), 3.27 (1H, dq), 3.47 - 3.52 (1H, m), 4.11 (2H, td), 4.51 (1H, t), 4.60 (1H, t), 5.31 (1H, s), 6.32 (1H, ddd), 6.62 (1H, dd), 7.12 (1H, td), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.25 - 7.30 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.88 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子) | 500 |
| 32 |  | 3-氟-N-(2-(2,4,5-三氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.86 (2H, dddd), 2.65 (1H, ddd), 2.79 (2H, t), 2.86 - 3.02 (3H, m), 3.08 (1H, ddd), 3.29 (1H, dq), 3.59 (1H, d), 4.01 - 4.11 (2H, m), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.38 (1H, s), 6.83 (1H, dt), 7.11 (1H, td), 7.13 - 7.19 (1H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.55 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子) | 518 |

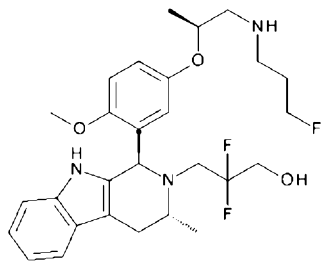
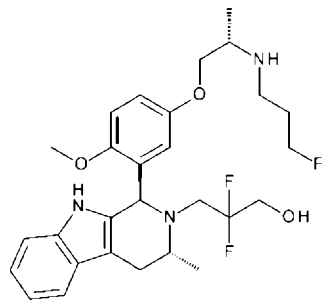
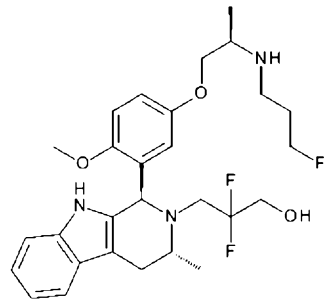
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 33 |  | 3-氟-N-(2-(4-氟-2-甲基-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.17 (3H, d), 1.74 - 1.96 (5H, m), 2.66 - 2.81 (3H, m), 2.85 - 3.04 (3H, m), 3.13 - 3.31 (2H, m), 3.66 - 3.77 (1H, m), 3.98 (2H, ddt), 4.43 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.46 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.92 (1H, t), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.16 - 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.46 - 7.56 (1H, m)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 496 |
| 34 |  | 3-氟-N-(2-((6-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.19 (3H, d), 1.62 - 1.78 (2H, m), 2.52 - 2.62 (3H, m), 2.63 - 2.67 (1H, m), 2.72 - 2.83 (2H, m), 3.00 - 3.13 (1H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.54 - 3.69 (1H, m), 4.21 - 4.32 (2H, m), 4.46 (2H, dt), 4.96 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.92 - 6.96 (1H, m), 7.00 (1H, d), 7.03 - 7.08 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.67 (1H, t), 10.67 (1H, s) | 465 |
| 35 |  | 3-氟-N-(2-((2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.69 - 1.81 (2H, m), 1.86 (1H, br s), 2.54 - 2.66 (4H, m), 2.86 (2H, t), 2.99 - 3.11 (1H, m), 3.23 - 3.30 (1H, m), 3.57 - 3.67 (1H, m), 4.05 (2H, br t), 4.47 (2H, dt), 4.99 (1H, s), 6.90 (1H, dd), 6.92 - 6.96 (1H, m), 6.98 (1H, br d), 7.00 - 7.04 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.40 (1H, d), 8.33 (1H, d), 10.67 (1H, s) | 465 |

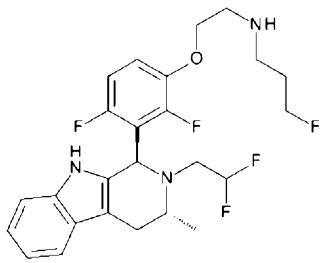
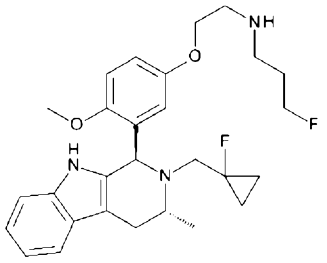
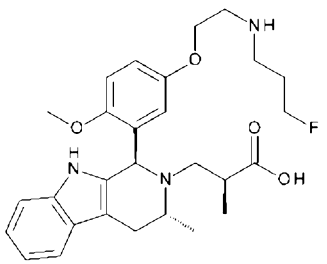
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 36 |  | 3-氟-N-(2-((6-甲氧基-5-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.62 - 1.77 (3H, m), 2.52 - 2.64 (3H, m), 2.70 - 2.80 (3H, m), 2.99 (1H, br dq) 3.14 - 3.28 (1H, m) 3.51 (1H, dq), 3.87 (2H, t), 3.91 (3H, s), 4.41 (2H, dt), 5.26 (1H, s), 6.52 (1H, d), 6.94 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.09 (1H, m), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.81 (1H, d), 10.59 (1H, s)。 | 495 |
| 37 |  | 3-氟-N-(2-((6-甲基-5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.15 (3H, d), 1.74 - 1.91 (2H, m), 2.60 - 2.69 (4H, m), 2.73 (2H, t), 2.85 - 3.00 (4H, m), 3.23 (1H, dq), 3.37 - 3.44 (1H, m), 3.89 (2H, tt), 4.43 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.06 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.11 - 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.57 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 479 |
| 38 |  | 3-氟-N-(2-((4-甲基-5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.16 (3H, d), 1.87 (1H, ddd), 1.92 (1H, ddd), 2.19 (3H, s), 2.63 - 2.71 (1H, m), 2.84 (2H, t), 2.95 - 3.08 (4H, m), 3.20 (1H, dt), 3.48 - 3.57 (1H, m), 4.10 - 4.22 (2H, m), 4.49 (1H, t), 4.58 (1H, t), 5.05 (1H, s), 7.10 - 7.19 (2H, m), 7.23 - 7.25 (1H, m), 7.53 (2H, d), 7.84 (1H, s), 8.17 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 479 |

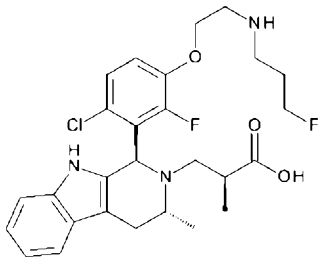
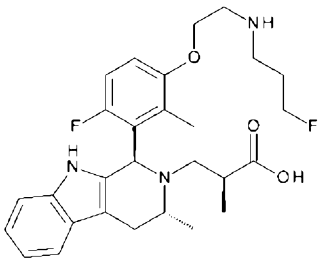
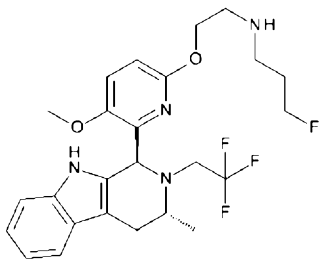
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 39 |  | 3-氟-N-(2-((5-氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.20 (3H, d), 1.83 (2H, dddd), 2.54 (1H, ddd), 2.66 - 2.80 (3H, m), 2.83 - 2.99 (3H, m), 3.19 - 3.36 (2H, m), 4.27 (2H, td), 4.42 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.25 (1H, s), 6.25 (1H, d), 7.14 (1H, ddd), 7.19 (1H, ddd), 7.28 (1H, dt), 7.54 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.13 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子) | 483 |
| 40 |  | N1-(3-氟丙基)-N2-(4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.61 - 1.74 (3H, m), 2.44 - 2.49 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (2H, m), 2.71 - 3.01 (4H, m), 3.34 - 3.44 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.42 (2H, dt), 4.96 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.03 (1H, d) 6.45 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 6.93 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.06 (1H, m), 7.18 - 7.26 (1H, m), 7.43 (1H, d), 10.52 (1H, d)。(未觀測到一個氫，經DMSO遮蔽) | 493 |
| 41 |  | N1-(3-氟丙基)-N2-(6-甲氧基-5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.58 - 1.78 (3H, m), 2.54 - 2.64 (3H, m), 2.70 - 2.78 (1H, m), 2.85 - 3.04 (3H, m), 3.24 - 3.35 (1H, obsc m), 3.41 - 3.57 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.43 (2H, dt), 5.10 (1H, t), 5.24 (1H, s), 6.43 (1H, d), 6.91 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.06 (1H, m), 7.18 - 7.27 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.45 (1H, d), 10.58 (1H, s)。(未觀測到兩個氫，經DMSO遮蔽) | 494 |

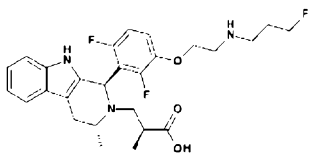
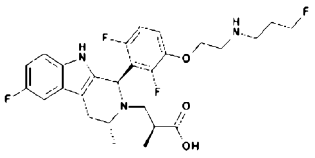
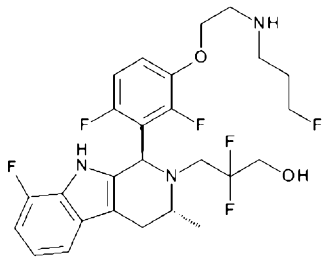
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 42 |  | N1-(3-氟丙基)-N2-(5-甲氧基-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.11 (3H, d), 1.58 (1H, br d), 1.60 - 1.82 (2H, m), 2.52 - 2.74 (6H, m), 2.84 - 3.05 (1H, m), 3.07 - 3.21 (2H, m), 3.26 - 3.39 (1H, obsc m), 3.49 (1H, dq), 3.81 (3H, s), 4.44 (2H, dt), 5.25 (1H, s), 5.83 (1H, s), 6.00 (1H, t), 6.95 - 7.01 (1H, m), 7.01 - 7.09 (1H, m), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.79 (1H, s), 10.61 (s, 1 H)。 | 494 |
| 43 |  | N1-(3-氟丙基)-N2-(5-甲氧基-6-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.15 (3H, d), 1.23 - 1.42 (1H, m), 1.55 - 1.68 (2H, m), 2.35 - 2.44 (4H, m), 2.52 - 2.58 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.89 - 3.07 (3H, m), 3.48 (1H, dq), 3.77 (3H, s), 4.08 - 4.20 (1H, m), 4.40 (2H, dt), 5.40 (1H, s), 5.86 (1H, t), 6.40 (1H, d), 6.92 - 7.03 (2H, m), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.39 (1H, d), 10.32 (1H, s)。 | 494 |
| 44 |  | 3-((1R,3R)-1-(2-氯-5-(2-((3-氟丙基)胺基)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)-2,2-二氟丙-1-醇 | 1H NMR (500 MHz, CDCl3, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.78 - 1.89 (2H, m), 2.69 (1H, ddd), 2.74 (2H, t), 2.78 - 2.87 (1H, m), 2.89 (2H, ddd), 3.12 - 3.26 (2H, m), 3.60 (1H, ddd), 3.66 - 3.74 (1H, m), 3.74 - 3.81 (1H, m), 3.88 - 3.98 (2H, m), 4.44 (1H, t), 4.53 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.79 - 6.87 (2H, m), 7.09 - 7.17 (2H, m), 7.22 (1H, dt), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.51 - 7.57 (1H, m)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 510 |

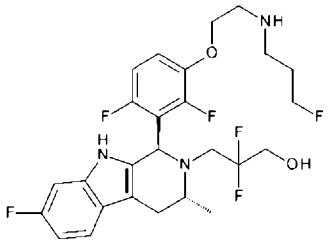
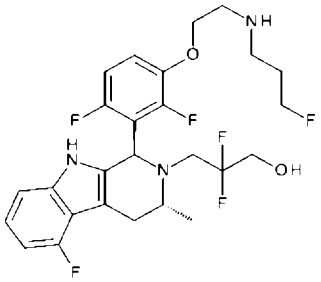
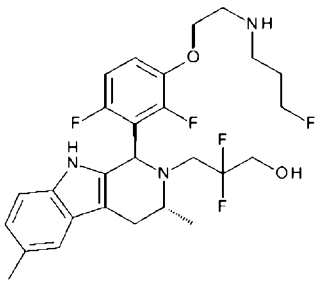
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 45 |  | 2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.78 - 2.00 (5H, m), 2.70 - 2.89 (4H, m), 2.98 (2H, tq), 3.13 - 3.24 (2H, m), 3.53 - 3.64 (2H, m), 3.75 - 3.85 (1H, m), 4.02 (2H, t), 4.46 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.94 (1H, t), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.17 - 7.23 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.50 (1H, dd)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 508 |
| 46 |  | 2,2-二氟-3-((1R,3R)-6-氟-1-(5-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.20 (3H, d), 1.79 - 1.91 (2H, m), 2.59 (1H, ddd), 2.75 (2H, t), 2.84 - 3.01 (4H, m), 3.12 - 3.23 (1H, m), 3.63 - 3.73 (2H, m), 3.78 (1H, q), 3.86 - 3.97 (5H, m), 4.44 (1H, t), 4.54 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.64 (1H, d), 6.81 - 6.92 (3H, m), 7.10 - 7.17 (2H, m), 7.67 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 524 |
| 47 |  | 2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-(((R)-1-((3-氟丙基)胺基)丙-2-基)氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) 1.00 - 1.13 (6H, m), 1.52 - 1.70 (2H, m), 2.38 - 2.46 (4H, m), 2.53 - 2.79 (4H, m), 2.98 - 3.17 (1H, m), 3.65-3.82 (5H, m), 4.06 - 4.19 (1H, m), 4.31 (1H, t), 4.47 (1H, t), 5.21 (1H, br s), 5.35 (1H, s), 6.11 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 6.91 - 7.08 (3H, m), 7.21 (1H, d), 7.44 (1H, d), 10.56 (1H, s)。(未觀測到NH) | 520 |

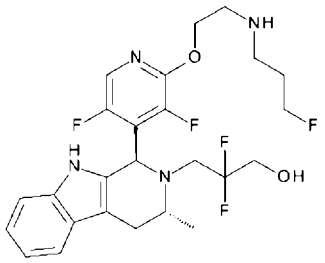
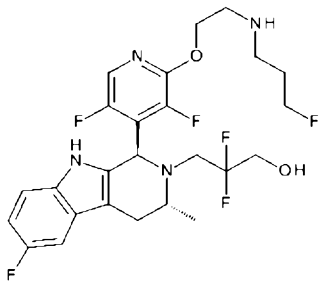
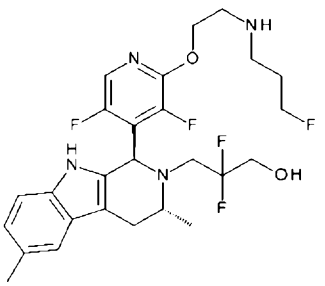
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 48 |  | 2,2- 二氟 -3-((1R,3R)-1-(5-(((S)-1-((3- 氟丙基)胺基)丙-2-基)氧基)-2-甲氧基苯基)-3- 甲基 -1,3,4,9- 四氫 -2H- 吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) 1.05 - 1.08 (6H, m), 1.59 - 1.69 (2H, m), 2.42 - 2.51 (4H, m), 2.52 - 2.77 (4H, m), 3.03 - 3.20 (1H,m), 3.68 - 3.91 (5H, m), 4.11 - 4.24 (1H, m), 4.34 (1H, t), 4.46 (1H, t), 5.23 (1H, t), 5.36 (1H, s), 6.12 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 6.93 - 7.08 (3H, m), 7.22 (1H, d), 7.45 (1H, d), 10.58 (1H, s)。(未觀測到NH) | 520 |
| 49 |  | 2,2- 二氟 -3-((1R,3R)-1-(5-((S)-2-((3- 氟丙基)胺基)丙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基 -1,3,4,9- 四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | 1H NMR (甲醇-d4, 300 MHz) 1.16 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.83 - 2.08 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.73 - 2.91 (2H, m), 2.94 - 3.31 (3H, m), 3.40 - 3.58 (2H, m), 3.69 - 3.98 (6H, m), 4.04 (1H, dd), 4.39 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.49 (1H, s), 6.47 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 6.98 - 7.12 (3H, m), 7.24 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.54 (1H, s)。(未觀測到NH及OH) | 520 |
| 50 |  | 2,2- 二氟 -3-((1R,3R)-1-(5-((R)-2-((3- 氟丙基)胺基)丙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基 -1,3,4,9- 四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | 1H NMR (甲醇-d4, 300 MHz) 1.16 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.86 - 2.10 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.68 - 2.91 (2H, m), 2.97 - 3.32 (3H, m), 3.39 - 3.57 (2H, m), 3.70 - 3.96 (6H, m), 4.05 (1H, dd), 4.39 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.49 (1H, s), 6.47 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 6.99 - 7.12 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.53 (1H, s)。(未觀測到NH及OH) | 520 |

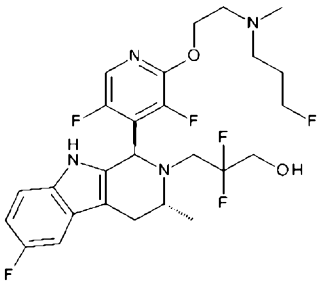
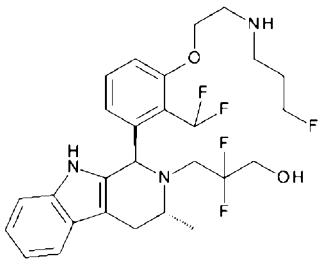
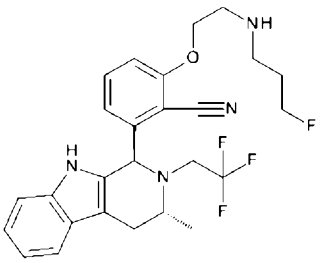
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 51 |  | N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.17 (3H, d), 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.64 (1H, ddd), 2.72 - 2.83 (3H, m), 2.97 - 3.00 (2H, m), 3.02 - 3.12 (2H, m), 3.48 - 3.56 (1H, m), 4.06 - 4.11 (2H, m), 4.52 (2H, dt), 5.30 (1H, s), 5.67 (1H, tdd), 6.80 (1H, td), 6.92 (1H, td), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.22 - 7.25 (1H, m), 7.50 - 7.54 (2H, m)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 482 |
| 52 |  | 3-氟-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.55 - 0.68 (2H, m), 0.90 - 1.02 (2H, m), 1.05 (3H, dd), 1.56 - 1.76 (2H, m), 1.84 (1H, br s), 2.52 - 2.64 (4H, m), 2.67 - 2.78 (2H, m), 2.85 (1H, dd), 3.06 (1H, dd), 3.47 - 3.60 (1H, m), 3.78 - 3.81 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.42 (2H, dt), 5.35 (1H, s), 6.38 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 6.88 - 7.08 (3H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 10.27 (1H, s)。 | 484 |
| 53 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(5-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.13 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.72 - 1.89 (2H, m), 2.57 - 2.69 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.80 - 2.88 (4H, m), 2.97 (1H, s), 3.56 (1H, ddd), 3.80 (3H, s), 3.87 (2H, t), 4.42 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.59 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.17 (1H, td), 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.27 - 7.36 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.89 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子) | 498 |

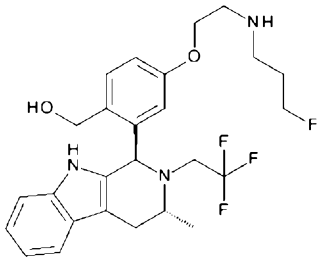
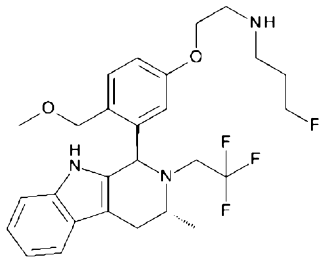
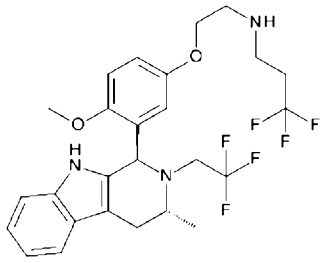
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 54 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(6-氯-2-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.01 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.85 (2H, dq), 2.14 (1H, br s), 2.69 - 2.86 (4H, m), 2.88 - 3.03 (3H, m), 3.15 (1H, d), 3.66 (1H, q), 4.01 - 4.09 (2H, m), 4.43 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.62 (1H, s), 6.93 (1H, t), 7.10 - 7.18 (3H, m), 7.24 (1H, d), 7.50 - 7.56 (1H, m), 7.73 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子) | 520 |
| 55 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.86 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.82 - 1.97 (5H, m), 2.68 - 2.80 (3H, m), 2.83 (3H, t), 2.94 - 3.07 (2H, m), 3.21 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 3.54 - 3.65 (1H, m), 4.02 (1H, q), 4.40 (1H, t), 4.50 (1H, t), 5.47 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.77 (1H, dd), 6.89 (1H, t), 7.09 (2H, td), 7.14 - 7.22 (1H, m), 7.48 - 7.52 (1H, m), 7.82 (1H, s)。 | 500 |
| 56 |  | 3-氟-N-(2-((5-甲氧基-6-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.15 (3H, d), 1.55 - 1.68 (2H, m), 2.38 (2H, t), 2.54 - 2.61 (3H, m), 2.64 - 2.73 (1H, m), 2.98 - 3.11 (1H, m), 3.43 - 3.56 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.88 (2H, dt), 3.92 - 4.00 (1H, m), 4.39 (2H, dt), 5.45 (1H, s), 6.72 (1H, d), 6.92 - 7.00 (2H, m), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.38 - 7.44 (1H, d), 7.55 (1H, d), 10.37 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 495 |

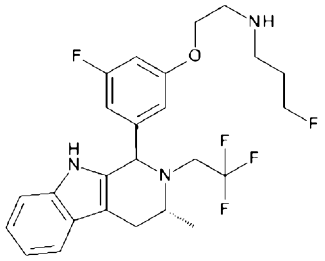
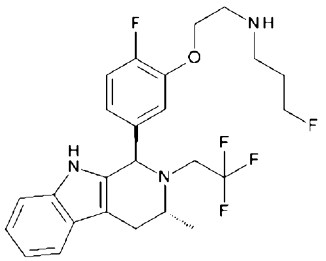
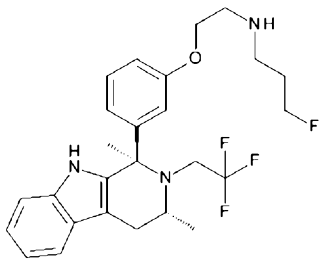
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 58 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.06 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.76 - 1.89 (2H, m), 2.51 (1H, s), 2.65 - 2.79 (4H, m), 2.85 (1H, t), 2.91 - 3.02 (3H, m), 3.59 - 3.68 (1H, m), 4.04 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.45 (1H, s), 6.76 (1H, t), 6.87 - 6.94 (1H, m), 7.13 (2H, dtd), 7.26 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.26 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 504 |
| 59 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27℃) 1.06 (3H, d), 1.29 (3H, d), 1.77 - 1.91 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.71 - 3.01 (8H, m), 3.58 - 3.67 (1H, m), 4.04 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.44 (1H, s), 6.72 - 6.79 (1H, m), 6.86 - 6.95 (2H, m), 7.13 - 7.2 (2H, m), 8.45 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 522 |
| 60 |  | 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-8-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 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.67 - 1.85 (3H, m), 2.55 - 2.71 (4H, m), 2.79 - 2.89 (3H, m), 3.17 (1H, q), 3.34 - 3.53 (2H, m), 3.56 - 3.76 (1H, m), 4.02 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.24 - 5.32 (2H, m), 6.81 - 6.98 (3H, m), 7.16 (1H, br td), 7.25 (1H, d), 11.13 (1H, s)。 | 530 |

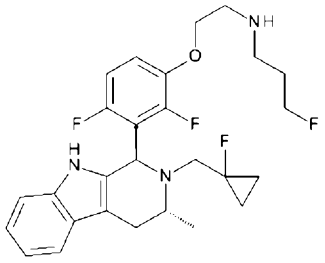
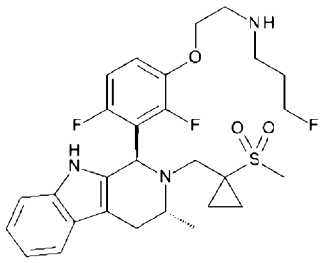
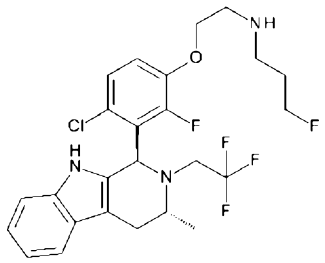
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 61 |  | 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-7-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.08 (3H, d), 1.67 - 1.88 (3H, m), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.80 - 2.89 (3H, m), 3.16 (1H, q), 3.37 - 3.51 (2H, m), 3.55 - 3.74 (1H, m), 4.02 (2H, t), 4.48 (2H, dt), 5.23 (1H, s), 5.26 (1H, t), 6.81 (1H, ddd), 6.91 - 7.00 (2H, m), 7.17 (1H, td), 7.39 (1H, dd), 10.71 (1H, s)。 | 530 |
| 62 |  | 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-5-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 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.64 - 1.84 (2H, m), 1.79 (1H, s), 2.55 - 2.77 (4H, m), 2.83 (2H, t), 2.99 (1H, dd), 3.16 (1H, q), 3.33 - 3.51 (2H, m), 3.64 (1H, br dd), 4.01 (2H, t), 4.46 (2H, dt), 5.21 - 5.28 (2H, m), 6.68 (1H, ddd), 6.90 - 7.04 (3H, m), 7.16 (1H, td), 10.91 (1H, d)。 | 530 |
| 63 |  | 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3,6-二甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.08 (3H, d), 1.66 - 1.86 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.54 - 2.68 (4H, m), 2.79 - 2.88 (3H, m), 3.06 - 3.24 (1H, m), 3.36 - 3.51 (2H, m), 3.56 - 3.74 (1H, m), 4.02 (2H, t), 4.47 (2H, dt), 5.22 (1H, br s), 5.26 (1H, t), 6.83 (1H, dd), 6.90 - 6.97 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.11 - 7.21 (2H, m), 10.43 (1H, s)。 | 526 |

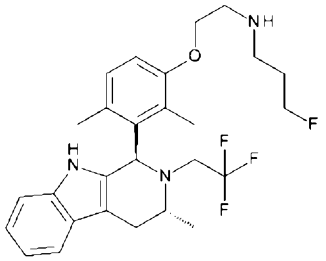
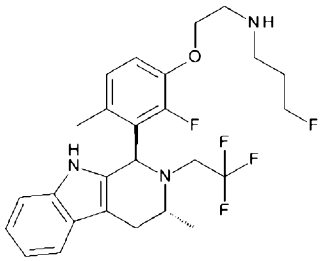
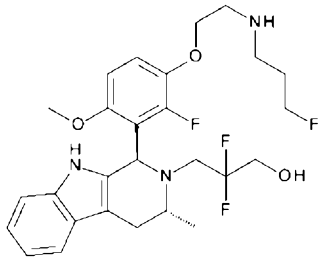
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 64 |  | 3-((1R,3R)-1-(3,5-二氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.19 (3H, d), 1.80 - 1.94 (2H, m), 2.67 (1H, ddd), 2.80 (2H, t), 2.82 - 2.90 (1H, m), 2.96 - 3.09 (3H, m), 3.17 - 3.29 (1H, m), 3.64 (1H, h), 3.70 - 3.87 (2H, m), 4.41 (1H, ddd), 4.44 - 4.53 (2H, m), 4.56 (1H, t), 5.34 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.16 (1H, td), 7.24 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 513 |
| 65 |  | 3-((1R,3R)-1-(3,5-二氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-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 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.19 (3H, d), 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.62 (1H, dd), 2.78 - 2.90 (3H, m), 2.96 - 3.05 (3H, m), 3.18 - 3.30 (1H, m), 3.63 (1H, q), 3.71 - 3.85 (2H, m), 4.42 (1H, ddd), 4.45 - 4.60 (3H, m), 5.33 (1H, s), 6.90 (1H, td), 7.16 (2H, dd), 7.57 (1H, s), 7.80 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 531 |
| 66 |  | 3-((1R,3R)-1-(3,5-二氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3,6-二甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.08 (3H, d), 1.70 - 1.89 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.52 - 2.68 (2H, m), 2.74 (2H, br s), 2.91 - 3.06 (2H, m), 3.09 - 3.24 (1H, m), 3.34 - 3.67 (5H, m), 4.31 - 4.39 (2H, m), 4.50 (2H, dt), 5.22 - 5.33 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.93 (1H, s), 10.48 (1H, s)。 | 527 |

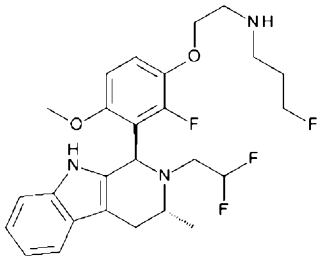
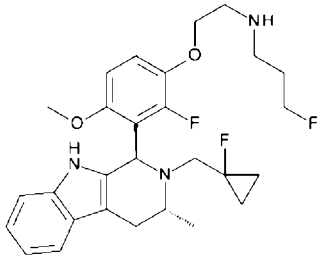
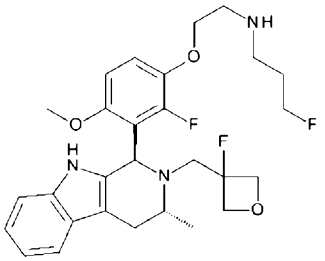
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 67 |  | 3-((1R,3R)-1-(3,5-二氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.08 (3H, d), 1.61 - 1.87 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.41 - 2.46 (2H, m), 2.53 - 2.64 (2H, m), 2.70 (2H, t), 2.84 (1H, dd), 3.04 - 3.26 (1H, m), 3.33 - 3.71 (3H, m), 4.29 - 4.45 (4H, m), 5.27 (2H, s), 6.85 (1H, td), 7.05 - 7.31 (2H, m), 7.94 (1H, s), 10.75 (1H, s)。 | 545 |
| 68 |  | 3-((1R,3R)-1-(2-(二氟甲基)-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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)-2,2-二氟丙-1-醇 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.04 (3H, d), 1.03 (1H, d) 1.74 - 1.84 (2H, m), 2.53 - 2.64 (1H, m), 2.64 - 2.74 (3H, m), 2.82 - 2.90 (3H, m), 3.14 (1H, q), 3.38 - 3.55 (1H, m), 3.55 - 3.76 (2H, m), 4.08 - (2H, t), 4.45 (1H, t), 4.57 (1H, t), 5.21 (1H, s), 5.36 (1H, t), 6.51 (1H, s), 6.95 - 7.10 (2H, m), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.44 - 7.80 (1H, m), 10.41 (1H, s) (未觀測到1個可交換質子)。 | 526 |
| 69 |  | 2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-((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]吲哚-1-基)苯甲腈 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.69 - 1.91 (3H, m), 2.61 - 2.72 (3H, m), 2.89 - 3.06 (4H, m), 3.39 - 3.61 (2H, m), 4.18 (2H, t), 4.51 (2H, dt), 5.17 (1H, s), 6.76 (1H, d), 6.94 - 7.08 (2H, m), 7.18 - 7.24 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.52 (1H, t), 10.52 (1H, s)。 | 489 |

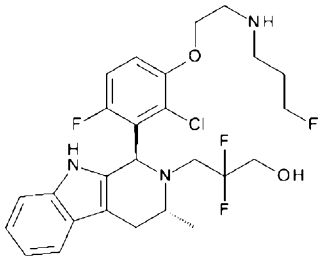
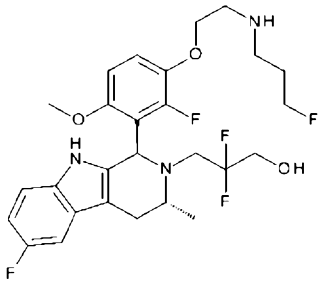
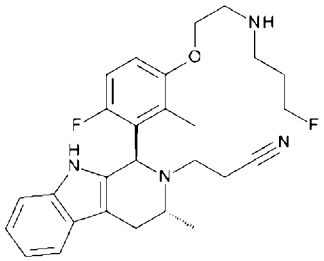
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 70 |  | (4-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)甲醇 | 1H NMR (400 MHz MeOH-d4, 27 ℃) 1.15 (3H, d), 1.77 - 1.95 (2H, m), 2.74 (2H, t), 2.82 - 2.95 (3H, m), 2.99 - 3.18 (2H, m), 3.23 (2H, q), 3.94 - 4.07 (2H, m), 4.40 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.11 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 6.49 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.94 - 7.07 (2H, m), 7.05 - 7.14 (1H, m), 7.23 - 7.33 (2H, m), 7.58 (1H, ddd) (未觀測到3個可交換質子)。 | 494 |
| 71 |  | 3-氟-N-(2-(4-(甲氧基甲基)-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz, 27 ℃) 1.07 (3H, d), 1.62 - 1.80 (2H, m), 2.55 (2H, t), 2.64 (1H, dd), 2.75 (2H, t), 2.85 (1H, dd), 2.94 - 3.11 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.35 - 3.51 (2H, m), 3.85 (2H, t), 4.38 (1H, t), 4.45 - 4.56 (2H, m), 4.70 (1H, d), 5.17 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 6.94 - 7.09 (2H, m), 7.22 - 7.29 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.45 (1H, d), 10.51 (1H, s) (未觀測到1個可交換質子)。 | 508 |
| 72 |  | 3,3,3-三氟-N-(2-(4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz, 27 ℃) 1.08 (3H, d), 2.23 - 2.40 (2H, m), 2.53 - 2.61 (2H, m), 2.62 - 2.69 (2H, m), 2.69 - 2.81 (3H, m), 2.87 - 3.03 (1H, m), 3.38 - 3.53 (1H, m), 3.78 (2H, t), 3.82 (3H, s), 5.36 (1H, s), 6.15 (1H, d), 6.82 - 6.90 (1H, m), 6.93 - 7.08 (3H, m), 7.22 (1H, d), 7.44 (1H, d), 10.57 (1H, s) (未觀測到1個可交換質子)。 | 530 |

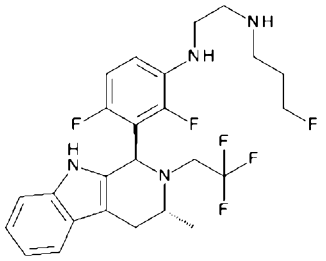
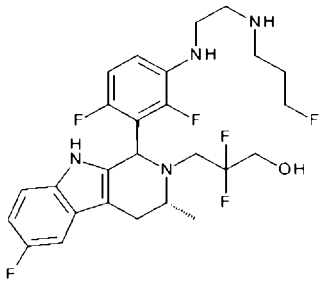
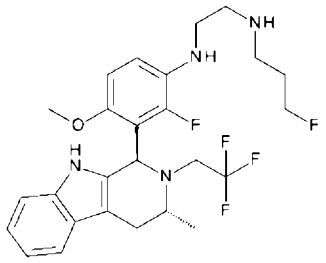
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 73 |  | 3-氟-N-(2-(3-氟-5-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.16 (3H, d), 1.84 - 1.87 (2H, m), 2.50 - 2.56 (1H, m), 2.73 - 2.85 (3H, m), 2.89 - 3.04 (3H, m), 3.13 - 3.35 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 4.90 (1H, s), 6.52 (1H, ddd), 6.63 - 6.69 (2H, m), 7.11 - 7.16 (1H, m), 7.19 (1H, dd), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.86 (1H, d)。(未觀測到1個可交換質子)。 | 482 |
| 74 |  | 3-氟-N-(2-(2-氟-5-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.15 (3H, d), 1.86 - 1.89 (2H, m), 2.54 - 2.58 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.85 (1H, dd), 2.91 - 2.97 (1H, m), 2.97 - 3.01 (2H, m), 3.18 - 3.27 (1H, m), 3.30 -3.36 (1H, m), 4.07 (2H, t), 4.48 (1H, t), 4.57 (1H, t), 4.90 (1H, s), 6.74 (1H, ddd), 6.97 (1H, dd), 7.04 (1H, dd), 7.13 (1H, ddd), 7.19 (1H, ddd), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.66 (1H, s)。(未觀測到1個可交換質子)。 | 482 |
| 75 |  | N-(2-(3-((1R,3R)-1,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.15 (3H, d), 1.74 (3H, s), 1.80 - 1.97 (2H, m), 2.48 - 2.67 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.97 (2H, dd), 3.06 - 3.25 (2H, m), 3.27 - 3.35 (1H, m), 4.01 (2H, t), 4.53 (2H, dt), 6.72 - 6.76 (1H, m), 6.91 (2H, br s), 7.12 - 7.18 (2H, m), 7.22 (1H, ddd), 7.39 (1H, dt), 7.49 - 7.53 (1H, m), 7.98 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 478 |

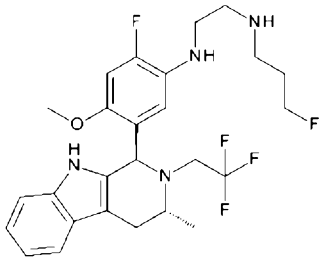
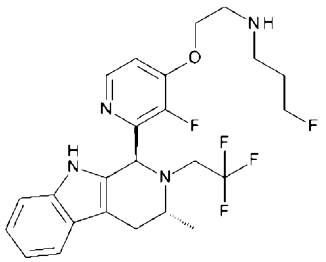
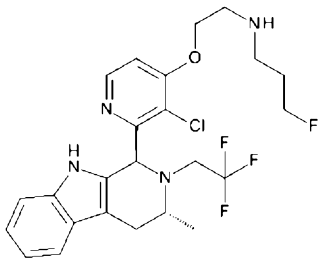
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 76 |  | N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.43 - 0.55 (2H, m), 0.92 - 1.04 (2H, m), 1.15 (3H, d), 1.81 - 1.94 (2H, m), 2.65 (1H, ddd), 2.72 (1H, dd), 2.79 (2H, t), 2.98 (2H, dd), 3.09 (1H, ddd), 3.17 (1H, dd), 3.71 - 3.79 (1H, m), 4.03 - 4.09 (2H, m), 4.52 (2H, dt), 5.35 (1H, s), 6.77 (1H, td), 6.89 (1H, td), 7.07 - 7.14 (2H, m), 7.20 - 7.23 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.48 - 7.55 (1H, m)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 490 |
| 77 |  | N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-((1-(甲磺醯基)環丙基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.56 - 0.66 (1H, m), 0.87 - 0.93 (1H, m), 1.11 (3H, d), 1.39 - 1.48 (2H, m), 1.80 - 1.94 (2H, m), 2.67 - 2.84 (4H, m), 2.98 (2H, s), 3.08 - 3.17 (4H, m), 3.18 - 3.28 (1H, m), 3.81 - 3.90 (1H, m), 4.09 (2H, d), 4.51 (2H, dt), 5.14 (1H, s), 6.82 (1H, t), 6.92 - 6.99 (1H, m), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.47 - 7.53 (1H, m), 7.58 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 550 |
| 78 |  | N-(2-(4-氯-2-氟-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.12 (3H, d), 1.67 - 1.84 (3H, m), 2.62 (2H, br t), 2.64 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 2.87 - 2.98 (1H, m), 2.99 - 3.06 (1H, m), 3.49 - 3.60 (2H, m), 4.00 - 4.07 (2H, m), 4.46 (2H, dt), 5.45 (1H, s), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.21 - 7.30 (2H, m), 7.41 (1H, d), 10.54 (1H, s)。 | 516 |

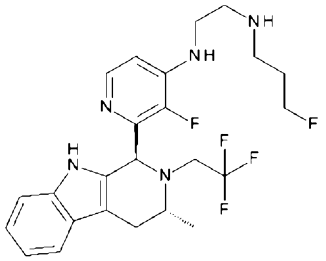
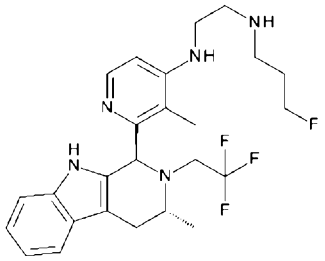
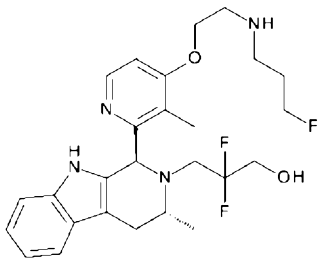
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 79 |  | N-(2-(2,4-二甲基-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO, 27 ℃) 1.12 (3H, d), 1.63 - 1.87 (6H, m), 2.36 - 2.45 (3H, m), 2.59 (1H, t), 2.64 - 2.82 (4H, m), 2.93 (1H, t), 3.02 - 3.11 (1H, m), 3.32 - 3.43 (1H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.83 - 4.07 (2H, m), 4.36 - 4.59 (2H, m), 5.24 - 5.40 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.84 - 7.09 (3H, m), 7.16 (1H, t), 7.37 (1H, d), 10.05 - 10.2 (1H, m)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 492 |
| 80 |  | 3-氟-N-(2-(2-氟-4-甲基-3-((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]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.13 (3H, d), 1.75 - 1.91 (6H, m), 2.70 (3H, dd), 2.83 (1H, qd), 2.91 (2H, br t), 3.05 (1H, qdd), 3.48 (1H, br qd), 3.56 - 3.65 (1H, m), 4.01 - 4.13 (2H, m), 4.52 (2H, td), 5.37 (1H, s), 6.84 (1H, br d), 6.95 (1H, ddd), 7.00 (1H, ddd), 7.04 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 7.41 (1H, d), 10.43 (1H, s) | 496 |
| 81 |  | 2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(2-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.06 (3H, d), 1.59 - 1.82 (3H, m), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.76 (2H, br t), 2.85 - 2.96 (1H, m), 3.00 - 3.14 (1H, m), 3.22 - 3.39 (1H, m), 3.51 (1H, sxt), 3.56 - 3.74 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.85 - 3.99 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.17 (1H, t), 5.35 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.95 (2H, 五重峰), 7.10 (1H, t), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.38 (1H, d), 10.40 (1H, s) | 524 |

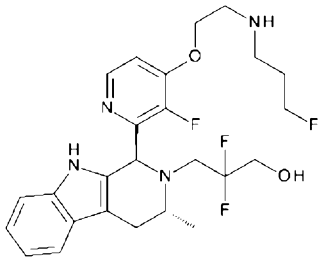
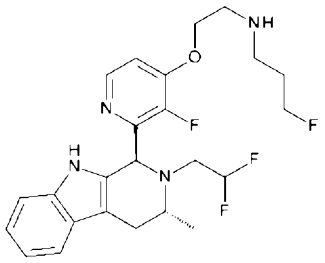
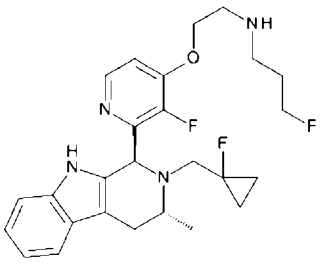
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 82 |  | N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-2-氟-4-甲氧基苯氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.61 - 1.83 (3H, m), 2.54 - 2.73 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.84 (1H, dd), 3.04 (1H, qd), 3.34 - 3.43 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 - 3.98 (2H, m), 4.43 (2H, dt), 5.33 (1H, s), 5.64 - 6.10 (1H, m), 6.83 (1H, dd), 6.90 - 7.03 (2H, m), 7.10 (1H, t), 7.16 - 7.22 (1H, m), 7.36 - 7.42 (1H, m), 10.49 (1H, s)。 | 494 |
| 83 |  | 3-氟-N-(2-(2-氟-3-((1R,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.36 - 0.52 (2H, m), 0.78 - 0.95 (2H, m), 1.05 (3H, d), 1.62 - 1.83 (3H, m), 2.54 - 2.71 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.92 (1H, br ddd), 3.06 (1H, dd), 3.54 - 3.67 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.84 - 4.01 (2H, m), 4.44 (2H, dt), 5.35 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.89 - 6.99 (2H, m), 7.09 (1H, t), 7.15 - 7.18 (1H, m), 7.35 - 7.40 (1H, m), 10.34 (1H, s) | 502 |
| 84 |  | 3-氟-N-(2-(2-氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.07 (3H, d), 1.60 - 1.81 (3H, m), 2.53 - 2.62 (3H, m), 2.71 - 2.90 (4H, m), 3.08 - 3.29 (1H, m), 3.37 - 3.49 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.86 - 3.99 (2H, m), 4.20 (1H, dd), 4.33 - 4.56 (5H, m), 5.36 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.95 (2H, 五重峰), 7.10 (1H, t), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.36 - 7.42 (1H, m), 10.42 (1H, s)。 | 518 |

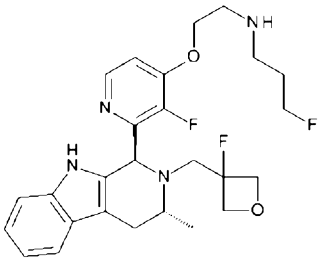
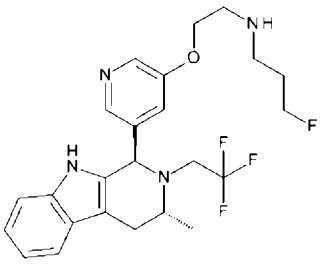
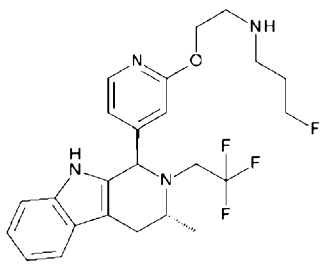
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 85 |  | 3-((1R,3R)-1-(2-氯-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.16 (3H, d), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.70 (1H, d), 2.74 - 2.84 (1H, m), 2.86 (2H, t), 2.98 - 3.07 (2H, m), 3.17 (1H, ddd), 3.26 (1H, dt), 3.55 - 3.66 (2H, m), 3.76 - 3.86 (1H, m), 4.09 (2H, tt), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.50 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 6.91 (1H, t), 7.02 - 7.13 (1H, m), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.20 - 7.27 (1H, m), 7.48 - 7.52 (1H, m), 7.69 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 528 |
| 86 |  | 2,2-二氟-3-((1R,3R)-6-氟-1-(2-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.16 (3H, d), 1.80 - 1.92 (2H, m), 2.58 - 2.65 (1H, m), 2.78 (2H, t), 2.81 - 2.92 (1H, m), 2.95 (2H, t), 3.09 (1H, ddd), 3.18 - 3.27 (1H, m), 3.35 - 3.55 (2H, m), 3.61 - 3.81 (6H, m), 4.06 (2H, t), 4.50 (2H, dt), 5.33 (1H, s), 6.64 (1H, dd), 6.83 (1H, td), 6.97 (1H, t), 7.08 (1H, dd), 7.13 (1H, dd), 7.49 (1H, s)。 | 542 |
| 87 |  | 3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙腈 | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz, 27 ℃) 1.04 (3H, d), 1.88 - 1.95 (5H, m), 2.32 - 2.46 (1H, m), 2.52 - 2.65 (2H, m), 2.65 - 2.83 (2H, m), 2.83 - 2.92 (2H, m), 3.05 - 3.15 (3H, m), 3.63 (1H, s), 3.97 - 4.14 (2H, m), 4.41 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.26 (1H, s), 6.89 - 7.05 (3H, m), 7.06 - 7.23 (2H, m), 7.42 (1H, d), 10.34 (1H, s)。(未觀測到1個可交換質子)。 | 467 |

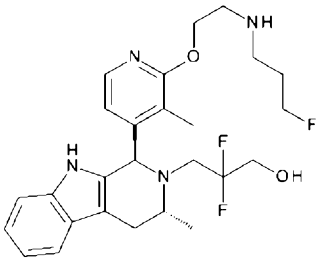
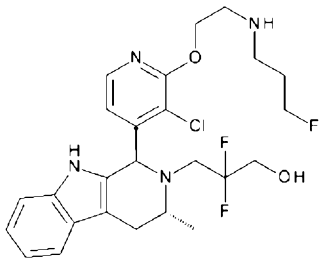
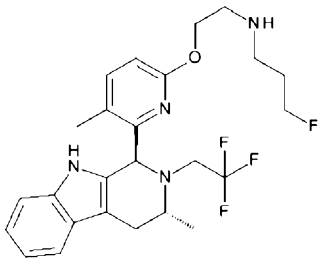
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 88 |  | N1-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.80 - 1.85 (2H, m), 2.62 - 2.65 (1H, m), 2.72 - 2.77 (2H, m), 2.87 (2H, t), 2.95 - 3.04 (1H, m), 3.08 - 3.21 (3H, m), 3.22 - 3.27 (1H, m), 3.58 - 3.67 (1H, m), 4.46 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.35 (1H, s), 6.61 - 6.64 (1H, m), 6.73 - 6.81 (1H, m), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.23 (2H, d), 7.44 - 7.54 (2H, m)。(未觀測到1個可交換質子)。 | 499 |
| 89 |  | 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-((2-((3-氟丙基)胺基)乙基)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)-2,2-二氟丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.16 (3H, d), 1.92 - 2.03 (2H, m), 2.55 - 2.64 (1H, m), 2.81 - 2.94 (5H, m), 3.05 (1H, dd), 3.15 - 3.38 (4H, m), 3.54 - 3.64 (1H, m), 3.68 - 3.78 (2H, m), 4.38 - 4.55 (3H, m), 5.23 (1H, s), 6.60 (1H, td), 6.74 - 6.85 (2H, m), 7.08 - 7.16 (2H, m), 7.93 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 529 |
| 90 |  | N1-(2-氟-4-甲氧基-3-((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]吲哚-1-基)苯基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.62 - 1.80 (3H, m), 2.53 - 2.67 (5H, m), 2.87 - 3.05 (4H, m), 3.36 - 3.52 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.44 (2H, dt), 4.67 - 4.73 (1H, m), 5.40 (1H, s), 6.67 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.95 (2H, 五重峰), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.36 - 7.40 (1H, m), 10.44 (1H, s)。 | 511 |

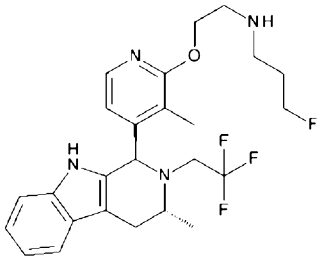
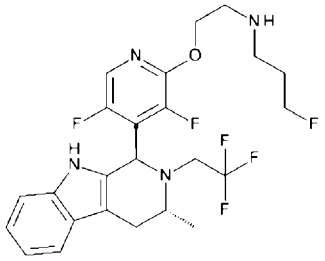
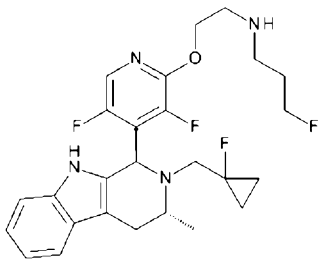
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 91 |  | N1-(2-氟-4-甲氧基-5-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.49 - 1.70 (3H, m), 2.37 (2H, t), 2.42 - 2.47 (2H, m), 2.54 - 3.02 (5H, m), 3.36 - 3.49 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.39 (2H, dt), 4.69 - 4.75 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.14 (1H, d), 6.91 - 7.05 (3H, m), 7.20 - 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, d), 10.44 (1H, s)。 | 511 |
| 92 |  | 3-氟-N-(2-((3-氟-2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.70 - 1.88 (2H, m), 1.88 - 2.05 (1H, m), 2.53 - 2.72 (4H, m), 2.94 (2H, t), 2.97 - 3.15 (1H, m), 3.47 - 3.71 (2H, m), 4.19 (2H, 五重峰), 4.51 (2H, dt), 5.37 (1H, s), 6.93 - 7.00 (1H, m), 7.00 - 7.06 (1H, m), 7.17 - 7.26 (2H, m), 7.43 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.58 (1H, s)。 | 483 |
| 93 |  | N-(2-((3-氯-2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.11 (3H, d), 1.68 - 1.96 (3H, m), 2.60 - 2.74 (3H, m), 2.80 - 3.08 (4H, m), 3.33 - 3.39 (1H, m), 3.56 (1H, br dd), 4.29 - 4.64 (4H, m), 5.38 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.03 - 7.10 (1H, m), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.47 (1H, d), 7.93 (1H, d), 10.61 (1H, s)。 | 517 |

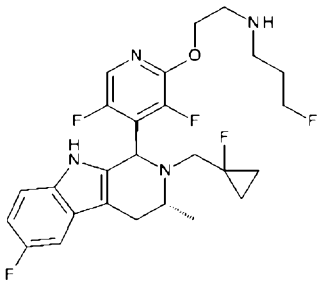
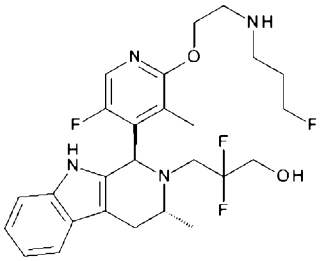
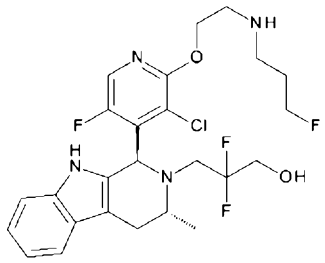
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 94 |  | N1-(3-氟-2-((1S,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-4-基)-N2-(3-氟丙基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.68 - 1.94 (3H, m), 2.54 - 2.76 (6H, m), 2.93 - 3.15 (1H, m), 3.21 (2H, q), 3.45 - 3.63 (1H, m), 3.67 - 3.79 (1H, m), 4.51 (2H, dt), 5.29 (1H, s), 6.43 (1H, br td), 6.66 (1H, dd), 6.92 - 6.98 (1H, m), 6.98 - 7.05 (1H, m), 7.18 - 7.24 (1H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m), 7.77 (1H, d), 10.57 (1H, s)。 | 482 |
| 95 |  | N1-(3-氟丙基)-N2-(3-甲基-2-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-4-基)乙烷-1,2-二胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.08 (3H, d), 1.67 - 1.85 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.57 - 2.76 (5H, m), 2.85 (1H, dd), 2.95 - 3.12 (1H, m), 3.19 (2H, q), 3.35 - 3.51 (1H, m), 3.59 - 3.69 (1H, m), 4.49 (2H, dt), 5.14 (1H, s), 5.61 (1H, br t), 6.50 (1H, d), 6.96 (2H, 五重峰), 7.17 - 7.22 (1H, m), 7.38 - 7.43 (1H, m), 7.93 (1H, d), 10.32 (1H, s)。(未觀測到二烷基NH)。 | 478 |
| 96 |  | 2,2-二氟-3-((1S,3R)-1-(4-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.85 - 1.96 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.68 (1H, d), 2.76 - 2.89 (3H, m), 3.08 (2H, t), 3.11 - 3.25 (2H, m), 3.58 (1H, q), 3.75 - 3.85 (2H, m), 4.14 (2H, t), 4.55 (2H, dt), 5.23 (1H, s), 6.74 (1H, d), 7.06 - 7.12 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 7.45 - 7.55 (2H, m), 8.29 (1H, d)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 491 |

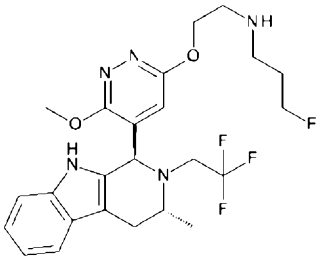
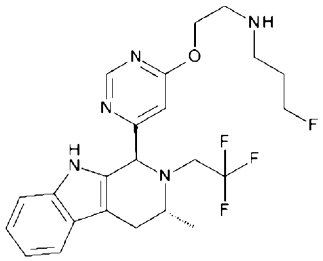
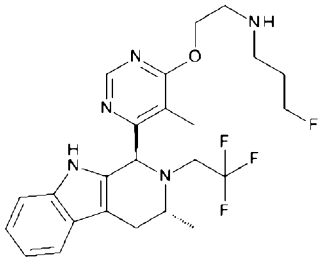
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 97 |  | 2,2-二氟-3-((1S,3R)-1-(3-氟-4-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-2-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.07 (3H, d), 1.70 - 1.96 (2H, m), 2.52 - 2.72 (3H, m), 2.75 (2H, t), 3.02 (2H, br t), 3.08 - 3.23 (1H, m), 3.51 - 3.80 (3H, m), 4.22 (2H, br t), 4.51 (2H, dt), 5.33 (1H, t), 5.38 (1H, s), 6.91 - 6.98 (1H, m), 6.98 - 7.04 (1H, m), 7.15 - 7.23 (2H, m), 7.41 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.55 (1H, s)。(未觀測到胺NH)。 | 495 |
| 98 |  | N-(2-((2-((1S,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-3-氟吡啶-4-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.70 - 1.94 (3H, m), 2.53 - 2.78 (5H, m), 2.94 (2H, t), 3.06 - 3.25 (1H, m), 3.41 - 3.59 (1H, m), 4.19 (2H, t), 4.51 (2H, dt), 5.37 (1H, s), 6.05 (1H, tt), 6.92 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.07 (1H, m), 7.17 - 7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.55 (1H, s)。 | 465 |
| 99 |  | 3-氟-N-(2-((3-氟-2-((1S,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.55 - 0.78 (2H, m), 0.83 - 1.05 (2H, m), 1.08 (3H, d), 1.70 - 1.89 (2H, m), 1.90 - 2.07 (1H, m), 2.52 - 2.75 (5H, m), 2.94 (2H, t), 3.08 - 3.22 (1H, m), 3.58 - 3.70 (1H, m), 4.19 (2H, t), 4.51 (2H, dt), 5.49 (1H, s), 6.90 - 7.04 (2H, m), 7.16 - 7.22 (2H, m), 7.41 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.50 (1H, s)。 | 473 |

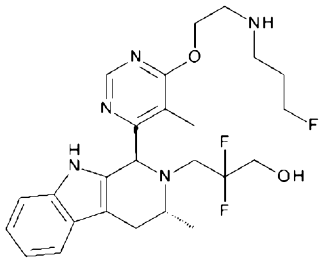
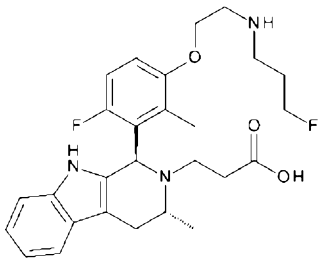
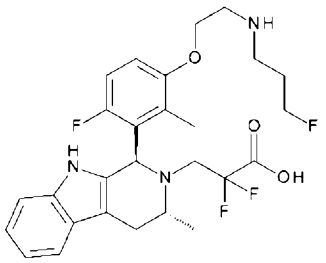
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 100 |  | 3-氟-N-(2-((3-氟-2-((1S,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.13 (3H, d), 1.71 - 1.94 (3H, m), 2.53 - 2.72 (4H, m), 2.83 (1H, dd), 2.93 (2H, t), 3.20 - 3.37 (1H, m), 3.44 - 3.59 (1H, m), 4.18 (2H, t), 4.41 - 4.70 (6H, m), 5.43 (1H, s), 6.92 - 6.99 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 7.16 - 7.23 (2H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m), 8.05 (1H, d), 10.54 (1H, s)。 | 489 |
| 101 |  | 3-氟-N-(2-((5-((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]吲哚-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.17 (3H, d), 1.79 - 1.97 (2H, m), 2.54 (1H, dd), 2.75 - 2.88 (3H, m), 2.95 - 3.03 (3H, m), 3.20 - 3.36 (2H, m), 4.00 - 4.11 (2H, m), 4.48 (1H, t), 4.57 (1H, t), 4.99 (1H, s), 7.12 - 7.17 (2H, m), 7.20 (1H, ddd), 7.30 - 7.34 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.22 (1H, d)。(未觀測到1個可交換質子)。 | 465 |
| 102 |  | 3-氟-N-(2-((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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.18 (3H, d), 1.81 - 1.94 (2H, m), 2.54 (1H, dd), 2.71 - 2.82 (3H, m), 2.91 - 3.02 (3H, m), 3.16 - 3.23 (1H, m), 3.24 - 3.30 (1H, m), 4.33 - 4.42 (2H, m), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 4.93 (1H, s), 6.48 - 6.62 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 7.15 (1H, ddd), 7.20 - 7.25 (1H, m), 7.32 - 7.36 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, dd)。(未觀測到1個可交換質子)。 | 465 |

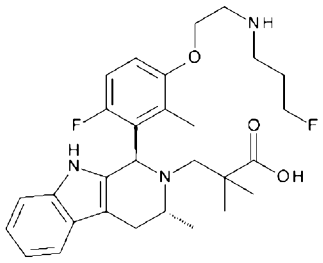
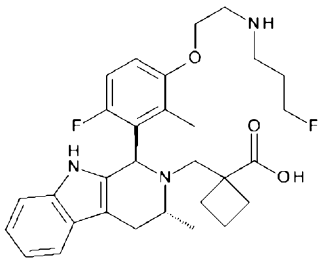
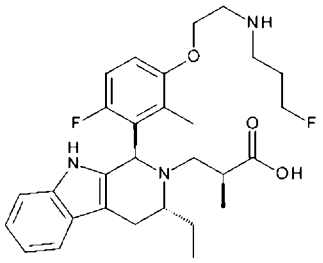
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 103 |  | 2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.17 (3H, d), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.67 (1H, dd), 2.75 - 2.88 (3H, m), 2.98 - 3.08 (3H, m), 3.12 - 3.24 (1H, m), 3.57 - 3.66 (1H, m), 3.72 (2H, t), 4.44 (2H, td), 4.55 (2H, dt), 5.08 (1H, s), 6.49 (1H, d), 7.11 - 7.19 (2H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, d)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 491 |
| 104 |  | 3-((1R,3R)-1-(3-氯-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-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 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.00 (3H, d), 1.64 - 1.82 (3H, m), 2.48 - 2.67 (4H, m), 2.78 - 2.90 (3H, m), 3.03 - 3.17 (1H, m), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.38 - 3.71 (2H, m), 4.31 (2H, td), 4.44 (2H, dt), 5.14 - 5.24 (1H, m), 5.27 (1H, s), 6.39 (1H, d), 6.88 - 6.94 (1H, m), 6.94 - 7.01 (1H, m), 7.14 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.84 (1H, d), 10.47 (1H, s)。 | 511 |
| 105 |  | 3-氟-N-(2-((5-甲基-6-((1S,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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.19 (3H, d), 1.79 - 1.91 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.64 (1H, ddd), 2.75 (2H, t), 2.86 - 2.91 (2H, m), 2.95 - 3.05 (1H, m), 3.10 (1H, ddd), 3.15 - 3.25 (1H, m), 3.54 - 3.66 (1H, m), 4.17 - 4.24 (1H, m), 4.26 - 4.32 (1H, m), 4.51 (2H, dt), 5.13 (1H, s), 6.63 (1H, d), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.24 (1H, dt), 7.36 (1H, d), 7.49 - 7.53 (1H, m), 7.87 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 479 |

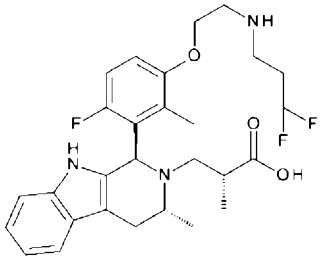
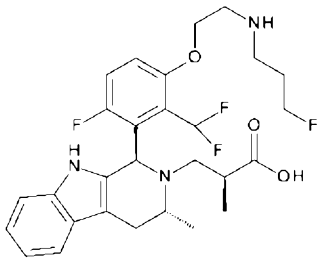
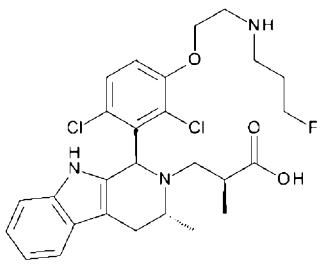
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 106 |  | 3-氟-N-(2-((3-甲基-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.14 (3H, d), 1.82 - 1.96 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.55 - 2.67 (1H, m), 2.84 (2H, t), 2.93 (2H, ddt), 2.99 - 3.05 (2H, m), 3.13 - 3.28 (1H, m), 3.37 - 3.43 (2H, m), 4.34 - 4.45 (2H, m), 4.47 (1H, t), 4.57 (1H, t), 5.08 (1H, s), 6.38 (1H, d), 7.11 (1H, td), 7.15 (1H, td), 7.21 - 7.29 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.44 (1H, s)。 | 479 |
| 107 |  | N-(2-((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]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.20 (3H, d), 1.87 (2H, dddd), 2.65 (1H, ddd), 2.80 (2H, t), 2.95 (1H, dt), 2.99 - 3.09 (3H, m), 3.31 (1H, dq), 3.55 (1H, h), 4.43 (2H, ddd), 4.47 (1H, t), 4.56 (1H, t), 5.37 (1H, s), 7.12 (1H, ddd), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.50 - 7.55 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 501 |
| 108 |  | N-(2-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.45 - 0.59 (2H, m), 0.79 - 0.96 (2H, m), 1.01 (3H, d), 1.60 - 1.78 (3H, m), 2.45 - 2.69 (4H, m), 2.75 - 2.85 (3H, m), 3.03 (1H, dd), 3.42 - 3.53 (1H, m), 4.26 (2H, t), 4.40 (2H, dt), 5.26 (1H, s), 6.85 - 6.92 (1H, m), 6.92 - 6.99 (1H, m), 7.11 - 7.16 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.88 (1H, s), 10.56 (1H, s)。 | 491 |

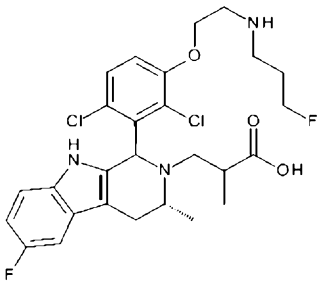
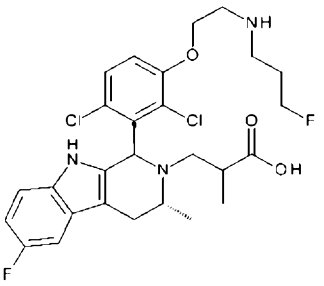
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 109 |  | N-(2-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-6-氟-2-((1-氟環丙基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)-3-氟丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.44 - 0.60 (2H, m), 0.78 - 0.95 (2H, m), 1.00 (3H, d), 1.69 (3H, dsxt), 2.45 - 2.69 (4H, m), 2.73 - 2.84 (3H, m), 3.02 (1H, dd), 3.39 - 3.53 (1H, m), 4.26 (2H, t), 4.40 (2H, dt), 5.26 (1H, s), 6.78 (1H, td), 7.08 - 7.16 (2H, m), 7.89 (1H, s), 10.68 (1H, s)。 | 509 |
| 110 |  | 2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.17 (3H, d), 1.84 (2H, dddd), 1.93 (3H, s), 2.66 - 2.76 (2H, m), 2.77 (2H, t), 2.96 (2H, qdd), 3.11 - 3.24 (2H, m), 3.51 - 3.69 (2H, m), 3.72 - 3.82 (1H, m), 4.32 (1H, ddd), 4.38 - 4.48 (2H, m), 4.54 (1H, t), 5.33 (1H, s), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.18 - 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.88 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 509 |
| 111 |  | 3-((1R,3R)-1-(3-氯-5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-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 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.14 (3H, d), 1.78 - 1.95 (2H, m), 2.54 (1H, d), 2.66 - 2.73 (1H, m), 2.72 - 2.79 (1H, m), 2.81 (2H, t), 2.92 (1H, s), 3.01 (2H, t), 3.16 (1H, ddd), 3.25 (1H, dt), 3.61 - 3.70 (1H, m), 3.71 - 3.80 (1H, m), 4.34 - 4.50 (3H, m), 4.55 (1H, t), 5.49 (1H, s), 7.10 (2H, tdd), 7.18 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.76 - 7.83 (1H, m), 7.95 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子) | 529 |

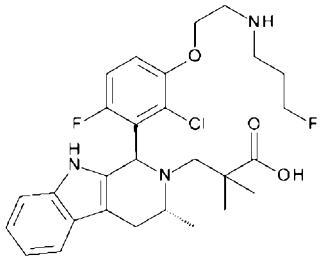
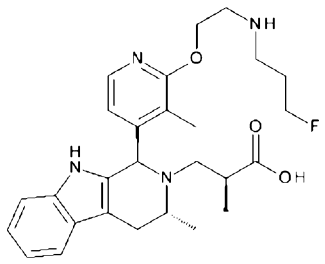
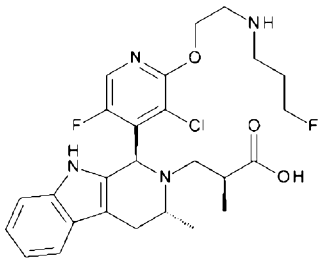
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 112 |  | 3-氟-N-(2-((6-甲氧基-5-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)噠嗪-3-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.23 (3H, d), 1.76 - 1.92 (2H, m), 2.56 (1H, dd), 2.67 - 2.84 (3H, m), 2.95 (3H, pt), 3.15 - 3.40 (2H, m), 4.20 (3H, s), 4.31 - 4.49 (3H, m), 4.52 (1H, t), 5.18 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, td), 7.19 (1H, td), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.52 (1H, d), 8.59 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 496 |
| 113 |  | 3-氟-N-(2-((6-((1S,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]吲哚-1-基)嘧啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.24 (3H, d), 1.68 - 1.86 (2H, m), 1.95 (1H, s), 2.52 - 2.67 (4H, m), 2.87 (2H, t), 3.02 - 3.27 (2H, m), 3.59 - 3.75 (1H, m), 4.30 - 4.47 (3H, m), 4.54 (1H, t), 5.02 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.92 - 7.01 (1H, m), 7.02 - 7.11 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.76 (1H, d), 10.77 (1H, s)。 | 466 |
| 114 |  | 3-氟-N-(2-((5-甲基-6-((1S,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]吲哚-1-基)嘧啶-4-基)氧基)乙基)丙-1-胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.11 (3H, d), 1.69 - 1.87 (2H, m), 1.92 - 2.15 (4H, m), 2.59 - 2.71 (3H, m), 2.75 - 2.85 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.00 - 3.16 (1H, m), 3.47 - 3.69 (2H, m), 4.33 - 4.48 (3H, m), 4.56 (1H, t), 5.21 (1H, s), 6.92 - 7.07 (2H, m), 7.18 - 7.26 (1H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 8.51 (1H, s), 10.50 (1H, s) | 480 |

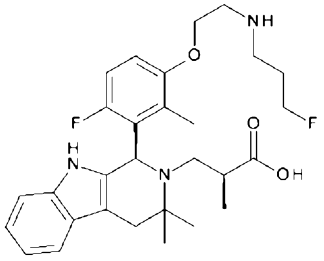
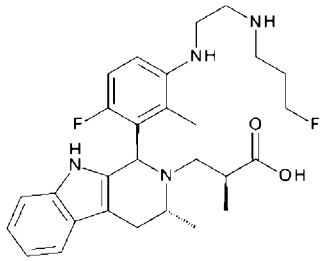
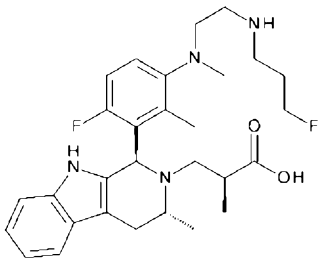
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 115 |  | 2,2-二氟-3-((1S,3R)-1-(6-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.69 - 1.87 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.55 - 2.86 (5H, m), 2.90 (2H, t), 3.10 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.71 (3H, m), 4.37 (2H, t), 4.44 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.12 (1H, s), 5.37 (1H, t), 6.92 - 7.06 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.51 (1H, s), 10.46 (1H, s)。(未觀測到1個可交換質子)。 | 492 |
| 116 |  | 3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.02 (3H, d), 1.66 - 1.89 (5H, m), 1.96 - 2.17 (1H, m), 2.18 - 2.32 (1H, m), 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.71 - 2.93 (3H, m), 2.94 - 3.05 (1H, m), 3.55 - 3.66 (1H, m), 3.86 - 4.06 (2H, m), 4.38 (1H, t), 4.54 (1H, t), 5.22 (1H, s), 6.87 - 7.11 (4H, m), 7.13 - 7.25 (1H, m), 7.34 - 7.44 (1H, m), 10.26 (1H, s)。(未觀測到2個可交換質子)。 | 486 |
| 118 |  | 2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.04 (3H, d), 1.78 (3H, s), 1.90 - 2.10 (2H, m), 2.63 (1H, br d), 2.77 - 3.05 (6H, m), 3.65 - 3.76 (1H, m), 4.24 - 4.36 (1H, m), 4.37 - 4.58 (3H, m), 5.22 (1H, s), 6.89 - 7.04 (4H, m), 7.15 - 7.21 (1H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 10.32 (1H, s)。(未觀測到三個氫，至少一個多重峰經水峰遮蔽)。 | 522 |

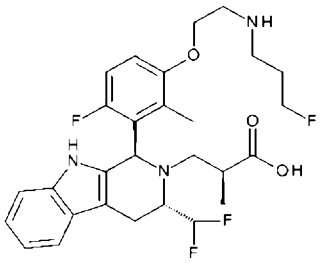
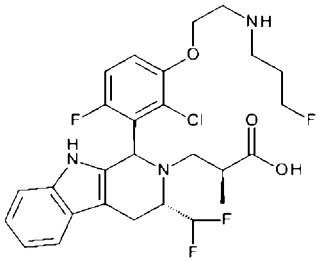
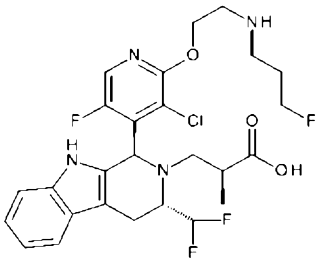
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 119 |  | 3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.87 (3H, s), 1.19 (3H, d), 1.23 (3H, s), 1.82 - 2.03 (3H, m), 2.67 - 2.81 (5H, m), 2.85 (2H, t), 2.98 (1H, d), 3.13 (1H, s), 3.25 (1H, d), 3.61 (1H, s), 4.12 (1H, ddd), 4.28 (1H, s), 4.45 (1H, t), 4.55 (1H, t), 5.38 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.95 (1H, t), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.16 - 7.21 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.48 - 7.53 (1H, m)。(未觀測到2個可交換離子) | 514 |
| 120 |  | 1-(((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)甲基)環丁烷-1-甲酸 | 1H NMR (500 MHz, CDCl3) 1.25 (d, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.15 (dt, 2H), 4.49 (dt, 2H), 5.36 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 526 |
| 122 |  | (S)-3-((1R,3R)-3-乙基-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, $DMSO\text{-}d_6$, 27 ℃) 0.77 (3H, d), 0.90 (3H, t), 1.19 - 1.34 (1H, m), 1.65 - 1.93 (6H, m), 2.14 - 2.31 (2H, m), 2.69 - 3.09 (8H, m), 3.16 (1H, br d), 3.95 - 4.09 (2H, m), 4.47 (2H, dt), 5.27 (1H, s), 6.90 - 7.08 (4H, m), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.38 - 7.43 (1H, m), 8.45 (1H, br s), 10.29 (1H, s)。 | 514 |

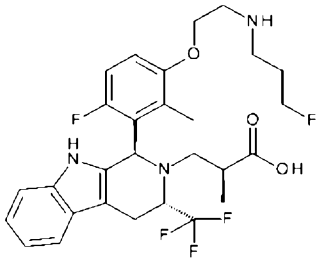
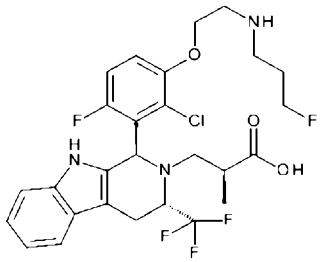
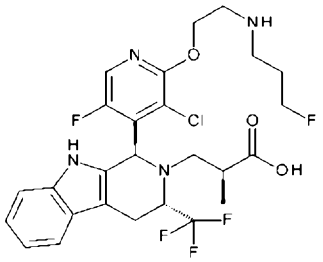
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 123 |  | (R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-二氟丙基)胺基)乙氧基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.06 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.80 (3H, s), 2.06 (2H, ddt), 2.49 - 2.63 (1H, m), 2.62 - 2.74 (1H, m), 2.77 - 2.86 (2H, m), 2.89 (2H, t), 3.03 (2H, t), 3.17 - 3.29 (1H, m), 3.84 (1H, p), 4.06 (2H, s), 5.35 (1H, s), 5.88 (1H, t), 6.79 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.05 - 7.14 (2H, m), 7.18 (1H, tt), 7.50 (1H, dd), 7.62 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 518 |
| 125 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(2-(二氟甲基)-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸 | 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.94 (3H, d), 1.18 (3H, d), 1.92 (2H, ddt), 2.79 (2H, dd), 2.86 (3H, t), 3.00 - 3.12 (3H, m), 3.31 (1H, d), 3.62 (1H, q), 4.14 (2H, ddt), 4.50 (1H, t), 4.60 (1H, t), 5.53 (1H, s), 6.95 (1H, dd), 7.05 - 7.25 (4H, m), 7.20 (1H, dd), 7.41 (1H, t), 7.51 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子)。 | 536 |
| 128 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氯-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, MeOH-$d_4$, 27 ℃) 0.82 - 0.94 (3H, m), 1.12 - 1.24 (3H, m), 1.83 - 2.34 (3H, m), 2.40 - 2.64 (1H, m), 2.73 (1H, br d), 2.91 - 3.10 (3H, m), 3.11 - 3.28 (3H, m), 3.65 - 3.79 (1H, m), 4.11 - 4.31 (2H, m), 4.39 (1H, dt), 4.56 (1H, dt), 5.82 (0.5H, s), 5.89 (0.5H, s), 6.92 - 7.02 (2H, m), 7.06 - 7.19 (2H, m), 7.20 - 7.26 (0.5H, m), 7.37 - 7.42 (1H, m), 7.47 (0.5H, d)。(未觀測到一個氫)。 | 536 |

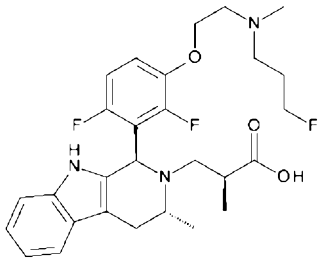
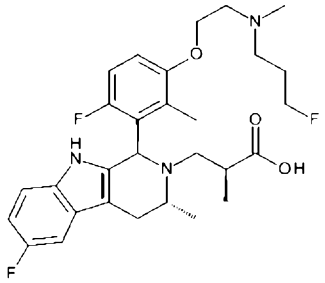
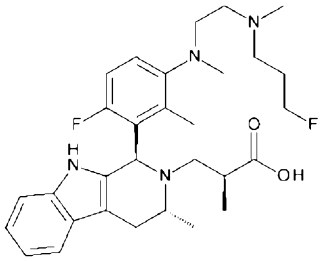
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 129 |  異構體1，以三甲酸鹽形式分離 | 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氯-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (600 MHz, MeOH-$d_4$, 27 ℃) 0.99 - 1.09 (3H, m), 1.17 - 1.28 (3H, m), 1.94 - 2.16 (2H, m), 2.34 - 2.59 (1H, m), 2.60 - 2.63 (0.4H, m), 2.66 - 2.81 (1.6H, m), 2.82 - 3.28 (5H, m), 3.32 - 3.47 (1H, m), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.24 - 4.63 (4H, m), 5.80 - 5.85 (0.6H, m), 5.94 - 5.99 (0.4H, m), 6.73 - 6.79 (1H, m), 7.06 (1H, br d), 7.10 - 7.21 (2H, m), 7.23 - 7.28 (0.4H, m), 7.46 - 7.52 (0.6H, m), 8.53 (3H, br s)。(未觀測到三個氫及甲酸OH信號)。 | 554 |
| 130 |  異構體2，以三甲酸鹽形式分離 | 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氯-3-(2-((3-氟丙基)胺基)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-甲基丙酸 | $^1$H NMR (600 MHz, MeOH-$d_4$, 27 ℃) 0.81 - 0.94 (3H, m), 1.12 - 1.19 (3H, m), 1.90 - 2.34 (3H, m), 2.37 - 2.46 (0.4H, m), 2.47 - 2.57 (0.6H, m), 2.65 - 2.72 (1H, m), 3.03 (1H, td), 3.08 - 3.17 (2H, m), 3.22 - 3.28 (1H, m), 3.32 - 3.39 (2H, m), 3.40 - 3.51 (1H, m), 3.65 - 3.76 (1H, m), 4.22 - 4.32 (1H, m), 4.37 (1H, br s), 4.40 - 4.46 (0.6H, m), 4.47 - 4.52 (0.6H, m), 4.53 - 4.56 (0.4H, m), 4.61 - 4.64 (0.4H, m), 5.80 (0.6H, br s), 5.86 (0.4H, s), 6.74 (1H, br t), 7.02 - 7.06 (2H, m), 7.08 - 7.19 (2H, m), 7.22 - 7.25 (0.4H, m), 7.43 - 7.52 (0.6H, m), 8.52 (2H, br s)。(未觀測到三個氫及甲酸OH信號)。 | 554 |

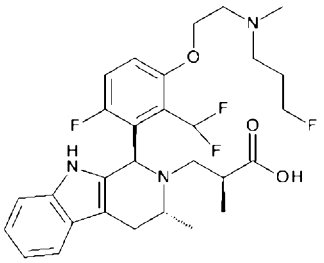
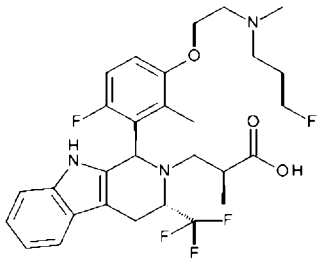
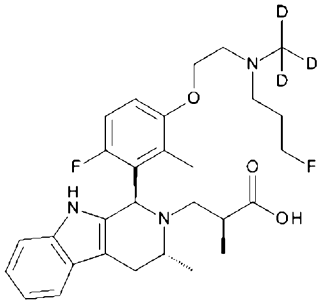
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 131 |  | 3-((1R,3R)-1-(2-氯-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO, 27 ℃) 0.83 (3H, s), 0.88 (3H, s), 1.06 (3H, d), 1.85 (2H, d), 2.24 (1H, d), 2.75 (2H, s), 2.87 - 3.07 (5H, m), 3.12 (2H, d), 4.06 - 4.23 (3H, m), 4.49 - 4.55 (1H, m), 4.56 - 4.63 (1H, m), 5.40 (1H, s), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.19 - 7.24 (2H, m), 7.44 (1H, d), 10.43 (1H, s)。 | 534 |
| 132 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.04 (3H, d), 1.16 (3H, d), 1.92 (2H, ddt), 2.24 (3H, s), 2.44 - 2.63 (2H, m), 2.67 (1H, dd), 2.85 - 2.92 (3H, m), 3.00 (1H, d), 3.05 (2H, s), 3.52 (1H, q), 4.38 - 4.47 (3H, m), 4.55 (1H, t), 5.15 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.09 - 7.18 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.72 (1H, d), 8.40 (1H, s)。(未觀測到2個可交換離子) | 483 |
| 133 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(3-氯-5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.03 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.83 - 1.98 (2H, m), 2.40 (1H, s), 2.66 - 2.76 (2H, m), 2.87 (2H, t), 2.89 - 2.96 (1H, m), 3.02 - 3.16 (3H, m), 3.56 - 3.66 (2H, m), 4.43 - 4.54 (3H, m), 4.58 (1H, t), 5.58 (1H, s), 7.13 (1H, dd), 7.16 (1H, td), 7.24 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.85 (1H, s)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 521 |

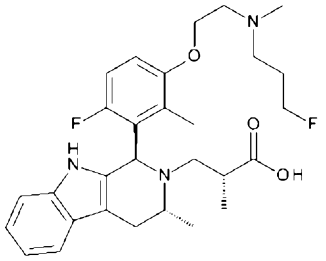
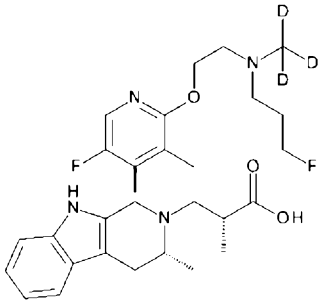
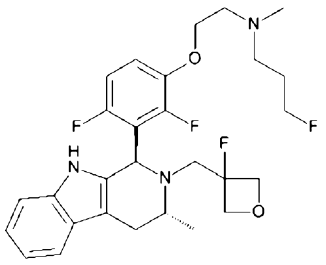
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 134 |  | (S)-3-((R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3,3-二甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.87 (3H, d), 1.19 - 1.28 (4H, m), 1.31 - 1.41 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.79 - 1.90 (2H, m), 2.78 (3H, q), 2.85 (1H, d), 2.87 - 2.97 (1H, m), 3.01 (1H, ddd), 3.05 - 3.14 (2H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 4.49 (2H, dt), 5.56 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.00 (1H, t), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 7.47 - 7.52 (1H, m)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 514 |
| 135 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-((2-((3-氟丙基)胺基)乙基)胺基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, MeOH-$d_4$, 27 ℃) 0.91 (3H, d), 1.38 (3H, br d), 1.69 - 2.02 (3H, m), 2.04 - 2.25 (2H, m), 2.83 - 3.14 (3H, m), 3.16 - 3.25 (2H, m), 3.26 - 3.39 (4H, m, obsc), 3.53 (2H, t), 3.80 - 4.06 (1H, m), 4.56 (2H, dt), 5.82 (1H, br s), 6.85 (1H, dd), 6.97 - 7.12 (3H, m), 7.44 (1H, d), 7.46 (1H, d)。未觀測到四個氫。 | 499 |
| 136 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-((2-((3-氟丙基)胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, MeOH-$d_4$, 27 ℃) 0.81 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.83 - 2.01 (3H, m), 2.05 (3H, s), 2.45 (1H, br dd), 2.55 (3H, s), 2.62 - 2.74 (1H, m), 2.87 - 3.26 (8H, m), 3.74 (1H, br qdd), 4.44 (2H, dt), 5.45 (1H, s), 6.92 - 7.06 (3H, m), 7.13 - 7.28 (2H, m), 7.37 - 7.45 (1H, m)。(未觀測到三個氫)。 | 513 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 137 |  0.5 當量甲酸鹽 | (S)-3-((1R,3S)-3-(二氟甲基)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.72 (3H, d), 1.63 - 1.93 (5H, m), 2.00 - 2.14 (1H, m), 2.41 - 2.46 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.80 - 2.97 (5H, m), 3.60 - 3.72 (2H, m), 3.86 - 4.05 (3H, m), 4.44 (2H, dt), 5.64 (1H, s), 6.24 (1H, td), 6.90 - 7.02 (4H, m), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.38 - 7.44 (1H, m), 8.18 (0.5H, s), 10.41 (1H, s)。(未觀測到甲酸OH)。 | 536 |
| 138 |  | (S)-3-((1R,3S)-1-(2-氯-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-(二氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.80 (3H, d), 1.76 - 1.93 (2H, m), 2.33 - 2.48 (2H, m), 2.80 (2H, br t), 2.90 - 2.96 (2H, m), 2.98 - 3.06 (2H, m), 3.56 - 3.72 (1H, m), 4.09 - 4.18 (2H, m), 4.51 (2H, dt), 5.75 (1H, s), 6.20 (1H, br td), 6.90 - 7.25 (6H, m), 7.41 - 7.46 (1H, m), 10.57 (1H, s)。(未觀測到兩個氫)。 | 556 |
| 139 |  | (S)-3-((1R,3S)-1-(3-氯-5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3-(二氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.83 (3H, d), 1.66 - 1.88 (2H, m), 2.35 - 2.48 (3H, m), 2.68 (2H, t), 2.85 - 3.00 (4H, m), 3.58 - 3.71 (1H, m), 4.36 (2H, t), 4.50 (2H, dt), 5.74 (1H, s), 6.24 (1H, td), 6.93 - 7.07 (2H, m), 7.17 - 7.21 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.07 (1H, s), 10.68 (1H, s)。(未觀測到兩個氫)。 | 557 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 140 |  | (S)-3-((1R,3S)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.67 (3H, d), 1.86 (3H, s), 1.89 - 2.02 (2H, m), 2.74 (1H, dd), 2.93 (2H, t), 3.12 (4H, dd), 3.27 - 3.40 (1H, m), 3.96 - 4.12 (2H, m), 4.12 - 4.25 (2H, m), 4.39 (1H, t), 4.48 (1H, t), 5.74 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 6.88 (1H, t), 7.02 - 7.11 (2H, m), 7.12 - 7.20 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.45 (2H, dd)。(未觀測到1個可交換離子)。 | 554 |
| 141 |  | (S)-3-((1R,3S)-1-(2-氯-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.80 - 0.93 (6H, m), 1.88 - 2.02 (2H, m), 2.69 (1H, s), 2.86 - 2.99 (2H, m), 3.03 - 3.26 (5H, m), 3.27 - 3.37 (1H, m), 4.05 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.38 - 4.51 (1H, m), 4.51 - 4.60 (1H, m), 4.70 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.72 - 6.80 (2H, m), 7.10 (2H, td), 7.17 (1H, dd), 7.45 - 7.54 (1H, m), 7.70 (1H, s)。 | 574 |
| 142 |  | (S)-3-((1R,3S)-1-(3-氯-5-氟-2-(2-((3-氟丙基)胺基)乙氧基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.92 (3H, d), 1.96 (2H, d), 2.34 (1H, d), 2.59 (1H, s), 2.95 (2H, s), 3.16 (4H, d), 3.45 (1H, s), 4.01 (1H, s), 4.41 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.58 (1H, s), 5.82 (1H, s), 6.55 - 6.66 (2H, m), 7.10 (2H, dq), 7.18 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.98 (1H, s)。 | 575 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 144 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)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-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 0.83 (3H, d), 1.00 - 1.06 (3H, m), 1.65 - 1.84 (2H, m), 2.15 - 2.28 (4H, m), 2.44 (2H, t), 2.57 (1H, br dd), 2.68 (2H, t), 2.77 - 2.97 (2H, m), 4.05 (2H, t), 4.44 (2H, dt), 5.15 (1H, s), 6.90 - 7.02 (3H, m), 7.11 - 7.22 (2H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 10.56 (1H, s)。(一個氫經水遮蔽，未觀測到兩個氫)。 | 518 |
| 146 |  | (S)-3-((1R,3R)-6-氟-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.89 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.82 (2H, dd), 1.86 - 1.93 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.54 - 2.62 (2H, m), 2.63 - 2.86 (5H, m), 2.89 (1H, dd), 3.23 (1H, d), 3.54 - 3.65 (1H, m), 4.01 (2H, t), 4.41 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.51 (1H, s), 6.76 - 6.91 (2H, m), 6.94 (1H, t), 7.07 - 7.19 (2H, m), 7.52 (1H, s)。 | 532 |
| 147 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-((2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (300 MHz, MeOH-$d_4$, 27 ℃) 0.84 (3H, d), 1.15 - 1.25 (3H, m), 1.75 - 2.08 (6H, m), 2.40 (3H, s), 2.54 - 2.58 (3H, m), 2.58 - 2.66 (1H, m), 2.66 - 2.80 (5H, m), 2.95 - 3.23 (4H, m), 3.68 - 3.81 (1H, m), 4.40 (2H, dt), 5.06 (1H, s), 5.53 (1H, br s), 6.94 - 7.06 (3H, m), 7.13 - 7.28 (2H, m), 7.33 - 7.51 (1H, m)。(未觀測到吲哚NH)。 | 527 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 148 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(2-(二氟甲基)-6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)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-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.93 (3H, d), 1.21 (3H, d), 1.85 - 1.98 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.63 (2H, s), 2.73 - 2.81 (3H, m), 2.88 (2H, s), 3.17 (1H, s), 3.33 - 3.41 (1H, m), 3.58 - 3.67 (1H, m), 4.17 (2H, s), 4.54 (2H, dt), 5.60 (1H, s), 6.93 - 7.01 (1H, m), 7.06 - 7.15 (4H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.50 - 7.53 (1H, m)。(未觀測到1個可交換離子) | 550 |
| 149 |  | (S)-3-((1R,3S)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.79 (3H, d), 1.88 - 1.95 (2H, m), 1.98 - 2.06 (1H, m), 2.34 - 2.41 (4H, m), 2.64 - 2.69 (2H, m), 2.80 - 2.89 (4H, m), 3.13 (1H, d), 3.22 (1H, dd), 3.29 - 3.4 (2H, m), 4.00 - 4.16 (3H, m), 4.45 (2H, dt), 5.78 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.93 (1H, t), 7.07 - 7.13 (2H, m), 7.17 - 7.19 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.45 - 7.49 (1H, m)。(未觀測到1個可交換離子) | 568 |
| 150 |  | (S)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基-d3)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 0.90 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.70 - 1.96 (5H, m), 2.56 (2H, t), 2.70 - 2.82 (5H, m), 2.90 (1H, dd), 3.20 - 3.32 (1H, m), 3.56 - 3.67 (1H, m), 3.99 (2H, t), 4.42 (1H, t), 4.52 (1H, t), 5.53 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.94 (1H, t), 7.06 - 7.18 (2H, m), 7.22 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, dd)。 | 517 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 151 |  | (R)-3-((1R,3R)-1-(6-氟-3-(2-((3-氟丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.09 (3H, d), 1.21 (3H, d), 1.75 - 1.90 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.53 - 2.61 (3H, m), 2.68 (1H, s), 2.81 (4H, td), 3.20 - 3.31 (1H, m), 3.84 (1H, p), 4.02 (2H, ddq), 4.41 (1H, t), 4.51 (1H, t), 5.34 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.92 (1H, t), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.17 - 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, dd)。 | 514 |
| 153 |  | (R)-3-((1R,3R)-1-(5-氟-2-(2-((3-氟丙基)(甲基-d3)胺基)乙氧基)-3-甲基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27 ℃) 1.04 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.78 - 1.94 (5H, m), 2.46 - 2.56 (1H, m), 2.56 - 2.73 (4H, m), 2.78 (1H, d), 3.01 (1H, ddd), 3.20 (1H, ddd), 3.70 (2H, q), 4.26 (1H, ddd), 4.39 (1H, t), 4.49 (1H, t), 4.66 - 4.77 (1H, m), 5.26 (1H, s), 7.12 (2H, dtd), 7.22 (1H, dd), 7.51 (2H, dd), 7.89 (1H, s)。 | 518 |
| 154 |  | N-(2-(2,4-二氟-3-((1R,3R)-2-((3-氟氧雜環丁-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)-3-氟-N-甲基丙-1-胺 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 27 ℃) 1.10 (3H, d), 1.66 - 1.84 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.45 (2H, t), 2.58 (1H, dd), 2.67 (2H, t), 2.70 - 2.86 (2H, m), 3.15 - 3.30 (1H, m), 3.33 - 3.42 (1H, m), 4.05 (2H, t), 4.22 - 4.58 (6H, m), 5.26 (1H, s), 6.90 - 7.02 (3H, m), 7.11 - 7.22 (2H, m), 7.40 (1H, d), 10.59 (1H, s)。 | 520 |

說明性實施例之上述描述意欲僅使熟習此項技術者熟悉申請者之說明書、其原理及其實際應用以使得熟習此項技術者可容易地以其大量形式調適及應用本說明書，如其可最適合於特定用途之需求。本說明書及其特

定實例儘管表明本說明書之實施例，但僅意欲用於說明之目的。因此，本說明書不限於本說明書中描述之說明性實施例，且可進行各種修改。另外，應瞭解，為了清楚起見而在獨立實施例之情形中描述之本說明書之各種特徵亦可經組合以形成單一實施例。相反地，為了簡便起見而在單一實施例之情形中描述之本說明書之各種特徵亦可經組合以形成其子組合。

201840558
專利案號：107103088

201840558

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

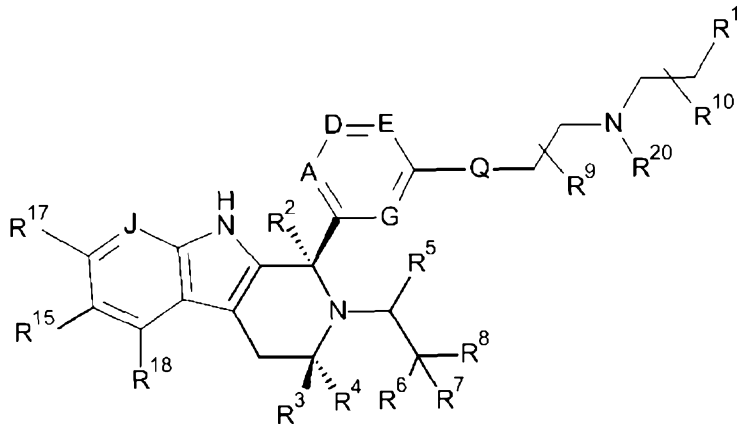
化合物

【英文發明名稱】

CHEMICAL COMPOUNDS

【中文】

本說明書係關於式(I)化合物：

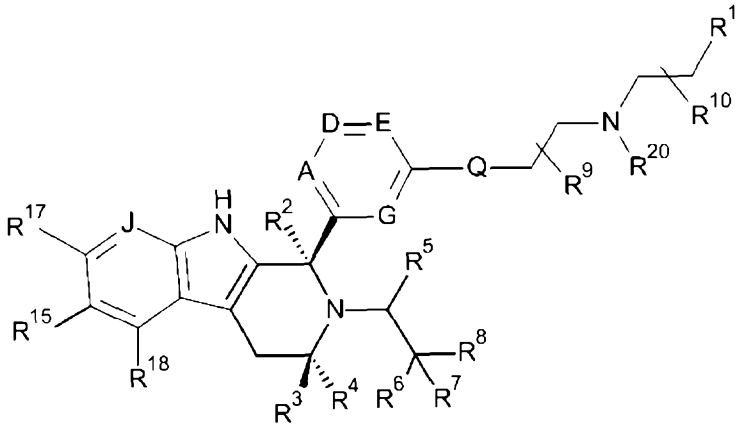


(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，係關於用於其製備之方法及中間物、含有其之醫藥組合物及其在細胞增生性病症治療中之用途。

【英文】

The specification relates to compounds of Formula (I):



(I)

and to pharmaceutically acceptable salts thereof, to processes and intermediates used for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of cell proliferative disorders.

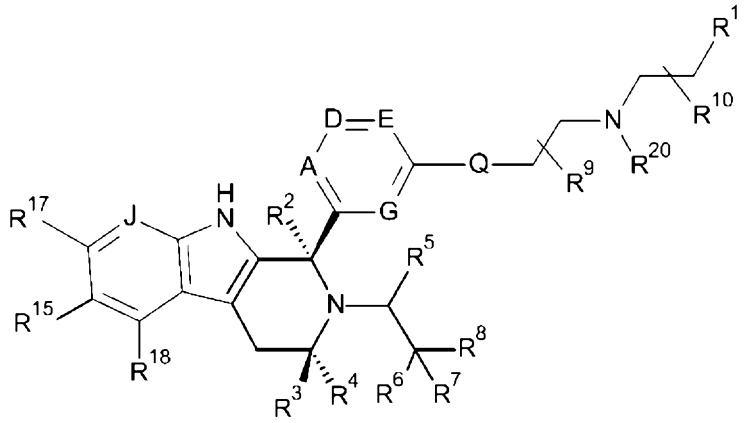
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

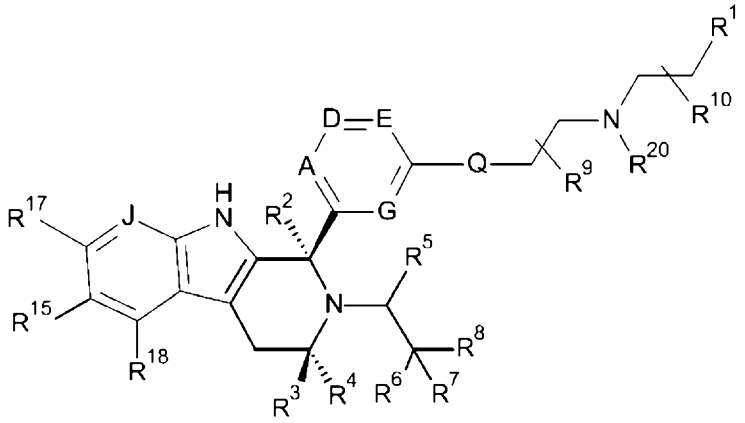


(I)

# 【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



(I)

其中：

A為$CR^{11}$或N；

G為$CR^{12}$或N；

D為$CR^{13}$或N；

E為$CR^{14}$或N；

J為$CR^{19}$或N；

Q為O、NH或NMe；

$R^1$為$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^2$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$或$CF_3$；

$R^3$為H或Me；

$R^4$為$C_{1-3}$烷基、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH=CH_2$、環丙基或環丁基；

$R^5$為H、Me、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$CH_2SO_2Me$；

$R^6$為H、Me、F、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、CN、$CH_2CN$、$CH_2OMe$、$CH_2OH$、COOH或$SO_2Me$；

$R^7$為H、Me或F；

$R^8$為H、Me或F；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子結合在一起形成環丙基環、環丁基環或氧雜環丁烷環；

$R^9$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{10}$為H、Me、$CH_2OH$、$CH_2OMe$或F；

$R^{11}$為H、F、Cl、CN、$C_{1-3}$烷基或O-$C_{1-3}$烷基(其中該等$C_{1-3}$烷基視情況經選自OMe、OH、F及CN之另一基團取代)；

$R^{12}$為H、F、Cl、CN、Me、OMe或$CHF_2$；

$R^{13}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{14}$為H、F、Cl、CN、Me或OMe；

$R^{15}$為H、F、Cl或Me；

$R^{17}$為H、F、Cl或Me；

$R^{18}$為H、F、Cl或Me；

$R^{19}$為H或F；且

$R^{20}$為H或Me；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NH。

【第3項】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

【第4項】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NMe。

【第5項】

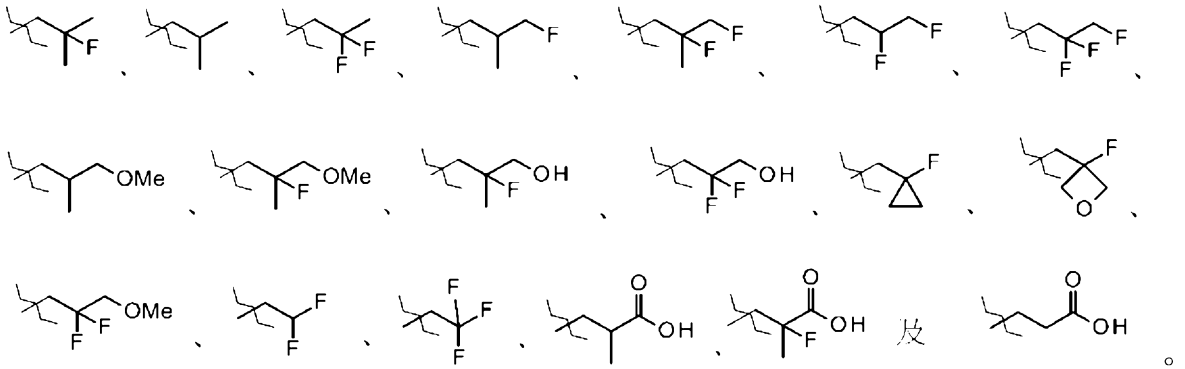
如前述請求項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$為H。

【第6項】

如前述請求項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^5$為H。

【第7項】

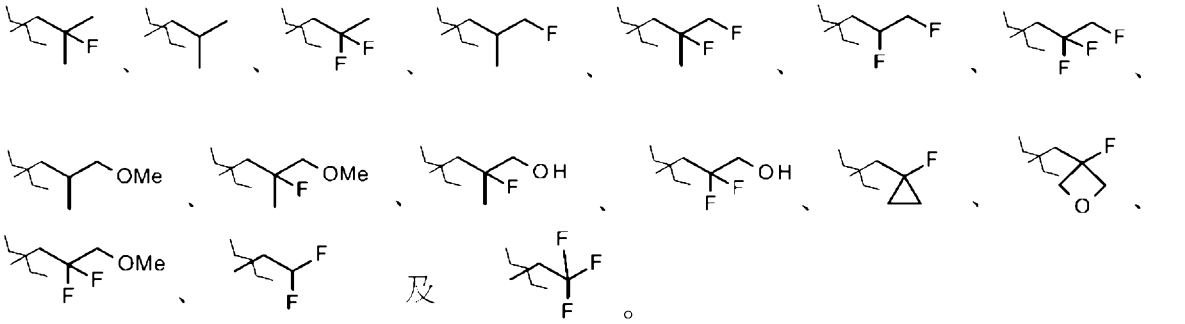
如前述請求項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：



。

【第8項】

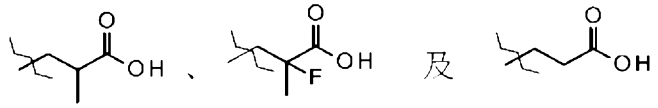
如前述請求項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：



。

【第9項】

如前述請求項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物中之基團-CH($R^5$)-C($R^6$)($R^7$)($R^8$)選自由以下組成之群：




。

【第10項】

如前述請求項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

【第11項】

如請求項1至9中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防或治療溫血動物之癌症。

【第12項】

一種用於預防或治療需要此類治療之溫血動物，諸如人類之癌症之方法，其包含向該動物投與有效量的如請求項1至9中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第13項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第14項】

一種適用於治療癌症之組合，其包含如請求項1至9中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及另一抗腫瘤劑。