



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109843882 A

(43)申请公布日 2019.06.04

(21)申请号 201780037652.4

(22)申请日 2017.06.15

(30)优先权数据

62/350,893 2016.06.16 US

(66)本国优先权数据

PCT/CN2017/087158 2017.06.05 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.12.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/064651 2017.06.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/216280 EN 2017.12.21

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S·C·古达克 S·拉巴迪 励军

梁军 刘治国 D·F·奥特维恩

N·C·雷 王弢 王晓晶

J·茨彼戈 张碧蓉

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

A61K 31/4375(2006.01)

权利要求书5页 说明书124页

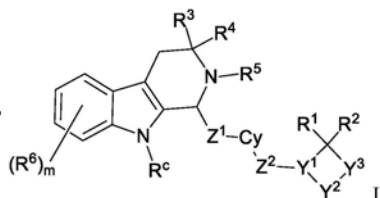
(54)发明名称

四氢-吡啶并[3,4-b]吡啶雌激素受体调节剂及其用途

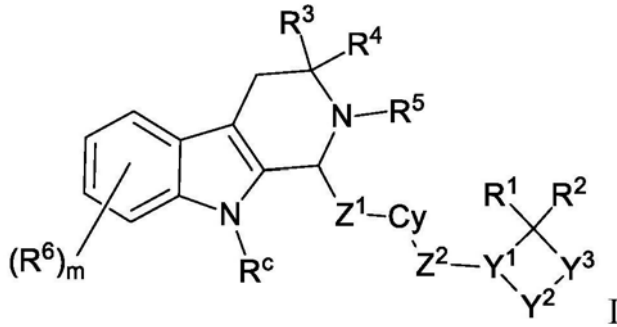
(57)摘要

本申请描述了具有雌激素受体调节活性或功能的四氢-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基化合物及其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,所述化合物具有式I结构且具有本申请所述的取代基和结构特征。本申请还描述了包含式I化合物的药物组合物和药物及单独使用此类雌激素受体调节剂和与其它治疗剂组合使用以治疗介导或依赖于雌激素受体的疾病或病症的方

法。



1. 化合物及其立体异构体或药学上可接受的盐,所述化合物选自式I:



其中:

$Y^1$ 为 $CR^b$ 或N;

$Y^2$ 为 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2CH_2)-$ 或 $NR^a$ ;

$Y^3$ 为 $NR^a$ 或 $C(R^b)_2$ ;

其中 $Y^1$ 、 $Y^2$ 和 $Y^3$ 中的一个为N或 $NR^a$ ;

$R^a$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、炔丙基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基和 $C_3$ - $C_6$ 杂环基,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:F、Cl、Br、I、CN、OH、OCH<sub>3</sub>和SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

$R^b$ 独立选自H、-O( $C_1$ - $C_3$ 烷基)、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、炔丙基、-( $C_1$ - $C_6$ 烷二基)-( $C_3$ - $C_6$ 环烷基)、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基和 $C_3$ - $C_6$ 杂环基,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:F、Cl、Br、I、CN、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、OH、OCH<sub>3</sub>和SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

$R^c$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、炔丙基、炔丙基,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:F、Cl、Br、I、CN、OH、OCH<sub>3</sub>和SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

$Z^1$ 选自 $CR^aR^b$ 、C(O)和键;

Cy选自 $C_6$ - $C_{20}$ 芳二基、 $C_3$ - $C_{12}$ 碳环二基、 $C_2$ - $C_{20}$ 杂环二基和 $C_1$ - $C_{20}$ 杂芳二基;

$Z^2$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷二基和 $C_1$ - $C_6$ 氟代烷二基;

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 独立选自H、F、Cl、Br、I、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、环丙基、环丙基酰胺、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1-甲基氮杂环丁-3-基)氧基、N-甲基-N-氧杂环丁-3-基氨基、氮杂环丁-1-基甲基、苄基氧基苯基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、吗啉代甲基、吗啉代-甲酮和吗啉代;

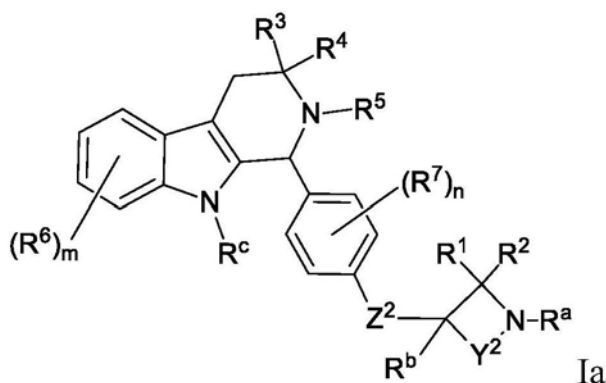
$R^5$ 选自H、 $C_1$ - $C_9$ 烷基、 $C_3$ - $C_9$ 环烷基、 $C_3$ - $C_9$ 杂环、 $C_6$ - $C_9$ 芳基、 $C_6$ - $C_9$ 杂芳基、-( $C_1$ - $C_6$ 烷二基)-( $C_3$ - $C_9$ 环烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 烷二基)-( $C_3$ - $C_9$ 杂环)、C(O) $R^b$ 、C(O) $NR^a$ 、SO<sub>2</sub> $R^a$ 和SO<sub>2</sub> $NR^a$ ,其任选取代有一个或多个卤素、CN、OR<sup>a</sup>、N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、 $C_1$ - $C_9$ 烷基、 $C_3$ - $C_9$ 环烷基、 $C_3$ - $C_9$ 杂环、 $C_6$ - $C_9$ 芳基、 $C_6$ - $C_9$ 杂芳基、C(O) $R^b$ 、C(O) $NR^a$ 、SO<sub>2</sub> $R^a$ 和SO<sub>2</sub> $NR^a$ ;

$R^6$ 选自F、Cl、Br、I、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、环丙基、环丙基酰胺、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1-甲基氮杂环丁-3-基)氧基、N-甲基-N-氧杂环丁-3-基氨基、氮杂环丁-1-基甲基、苄基氧基苯基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、吗啉代甲基、吗啉代-甲酮和吗啉代；且

m选自0、1、2、3和4；

其中烷二基、氟代烷二基、芳二基、碳环二基、杂环二基和杂芳二基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：F、Cl、Br、I、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、环丙基、环丙基酰胺、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1-甲基氮杂环丁-3-基)氧基、N-甲基-N-氧杂环丁-3-基氨基、氮杂环丁-1-基甲基、苄基氧基苯基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、吗啉代甲基、吗啉代-甲酮和吗啉代。

2. 权利要求1的化合物，所述化合物具有式Ia：



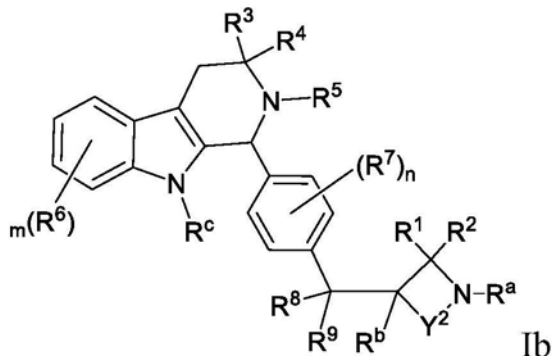
其中 $R^7$ 为F、Cl、Br、I、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、环丙基、环丙基酰胺、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1-甲基氮杂环丁-3-基)氧基、N-甲基-N-氧杂环丁-3-基氨基、氮杂环丁-1-基甲基、苄基氧基苯基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、吗啉代甲基、吗啉代-甲酮和吗啉代；且

n选自0、1、2、3和4。

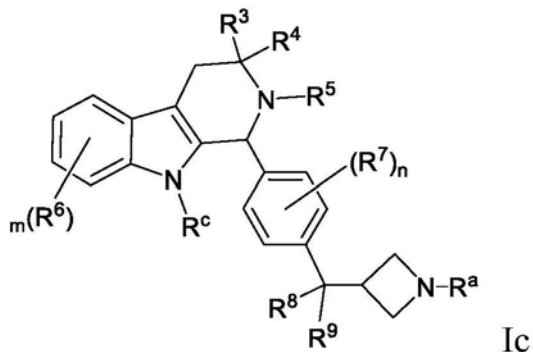
3. 权利要求2的化合物，其中R<sup>7</sup>为F且n为1或2。

4. 权利要求1-3中任一项的化合物，所述化合物具有式Ib：



其中R<sup>8</sup>独立选自F、-CN、-CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>和-OH；且R<sup>9</sup>选自H、F和-CH<sub>3</sub>。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物，所述化合物具有式Ic：



其中R<sup>a</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其取代有一个或多个F。

6. 权利要求1的化合物，其中Y<sup>1</sup>为CR<sup>b</sup>且Y<sup>3</sup>为NR<sup>a</sup>。

7. 权利要求1的化合物，其中Y<sup>1</sup>为N且Y<sup>3</sup>为C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>。

8. 权利要求1-4中任一项的化合物，其中Y<sup>2</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-。

9. 权利要求1-4中任一项的化合物，其中Y<sup>2</sup>为-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-。

10. 权利要求1-5中任一项的化合物，其中R<sup>c</sup>为H。

11. 权利要求1和6-10中任一项的化合物，其中C<sub>y</sub>为C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳二基。

12. 权利要求11的化合物，其中C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳二基为苯二基。

13. 权利要求12的化合物，其中苯二基取代有一个或多个F。

14. 权利要求1-4和6-13中任一项的化合物，其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>为H。

15. 权利要求1-14中任一项的化合物，其中R<sup>3</sup>为H，且R<sup>4</sup>为-CH<sub>3</sub>。

16. 权利要求1-15中任一项的化合物，其中R<sup>5</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基。

17. 权利要求1-16中任一项的化合物，其中m为0。

18. 权利要求1-16中任一项的化合物，其中m为1且R<sup>6</sup>为F。

19. 权利要求1和6-18中任一项的化合物，其中Z<sup>1</sup>为键。

20. 权利要求1-3和6-19中任一项的化合物,其中 $Z^2$ 为 $C_1-C_3$ 烷二基,其取代有一个或多个-OH。

21. 权利要求20的化合物,其中 $Z^2$ 为-CH(OH)-。

22. 权利要求1-3和6-19中任一项的化合物,其中 $Z^2$ 为 $C_1-C_3$ 氟代烷二基。

23. 权利要求22的化合物,其中 $Z^2$ 为-CH(F)-。

24. 权利要求1的化合物,其选自表1a和/或表1b。

25. 药物组合物,其包含权利要求1-24中任一项的化合物和药学上可接受的载体、助流剂、稀释剂或赋形剂。

26. 权利要求25的药物组合物,其还包含治疗剂。

27. 制备药物组合物的方法,其包括将权利要求1-24中任一项的化合物与药学上可接受的载体、助流剂、稀释剂或赋形剂组合。

28. 权利要求1-24中任一项的化合物或权利要求25或26的药物组合物,其用于在治疗患者的ER相关疾病或病症的方法中使用,所述方法包括向患有ER相关疾病或病症的患者施用治疗有效量的权利要求1-24中任一项的化合物或权利要求25或26的药物组合物。

29. 权利要求28的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物,其中所述ER相关疾病或病症为选自以下的癌症:乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和子宫癌。

30. 权利要求29的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物,其中所述癌症为乳腺癌。

31. 权利要求28-30中任一项的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物,所述方法还包括施用选自以下的额外治疗剂:抗炎剂、免疫调节剂、化学治疗剂、凋亡增强剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药剂、治疗肝病的药剂、抗病毒剂、治疗血液病的药剂、治疗糖尿病的药剂和治疗免疫缺陷病的药剂。

32. 权利要求28-31中任一项的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物,其中所述化合物或药物组合物与选自以下的治疗剂组合施用:紫杉醇、阿那曲唑、依西美坦、环磷酰胺、表柔比星、氟维司群、来曲唑、吉西他滨、曲妥珠单抗(HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech)、曲妥珠单抗美坦新偶联物(KADCYLA<sup>®</sup>, Genentech)、培非格司亭、非格司亭、他莫昔芬、多西紫杉醇、托瑞米芬、长春瑞滨、卡培他滨和伊沙匹隆。

33. 权利要求28-31中任一项的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物,其中所述化合物或药物组合物与CDK 4/6抑制剂组合施用。

34. 权利要求33的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物,其中所述CDK 4/6抑制剂选自palbociclib(PD-0332991)、ribociclib(LEE011)和LY283519。

35. 权利要求28-31中任一项的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物,其中所述化合物或药物组合物与选自以下的磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR途径抑制剂组合施用:依维莫司、替西罗莫司、BEZ235(dactolisib)、BYL719(alpelisib)、GDC0032(taselisib)、BKM120(buparlisib)、BGT226、GDC0068(ipatasertib)、GDC-0980(apitolisib)、GDC0941(pictilisib)、INK128(MLN0128)、INK1117、OSI-027、CC-223、AZD8055、SAR245408、SAR245409、PF04691502、WYE125132、GSK2126458、GSK-2636771、BAY806946、PF-05212384、SF1126、PX866、AMG319、ZSTK474、Cal101(idelalisib)、

PWT33597、CU-906、AZD-2014和CUDC-907。

36. 用于治疗由雌激素受体介导的病症的试剂盒,其包含:

- a) 权利要求25或26的药物组合物;和
- b) 使用说明。

37. 用于治疗由雌激素受体介导的病症的试剂盒,其包含:

- a) 权利要求1-24中任一项的化合物;和
- b) 使用说明。

38. 权利要求1-24中任一项的化合物,其用作药物。

39. 如上所述的发明。

## 四氢-吡啶并[3,4-b]吲哚雌激素受体调节剂及其用途

### 技术领域

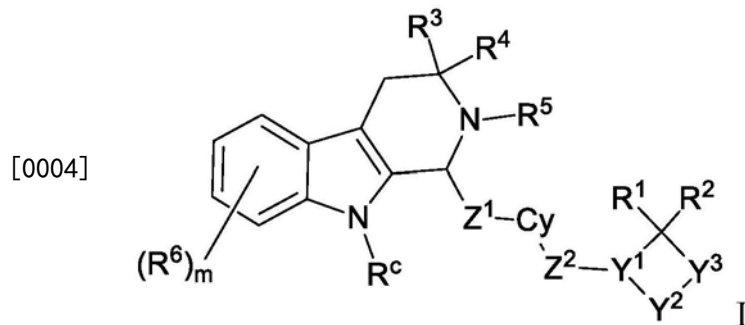
[0001] 本申请描述了化合物,包括其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、前药,包含此类化合物的药物组合物及使用此类化合物与其它治疗剂组合治疗、预防或诊断雌激素敏感性、雌激素受体依赖性或非雌激素受体介导的疾病或病症的方法。

### 背景技术

[0002] 雌激素受体(“ER”)是一种通过其与内源性雌激素的相互作用介导多种生物效应的诱导的配体活化的转录调节蛋白。内源性雌激素包括17 $\beta$ -雌二醇和雌酮。已发现ER具有两种亚型,ER- $\alpha$ 和ER- $\beta$ 。雌激素和雌激素受体牵涉许多疾病或病症,诸如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌、子宫癌及其它疾病或病症。需要在转移性疾病和获得性耐药的情况下具有活性的新型ER- $\alpha$ 靶向剂。

### 发明内容

[0003] 本发明大体涉及具有雌激素受体调节活性或功能的四氢-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基化合物及其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



[0005] 所述化合物具有式I结构且具有本申请所述的取代基和结构特征。

[0006] 本发明的一个方面为式I化合物和药学上可接受的载体、助流剂、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0007] 本发明的一个方面为制备式I化合物或包含式I化合物的药物组合物的方法。

[0008] 本发明的一个方面为治疗患者的ER相关疾病或病症的方法,其包括向具有ER相关疾病或病症的患者施用治疗有效量的药物组合物。

[0009] 本发明的一个方面为治疗患者的ER相关疾病或病症的方法,其包括向患有ER相关疾病或病症的患者施用治疗有效量的式I化合物。

[0010] 本发明的一个方面为式I化合物,其用作药物。

[0011] 本发明的一个方面为式I化合物,其用于在治疗患者的ER相关疾病或病症的方法中使用,所述方法包括向患有ER相关疾病或病症的患者施用治疗有效量的式I化合物。

[0012] 本发明的一个方面为式I化合物在制备用于治疗患者的ER相关疾病或病症的药物中的用途。

[0013] 本发明的一个方面为式I化合物在治疗患者的ER相关疾病或病症中的用途,其包

括向患有ER相关疾病或病症的患者施用治疗有效量的式I化合物。

[0014] 本发明的一个方面为包含式I化合物的药物组合物,其用于在治疗患者的ER相关疾病或病症的方法中使用,所述方法包括向患有ER相关疾病或病症的患者施用治疗有效量的药物组合物。

[0015] 本发明的一个方面为包含式I化合物的药物组合物在制备用于治疗患者的ER相关疾病或病症的药物中的用途。

[0016] 本发明的一个方面为包含式I化合物的药物组合物用于治疗患者的ER相关疾病或病症的用途,其包括向患有ER相关疾病或病症的患者施用治疗有效量的药物组合物。

[0017] 本发明的一个方面为用于治疗由雌激素受体介导的病症的试剂盒,其包含:

[0018] a) 包含式I化合物的药物组合物;和

[0019] b) 使用说明。

## 具体实施方式

[0020] 现将详细描述本发明某些实施方案,其实施例在所附结构和式中说明。当结合所列实施方案来描述本发明时,应理解的是,所述实施方案不是意在将本发明限于这些实施方案。相反地,本发明意在包括可包括在如权利要求书所定义的本发明范围内的所有可选形式、修改形式和等价形式。本领域技术人员将认识到与本申请描述的方法和物质类似或等价的可用于实施本发明的多种方法和物质。本发明绝不限于所描述的方法和物质。若一篇或多篇所引入的文献、专利和类似材料与本申请不同或矛盾(包括但不限于所定义的术语、术语用法、所描述的技术等),则以本申请为准。除非另有定义,否则本申请使用的所有技术和科学术语具有与本申请所属领域技术人员通常所理解相同的含义。虽然与本申请所述那些方法和材料类似或等同的方法和材料可用于实施或测试本发明,但是以下描述了适当的方法和材料。通过引用的方式将本申请提及的所有出版物、专利申请、专利及其它参考文献全部引入到本申请中。除非另有说明,否则本申请使用的命名法基于IUPAC系统命名法。

[0021] 定义

[0022] 当说明取代基数目时,术语“一个或多个”是指一个取代基至最大可能数目的取代情况,即用取代基替换一个氢至替换全部氢。术语“取代基”表示对母体分子上的氢原子进行替换的原子或原子团。术语“经取代的”表示指定基团带有一个或多个取代基。当任何基团可带有多个取代基且提供各种可能取代基时,所述取代基是独立选择的且无需相同。术语“未经取代的”是指指定基团不带有取代基。术语“任选取代的”是指指定基团是未取代的或被一个或多个独立选自可能取代基的取代基取代。当说明取代基数目时,术语“一个或多个”是指一个取代基至最大可能数目的取代情况,即用取代基替换一个氢至替换全部氢。

[0023] 本申请使用的术语“烷基”是指具有1-12个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)的饱和直链或支链一价烃基,其中所述烷基可任选独立取代有一个或多个下述取代基。在另一个实施方案中,烷基具有1-8个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)或1-6碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)。烷基的实例包括但不限于甲基(Me、-CH<sub>3</sub>)、乙基(Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-丙基(n-Pr, 正丙基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-丙基(i-Pr, 异丙基、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-丁基(n-Bu, 正丁基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, 异丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-丁基(s-Bu, 仲丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, 叔丁基、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-戊基(正戊



基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-戊基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、3-戊基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、2-甲基-2-丁基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、3-甲基-2-丁基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、3-甲基-1-丁基 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、2-甲基-1-丁基 $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、1-己基 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、2-己基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、3-己基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))$ 、2-甲基-2-戊基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、3-甲基-2-戊基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、4-甲基-2-戊基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、3-甲基-3-戊基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、2-甲基-3-戊基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、2,3-二甲基-2-丁基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、3,3-二甲基-2-丁基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ 、1-庚基、1-辛基等。

[0024] 本申请使用的术语“烷二基”是指具有约1-12个碳原子( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )的饱和直链或支链二价烃基,其中烷二基可任选独立取代有一个或多个下述取代基。在另一个实施方案中,烷二基为1-8个碳原子( $\text{C}_1\text{-C}_8$ )或1-6个碳原子( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )。烷二基的实例包括但不限于亚甲基 $(-\text{CH}_2-)$ 、亚乙基 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、亚丙基 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 等。烷二基也可被称为“亚烷基”。

[0025] 术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 $\text{sp}^2$ 双键)的2-8个碳原子( $\text{C}_2\text{-C}_8$ )的直链或支链一价烃基,其中烯基可任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。实例包括但不限于乙烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}_2)$ 、烯丙基 $(-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)$ 等。

[0026] 术语“亚烯基”或“烯二基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 $\text{sp}^2$ 双键)的2-8个碳原子( $\text{C}_2\text{-C}_8$ )的直链或支链二价烃基,其中亚烯基可任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。实例包括但不限于亚乙烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ 、亚烯丙基 $(-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-)$ 等。

[0027] 术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 $\text{sp}$ 三键)的2-8个碳原子( $\text{C}_2\text{-C}_8$ )的直链或支链一价烃基,其中炔基可任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基。实例包括但不限于乙炔基 $(-\text{C}\equiv\text{CH})$ 、丙炔基(炔丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ )等。

[0028] 术语“亚炔基”或“炔二基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 $\text{sp}$ 三键)的2-8个碳原子( $\text{C}_2\text{-C}_8$ )的直链或支链二价烃基,其中亚炔基可任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基。实例包括但不限于亚乙炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-)$ 、亚丙炔基(亚炔丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ )等。

[0029] 术语“碳环”、“碳环基”、“碳环”和“环烷基”是指具有3-12个碳原子( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ )呈单环形式或具有7-12个碳原子呈二环形式的一价的非芳族的饱和或部分不饱和的环。具有7-12个原子的二环碳环可排列为例如二环[4,5]系统、二环[5,5]系统、二环[5,6]系统或二环[6,6]系统且具有9或10个环原子的二环碳环可排列为二环[5,6]系统或二环[6,6]系统或排列为桥连系统诸如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷。螺碳环基部分也包括在该定义的范围之内。螺碳环基部分的实例包括[2.2]戊基、[2.3]己基和[2.4]庚基。单环碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基等。碳环基任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基。

[0030] 术语“碳环基二基”是指作为单环具有3-12个碳原子( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ )或作为二环具有7-12个碳原子的二价非芳族、饱和或部分不饱和的环。

[0031] “芳基”表示具有6-20个碳原子( $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ )的一价芳族烃基,其如下得到:由母体芳族环系中的单个碳原子除去一个氢原子。一些芳基在示例性结构中被表示为“Ar”。芳基包括

以下二环基团,其含有与饱和环、部分不饱和环或芳族碳环稠合的芳环。典型的芳基包括但不限于由苯(苯基)、取代的苯、萘、蒽、联苯、茛基、茛满基、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘等衍生的基团。芳基可任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基。

[0032] 术语“亚芳基”或“芳基二基”是指通过从母体芳族环体系的两个碳原子除去两个氢原子而衍生的6-20个碳原子(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)的二价芳族烃基。一些芳基二基在示例性结构中表示为“Ar”。芳基二基包括以下二环基团,其含有与饱和环、部分不饱和环或芳族碳环稠合的芳环。典型的芳基二基包括但不限于由苯(苯基二基)、取代的苯、萘、蒽、亚联苯、亚茛基、亚茛满基、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘等衍生的基团。芳基二基也称为“亚芳基”且任选取代有一个或多个本申请所述的取代基。

[0033] 术语“杂环”、“杂环基”和“杂环”在本申请中可互换使用且是指具有3至约20个环原子的饱和或部分不饱和(即在环中具有一个或多个双键和/或三键)的碳环基团,其中至少一个环原子为选自氮、氧、磷和硫的杂原子,其余环原子为C,其中一个或多个环原子任选独立取代有一个或多个下述取代基。杂环可为具有3-7个环成员(2-6个碳原子及1-4个选自N、O、P和S的杂原子)的单环或具有7-10个环成员(4-9个碳原子及1-6个选自N、O、P和S的杂原子)的二环(例如二环[4,5]系统、二环[5,5]系统、二环[5,6]系统或二环[6,6]系统)。杂环参见Paquette,Leo A.;“Principles of Modern Heterocyclic Chemistry”(W.A.Benjamin,New York,1968)(特别是第1、3、4、6、7和9章);“The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs”(John Wiley&Sons,New York,1950年至今)(特别是第13、14、16、19和28卷);及J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566。“杂环基”还包括以下基团,其中杂环基与饱和环、部分不饱和环、芳族碳环或芳族杂环稠合。杂环的实例包括但不限于吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪基、哌嗪-4-基-2-酮、哌嗪-4-基-3-酮、吡咯烷-1-基、硫吗啉-4-基、S,S-二氧化硫吗啉-4-基、氮杂环辛烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、[1,4]二氮杂环庚烷-1-基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫吗啉代、硫氧杂环己基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂茛基、二氮杂茛基、硫氮杂茛基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧杂环戊基、吡唑啉基、二硫杂环己基、二硫杂环戊基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基、氮杂二环[2.2.2]己基、3H-吡啶基、喹啉基和N-吡啶基脲基团。螺杂环基部分也包括在该定义的范围。螺杂环基部分的实例包括氮杂螺[2.5]辛基和氮杂螺[2.4]庚基。其中2个环原子取代有氧代(=O)部分的杂环基的实例为嘧啶酮基和1,1-二氧化代-硫吗啉基。本申请中的杂环基任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基。

[0034] 术语“杂环基二基”是指具有3至约20个环原子的二价,饱和或部分不饱和(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)碳环基团,其中至少一个环原子为选自氮、氧、磷和硫的杂原子,其余的环原子为C,其中一个或多个环原子任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基。

[0035] 术语“杂芳基”是指呈5、6或7元环形式的一价芳族基团且包括具有5-20个原子的稠合环系(其中至少一个环是芳族的),所述杂芳基含有一个或多个独立选自氮、氧和硫的

杂原子。杂芳基的实例为吡啶基(包括例如2-羟基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括例如4-羟基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噻二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、二氮杂萘基和呋喃并吡啶基。杂芳基任选独立取代有一个或多个本申请所述的取代基。

[0036] 术语“杂芳基二基”是指5-、6-或7-元环的二价芳族基团且包括5-20个原子的稠环体系(其中至少一个是芳族的),其含有一个或多个独立选自氮、氧和硫的杂原子。

[0037] 在可能的情况下,杂环或杂芳基基团可为碳键合(碳连接的)或氮键合的(氮连接的)。作为举例而非限制,碳键合的杂环或杂芳基键合在吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、噻吩、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位,噻唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噻唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮杂环丙烷的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。

[0038] 作为实例而非限制,氮键合的杂环或杂芳基键合在氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、二氢吲哚、1H-吲唑的1位,异吲哚或异二氢吲哚的2位,吗啉的4位和咪唑或β-咪啉的9位。

[0039] 术语“治疗”和“处置”是指治疗性处置,其中目的是减缓(减轻)不期望的生理变化或障碍诸如关节炎或癌症的发展或扩散。就本申请目的而言,有益或期望的临床结果包括但不限于减轻症状、降低疾病程度、稳定疾病状态(即没有恶化)、延迟或减缓疾病进程、改善或缓和疾病状态及缓解(不论是部分还是全部),不论是可检测到的还是不可检测到的。“治疗”还可指与在不接受治疗的情况下预期的存活相比使存活得以延长。需要治疗的那些人包括患有病症或障碍的那些人。

[0040] 短语“治疗有效量”是指本发明化合物的以下量,其(i)治疗具体疾病、病症或障碍;(ii)减轻、改善或消除具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状;或(iii)预防或延迟本申请所述具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。在癌症的情况下,治疗有效量的药物可减少癌细胞的数目;减小肿瘤尺寸;抑制(即在一定程度上减缓且优选停止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即在一定程度上减缓且优选停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上减轻与癌症相关的一种或多种症状。药物可在一定程度上防止癌细胞生长和/或杀死现有癌细胞,其可为抑制细胞生长和/或细胞毒性的。对于癌症疗法,效力可例如通过评价疾病进展时间(TTP)和/或确定应答率(RR)来测定。

[0041] 术语“癌症”是指或用于描述哺乳动物中通常以细胞生长失调为特征的生理学状态。“肿瘤”包含一种或多种癌性细胞。癌症的实例包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。上述癌症的更具体实例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌);肺癌,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、肺腺癌和肺鳞状细胞癌;腹膜癌;肝细胞癌;胃部癌症或胃癌,包括胃肠癌;胰腺癌;成胶质细胞瘤;宫颈癌;卵巢癌;肝癌;膀胱癌;肝癌;乳腺癌;结肠癌;直肠癌;结肠直肠癌;子宫内膜癌或子宫癌;唾液腺癌;肾部癌

症或肾癌；前列腺癌；外阴癌；甲状腺癌；肝癌；直肠癌；阴茎癌；及头颈癌。

[0042] “血液学恶性肿瘤”是影响血液、骨髓和淋巴结的癌症类型。由于这三者通过免疫系统密切相关，影响这三者之一的疾病通常也将影响其它两者：尽管淋巴瘤是一种淋巴结疾病，但它常常扩散到骨髓从而影响血液。血液学恶性肿瘤是恶性肿瘤（“癌症”）且通常由血液学和/或肿瘤学专家治疗。“血液学/肿瘤学”在一些中心是内科医学下的一个亚专科，而在其它中心被认为是单独的部门（其中也有外科和放射肿瘤学家）。不是所有血液学疾病都是恶性（“癌性”）的；这些其它血液疾病也可由血液学家处置。血液学恶性肿瘤可源于两个主要血细胞谱系：骨髓样和淋巴样细胞系。骨髓样细胞系通常产生粒细胞、红细胞、血小板、巨噬细胞和肥大细胞；淋巴样细胞系产生B细胞、T细胞、NK细胞和浆细胞。淋巴瘤、淋巴细胞性白血病和骨髓瘤来自淋巴样细胞系，而急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性疾病源于骨髓样细胞。白血病包括急性成淋巴细胞性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴细胞性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性单核细胞性白血病（AMOL）和小淋巴细胞性淋巴瘤（SLL）。淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤（所有四种亚型）和非霍奇金淋巴瘤（NHL，所有亚型）。

[0043] “化学治疗剂”为可用于治疗癌症的化合物，无论作用机理如何。化学治疗剂的类别包括但不限于烷化剂、抗代谢物、纺锤体毒性植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、抗体、光敏剂和激酶抑制剂。化学治疗剂包括在“靶向治疗”和常规化学治疗中使用的化合物。化学治疗剂的实例包括：依鲁替尼（ibrutinib）（IMBRUVICA™，APCI-32765，Pharmacyclics Inc./Janssen Biotech Inc.；CAS Reg.No.936563-96-1，US 7514444）、idelalisib（ZYDELIG®，CAL-101，GS1101，GS-1101，Gilead Sciences Inc.；CAS Reg.No.1146702-54-6）、厄洛替尼（erlotinib）（TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.）、多西他赛（docetaxel）（TAXOTERE®，Sanofi-Aventis）、5-FU（氟尿嘧啶，5-氟尿嘧啶，CAS No.51-21-8）、吉西他滨（gemcitabine）（GEMZAR®，Lilly）、PD-0325901（CAS No.391210-10-9，Pfizer）、顺铂（cisplatin）（Platinol®，（SP-4-2）-二胺二氯化铂（II），顺式-二胺二氯化铂（II），CAS No.15663-27-1）、卡铂（carboplatin）（CAS No.41575-94-4）、紫杉醇（paclitaxel）（TAXOL®，Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N.J.）、曲妥珠单抗（trastuzumab）（HERCEPTIN®，Genentech）、替莫唑胺（temozolomide）（4-甲基-5-氧代-2,3,4,6,8-五氮杂二环[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲酰胺，CAS No.85622-93-1，TEMODAR®，TEMODAL®，Schering Plough）、他莫昔芬（tamoxifen）（（Z）-2-[4-（1,2-二苯基丁-1-烯基）苯氧基]-N,N-二甲基乙胺，NOLVADEX®，ISTUBAL®，VALODEX®）、多柔比星（doxorubicin）（ADRIAMYCIN®，CAS No.23214-92-8）、Akti-1/2、HPPD和雷帕霉素（rapamycin）。

[0044] 化学治疗剂包括B细胞受体靶标的抑制剂，诸如BTK、Bcl-2和JAK抑制剂。

[0045] 化学治疗剂的更多实例包括奥沙利铂（oxaliplatin）（ELOXATIN®，Sanofi）、硼替佐米（bortezomib）（VELCADE®，Millennium Pharm.）、舒尼替尼（sunitinib）（SUNITINIB®，SU11248，Pfizer）、来曲唑（letrozole）（FEMARA®，Novartis）、甲磺酸伊

马替尼(imatinib mesylate) (GLEEVEC<sup>®</sup>,Novartis)、XL-518 (Mek抑制剂,Exelixis, W02007/044515)、ARRY-886 (Mek抑制剂,AZD6244,Array BioPharma,Astra Zeneca)、SF-1126 (PI3K抑制剂,Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K抑制剂,Novartis)、XL-147 (PI3K抑制剂,Exelixis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、氟维司群(fulvestrant) (FASLODEX<sup>®</sup>,AstraZeneca)、亚叶酸(leucovorin) (folinic acid)、雷帕霉素(西罗莫司(sirosimus), RAPAMUNE<sup>®</sup>,Wyeth)、拉帕替尼(lapatinib) (TYKERB<sup>®</sup>,GSK572016,Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(lonafarnib) (SARASAR<sup>™</sup>,SCH 66336,Schering Plough)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR<sup>®</sup>,BAY43-9006,Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA<sup>®</sup>,AstraZeneca)、伊立替康(irinotecan) (CAMPTOSAR<sup>®</sup>,CPT-11,Pfizer)、替吡法尼(tipifarnib) (ZARNESTRA<sup>™</sup>,Johnson&Johnson)、ABRAXANE<sup>™</sup>(不含有Cremophor)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumburg,Il)、凡德他尼(vandetanib) (rINN,ZD6474,ZACTIMA<sup>®</sup>,AstraZeneca)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、AG1478、AG1571 (SU 5271;Sugen)、坦西莫司(temsirosimus) (TORISEL<sup>®</sup>,Wyeth)、帕唑帕尼(pazopanib) (GlaxoSmithKline)、canfosfamide (TELCYTA<sup>®</sup>,Telik)、塞替派(thiotepa)和环磷酰胺(cyclophosphamide) (CYTOXAN<sup>®</sup>,NEOSAR<sup>®</sup>);烷基磺酸酯,诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类,诸如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙撑亚胺(ethylenimine)类和甲基氨基吡啶(methylamelamine)类,包括六甲密胺(altretamine)、三亚胺嗪(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫化磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲蜜胺(trimethylomelamine);番荔枝内酯(acetogenin)类(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成性类似物托泊替康(topotecan));苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成性类似物);cryptophycin类(特别是cryptophycin 1和cryptophycin 8);多拉司他汀(dolastatin);duocarmycin(包括合成性类似物KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);pancratistatin;sarcodictyin;spongistatin;氮芥类,诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)和乌拉莫司汀(uracil mustard);硝基脲类,诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫斯汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,诸如烯二炔(enediyne)抗生素(例如刺孢霉素(calicheamicin),包括刺孢霉素 $\gamma$  II和刺孢霉素 $\omega$  II (Angew Chem.Intl.Ed.Engl. (1994) 33:183-186);dynemicin,包括dynemicin A;二膦酸盐,诸如氯膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);及新抑癌蛋白生色团(neocarzinostatin

chromophore) 和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团 (related chromoprotein enediyne antibiotic chromophore)、aclacinomycin类、放线菌素 (actinomycin)、authramycin、偶氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素C (cactinomycin)、carabycin、洋红霉素 (carminomycin)、嗜癌霉素 (carzinophilin)、色霉素 (chromomycin)、放线菌素D (dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸 (6-diazo-5-oxo-L-norleucine)、吗啉代-多柔比星 (morpholino-doxorubicin)、氰基吗啉代-多柔比星 (cyanomorpholino-doxorubicin)、2-吡咯啉子基-多柔比星 (2-pyrrolino-doxorubicin)、去氧多柔比星 (deoxydoxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、奈莫柔比星 (nemorubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素 (mitomycin) 类诸如丝裂霉素C (mitomycin C)、麦考酚酸 (mycophenolic acid)、诺拉霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycin)、培洛霉素 (peplomycin)、泊非霉素 (porfiromycin)、嘌罗霉素 (puromycin)、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑霉素 (streptonigrin)、链佐星 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢物, 诸如甲氨喋呤 (methotrexate) 和5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil) (5-FU); 叶酸类似物, 诸如二甲叶酸 (denopterin)、甲氨喋呤、喋罗呤 (pteropterin) 和三甲曲沙 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨 (fludarabine)、6-巯嘌呤 (6-mercaptopurine)、硫咪嘌呤 (thiamiprine) 和硫鸟嘌呤 (thioguanine); 嘧啶类似物, 诸如安西他滨 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮杂尿苷 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二脱氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、伊诺他滨 (enocitabine) 和氟尿苷 (floxuridine); 雄激素类, 诸如卡普睾酮 (calusterone)、丙酸甲雄烷酮 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane) 和睾内酯 (testolactone); 抗肾上腺素药 (anti-adrenal), 诸如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane) 和曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充剂, 诸如亚叶酸 (frolinic acid); 醋葡醛内酯 (aceglatone); 醛磷酸胺糖苷 (aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid); 恩尿嘧啶 (eniluracil); 安吡啶 (amsacrine); bestrabucil; 比生群 (bisantrene); 伊达曲杀 (edatraxate); 地磷酰胺 (defofamine); 秋水仙胺 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); elfornithine; 依利醋铵 (elliptinium acetate); 埃坡霉素 (epothilone); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓 (gallium nitrate); 羟基脲 (hydroxyurea); 香菇多糖 (lentinan); 氯尼达明 (lonidainine); 美登醇 (maytansinoid) 类, 诸如美登素 (maytansine) 和安丝菌素 (ansamitocin); 米托胍脲 (mitoguanzone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); mopidanmol; 根瘤菌剂 (nitraerine); 喷司他丁 (pentostatin); 蛋氨酸芥 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 鬼臼酸 (podophyllinic acid); 2-乙基肼 (2-ethylhydrazide); 丙卡巴肼 (procarbazine); **PSK<sup>®</sup>** 多糖复合物 (**PSK<sup>®</sup>** polysaccharide complex) (JHS Natural Products, Eugene, OR); 雷佐生 (razoxane); 根霉素 (rhizoxin); 西佐喃 (sizofiran); 锗螺胺 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2',2''-三氯三乙胺 (2,2',2''-trichlorotriethylamine); 单端孢霉烯 (trichothecene) (尤其是T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素A (roridin A) 和anguidine);

乌拉坦 (urethan); 长春地辛 (vindesine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露莫司汀 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); gacytosine; 阿糖胞苷 (arabinoside) (“Ara-C”); 环磷酰胺; 塞替派; 6-硫代鸟嘌呤 (6-thioguanine); 巯嘌呤 (mercaptapurine); 甲氨喋呤; 铂类似物, 诸如顺铂和卡铂; 长春碱 (vinblastine); 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌 (mitoxantrone); 长春新碱 (vincristine); 长春瑞滨 (vinorelbine) (NAVELBINE<sup>®</sup>); 诺消灵 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 伊达曲杀 (edatrexate); 柔红霉素 (daunomycin); 氨基喋呤 (aminopterin); 卡培他滨 (capecitabine) (XELODA<sup>®</sup>, Roche); 伊班膦酸盐 (ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine, DMF0); 类视黄醇 (retinoid) 类, 诸如视黄酸 (retinoic acid); 及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0046] 以下物质也包括在“化学治疗剂”的定义中: (i) 用于调节或抑制激素对肿瘤作用的抗激素药, 诸如抗雌激素药 (anti-estrogen) 和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括例如他莫昔芬 (包括 NOLVADEX<sup>®</sup>; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬 (4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛西芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 和 FARESTON<sup>®</sup> (枸橼酸托米芬 (toremifine citrate)) 和选择性雌激素受体调节剂 (SERD) 诸如氟维司群 (fulvestrant) (FASLODEX<sup>®</sup>, Astra Zeneca); (ii) 抑制芳香酶 (芳香酶在肾上腺中调节雌激素的产生) 的芳香酶抑制剂, 诸如 4(5)-咪唑类、氨鲁米特、MEGASE<sup>®</sup> (醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、AROMASIN<sup>®</sup> (依西美坦 (exemestane); Pfizer)、formestanie、法偈唑 (fadrozole)、RIVISOR<sup>®</sup> (伏氯唑 (vorozole))、FEMARA<sup>®</sup> (来曲唑; Novartis) 和 ARIMIDEX<sup>®</sup> (阿那曲唑 (anastrozole); AstraZeneca); (iii) 抗雄激素药 (anti-androgen), 诸如氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin); 及曲沙他滨 (troxacitabine) (1,3-二氧杂环戊烷核苷胞嘧啶类似物 (1,3-dioxolane nucleoside cytosine analog)); (iv) 蛋白激酶抑制剂, 诸如 MEK 抑制剂, 诸如考比替尼 (cobimetinib) (W02007/044515); (v) 脂质激酶抑制剂, 诸如 taselisib (GDC-0032, Genentech Inc.); (vi) 反义寡核苷酸, 特别是抑制异常细胞增殖所涉及的信号传导途径中基因表达的那些反义寡核苷酸, 例如 PKC- $\alpha$ 、Raf 和 H-Ras, 诸如 奥利默森 (oblimersen) (GENASENSE<sup>®</sup>, Genta Inc.); (vii) 核酶, 诸如 VEGF 表达抑制剂 (例如 ANGIOZYME<sup>®</sup>) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗, 诸如基因治疗疫苗, 例如 ALLOVECTIN<sup>®</sup>、LEUVECTIN<sup>®</sup> 和 VAXID<sup>®</sup>; PROLEUKIN<sup>®</sup> rIL-2; 拓扑异构酶 I 抑制剂, 诸如 LURTOTECAN<sup>®</sup>; 和 ABARELIX<sup>®</sup> rmRH; (ix) 抗血管生成药, 诸如贝伐珠单抗 (bevacizumab) (AVASTIN<sup>®</sup>, Genentech); 及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0047] 治疗性抗体也包括在“化学治疗剂”的定义中, 诸如阿仑珠单抗 (alemtuzumab)

(Campath)、贝伐珠单抗 (bevacizumab) (AVASTIN<sup>®</sup>, Genentech); 西妥昔单抗 (cetuximab) (ERBITUX<sup>®</sup>, Imclone); 帕木单抗 (panitumumab) (VECTIBIX<sup>®</sup>, Amgen)、利妥昔单抗 (rituximab) (RITUXAN<sup>®</sup>, Genentech/Biogen Idec)、培妥珠单抗 (pertuzumab) (PERJETA<sup>™</sup>, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech)、曲妥珠单抗美坦新偶联物 (trastuzumab emtansine) (KADCYLA<sup>®</sup>, Genentech Inc.) 和托西莫单抗 (tositumomab) (BEXXAR, Corixia)。

[0048] “代谢物”为通过具体化合物或其盐的体内代谢而产生的产物。化合物的代谢物可使用本领域已知的常规技术来鉴定且它们的活性可使用本申请描述的测试来确定。上述产物可源于例如对所施用的化合物进行的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶法裂解等。因此，本发明包括本发明化合物的代谢物，包括通过以下方法而产生的化合物，所述方法包括使本发明的式I化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间。

[0049] 术语“包装说明书”是指通常包含在治疗性产品的市售包装中的说明书，其含有涉及使用上述治疗性产品的关于适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或注意事项的信息。

[0050] 术语“手性”是指具有镜像配对体不可重叠性的分子，而术语“非手性”是指可与其镜像配对体重叠的分子。

[0051] 术语“立体异构体”是指具有相同的化学组成但原子或基团的空间排列不同的化合物。

[0052] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可通过高分辨率分析操作诸如电泳和色谱来分离。

[0053] “对映异构体”是指化合物的互为不可重叠镜像的两种立体异构体。

[0054] 本申请使用的立体化学定义和常识大体符合S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和Elieil, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明化合物可含有不对称中心或手性中心，因此以不同的立体异构形式存在。本发明意在包括本发明化合物的所有立体异构形式，包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体 (atropisomer) 及它们的混合物诸如外消旋混合物，形成本发明的一部分。多种有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。当描述具有光学活性的化合物时，前缀D和L或R和S用于表示分子就其手性中心而言的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于指定化合物使平面偏振光发生旋转的符号，其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。对于所给定的化学结构，这些立体异构体除互为镜像外是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体且上述异构体的混合物通常称为对映异构体的混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当化学反应或方法不具有立体选择性或立体特异性时，可出现所述外消旋混合物或外消旋体。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构物质的等摩尔混合物，其不具有光学活性。对映异构体可通过手性分离方法诸如超临界流体色谱(SFC)从外消旋混合物中分离。在分离的对映异构体中的手性中心上的构型分配可能是暂定的，并且为了说明目的而描绘于表1结构中，而立体化学是诸如由X射线晶体学数据确定性建立的。



[0055] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒互相转化的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子的迁移来进行的互相转化,诸如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。

[0056] 术语“药学上可接受的盐”是指生物学上或其它方面不期望的盐。药学上可接受的盐包括酸和碱加成盐。短语“药学上可接受的”表示物质或组合物必须与制剂包含的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物在化学和/或毒理学上是相容的。

[0057] 术语“药学上可接受的酸加成盐”是指与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸和选自脂族、脂环族、芳族、芳基-脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸的有机酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、羟基乙酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、枸橼酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、扑酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸的那些药学上可接受的盐。

[0058] 术语“药学上可接受的碱加成盐”是指与有机或无机碱形成的药学上可接受的盐。可接受的无机碱的实例包括钠盐、钾盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐和铝盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺,经取代的胺包括天然存在的经取代胺的,环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、三甲胺、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和聚胺树脂。

[0059] “溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的缔合物或络合物。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸(AcOH)和乙醇胺。

[0060] 术语“EC<sub>50</sub>”是半数最大有效浓度且表示获得最大体内特定效果的50%所需的特定化合物的血浆浓度。

[0061] 术语“K<sub>i</sub>”是抑制常数且表示特定抑制剂与受体的绝对结合亲和力。如果不存在竞争性配体(例如放射性配体),则使用竞争结合测定法测量且等于特定抑制剂占据50%受体时的浓度。K<sub>i</sub>值可对数转换成pK<sub>i</sub>值(-log K<sub>i</sub>),其中较高的值表示以指数方式更大的效力。

[0062] 术语“IC<sub>50</sub>”是半数最大抑制浓度且表示获得体外生物学过程的50%抑制所需的特定化合物的浓度。可将IC<sub>50</sub>值对数转换成pIC<sub>50</sub>值(-log IC<sub>50</sub>),其中较高的值表示以指数方式更大的效力。IC<sub>50</sub>值不是绝对值,而是取决于实验条件,例如使用Cheng-Prusoff方程(Biochem.Pharmacol.(1973) 22:3099),可将其转化为绝对抑制常数(K<sub>i</sub>)。可计算其它百分比抑制参数,诸如IC<sub>70</sub>、IC<sub>90</sub>等。

[0063] 术语“本发明化合物”和“本发明的化合物”和“式I化合物”包括式I化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、药学上可接受的盐和前药。

[0064] 本申请给出的任何式或结构(包括式I化合物)还意在表示上述化合物的水合物、溶剂化物和多晶型物及它们的混合物。

[0065] 本申请给出的任何式或结构(包括式I化合物)还意在表示所述化合物的未标记的形式及经同位素标记的形式。经同位素标记的化合物具有本申请给出的化学式所描述的结构,不同的是,一个或多个原子被具有所选原子量或质量数的原子代替。可引入到本发明化

合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如但不限于 $^2\text{H}$ (氘,D)、 $^3\text{H}$ (氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 和 $^{125}\text{I}$ 。本发明包括各种经同位素标记的本发明化合物,例如放射性同位素诸如 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 被引入到其中的那些本发明化合物。上述经同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)包括药物或底物组织分布测定或对患者进行的放射性治疗。经氘标记或代替的本发明治疗性化合物可具有改善的DMPK(药物代谢和药物动力学)性质,包括吸收、分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素诸如氘进行的代替可由于较好的代谢稳定性而得到一些治疗优点(例如体内半衰期的增加或剂量需要的降低)。经 $^{18}\text{F}$ 标记的化合物可用于PET或SPECT研究。经同位素标记的本发明化合物及其前药通常可如下制备:实施下述方案或实施例和制备中公开的操作且用容易得到的经同位素标记的试剂代替未经同位素标记的试剂。另外,用较重的同位素特别是氘(即 $^2\text{H}$ 或D)进行的代替可由于较好的代谢稳定性而得到一些治疗优点(例如体内半衰期的增加或剂量需要的降低或治疗指数的改善)。应该理解的是,本申请中的氘被认为是式(I)化合物中的取代基。上述较重的同位素特别是氘的浓度可通过同位素富集因子来定义。在本发明化合物中,未特别指定为具体同位素的任何原子意在表示该原子的任何稳定的同位素。除非另有说明,当某个位置被具体指定为“H”或“氢”时,应该理解的是,所述位置具有浓度为氢的天然丰度同位素组成的氢。因此,在本发明化合物中,具体指定为氘(D)的任何原子意在表示氘。

#### [0066] 雌激素受体

[0067] 雌激素受体 $\alpha$ (ER- $\alpha$ ;NR3A1)和雌激素受体 $\beta$ (ER- $\beta$ ;NR3A2)是类固醇激素受体,其为大的核受体超家族成员。核受体共享共同的模块结构,其最低限度包括DNA结合域(DBD)和配体结合域(LBD)。类固醇激素受体是作为配体调节的转录因子的可溶性细胞内蛋白质。脊椎动物含有五个密切相关的类固醇激素受体(雌激素受体、雄激素受体、孕激素受体、糖皮质激素受体、盐皮质激素受体),其调节广谱的生殖、代谢和发育活动。ER的活性受内源性雌激素,包括 $17\beta$ -雌二醇和雌酮的结合控制。

[0068] ER- $\alpha$ 基因位于6q25.1且编码595AA蛋白。ER- $\beta$ 基因位于染色体14q23.3上且产生530AA蛋白质。然而,由于交替剪接和翻译起始位点,这些基因中的每一个可产生多种同工型。除了DNA结合域(称为C结构域)和配体结合域(E结构域)之外,这些受体还包含N-末端(A/B)结构域,连接C和E结构域的铰链(D)结构域,和C-末端延伸(F结构域)(Gronemeyer and Laudet;Protein Profile 2:1173-1308,1995)。虽然ER- $\alpha$ 和ER- $\beta$ 的C和E结构域是相当保守的(分别为95%和55%氨基酸同一性),但是A/B、D和F结构域的保守性差(低于30%的氨基酸同一性)。两种受体都参与雌性生殖道的调节和发育,但在中枢神经系统、心血管系统和骨代谢中也发挥多种作用。

[0069] 类固醇激素受体的配体结合口袋深深地埋在配体结合域内。结合后,配体变成该结构域的疏水核心的一部分。因此,大多数类固醇激素受体在不存在激素的情况下是不稳定的且需要来自伴侣蛋白诸如Hsp90的辅助,以便维持激素结合能力。与Hsp90的相互作用也控制这些受体的核易位。配体结合稳定受体并启动释放伴侣蛋白的序列构象变化,改变各种受体结构域之间的相互作用并重塑蛋白相互作用表面,其允许这些受体易位至细胞核中,结合DNA并参与染色质重塑复合物和转录器的相互作用。虽然ER可与Hsp90相互作用,这种相互作用不是激素结合所必需的且取决于细胞环境,apo-ER既可以是胞质的也可以是核

的。生物物理研究表明DNA结合而不是配体结合有助于受体的稳定性 (Greenfield等人, *Biochemistry* 40:6646-6652, 2001)。

[0070] ER可通过结合称为雌激素响应元件 (ERE) 的特异性DNA序列基序 (经典途径) 直接与DNA相互作用或经由蛋白质-蛋白质相互作用 (非经典途径) 间接与DNA相互作用 (Welboren等人, *Endocrine-Related Cancer* 16:1073-1089, 2009)。在非经典途径中, ER已显示与其它转录因子包括SP-1、AP-1和NF- $\kappa$ B相连。这些相互作用似乎在ER调节细胞增殖和分化的能力中发挥关键作用。

[0071] 两种类型的ER DNA相互作用可导致依赖于由相应的ER-ERE复合物募集的转录辅助调节因子的基因激活或抑制 (Klinge, *Steroid* 65:227-251, 2000)。辅助调节因子的募集主要由两个蛋白质相互作用表面AF2和AF1介导。AF2位于ER E结构域中且其构象由配体直接调节 (Brzozowski等人 (1997) *Nature* 389:753-758)。完全激动剂似乎促进辅助激活因子的募集, 而弱激动剂和拮抗剂则有助于辅助抑制因子的结合。对用AF1调节蛋白质了解较少, 但可通过丝氨酸磷酸化来控制 (Ward and Weigel, (2009) *Biofactors* 35:528-536)。所涉及的磷酸化位点 (S118) 之一似乎在存在拮抗剂诸如他莫昔芬的情况下控制ER的转录活性, 所述拮抗剂在乳腺癌的治疗中发挥重要作用。尽管完全激动剂似乎在某些构象阻止ER, 但弱激动剂倾向于使ER保持在不同构象之间的平衡中, 允许辅助调节因子所有组分中的细胞依赖性差异以细胞依赖性方式调节ER的活性 (Tamrazi等人, *Mol. Endocrinol.* 17:2593-2602, 2003)。ER与DNA的相互作用是动态的且包括但不限于通过蛋白酶体降解ER (Reid等人, *Mol Cell* 11:695-707, 2003)。用配体降解ER为对可用的抗激素治疗具有雌激素敏感性和/或抗性的疾病或病症提供有吸引力的治疗策略。ER信号传导对于女性生殖器官 (包括乳房) 的发育和维持、排卵和子宫内膜的增厚是至关重要的。ER信号传导还在骨量、脂质代谢、癌症等中发挥作用。约70%的乳腺癌表达ER- $\alpha$  (ER- $\alpha$ 阳性) 且依赖于用于生长和存活的雌激素。其它癌症也被认为依赖于用于生长和存活的ER- $\alpha$ 信号传导, 诸如卵巢癌和子宫内膜癌。ER- $\alpha$ 拮抗剂他莫昔芬已用于治疗绝经前和绝经后妇女的早期和晚期ER- $\alpha$ 阳性乳腺癌。氟维司群 (**Faslodex**<sup>®</sup>, AstraZeneca), 即一种基于类固醇的ER拮抗剂, 用于治疗尽管用他莫昔芬治疗仍有进展的妇女的乳腺癌 (Howell A. (2006) *Endocr Relat Cancer*; 13:689-706; US 6774122; US 7456160; US 8329680; US 8466139)。类固醇和非类固醇芳香酶抑制剂也用于治疗人类的癌症。在一些实施方案中, 类固醇和非类固醇芳香酶抑制剂阻断绝经后妇女中由雄烯二酮和睾酮产生雌激素, 从而阻断癌症中的ER依赖性生长。除了这些抗激素剂, 在一些情况下用多种其它化疗剂诸如蒽环类、铂类、紫杉烷类治疗进行性ER阳性乳腺癌。在一些情况下, 用单克隆抗体曲妥珠单抗 (**Herceptin**<sup>®</sup>, Genentech Inc.) 或小分子pan-ERB-B抑制剂拉帕替尼 (**TYKERB**<sup>®</sup>, GlaxoSmith Kline Corp.) 治疗携带ERB-B/HER2酪氨酸激酶受体的基因扩增的ER阳性乳腺癌。尽管具有一系列抗激素、化学治疗和小分子和基于抗体的靶向疗法, 许多具有ER- $\alpha$ 阳性乳腺癌的妇女发展出进展性转移性疾病并需要新的疗法。重要的是, 在现有抗激素及其它疗法上进展的大多数ER阳性肿瘤被认为仍然依赖于用于生长和存活的ER- $\alpha$ 。因此, 在转移性疾病和获得性耐药的情况下需要具有活性的新型ER- $\alpha$ 靶向剂。在一个方面, 本申请描述了作为选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 的化合物。在具体实施方案中, 本申请所述的SERM为选择性雌激素受体降解剂 (SERD)。在一些实施方案中, 在基于细

胞的测定中,本申请所述的化合物导致稳态ER- $\alpha$ 水平的降低(即ER降解)且可用于治疗雌激素敏感性疾病或病症和/或已经对抗激素疗法发展出抗性的疾病或病症。

[0072] 大多数乳腺癌患者用阻断雌激素合成的药剂(例如芳香酶抑制剂;AI)或经由竞争性ER结合拮抗雌二醇作用的药剂(例如他莫昔芬)治疗(Puhalla S等人,Mol Oncol 2012;6(2):222-236)。尽管这些药剂在疾病的各个阶段有良好的治疗效用,但许多ER+乳腺癌复发且患者最终死亡。最近,下一代全基因组和靶向测序已经在高达20%的来自进展于内分泌治疗(主要是芳香酶抑制剂)的晚期乳腺癌患者的肿瘤中鉴定了ESR1(雌激素受体 $\alpha$ 基因)突变(Li S等人,Cell Rep(2013);4(6):1116-1130;Merenbakh-Lamin K等人,Cancer Res(2013);73(23):6856-6864;Robinson DR等人,Nat Genet(2013);45(12):1446-1451;Toy W等人,Nat Genet(2013);45(12):1439-1445;Jeselson R等人,Clin Cancer Res(2014);20:1757-1767)。这些配体结合结构域(LBD)突变赋予apo-受体的高基础活性,使它们不依赖配体并因此在低雌二醇的情形中有活性。需要靶向ER信号传导的疗法,其在AI或他莫昔芬治疗后的进行性疾病情形(包括携带ESR1突变肿瘤的患者亚组)中具有强效活性。

[0073] 在一些实施方案中,本申请公开的式I化合物用于治疗特征为在ESR1基因中具有突变的患者的激素抗性-雌激素受体(ER)阳性乳腺癌的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式I化合物。在一些实施方案中,ESR1基因中的突变导致在选自SEQ ID NO:2的6、118、269、311、341、350、380、392、394、433、463、503、534、535、536、537、538和555位的氨基酸位置处具有氨基酸取代的ER多肽。在一些实施方案中,突变导致具有选自H6Y、S118P、R269C、T311M、S341L、A350E、E380Q、V392I、R394H、S433P、S463P、R503W、V534E、P535H、L536R、L536P、L536Q、Y537N、Y537C、Y537S、D538G和R555C的氨基酸取代的ER多肽。在一些实施方案中,患者在ESR1基因中具有两个或更多个突变。

[0074] 鉴于ER- $\alpha$ 在乳腺癌发生和进展中的中心作用,本申请所公开的化合物可单独或与其它药剂组合用于治疗乳腺癌,所述其它药剂可调节乳腺癌的其它关键途径,包括但不限于靶向IGF1R、EGFR、CDK 4/6、erB-B2和3、PI3K/AKT/mTOR轴、HSP90、PARP或组蛋白脱乙酰酶的那些途径。

[0075] 鉴于ER- $\alpha$ 在乳腺癌发生和进展中的中心作用,本申请所公开的式I化合物可单独或与其它药剂组合用于治疗乳腺癌,所述其它药剂包括但不限于芳香酶抑制剂、蒽环类抗生素、铂类、氮芥、烷化剂、紫杉烷。用于治疗乳腺癌的示例性药剂包括但不限于,PI3K抑制剂诸如taselisib(GDC-0032,Genentech Inc.)、紫杉醇、阿那曲唑、依西美坦、环磷酰胺、表柔比星、氟维司群、来曲唑(**FEMARA**<sup>®</sup>,Novartis,Corp.)、吉西他滨、曲妥珠单抗、培非格司亭(pegfilgrastim)、非格司亭(filgrastim)、他莫昔芬、多西紫杉醇、托瑞米芬、长春瑞滨、卡培他滨(**XELODA**<sup>®</sup>,Roche)、伊沙匹隆及本申请所述的其它药剂。

[0076] ER相关疾病或病症包括与癌症相关的ER- $\alpha$ 功能障碍(骨癌、乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫癌)、中枢神经系统(CNS)缺陷(酒精中毒、偏头痛)、心血管系统缺陷(主动脉瘤、对心肌梗塞的易感性、主动脉瓣硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血压)、血液系统缺陷(深静脉血栓形成)、免疫和炎症疾病(格雷夫斯病、关节炎、多发性硬化、肝硬化)、感染易感性(乙型肝炎、慢性肝病)、代谢缺陷(骨密度、胆汁郁积、尿道下裂、肥胖、骨关节炎、骨质减少、骨质疏松)、神经缺陷(阿尔茨海默病、帕金森病、偏头

痛、眩晕)、精神缺陷(神经性厌食、注意缺陷多动障碍(ADHD)、痴呆、重度抑郁症、精神病)和生殖缺陷(初潮年龄、子宫内膜异位症、不育症)。

[0077] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于治疗哺乳动物的雌激素受体依赖性或非雌激素受体介导的疾病或病症。

[0078] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于治疗哺乳动物的癌症。在一些实施方案中,所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌或子宫癌。在一些实施方案中,所述癌症为乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌或子宫癌。在一些实施方案中,所述癌症为乳腺癌。在一些实施方案中,所述癌症为激素依赖性癌症。在一些实施方案中,所述癌症为雌激素受体依赖性癌症。在一些实施方案中,所述癌症为雌激素敏感性癌症。在一些实施方案中,所述癌症对抗激素治疗具有抗性。在一些实施方案中,所述癌症为对抗激素治疗具有抗性的雌激素敏感性癌症或雌激素受体依赖性癌症。在一些实施方案中,所述癌症为对抗激素治疗具有抗性的激素敏感性癌症或激素受体依赖性癌症。在一些实施方案中,抗激素治疗包括用至少一种选自以下的药剂治疗:他莫昔芬、氟维司群、类固醇芳香酶抑制剂和非类固醇芳香酶抑制剂。

[0079] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在抗雌激素疗法后具有疾病进展的绝经后妇女中治疗激素受体阳性转移性乳腺癌。

[0080] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗乳腺或生殖道的激素依赖性良性或恶性疾病。在一些实施方案中,所述良性或恶性疾病为乳腺癌。

[0081] 在一些实施方案中,任一本申请所述方法中使用的化合物为雌激素受体降解剂;为雌激素受体拮抗剂;具有最小的或可忽略的雌激素受体激动剂活性;或它们的组合。

[0082] 在一些实施方案中,用本申请所述的化合物治疗的方法包括治疗方案,所述治疗方案包括向哺乳动物施用放射疗法。

[0083] 在一些实施方案中,用本申请所述的化合物治疗的方法包括在手术之前或之后施用所述化合物。

[0084] 在一些实施方案中,用本申请所述的化合物治疗的方法包括向哺乳动物施用至少一种额外抗癌剂。

[0085] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗癌症,其中所述哺乳动物未经受化学疗法。

[0086] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗癌症。在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗癌症,其中所述哺乳动物正在用至少一种抗癌剂针对癌症进行治疗。在一个实施方案中,所述癌症为激素难治性癌症。

[0087] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗或预防子宫的疾病或病症。在一些实施方案中,所述子宫的疾病或病症为平滑肌瘤、子宫平滑肌瘤、子宫内膜增生或子宫内膜异位。在一些实施方案中,所述子宫的疾病或病症为子宫的癌性疾病或病症。在一些其它实施方案中,所述子宫的疾病或病症为子宫的非癌性疾病或病症。

[0088] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗子宫内膜异位。

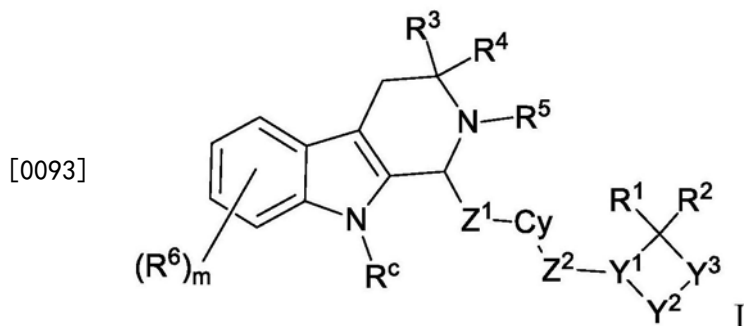
[0089] 在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗平滑肌瘤。在一些实施方案中,所述平滑肌瘤为子宫平滑肌瘤、食管平滑肌瘤、皮肤平滑肌瘤或小肠平滑

肌瘤。在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗肌瘤。在一些实施方案中,本申请所公开的化合物用于在哺乳动物中治疗子宫肌瘤。

[0090] 四氢-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基化合物

[0091] 本发明提供了式I的四氢-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基化合物,包括式Ia-If化合物及其药物制剂,其可潜在用于治疗由雌激素受体 $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 调节的疾病、病症和/或障碍。

[0092] 式I化合物具有以下结构:



[0094] 及其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0095] Y<sup>1</sup>为CR<sup>b</sup>或N;

[0096] Y<sup>2</sup>为-(CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-或NR<sup>a</sup>;

[0097] Y<sup>3</sup>为NR<sup>a</sup>或C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>;

[0098] 其中Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>和Y<sup>3</sup>中的一个为N或NR<sup>a</sup>;

[0099] R<sup>a</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、炔丙基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>杂环基,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:F、Cl、Br、I、CN、OH、OCH<sub>3</sub>和SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0100] R<sup>b</sup>独立选自H、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、炔丙基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷二基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>杂环基,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:F、Cl、Br、I、CN、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、OH、OCH<sub>3</sub>和SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0101] R<sup>c</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、烯丙基、炔丙基,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:F、Cl、Br、I、CN、OH、OCH<sub>3</sub>和SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0102] Z<sup>1</sup>选自CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C(O)和键;

[0103] Cy选自C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳二基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环二基、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>杂环二基和C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>杂芳二基;

[0104] Z<sup>2</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷二基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷二基;

[0105] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立选自H、F、Cl、Br、I、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、环丙基、环丙基酰胺、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1-甲基氮杂环丁-3-基)氧基、N-甲基-N-氧杂环丁-3-基氨基、氮杂环丁-1-基甲基、苄基氧基苯基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、吗啉代甲基、吗啉代-甲酮和吗啉代;

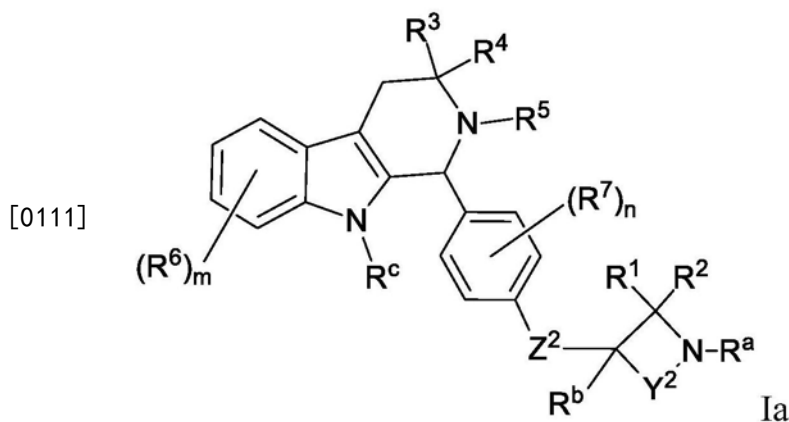
[0106]  $R^5$ 选自H、 $C_1$ - $C_9$ 烷基、 $C_3$ - $C_9$ 环烷基、 $C_3$ - $C_9$ 杂环、 $C_6$ - $C_9$ 芳基、 $C_6$ - $C_9$ 杂芳基、-( $C_1$ - $C_6$ 烷二基)-( $C_3$ - $C_9$ 环烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 烷二基)-( $C_3$ - $C_9$ 杂环)、C(O) $R^b$ 、C(O) $NR^a$ 、 $SO_2R^a$ 和 $SO_2NR^a$ ，其任选取代有一个或多个卤素、CN、 $OR^a$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C_1$ - $C_9$ 烷基、 $C_3$ - $C_9$ 环烷基、 $C_3$ - $C_9$ 杂环、 $C_6$ - $C_9$ 芳基、 $C_6$ - $C_9$ 杂芳基、C(O) $R^b$ 、C(O) $NR^a$ 、 $SO_2R^a$ 和 $SO_2NR^a$ ；

[0107]  $R^6$ 选自F、Cl、Br、I、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、环丙基、环丙基酰胺、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1-甲基氮杂环丁-3-基)氧基、N-甲基-N-氧杂环丁-3-基氨基、氮杂环丁-1-基甲基、苄基氧基苯基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、吗啉代甲基、吗啉代-甲酮和吗啉代；且

[0108] m选自0、1、2、3和4；

[0109] 其中烷二基、氟代烷二基、芳二基、碳环二基、杂环二基和杂芳二基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：F、Cl、Br、I、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、环丙基、环丙基酰胺、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1-甲基氮杂环丁-3-基)氧基、N-甲基-N-氧杂环丁-3-基氨基、氮杂环丁-1-基甲基、苄基氧基苯基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、吗啉代甲基、吗啉代-甲酮和吗啉代。

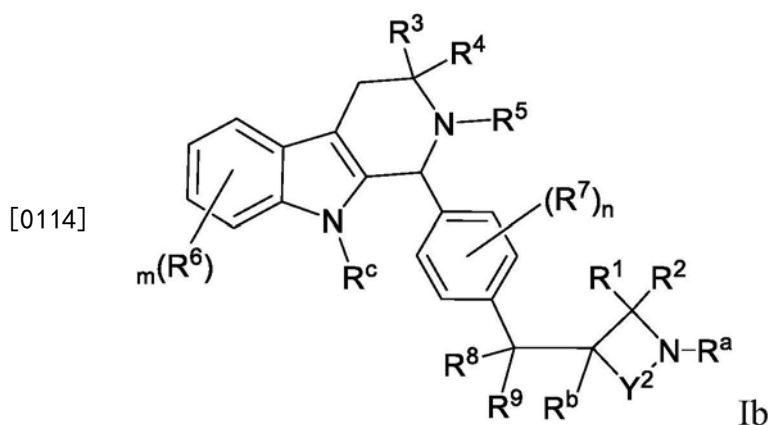
[0110] 式Ia-c化合物具有以下结构：



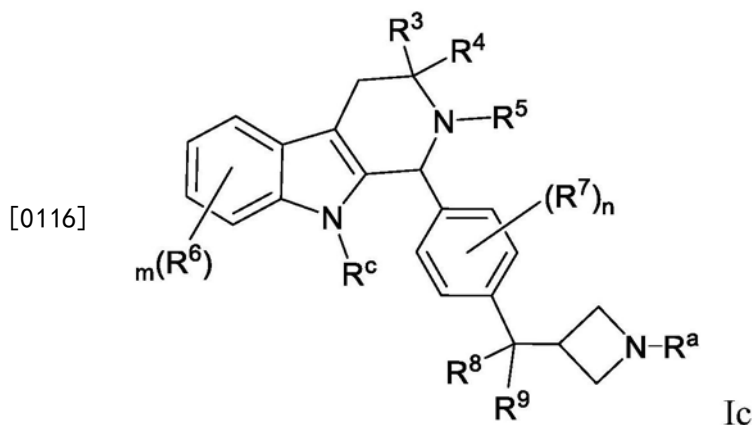
[0112] 其中 $R^7$ 为F、Cl、Br、I、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OP(O)

(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、环丙基、环丙基酰胺、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1-甲基氮杂环丁-3-基、氧基、N-甲基-N-氧杂环丁-3-基氨基、氮杂环丁-1-基甲基、苄基氧基苄基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基-甲酮、哌嗪-1-基、吗啉代甲基、吗啉代-甲酮和吗啉代；且

[0113] n选自0、1、2、3和4；且其中R<sup>7</sup>为F且n为1或2



[0115] 其中R<sup>8</sup>独立选自F、-CN、-CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>和-OH；且R<sup>9</sup>选自H、F和-CH<sub>3</sub>；



[0117] 其中R<sup>a</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其取代有一个或多个F。

[0118] 式I化合物的示例性实施方案包括其中Y<sup>1</sup>为CR<sup>b</sup>且Y<sup>3</sup>为NR<sup>a</sup>。

[0119] 式I化合物的示例性实施方案包括其中Y<sup>1</sup>为N且Y<sup>3</sup>为C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>。

[0120] 式I化合物的示例性实施方案包括其中Y<sup>2</sup>为-(CH<sub>2</sub>)-

[0121] 式I化合物的示例性实施方案包括其中Y<sup>2</sup>为-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-

[0122] 式I化合物的示例性实施方案包括其中R<sup>c</sup>为H。

[0123] 式I化合物的示例性实施方案包括其中C<sub>y</sub>为C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳二基，C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳二基为苯二基，且苯二基取代有一个或多个F。

[0124] 式I化合物的示例性实施方案包括其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>为H。



- [0125] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $R^3$ 为H,且 $R^4$ 为 $-CH_3$ 。
- [0126] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $R^5$ 为 $C_1-C_6$ 氟代烷基。
- [0127] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $m$ 为0。
- [0128] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $m$ 为1且 $R^6$ 为F。
- [0129] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $Z^1$ 为键。
- [0130] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $Z^2$ 为 $C_1-C_3$ 烷二基,其取代有一个或多个-OH。
- [0131] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $Z^2$ 为 $-CH(OH)-$ 。
- [0132] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $Z^2$ 为 $C_1-C_3$ 氟代烷二基。
- [0133] 式I化合物的示例性实施方案包括其中 $Z^2$ 为 $-CH(F)-$ 。
- [0134] 式I化合物的示例性实施方案选自表1。
- [0135] 式I化合物的示例性实施方案选自表1a和/或表1b。
- [0136] 式I化合物的示例性实施方案选自表1a。
- [0137] 式I化合物的示例性实施方案选自表1b。
- [0138] 生物学评价
- [0139] 式I化合物作为酶活性(或其它生物活性)的抑制剂的相对效力可如下确定:确定每种化合物将活性抑制至预定浓度的浓度,然后比较结果。通常,优选的确定是在生化测定中抑制50%活性的浓度,即50%抑制浓度或“ $IC_{50}$ ”。可使用本领域已知的常规技术确定 $IC_{50}$ 值。通常, $IC_{50}$ 可通过在所研究的一定浓度范围的抑制剂存在下测量给定酶的活性来确定。然后将实验获得的酶活性值相对于所用的抑制剂浓度作图。显示50%酶活性(与不存在任何抑制剂的情况下的活性相比)的抑制剂浓度作为 $IC_{50}$ 值。类似地,可通过适当的活性确定来定义其它抑制浓度。例如,在一些情况下,可能需要确定90%抑制浓度即 $IC_{90}$ 等。
- [0140] 式I化合物的细胞增殖、细胞毒性和细胞存活力可通过CellTiter-Glo<sup>®</sup>发光细胞存活力测定(Promega Corp.)进行测量。CellTiter-Glo<sup>®</sup>发光细胞存活力测定是一种基于对存在的ATP定量而用于确定培养物中存活细胞数量的均相方法,这表示代谢活性细胞的存在。CellTiter-Glo<sup>®</sup>测定设计用于多孔板格式,使其对于自动化高通量筛选(HTS)、细胞增殖和细胞毒性测定而言是理想的。均相测定操作涉及将单一试剂(CellTiter-Glo<sup>®</sup>试剂)直接添加至在补充有血清的培养基中培养的细胞中。不需要细胞清洗、去除培养基或多个移液步骤。在添加试剂和混合后,系统以少至384孔格式每孔15个细胞检测10分钟。
- [0141] 制备表1a和1b中的全部示例性式I化合物且通过检测母体离子的LCMS[M+H]<sup>+</sup>(液相色谱质谱)表征。根据实施例901-907的测定、方案和操作,测试表1a和1b中的全部示例性式I化合物与ER $\alpha$ (雌激素受体 $\alpha$ )的结合和生物学活性。表1中的ER- $\alpha$ MCF7HCS Sinf(%)值通过实施例901的乳腺癌细胞ER $\alpha$ 高含量荧光成像降解测定进行测量。表1和2中的ER- $\alpha$ MCF7 HCS EC<sub>50</sub>( $\mu$ M)值通过实施例902和903中所述的体内细胞增殖测定进行测量。实施例906和907的大鼠子宫湿重测定允许快速确定ER反应性组织(未成熟大鼠子宫)中的化合物拮抗剂活性同时竞争天然ER配体雌二醇即拮抗剂模式(Ashby, J.等人(1997)Regulatory toxicology and pharmacology:RTP,25(3):226-31)。表1a和1b中的示例性式I化合物具有以下结构、相应的名称(ChemBioDraw, Versions 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)和生物学活性。当不只一个名称与式I化合物或中间体相关联时,应以化学结构定义该

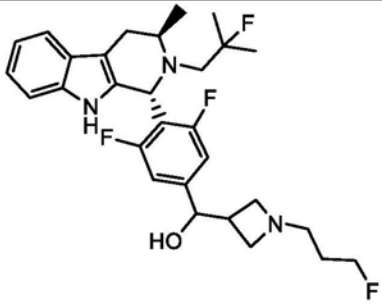
化合物。

[0142] 对于其中 $Z^2=O、S、NR^a$ 的式I类似物,在质子溶剂中观察到其顺式-差向异构体的差向异构化。发现其中 $Z^2=$ 碳( $C_1-C_6$ 烷基和 $C_1-C_6$ 氟代烷二基)的本发明式I化合物的令人惊讶和出乎意料的性质是它们在质子溶剂中不易于差向异构化。

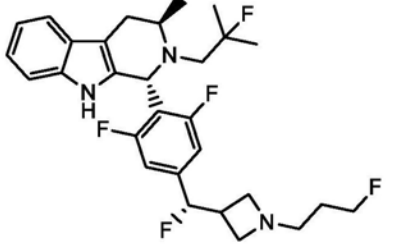
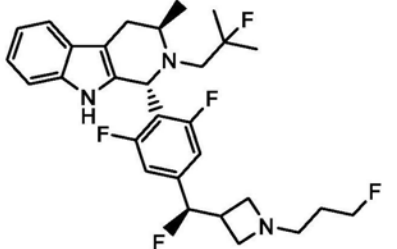
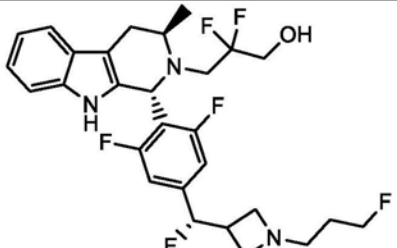
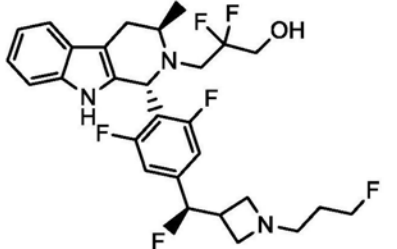
[0143] 将表1a和1b的某些示例性化合物与表2的比较物化合物的效力及其它药学相关性质进行比较。比较化合物A与表1a和1b的示例性化合物的结构不同在于桥接氮杂环丁烷基环和苯基环的氮原子,而表1a和1b的示例性化合物则具有桥接氮杂环丁烷基环和苯基环的任选取代的烷二基或氟代烷二基。表1a和1b的化合物通过测量ER- $\alpha$ MCF7 HCS ( $S_{inf}$ )的乳腺癌细胞ER $\alpha$ 高含量荧光成像降解测定(实施例901)显示出与比较化合物A相当的降解。表1a和1b的化合物通过测量ER- $\alpha$ MCF7 HCS ( $EC_{50}$ )的体外细胞增殖测定(实施例902和903)显示出与比较化合物A相当的效力。此外,表1a和1b的化合物显示出优异的人肝细胞稳定性。

[0144] 表1a

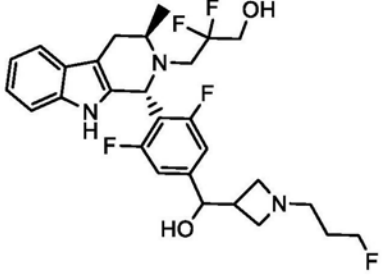
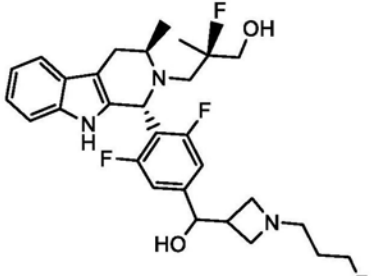
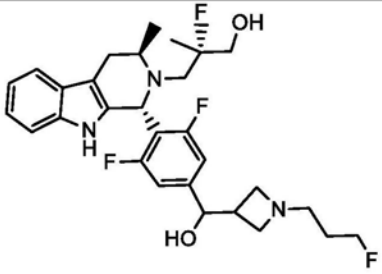
[0145]

编号	结构	IUPAC_名称 ()	ER- $\alpha$ MCF7 HCS ( $EC_{50}$ )	ER- $\alpha$ MCF7 HCS ( $S_{inf}$ )	质谱 M+H/ 1
101		(3,5-二氟 -4-((1R,3R)-2-(2-氟 -2-甲基丙基)-3-甲 基-2,3,4,9-四氢-1H- 吡啶并[3,4-b]吲哚 -1-基)苯基)(1-(3-氟 丙基)氮杂环丁-3- 基)甲醇			518.3

[0146]

102		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.000137	-97.10	520.3
103		(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚	0.00012	-94.25	520.3
104		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000017	-99.99	540.2
105		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并	0.000021	-97.71	540.2

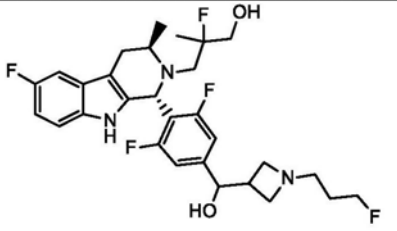
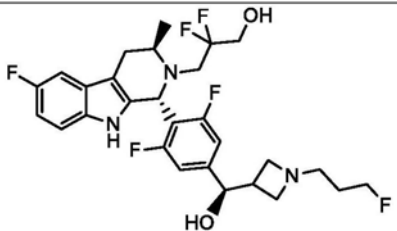
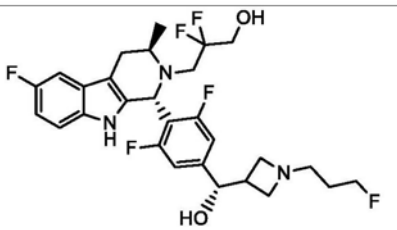
[0147]

		[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇			
106		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000035	-98.3	538.2
107		(2R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000107	-94.23	534.2
108		(2S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-醇	0.000056	-96.34	534.2

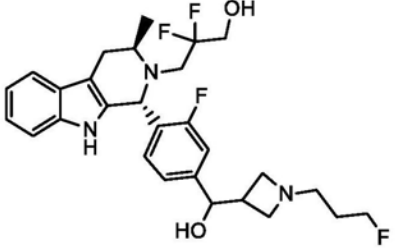
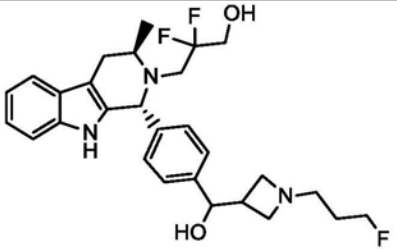
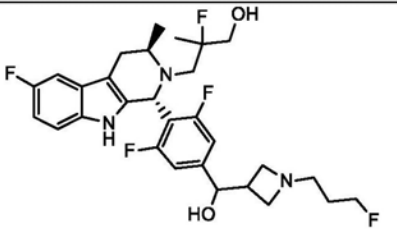
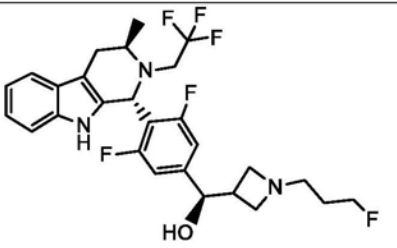
[0148]

109		(3,5-二氟 -4-((1R,3R)-3-甲基 -2-(2,2,2-三氟乙 基)-2,3,4,9-四氢 -1H-吡啶并[3,4-b] 吲哚-1-基)苯 基)(1-(3-氟丙基)氮 杂环丁-3-基)甲醇	0.00023	-98.1	526.2
110		(4-((1R,3R)-2-(2,2- 二氟乙基)-3-甲基 -2,3,4,9-四氢-1H-吡 啶并[3,4-b]吲哚-1- 基)-3,5-二氟苯 基)(1-(3-氟丙基)氮 杂环丁-3-基)甲醇	0.000082	-98.4	508.2
111		(R)-(3,5-二氟 -4-((1R,3R)-2-(2-氟 -2-甲基丙基)-3-甲 基-2,3,4,9-四氢-1H- 吡啶并[3,4-b]吲哚 -1-基)苯基)(1-(3-氟 丙基)氮杂环丁-3- 基)甲醇	0.000066	-95.97	518.2
112		(S)-(3,5-二氟 -4-((1R,3R)-2-(2-氟 -2-甲基丙基)-3-甲 基-2,3,4,9-四氢-1H- 吡啶并[3,4-b]吲哚 -1-基)苯基)(1-(3-氟 丙基)氮杂环丁-3- 基)甲醇	0.000050	-99.15	518.2

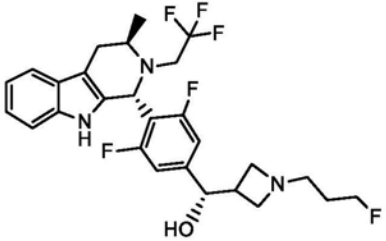
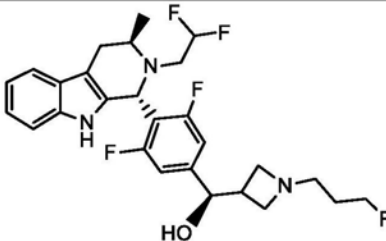
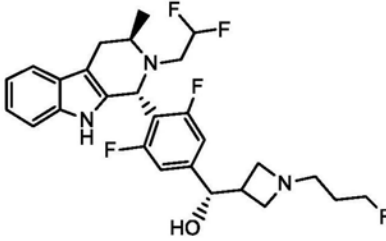
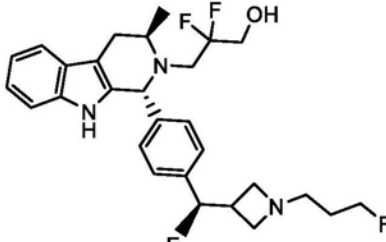
[0149]

113		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000884	-91.41	552.2
114		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000035	-100.60	556.2
115		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000065	-100.58	556.2

[0150]

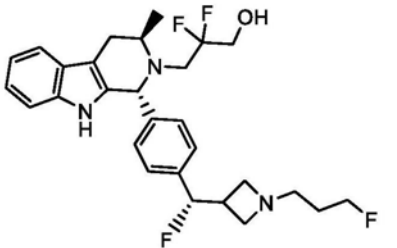
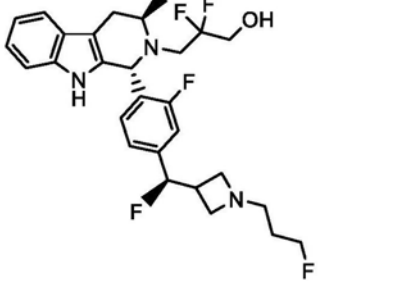
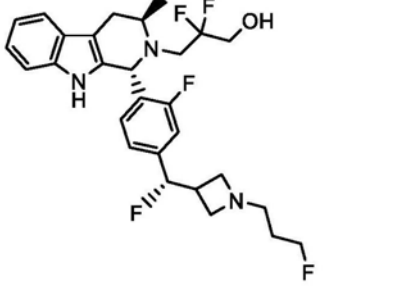
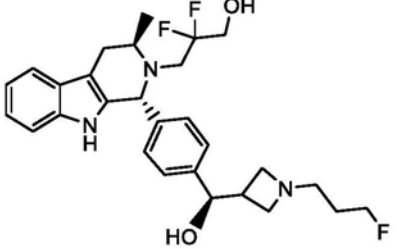
116		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(2-氟 -4-((1-(3-氟丙基)氮 杂环丁-3-基)(羟基) 甲基)苯基)-3-甲基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡 啶并[3,4-b]咪唑-2- 基)丙-1-醇	0.000031	-98.7	520.2
117		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(4-((1 -3-氟丙基)氮杂环 丁-3-基)(羟基)甲 基)苯基)-3-甲基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡 啶并[3,4-b]咪唑-2- 基)丙-1-醇	0.000066	-100	502.2
118		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙 基)氮杂环丁-3- 基)(羟基)甲基)苯 基)-6-氟-3-甲基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡 啶并[3,4-b]咪唑-2- 基)-2-氟-2-甲基丙 -1-醇	0.000022	-96.56	552.2
119		(R)-(3,5-二氟 -4-((1R,3R)-3-甲基 -2-(2,2,2-三氟乙 基)-2,3,4,9-四氢 -1H-吡啶并[3,4-b] 咪唑-1-基)苯	0.000085	-98.93	526.2

[0151]

		基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇			
120		(S)-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]咪唑-1-基)苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.000037	-99.17	526.2
121		(R)-(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.000068	-98.21	508.2
122		(S)-(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.000035	-98.05	508.2
123		2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(4-((R)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-	0.000041	-98.38	504.3



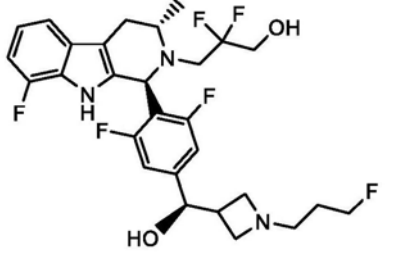
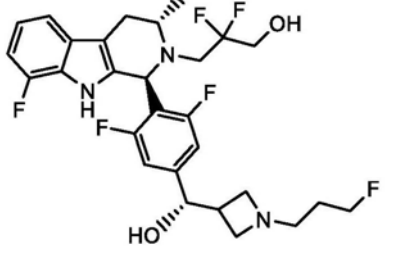
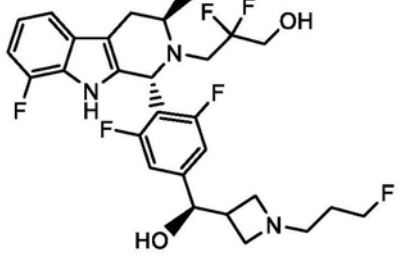
[0152]

124		基)丙-1-醇 2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(4-((S)- )-氟(1-(3-氟丙基)氮 杂环丁-3-基)甲基) 苯基)-3-甲基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡 啶并[3,4-b]吲哚-2- 基)丙-1-醇	0.000022	-96.62	504.3
125		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(2-氟 -4-((R)-氟(1-(3-氟 丙基)氮杂环丁-3- 基)甲基)苯基)-3-甲 基-1,3,4,9-四氢-2H- 吡啶并[3,4-b]吲哚 -2-基)丙-1-醇	0.000019	-98.52	522.2
126		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(2-氟 -4-((S)-氟(1-(3-氟 丙基)氮杂环丁-3- 基)甲基)苯基)-3-甲 基-1,3,4,9-四氢-2H- 吡啶并[3,4-b]吲哚 -2-基)丙-1-醇	0.000021	-95.71	521.57
127		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(4-(( R)-(1-(3-氟丙基)氮 杂环丁-3-基)(羟基) 甲基)苯基)-3-甲基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡	0.000071	-97.29	502.2

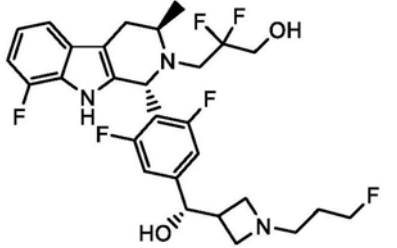
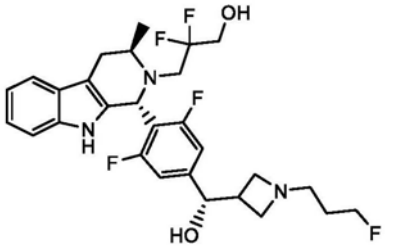
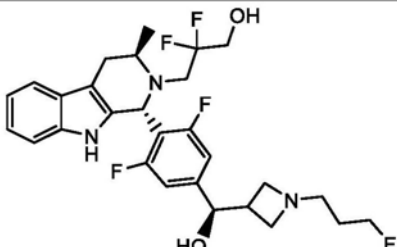
[0153]

		啉并[3,4-b]吲哚-2-基)丙-1-醇			
128		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(4-((S)- (1-(3-氟丙基)氮杂 环丁-3-基)(羟基)甲 基)苯基)-3-甲基 -1,3,4,9-四氢-2H-吡 啉并[3,4-b]吲哚-2- 基)丙-1-醇	0.000088	-97.31	502.2
129		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(2-氟 -4-((R)-1-(3-氟丙 基)氮杂环丁-3- 基)(羟基)甲基)苯 基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氢-2H-吡啉并 [3,4-b]吲哚-2-基)丙 -1-醇	0.000034	-98.76	520.2
130		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(2-氟 -4-((S)-1-(3-氟丙 基)氮杂环丁-3- 基)(羟基)甲基)苯 基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氢-2H-吡啉并 [3,4-b]吲哚-2-基)丙 -1-醇	0.000037	-96.45	519.57

[0154]

131		3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.00764	-95.59	556.2
132		3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.0097	-91	556.2
133		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000083	-95.88	556.2

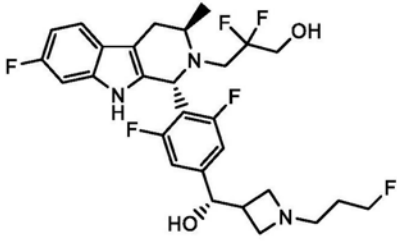
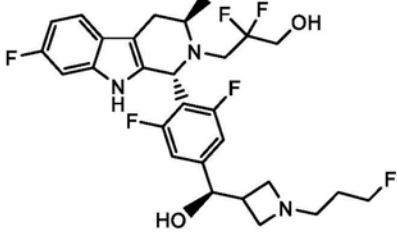
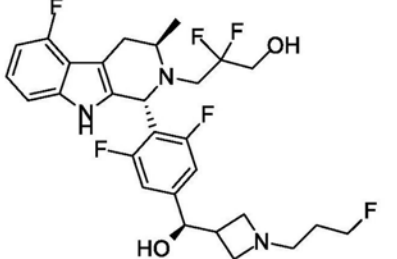
[0155]

134		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000137	-94.44	556.2
135		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000039	-99.46	538.2
136		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000066	-99.81	538.2

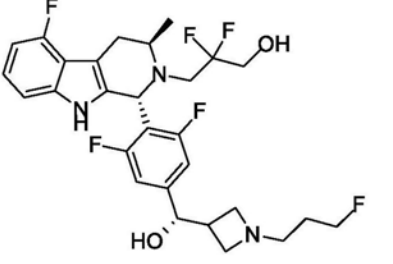
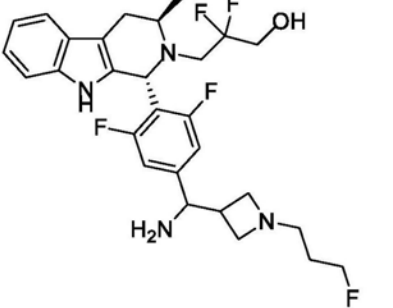
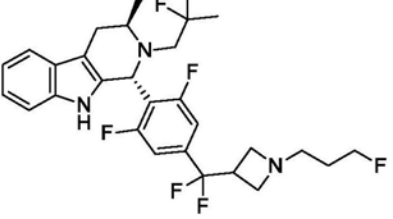
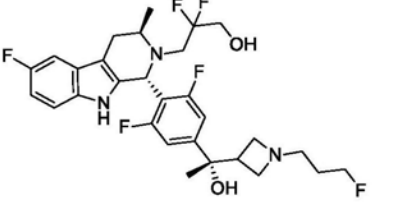
[0156]

137		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟丙-1-醇	0.000074	-100.96	520.2
138		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟丙-1-醇	0.000276	-97.67	520.2
139		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟丙-1-醇	0.00031		520.2
140		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2-氟丙-1-醇	0.000989	-95.81	520.2

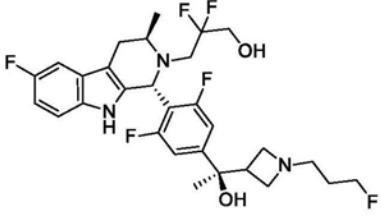
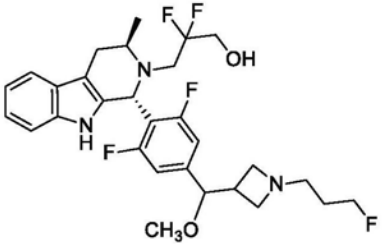
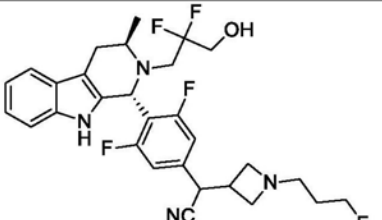
[0157]

141		基)-2-氟丙-1-醇 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-7-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.0013	-100	556.2
142		基)-2-氟丙-1-醇 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-7-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000065	-100	555.56
143		基)-2-氟丙-1-醇 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-5-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000035	-101	556.1

[0158]

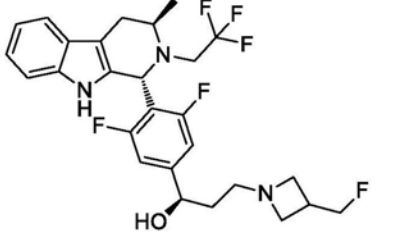
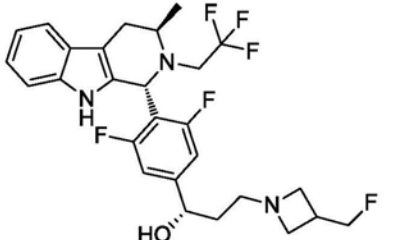
144		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟-4-(( <i>S</i> )-1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-5-氟-3-甲基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]咪唑-2(9 <i>H</i> )-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000028	-101	556.1
145		3-(( <i>1R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(4-(氨基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]咪唑-2(9 <i>H</i> )-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000072	-103	537.2
146		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(4-(二氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]咪唑	0.00026	-96.1	
147		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟-4-(( <i>S</i> )-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-6-氟-3-甲基			570.2

[0159]

		-3,4-二氢-1H-吡啶 并[3,4-b]咪唑 -2(9H)-基)-2,2-二氟 丙-1-醇			
148		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二氟-4-((R)-1-(1-(3- 氟丙基)氮杂环丁 -3-基)-1-羟基乙基) 苯基)-6-氟-3-甲基 -3,4-二氢-1H-吡啶 并[3,4-b]咪唑 -2(9H)-基)-2,2-二氟 丙-1-醇			570.2
149		3-((1R,3R)-1-(2,6- 二氟-4-((1-(3-氟丙 基)氮杂环丁-3- 基)(甲氧基)甲基)苯 基)-3-甲基-3,4-二 氢-1H-吡啶并 [3,4-b]咪唑-2(9H)- 基)-2,2-二氟丙-1- 醇			552.4
150		2-(4-((1R,3R)-2-(2,2 -二氟-3-羟基丙 基)-3-甲基-2,3,4,9- 四氢-1H-吡啶并 [3,4-b]咪唑-1- 基)-3,5-二氟苯 基)-2-(1-(3-氟丙基) 氮杂环丁-3-基)乙 腈	0.000054	-94	547.2

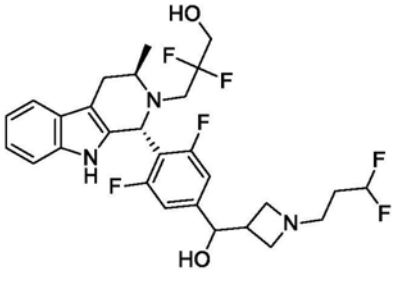


[0160]

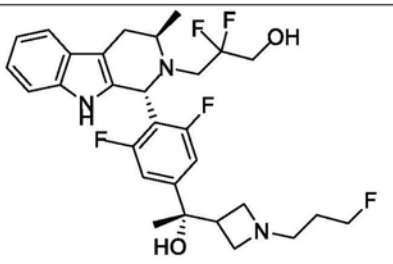
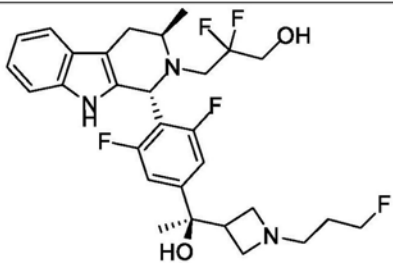
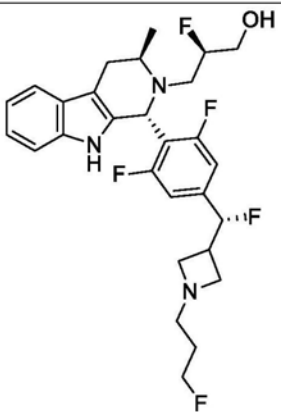
151		(R)-1-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-3-(3-(氟甲基)氮杂环丁-1-基)丙-1-醇			526.2
152		(S)-1-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)-3-(3-(氟甲基)氮杂环丁-1-基)丙-1-醇			526.3

[0161] 表1b

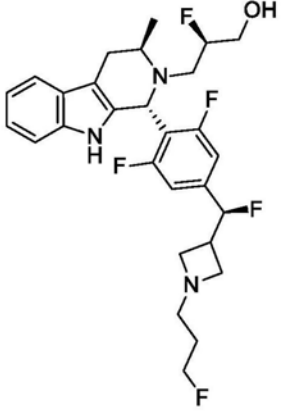
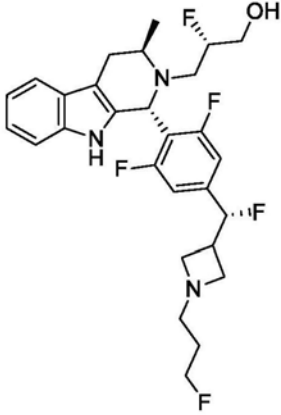
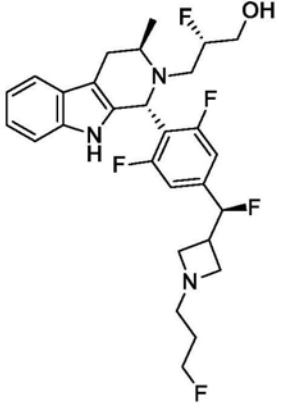
[0162]

编号	结构	IUPAC_名称 ()	ER- $\alpha$ MCF7 HCS (EC <sub>50</sub> ) $\mu$ M	ER- $\alpha$ MCF7 HCS (S <sub>inf</sub> )	质谱 M+H/ 1
153		3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3,3-二氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]	0.00017	-92	556.1

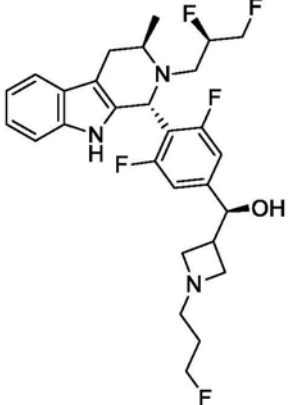
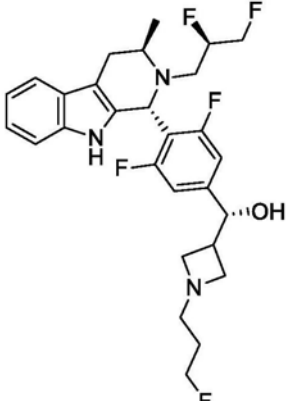
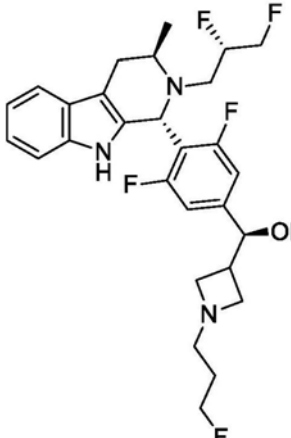
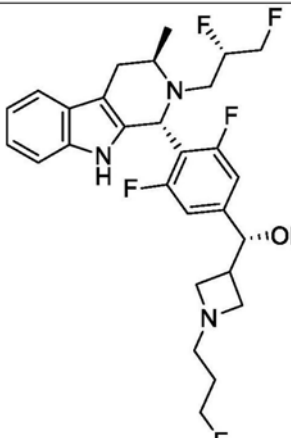
[0163]

		吲哚-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇			
154		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟-4-(( <i>S</i> )-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]吲哚-2(9 <i>H</i> )-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000058	-98	552.1
155		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟-4-(( <i>R</i> )-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]吲哚-2(9 <i>H</i> )-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000074	-84	552.1
156		( <i>R</i> )-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟-4-(( <i>R</i> )-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]吲哚-2(9 <i>H</i> )-基)-2-氟丙-1-醇	0.000055	-102	544.1 [M+Na] <sup>+</sup>

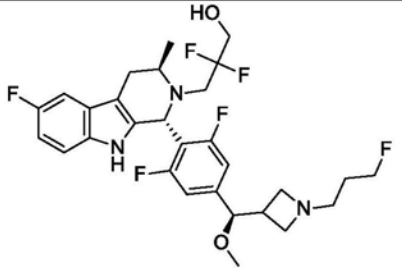
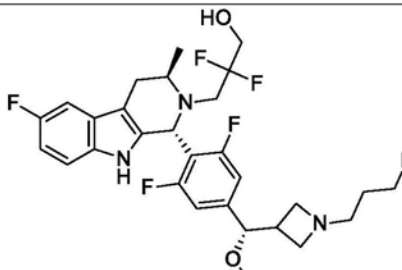
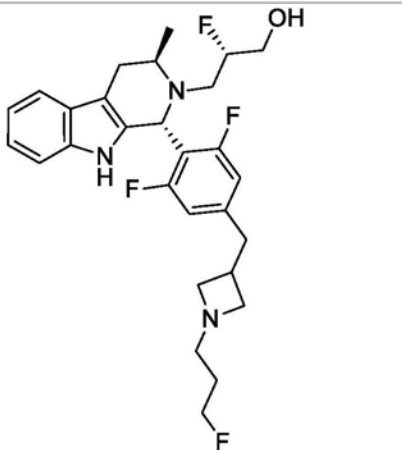
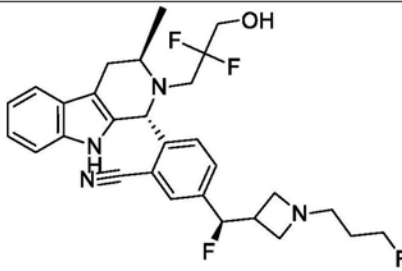
[0164]

157		<p>(<i>R</i>)-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((<i>S</i>)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1<i>H</i>-吡啶并[3,4-<i>b</i>]吲哚-2(9<i>H</i>)-基)-2-氟丙-1-醇</p>	0.000078	-100	544.1 [M+Na] <sup>+</sup>
158		<p>(<i>S</i>)-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((<i>R</i>)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1<i>H</i>-吡啶并[3,4-<i>b</i>]吲哚-2(9<i>H</i>)-基)-2-氟丙-1-醇</p>	0.00004	-101	522.4
159		<p>(<i>S</i>)-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(2,6-二氟-4-((<i>S</i>)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1<i>H</i>-吡啶并[3,4-<i>b</i>]吲哚-2(9<i>H</i>)-基)-2-氟丙-1-醇</p>	0.000081	-99	522.3

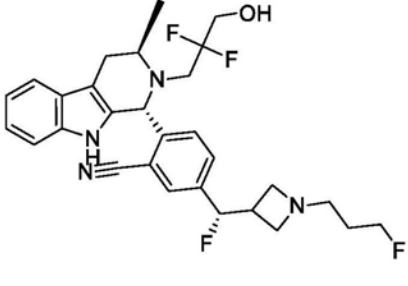
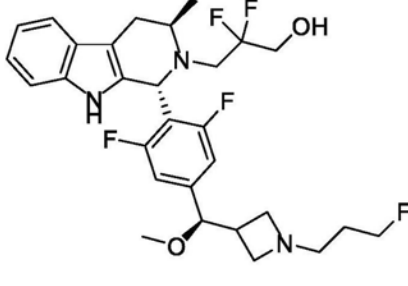
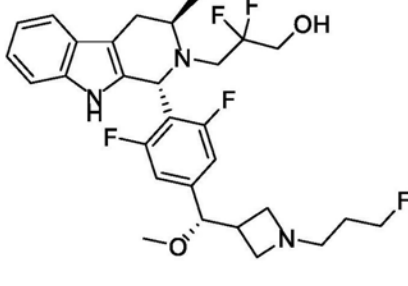
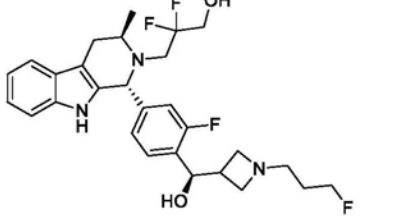
[0165]

160		(S)-4-((1R,3R)-2-((R)-2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.000032	-101	522.2
161		(R)-4-((1R,3R)-2-((R)-2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.00013	-97	522.1
162		(S)-4-((1R,3R)-2-((S)-2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.00007	-100	522.1
163		(R)-4-((1R,3R)-2-((S)-2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.0002	-102	522.1

[0166]

164		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟-4-(( <i>R</i> )-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]咪唑-2(9 <i>H</i> )-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.00038	-85	570.1
165		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟-4-(( <i>S</i> )-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]咪唑-2(9 <i>H</i> )-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.00017	-92	570.1
166		(S)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]咪唑-2(9 <i>H</i> )-基)-2-氟丙-1-醇	0.00004	-99	504.4
167		2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i> ]咪唑-1-基)-5-(( <i>R</i> )-			529.1

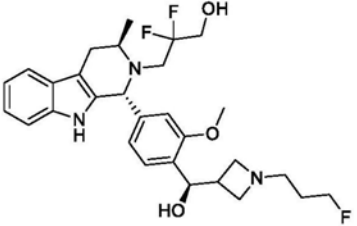
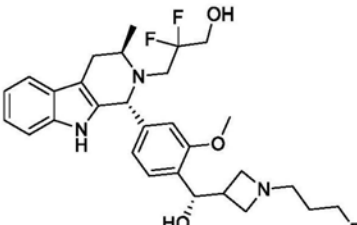
[0167]

		氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯甲脒			
168		2-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡咯-1-基)-5-((S)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯甲脒			529.1
169		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡咯-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000108	-89	552.1
170		3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡咯-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000078	-94	552.1
171		2,2-二氟-3-((1R,3R)-1-(3-氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-	0.000087	-93	520.2

[0168]

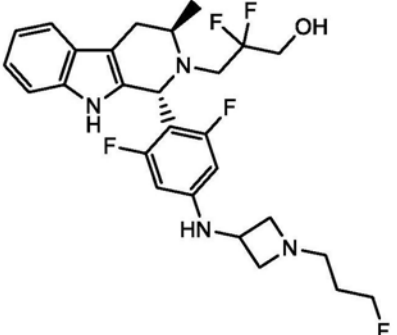
		基)(羟基)甲基)苯 基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氢-2H-吡啶并 [3,4-b]吲哚-2-基)丙 -1-醇			
172		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(3-氟 -4-((S)-(1-(3-氟丙 基)氮杂环丁-3- 基)(羟基)甲基)苯 基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氢-2H-吡啶并 [3,4-b]吲哚-2-基)丙 -1-醇	0.000051	-101	520.2
173		3-((1R,3R)-1-(2,3-二 氟-4-((R)-(1-(3-氟丙 基)氮杂环丁-3- 基)(羟基)甲基)苯 基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氢-2H-吡啶并 [3,4-b]吲哚-2- 基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000072	-100	538.2
174		3-((1R,3R)-1-(2,3-二 氟-4-((S)-(1-(3-氟丙 基)氮杂环丁-3- 基)(羟基)甲基)苯 基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氢-2H-吡啶并 [3,4-b]吲哚-2- 基)-2,2-二氟丙-1-醇	0.000071	-97	538.2

[0169]

175		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(4-((R)- (1-(3-氟丙基)氮杂 环丁-3-基)(羟基)甲 基)-3-甲氧基苯 基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氢-2H-吡啶并 [3,4-b]咪唑-2-基)丙 -1-醇	0.00063	-96	532.2
176		2,2-二氟 -3-((1R,3R)-1-(4-((S)- (1-(3-氟丙基)氮杂 环丁-3-基)(羟基)甲 基)-3-甲氧基苯 基)-3-甲基-1,3,4,9- 四氢-2H-吡啶并 [3,4-b]咪唑-2-基)丙 -1-醇	0.0058	-81	532.2

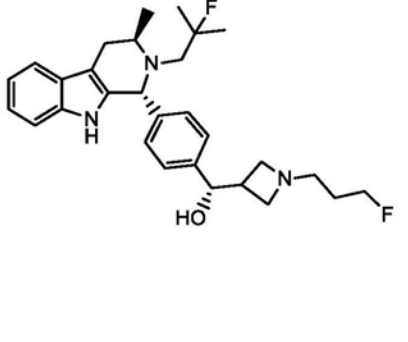
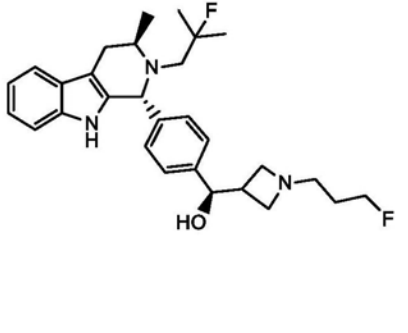
[0170] 表2比较化合物

[0171]

编号	结构	名称	ER- $\alpha$ MCF7 HCS EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
A		3-[(1R,3R)-1-[2,6-二氟 -4-[[1-(3-氟丙基)氮杂环 丁-3-基]氨基]苯基]-3-甲 基-1,3,4,9-四氢吡啶并 [3,4-b]咪唑-2-基]-2,2-二 氟-丙-1-醇	0.000027	523.2



[0172]

B		(S)-4-(((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.000065	482.3
C		(R)-4-(((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇	0.00012	482.3

[0173] 式I化合物的施用

[0174] 本发明化合物可通过适于待治疗的病状的任何途径来施用。合适的途径包括口服、胃肠外(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、经皮、直肠、经鼻、局部(包括含服和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。对于局部免疫抑制治疗,所述化合物可通过病灶内施用(包括灌注或在移植前使移植物与抑制剂接触)来施用。应该理解的是,优选的途径可随例如接受者的情况而变化。当所述化合物口服施用时,可将其与药学上可接受的载体或赋形剂一起配制成丸剂、胶囊剂、片剂等。当所述化合物胃肠外施用时,可如下所述将其与药学上可接受的胃肠外媒介物一起配制且配制成单位剂量注射形式。

[0175] 治疗人类患者的剂量可为约10mg至约1000mg式I化合物。典型的剂量可为约100mg至约300mg所述化合物。剂量可每日施用一次(QID)、每日施用两次(BID)或更频繁地施用,这取决于具体化合物的药物动力学性质和药效学性质,包括吸收、分布、代谢和排泄。另外,毒性因素可影响剂量和施用方案。当口服施用时,丸剂、胶囊剂或片剂可每日或以更低的频率服用所指定的一段时间。方案可重复多个治疗周期。

[0176] 使用式I化合物的治疗方法

[0177] 本发明式I化合物可用于治疗患有由于与USP7(诸如免疫障碍、心血管疾病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌障碍或神经障碍)相关的异常细胞生长、功能或行为而引起的疾病或病症诸如癌症的人类或动物患者,因此可通过包括对其施用如上文所定义的本申请化合物的方法来治疗。患有癌症的人类或动物患者也可通过包括对其施用如上文所定义的本发明化合物的方法来治疗。所述患者的状况可因此得以改善或缓解。

[0178] 本发明方法还包括治疗癌症,所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀

膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、胰腺癌、骨髓样病症、淋巴瘤、毛细血管瘤、口腔癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口癌、小肠癌、结肠-直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑癌和中枢神经系统癌症、霍奇金癌、白血病、支气管癌、甲状腺癌、肝癌和肝内胆管癌、肝细胞癌、胃癌、胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌和肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌、子宫颈癌、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、骨髓性白血病, 口腔癌和咽癌、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤和绒毛结肠腺瘤。

[0179] 药物制剂

[0180] 为了使用本发明化合物以对哺乳动物(包括人类)进行治疗性处置,通常根据标准药理学实践将其配制为药物组合物。本发明该方面提供药物组合物,其包含本发明化合物及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0181] 典型的制剂通过将本发明化合物与载体、稀释剂或赋形剂混合来制备。合适的载体、稀释剂、添加剂和赋形剂是本领域技术人员公知的且包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或溶胀性聚合物、亲水性或疏水性物质、明胶、油、溶剂、水等物质。所使用的具体载体、稀释剂或赋形剂将取决于施用本发明化合物的手段和目的。溶剂通常基于本领域技术人员认为就施用哺乳动物而言是安全的溶剂(GRAS)来选择。通常,安全的溶剂是无毒水性溶剂诸如水及其它在水中可溶或可混的无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)及其混合物。制剂还可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂及其它已知添加剂以使药物(即本申请化合物或其药物组合物)具有优质外观或有助于制造药物产品(即药品)。

[0182] 制剂可使用常规溶解和混合操作来制备。例如,将散装药物物质(即本发明化合物或所述化合物的稳定化形式(例如与环糊精衍生物或其它已知复合剂的复合物))在一种或多种上述赋形剂存在下溶解在合适的溶剂中。将本发明化合物通常配制成药物剂型以提供可容易控制的药物剂量且使患者能够依从所开具的方案。

[0183] 用于施用的药物组合物(或制剂)可取决于施用药物的方法而以多种方式包装。通常,用于分配的制品包括其中存放有呈合适形式的药物制剂的容器。合适的容器是本领域技术人员已知的且包括例如瓶(塑料和玻璃)、小袋、安瓿、塑料袋、金属筒等材料。容器还可包括防撬装置以阻止不慎取得包装内含物。另外,在容器上具有描述容器内含物的标签。标签还可包括合适的警告信息。

[0184] 可制备本申请化合物的药物制剂用于各种施用途径和类型。例如,具有所需纯度的式I化合物可任选与药学上可接受的稀释剂、载体、赋形剂或稳定剂混合成冻干制剂、研磨粉末或水溶液形式(Remington's Pharmaceutical Sciences(1980)第16版, Osol, A.Ed.)。配制可如下进行:在环境温度在合适的pH以合适的纯度与生理学上可接受的载体即在所使用的剂量和浓度对接受者是无毒的载体混合。制剂的pH主要取决于具体用途和化合物浓度,但是可为约3至约8。在pH为5的乙酸盐缓冲液中的制剂是合适的实施方案。

[0185] 所述化合物通常可按固体组合物、冻干制剂或水溶液形式贮存。

[0186] 本发明药物组合物将以与良好医学实践一致的方式(即施用量、浓度、时间安排、疗程、媒介物和途径)来配制、确定剂量和施用。在该背景下需要考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床情况、病症的原因、递送药物的部位、施

用的方法、施用的时间安排和医学实践者已知的其它因素。待施用的化合物的“治疗有效量”将取决于所考虑的上述因素且是改善或治疗过度增殖性病症所需要的最小量。

[0187] 作为一般性建议,每剂胃肠外施用的初始药物有效量的抑制剂将为每日约0.01-100mg/kg即约0.1-20mg/kg患者体重,所使用的化合物的典型初始范围为0.3至15mg/kg/日。

[0188] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在所使用的剂量和浓度对接受者是无毒的且包括缓冲剂,诸如磷酸盐、枸橼酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵、苄索氯胺;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯基吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子型表面活性剂,诸如TWEEN<sup>TM</sup>、PLURONICS<sup>TM</sup>或聚乙二醇(PEG)。活性药物成分也可包埋在通过例如凝聚技术或界面聚合来制备的微囊中,例如分别为羟基甲基纤维素或明胶微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊,在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米粒和纳米囊)或巨乳液中。上述技术参见Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A.编辑(1980)。

[0189] 可制备式I化合物的持续释放制剂。持续释放制剂的合适实例包括含有式I化合物的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,所述基质呈成形物品例如膜或微囊形式。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(甲基丙烯酸2-羟基乙基酯)或聚(乙烯醇))、聚酯(US3773919)、L-谷氨酸和 $\gamma$ -乙基-L-谷氨酸的共聚物、非降解性乙烯-乙酸乙烯酯、降解性乳酸-羟乙酸共聚物例如LUPRON DEPOT<sup>TM</sup>(由乳酸-羟乙酸共聚物和乙酸亮丙瑞林构成的注射用微球)和聚D-(-)-3-羟基丁酸。

[0190] 制剂包括适于本申请所述施用途径的那些制剂。制剂可适宜地以单位剂量形式来提供并可通过药学领域已知的任何方法来制备。技术和制剂通常参见Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)。上述方法包括使活性成分与作为一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,制剂如下制备:使活性成分与液体载体或微细分散的固体载体或这两者均匀和紧密的结合,然后按需对产品进行成型。

[0191] 可将适于口服施用的式I化合物的制剂制备为离散的单位例如各自含有预定量的式I化合物的丸剂、胶囊剂、扁囊剂或片剂。压制片可如下制备:在合适的机器中对呈自由流动形式例如粉末或颗粒且任选混合有粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂的活性成分进行压制。模制片可如下制备:在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉末状活性成分的混合物进行模制。可任选对片剂进行包衣或刻痕并任选进行配制以使活性成分从其中缓慢或受控释放。可制备片剂、含片剂、糖锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂例如明胶胶囊剂、糖浆剂或酞剂以供口服。意在口服的式I化合物的制剂可根据制备药物组合物的领域已知的任何方法来制备且上述组合物可含有一种或多种包括甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂在内的物质以提供适口的制剂。含有与适于制备片剂的无毒的生理学上可接受的赋形剂混合的活性成分片剂是可接受的。

这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶;及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可为未包衣的或可通过包括微囊化在内的已知技术来包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收且由此在较长的时段内提供持续的作用。例如,可使用时间延迟物质诸如单独或与蜡组合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0192] 对于治疗眼部或其它外部组织例如口和皮肤,制剂可优选以局部用软膏剂或乳膏剂形式来施用,其含有的活性成分的量为例如0.075至20%w/w。当配制成软膏剂时,活性成分可与石蜡性或水混溶性软膏基质一起使用。可选择地,活性成分可与水包油型乳膏基质一起配制成乳膏剂。若需要,则乳膏基质的水相可包含多元醇即具有两个或更多个羟基的醇例如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部用制剂可按需包含使活性成分通过皮肤或其它作用区域的吸收或渗透得以增强的化合物。上述皮肤渗透增强剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。本申请乳剂的油相可由已知成分以已知方式构成。当所述相可仅包含乳化剂时,其按需包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地,与亲脂性乳化剂一起包含的亲水性乳化剂作为稳定剂。还优选的是包含油和脂肪两者。同时,含有或不含有稳定剂的乳化剂构成所谓的乳化蜡且所述蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化乳膏基质,其形成乳膏剂的油性分散相。适用于本申请制剂的乳化剂和乳化稳定剂包括 Tween<sup>®</sup>60、Span<sup>®</sup>80、鲸蜡硬脂醇、苾醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。

[0193] 式I化合物的水性混悬剂含有活性物质与适于制备水性混悬剂的赋形剂的混合物。上述赋形剂包括助悬剂,诸如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;及分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七亚乙氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯)。水性混悬剂还可含有一种或多种防腐剂诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂诸如蔗糖或糖精。

[0194] 式I化合物的药物组合物可呈无菌注射剂诸如无菌注射用水性或油性混悬剂形式。该混悬剂可使用上述那些合适的分散剂或润湿剂和助悬剂根据本领域已知方法来配制。无菌注射剂还可为在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液剂或混悬剂诸如在1,3-丁二醇中的溶液剂或被制备为冻干粉末剂。可使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格溶液和等张氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油通常可用作溶剂或混悬介质。出于该目的,可使用任何温和不挥发性油,包括合成性甘油一酯或甘油二酯。另外,脂肪酸例如油酸也可用于制备注射剂。

[0195] 可与载体物质组合以制备单一剂量形式的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和具体的施用模式而变化。例如,意在对人类口服施用的定时释放制剂可含有约1至1000mg活性物质化合物及合适和适宜量的可占总组合物的约5至约95%(重量:重量)的载体物质。可制备药物组合物以提供可容易测量的施用量。例如,意在静脉内输注的水性溶液剂可含有约3至500μg活性成分/毫升溶液,从而使合适体积的输注能够以约30mL/hr的速率进行。

[0196] 适于胃肠外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液剂,其可含有抗氧化剂、

缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等张的溶质；及水性和非水性无菌混悬剂，其可包含助悬剂和增稠剂。

[0197] 适于局部施用至眼部的制剂还包括滴眼剂，其中将活性成分溶于或混悬于合适的载体（尤其是针对活性成分的水性溶剂）中。活性成分在上述制剂中存在的浓度优选为约0.5至20%w/w，例如约0.5至10%w/w，例如约1.5%w/w。

[0198] 适于在口中局部施用的制剂包括糖锭剂，其包含于矫味基质（通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶）中的活性成分；锭剂，其包含于惰性基质（诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶）中的活性成分；及漱口剂，其包含于合适液体载体中的活性成分。

[0199] 适于直肠施用的制剂可呈现为栓剂形式，其具有包含例如可可脂或水杨酸酯的合适基质。

[0200] 适于肺内或经鼻施用的制剂具有例如0.1至500微米的粒度（包括在0.1和500微米之间且增量为诸如0.5、1、30、35微米等的粒度），其如下施用：快速吸入通过鼻道或吸入通过口以到达肺泡囊。合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液剂。适于气雾或干粉施用的制剂可根据常规方法来制备并可与其它治疗剂例如迄今用于治疗或预防下述病症的化合物一起递送。

[0201] 适于阴道施用的制剂可呈现为阴道栓剂、塞剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂形式，其除活性成分外还含有本领域已知的合适载体。

[0202] 制剂可包装在单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿或小瓶中且可储存在冷冻干燥（冻干）状态下，其仅需要在使用前即刻加入无菌液体载体例如水以供注射。即时注射溶液剂和混悬剂由上述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有本申请上述日剂量或单位日亚剂量或其合适分数的活性成分的那些制剂。

[0203] 本发明还提供兽用组合物，其由此包含上述至少一种活性成分及兽用载体。兽用载体是可用于施用所述组合物目的的物质并可为固体、液体或气体物质，其在兽医领域中是惰性或可接受的且与活性成分相容。这些兽用组合物可胃肠外、口服或经任何其它所需途径施用。

[0204] 组合疗法

[0205] 式I化合物可单独或与用于治疗本申请所述疾病或病症例如炎症或过度增殖性疾病（例如癌症）的其它治疗剂组合使用。在一些实施方案中，将式I化合物与具有抗炎或抗过度增殖性质或可用于治疗炎症、免疫应答障碍或过度增殖性疾病（例如癌症）的额外的第二治疗性化合物组合在药物组合制剂或作为组合疗法的施用方案中。额外的治疗剂可为Bcl-2抑制剂、JAK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、抗炎剂、免疫调节剂、化学治疗剂、凋亡增强剂、神经营养因子、心血管疾病治疗剂、肝病治疗剂、抗病毒剂、血液病症治疗剂、糖尿病治疗剂和免疫缺陷障碍治疗剂。第二治疗剂可为NSAID抗炎剂。第二治疗剂可为化学治疗剂。药物组合制剂或施用方案的第二化合物优选具有与式I化合物互补的活性，从而使它们不会相互不利地影响。上述化合物合适地以就所预期的目的而言是有效的量组合存在。在一个实施方案中，本申请组合物包含式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物或药学上可接受的盐或前药与治疗剂诸如NSAID的组合。

[0206] 组合疗法可按同时或先后方案来施用。当先后施用时，组合可按两次或更多次施用来施用。组合施用包括使用分开的制剂或单一的药物制剂共施用和以任何顺序先后施

用,其中优选的是存在两种(或所有)活性剂同时发挥其生物活性的一段时间。

[0207] 任何上述共施用的药物的合适剂量是目前所使用的那些剂量且可由于新鉴定的药物和其它治疗剂或处置措施的组合作用(协同作用)而降低。

[0208] 组合疗法可提供“协同作用”且被证实是“协同的”,即当活性成分一起使用时实现的作用大于分别使用所述化合物所实现的作用的总和。当活性成分:(1)在组合单位剂量制剂中共配制且同时施用或递送;(2)以分开的制剂交替或平行递送;或(3)通过一些其它方案来施用时,可实现协同作用。当以交替疗法递送时,当化合物例如通过以不同的注射器分开注射、分开的丸剂或胶囊剂或分开的输注剂而先后施用或递送时,可实现协同作用。通常,在交替疗法期间,将有效剂量的每种活性成分先后即顺次施用,而在组合疗法中,将有效剂量的两种或更多种活性成分一起施用。

[0209] 在疗法的具体实施方案中,式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物或药学上可接受的盐或前药可与其它治疗剂、激素药物或抗体药物诸如本申请所述那些药物组合及与外科疗法和放射疗法组合。本发明组合疗法由此包括施用至少一种式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物或药学上可接受的盐或前药及使用至少一种其它癌症治疗方法。式I化合物和其它药物活性治疗剂的量及相关的施用时间安排将被选择,从而实现所期望的组合治疗作用。

[0210] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐与芳香酶抑制剂、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR途径抑制剂、CDK 4/6抑制剂、HER-2抑制剂、EGFR抑制剂、PD-1抑制剂、聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、HSP90抑制剂、VEGFR抑制剂、AKT抑制剂、化学治疗或其任何组合组合使用。

[0211] 在一些实施方案中,包含式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物与选自紫杉醇、阿那曲唑、依西美坦、环磷酰胺、表柔比星、氟维司群、来曲唑、吉西他滨、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®, Genentech)、曲妥珠单抗美坦新偶联物(KADCYLA®, Genentech)、培非格司亭、非格司亭、他莫昔芬、多西紫杉醇、托瑞米芬、长春瑞滨、卡培他滨和伊沙匹隆的治疗剂组合施用。

[0212] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐与激素阻断疗法、化学疗法、放射疗法、单克隆抗体或其组合组合使用。

[0213] 激素阻断疗法包括使用阻断雌激素产生或阻断雌激素受体的药剂。在一些实施方案中,激素阻断疗法包括使用雌激素受体调节剂和/芳香酶抑制剂。雌激素受体调节剂包括三苯基乙烯衍生物(例如他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬、3-羟基他莫昔芬、碘昔芬(idoxifene)、TAT-59(4-羟基他莫昔芬的磷酸化衍生物)和GW5638(他莫昔芬的羧酸衍生物));非甾体雌激素受体调节剂(例如雷洛昔芬、LY353381(SERM3)和LY357489);甾体雌激素受体调节剂(例如ICI-182,780)。芳香酶抑制剂包括甾体芳香酶抑制剂和非甾体芳香酶抑制剂。甾体芳香酶抑制剂包括,但不限于,诸如依西美坦。非甾体芳香酶抑制剂包括,但不限于,诸如阿那曲唑和来曲唑。

[0214] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐与CDK 4/6抑制剂组合施用。在一些实施方案中,CDK 4/6抑制剂为palbociclib(PD-0332991)、ribociclib(LEE011)或LY283519。在一些实施方案中,CDK 4/6抑制剂为LEE011。在一些实施方案中,ribociclib(LEE011)以约10mg/天至约1000mg/天的剂量施用。在一些实施方案中,LEE011以约400mg/

天、约500mg/天或约600mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，口服施用LEE011的日剂量。在一些实施方案中，每天一次口服施用ribociclib (LEE011) 的日剂量，持续三周，然后是一周的药物假期 (drug holiday)，其中不施用ribociclib (LEE011)。

[0215] 在一些实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐与磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) / mTOR途径抑制剂组合施用。在一些实施方案中，所述磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) / mTOR途径抑制剂为依维莫司 (everolimus)、替西罗莫司 (temsirolimus)、BEZ235 (dactolisib)、BYL719 (alpelisib)、GDC0032 (taselisib)、BKM120 (buparlisib)、BGT226、GDC0068 (ipatasertib)、GDC-0980 (apitolisib)、GDC0941 (pictilisib)、INK128 (MLN0128)、INK1117、OSI-027、CC-223、AZD8055、SAR245408、SAR245409、PF04691502、WYE125132、GSK2126458、GSK-2636771、BAY806946、PF-05212384、SF1126、PX866、AMG319、ZSTK474、Call01 (idelalisib)、PWT33597、CU-906、AZD-2014或CUDC-907。在一些实施方案中，所述磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) / mTOR途径抑制剂为依维莫司。在一些实施方案中，依维莫司以约1mg/天至约20mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，依维莫司以约2.5mg/天、约5mg/天或约10mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，每天一次施用依维莫司的日剂量。在一些实施方案中，所述磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) / mTOR途径抑制剂为BKM120 (buparlisib)。在一些实施方案中，BKM120 (buparlisib) 以约5mg/天至约500mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，BKM120以约50mg/天至约100mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，BKM120以约100mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，每天一次施用BKM120的日剂量。在一些实施方案中，所述磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) / mTOR途径抑制剂为BYL719。在一些实施方案中，BYL719以约25mg/天至约1000mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，BYL719以约250mg/天或约350mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，每天一次施用BYL719的日剂量。

[0216] 式I化合物的代谢物

[0217] 本申请所述式I的体内代谢产物也落入本发明范围内。上述产物可源于例如所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶促裂解等。因此，本发明包括式I化合物的代谢物，包括由以下方法产生的化合物，所述方法包括使本发明化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间。

[0218] 代谢产物通常如下鉴定：制备本发明化合物的经放射性标记的 (例如<sup>14</sup>C或<sup>3</sup>H) 同位素，将其以可检测的剂量 (例如大于约0.5mg/kg) 胃肠外施用至动物诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或施用至人类，允许足以发生代谢的时间 (通常约30秒至30小时) 且将其转化产物与尿、血液或其它生物样品分离。这些产物是容易分离的，这是因为它们是经标记的 (其它通过使用能够与在代谢物中存活的抗原表位结合的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式例如通过MS、LC/MS或NMR分析来确定。通常，对代谢物的分析以与本领域技术人员已知的常规药物代谢研究相同的方式来进行。代谢产物可用于对本发明化合物的治疗剂量进行诊断性测定，只要它们不是在体内另外存在的。

[0219] 制品

[0220] 本发明另一个实施方案提供含有可用于治疗上述疾病和病症的物质的制品或“试剂盒”。在一个实施方案中，试剂盒包含含有式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物或药学上可接受的盐或前药的容器。试剂盒还可包含在容器上或与容器相关的标签或包装说明书。术语“包装说明书”用于指通常包含在治疗产品的市售包装中的说明

书,其含有关于使用上述治疗产品所涉及的适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或注意事项的信息。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可由多种材料诸如玻璃或塑料来形成。容器可容纳可有效治疗病症的式I化合物或其制剂并可具有无菌接口(例如容器可为静脉内溶液袋或具有可被皮下注射针头刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性剂是式I化合物。标签或包装说明书指示组合物用于治疗所选择的病症例如癌症。另外,标签或包装说明书可指示待治疗的患者是患有病症诸如过度增殖性病症、神经变性、心脏肥大、疼痛、偏头痛或神经创伤性疾病或事件的患者。在一个实施方案中,标签或包装说明书指示包含式I化合物的组合物可用于治疗起因于异常细胞生长的病症。标签或包装说明书还可指示组合物可用于治疗其它病症。可选择或额外地,制品还可包含第二容器,其包含药学上可接受的缓冲液诸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格溶液和葡萄糖溶液。其还可包含从商业和使用者角度来看所期望的其它物质,包括其它缓冲液、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0221] 试剂盒还可包含关于施用式I化合物及第二药物制剂(若存在)的说明。例如,若试剂盒包含含有式I化合物的第一组合物和第二药物制剂,则试剂盒还可包含关于将第一和第二药物组合物同时、先后或分开给予有此需要的患者的说明。

[0222] 在另一个实施方案中,试剂盒适于递送式I化合物的固体口服形式例如片剂或胶囊剂。上述试剂盒优选包含多个单位剂量。上述试剂盒可包含具有以其所预期的使用顺序而排列的剂量的卡片状物。上述试剂盒的一个实例是“泡罩包装”。泡罩包装在包装工业中是已知的且广泛用于包装药物单位剂量形式。可按需提供记忆辅助装置,其例如呈数字、字母或其它标记形式或具有指出在治疗安排中可进行施用的那些天的日历说明书。

[0223] 根据一个实施方案,试剂盒可包含(a)在其中含有式I化合物的第一容器;及任选包含(b)在其中含有第二药物制剂的第二容器,其中第二药物制剂包含具有抗过度增殖活性的第二化合物。可选择或额外地,试剂盒还可包含第三容器,其包含药用缓冲液例如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格溶液和葡萄糖溶液。其还可包含从商业和使用者角度来看所期望的其它物质,包括其它缓冲液、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0224] 在试剂盒包含式I组合物和第二治疗剂的一些其它实施方案中,试剂盒可包含用于容纳分开的组合物的容器例如分开的瓶或分开的箔包装,然而分开的组合物也可包含在单一的未分开的容器中。典型地,试剂盒包含施用分开的组分的指导。当分开的组分优选以不同的剂量形式(例如口服和胃肠外)或以不同的剂量间隔来施用时或当主治医师需要对所组合的各个组分进行滴定时,试剂盒形式是特别有利的。

[0225] 式I化合物的制备

[0226] 式I化合物可通过以下合成途径来合成,所述合成途径包括与化学领域已知且尤其是借鉴本申请说明书的那些方法及用于其它杂环的方法参见:Comprehensive Heterocyclic Chemistry II,Katritzky和Rees编辑,Elsevier,1997,例如第3卷;Liebigs Annalen der Chemie,(9):1910-16,(1985);Helvetica Chimica Acta,41:1052-60,(1958);Arzneimittel-Forschung,40(12):1328-31,(1990),将其各自明确地引入作为参考。原料通常可由商业来源例如Aldrich Chemicals(Milwaukee,WI)得到或使用本领域技术人员已知的方法来容易地制备(例如通过在Louis F.Fieser和Mary Fieser,Reagents for Organic Synthesis,v.1-23,Wiley,N.Y.(1967-2006版)或Beilsteins Handbuch der



organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin (包括增补) (也可由Beilstein在线数据库得到) 中概述的方法来制备)。

[0227] 可用于合成式I化合物的合成化学转化和保护基方法学(保护和脱保护)及必要的试剂和中间体是本领域已知的并参见例如R.Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley and Sons (1999); 和L.Paquette编辑, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 及其后续版本。

[0228] 式I化合物可单独制备或作为包含至少2种, 例如5至1,000种化合物或10至100种化合物的化合物库制备。式I化合物的库可通过组合性“分-混(split and mix)”法或通过使用溶液相或固相化学的多重平行合成, 通过本领域技术人员已知的操作进行制备。因此, 根据本发明的另一方面, 提供了包含至少2种化合物或其药学上可接受的盐的化合物库。

[0229] 实施例提供了制备式I化合物的示例性方法。本领域技术人员将认识到其它合成途径可用于合成式I化合物。尽管在附图和实施例中描述并讨论了具体的原料和试剂, 但是可容易地替换为其它原料和试剂以提供多种衍生物和/或反应条件。另外, 由所述方法制备的多种示例性化合物可在本公开内容的基础上使用本领域技术人员已知的常规化学方法来进一步修饰。

[0230] 当制备式I化合物时, 可能需要对中间体的远距离官能团(例如伯胺或仲胺)进行保护。对上述保护的需要将随着远距离官能团的性质和制备条件的条件而变化。合适的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄基氧基羰基(CBz)和9-芴基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。对上述保护的需要由本领域技术人员容易地确定。关于保护基及其使用的一般描述参见T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

[0231] 在制备式I化合物的方法中, 可能有利的是将反应产物彼此和/或与原料分离。通过本领域常规技术将每步或多步的所需产物分离和/或纯化至所需要的均匀度。通常, 上述分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可涉及多种方法, 包括例如: 反相和正相色谱法; 尺寸排阻色谱法; 离子交换色谱法; 高、中和低压液相色谱法和装置; 小规模分析型色谱法; 模拟移动床(SMB)和制备型薄层或厚层色谱法及小规模薄层和快速色谱法。

[0232] 另一类分离方法涉及用所选择的试剂对混合物进行处理以与所需产物、未反应的原料、反应副产物等结合或以其它方式使所需产物、未反应的原料、反应副产物等是可分离的。上述试剂包括吸附剂或吸收剂例如活性炭、分子筛、离子交换介质等。可选择地, 所述试剂可为酸(在碱性物质的情况下)、碱(在酸性物质的情况下)、结合剂诸如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂例如冠醚、液/液离子萃取试剂(LIX)等。对适当分离方法的选择取决于所涉及的物质的性质例如沸点和分子量(在蒸馏和升华中)、存在或不存在极性官能团(在色谱法中)、物质在酸性和碱性介质中的稳定性(在多相萃取中)等。

[0233] 非对映异构体混合物可基于其物理化学差异通过本领域技术人员公知的方法诸如色谱法和/或分级结晶被分离成其单独的非对映异构体。对映异构体可如下分离: 对映异构体混合物通过与具有适当光学活性的化合物(例如手性助剂诸如手性醇或Mosher's酰

氯)反应而转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体,然后将单独的非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映异构体。另外,一些本发明化合物可为阻转异构体(例如经取代的联芳基化合物)且被认为是本发明一部分。对映异构体还可通过使用手性HPLC柱来分离。

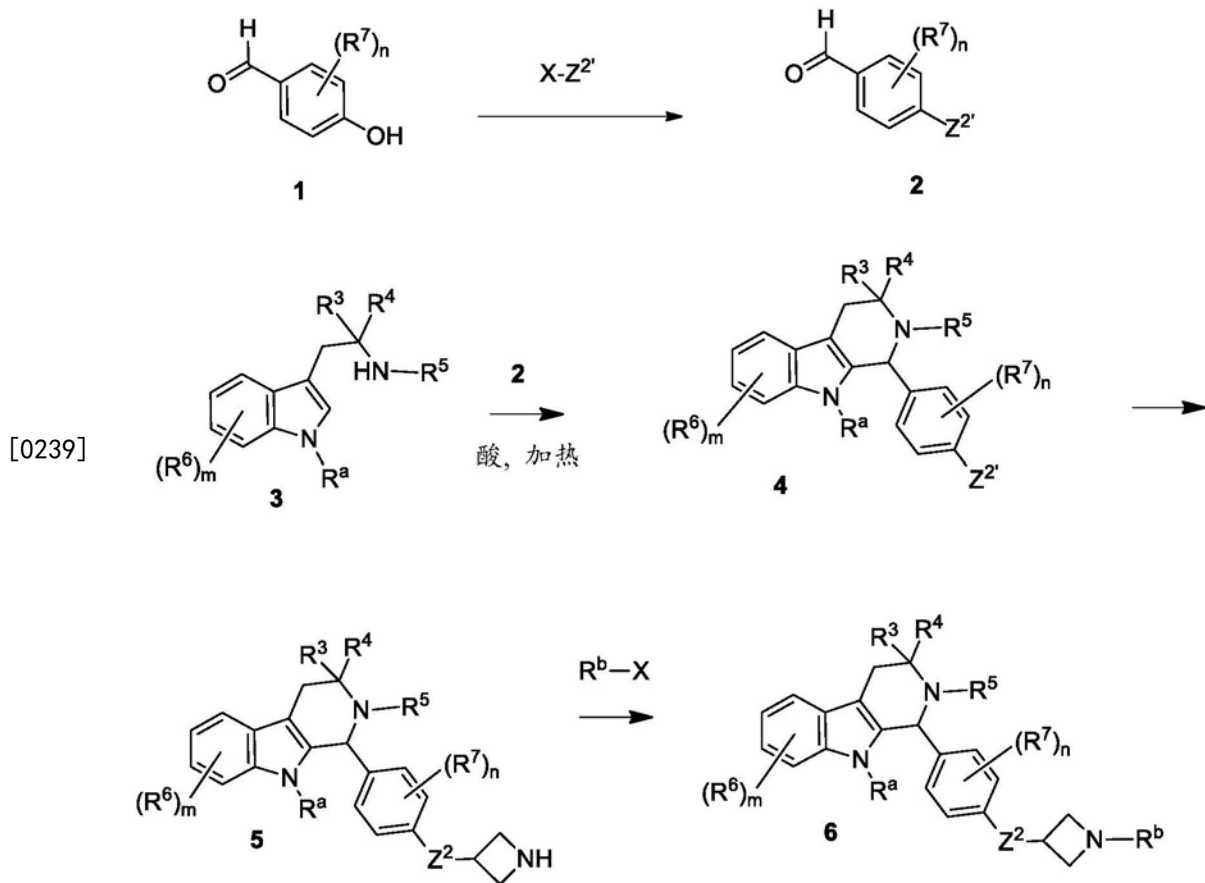
[0234] 基本上不含有其立体异构体的单一立体异构体例如对映异构体可通过对外消旋混合物进行拆分来得到,所述拆分所使用的方法为例如使用具有光学活性的拆分剂来形成非对映异构体(Eliel,E.和Wilen,S.“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994;Lochmuller,C.H.,(1975)J.Chromatogr.,113(3):283-302)。本申请手性化合物的外消旋混合物可通过任何合适的方法来分离,所述方法包括:(1)与手性化合物形成离子性非对映异构盐且通过分级结晶或其它方法来分离;(2)与手性衍生试剂形成非对映异构化合物,分离非对映异构体且转化为纯的立体异构体;和(3)在手性条件下直接分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见“Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology”,Irving W.Wainer编辑,Marcel Dekker,Inc.,New York(1993)。

[0235] 在方法(1)中,通过使对映体纯的手性碱(诸如番木鳖碱、奎宁、麻黄碱、士的宁、 $\alpha$ -甲基- $\beta$ -苯基乙基胺(安非他命)等)与带有酸性官能团(诸如羧酸和磺酸)的不对称化合物进行反应,可形成非对映异构体盐。通过分级结晶或离子色谱,可诱导非对映异构体盐将其分离。对于氨基化合物的光学异构体的分离,添加手性羧酸或磺酸可导致非对映异构体盐的形成,所述手性羧酸或磺酸诸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸。

[0236] 可替换地,通过方法(2),使需要解析的底物与手性化合物的一种对映异构体进行反应,形成非对映异构体对(E.and Wilen,S.“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,Inc.,1994,p.322)。通过使不对称化合物与对映体纯的衍生试剂诸如薄荷基衍生物进行反应,可形成非对映异构体化合物,然后将非对映异构体分离并水解,得到纯的或富集的对映异构体。确定光学纯度的方法涉及制备外消旋混合物手性酯,诸如薄荷基酯,例如在碱存在下的(-)氯甲酸薄荷基酯或Mosher酯, $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III.J.Org.Chem.,(1982)47:4165)并分析两种阻转异构的对映异构体或非对映异构体存在时的 $^1\text{H}$  NMR谱。先后通过正相或反相色谱、阻转异构的萘基-异喹啉的分离方法,可分离阻转异构体化合物的稳定非对映异构体(W096/15111)。通过方法(3),使用手性固定相,通过色谱可分离两种对映异构体的外消旋混合物(“Chiral Liquid Chromatography”(1989)W.J.Lough,Ed.,Chapman and Hall,New York;Okamoto,J.Chromatogr.,(1990)513:375-378)。可通过用于区分具有不对称碳原子的其它手性分子的方法,诸如旋光度和圆二色谱,可区分富集的或纯化的对映异构体。

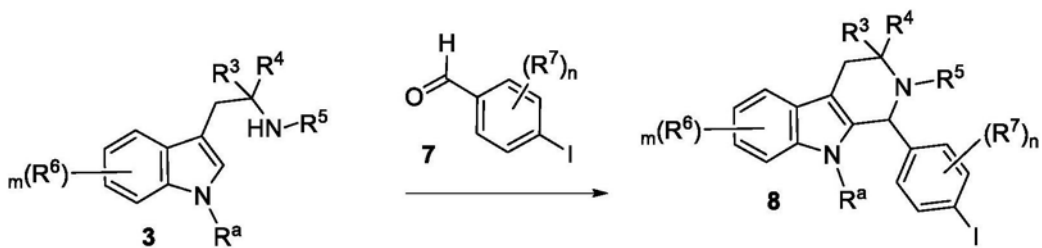
[0237] 式I化合物可通过方案1-16的通用操作进行制备。

[0238] 方案1:

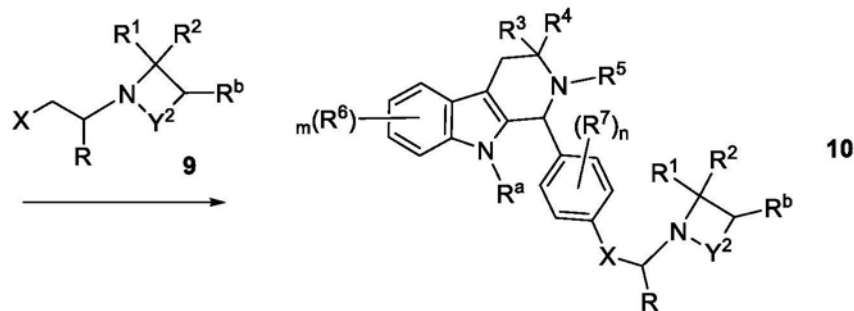


[0240] 方案1示出对羟基苯甲醛中间体1与中间体 $X-Z^2$ 反应得到示例性中间体2。示例性中间体1为2,6-二氟-4-羟基苯甲醛。2与二环胺3环化得到三环的四氢-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基中间体4,其中 $Z^2$ 为氮杂环丁基或其前体。4的酸性脱保护和5的N-烷基化得到三环的四氢-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基氮杂环丁烷中间体6。

[0241] 方案2:



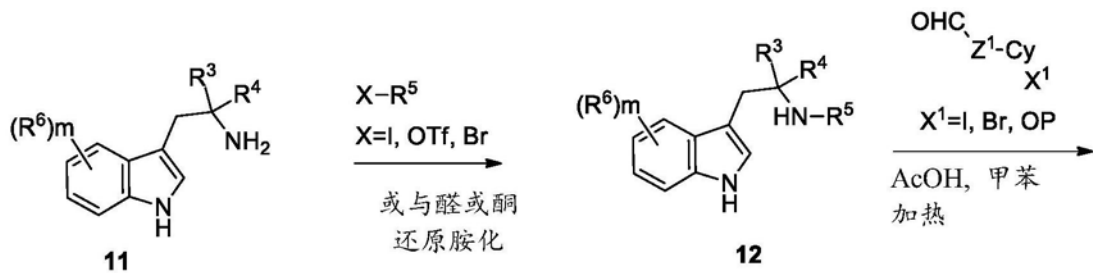
[0242]



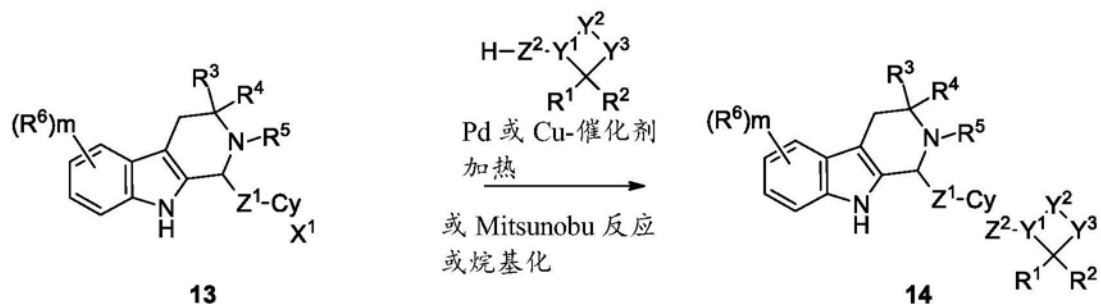
[0243] 方案2示出对碘苯甲醛中间体7诸如2,6-二氟-4-碘苯甲醛与二环胺3环化得到三

环的四氢-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基碘苯基中间体8.8与中间体9反应得到三环的四氢-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基中间体10。

[0244] 方案3:



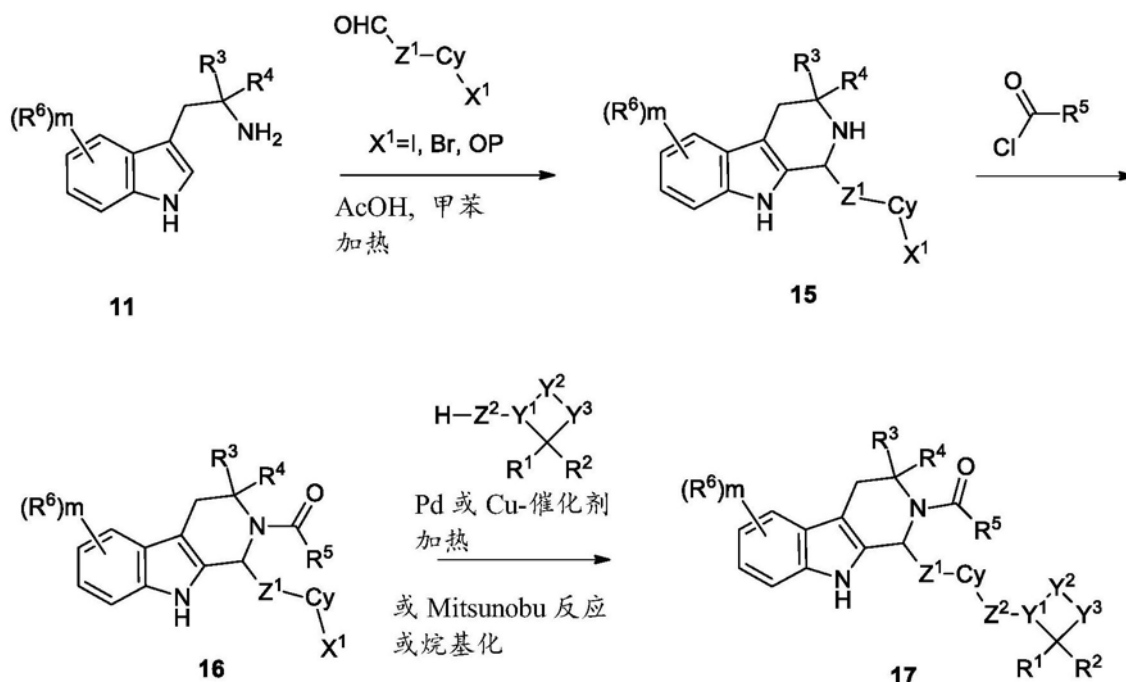
[0245]



[0246] 方案3示出胺11与烷化试剂的反应,其中离去基团可为碘化物,或溴化物,或三氟甲磺酸酯,得到中间体12。或者,胺11也可与醛或酮反应,通过还原胺化反应得到中间体12。然后中间体12与醛的缩合产生中间体13。然后可通过Pd-或Cu-催化的Ullman反应,或Buchwald反应或Heck反应将Cy的X<sup>1</sup>基团上的碘化物或溴化物与醇,或胺,或硫化物或烯烃偶联,得到目标物14。或者,可将基团Cy上的经保护的酚(OP)脱保护,并且可通过Mitsunobu反应将所得苯酚进一步与醇偶联。或者,苯酚也可用碘化物,或溴化物,或氯化物,或三氟甲磺酸酯,或甲磺酸酯烷基化,得到三环的四氢-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基中间体14。

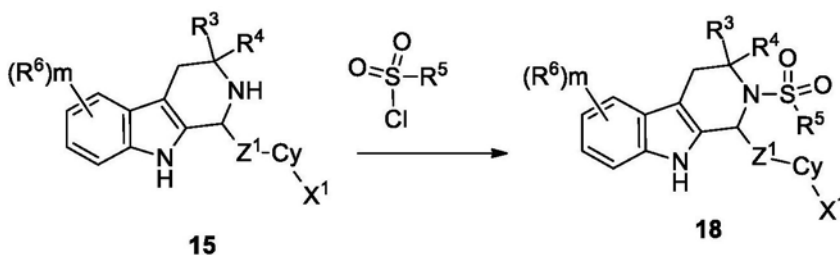
[0247] 方案4:

[0248]

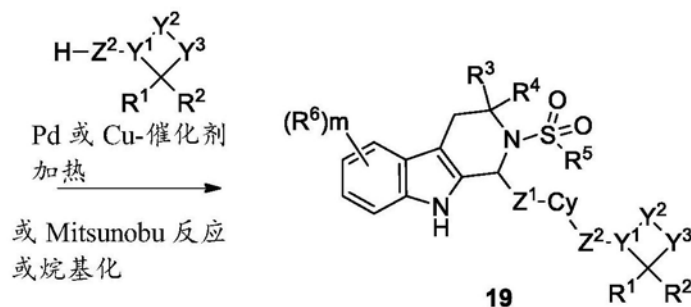


[0249] 方案4示出具有醛的胺11的Pictet-Spengler环化导致中间体15,其中X<sup>1</sup>为碘化物或溴化物。胺15与酰氯反应产生酰胺16。然后,Cy上的碘化物或溴化物X<sup>1</sup>基团可通过Pd-或Cu-催化的Ullman,或Buchwald反应,或Heck反应与醇,或胺,或硫化物,或烯烃偶联,得到中间体17。或者,可以将16的Cy基团上的经保护的酚(OP)脱保护,并且可通过Mitsunobu反应将所得苯酚进一步与醇偶联得到17。或者,可用碘化物,或溴化物,或氯化物,或三氟甲磺酸酯,或甲磺酸酯将酚(OH)烷基化,得到三环的四氢-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基酰胺中间体17。

[0250] 方案5:



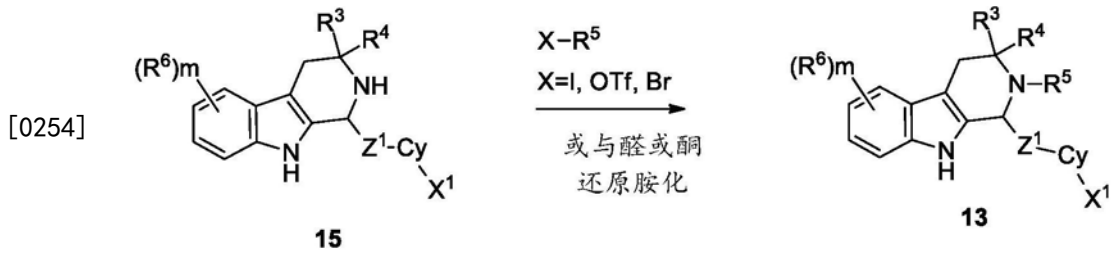
[0251]



[0252] 方案5示出胺15可与磺酰氯反应得到磺酰胺18,其可通过Pd-或Cu-催化的Ullman反应,或Buchwald反应或Heck反应或通过反应或烷基化反应转化成三环的四氢-吡啶并[3,

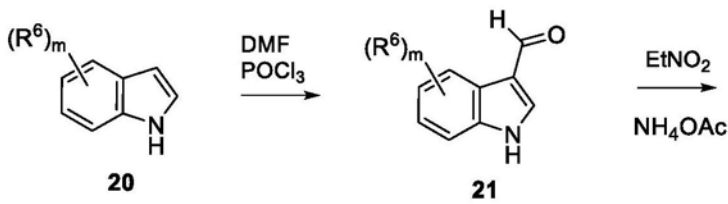
4-b) 吡啶-1-基磺酰胺中间体19。

[0253] 方案6:



[0255] 方案6示出胺15可与烷基化试剂 ( $R^5-X$ ) 反应得到中间体13。或者, 胺15可与醛或酮和还原剂诸如氰基硼氢化钠反应, 得到中间体13。

[0256] 方案7

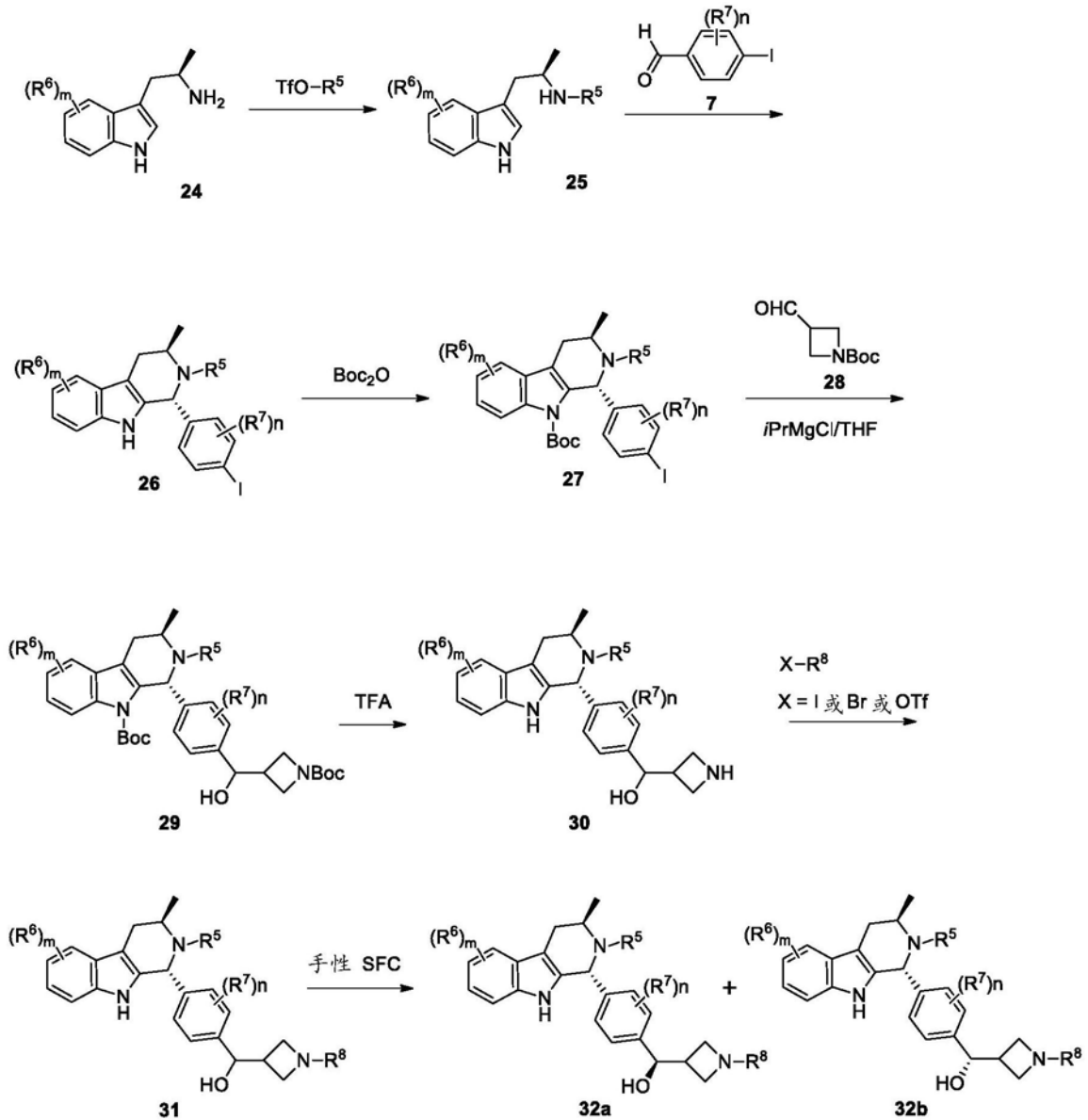


[0257]

[0258] 方案7示出色胺23的通用合成路线。在Vilsmeier反应条件下, 将经取代的吡啶20转化为醛21。醛21与硝基乙烷的醛醇缩合反应得到化合物22。用氢化铝锂还原22, 得到色胺23。

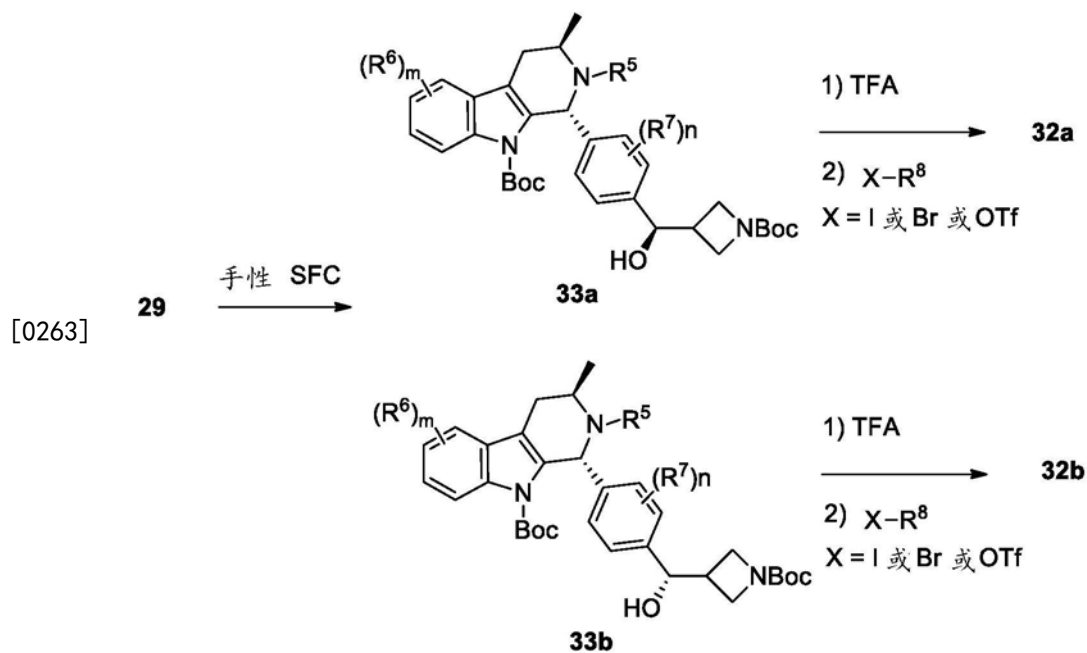
[0259] 方案8

[0260]



[0261] 苯醇32a和32b的合成总结在方案8中。R-色胺24的N-烷基化得到25, 然后与苯甲醛7的Pictet-Spengler反应得到26。用Boc-酐保护26后, 与Boc-保护的氮杂环丁烷醛28反应得到苯醇29。除去Boc基团得到30, 然后选择性烷基化氮杂环丁烷-N, 得到31, 其为外消旋混合物, 可通过手性SFC分离得到32a和32b, 两者的立体化学都是任意指定的。

[0262] 方案9

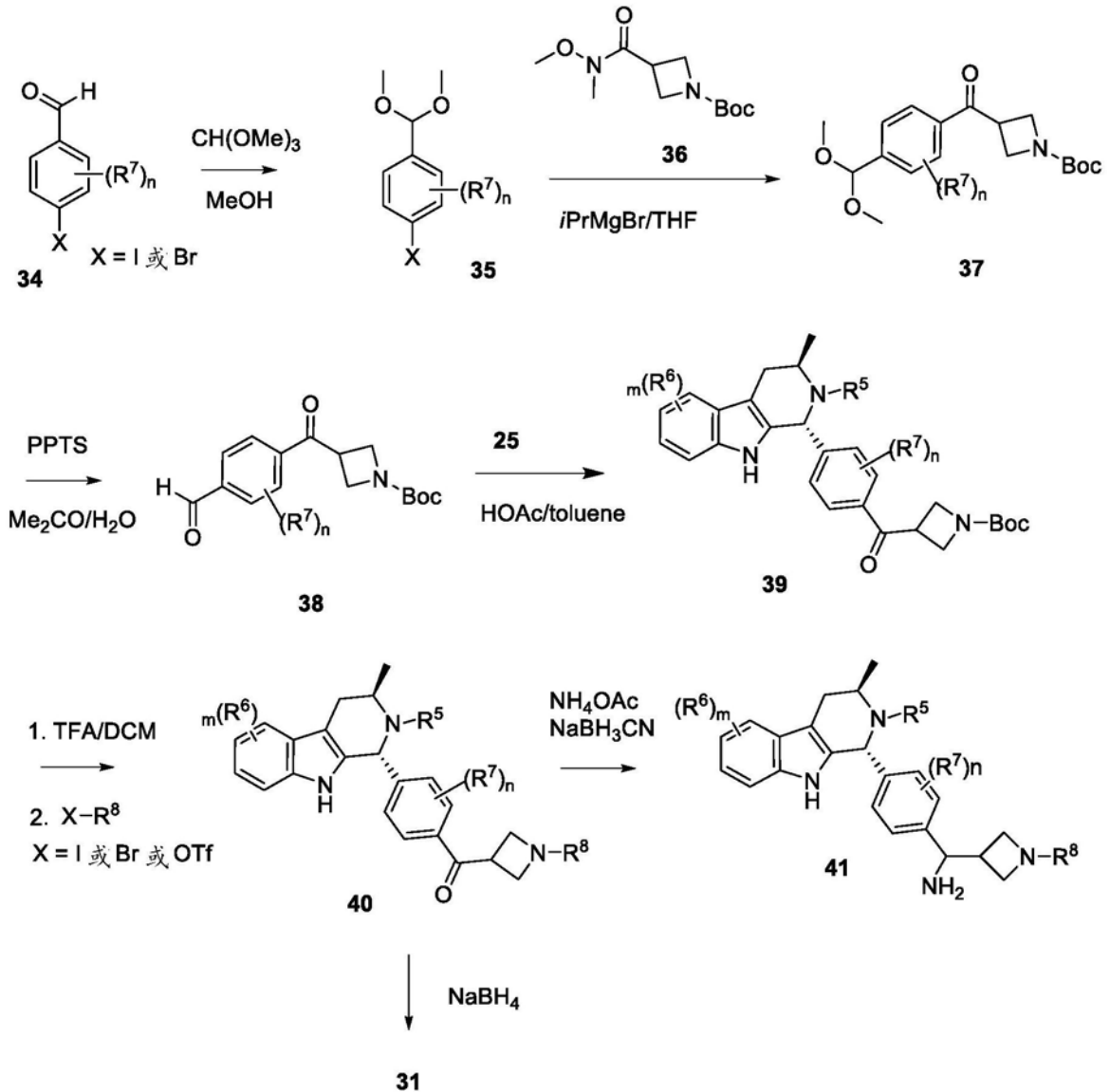


[0264] 方案9示出茛醇非对映异构体32a和32b的另一种合成方法。可分离茛醇29的外消旋混合物,得到33a和33b,两者的立体化学也是任意指定的。然后按照上述步骤将化合物33a转化为32a。类似地,将化合物33b转化为32b。

[0265] 方案10

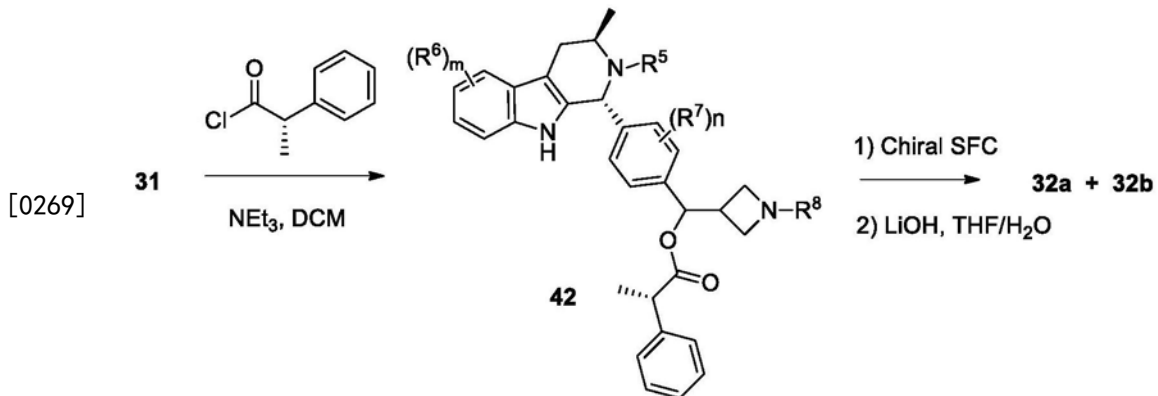


[0266]



[0267] 方案10示出外消旋苯醇31的另一种合成方法。将苯甲醛34转化为其二甲基缩醛35,其与Weinreb酰胺36反应,得到酮37。在缩醛基脱保护后,所得醛38经受与色胺25的Pictet-Spengler反应,得到酮39。除去Boc保护基团,然后烷基化氮杂环丁烷-N,得到酮40,用硼氢化钠将其还原成醇31。此外,酮40也可通过还原胺化反应转化为胺41。

[0268] 方案11

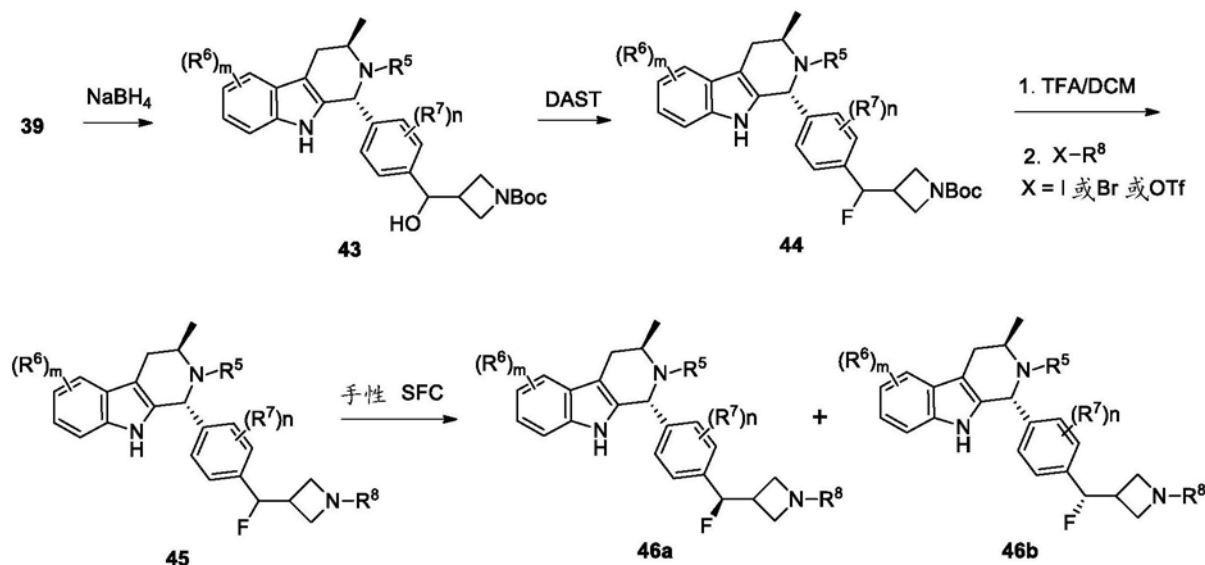


[0269]

[0270] 获得手性纯苄醇32a和32b的另一种操作总结在方案11中。外消旋醇31与手性 $\alpha$ -甲基苯乙酸的酰氯反应得到酯42。手性SFC分离,接着水解,然后得到手性纯的32a和32b。

[0271] 方案12

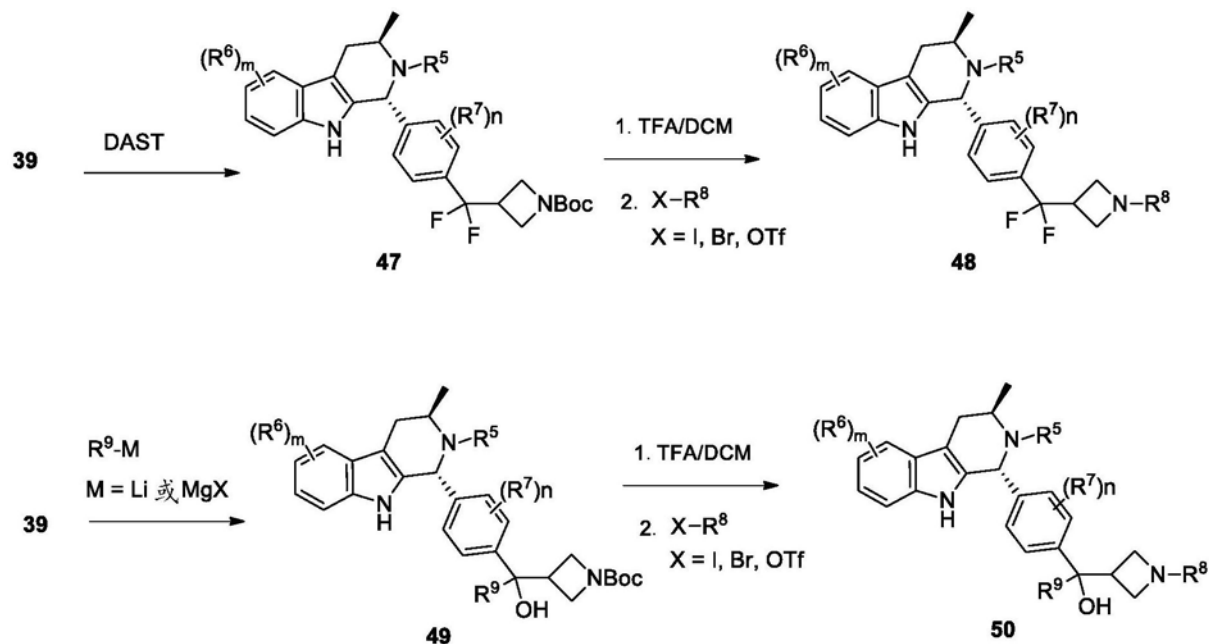
[0272]



[0273] 方案12示出手性纯苄基氟46a和46b的合成。用硼氢化钠将酮39还原成苄醇43。随后醇43与DAST反应得到苄基氟44。Boc脱保护,然后烷基化氮杂环丁烷-N,得到外消旋混合物45,其可在手性SFC后分离得到手性纯的苄基氟46a和46b。

[0274] 方案13

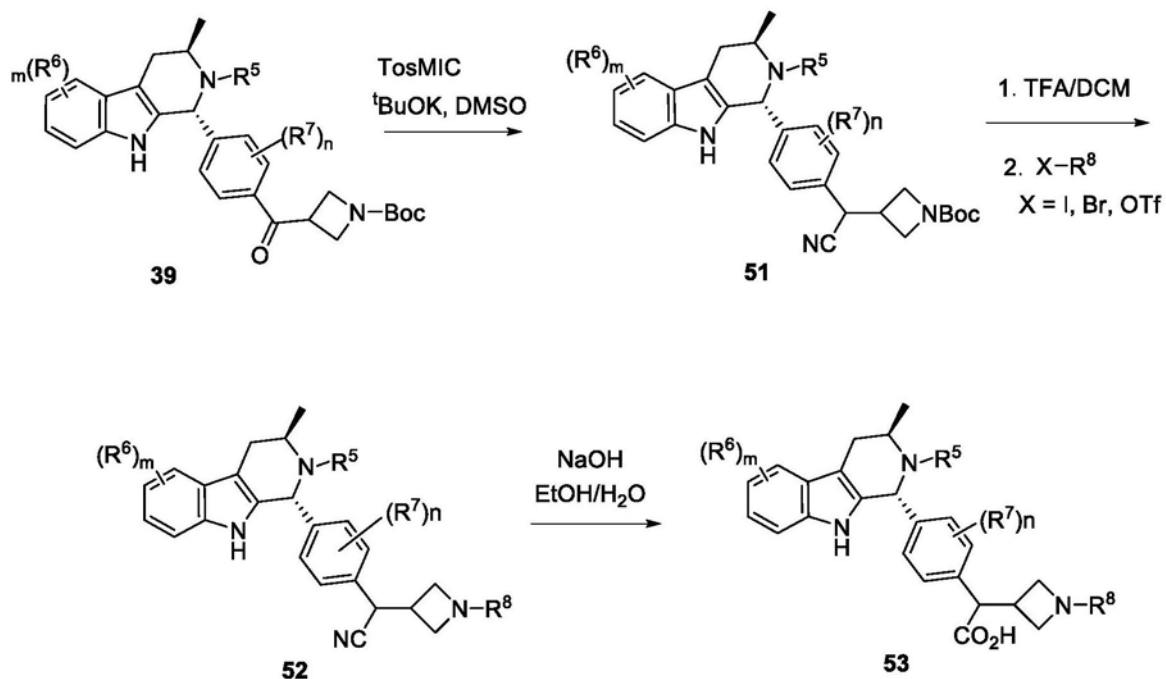
[0275]



[0276] 方案13示出二氟化物48和叔醇50的合成。在与DAST酮反应后,将39转化为二氟化物47。接着用TFA进行Boc脱保护,然后用亲电子试剂 $\text{R}^8\text{-X}$ 进行N-烷基化,得到48。酮39与锂或格氏试剂 $\text{R}^9\text{-M}$ 的反应得到叔醇49。Boc脱保护,接着烷基化氮杂环丁烷-N,得到50。

[0277] 方案14

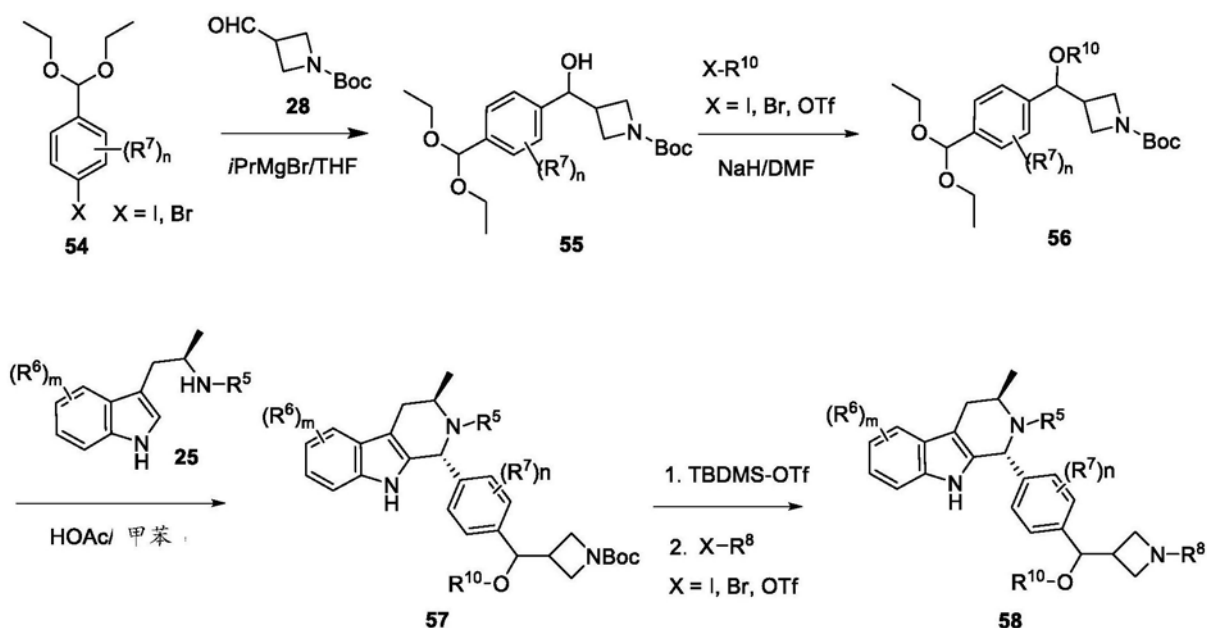
[0278]



[0279] 方案14示出腈51和羧酸53的合成。当用甲苯磺酰甲基异氰化物 (TosMIC) 处理时, 酮39转化为腈51。然后进行Boc脱保护, 接着进行N-烷基化。皂化后, 腈52可转化为羧酸53。

[0280] 方案15

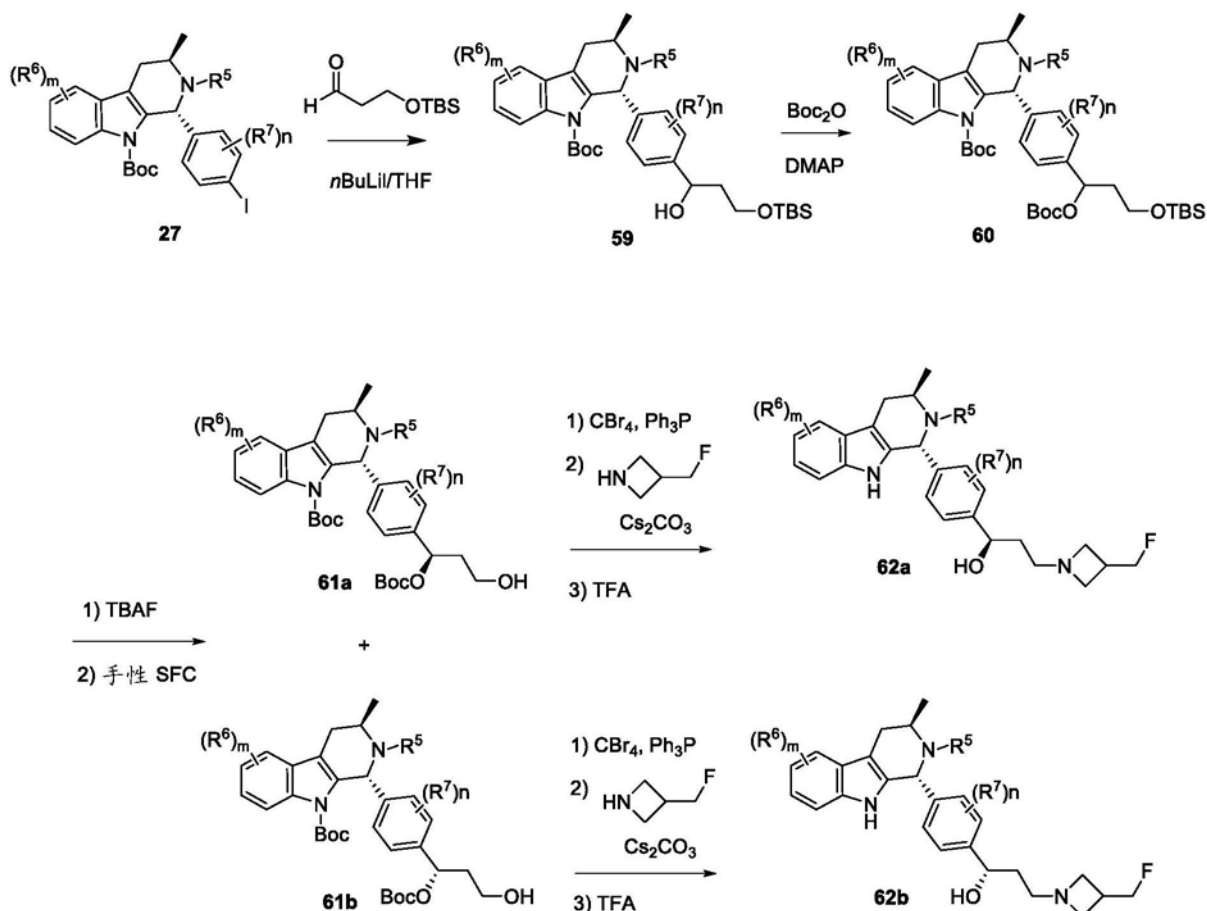
[0281]



[0282] 化合物58的合成总结在方案15中。乙缩醛54与异丙基溴化镁反应, 接着与醛28反应, 得到醇55。醇55的O-烷基化得到56, 其经过与R-色胺25的Pictet-Spengler环化得到化合物57。57中的Boc基团脱保护, 接着用 $\text{R}^8\text{-X}$ 进行N-烷基化, 得到58。

[0283] 方案16

[0284]

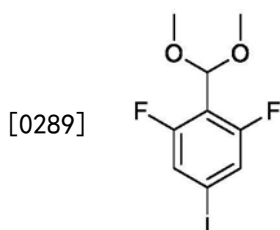


[0285] 醇62a和62b的合成总结在方案16中。化合物27与正丁基锂的锂-卤素交换,接着与3-0-TBS-保护的丙醛反应,得到非对映异构体59。在Boc保护羟基得到非对映异构体60后,除去甲硅烷基保护基,得到醇的混合物,通过手性SFC分离,得到醇61a和61b。然后将61a和61b的伯醇转化为溴化物,随后用氮杂环丁烷取代。除去Boc保护基团后得到化合物62a。类似地,使用相同的转化形成对映异构体62b。

[0286] 实施例

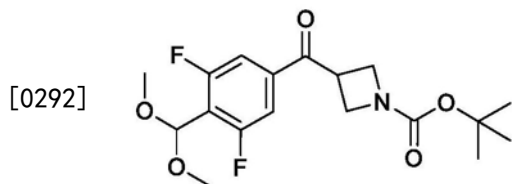
[0287] 实施例101 (3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇101

[0288] 步骤1:2-(二甲氧基甲基)-1,3-二氟-5-碘苯



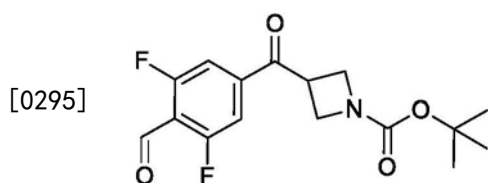
[0290] 向2,6-二氟-4-碘苯甲醛(0.998g,3.65mmol)和PPTS(92mg,0.365mmol)于甲醇(10.9mL)中的溶液中添加原甲酸三甲酯(1.2mL,10.9mmol)。将混合物在室温搅拌20小时。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(252mg,1.82mmol)。30分钟后,过滤内容物且浓缩滤液。用硅胶快速柱色谱(0-10% iPrOAc/庚烷)纯化粗混合物,得到期望产物(1.085g,产率95%)。

[0291] 步骤2: 3-(4-(二甲氧基甲基)-3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



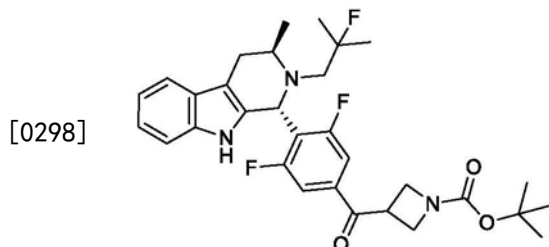
[0293] 在0℃(冰浴),向2-(二甲氧基甲基)-1,3-二氟-5-碘-苯(4.23g,13.5mmol)于THF(33.7mL)中的溶液中逐滴添加异丙基氯化镁/THF(2.0M,8.08mL)。30分钟后,将混合物转移至在0℃冷却的3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(3.46g,13.5mmol)于THF(26.9mL)中的溶液中。将混合物在0℃搅拌1.5小时。反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。混合物用iPrOAc(2x)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),且浓缩。用硅胶快速柱色谱(0-50% iPrOAc/庚烷)纯化粗混合物,得到期望产物(4.03g,产率81%)。

[0294] 步骤3: 3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0296] 将3-[4-(二甲氧基甲基)-3,5-二氟-苯甲酰基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(244mg,0.6570mmol)和PPTS(66mg,0.26mmol)于丙酮(13.1mL)和水(1.2mL)中的溶液在60℃加热3天。将混合物冷却至室温且浓缩。用硅胶快速柱色谱(0-100% iPrOAc/庚烷)纯化所得残余物,得到期望产物(72mg,产率34%)。

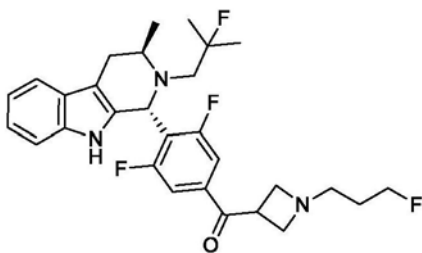
[0297] 步骤4: 3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0299] 向(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(54.8mg,0.221mmol)和3-(3,5-二氟-4-甲酰基-苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(71.8mg,0.221mmol)的混合物中添加乙酸(40mg,0.662mmol)和甲苯(1.32mL)(0.5M乙酸/甲苯)。将混合物在80℃加热3小时。将反应混合物冷却至室温后,添加碳酸钾(229mg,1.66mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后过滤且用iPrOAc洗涤滤饼。浓缩合并的滤液。用硅胶快速柱色谱(0-50% iPrOAc/庚烷)纯化粗混合物,得到期望产物(110mg,产率90%)。

[0300] 步骤5: (3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮

[0301]



[0302] 在0℃,向3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]咪唑-1-基]苯甲酰基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.198mmol)于DCM(0.6mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.2mL)。10分钟后,将混合物在室温搅拌1小时。浓缩反应混合物且将所得稠油溶于乙腈(1.0mL)。向该溶液中添加1-溴-3-氟丙烷(42mg,0.30mmol),接着添加碳酸铯(387mg,1.19mmol)。将混合物在40℃加热20小时。反应结束时,将混合物用iPrOAc稀释且过滤。浓缩滤液,得到粗产物,用反相HPLC将其纯化,得到标题化合物(24.5mg,产率24%)。

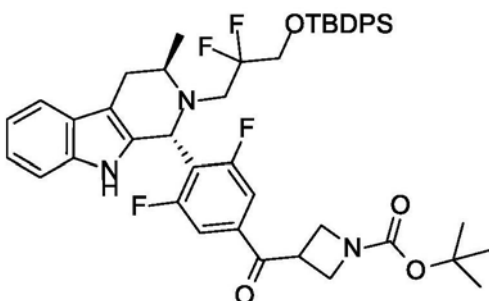
[0303] 步骤6:101

[0304] 在0℃(冰浴),向[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]咪唑-1-基]苯基]-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基]甲酮(51.1mg,0.0991mmol)于甲醇(0.60mL)和THF(0.30mL)中的溶液中添加硼氢化钠(7.5mg,0.198mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时。然后用10%HOAc水溶液淬灭反应,接着添加稀Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液。用iPrOAc(2x)萃取反应混合物。合并的有机层用稀Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),且浓缩。用反相HPLC纯化粗产物,得到101(26.8mg,产率52%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.57(s,1H),7.42-7.37(m,1H),7.20-7.16(m,1H),7.03-6.90(m,4H),5.52(s,1H),5.20(s,1H),4.58(d,J=7.5Hz,1H),4.51-4.45(m,1H),4.40-4.33(m,1H),3.54-3.44(m,1H),3.16(t,J=7.0Hz,1H),3.04(dd,J=7.9,6.4Hz,1H),2.98-2.91(m,1H),2.91-2.77(m,3H),2.61-2.52(m,2H),2.43-2.36(m,2H),2.36-2.27(m,1H),1.68-1.52(m,2H),1.14(dd,J=28.5,21.4Hz,6H),1.04(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS:518.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0305] 实施例104 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇104

[0306] 步骤1:3-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]咪唑-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

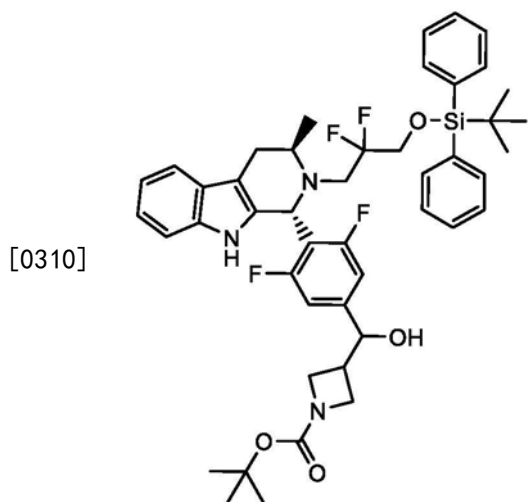
[0307]



[0308] 将3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-N-[(1R)-2-(1H-咪唑-3-基)-1-甲基-乙基]丙-1-胺(3.0g,5.92mmol)、3-(3,5-二氟-4-甲酰基-苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(1.93g,5.92mmol)和AcOH(1.03mL,17.76mmol)于甲苯(45mL)中的混合物在90℃

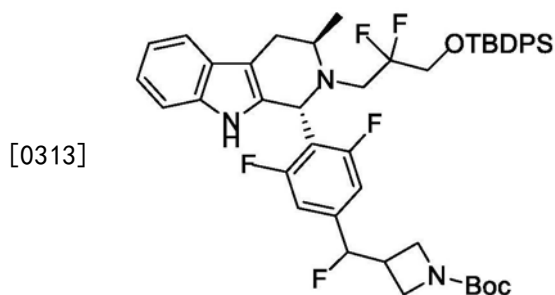
搅拌12小时。反应混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(50mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(30%EtOAc/石油醚)纯化粗残余物,得到标题化合物(4.2g,产率87%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.65-7.60(m,5H),7.59-7.57(m,1H),7.51-7.37(m,8H),7.27-7.22(m,2H),7.13-7.11(m,1H),5.39(s,1H),4.12-4.10(m,1H),3.95-3.75(m,3H),3.67-3.60(m,2H),3.40-3.00(m,3H),2.88-2.70(m,2H),2.66-2.64(m,1H),1.44(s,9H),1.18-1.12(m,3H),1.05-1.04(m,9H)。LCMS:836.2[M+Na]<sup>+</sup>。

[0309] 步骤2:3-((4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0311] 在0℃,向3-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(0.9g,1.1mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加硼氢化钠(0.46g,12mmol)。将所得混合物在15℃搅拌2小时。蒸发溶剂,且将残余物溶于DCM(50mL)。溶液用水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩,得到标题化合物(0.9g,产率98%),其为白色固体。LCMS:838.3[M+Na]<sup>+</sup>。

[0312] 步骤3:3-((4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)氟甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

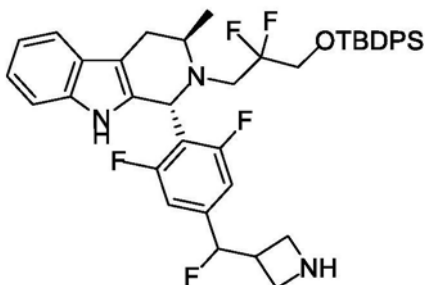


[0314] 在0℃,向3-((4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(羟基)甲基)氮

杂环丁-1-甲酸叔丁酯(来自步骤2, 0.9g, 1.1mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加二乙基氨基三氟化硫(0.36g, 2.2mmol), 将反应混合物在15℃搅拌2小时。将溶液倾入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)中。溶液用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且浓度, 得到粗标题化合物(900mg), 其为黄色油状物, 直接用于下一步骤。LCMS: 818.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0315] 步骤4: (1R, 3R)-1-(4-(氮杂环丁-3-基氟甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

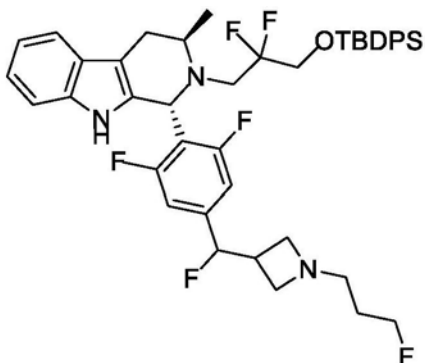
[0316]



[0317] 在10℃, 向3-((4-((1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)氟甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(0.9g, 1.1mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中逐滴添加硫酸(0.6mL, 11mmol)且将反应混合物在10℃搅拌0.5小时。将溶液倾入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)中。溶液混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且浓度, 得到粗标题化合物(780mg), 其为黄色油状物。

[0318] 步骤5: (1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-1-(2,6-二氟-4-(氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0319]



[0320] 向DIPEA(0.6mL, 3.3mmol)和(1R, 3R)-1-(4-(氮杂环丁-3-基氟甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(780mg, 1.1mmol)于DMF(10mL)中的经搅拌溶液中添加1-碘-3-氟丙烷(204mg, 1.1mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物用EtOAc(50mL)稀释, 用盐水(20mL×5)洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且浓缩, 得到标题化合物(0.78g), 其为黄色固体, 直接用于下一步骤。LCMS: 778.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0321] 步骤6: 104和105

[0322] 向(1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-1-(2,6-二氟-4-(氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并



[3,4-b]吡啶 (0.78g, 1mmol) 于THF (10mL) 中的经搅拌溶液中添加TBAF (1.0M于THF中, 2mL, 2mmol)。将反应混合物在25℃搅拌12小时。反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释且用盐水 (20mL × 5) 洗涤。浓缩有机层且通过反相色谱纯化所得残余物 (乙腈54-84%w/0.05%氨水), 得到化合物 (0.2g, 37%), 其为白色固体。该混合物经受手性SFC分离 (柱: 0J (250mm\*30mm, 5μm)), 超临界CO<sub>2</sub>/EtOH (0.1%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 20%), 得到两种非对映异构体, 其立体化学是任意指定的:

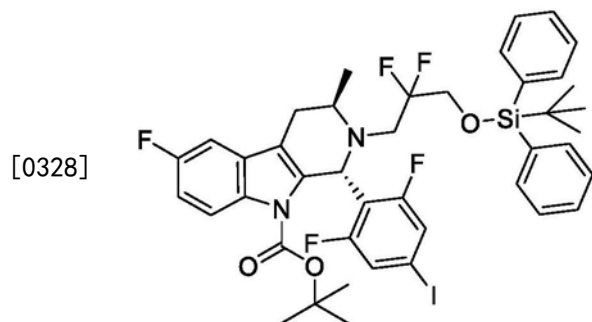
[0323] 104: Rt = 2.978min。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.41 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03-6.85 (m, 4H), 5.63-5.48 (dd, J = 47.6, 6.4Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.52-4.35 (dt, J = 47.2, 5.6Hz, 2H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.6Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.81-2.55 (m, 4H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4Hz, 3H)。LCMS: 540.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0324] 实施例105 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇105

[0325] 遵循实施例104的操作, 进一步分离105且任意地进行指定。105: Rt = 3.353min。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.41 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03-6.85 (m, 4H), 5.63-5.48 (dd, J = 47.6, 6.4Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.52-4.35 (dt, J = 47.2, 5.6Hz, 2H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.6Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.81-2.55 (m, 4H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4Hz, 3H)。LCMS: 540.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0326] 实施例114 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇114

[0327] 步骤1: (1R,3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯

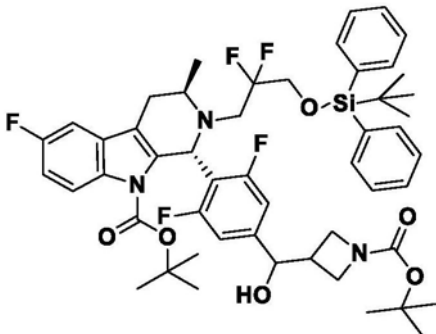


[0329] 在氮气气氛下, 向叔丁基-[3-[(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2,2-二氟-丙氧基]-二苯基-甲硅烷 (4.83g, 6.23mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液中添加一缩二碳酸二叔丁酯 (1.56g, 7.17mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (228.5mg, 1.87mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时。真空除去溶剂, 将粗产物吸附于HMN硅藻土 (Isolute®, Biotage) 上且通过硅胶快速柱色谱纯化 (流动相: 环己烷/乙酸乙酯, 梯度0%至10%), 得到标题化合物 (5.3g, 产率97.1%), 其为白色泡沫状物。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (dd, J = 4.5, 9.0Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 4H), 7.45-7.32 (m, 6H), 7.22-6.97 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 4.23-4.07 (m, 1H), 3.78 (q, J = 10.5Hz, 1H), 3.36-3.15 (m,

2H), 2.87-2.45 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.07-1.04 (m, 9H); LCMS: 874.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0330] 步骤2: (1R, 3R)-1-[4-[(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁-3-基)-羟基-甲基]-2,6-二氟-苯基]-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯

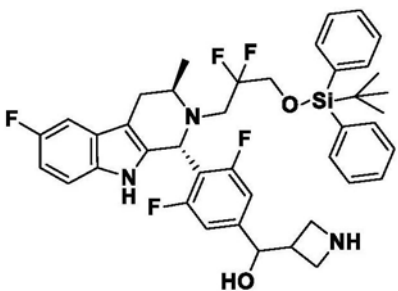
[0331]



[0332] 在-25℃,在氩气下,向(1R, 3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯(2.73g, 3.12mmol)于THF(10.8mL)中的溶液中逐滴添加2.0M异丙基氯化镁/THF(1.87mL, 3.74mmol)。历经约30分钟将混合物温热至-5℃,然后在该温度保持10分钟。将混合物冷却至-20℃且逐滴添加3-甲酰基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(CAS No.: 177947-96-5, 693mg, 3.74mmol)于THF(5.4mL)中的溶液。历经2小时将所得混合物温热至10℃。将混合物冷却至0℃且用饱和氯化铵溶液淬灭。添加EtOAc且将两层分开。有机相用水(x 2)、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且减压浓缩。将粗产物吸附于HMN硅藻土(Isolute®, Biotage)上且通过硅胶快速柱色谱(流动相:环己烷/EtOAc, 梯度0%至30%)纯化,得到标题化合物,其为白色泡沫状物(2.36g, 产率81%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (dd, J=4.6, 9.0Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 4H), 7.45-7.33 (m, 6H), 7.11 (dd, J=2.6, 8.5Hz, 1H), 7.02 (dt, J=2.6, 9.1Hz, 1H), 6.81-6.71 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.74 (dd, J=3.5, 7.0Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.64 (dd, J=4.5, 16.6Hz, 1H), 2.53 (dd, J=10.7, 16.4Hz, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); LCMS: 934.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0333] 步骤3: 氮杂环丁-3-基-[4-[(1R, 3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啉-1-基]-3,5-二氟-苯基]甲醇

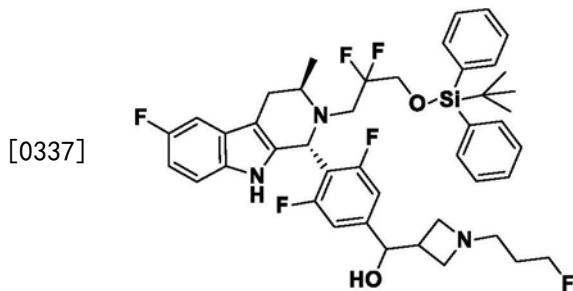
[0334]



[0335] 将浓硫酸(1.94mL, 36.4mmol)逐滴添加至(1R, 3R)-1-[4-[(1-叔丁氧基羰基氮杂

环丁-3-基)-羟基-甲基]-2,6-二氟-苯基]-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯(1.7g, 1.82mmol)于1,4-二噁烷(26mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18小时,用EtOAc稀释,通过小心添加饱和碳酸氢钠溶液碱化,且分开两层。水相进一步用EtOAc(x 3)萃取,合并的有机层依次用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且减压浓缩,得到粗制期望产物,其为无色油状物(1.4g,产率104%);LCMS:734.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0336] 步骤4:[4-[ (1R,3R) -2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啉-1-基]-3,5-二氟-苯基]-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基]甲醇



[0338] 向氮杂环丁-3-基-[4-[ (1R,3R) -2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啉-1-基]-3,5-二氟-苯基]甲醇(1.17g,1.6mmol)和1-氟-3-碘-丙烷(391mg,2.08mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙基胺(1.2mL,7.27mmol)。将反应混合物在室温搅拌24小时。混合物用水(50mL)稀释且用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇,梯度0%至3%)纯化粗产物,得到标题化合物,其为淡黄色泡沫状物(570mg,产率44.8%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.67-7.59(m,4H),7.46-7.34(m,6H),7.17-7.09(m,2H),6.91-6.76(m,3H),5.30(s,1H),4.84-4.79(m,1H),4.54(t,J=5.8Hz,1H),4.39(t,J=5.8Hz,1H),4.04-3.90(m,1H),3.74-3.50(m,2H),3.27-3.14(m,4H),3.08-3.02(m,1H),2.98-2.88(m,1H),2.76(s,1H),2.57-2.48(m,4H),1.78-1.64(m,2H),1.15(d,J=6.5Hz,3H),1.04(s,9H),0.88(s,1H);LCMS:792.1[M-H]<sup>-</sup>。

[0339] 步骤5:114和115

[0340] 在氩气下,向[4-[ (1R,3R) -2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啉-1-基]-3,5-二氟-苯基]-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基]甲醇(565.mg,0.7100mmol)于THF(7.0mL)中的混合物中逐滴添加1.0M四丁基氟化铵于THF中的溶液(1.07mL,1.07mmol)且将所得混合物在室温搅拌18小时。将混合物在盐水和EtOAc之间分配且分开两层。水层进一步用EtOAc萃取,且合并的有机层进一步用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且减压浓缩。先后通过硅胶色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇,梯度0%至8%)和手性HPLC(ChiralPak IC,流动相:7%EtOH/庚烷溶液,0.1%二乙胺,30分钟运行,多次注射)纯化粗产物。得到两种非对映异构体:第一洗脱峰,任意指定为R异构体114(rt=11.5分钟,de>99%),其为白色固体(73mg,产率18.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.44(s,1H),7.17-7.11(m,2H),6.96(d,J=10.3Hz,2H),6.88(dt,J=2.6,9.0Hz,1H),5.27(s,1H),4.92(d,J=4.2Hz,1H),4.53(t,J=6.2Hz,1H),4.41(t,J=5.9Hz,1H),

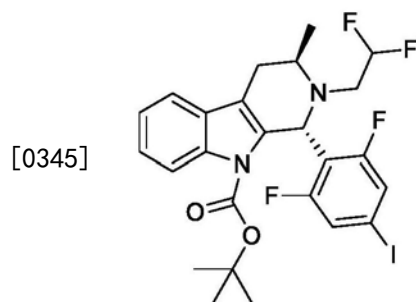
3.77-3.58 (m, 3H), 3.32-3.20 (m, 5H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 3H), 1.19 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS: 556.1 [M+H]<sup>+</sup>; 第二洗脱峰, 任意指定为S异构体115 (rt=13.5分钟, de>99%), 其为白色固体 (63mg, 产率16%)。

[0341] 实施例115 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇115

[0342] 遵循实施例114的操作, 将115任意指定为第二洗脱峰 (rt=13.5分钟, de>99%), 其为白色固体 (63mg, 产率16%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.44 (s, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.96 (d, J=10.3Hz, 2H), 6.88 (dt, J=2.6, 9.0Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.92 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.9Hz, 1H), 3.77-3.58 (m, 3H), 3.32-3.20 (m, 5H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 3H), 1.19 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS: 556.1 [M+H]<sup>+</sup>。

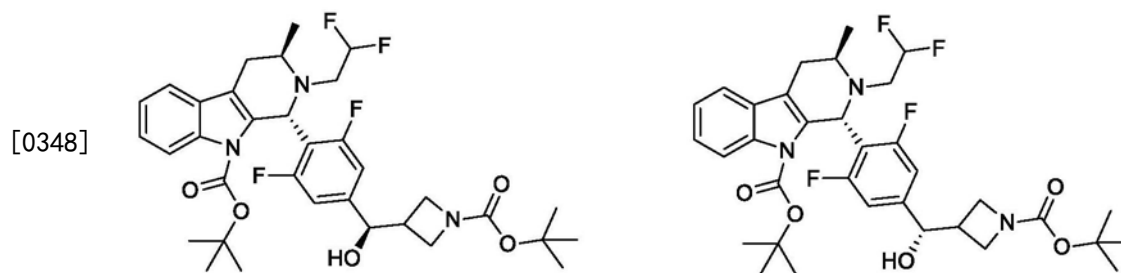
[0343] 实施例121 (R)-(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇121

[0344] 步骤1: (1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯



[0346] 向(1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶 (0.780g, 1.60mmol) 和DMAP (39mg, 0.319mmol) 于THF (8.0mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.56mL, 3.99mmol), 接着添加一缩二碳酸二叔丁酯 (523mg, 2.40mmol, 溶于0.8mL THF)。将混合物在室温搅拌2小时。添加咪唑 (22mg, 0.319mmol)。30分钟后, 反应混合物用iPrOAc稀释。混合物用水 (2x)、饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水稀释, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。用硅胶快速柱色谱 (0-10% iPrOAc/庚烷) 纯化粗产物, 得到标题化合物 (0.845g, 产率90%)。

[0347] 步骤2: (1R,3R)-1-(4-((R)-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-甲酸叔丁酯和(1R,3R)-1-(4-((S)-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-甲酸叔丁酯



[0349] 在-25℃浴中,向(1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯(0.845g,1.44mmol)于THF(3.0mL,52.9mmol)中的溶液中逐滴添加异丙基氯化镁(2.0M于THF中,0.862mL,1.72mmol)。将混合物在约30分钟内温热至-5℃,然后在该温度保持10分钟。将混合物再次冷却至-25℃且逐滴添加3-甲酰基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(0.329g,1.72mmol)于THF(1.44mL)中的溶液。历经2小时将所得混合物温热至10℃。将混合物冷却至0℃且用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭。添加iPrOAc。将内容物用水(2x)、饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),且浓缩。用Isco(0→40%iPrOAc/庚烷)纯化粗产物,得到产物(0.909g,产率98%)。将部分产物(0.782g)进行手性SFC色谱,得到两种具有任意指定立体化学的非对映异构体。非对映异构体1:360mg。非对映异构体2:278mg。

[0350] 步骤3:121

[0351] 在0℃,向来自步骤2的非对映异构体1(0.194g,0.300mmol)于DCM(1.2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.6mL,7.92mmol)。10分钟后,将混合物温热至室温且再搅拌2小时。浓缩反应混合物。向所得残余物中添加乙腈(6.0mL)、碳酸钾(0.322g,2.40mmol)和1-氟-3-碘丙烷(64mg,0.330mmol)。将混合物在室温搅拌1.5天。过滤反应混合物。浓缩滤液,得到粗产物,用硅胶快速柱色谱(0-50%B/A;A:DCM;B:20%2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM)将其纯化,得到标题化合物(25.2mg,产率17%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.65(s,1H),7.41(dd,J=7.6,1.0Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.05-6.92(m,4H),6.04(t,J=4.3Hz,0.25H),5.90(t,J=4.3Hz,0.5H),5.77(d,J=4.3Hz,0.25H),5.54(d,J=4.9Hz,1H),5.25(s,1H),4.59(dd,J=7.7,4.8Hz,1H),4.48(t,J=6.1Hz,1H),4.36(t,J=6.1Hz,1H),3.18(t,J=7.2Hz,1H),3.13-3.01(m,2H),2.97(t,J=6.8Hz,1H),2.89-2.75(m,2H),2.73-2.53(m,3H),2.40(t,J=7.0Hz,2H),1.69-1.52(m,2H),1.10(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS:508.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0352] 实施例122(S)-(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇122

[0353] 遵循实施例121的操作,将122任意指定且自步骤2的非对映异构体2(65mg,产率43%)制备。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.65(s,1H),7.45-7.37(m,1H),7.23-7.17(m,1H),7.05-6.92(m,4H),6.04(t,J=4.2Hz,0.25H),5.90(t,J=4.3Hz,0.5H),5.78-5.75(m,0.25H),5.54(d,J=5.0Hz,1H),5.25(s,1H),4.86(p,J=6.3Hz,0H),4.60(dd,J=7.8,4.9Hz,1H),4.48(t,J=6.1Hz,1H),4.36(t,J=6.1Hz,1H),3.17(t,J=7.1Hz,1H),3.13-3.02(m,2H),2.96(t,J=6.8Hz,1H),2.89-2.75(m,2H),2.73-2.62(m,1H),2.62-2.53(m,2H),2.41(t,J=7.0Hz,2H),1.69-1.53(m,2H),1.10(d,J=6.6Hz,3H)。LCMS:508.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0354] 实施例131 3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇131

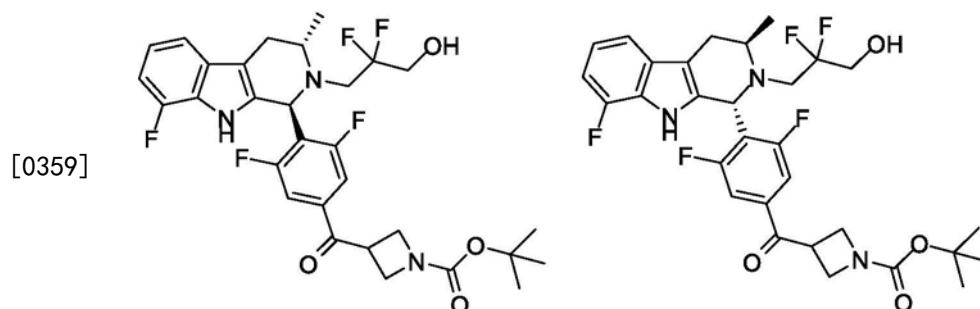
[0355] 遵循实施例132的操作,将131任意指定且自第2次SFC分离(AD,250mm\*30mm,5μm,0.1%NH<sub>4</sub>OH-IPA,30%)中分离得到131,其为固体(47mg,产率12%)。R<sub>t</sub>=4.259min(分析柱:Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D.,3μm)<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ7.23(d,J=7.6Hz,1H),7.02-7.00(m,2H),6.99-6.97(m,1H),6.78-6.74(m,1H),5.37(s,1H),4.95-4.92(m,1H),4.60-4.46(m,2H),4.31-4.05(m,4H),3.80-3.70(m,1H),3.65-3.47(m,2H),3.43-3.32

(m, 2H), 3.23-3.08 (m, 3H), 2.83-2.62 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.16 (d, J=7.6Hz, 3H)。LCMS: 556.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0356] 含有2种其余立体异构体的来自上述步骤的峰经受第3次SFC纯化(C2, 250mm\*30mm, 10μm, 0.1% NH<sub>4</sub>OH-EtOH, CO<sub>2</sub>/EtOH=40%), 得到133(实施例133), 分离出21mg, 产率5%。Rt=5.224min(分析柱:Lux Cellulose-2150×4.6mm I.D., 3μm), 和134(实施例134), 分离出32mg, 产率8%。Rt=5.494min(分析柱:Lux Cellulose-2150×4.6mm I.D., 3μm)。

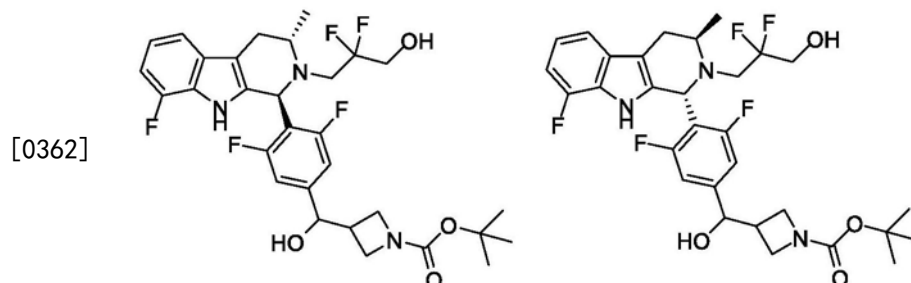
[0357] 实施例132 3-((1S, 3S)-1-(2, 6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-1, 3, 4, 9-四氢-2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基)-2, 2-二氟丙-1-醇132

[0358] 步骤1: 3-(4-((1, 3-反式)-2-(2, 2-二氟-3-羟基丙基)-8-氟-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0360] 向乙酸(1.1mL, 18.86mmol)和3-(3, 5-二氟-4-甲酰基-苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(2.05g, 6.29mmol)于甲苯(20mL)中的溶液中添加2, 2-二氟-3-((1-(7-氟-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)丙-1-醇(1.8g, 6.29mmol)。将混合物在90℃搅拌16小时。反应混合物用水(20mL×3)洗涤, 用EtOAc(50mL×2)萃取, 经无水硫酸钠干燥, 且真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(0-50%EtOAc/石油醚)残余物, 得到标题化合物(2.5g, 产率67%), 其为黄色泡沫状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.08-8.05 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.14-3.95 (m, 5H), 3.82-3.60 (m, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H)。

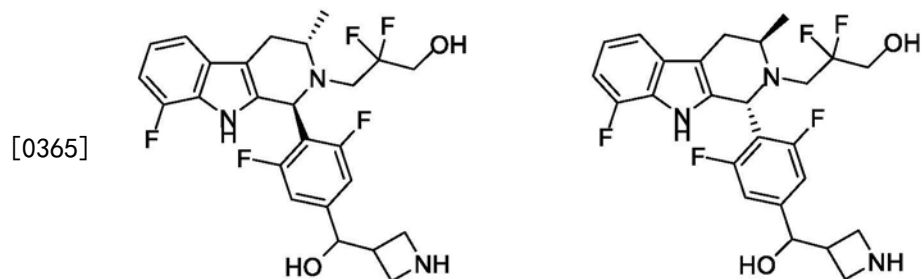
[0361] 步骤2: 3-((4-((1, 3-反式)-2-(2, 2-二氟-3-羟基丙基)-8-氟-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0363] 在15℃, 将硼氢化钠(0.38g, 10.1mmol)缓慢添加至3-(4-((1, 3-反式)-2-(2, 2-二氟-3-羟基丙基)-8-氟-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 3.37mmol)于甲醇(20mL)中的经搅拌溶液中。将所得混合物在15℃搅拌30分钟。向混合物中添加水(20mL)。浓缩混合物, 残余物用EtOAc

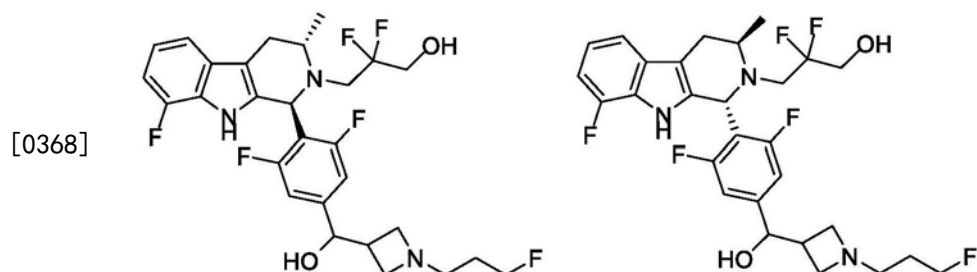
(100mL) 萃取。有机层用盐水 (20mL×3) 洗涤且经无水硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱 (0-50%EtOAc/石油醚) 纯化残余物, 得到标题化合物 (1.9g, 产率95%), 其为白色泡沫状物。LCMS: 596.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0364] 步骤3: 3-((1,3-反式)-1-(4-(氮杂环丁-3-基(羟基)甲基)-2,6-二氟苯基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇



[0366] 在冰浴中, 向3-((4-((1,3-反式)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-8-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1.5g, 2.52mmol) 于1,4-二噁烷 (15mL) 中的溶液中逐滴添加浓硫酸 (13.7mL, 25.18mmol)。将反应混合物在15℃搅拌1小时。向混合物中添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10mL)。混合物用EtOAc (20mL×2) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 且真空浓缩, 得到粗制的标题化合物 (1.2g, 产率96%), 其为黄色泡沫状物, 直接用于下一步骤。LCMS: 496.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0367] 步骤4: 3-((1,3-反式)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇



[0369] 向3-((1,3-反式)-1-(4-(氮杂环丁-3-基(羟基)甲基)-2,6-二氟苯基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇 (1.2g, 2.42mmol)、1-碘-3-氟丙烷 (455.27mg, 2.42mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺 (1.2mL, 7.27mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。混合物用水 (50mL) 稀释, 用EtOAc (20mL×2) 萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。通过反相色谱 (乙腈43-73%/0.05%NH<sub>4</sub>OH水溶液) 纯化所得残余物, 得到黄色浆状物。通过制备型TLC (9%MeOH/DCM) 再纯化所得浆状物, 得到标题化合物 (400mg, 产率30%), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.79 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.90-6.81 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.79-3.57 (m, 3H), 3.42-3.04 (m, 6H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.73-2.54 (m, 4H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS: 556.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0370] 上述来自步骤4的混合物经受第1次SFC纯化 (IC, 250mm×30mm, 10μm, 0.1%NH<sub>4</sub>OH-IPA 40%), 得到任意指定的且为固体的132 (83mg, 产率21%)。R<sub>t</sub>=4.781min (分析柱: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ7.22 (d, J=7.6Hz, 1H),

6.98-6.88 (m, 3H), 6.78-6.73 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.51-4.36 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 3H), 1.90-1.58 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 556.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0371] 将其它三种立体异构体推进至下一步以进一步分离。将含有3种立体异构体的峰进行第2次SFC分离(AD, 250mm\*30mm, 5um, 0.1%NH<sub>4</sub>OH-IPA, 30%), 得到作为固体的131(实施例131)(47mg, 产率12%)。Rt=4.259min(分析柱: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3um)。将其它两种立体异构体推进至下一步以进一步分离。LCMS: 556.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.60-4.46 (m, 2H), 4.31-4.05 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.23-3.08 (m, 3H), 2.83-2.62 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.16 (d, J=7.6Hz, 3H)。

[0372] 实施例133 3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-1, 3, 4, 9-四氢-2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基)-2, 2-二氟丙-1-醇133

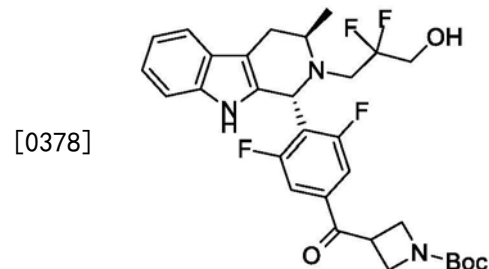
[0373] 遵循实施例132的操作, 进一步分离133且进行任意指定。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.77 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 3.78-3.50 (m, 7H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.77-2.62 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS: 556.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0374] 实施例134 3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-8-氟-3-甲基-1, 3, 4, 9-四氢-2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基)-2, 2-二氟丙-1-醇134

[0375] 遵循实施例132的操作, 进一步分离134且进行任意指定。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 2H), 4.28-4.04 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.26-3.05 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 556.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0376] 实施例135 3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1, 3, 4, 9-四氢-2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基)-2, 2-二氟丙-1-醇135

[0377] 步骤1: 3-(4-((1R, 3R)-2-(2, 2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

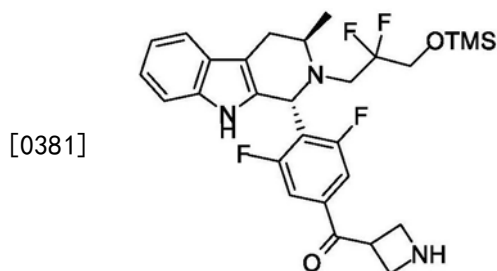


[0379] 向3-(4-((1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2, 2-二氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔



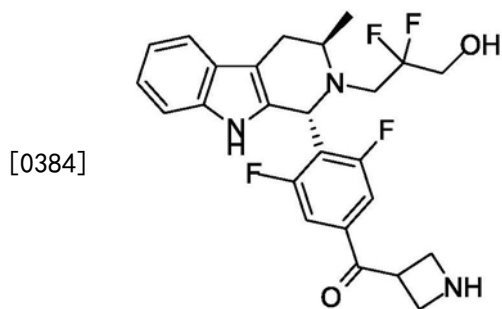
丁酯 (3.5g, 4.3mmol) 于 THF (25mL) 中的溶液中添加四丁基氟化铵/THF (1.0M 于 THF 中, 6.5mL, 6.5mmol)。将反应混合物在 15°C 搅拌 16 小时。反应混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (40mL  $\times$  5) 洗涤。有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶快速柱色谱 (0-30% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到标题化合物 (1.1g, 产率 44%), 其为浅黄色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.54 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.25-4.16 (m, 3H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.81-3.63 (m, 3H), 3.33-3.19 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0380] 步骤2: 氮杂环丁-3-基 (4-((1R, 3R)-2-(2, 2-二氟-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基) 甲酮



[0382] 在 0°C, 在  $\text{N}_2$  下, 向 3-(4-((1R, 3R)-2-(2, 2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基) 甲酮氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 1.91mmol) 和 2, 6-吡啶 (1.1mL, 9.56mmol) 于 DCM (10mL) 中的溶液中缓慢添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯 (1mL, 5.73mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 10 分钟。向反应混合物中添加饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10mL)。然后用 DCM (50mL) 萃取混合物。浓缩有机层, 得到标题化合物 (1.0g, 95%), 其为棕色油状物, 未经纯化即用于下一步骤。

[0383] 步骤3: 氮杂环丁-3-基 (4-((1R, 3R)-2-(2, 2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基) 甲酮

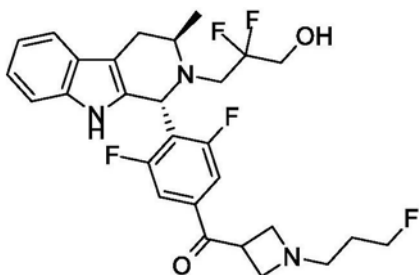


[0385] 向氮杂环丁-3-基 (4-((1R, 3R)-2-(2, 2-二氟-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基) 甲酮 (1.4g, 2.56mmol) 于 THF (10mL) 中的混合物中添加四丁基氟化铵/THF (1.0M 于 THF 中, 3.8mL, 3.8mmol)。将反应混合物在 15°C 搅拌 10 分钟。反应混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 用 1N NaOH 水溶液 (40mL  $\times$  3) 洗涤。有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶快速柱色谱 (0-15% MeOH (1% TEA)/DCM) 纯化, 得到标题化合物 (1g, 产率 82%), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.54 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.90-3.79

(m, 2H), 3.77-3.58 (m, 3H), 3.36-3.21 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0386] 步骤4: 4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮

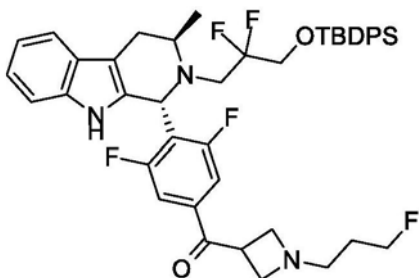
[0387]



[0388] 向氮杂环丁-3-基(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲酮(290mg, 0.61mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.33mL, 1.83mmol)和1-碘-3-氟丙烷(115mg, 0.61mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(20mL×5)洗涤。有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩且通过硅胶快速柱色谱(0-10% MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物(0.25g, 产率79%),其为浅黄色固体。LCMS: 536.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0389] 步骤5: 4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮

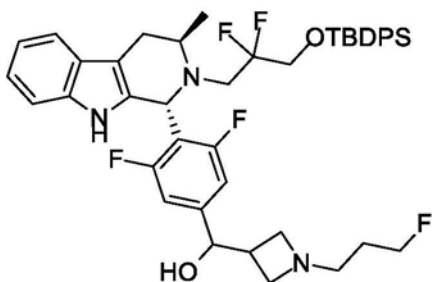
[0390]



[0391] 向(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(250mg, 0.47mmol)和咪唑(95mg, 1.4mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加叔丁基二苯基氯硅烷(153mg, 0.56mmol)。将反应混合物在15℃搅拌2小时。通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化反应混合物,得到标题化合物(260mg, 产率72%),其为浅黄色固体。LCMS: 774.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0392] 步骤6: 4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇

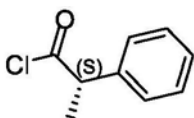
[0393]



[0394] 在0℃,向(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(来自步骤5,0.26g,0.34mmol)于甲醇(4mL)中的溶液中添加硼氢化钠(13mg,0.34mmol)。然后将所得混合物在15℃搅拌1小时。蒸发溶剂,将残余物溶于DCM(50mL)。将有机层用水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且浓缩,得到标题化合物(0.25g,产率96%),其为白色固体,为经纯化即用于下一步骤。LCMS:776.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0395] 步骤7: (S)-2-苯基丙酰氯

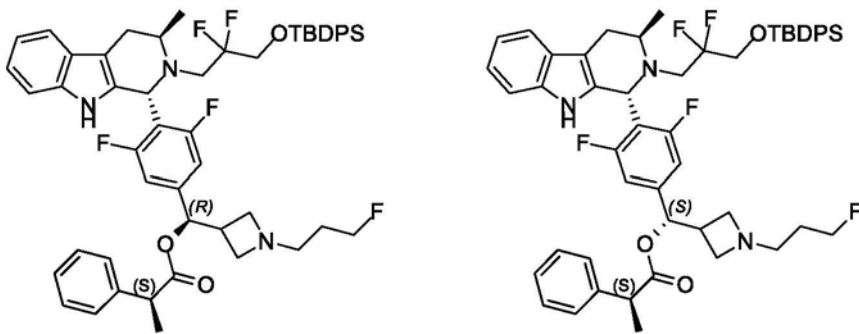
[0396]



[0397] 向(S)-2-苯基丙酸(0.2g,1.33mmol)于二氯甲烷(3mL)中的悬浮液中添加草酰氯(0.25g,2.0mmol)和一滴DMF。将反应混合物在15℃搅拌1小时。浓缩反应混合物,得到标题化合物(0.2g,产率89%),其为黄色油状物。

[0398] 步骤8: (2S)-2-苯基丙酸(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基酯

[0399]



[0400] 向(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(50mg,0.06mmol)和三乙胺(20mg,0.19mmol)于DCM(1mL)中的混合物中添加(S)-2-苯基丙酰氯(17mg,0.1mmol)。将反应混合物在15℃搅拌1小时。通过制备型TLC(5%MeOH/DCM)纯化混合物,得到标题化合物(20mg,产率34%),其为白色固体。通过SFC(C2 250mm\*30mm,10um,0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O,CO<sub>2</sub>/MeOH=45%)进一步分离非对映异构体混合物(0.2g,0.22mmol),得到(S)-2-苯基丙酸(R)-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基酯(100mg,SFC上的第一峰)和(S)-2-苯基丙酸(S)-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四

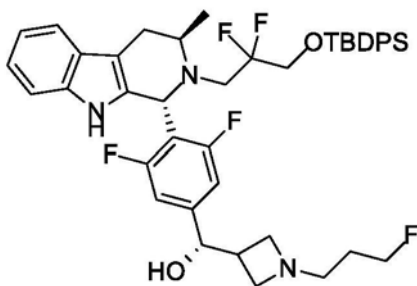
氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基酯(100mg, SFC上的第二峰), 两者均为白色固体。

[0401] (S)-2-苯基丙酸(R)-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基酯,  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 7.71-7.57 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 7H), 7.24-7.12 (m, 5H), 7.10-6.92 (m, 3H), 6.42 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2H), 5.74 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (s, 1H), 4.56-4.35 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.64-3.43 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.99-2.76 (m, 4H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.44 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.12 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.04 (s, 9H)。LCMS: 908.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0402] (S)-2-苯基丙酸(S)-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基酯。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.70-7.60 (m, 4H), 7.51-7.36 (m, 7H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.80 (d,  $J=9.8\text{Hz}$ , 2H), 5.73 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 5.32 (s, 1H), 4.47-4.29 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.29-3.14 (m, 3H), 3.02-2.68 (m, 5H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.44 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.13 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.04 (s, 9H)。LCMS: 908.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0403] 步骤9: (S)-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇

[0404]



[0405] 向(S)-2-苯基丙酸(S)-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基酯(来自步骤8的第二峰, 50mg, 0.06mmol)于THF(0.5mL)、水(0.5mL)和甲醇(0.5mL)中的混合物中添加氢氧化锂(7mg, 0.28mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。浓缩反应混合物且用EtOAc(20mL)稀释,用水(10mL×3)洗涤。浓缩有机层,得到标题化合物(40mg, 产率94%),其为黄色油状物,未经纯化直接用于下一步骤。LCMS: 776.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0406] 步骤10:135

[0407] 向(S)-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇(140mg, 0.18mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(1.0M于THF中, 0.3mL, 0.3mmol)。将反应混合物在15℃搅拌6小时。反应混合物用EtOAc(40mL)稀释,用1N NaOH水溶液(10mL×5)洗涤。有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,浓缩且通过制备型TLC(10%

MeOH/DCM) 纯化, 得到135 (55mg, 产率57%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 4H), 5.31 (s, 1H), 4.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.54-4.35 (m, 2H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.54-3.36 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 5H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.81-2.55 (m, 5H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 538.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0408] 实施例136 3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1, 3, 4, 9-四氢-2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基)-2, 2-二氟丙-1-醇136

[0409] 遵循实施例135的操作, 遵循实施例135的步骤9和步骤10中概述的操作, 自(S)-2-苯基丙酸(R)-(4-((1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2, 2-二氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基酯(步骤8的第一峰)进一步分离136且进行任意指定。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ7.41 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 4H), 5.31 (s, 1H), 4.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 5H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.81-2.55 (m, 5H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS: 538.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0410] 实施例137 (R)-3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1, 3, 4, 9-四氢-2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基)-2-氟丙-1-醇137

[0411] 遵循实施例139的操作, 自(4-((1R, 3R)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(步骤3的产物, SFC上的第一峰)合成137。通过手性SFC (C2, 250mm\*30mm, 10um 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>/MeOH=40%) 分离化合物137和138。化合物137是任意指定的(85mg, 产率42%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ7.41 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 4.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.67-4.41 (m, 3H), 3.80-3.50 (m, 6H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 5H), 2.71-2.52 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS: 520.3[M+H]<sup>+</sup>。

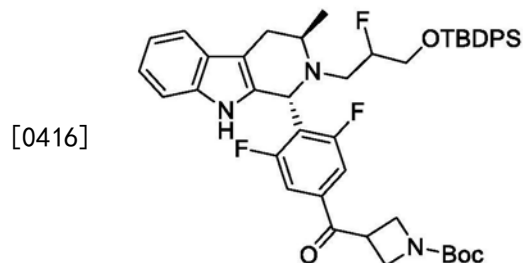
[0412] 实施例138 (R)-3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1, 3, 4, 9-四氢-2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基)-2-氟丙-1-醇138

[0413] 遵循实施例139的操作, 自(4-((1R, 3R)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(步骤3的产物, SFC上的第一峰)合成137。通过手性SFC (C2, 250mm\*30mm, 10um 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>/MeOH=40%) 分离化合物137和138。化合物137是任意指定的, 其为固体(94mg, 产率47%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.65-4.36 (m, 3H), 3.66-3.49 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.08-2.90 (m, 3H), 2.80-2.50 (m, 5H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS: 520.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0414] 实施例139 (S)-3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-

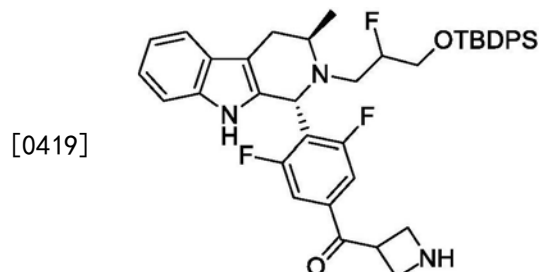
基) (羟基) 甲基) 苯基) -3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟丙-1-醇139

[0415] 步骤1:3-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0417] 将AcOH(1.24mL,21.61mmol)、3-(3,5-二氟-4-甲酰基-苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(2.34g,7.2mmol)和3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2-氟-N-[(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]丙-1-胺(3.52g,7.2mmol)于甲苯(60mL)中的混合物在90℃搅拌16小时。浓缩反应混合物至干,然后通过硅胶快速柱色谱(0-15%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(5.6g,产率97%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.65-7.50(m,4H),7.49-7.28(m,8H),7.27-7.05(m,4H),5.35(s,1H),4.75-4.40(m,1H),4.25-4.03(m,4H),4.00-3.50(m,4H),3.50-2.80(m,2H),2.75-2.50(m,2H),1.44(s,9H),1.18-1.12(m,3H),1.05-1.00(m,9H)。

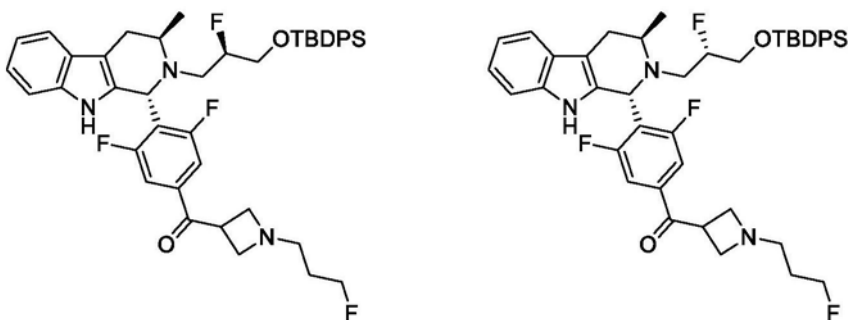
[0418] 步骤2:氮杂环丁-3-基(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲酮



[0420] 在0℃,在N<sub>2</sub>下,向3-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(4.6g,5.78mmol)和2,6-卢剔啶(3.37mL,28.89mmol)于DCM(50mL)中的溶液中缓慢添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(3.14mL,17.34mmol)。将混合物在0℃搅拌1分钟。向反应混合物中添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)。然后用DCM(100mL)萃取混合物。浓缩有机层且通过硅胶快速色谱(0-5%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物(4.1g),其为黄色固体。LCMS:718.3[M+Na]<sup>+</sup>。

[0421] 步骤3:4-((1R,3R)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮和4-((1R,3R)-2-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮

[0422]



[0423] 向N,N-二异丙基乙基胺 (3.07mL, 17.24mmol) 和氮杂环丁-3-基 (4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基) 甲酮 (4.0g, 5.75mmol) 于DMF (40mL) 中的溶液中添加1-碘-3-氟丙烷 (1.08g, 5.75mmol)。将反应混合物在15°C在N<sub>2</sub>下搅拌16小时。反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释,用盐水 (30mL×5) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱 (0-5%MeOH/DCM) 纯化残余物,得到标题化合物 (2.8g, 产率64%), 其为黄色固体。

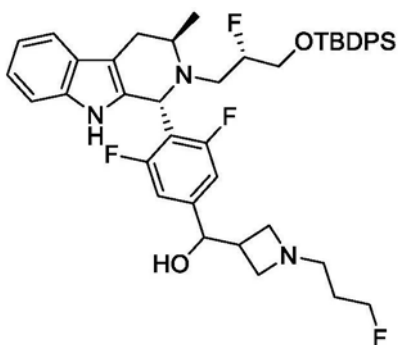
[0424] 该混合物 (900mg, 1.19mmol) 经SFC分离 (AD, 250mm×30mm, 5μm超临界CO<sub>2</sub>/EtOH (0.1%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), CO<sub>2</sub>/MeOH=40%), 得到两种具有任意指定立体化学的非对映异构体:

[0425] (4-((1R,3R)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基) (1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基) 甲酮, 其为白色固体 (300mg, 产率33%, SFC上的第一峰)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ7.60-7.51 (m, 4H), 7.45-7.09 (m, 13H), 5.24 (s, 1H), 4.73-4.34 (m, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.79-3.47 (m, 5H), 3.34-3.21 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.75-2.48 (m, 4H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.06-0.90 (m, 9H)。LCMS: 756.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0426] (4-((1R,3R)-2-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基) (1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基) 甲酮, 其为白色固体 (260mg, 产率29%, SFC上的第二峰)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ7.60-7.51 (m, 4H), 7.45-7.09 (m, 13H), 5.24 (s, 1H), 4.33-4.34 (m, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.79-3.47 (m, 5H), 3.34-3.21 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。LCMS: 756.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0427] 步骤4: (4-((1R,3R)-2-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基) (1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基) 甲醇

[0428]



[0429] 在15°C, 将NaBH<sub>4</sub> (32mg, 0.83mmol) 缓慢添加至 (4-((1R,3R)-2-((S)-3-((叔丁基

二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(来自步骤3,SFC上的第二峰,210mg,0.28mmol)于甲醇(10mL)中的经搅拌溶液中。将所得混合物在15℃搅拌2小时。向混合物中添加水(5mL)。浓缩混合物,残余物用EtOAc(50mL)萃取,用盐水(20mL×3)洗涤。有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩,得到标题化合物(210mg,产率99%),其为黄色油状物。产物未经进一步纯化继续进行下一步骤。

[0430] 步骤5:139

[0431] 向(4-((1R,3R)-2-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇(来自步骤5,260mg,0.34mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加TBAF(1.0M于THF中,0.69mL,0.69mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。向混合物中添加水(50mL)且用EtOAc(50mL×2)萃取混合物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-8%MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(260mg),其为浅黄色固体。混合物(150mg,0.29mmol)经SFC分离(C<sub>2</sub>,250mm×30mm,10μm0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O,CO<sub>2</sub>/MeOH=40%),得到两种非对映异构体。139的立体化学是任意指定的,其为固体(56.2mg,产率38%,SFC上的第一峰)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),7.05-6.90(m,4H),5.32(s,1H),4.72(d,J=6.8Hz,1H),4.51-4.38(m,3H),3.72-3.61(m,2H),3.54-3.25(m,5H),3.21-2.91(m,3H),2.84-2.73(m,1H),2.72-2.57(m,4H),1.84-1.68(m,2H),1.16(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:520.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0432] 实施例140 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2-氟丙-1-醇140

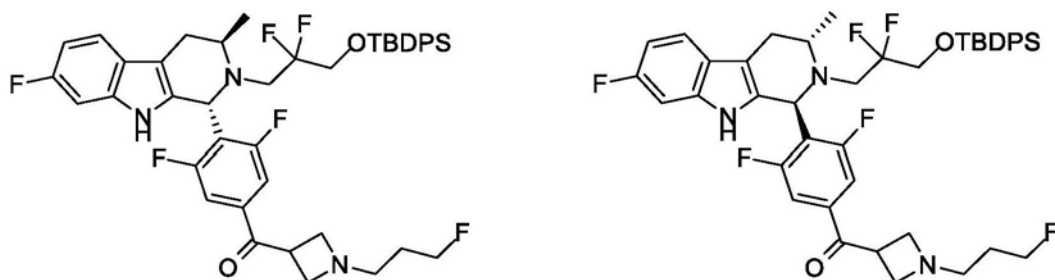
[0433] 遵循实施例139的操作,进一步分离140且进行任意指定,其为固体(50.7mg,产率34%,SFC上的第二峰)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),7.05-6.88(m,4H),5.31(s,1H),4.69(d,J=7.6Hz,1H),4.53-4.29(m,3H),3.71-3.60(m,2H),3.52-3.49(m,1H),3.42-3.36(m,1H),3.28-3.18(m,3H),3.10-2.89(m,3H),2.77-2.55(m,5H),1.76-1.64(m,2H),1.16(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:520.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0434] 实施例141 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-7-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇141

[0435] 步骤1: (4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮和(4-((1S,3S)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮



[0436]



[0437] 实施例131-134 (步骤1-3) 所述的方法, 自3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟-N-(1-(6-氟-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)丙-1-胺制备外消旋混合物。通过手性SFC (AD, 250mm\*30mm, 5 $\mu$ m, 超临界CO<sub>2</sub>/EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 40%) 分离混合物 (0.8g, 1.01mmol), 得到两种对映异构体:

[0438] (4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮 (360mg, 45%), 其为白色固体 (SFC上的第一峰)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.64-7.56 (m, 4H), 7.45-7.33 (m, 8H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.59-4.31 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.35-3.24 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.89-2.67 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 9H)。

[0439] 和(4-((1S,3S)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮 (300mg, 38%), 其为白色固体 (SFC上的第二峰)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.64-7.56 (m, 4H), 7.45-7.33 (m, 8H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.59-4.31 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.35-3.24 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.89-2.67 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 9H)。

[0440] 步骤2: 遵循实施例139 (步骤4-5) 所述的操作, 自(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮 (步骤1中SFC上的第一峰) 制备141和142。

[0441] 141: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.39-7.33 (m, 1H), 6.93 (d, J=10.0Hz, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.81-6.70 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.69 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 3H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 556.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0442] 实施例142 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)苯基)-7-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇142

[0443] 遵循实施例139的操作, 进一步分离142且进行任意指定。142: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.38-7.34 (m, 1H), 6.93 (d, J=10.0Hz, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.52-4.36 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.63-3.55 (m,

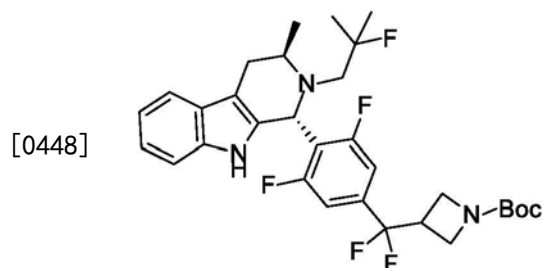
1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 556.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0444] 实施例145 3-((1R,3R)-1-(4-(氨基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇145

[0445] 遵循实施例135的操作,在50℃,向(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(来自实施例135的步骤4,100mg,0.19mmol)于MeOH/氨水(40mL)中的溶液中添加HOAc(0.05mL,0.93mmol)。将反应混合物搅拌30分钟且向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(197mg,0.93mmol)。将反应混合物在50℃搅拌16小时。真空浓缩反应混合物至干。通过反相色谱(乙腈40-70%/0.05%NH<sub>4</sub>OH水溶液)纯化得到的残余物,得到145(8mg,产率8%),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.45-7.40 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.04-6.92 (m, 4H), 5.31 (s, 1H), 4.52-4.34 (m, 2H), 3.92 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.79-2.54 (m, 5H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS: 537.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0446] 实施例146 (1R,3R)-1-(4-(二氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶146

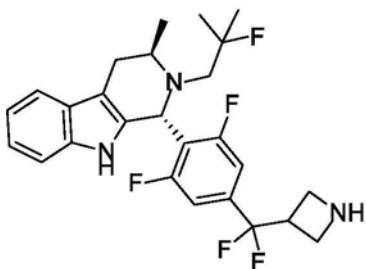
[0447] 步骤1: 3-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)二氟甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0449] 在0℃,向3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.63mmol)于二氯甲烷(4.0mL)中的混合物中添加二乙基氨基三氟化硫(0.42mL,3.15mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)淬灭。混合物用DCM(10mL×3)萃取,合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩且通过制备型TLC(25%EtOAc/石油醚)纯化,得到标题化合物(150mg,产率41%),其为黄色固体。LCMS: 578.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.10-3.88 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.20 (m, 9H)。

[0450] 步骤2: (1R,3R)-1-(4-(氮杂环丁-3-基二氟甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0451]



[0452] 在10℃,向3-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)二氟甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.26mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加硫酸(0.14mL,2.6mmol)。将反应混合物在10℃搅拌0.5小时。将溶液倾入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)中。混合物用EtOAc(10mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩,得到标题化合物(120mg,产率97%),其为黄色固体。粗化合物直接用于下一步骤。LCMS:478.0[M+H]<sup>+</sup>。

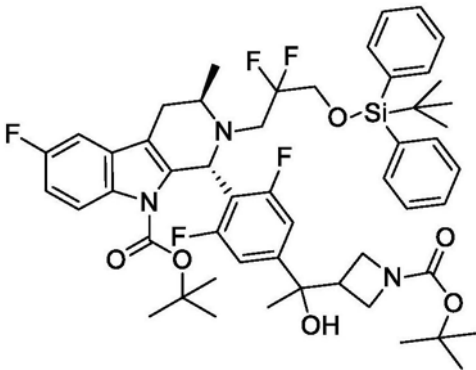
[0453] 步骤3:146

[0454] 向(1R,3R)-1-(4-(氮杂环丁-3-基二氟甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(120mg,0.25mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(64mg,0.5mmol)于DMF(1.5mL)中的混合物中添加1-碘-3-氟丙烷(47mg,0.25mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,用盐水(10mL×4)洗涤。有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,得到粗产物。通过制备型TLC(50%EtOAc/DCM)纯化,得到60mg产物,其通过制备型HPLC(乙腈32-62%/0.1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液)进一步纯化,得到146(12mg,产率8.9%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.42-7.38(m,1H),7.22-6.84(m,5H),5.31(s,1H),4.55-4.25(m,2H),3.65-3.60(m,1H),3.43-3.38(m,2H),3.26-3.20(m,3H),3.08-2.82(m,2H),2.70-2.50(m,3H),2.47-2.26(m,1H),1.83-1.61(m,2H),1.23-1.04(m,9H)。LCMS:538.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0455] 实施例147 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇147

[0456] 步骤1:(1R,3R)-1-[4-[1-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁-3-基)-1-羟基-乙基]-2,6-二氟-苯基]-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯

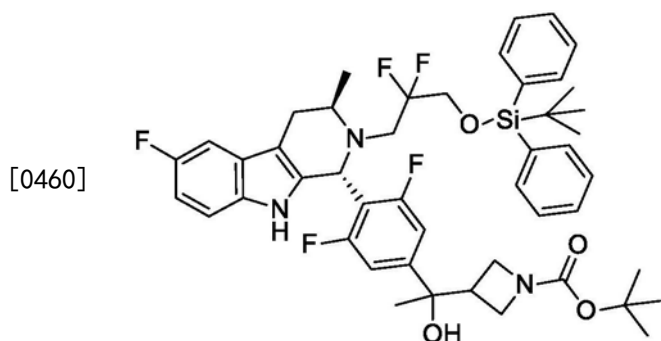
[0457]



[0458] 在-40℃,在氩气下,历经5分钟,向(1R,3R)-1-[4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁-3-carbonyl)-2,6-二氟-苯基]-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-

氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯(265mg, 0.280mmol)于THF(6mL)中的溶液中添加3M甲基氯化镁于THF中的溶液(379uL, 1.14mmol)。历经1小时将所得混合物温热至0℃。通过小心添加饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物,然后用EtOAc萃取。有机层依次用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩。将粗产物吸附于HMN硅藻土(Isolute®, Biotage)上且通过硅胶色谱(流动相:二氯甲烷/乙酸乙酯,梯度0%至10%)纯化,得到标题化合物(234mg, 产率87%),其为淡黄色泡沫状物。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16-8.11(m, 1H), 7.67(d, J=7.0Hz, 4H), 7.45-7.32(m, 6H), 7.11(dd, J=2.7, 8.7Hz, 1H), 7.02(dt, J=2.7, 9.3Hz, 1H), 6.85-6.77(m, 2H), 5.77(s, 1H), 4.23-4.14(m, 1H), 3.95(d, J=7.0Hz, 2H), 3.85-3.76(m, 1H), 3.69-3.58(m, 2H), 3.34-3.22(m, 2H), 2.89-2.77(m, 2H), 2.67-2.48(m, 2H), 1.91(d, J=6.2Hz, 1H), 1.45-1.42(m, 12H), 1.31(s, 9H), 1.20(d, J=6.5Hz, 3H), 1.06(s, 9H)。LCMS: 948.8[M+H]<sup>+</sup>。

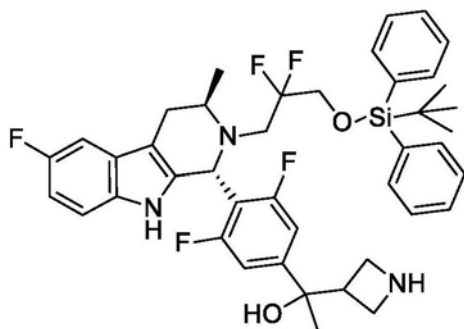
[0459] 步骤2: 3-[1-[4-[(1R, 3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啉-1-基]-3,5-二氟-苯基]-1-羟基-乙基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0461] 在氩气下,将(1R, 3R)-1-[4-[1-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁-3-基)-1-羟基-乙基]-2,6-二氟-苯基]-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯(262mg, 0.280mmol)于三氟乙醇(8.0mL)和乙腈(2.6mL)中的溶液在微波辐照下于135℃加热1小时。将反应混合物冷却至室温,真空除去溶剂且在高真空下干燥,得到标题化合物,其为白色泡沫状物(221mg, 产率94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67-7.59(m, 4H), 7.45-7.33(m, 6H), 7.17-7.10(m, 2H), 6.90-6.80(m, 2H), 5.30(s, 1H), 4.04-3.90(m, 4H), 3.69-3.54(m, 4H), 3.35-3.22(m, 2H), 2.91(dd, J=4.7, 15.4Hz, 1H), 2.82-2.71(m, 2H), 2.55(dd, J=4.7, 14.9Hz, 1H), 2.28(br. s, 1H), 1.41(s, 12H), 1.16(d, J=6.5Hz, 3H), 1.06-1.04(s, 9H)。LCMS: 849.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0462] 步骤3: 1-(氮杂环丁-3-基)-1-[4-[1-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁-3-基)-1-羟基-乙基]-2,6-二氟-苯基]-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啉-1-基]-3,5-二氟-苯基乙醇

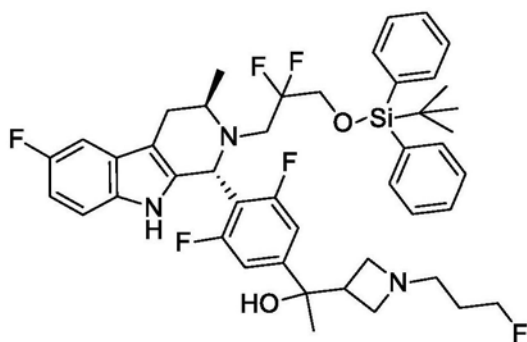
[0463]



[0464] 在氩气下,在0℃,将三氟乙酸(462.2uL,6mmol)逐滴添加至3-[1-[4-[(1R,3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-3,5-二氟-苯基]-1-羟基-乙基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(204mg,0.24mmol)于DCM(950uL)中的溶液中。将混合物在0℃搅拌40分钟,然后用EtOAc稀释,通过小心添加饱和碳酸氢钠溶液碱化,分离所得层。水相进一步用EtOAc(x 3)萃取,合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且减压浓缩,得到标题化合物,其为无色油状物(185mg,产率100%)。LCMS:748.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0465] 步骤4:1-[4-[(1R,3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-3,5-二氟-苯基]-1-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基]乙醇

[0466]



[0467] 遵循实施例1和2步骤4的制备概述的操作,自1-(氮杂环丁-3-基)-1-[4-[(1R,3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-3,5-二氟-苯基]乙醇(185mg,0.25mmol)和1-氟-3-碘-丙烷(25.5uL,0.27mmol)制备标题化合物。通过硅胶色谱(流动相:二氯甲烷/2N氨水/甲醇,梯度0%至7%)纯化粗产物,得到标题化合物,其为淡黄色泡沫状物(130mg,产率65%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.67-7.60(m,4H),7.45-7.35(m,6H),7.17-7.10(m,2H),6.91-6.83(m,3H),5.30(s,1H),4.80(br.s.,1H),4.52-4.48(m,1H),4.41-4.36(m,1H),4.04-3.94(m,1H),3.67-3.53(m,2H),3.44-3.38(m,1H),3.33-3.13(m,2H),2.96-2.71(m,5H),2.57-2.44(m,4H),1.75-1.60(m,2H),1.38(s,3H),1.16(d,J=6.9Hz,3H),1.05(s,9H)。LCMS:808.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0468] 步骤5:遵循实施例114,步骤5的制备的操作,自1-[4-[(1R,3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-3,5-二氟-苯基]-1-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基]乙醇(117mg,0.14mmol)和四丁基氟化铵(1.0M于THF中的溶液,159.29uL,0.16mmol)制备化合物147和148。通过硅胶色谱

(流动相:二氯甲烷/2N氨水/甲醇,梯度0%至5%)然后通过手性HPLC(ChiralPak IC,流动相:7%EtOH/庚烷,0.1%二乙胺,16分钟运行,多次注射)纯化粗产物。合并合适的级分且蒸发,得到两种非对映异构体,其立体化学是任意指定的。

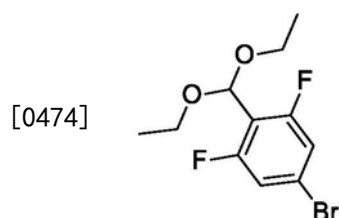
[0469] 分离出第一产物147( $rt=10.1$ 分钟, $de>99\%$ ),其为白色固体(27mg,产率33%)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.50(s,1H),7.17-7.12(m,2H),7.03(d, $J=10.5$ Hz,2H),6.88(dt, $J=2.3,9.0$ Hz,1H),5.26(s,1H),4.51(t, $J=5.9$ Hz,1H),4.40(t, $J=5.9$ Hz,1H),3.76-3.55(m,3H),3.48-3.43(m,1H),3.27-3.17(m,3H),3.09-3.02(m,1H),2.97-2.93(m,3H),2.66-2.58(m,2H),2.52(t, $J=7.4$ Hz,2H),1.78-1.63(m,2H),1.44(s,3H),1.32-1.24(m,1H),1.19(d, $J=6.6$ Hz,3H)。LCMS:570.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0470] 实施例148 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇148

[0471] 遵循实施例147的操作,分离出第二产物148, $rt=10.8$ 分钟, $de>95\%$ ),其为白色固体(27mg,产率33%)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.50(s,1H),7.17-7.12(m,2H),7.03(d, $J=10.5$ Hz,2H),6.88(dt, $J=2.3,9.0$ Hz,1H),5.26(s,1H),4.51(t, $J=5.9$ Hz,1H),4.40(t, $J=5.9$ Hz,1H),3.76-3.55(m,3H),3.48-3.43(m,1H),3.27-3.17(m,3H),3.09-3.02(m,1H),2.97-2.93(m,3H),2.66-2.58(m,2H),2.52(t, $J=7.4$ Hz,2H),1.78-1.63(m,2H),1.44(s,3H),1.32-1.24(m,1H),1.19(d, $J=6.6$ Hz,3H)。LCMS:570.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0472] 实施例149 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇149

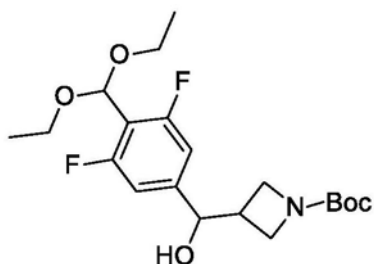
[0473] 步骤1:5-溴-2-(二乙氧基甲基)-1,3-二氟-苯



[0475] 将4-溴-2,6-二氟-苯甲醛(CAS no:1160573-10-3,5.0g,22.62mmol)于乙醇(44mL)中的悬浮液用原甲酸三乙酯(5.64mL,33.94mmol)和氯化铵(60.51mg,1.13mmol)处理,将所得混合物在氮气下加热至50℃,保持18小时。将反应混合物冷却至室温,真空浓缩,残余物用乙醚稀释。通过Celite®塞过滤除去残留的固体,蒸发滤液,得到油状物。通过硅胶快速柱色谱(0-20%EtOAc/环己烷)纯化该油状物,得到标题化合物(6.87g,产率100%),其为无色油状物。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.10-7.07(m,2H),5.68(s,1H),3.80-3.71(m,2H),3.64-3.51(m,2H),1.25(t, $J=6.9$ Hz,6H)。

[0476] 步骤2:3-[(4-二乙氧基甲基-3,5-二氟-苯基)-羟基-甲基]-氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

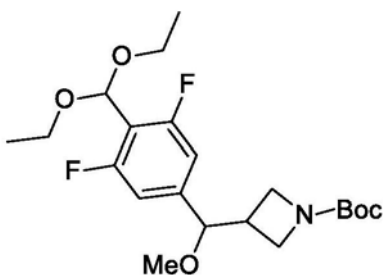
[0477]



[0478] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ ，向5-溴-2-(二乙氧基甲基)-1,3-二氟-苯(1.59g, 5.4mmol)于THF(21mL)溶液中逐滴添加BuLi(2.5M于己烷中, 2.38mL, 5.94mmol)。将所得亮粉红色溶液搅拌1小时，然后添加TMEDA(0.81mL, 5.4mmol)，接着添加3-甲酰基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 5.4mmol)。将所得溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$ 搅拌3小时，然后用饱和氯化铵水溶液淬灭且用EtOAc稀释。将混合物温热至室温且分开两相。有机相用盐水洗涤，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且真空浓缩，得到油状物。通过硅胶快速柱色谱(0-50%EtOAc/环己烷)纯化该油状物，得到标题化合物(0.94g, 产率43%)，其为无色胶状物。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.92-6.87(m, 2H), 5.72(s, 1H), 4.77(dd,  $J=3.7, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.97-3.92(m, 2H), 3.88-3.67(m, 5H), 3.61-3.52(m, 2H), 2.82-2.70(m, 1H), 2.21-2.11(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.25(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H)。LCMS: 440.4[M-H] $^-$ 。

[0479] 步骤3: 3-[(4-二乙氧基甲基-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-甲基]-氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

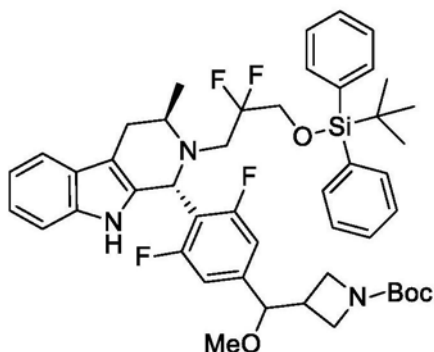
[0480]



[0481] 在氮气氛下，将3-[[4-(二乙氧基甲基)-3,5-二氟-苯基]-羟基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(600mg, 1.49mmol)溶于DMF(5mL)。按单份添加NaH(60%于油中的分散物, 43.05mg, 1.79mmol)且将混合物搅拌3分钟。添加碘甲烷(0.11mL, 1.79mmol)且将混合物在室温搅拌16小时。将混合物倒入水(7mL)中且萃取至EtOAc(7mL)中。有机层用水(x2)和盐水洗涤，且将水相用EtOAc反萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥，过滤且浓缩，得到黄色油状物。通过硅胶快速柱色谱(0-50%EtOAc/环己烷)纯化该油状物，得到标题化合物(500mg, 产率81%)，其为无色胶状物。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.85-6.82(m, 2H), 5.72(s, 1H), 4.15(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , d), 3.97-3.87(m, 2H), 3.82-3.74(m, 3H), 3.62-3.55(m, 3H), 3.25-3.24(m, 3H), 2.72-2.61(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.26(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H)。LCMS: 438.3[M+Na] $^+$ 。

[0482] 步骤4: 3-[(4-{(1R,3R)-2-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-2,2-二氟-丙基]-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉-1-基]-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-甲基]-氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

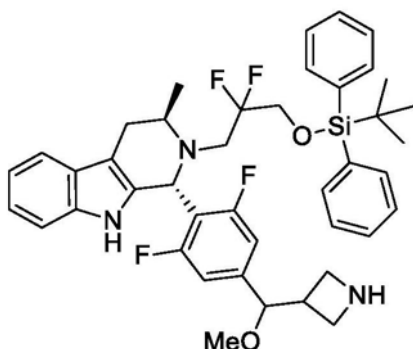
[0483]



[0484] 遵循实施例101步骤4的操作,3-[4-(2-乙氧基甲基-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-甲基]-氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯和[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-2,2-二氟-丙基]-[(R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺的混合物反应,得到标题化合物,其为透明玻璃样残余物(511mg,产率51%)。LCMS:868.6[M-H]<sup>-</sup>。

[0485] 步骤5:(1R,3R)-1-[4-(氮杂环丁-3-基-甲氧基-甲基)-2,6-二氟-苯基]-2-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-2,2-二氟-丙基]-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

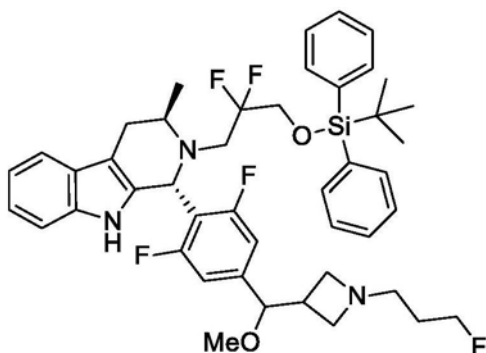
[0486]



[0487] 遵循实施例101步骤4的操作,使用三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯,将3-[4-{(1R,3R)-2-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-2,2-二氟-丙基]-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基}-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-甲基]-氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯转化成(1R,3R)-1-[4-(氮杂环丁-3-基-甲氧基-甲基)-2,6-二氟-苯基]-2-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-2,2-二氟-丙基]-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉,得到标题化合物,其为透明胶状物(190mg,产率48%)。LCMS:730.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0488] 步骤6:(1R,3R)-2-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-(2,6-二氟-4-[[1-(3-氟-丙基)-氮杂环丁-3-基]-甲氧基-甲基]-苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

[0489]



[0490] 遵循实施例104步骤5的操作,用1-碘-3-氟丙烷将(1R,3R)-1-[4-(氮杂环丁-3-



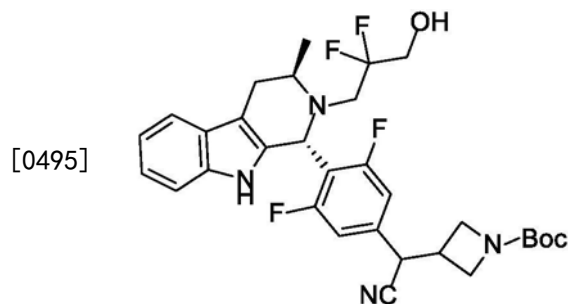
基-甲氧基-甲基)-2,6-二氟-苯基]-2-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-2,2-二氟-丙基]-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉烷基化,得到标题化合物,其为透明玻璃状物(150mg,产率70%)。LCMS:790.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0491] 步骤7:149

[0492] 根据实施例104和105步骤6的操作,用TBAF将(1R,3R)-2-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-(2,6-二氟-4-[[1-(3-氟-丙基)-氮杂环丁-3-基]-甲氧基-甲基]-苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉脱保护。通过硅胶快速柱色谱(0-10% 2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM)纯化粗物质,得到149,其为透明玻璃状膜(76mg,产率72%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.50 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 5.30-5.30 (m, 1H), 5.29-5.29 (m, 1H), 4.53-4.49 (1H, m), 4.42-4.37 (1H, m), 4.24-4.20 (1H, m), 3.75-3.57 (m, 4H), 3.27-3.14 (m, 9H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 3H), 1.21-1.17 (m, 3H)。LCMS:552.4[M+H]<sup>+</sup>

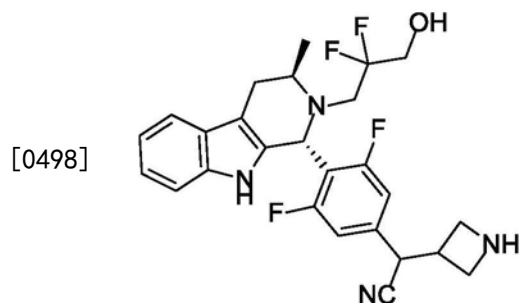
[0493] 实施例150 2-(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-2-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)乙腈150

[0494] 步骤1:3-(氰基(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0496] 在10℃,向叔丁醇钾(1.46g,13.03mmol)于二甲基亚砜(30mL)中的溶液中逐滴添加对甲基苯磺酰甲基异脒(1.27g,6.52mmol),然后添加MeOH(3mL)。将混合物在10℃搅拌15分钟。向反应混合物中添加(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(来自实施例135的步骤1,1.5g,2.61mmol)且将混合物在10℃搅拌1小时。将反应混合倒入冰-水(100mL)中且用EtOAc(100mL×2)萃取混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。通过硅胶色谱(0-25%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(300mg,产率20%),其为黄色固体。LCMS:609.1[M+Na]<sup>+</sup>

[0497] 步骤2:2-(氮杂环丁-3-基)-2-(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)乙腈



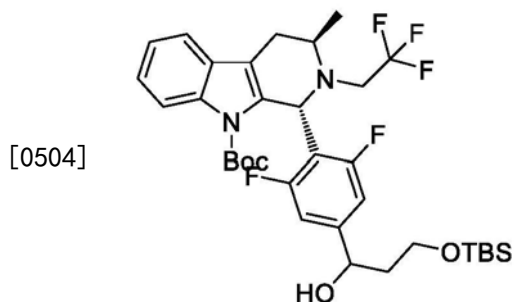
[0499] 在冰浴中,向3-(氰基(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.51mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中逐滴添加硫酸(2.7mL,5.11mmol)。将反应混合物在25℃搅拌1小时。向混合物中添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)且用EtOAc(50mL×2)萃取混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩,得到粗制标题化合物(300mg,产率100%),其为黄色固体。该产物未经纯化继续进行下一步骤。

[0500] 步骤3:150

[0501] 向2-(氮杂环丁-3-基)-2-(4-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)乙腈(248mg,0.51mmol)、1-碘-3-氟丙烷(96mg,0.51mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.27mL,1.53mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物用水(100mL)洗涤,用EtOAc(100mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过反相色谱(乙腈46-76%/0.05%NH<sub>4</sub>OH水溶液)纯化所得残余物,得到150(96mg,产率34%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.54(d,J=7.2Hz,1H),7.48(s,1H),7.25(s,1H),7.20-7.10(m,2H),6.90(d,J=9.6Hz,2H),5.32(s,1H),4.57-4.39(m,2H),4.05-4.04(m,1H),3.80-3.63(m,3H),3.44(t,J=7.2Hz,1H),3.36-2.98(m,6H),2.95-2.80(m,2H),2.70-2.60(m,1H),2.59(t,J=6.8Hz,2H),1.80-1.60(m,2H),1.21(d,J=6.0Hz,3H)。LCMS:547.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0502] 实施例151(R)-1-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-3-(3-(氟甲基)氮杂环丁-1-基)丙-1-醇151

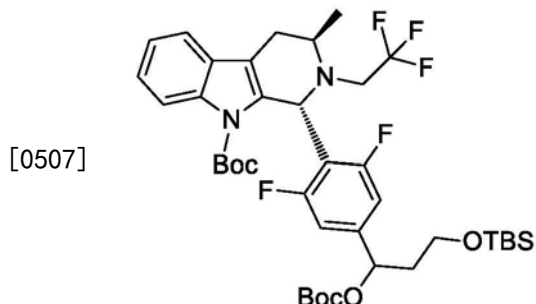
[0503] 步骤1:(1R,3R)-1-(4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯



[0505] 在-78℃,向(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-碘-苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯(2.46g,4.05mmol)于THF(12mL)中的溶液中逐滴添加正丁基锂(1.6mol/L于己烷中,4.1mL)。将混合物在-78℃搅拌30分钟。然后逐滴添加3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-丙醛(1.19g,6.08mmol)。历经2小时将所得混合物温热至10℃。然后将混合物冷却至0℃,用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭,用iPrOAc(x 2)萃取。将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(0-30% iPrOAc/庚烷)纯化粗产物,得到标题化合物(1.5g,产率55%),其为白色泡沫状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.32-7.95(m,1H),7.42-7.31(m,1H),7.27-7.12(m,2H),6.75(d,J=11.0Hz,2H),5.78-5.50(m,1H),4.86-4.78(m,1H),4.02-3.93(m,1H),3.81-3.71(m,2H),3.29-3.17(m,1H),3.17-3.05(m,1H),3.02-2.88(m,1H),2.73-2.59(m,1H),2.52-2.39(m,1H),1.91-1.70(m,2H),1.31(d,J

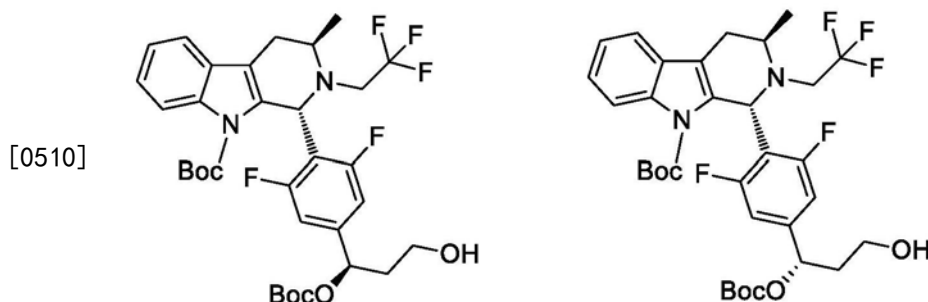
=1.5Hz, 8H), 1.11 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (d, J=3.9Hz, 6H)。LCMS: 669 [M+H]<sup>+</sup>。

[0506] 步骤2: (1R, 3R)-1-(2,6-二氟-4-(2,2,3,3,11,11-六甲基-9-氧代-4,8,10-三氧杂-3-硅杂十二烷-7-基)苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯



[0508] 向(1R, 3R)-1-[4-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-羟基-丙基]-2,6-二氟-苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯(1.70g, 2.54mmol)和DMAP(62mg, 0.508mmol)于MeCN(12mL)中的溶液中添加Boc<sub>2</sub>O(666mg, 3.05mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。内容物用iPrOAc稀释,用水、饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(0-5% iPrOAc/庚烷)纯化粗产物,得到标题化合物(1.775g, 产率90.8%),其为白色泡沫状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.32-7.99(m, 1H), 7.49-7.33(m, 1H), 7.35-7.05(m, 2H), 6.77(d, J=9.8Hz, 2H), 5.74-5.63(m, 1H), 5.63-5.45(m, 1H), 3.76-3.60(m, 1H), 3.60-3.39(m, 1H), 3.37-3.07(m, 2H), 3.05-2.92(m, 1H), 2.78-2.61(m, 1H), 2.60-2.38(m, 1H), 2.09-1.98(m, 1H), 1.91-1.71(m, 1H), 1.40(d, J=1.0Hz, 9H), 1.33(d, J=1.3Hz, 9H), 1.18-1.11(m, 3H), 0.86(d, J=1.5Hz, 9H), -0.00(dd, J=4.1, 1.4Hz, 6H)。LCMS: 769 [M+H]<sup>+</sup>。

[0509] 步骤3: (1R, 3R)-1-(4-((R)-1-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-羟基丙基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯和(1R, 3R)-1-(4-((S)-1-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-羟基丙基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯



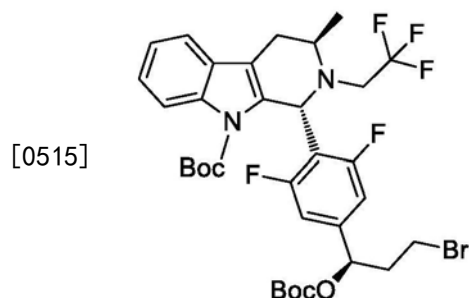
[0511] 向(1R, 3R)-1-[4-[1-叔丁氧基羰基氧基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-丙基]-2,6-二氟-苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸叔丁酯(1.775g, 2.308mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加TBAF(1M于THF中, 2.8mL, 2.8mmol)。将混合物在室温搅拌16小时,然后浓缩。通过硅胶快速柱色谱(0-40% iPrOAc/庚烷纯化粗产物),得到混合物,将其进一步通过手性SFC分离,得到2种非对映异构

体,其立体化学是任意指定的。

[0512] 峰1: (1R,3R)-1-[4-[(1R)-1-叔丁氧基羰基氧基-3-羟基-丙基]-2,6-二氟-苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯 (1.02g,产率67.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.31-7.95 (m, 1H), 5.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 1H), 4.18-4.01 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.11-2.92 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 2H), 1.49 (d, J=1.0Hz, 9H), 1.41-1.38 (m, 9H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H)。LCMS: 655[M+H]<sup>+</sup>。

[0513] 峰2: (1R,3R)-1-[4-[(1S)-1-叔丁氧基羰基氧基-3-羟基-丙基]-2,6-二氟-苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯 (195mg,产率12.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.16 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.83 (d, J=10.4Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 2H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.74 (dd, J=16.8, 4.5Hz, 1H), 2.63-2.46 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H)。LCMS: 655[M+H]<sup>+</sup>。

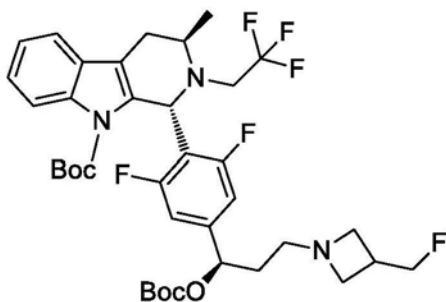
[0514] 步骤4: (1R,3R)-1-(4-((R)-3-溴-1-((叔丁氧基羰基)氧基)丙基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯



[0516] 向(1R,3R)-1-[4-[(1R)-1-叔丁氧基羰基氧基-3-羟基-丙基]-2,6-二氟-苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯(1.01g, 1.54mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加Ph<sub>3</sub>P(809mg, 3.08mmol)和CBr<sub>4</sub>(1.02g, 3.08mmol)。将混合物在室温搅拌2小时,然后用DCM和水稀释。用DCM(2x)萃取水层。将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(0-15% iPrOAc/庚烷)纯化粗产物,得到标题化合物(875mg,产率79%),其为白色泡沫状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.22-8.09 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.86 (d, J=10.5Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.98 (dd, J=9.2, 5.7Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.37-3.15 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.74 (dd, J=16.8, 4.5Hz, 1H), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 1H), 1.49 (dd, J=1.8, 0.9Hz, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (d, J=6.7Hz, 3H)。LCMS: 718[M+H]<sup>+</sup>。

[0517] 步骤5: (1R,3R)-1-(4-((R)-1-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-(3-(氟甲基)氮杂环丁-1-基)丙基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯

[0518]



[0519] 将(1R,3R)-1-[4-[ (1R)-3-溴-1-叔丁氧基羰基氧基-丙基]-2,6-二氟-苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯(100mg, 0.139mmol)、3-(氟甲基)氮杂环丁烷盐酸盐(22mg, 0.174mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(159mg, 0.488mmol)于MeCN(1mL)中的混合物在50℃加热4小时。过滤混合物除去固体析出物,且浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱(0-5%MeOH/DCM)纯化粗产物,得到标题化合物(70mg, 产率55.3%),其为无色油状物。LCMS:726[M+H]<sup>+</sup>。

[0520] 步骤6:151

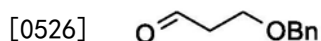
[0521] 在0℃,向(1R,3R)-1-[4-[ (1R)-1-叔丁氧基羰基氧基-3-[3-(氟甲基)氮杂环丁-1-基]丙基]-2,6-二氟-苯基]-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸叔丁酯(70mg, 0.0965mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(220mg, 1.93mmol)。将混合物在0℃搅拌15分钟,然后温热至室温且搅拌1小时。在0℃添加更多TFA(220mg, 1.93mmol),在0℃搅拌15分钟,然后升温至室温且再搅拌4小时。浓缩混合物。通过制备型HPLC(20-60%MeCN/H<sub>2</sub>O, 含有0.1%甲酸)纯化粗产物,得到151(14mg, 产率27.6%),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.68(d, J=5.0Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.49-7.34(m, 1H), 7.23-7.13(m, 1H), 7.07-6.85(m, 4H), 5.28(s, 1H), 4.49(dd, J=47.1, 5.7Hz, 2H), 3.59-3.44(m, 1H), 3.43-3.34(m, 2H), 3.30-3.19(m, 1H), 3.19-3.04(m, 1H), 3.02-2.77(m, 2H), 2.75-2.58(m, 1H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.52-1.39(m, 1H), 1.12(d, J=6.6Hz, 3H)。LCMS:526.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0522] 实施例152 (S)-1-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-基)苯基)-3-(3-(氟甲基)氮杂环丁-1-基)丙-1-醇152

[0523] 遵循实施例151的操作,制备152。

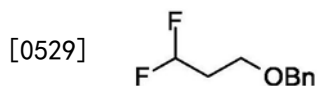
[0524] 实施例153 3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3,3-二氟丙基)氮杂环丁-3-基)(羟基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇153

[0525] 步骤1:3-(苄基氧基)丙醛



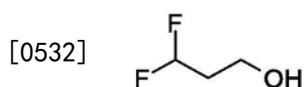
[0527] 在冰浴中,向3-苄基氧基-1-丙醇(5.0g, 30.08mmol)于二氯甲烷(150mL)中的经搅拌溶液中添加Dess-Martin高碘烷(19.13g, 45.12mmol)。将反应混合物在15℃搅拌12小时。将混合物倾入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)中且用二氯甲烷(100mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过柱色谱(0-20%EtOAc/石油醚)纯化粗残余物,得到标题化合物(4.8g, 产率97%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.80(t, J=1.6Hz, 1H), 7.37-7.29(m, 5H), 4.53(s, 2H), 3.82(t, J=6.0Hz, 2H), 2.72-2.68(m, 2H)。

[0528] 步骤2: ((3,3-二氟丙氧基)甲基)苯



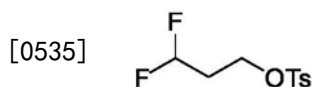
[0530] 在0℃,向3-苄基氧基丙醛(来自步骤1,6.0g,36.54mmol)于二氯甲烷(60mL)中的溶液中逐滴添加二乙基氨基三氟化硫(9.66mL,3.08mmol)。将所得混合物在15℃搅拌16小时。溶液用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(300mL)淬灭且用二氯甲烷(300mL×2)萃取混合物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩至干。通过柱色谱(0-10%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(4.8g,产率71%),其为黄色油状物(1.8g纯的和3.0g具有80%纯度)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.38-7.30(m,5H),6.16-5.85(m,1H),4.52(s,2H),3.63(t,J=6.4Hz,2H),2.20-2.10(m,2H)。

[0531] 步骤3:3,3-二氟丙-1-醇



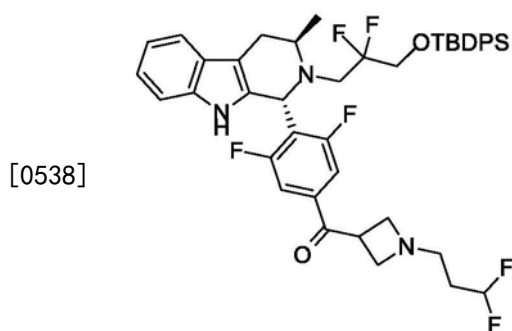
[0533] 向3,3-二氟丙氧基甲基苯(来自步骤2,1.8g,9.67mmol)于乙酸乙酯(10mL)和甲醇(20mL)中的溶液中添加10%氢氧化钡/碳(500mg,3.56mmol)。将反应混合物在60℃在H<sub>2</sub>(55psi)下搅拌16小时。过滤反应混合物。浓缩滤液且在80℃(1atm)蒸馏,得到浅黄色油状物(3g,掺杂有1.5g MeOH)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ6.17-5.75(m,1H),3.76(t,J=6.4Hz,2H),2.17-1.93(m,2H)。

[0534] 步骤4:4-甲基苯磺酸3,3-二氟丙基酯



[0536] 在0℃,向3,3-二氟丙-1-醇(来自步骤3,1.0g,5.2mmol)于二氯甲烷(30mL)中的经搅拌溶液中逐滴添加TEA(5.8mL,41.63mmol)和对甲苯磺酰氯(3.97g,20.8mmol)于DCM(5mL)中的溶液。将反应混合物在15℃搅拌12小时。反应混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(100mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(10%EtOAc/石油醚)纯化粗残余物,得到标题化合物(0.14g,产率11%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.36(d,J=8.0Hz,2H),6.06-5.73(m,1H),4.17(t,J=6.4Hz,2H),2.46(s,3H),2.27-2.14(m,2H)。

[0537] 步骤5: (4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3,3-二氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮

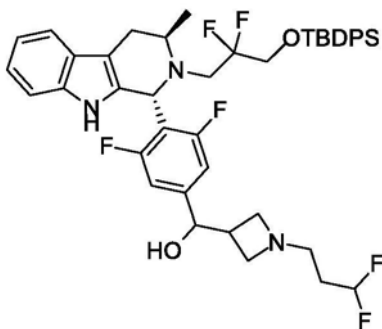


[0539] 向碳酸钾(117mg,0.84mmol)于乙腈(10mL)中的溶液中添加4-甲基苯磺酸3,3-二

氟丙基酯(来自步骤4,77.1mg,0.31mmol)和氮杂环丁-3-基(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲酮(200mg,0.28mmol)。将反应混合物在80℃搅拌16小时。然后浓缩该溶液。向其中添加水(20mL)且用DCM(20mL×2)萃取混合物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩。通过柱色谱(0-5%MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(136mg,产率61%),其为黄色固体。LCMS:792.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0540] 步骤6: 4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3,3-二氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇

[0541]



[0542] 在15℃,将硼氢化钠NaBH<sub>4</sub>(19mg,0.52mmol)缓慢添加至4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3,3-二氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(来自步骤6,136mg,0.17mmol)于甲醇(10mL)中的经搅拌溶液中。将所得混合物在15℃搅拌2小时。将混合物用水(5mL)淬灭,浓缩且用EtOAc(20mL×2)萃取残余物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩,得到标题化合物(136mg,产率99%),其为浅黄色固体,直接用于下一步骤。

[0543] 步骤7:153

[0544] 向4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3,3-二氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇(来自步骤6,110mg,0.14mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加TBAF(1.0M于THF中,0.21mL,0.21mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,用NaOH水溶液(10mL×3)洗涤。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩且通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化,得到153(45mg,产率58%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.44(d,J=7.6Hz,1H),7.21(d,J=7.6Hz,1H),7.06-6.92(m,4H),6.16-5.71(m,1H),5.34(s,1H),4.72(d,J=7.6Hz,1H),3.87-3.70(m,1H),3.63-3.60(m,1H),3.56-3.37(m,2H),3.29-3.14(m,3H),3.12-2.97(m,2H),2.77-2.75(m,2H),2.69-2.61(m,3H),1.90-1.88(m,2H),1.17(d,J=6.0Hz,3H)。LCMS:556.1[M+H]<sup>+</sup>。

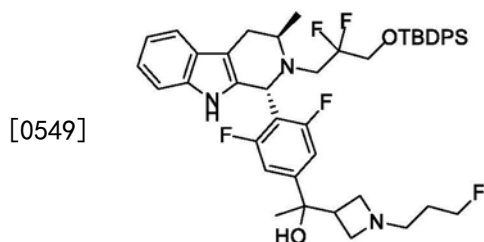
[0545] 实施例154 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇154

[0546] 遵循实施例155的操作,制备154:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.18(J=8.0Hz,1H),7.08-6.88(m,4H),5.30(s,1H),4.53-4.27(dt,J=47.6,5.6Hz,2H),3.84-3.68(m,1H),3.62-3.58(m,1H),3.52-3.39(m,2H),3.27-3.05(m,3H),3.04-2.88(m,

3H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 3H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 552.1 [M+H]<sup>+</sup>。

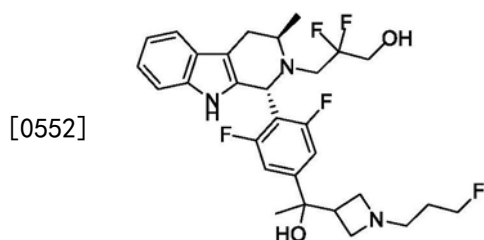
[0547] 实施例155 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇155

[0548] 步骤1: 1-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)乙醇



[0550] 在0℃,向[4-[ (1R,3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-3,5-二氟-苯基]-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基]甲酮(来自实施例135的步骤5,50.0mg,0.06mmol)于THF(3mL)中的溶液中逐滴添加甲基溴化镁(3.0M于THF中,0.11mL,0.32mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时。将溶液用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(20mL)淬灭且用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩至干。通过制备型TLC(5%MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(20mg,产率39%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.69-7.58 (m, 5H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 6H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.94-6.80 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.54-4.33 (m, 2H), 4.09-3.92 (m, 1H), 3.74-3.51 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.82-2.52 (m, 6H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.08-0.98 (m, 9H)。LCMS: 790.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0551] 步骤2: 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇

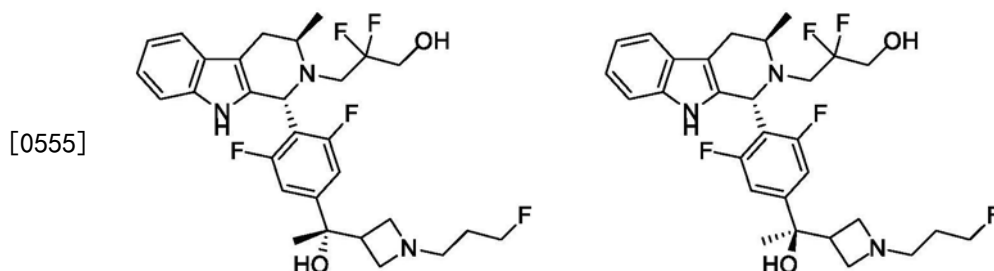


[0553] 向1-(4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)乙醇(来自步骤1,220.0mg,0.28mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加TBAF(1.0M于THF中,0.42mL,0.42mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,用NaOH水溶液(10mL×3)洗涤。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩且通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物(40mg,产率26%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.41 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.07-6.93 (m, 4H), 5.31



(s, 1H), 4.53-4.33 (m, 2H), 3.85-3.67 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 3H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.82-2.55 (m, 4H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 3H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 552.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0554] 步骤3: 3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((S)-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-3-甲基-3, 4-二氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2(9H)-基)-2, 2-二氟丙-1-醇154和3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((R)-1-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-1-羟基乙基)苯基)-3-甲基-3, 4-二氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2(9H)-基)-2, 2-二氟丙-1-醇155



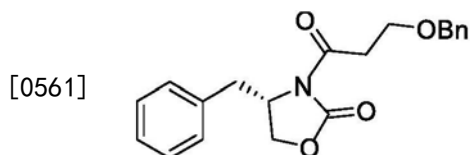
[0556] 通过SFC (AD (250mm\*30mm, 5um) 0.1% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O, EtOH, 20%) 分离来自前述步骤的非对映异构体混合物, 得到154 (7mg, 产率18%), 其为白色固体, 和155 (8mg, 产率20%), 其也为白色固体: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.05-6.93 (m, 4H), 5.30 (s, 1H), 4.51-4.34 (dt, J=47.6, 6.0Hz, 2H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0557] 实施例156 (R)-3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((R)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3, 4-二氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2(9H)-基)-2-氟丙-1-醇156

[0558] 遵循实施例157的操作, 制备156: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.85 (d, J=9.2Hz, 2H), 5.58-5.39 (dd, J=47.6, 6.4Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 4.52 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.40 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.20 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.55 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0559] 实施例157 (R)-3-((1R, 3R)-1-(2, 6-二氟-4-((S)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3, 4-二氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2(9H)-基)-2-氟丙-1-醇157

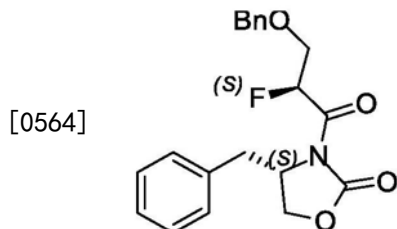
[0560] 步骤1: (S)-4-苄基-3-(3-(苄基氧基)丙酰基)噁唑烷-2-酮



[0562] 在-78℃, 在N<sub>2</sub>下, 在30分钟内将正丁基锂 n-BuLi (2.5M 于己烷中, 45.2mL, 112.9mmol) 逐滴添加至 (4S)-4-苄基-1, 3-噁唑烷-2-酮 (20.0g, 112.9mmol) 于THF (300mL) 中的经搅拌溶液中。将反应混合物在-78℃搅拌45分钟, 逐滴添加3-苄基丙烯酰氯 (22.42g, 112.9mmol) 于THF (100mL) 中的溶液, 将反应物缓慢温热至室温且再搅拌1小时。反应混合物

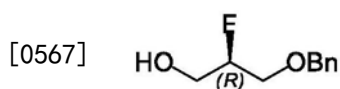
用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(300mL)淬灭,然后用EtOAc(300mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-30%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(29g,产率76%),其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.37-7.20(m,10H),4.74-4.71(m,1H),4.27-4.22(m,2H),3.87-3.84(m,2H),3.28-3.27(m,1H),3.17-3.07(m,2H),2.97-2.95(m,1H)。

[0563] 步骤2: (S)-4-苄基-3-((S)-3-(苄基氧基)-2-氟丙酰基)噁唑烷-2-酮



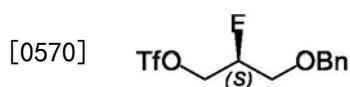
[0565] 在-85℃,向(4S)-4-苄基-3-(3-苄基氧基丙酰基)噁唑烷-2-酮(来自步骤1,14.0g,41.25mmol)于THF(200mL)中的混合物中逐滴添加NaHMDS(1.0M于THF中,49.5mL,49.5mmol)。将反应在-85℃搅拌30分钟。缓慢添加N-氟苯磺酰亚胺(15.61g,49.5mmol)于THF(20mL)中的溶液,且将反应混合物在-85℃搅拌1小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(100mL)淬灭反应且用EtOAc(100mL×2)萃取混合物。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0-20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(7.5g,产率51%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.37-7.22(m,10H),6.22-6.05(m,1H),4.71(d,J=12.0Hz,1H),4.66-4.60(m,1H),4.54(d,J=12.0Hz,1H),4.27-4.14(m,2H),4.09-3.86(m,2H),3.40-3.34(m,1H),2.86-2.80(m,1H)。LCMS:358.2[M+H]<sup>+</sup>,380.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0566] 步骤3: (2R)-3-苄基氧基-2-氟-丙-1-醇



[0568] 在5℃,将LiAlH<sub>4</sub>(890mg,40.85mmol)逐份添加至(S)-4-苄基-3-((S)-3-(苄基氧基)-2-氟丙酰基)噁唑烷-2-酮(来自步骤2,7.3g,20.43mmol)于THF(70mL)中的正在搅拌的混合物中。将所得混合物在5℃搅拌1小时。混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20mL)淬灭,然后用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩至干。通过硅胶快速色谱(0-30%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(3.1g,产率82%),其为透明油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.39-7.27(m,5H),4.81-4.63(m,1H),4.58(s,2H),3.87(d,J=4.4Hz,1H),3.81(d,J=4.4Hz,1H),3.74(d,J=4.4Hz,1H),3.69(d,J=4.4Hz,1H),2.10(br,1H)。SFC分析(ChiralPak AS-3 150×4.6mm I.D.,3μm;A:CO<sub>2</sub>,B:乙醇(0.05%DEA);在5.5分钟内自5%至40%的B且在40%保持3分钟,然后5%B持续1.5分钟;流速(ml/min):2.5)显示93% ee值。旋光度:[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>=-1.415(c=1.13,MeOH)。

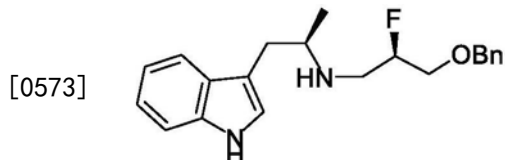
[0569] 步骤4: 三氟甲磺酸(S)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基酯



[0571] 在5℃,(2R)-3-苄基氧基-2-氟-丙-1-醇(来自步骤3,3.00g,16.29mmol)和2,6-卢剔啶(3.79mL,32.57mmol)于DCM(60mL)中的溶液中缓慢添加三氟甲磺酸酐(3.21mL,

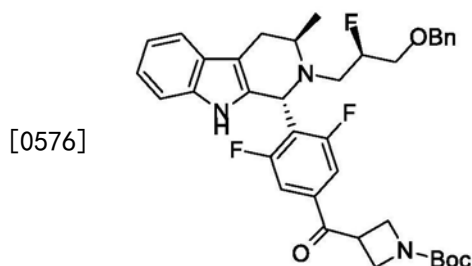
19.54mmol)。将混合物在5℃搅拌1小时,将反应混合物温热至20℃且保持1小时。反应混合物用DCM (50mL) 稀释,用1N HCl (50mL×2) 和盐水 (50mL) 洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干,得到标题化合物 (4.5g, 87%), 其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.41-7.28 (m, 5H), 4.98-4.80 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 4.63-4.52 (m, 2H), 3.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.72 (d, J=5.2Hz, 1H)。

[0572] 步骤5: (R)-N-((R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-(苄基氧基)-2-氟丙-1-胺



[0574] 将(2R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺 (2.48g, 14.23mmol)、三氟甲磺酸(S)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基酯(来自步骤4, 4.5g, 14.23mmol) 和DIPEA (7.1mL, 42.7mmol) 于1,4-二噁烷 (50mL) 中的混合物在100℃搅拌6小时。浓缩反应混合物且通过快速柱色谱 (30% EtOAc/石油醚) 纯化,得到标题化合物 (4.6g, 产率95%), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.03 (br, 1H), 7.59 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.84-4.66 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 3.62 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 4H), 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H)。SFC分析 (Chiralpak AD-3 50\*4.6mm I.D., 3μm; A: CO<sub>2</sub>B: 甲醇 (0.05% DEA); 在5% 保持0.2分钟, 然后在1.4分钟内自5% 至40% B且在40% 保持1.05分钟, 然后在5% B保持0.35分钟; 流速: 4mL/min) 显示95% de值。LCMS: 341.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0575] 步骤6: 3-(4-((1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

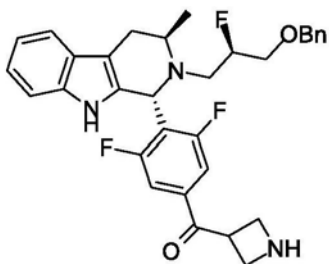


[0577] 向3-(3,5-二氟-4-甲酰基-苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (3.87g, 11.9mmol) 和(R)-N-((R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-(苄基氧基)-2-氟丙-1-胺(来自步骤5, 4.5g, 13.22mmol) 于1,4-二噁烷 (50mL) 中的溶液中添加乙酸 (2.27mL, 39.66mmol)。将混合物在100℃搅拌16小时。浓缩反应混合物,将残余物用EtOAc (100mL) 研磨,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50mL×2)、盐水 (50mL) 洗涤。该溶液经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱 (0-30% EtOAc/石油醚) 纯化残余物,得到标题化合物 (5.52g, 产率65%), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR显示10% 顺式 (cis) 副产物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.54-7.51 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.19 (m, 7H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.80-4.63 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 6H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 4H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.75-2.62 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 9H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS: 648.2 [M+H]<sup>+</sup>, 670.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0578] 步骤7: 氮杂环丁-3-基(4-((1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-

2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲酮

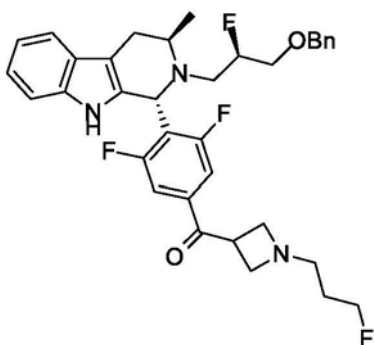
[0579]



[0580] 在5℃,向3-(4-((1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(来自步骤6,5.5g,8.49mmol)和2,6-卢剔啶(4.9mL,42.5mmol)于DCM(55mL)中的溶液中缓慢添加三氟甲磺酸三甲基硅烷基酯(5.66g,4.6mL,25.5mmol)。将混合物在5℃搅拌30分钟。反应混合物用DCM(50mL)稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)在5℃缓慢洗涤,有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶快速色谱(0-18%MeOH/DCM(0.1%NEt<sub>3</sub>))纯化残余物,得到标题化合物(3.57g,产率77%),其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.72(s,1H),7.54-7.48(m,1H),7.32-7.18(m,8H),7.14-7.07(m,2H),5.27(s,1H),4.81-4.61(m,1H),4.42(s,2H),4.16-4.08(m,1H),4.00-3.90(m,2H),3.87-3.79(m,2H),3.63-3.48(m,3H),3.07-2.95(m,2H),2.74-2.58(m,2H),1.14(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:548.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0581] 步骤8:4-((1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮

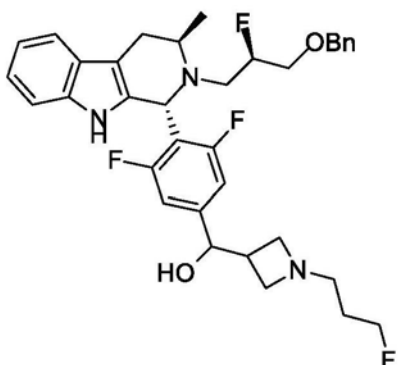
[0582]



[0583] 将氮杂环丁-3-基(4-((1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲酮(来自步骤7,2.00g,3.65mmol)、DIPEA(1.95mL,10.96mmol)和1-碘-3-氟丙烷(686.5mg,3.65mmol)于DMF(20mL)中的混合物在25℃搅拌48小时。反应混合物用EtOAc(60mL)稀释,用盐水(20mL×6)洗涤。有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩且通过硅胶快速色谱(0-5%MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(940mg,产率42%),其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR显示约0.1顺式副产物。通过手性SFC分离(Chiral SFC分离条件:柱:Whelk-o1(250mm\*50mm,10um);条件:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O/MeOH;开始B:40%;结束B:40%;流速(ml/min):60)进一步纯化所得固体,得到标题化合物(642mg),其为浅黄色固体。SFC分析显示96%de值。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.55-7.51(m,1H),7.43(s,1H),7.33-7.30(m,1H),7.28-7.19(m,8H),7.16-7.09(m,2H),5.27(s,1H),4.80-4.62(m,1H),4.53(t,J=6.0Hz,1H),4.46-4.38(m,3H),3.94-3.88(m,1H),3.65-3.55

(m, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.54 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS; 608.2[M+H]<sup>+</sup>。

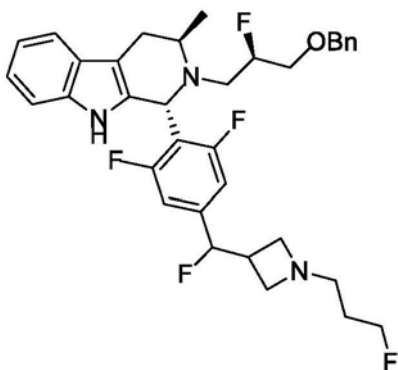
[0584] 步骤9: (4-((1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇



[0585]

[0586] 在5℃,向(4-((1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮(来自步骤8,640mg,1.05mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中以小份添加NaBH<sub>4</sub>(119.5mg,3.16mmol)。将所得混合物在5℃搅拌1小时。将混合物缓慢地用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)淬灭,然后蒸发有机溶剂。将残余物溶于EtOAc(30mL)中,用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到粗品(640mg,产率99%),其为白色固体,直接用于下一步骤。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.55-7.46(m,2H),7.36-7.21(m,8H),7.16-7.07(m,2H),6.88-6.81(m,2H),5.21(s,1H),4.81(d,J=4.4Hz,1H),4.80-4.62(m,1H),4.53(t,J=5.6Hz,1H),4.46(s,2H),4.41(t,J=5.6Hz,1H),3.65-3.56(m,1H),3.55-3.50(m,1H),3.48-3.37(m,1H),3.26-3.15(m,3H),3.07-2.95(m,3H),2.72-2.60(m,2H),2.53(t,J=7.2Hz,3H),1.79-1.66(m,2H),1.16(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:610.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0587] 步骤10: (1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-1-(2,6-二氟-4-(氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶



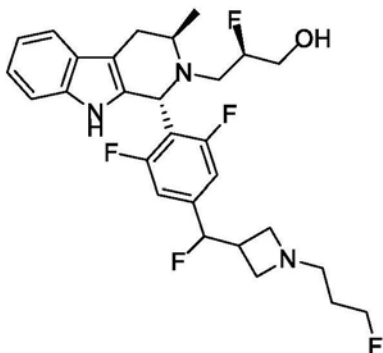
[0588]

[0589] 在5℃,向(4-((1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇(来自步骤9,540mg,0.89mmol)于无水DCM(20mL)中的溶液中缓慢添加二乙基氨基三氟化硫(0.18mL,1.33mmol)。将所得混合物在5℃搅拌10分钟。将反应混合物缓慢地用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)淬灭且用DCM(20mL)萃取。有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(0-4%MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(332mg,产率61%),其为浅黄色固

体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.54-7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.78 (d, J=9.6Hz, 2H), 5.50 (dd, J=47.6, 6.4Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.53 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.41 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.63-3.39 (m, 3H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.20 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 3H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 612.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0590] 步骤11: (2R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2-氟丙-1-醇

[0591]



[0592] 向(1R,3R)-2-((R)-3-(苄基氧基)-2-氟丙基)-1-(2,6-二氟-4-(氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(来自步骤10, 280mg, 0.46mmol)于CH<sub>3</sub>CN (20mL)中的溶液中逐滴添加三甲基碘硅烷(0.92g, 0.65mL, 4.58mmol)。将混合物在25℃在N<sub>2</sub>下搅拌16小时。向混合物中添加CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (5mL, 33wt%于乙醇中)且将所得混合物再搅拌30分钟。浓缩该混合物,将残余物用EtOAc (50mL)研磨,用盐水(20mL×2)洗涤。有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速柱色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物(158mg, 产率66%),其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.66 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.85 (d, J=9.6Hz, 2H), 5.59-5.42 (dd, J=47.6, 6.4Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.73-4.56 (m, 1H), 4.53 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.41 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 3H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 4H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 544.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0593] 步骤12: 156和157

[0594] 通过SFC(柱: 0J (250mm×30mm, 5μm); 条件: 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O/MeOH; 开始B: 30%; 结束B: 30%; 流速(ml/min): 60)分离来自步骤11的产物,得到峰1 (R<sub>t</sub>=4.542min), 其被指定为156: (55mg, 产率31%), 和峰2 (R<sub>t</sub>=4.893min), 其被指定为157 (65mg, 产率36%), 两者均为白色固体。

[0595] 157: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.65 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.85 (d, J=9.2Hz, 2H), 5.59-5.41 (dd, J=47.6, 6.4Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.53 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.41 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.71-3.52 (m, 3H), 3.44 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.26 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.16-3.01 (m, 3H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 4H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0596] 实施例158(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-

基) 甲基) 苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2-氟丙-1-醇158

[0597] 遵循实施例157的操作,使用(4R)-4-苄基-3-(3-苄基氧基丙酰基)噁唑烷-2-酮制备158。

[0598] 实施例159(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2-氟丙-1-醇

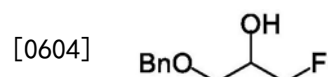
[0599] 遵循实施例157的操作,使用(4R)-4-苄基-3-(3-苄基氧基丙酰基)噁唑烷-2-酮制备160。

[0600] 实施例160(S)-(4-((1R,3R)-2-((R)-2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇160

[0601] 遵循实施例161的操作,制备160:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.41(d,J=7.2Hz,1H), 7.19(d,J=7.6Hz,1H), 7.03-6.93(m,4H), 5.29(s,1H), 4.70-4.37(m,6H), 3.46-3.37(m, 2H), 3.26-3.17(m,2H), 3.05-2.90(m,3H), 2.73-2.57(m,5H), 1.75-1.66(m,2H), 1.14(d,J=6.0Hz,3H)。

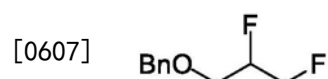
[0602] 实施例161(R)-(4-((1R,3R)-2-((R)-2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲醇161

[0603] 步骤1:1-(苄基氧基)-3-氟丙-2-醇



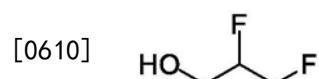
[0605] 将KHF<sub>2</sub>(237.82g,3.04mol)添加至2-((苄基氧基)甲基)氧杂环丙烷(50.0g, 304.5mmol)中且将反应混合物在130℃搅拌3小时。添加水(1.5L)且用EtOAc(1.0L×2)萃取混合物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0-30%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(34g,产率61%),其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.38-7.29(m,5H), 4.68-4.41(m,4H), 4.08-4.01(m,1H), 3.65-3.53(m,2H)。

[0606] 步骤2:(2,3-二氟丙氧基)甲基)苯



[0608] 在0℃,向1-苄基氧基-3-氟-丙-2-醇(来自步骤1,21.0g,114mmol)于乙腈(500mL)中的溶液中添加TEA(71.5mL,513mmol)、三乙胺三氢氟酸盐(27.57g,171mmol)和全氟丁基磺酰氟(41.33g,136.8mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时且在20℃搅拌1小时。向反应混合物中添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(500mL)且用EtOAc(500mL×2)萃取混合物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0-5%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(17g,产率80%),其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.43-7.27(m,5H), 4.96-4.73(m,1H), 4.73-4.64(m,1H), 4.62-4.51(m,3H), 3.76-3.68(m,2H)。

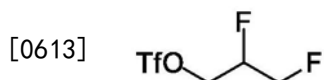
[0609] 步骤3:2,3-二氟丙-1-醇



[0611] 向2,3-二氟丙氧基甲基苯(来自步骤2,17.0g,91.3mmol)于乙酸乙酯(200mL)中的溶液中添加10%氢氧化钡/碳(4.8g,33.63mmol)。将反应混合物在60℃在H<sub>2</sub>气氛(55Psi)下搅拌16小时。过滤该悬浮液且在80℃蒸馏滤液,得到标题化合物(17g,27wt%于EtOAc中),

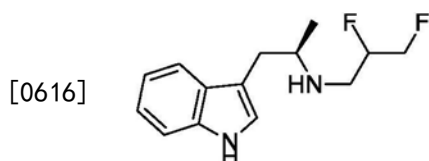
其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.74-4.50 (m, 3H), 3.81 (dd, J=21.2, 4.4Hz, 2H)。

[0612] 步骤4: 三氟甲磺酸2,3-二氟丙基酯



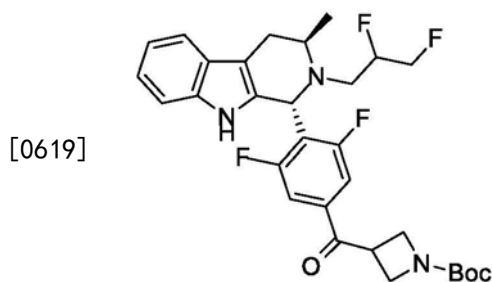
[0614] 在0℃,向2,3-二氟丙-1-醇(来自步骤3,8.0g,22.5mmol)于乙酸乙酯(100mL)中的经搅拌溶液中逐滴添加2,6-卢剔啶(6.14mL,41.63mmol)和三氟甲磺酸酐(4.23mL,24.98mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时。反应混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(100mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,得到标题化合物(4.5g,产率88%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ5.04-4.74 (m, 1H), 4.71-4.63 (m, 4H)。

[0615] 步骤5: N-((R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2,3-二氟丙-1-胺



[0617] 向(2R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(6.97g,39.98mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(14.8mL,83.3mmol)和三氟甲磺酸2,3-二氟丙基酯(来自步骤4,9.5g,41.64mmol)。将反应混合物在90℃搅拌16小时。添加水(200mL)且用EtOAc(200mL×2)萃取混合物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(7.3g,产率70%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.04 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.88-4.38 (m, 3H), 3.10-2.75 (m, 5H), 1.12 (t, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 253.0 [M+H]<sup>+</sup>。

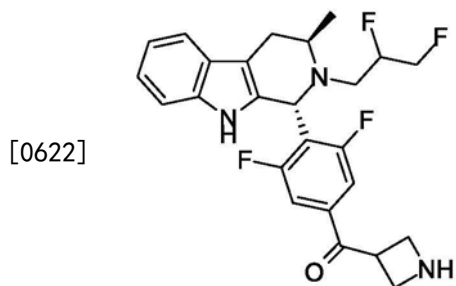
[0618] 步骤6: 3-(4-((1R,3R)-2-(2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0620] 向乙酸(1.4mL,23.9mmol)和3-(3,5-二氟-4-甲酰基-苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(2.06g,6.34mmol)于甲苯(100mL)中的溶液中添加2,3-二氟-N-[(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]丙-1-胺(来自步骤5,2.0g,7.93mmol)。将反应混合物在90℃搅拌16小时。反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL×3)洗涤且用EtOAc(100mL×2)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(0-30%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(3.7g,83%,含有10%顺式副产物),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.60-7.47 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.25-7.07 (m, 3H), 5.34-5.28 (m, 1H), 4.82-4.30 (m, 3H), 4.20-4.10 (m, 3H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.16-2.85 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.17-1.15 (m, 3H)。LCMS: 560.1 [M+H]<sup>+</sup>。

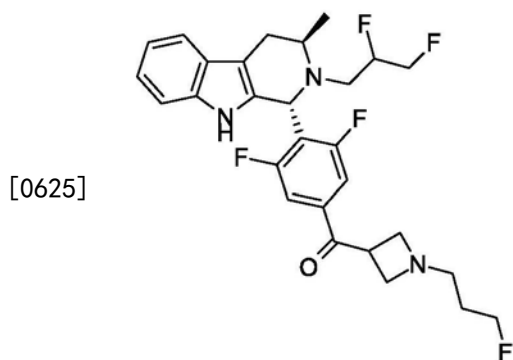


[0621] 步骤7:氮杂环丁-3-基(4-((1R,3R)-2-(2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲酮



[0623] 在0℃,在N<sub>2</sub>下,向3-(4-((1R,3R)-2-(2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(来自步骤6, 3.7g, 6.61mmol)和2,6-卢剔啶(3.9mL, 33.1mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液中缓慢添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(3.6mL, 19.8mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时。向反应混合物中添加饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100mL)且用DCM(100mL×3)萃取。浓缩合并的有机层且通过硅胶快速色谱(0-8%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物(3.0g, 产率97%),其为黄色固体。产物直接用于下一步骤。

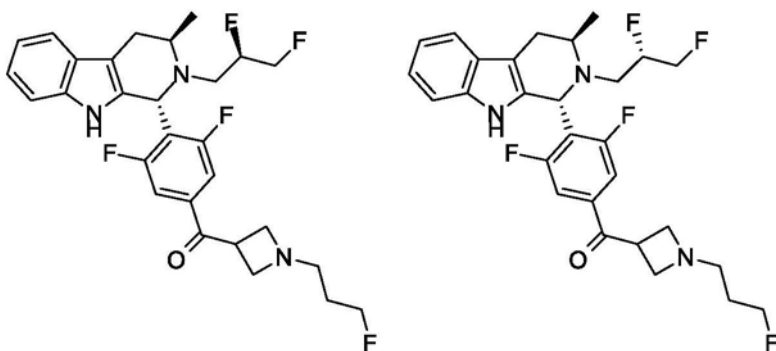
[0624] 步骤8:4-((1R,3R)-2-(2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮



[0626] 向氮杂环丁-3-基(4-((1R,3R)-2-(2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)甲酮(来自步骤7, 1.5g, 3.26mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(1.7mL, 9.8mmol)和1-碘-3-氟丙烷(0.55g, 2.94mmol)于DMF(1mL)中的溶液。将反应混合物在15℃搅拌16小时。添加水(50mL)且用DCM(50mL×2)萃取混合物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0-3%MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(0.80g, 产率47%, 含有约10%顺式副产物),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.56-7.45(m, 2H), 7.38-7.30(m, 2H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.20-7.08(m, 2H), 5.31-5.30(m, 1H), 4.72-4.57(m, 1H), 4.56-4.36(m, 3H), 4.04-3.99(m, 1H), 3.66(t, J=7.6Hz, 2H), 3.48-3.46(m, 1H), 3.39-3.29(m, 2H), 3.14-2.87(m, 3H), 2.77-2.61(m, 2H), 2.56(t, J=7.2Hz, 2H), 1.82-1.66(m, 2H), 1.18-1.15(m, 3H)。LCMS: 520.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0627] 步骤9:4-((1R,3R)-2-((R)-2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮&4-((1R,3R)-2-((S)-2,3-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲酮

[0628]



[0629] 通过SFC (C2, 250mm\*30mm, 10 $\mu$ m; 0.1% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O/MeOH, 30%) 分离上述化合物, 得到 (4-((1R, 3R)-2-((R)-2, 3-二氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]咪唑-1-基)-3, 5-二氟苯基) (1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基) 甲酮 (500mg, 52%, 含有约20%顺式副产物), 其为白色固体, 和 (4-((1R, 3R)-2-((S)-2, 3-二氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]咪唑-1-基)-3, 5-二氟苯基) (1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基) 甲酮 (370mg, 39%), 其为白色固体。

[0630] 步骤10: 160和161

[0631] 在25℃, 将硼氢化钠NaBH<sub>4</sub> (30mg, 0.77mmol) 缓慢添加至 (4-((1R, 3R)-2-((R)-2, 3-二氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]咪唑-1-基)-3, 5-二氟苯基) (1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基) 甲酮 (来自步骤9, 200.0mg, 0.38mmol) 于甲醇 (10mL) 中的经搅拌溶液中。将所得混合物在25℃搅拌2小时。将混合物用水 (5mL) 淬灭, 浓缩, 且用DCM (20mL × 2) 萃取残余物。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱 (0-8% MeOH/DCM) 纯化残余物, 得到两种非对映异构体的混合物 (150mg, 75%)。通过SFC ((C2, 250mm\*30mm, 10 $\mu$ m), 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O/MeOH, 40%) 分离该混合物, 得到160 (40mg, 27%) 和161 (50mg, 33%, 含有20%顺式副产物)。

[0632] 第二次SFC分离 (0J (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 0.1% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O IPA, 25%), 得到标题化合物161 (30mg), 其为白色固体: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 4H), 5.30 (s, 1H), 4.76-4.85 (m, 1H), 4.70-4.36 (m, 5H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.74-2.56 (m, 5H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0633] 实施例162 (S)- (4-((1R, 3R)-2-((S)-2, 3-二氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]咪唑-1-基)-3, 5-二氟苯基) (1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基) 甲醇162

[0634] 遵循实施例163的操作, 制备162: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.41 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.80-4.20 (m, 5H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 3H), 2.75-2.58 (m, 5H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0635] 实施例163 (R)- (4-((1R, 3R)-2-((S)-2, 3-二氟丙基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]咪唑-1-基)-3, 5-二氟苯基) (1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基) 甲醇163

[0636] 遵循与实施例160/161的操作相似的操作, 自来自实施例161的步骤9的第二个产物合成162和163。

[0637] 163: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.03-

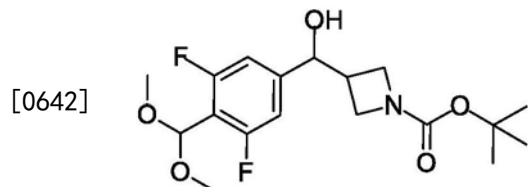
6.93 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.80-4.23 (m, 5H), 3.52-3.33 (m, 4H), 3.20-3.17 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.83-2.60 (m, 5H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0638] 实施例164 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇164

[0639] 遵循实施例165的操作,制备164:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.20-7.13 (m, 2H), 6.92-6.78 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 4.55-4.36 (m, 2H), 4.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.79-3.56 (m, 3H), 3.39-3.11 (m, 7H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 3H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H)。

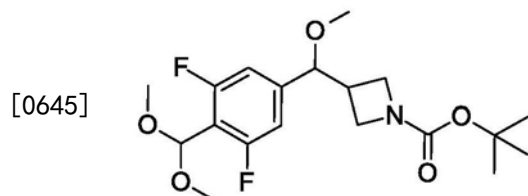
[0640] 实施例165 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇165

[0641] 步骤1:3-((4-(二甲氧基甲基)-3,5-二氟苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0643] 在0℃,向3-(4-(二甲氧基甲基)-3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.69mmol)于甲醇(10mL)中的溶液中添加NaBH<sub>4</sub>(102mg,2.69mmol)。然后将所得混合物在N<sub>2</sub>下在15℃搅拌16小时。浓缩反应物,将残余物溶于DCM(20mL)中。将溶液用水(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并且通过硅胶柱色谱(0-25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到标题化合物(950mg,产率94%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ6.89 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.72 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.73-3.55 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.45 (s, 6H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

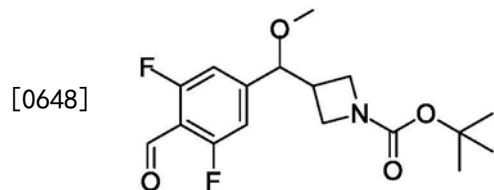
[0644] 步骤2:3-((4-(二甲氧基甲基)-3,5-二氟苯基)(甲氧基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0646] 在0℃,向3-((4-(二甲氧基甲基)-3,5-二氟苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.23mmol)于THF(20mL)中的混合物中添加氢化钠(14mg,0.34mmol)和碘甲烷(0.75mL,11.98mmol)且将反应混合物再搅拌2小时。将反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。通过制备型TLC(25% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(50mg,产率56%),其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ6.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.01-3.86

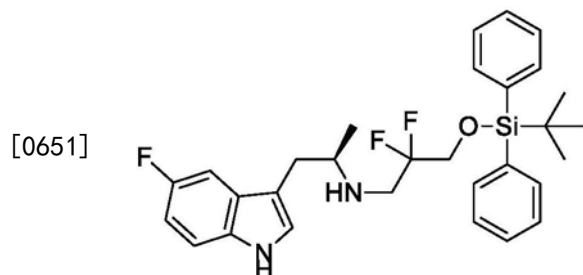
(m, 2H), 3.82–3.71 (m, 1H), 3.68–3.58 (m, 1H), 3.48 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.73–2.62 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

[0647] 步骤3: 3-((3,5-二氟-4-甲酰基苯基)(甲氧基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0649] 向3-[[4-(二甲氧基甲基)-3,5-二氟-苯基]-甲氧基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(0.2g, 0.52mmol)于丙酮(12mL)和水(1mL)中的溶液中添加对甲苯磺酸吡啶鎓(60mg, 0.26mmol)。将混合物在60℃在N<sub>2</sub>气氛下搅拌16小时。反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,用(50mL)水和盐水(50mL)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0–25% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(150mg, 产率85%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ10.32 (s, 1H), 6.97 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.24 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.97–3.87 (m, 2H), 3.69–3.64 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.78–2.65 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

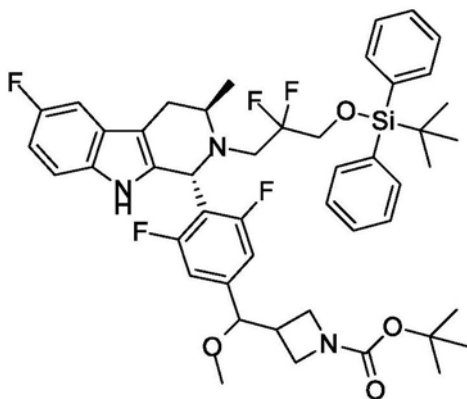
[0650] 步骤4: (R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟-N-(1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)丙-1-胺



[0652] 向(R)-1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(1.0g, 5.2mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基酯(2.5g, 5.2mmol)和DIPEA(2.8mL, 15.6mmol)。将所得混合物在90℃搅拌16小时。将反应混合物浓缩,用EtOAc(250mL)稀释且用水(150mL)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0–15% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(2g, 产率73%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.67–7.64 (m, 4H), 7.48–7.36 (m, 6H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.96–6.91 (m, 1H), 3.87–3.77 (m, 2H), 3.26–3.03 (m, 3H), 2.86–2.71 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。

[0653] 步骤5: 3-((4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)(甲氧基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

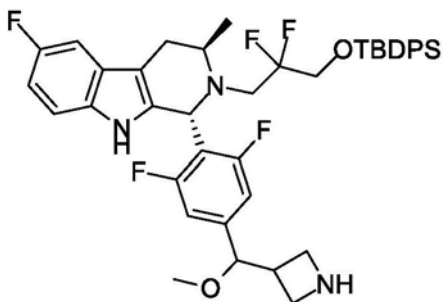
[0654]



[0655] 向3-[(3,5-二氟-4-甲酰基-苯基)-甲氧基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.91mmol)于甲苯(10mL)中的混合物中添加3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-N-[(1R)-2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]丙-1-胺(1g,1.91mmol)和乙酸(0.1mL,5.86mmol),将混合物在110℃搅拌16小时。向反应混合物中添加水(20mL)且用EtOAc(20mL)萃取。有机层用水(20mL x 2)和饱和盐水溶液(20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0-10%乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(1.3g,80%),其为黄色固体。LCMS:848.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0656] 步骤6: (1R,3R)-1-(4-(氮杂环丁-3-基(甲氧基)甲基)-2,6-二氟苯基)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

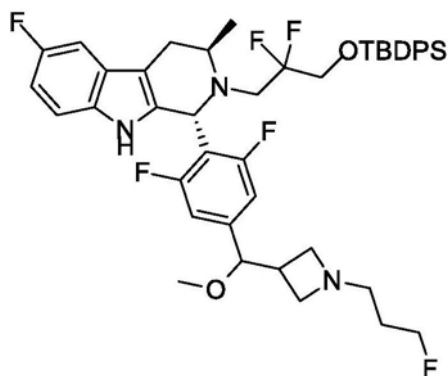
[0657]



[0658] 在0℃,向3-[[4-[(1R,3R)-2-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-3,5-二氟-苯基]-甲氧基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(1g,1.18mmol)和2,6-卢剔啶(0.7mL,5.9mmol)于DCM(10mL)中的溶液中缓慢添加TMSOTf(0.64mL,3.54mmol)且将混合物在0℃搅拌0.5小时。反应混合物用DCM(50mL)稀释且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)淬灭。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。在(0-10%甲醇/DCM)洗脱的硅胶柱上纯化残余物,得到标题化合物(1g,产率85%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.67-7.57(m,4H),7.44-7.31(m,6H),7.15-7.09(m,2H),6.83-6.78(m,1H),6.65(d,J=9.6Hz,2H),5.32(s,1H),4.16-4.14(m,1H),4.04-3.89(m,4H),3.68-3.52(m,2H),3.39-3.23(m,1H),3.19-3.18(m,3H),2.97-2.69(m,3H),2.57-2.49(m,2H),1.15(d,J=6.4Hz,3H),1.05(s,9H)。

[0659] 步骤7: (1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

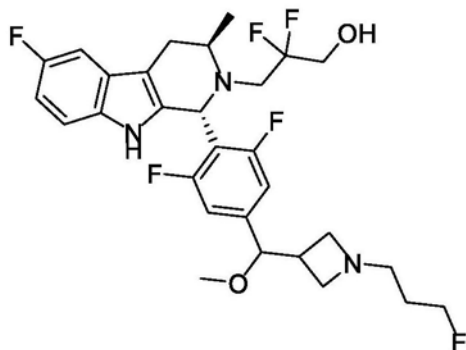
[0660]



[0661] 将添加1-碘-3-氟丙烷(150mg, 0.8mmol) 和DIPEA(0.5mL, 3.01mmol) 的[3-[(1R, 3R)-1-[4-[氮杂环丁-3-基(甲氧基)甲基]-2,6-二氟-苯基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2,2-二氟-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(750mg, 1mmol) 于DMF(20mL) 中的混合物在20℃搅拌16小时。将反应混合物倾入水(5mL) 和EtOAc(10mL) 中。有机层用饱和盐水(10mL x 2) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0-10%甲醇/DCM) 纯化残余物, 得到标题化合物(500mg, 产率61%), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.67-7.61(m, 4H), 7.45-7.35(m, 6H), 7.18-7.11(m, 2H), 6.89-6.84(m, 1H), 6.80-6.67(m, 2H), 5.32-3.31(m, 1H), 4.54-4.34(m, 2H), 4.18-4.12(m, 1H), 4.05-3.90(m, 1H), 3.66-3.51(m, 2H), 3.38-3.25(m, 2H), 3.23-3.10(m, 5H), 2.96-2.88(m, 2H), 2.83-2.66(m, 2H), 2.67-2.48(m, 4H), 1.80-1.69(m, 2H), 1.16(d, J=6.4Hz, 3H), 1.06(s, 9H)。

[0662] 步骤8: 3-((1R, 3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇

[0663]



[0664] 向叔丁基-[3-[(1R, 3R)-1-[2,6-二氟-4-[[1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基]-甲氧基-甲基]苯基]-6-氟-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2,2-二氟-丙氧基]-二苯基-甲硅烷(450mg, 0.56mmol) 于四氢呋喃(10mL) 中的溶液中添加TBAF(1.67mL, 1.67mmol, 1M于THF中)。将反应混合物在20℃搅拌1小时。反应混合物用EtOAc(50mL) 稀释。有机层用1N NaOH(50mL x 5) 和饱和盐水(50mL) 洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。通过制备型TLC(10%MeOH/DCM) 纯化粗产物, 得到标题化合物(170mg, 产率53%), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.21-7.10(m, 2H), 7.02-6.67(m, 3H), 5.30-5.28(m, 1H), 4.57-4.37(m, 2H), 4.29-4.16(m, 1H), 3.77-3.59(m, 3H), 3.40-3.32(m, 1H), 3.27(d, J=5.6Hz, 3H), 3.24-3.13(m, 3H), 3.11-3.03(m, 1H), 3.01-2.79(m, 2H), 2.73-2.52(m, 4H), 1.78-1.74(m, 2H), 1.20(d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: 570.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0665] 步骤9: 164和165

[0666] 通过SFC AD, 250mm\*30mm, 5um (微米粒径), 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH, 20% 分离来自步骤8的产物 (170mg, 0.3mmol), 得到164 (RT=2.402min, 63mg, 产率37%) 和165 (RT=2.722min, 24mg, 产率14%), 两者均为白色固体。

[0667] 165: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (s, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.93-6.77 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.57-4.35 (m, 2H), 4.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.78-3.51 (m, 3H), 3.37-3.17 (m, 7H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.94-2.75 (m, 3H), 2.74-2.50 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0668] 实施例166 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基)-2-氟丙-1-醇166

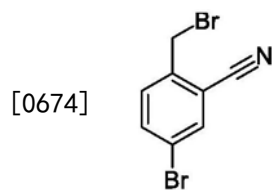
[0669] 将(2S)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-二氟-4-[氟-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基]甲基]苯基]-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-2-氟丙-1-醇 (30mg, 0.06mmol) 和10wt% 钨/碳 (5.0mg) 于甲醇 (2mL) 中的混合物在25°C 在H<sub>2</sub>气氛 (15psi) 下搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应混合物。浓缩滤液且通过制备型TLC (10% MeOH/DCM) 纯化, 得到166 (14mg, 产率48%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.41 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 2H), 6.79 (d, J=10.0Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.53-4.31 (m, 3H), 3.69 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.62 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 3H), 3.07-2.92 (m, 4H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H)

[0670] 实施例167 2-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-((R)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯甲腈

[0671] 遵循实施例168的操作, 制备167: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 3H), 5.64-5.47 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.51 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.40 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.54 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS 529.1 [M+H]<sup>+</sup>。

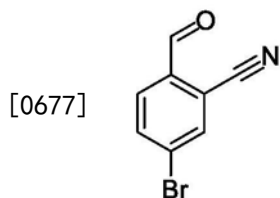
[0672] 实施例168 2-((1R,3R)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-((S)-氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯甲腈

[0673] 步骤1: 5-溴-2-(溴甲基)苯甲腈



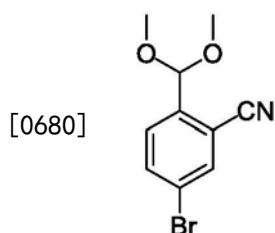
[0675] 将5-溴-2-甲基苯甲腈 (10.0g, 51.01mmol)、NBS (9.99g, 56.11mmol) 和过氧化苯甲酰 (0.62g, 2.6mmol) 于CCl<sub>4</sub> (100mL) 中的化合物在80°C 在N<sub>2</sub>气氛下搅拌8小时。过滤混合物且浓缩滤液至干。通过硅胶柱色谱 (0~8% EtOAc/石油醚) 纯化残余物, 得到标题化合物 (9.8g, 产率70%), 其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.58 (s, 2H)。

[0676] 步骤2: 5-溴-2-甲酰基-苯甲腈



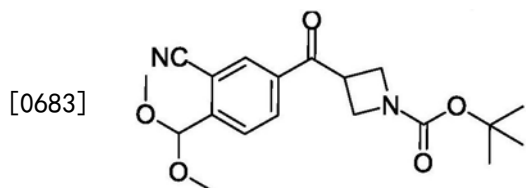
[0678] 在5℃,向三甲胺N-氧化物二水合物(16.98g,152.8mmol)于DMSO(60mL)中的经搅拌溶液中缓慢添加5-溴-2-(溴甲基)苯甲腈(来自步骤1,10.5g,38.19mmol)于DCM(30mL)中的溶液。将所得混合物温热至22℃且再搅拌6小时。将反应混合物用DCM(70mL)稀释,用盐水(20mL×3)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(0-16%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(4.2g,产率52%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 10.31(s,1H),7.98(s,1H),7.92(s,2H)。

[0679] 步骤3:5-溴-2-(二甲氧基甲基)苯甲腈



[0681] 将5-溴-2-甲酰基-苯甲腈(来自步骤2,4.2g,20mmol)、原甲酸三甲酯(4.4mL,40mmol)和4-甲基苯磺酸水合物(0.38g,2mmol)于MeOH(80mL)中的化合物在80℃搅拌18小时。真空除去溶剂。将残余物溶于EtOAc(80mL),用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL×2)洗涤。有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩至干。通过硅胶快速色谱(0-6%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(4.41g,产率86%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80(d,J=2.0Hz,1H),7.73(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),5.55(s,1H),3.41(s,6H)。

[0682] 步骤4:3-[3-氰基-4-(二甲氧基甲基)苯甲酰基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

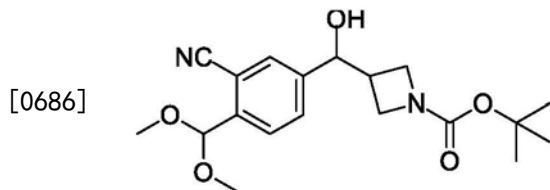


[0684] 在0℃,在N<sub>2</sub>下,向5-溴-2-(二甲氧基甲基)苯甲腈(来自步骤3,4.4g,17.18mmol)于THF(45mL)中的经搅拌溶液中逐滴添加1.3M MgCl<sub>2</sub>-LiCl复合物(15.9mL,20.6mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,然后添加3-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(4.2g,17.18mmol)于THF(8mL)中的溶液。将所得混合物在0℃再搅拌1小时,然后温热至25℃且在25℃搅拌2小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(20mL)淬灭且用EtOAc(30mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩至干。通过硅胶柱色谱(0-20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(2.92g,产率47%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13(d,J=2.0Hz,1H),8.03(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),5.62(s,1H),4.26-4.18(m,4H),4.16-4.09(m,1H),3.44(s,6H),1.44(s,9H)。

[0685] 步骤5:3-[[3-氰基-4-(二甲氧基甲基)苯基]-羟基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁

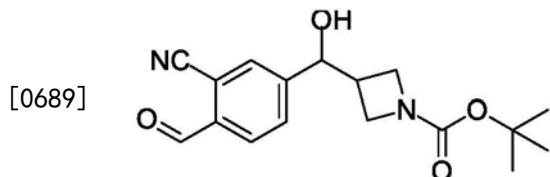


酯



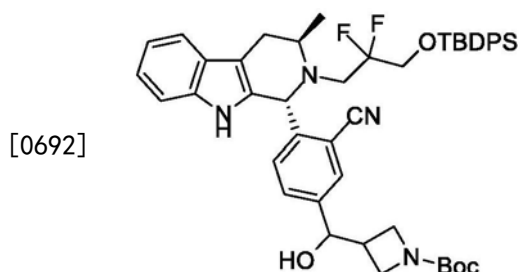
[0687] 在5℃,以小份向3-[3-氰基-4-(二甲氧基甲基)苯甲酰基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(来自步骤4,950mg,2.64mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加NaBH<sub>4</sub>(0.2g,5.3mmol)。将所得混合物在5℃搅拌3小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)淬灭反应且蒸发有机溶剂。添加EtOAc(30mL),将混合物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶快速色谱(0-33%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(632mg,产率66%),其为浅黄色糖浆状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.70-7.66(m,2H),7.60-7.55(m,1H),5.56(s,1H),4.84(d,J=7.2Hz,1H),3.93(d,J=6.4Hz,2H),3.87-3.80(m,1H),3.72-3.64(m,1H),3.42(s,6H),2.85-2.65(m,2H),1.42(s,9H)。

[0688] 步骤6:3-[(3-氰基-4-甲酰基-苯基)-羟基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0690] 向3-[[3-氰基-4-(二甲氧基甲基)苯基]-羟基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(来自步骤5,630mg,1.74mmol)于丙酮(10mL)和水(5mL)中的溶液中添加甲苯磺酸吡啶鎓(0.22g,0.87mmol)。将混合物在60℃在N<sub>2</sub>气氛下搅拌16小时。将混合物浓缩,用EtOAc(40mL)稀释,用盐水(20mL×2)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(0.46g,产率83%),其为浅黄色糖浆状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.31(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.86(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),4.93(d,J=6.8Hz,1H),4.00-3.85(m,3H),3.81-3.75(m,1H),2.88-2.74(m,1H),1.42(s,9H)。

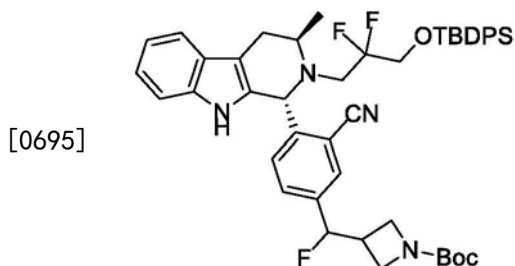
[0691] 步骤7:3-((4-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3-氰基苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0693] 将3-[(3-氰基-4-甲酰基-苯基)-羟基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(来自步骤6,250mg,0.79mmol)、乙酸(0.14g,2.37mmol)和3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-N-[(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]丙-1-胺(0.4g,0.79mmol)于1,4-二噁烷

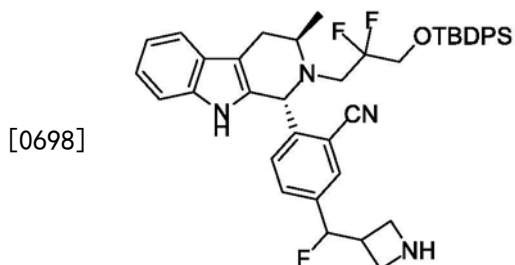
(5mL) 中的混合物在110℃于密封管中搅拌18小时。浓缩反应混合物,将残余物用EtOAc (40mL) 研磨,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。通过硅胶色谱(0-30%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(555mg,产率87%,含有10%顺式副产物),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.65-7.57 (m, 5H), 7.54 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 8H), 7.28 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.70 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.03-3.86 (m, 3H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。LCMS: 827.3 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0694] 步骤8: 3-((4-((1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3-氰基苯基)氟甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯



[0696] 在5℃,向3-((4-((1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3-氰基苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(来自步骤7, 350mg, 0.43mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液中缓慢添加DAST(0.2mL, 1.52mmol)。将所得混合物在5℃搅拌1小时。反应混合物缓慢地用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)淬灭。用DCM(20mL×2)萃取混合物。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(0-20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物,其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.68-7.50 (m, 6H), 7.48-7.31 (m, 8H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 2H), 5.56-5.39 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.01-3.86 (m, 4H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.42-3.27 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.03 (d, J=2.8Hz, 9H)。LCMS: 829.3 [M+Na]<sup>+</sup>。

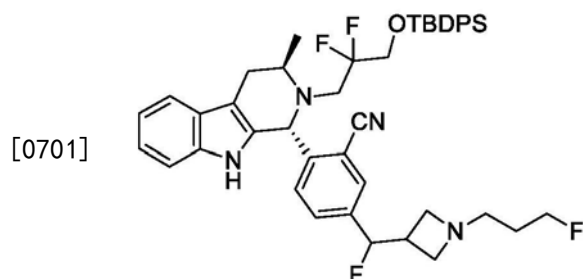
[0697] 步骤9: 5-(氮杂环丁-3-基氟甲基)-2-((1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯甲腈



[0699] 在5℃,向3-((4-((1R, 3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3-氰基苯基)氟甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(来自步骤8, 520mg, 0.64mmol)和2,6-卢剔啶(0.38mL, 3.22mmol)于无水

DCM (10mL) 中的溶液中缓慢添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯 (0.35mL, 1.93mmol)。将所得混合物在 5℃ 搅拌 20 分钟。反应混合物用 DCM (30mL) 稀释, 缓慢地用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10mL) 淬灭, 有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且真空浓缩。通过硅胶快速色谱 (0-15% MeOH/DCM (0.1% NEt<sub>3</sub>)) 纯化残余物, 得到标题化合物 (412mg, 产率 91%, 含有 7% 顺式副产物), 其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98-7.96 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 6H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 5.59-5.42 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 4H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。LCMS: 707.1 [M+H]<sup>+</sup>, 729.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0700] 步骤 10: 2-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯甲腈



[0702] 将 5-(氮杂环丁-3-基氟甲基)-2-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯甲腈 (来自步骤 9, 410mg, 0.58mmol)、DIPEA (0.31mL, 1.74mmol) 和 1-碘-3-氟丙烷 (109mg, 0.58mmol) 于 DMF (5mL) 中的化合物在 25℃ 搅拌 18 小时, 反应混合物用 EtOAc (60mL) 稀释, 用盐水 (20mL × 6) 洗涤。有机相经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 真空浓缩且通过硅胶快速色谱 (0-5% MeOH/DCM) 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.33g, 75% 产率, 含有 8% 顺式副产物), 其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 8H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.57-5.40 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.51 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.39 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.41-3.23 (m, 3H), 3.17 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.53 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。LCMS: 789.3 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0703] 步骤 11: 167 和 168

[0704] 向 2-((1R,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(氟(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)甲基)苯甲腈 (来自步骤 10, 330mg, 0.43mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液中添加 TBAF (1.0M 于 THF 中, 0.65mL, 0.65mmol)。将反应混合物在 25℃ 搅拌 1 小时。浓缩反应混合物, 将残余物溶于 EtOAc (60mL) 且用盐水 (20mL × 5) 洗涤。有机相经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩且通过快速柱色谱 (0-6% MeOH/DCM (0.1% NEt<sub>3</sub>)) 纯化, 得到标题化合物 (140mg, 62%), 其为浅黄色固体, 进行 SFC 纯化 (柱: AD (250mm × 30mm, 5μm); 条件: 0.1% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O EtOH; 开始 B: 35%; 结束 B: 35%; 流速 (ml/min): 60), 得到 167 (55mg, 产率 39%, Rt = 4.986min) 和 168 (57mg, 产率 41%, Rt =

5.825min),两者均为浅黄色固体。

[0705] 168:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 3H), 5.63-5.47 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.51 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.54 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.17 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。LCMS 529.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0706] 实施例169 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((R)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇

[0707] 遵循实施例170的操作,制备169:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55-7.52 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.51 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.39 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.76-3.56 (m, 3H), 3.37-3.15 (m, 6H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 3H)。

[0708] 实施例170 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((S)-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇

[0709] 遵循实施例164/165的操作,使用3-[(3,5-二氟-4-甲酰基-苯基)-甲氧基-甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯和3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-N-[(1R)-2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]丙-1-胺,合成3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)(甲氧基)甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇。通过SFC (Lux Cellulose (250mm\*21.2mm, 5 $\mu\text{m}$ ), 15/85MeOH (0.1% DEA)) 分离粗混合物对映异构体 (76mg, 0.13mmol), 得到169 (RT=5.78min, 19mg, 产率18%) 和170 (RT=6.70min, 19mg, 产率18%), 两者均为白色固体。

[0710] 170:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56-7.46 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.52 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.77-3.55 (m, 3H), 3.41-3.15 (m, 6H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 3H)。

[0711] 实施例901: 乳腺癌细胞ER $\alpha$ 高含量荧光成像降解测定

[0712] MCF7乳腺癌细胞在第1天以每孔10,000个细胞的密度接种在384孔聚赖氨酸涂布的组织培养板 (Greiner#T-3101-4) 中 (50 $\mu\text{L}$ /孔 RPMI (不含酚红), 10% FBS (活性炭处理的), 含有L-谷氨酰胺)。化合物在第2天以2个化合物源浓度制备: 100 $\mu\text{M}$ 和1 $\mu\text{M}$  (最终产生2个重叠的滴定曲线), 在Labcyte低死体积板 (10 $\mu\text{L}$ /孔) 中, 指定孔中用于回填的10 $\mu\text{L}$  DMSO和指定孔中的5 $\mu\text{M}$ 氟维司群 (对照化合物)。使用Labcyte Echo声学分配器分配化合物和对照以分配具有预定系列稀释 (1.8 $\times$ , 10点, 一式两份) 和适当回填的化合物和对照化合物 (转移的最终总体积为417.5nL且化合物分配体积范围为2.5nL至417.5nL; 0.84% DMSO (v/v) 最终浓度), 最终产生0.05nM至835nM的浓度范围。将细胞板在37 $^{\circ}\text{C}$  孵育4小时。使用Biotek EL406洗板机和分配器如下进行固定和透化。通过在Biotek EL406上使用蠕动泵5 $\mu\text{L}$ 盒直接向每

个孔中的50 $\mu$ L细胞培养基中添加15 $\mu$ L 16%多聚甲醛(Electron Microscopy Sciences#15710-S)来固定细胞(最终甲醛浓度为3.7%w/v)。样品孵育30分钟。将孔内容物吸出并向每个孔中添加50 $\mu$ L/孔含有0.5%w/v牛血清白蛋白、0.5%v/v Triton X-100(抗体稀释缓冲液)的磷酸盐缓冲盐水(PBS)。样品孵育30分钟。将孔内容物吸出并用100 $\mu$ L/孔的PBS洗涤3次。雌激素受体 $\alpha$ (ESR1)的免疫荧光染色使用Biotek EL406洗板机和分配器如下进行。从孔中吸出孔上清液并分配25 $\mu$ L/孔在抗体稀释缓冲液中以1:1000稀释的抗ESR1 mAb(F10)(Santa Cruz sc-8002)。样品在室温孵育2小时。样品用100 $\mu$ L/孔的PBS洗涤4次。25 $\mu$ L/孔的二抗溶液(1:1000稀释的Alexafluor 488缀合物抗小鼠IgG(LifeTechnologies#A21202)和稀释于抗体稀释缓冲液中的1 $\mu$ g/ml Hoechst 33342)分配到每个孔中。样品在室温孵育2小时。使用Biotek EL406以100 $\mu$ L/孔的PBS洗涤样品3次。使用Cellomics Arrayscan V(Thermo)进行ESR1的定量荧光成像。使用Cellomics VTI Arrayscan使用生物应用“隔室分析”使用自动曝光(基于DMSO对照)将两个通道的“峰值目标百分比”设置为25%目标饱和度获得样品的荧光图像(通道1:XF53Hoechst(DNA染色);通道2:XF53 FITC(ESR1染色))。通道1(DNA染色)用于定义核区域(Circ)。在每个细胞的基础上测量“Mean\_CircAvgIntCh2”的测量结果(其为核区内Alexafluor 488荧光强度(ESR1))并对所有测量的细胞取平均值。使用Genedata Screener软件进行数据分析,使用DMSO和5nM氟维司群处理的样品来定义ESR1的0%和100%变化。使用“Robust Fit”方法来定义曲线的拐点(EC<sub>50</sub>)和最大效应的平台值(S<sub>inf</sub>)。示例性式I化合物的降解数据以表1中的ER- $\alpha$ MCF7 HCS S<sub>inf</sub>(%)值报道。

[0713] **实施例902体外细胞增殖测定**

[0714] 雌激素受体调节剂化合物和化疗化合物的功效通过采用以下方案的细胞增殖测定来测量(Mendoza等人(2002)Cancer Res.62:5485-5488)。

[0715] **CellTiter-Glo<sup>®</sup>发光细胞存活力测定**是一种基于对存在的ATP定量而用于确定培养物中存活细胞数量的均相方法,这表示代谢活性细胞的存在。**CellTiter-Glo<sup>®</sup>**测定设计用于多孔板格式,使其对于自动化高通量筛选(HTS)、细胞增殖和细胞毒性测定而言是理想的。均相测定操作涉及将单一试剂(**CellTiter-Glo<sup>®</sup>**试剂)直接添加至在补充有血清的培养基中培养的细胞中。不需要细胞清洗、去除培养基或多个移液步骤。**Cell Titer-Glo<sup>®</sup>**发光细胞存活力测定包括试剂和方案是可商购得到的(Promega Corp.,Madison,WI,Technical Bulletin TB288)。

[0716] 该测定评估化合物进入细胞和抑制细胞增殖的能力。测定原理基于通过定量存在于均相测定中的ATP来确定存在的存活细胞的数目,其中添加**Cell Titer-Glo<sup>®</sup>**试剂导致细胞裂解并通过荧光素酶反应产生发光信号。发光信号与存在的ATP的量成比例。

[0717] **操作:**第1天-接种细胞板(来自Falcon#353962的384孔黑色、透明底部、微透明、有盖TC板),收获细胞,以1000个细胞/54 $\mu$ L/孔接种细胞至384孔细胞板中以用于3天测定。细胞培养基:RPMI或DMEM高葡萄糖、10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺,P/S。在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>孵育0/N(过夜)。

[0718] 第2天-向细胞添加药物,化合物稀释,DMSO板(连续稀释1:2,9个点)。在96孔板的第二列加入20 $\mu$ L 10mM的化合物。使用来自Nunc(目录号249946)的Precision Media Plates 96孔圆底聚丙烯板跨板(10 $\mu$ L+20 $\mu$ L 100%DMSO)进行连续稀释1:2共9个点(1:50稀

释)。向所有孔中添加147 $\mu$ l培养基。使用**Rapidplate**<sup>®</sup> (Caliper, a Perkin-Elmer Co.) 将DMSO板中每个孔的3 $\mu$ l DMSO+化合物转移至培养板上每个相应的孔中。对于2种药物组合研究,使用**Rapidplate**将DMSO板中每个孔的一种药物1.5 $\mu$ l DMSO+化合物转移至培养板上每个相应的孔中。然后转移另一种药物1.5 $\mu$ l至培养板。

[0719] 添加药物至细胞,细胞板(1:10稀释):直接添加6 $\mu$ l培养基+化合物至细胞(在细胞上已经有54 $\mu$ l培养基)。在不会经常打开的培养箱中在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>孵育3天。

[0720] 第5天-铺板,在室温解冻Cell Titer Glo缓冲液:从37 $^{\circ}$ C移去细胞板并平衡至室温约30分钟。添加Cell Titer-Glo<sup>®</sup>缓冲液至Cell Titer-Glo<sup>®</sup>底物(瓶到瓶)。向每个孔的细胞中添加30 $\mu$ l Cell Titer-Glo<sup>®</sup> Reagent (Promega目录号G7572)。在板振荡器上放置约30分钟。在Analyst HT板阅读器上读取发光(每孔半秒)。

[0721] 细胞存活力测定和组合测定:历经16小时将细胞以1000-2000个细胞/孔接种在384孔板中。在第二天在96孔板中在DMSO中制备9个连续稀释的1:2化合物稀释液。使用**Rapidplate**<sup>®</sup> 自动化设备 (Zymark Corp., Hopkinton, MA) 将化合物进一步稀释至生长培养基中。然后将稀释的化合物一式四份添加至384孔细胞板的孔中并在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下孵育。4天后根据制造商的说明书使用Cell Titer-Glo<sup>®</sup> (Promega) 通过发光测量存活细胞的相对数目并在Wallac Multilabel Reader<sup>®</sup> (PerkinElmer, Foster City) 上读取。使用**Prism**<sup>®</sup> 4.0软件 (GraphPad, San Diego) 计算EC<sub>50</sub>值。组合测定中的药物以4 $\times$ EC<sub>50</sub>浓度开始给药。如果在药物的EC<sub>50</sub>>2.5 $\mu$ M的情况下,使用的最高浓度为10 $\mu$ M。在所有测定中同时添加或分隔4小时添加(一个接一个)雌激素受体调节剂化合物和化学治疗剂。

[0722] 另外的示例性体外细胞增殖测定包括以下步骤:

[0723] 1. 将培养基中含有约10<sup>4</sup>个细胞(对于细胞系和肿瘤类型参见表3)的100ml细胞培养物的等分试样沉积在384孔不透明壁板的每个孔中。

[0724] 2. 准备含有培养基和无细胞的对照孔。

[0725] 3. 将化合物添加至实验孔中并孵育3-5天。

[0726] 4. 将板平衡至室温约30分钟。

[0727] 5. 添加与每个孔中存在的细胞培养基的体积相等的体积的Cell Titer-Glo<sup>®</sup>试剂。

[0728] 6. 将内容物在定轨振荡器上混合2分钟以诱导细胞裂解。

[0729] 7. 将板在室温孵育10分钟以稳定发光信号。

[0730] 8. 记录发光并在图中报告为RLU=相对发光单位。

[0731] 9. 使用Chou和Talalay联合方法并使用**CalcuSyn**<sup>®</sup>软件 (Biosoft, Cambridge, UK) 的剂量-效应分析进行分析以获得联合指数。

[0732] 可选择地,将细胞以最佳密度接种在96孔板中并在测试化合物存在下孵育4天。随后将Alamar Blue<sup>™</sup>添加至测定培养基中并将细胞孵育6小时,然后在544nm激发、590nm发射读取。使用S形剂量响应曲线拟合计算EC<sub>50</sub>值。

[0733] 可选择地,使用Cell Titer-Glo<sup>®</sup>试剂 (Promega Inc., Madison, WI) 在药物治疗48小时后分析增殖/存活力。在所有存活力测定中DMSO处理用作对照。使用XL拟合软件 (IDBS, Alameda, CA) 计算IC<sub>50</sub>值。

[0734] 细胞系获自ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA) 或DSMZ

(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, DE)。将细胞在补充有10%胎牛血清、100单位/ml青霉素、2mM L-谷氨酰胺和100mg/ml链霉素(Life Technology, Grand Island, NY)的RPMI1640培养基中在37°C在5%CO<sub>2</sub>培养。

[0735] 实施例903 MCF7体外细胞增殖测定

[0736] 用PBS洗涤MCF7细胞并以25,000个细胞/ml、40 $\mu$ l/孔将其铺板于聚赖氨酸涂布的384孔组织培养板(Greiner)的RPMI 1640(Gibco 11835-030[-苯酚+谷氨酰胺])和10%活性炭处理的FBS(Gibco 12676-029)中并孵育过夜。使用Biomek-FX以500倍的最初所需浓度在DMSO中连续稀释制备化合物并在RPMI 1640中稀释50倍。还以类似方式制备对照化合物氟维司群和阴性对照二甲基亚砷。将5 $\mu$ l各化合物浓度和各对照化合物转移至细胞板中。向对照孔中添加氟维司群,终浓度为100nM。向阴性对照孔中添加DMSO(0.2%v/v)。将5 $\mu$ l(5 $\mu$ l)的1nM雌二醇(不含酚红的RPMI 1640(Gibco 11835-030)添加至细胞板的每个孔中(除了没有雌二醇的对照孔外)。将细胞孵育72小时,然后使用Cell TiterGlo试剂(Promega#G7572)40 $\mu$ l/孔并在Envision(Perkin Elmer)读板器上测量发光。使用Genedata Screener软件分析数据,使用DMSO和氟维司群处理的样品定义0%和100%抑制并使用Robust法使用曲线拟合计算EC<sub>50</sub>值。

[0737] 实施例904 ER $\alpha$ 共激活物拮抗剂测定

[0738] 在DMSO中以1mM制备测试化合物并使用Biomek FX在384孔透明V底聚丙烯板(Greiner目录号781280)中以12点1至3倍滴定进行连续稀释。通过将1mL各浓度的化合物系列稀释液与32.3mL的TR-FRET共调节蛋白缓冲液E(Life Technologies PV4540)混合来制备3 $\times$ 化合物中间体稀释液。使用Biomek FX将2mL的3 $\times$ 化合物中间体稀释液转移至1536孔(Aurora Biotechnologies MaKO 1536黑色板,#00028905)。使用Bioraptr **Dispenser**<sup>®</sup>(Beckman Coulter)进行分配:每孔2mL的“3 $\times$ ER $\alpha$ 溶液”:22nM ER $\alpha$ (人雌激素受体 $\alpha$ ,带GST标签的ESR1配体结合结构域,跨越残基S282-V595,野生型序列或含有突变:Y537S或D538G)在含有7.5mM二硫苏糖醇(DTT)的TR-FRET共调节蛋白缓冲液E中;和2mL的3 $\times$ 测定混合物(750nM荧光素-PGC1 $\alpha$ 肽序列;Life Technologies PV4421),12nM雌二醇,15nM抗GST Tb标记的抗体在TR-FRET共调节蛋白缓冲液E(含7.5mM DTT)中。“无受体”对照孔接受没有GST-ER $\alpha$ 蛋白质的缓冲液。盖上板,将板在V旋转离心机中以1800rpm离心20秒并在室温孵育2小时。使用Perkin Elmer EnVision荧光读数器使用TR-FRET设置(上镜:Perkin Elmer Lance/DELTA双发射(PE#2100-4160);激发滤波器:Perkin Elmer UV(TFR)340nm(PE#2100-5010);发射滤波器:色度495nm/10nm和520nm/25nm(Chroma#PV003滤波器(LanthaScreen),25mm直径(EnVision));激发光:100%;延迟:100 $\mu$ s;窗口时间:200;连续窗口的数量:1;闪光之间的时间:2000 $\mu$ s;闪光次数:100;闪光次数(第二检测器):100。相对于无化合物(仅DMSO)对照和“无ER $\alpha$ 对照”计算百分比抑制值。使用Genedata Screener软件进行曲线拟合和IC<sub>50</sub>计算。

[0739] 实施例905体内小鼠肿瘤异种移植物功效

[0740] 小鼠:雌性严重联合免疫缺陷小鼠(Fox Chase **SCID**<sup>®</sup>,C.B-17/IcrHsd,Harlan)或裸鼠(Taconic Farms,Harlan)为8至9周龄,在研究的第0天的BW范围为15.1至21.4克。对动物随意饲喂水(反渗透,1ppm Cl)及由18.0%粗蛋白、5.0%粗脂肪和5.0%粗纤维构成的

NIH 31改良和辐照实验室饮食 (Modified and Irradiated LabDiet<sup>®</sup>)。将小鼠安置在21-22 °C (70-72 °F) 和40-60 %湿度以12小时光照循环的静态微隔离器中经辐照的ALPHA-Dri<sup>®</sup>bed-o'cobs<sup>®</sup>实验室动物垫料 (Laboratory Animal Bedding) 上。PRC特别遵守“实验动物护理和使用指南”关于约束、饲养、手术操作、饲料和流体调节及兽医护理的建议。PRC的动物护理和使用计划由实验动物护理国际评估和认证协会 (AAALAC) 认证, 确保遵守关于实验动物护理和使用的公认标准。

[0741] 肿瘤植入: 用癌细胞启动异种移植。将细胞在补充有10%胎牛血清、2mM谷氨酰胺、100单位/mL青霉素、100µg/mL硫酸链霉素和25µg/mL庆大霉素的RPMI 1640培养基中培养。在指数生长期收集细胞并根据细胞系的倍增时间以 $5 \times 10^6$ 或 $10 \times 10^6$ 个细胞/mL的浓度重新混悬于磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中。将肿瘤细胞皮下植入右肋腹且当平均大小接近100至150mm<sup>3</sup>的目标范围时监测肿瘤生长。在肿瘤植入后21天 (指定为研究的第0天), 将小鼠置于四组中, 每组由10只小鼠组成, 所述小鼠具有75-172mm<sup>3</sup>的单个肿瘤体积和120-121mm<sup>3</sup>的组平均肿瘤体积 (参见附录A)。使用下式计算体积:

[0742] 肿瘤体积 (mm<sup>3</sup>) =  $(w^2 \times l) / 2$ , 其中w = 肿瘤的宽度且l = 肿瘤的长度 (以mm为单位)。假设1mg等于1mm<sup>3</sup>的肿瘤体积, 可估计肿瘤重量。

[0743] 治疗剂: 雌激素受体调节剂化合物和化学治疗剂通常由干粉制备, 在室温储存且免受光照。在去离子水 (“媒介物”) 中的0.5%甲基纤维素:0.2%吐温80中每周制备药物剂量并在4°C储存。媒介物 (+) 为含0.1mg/kg炔雌醇 (乙炔雌二醇, EE2) 的溶剂/缓冲液。媒介物 (-) 为不含炔雌醇的溶剂/缓冲液。在给药的每一天通过用无菌盐水 (0.9%NaCl) 稀释储备液的等分试样来制备化合物的剂量。配制所有剂量以每20克体重0.2mL的体积 (10mL/kg) 递送所述mg/kg剂量。

[0744] 治疗: 将所有剂量按比例调整至单个动物的体重并通过所示的途径提供。

[0745] 终末点: 以2维 (长度和宽度) 使用Ultra Cal IV卡尺 (Model 54 10 111; Fred V. Fowler Company) 如下测量肿瘤体积: 肿瘤体积 (mm<sup>3</sup>) = (长度 × 宽度<sup>2</sup>) × 0.5并使用Excel 11.2版 (Microsoft Corporation) 进行分析。使用线性混合效应 (LME) 建模方法分析来自同一动物的肿瘤体积随时间的重复测量 (Pinheiro J等人, nlme: linear and nonlinear mixed effects models. R package version 3.1 92.2009; Tan N等人, Clin. Cancer Res. 2011; 17 (6): 1394-1404)。该方法解决了由于在研究结束前动物的任何非治疗相关的死亡所导致的重复测量和适度退出。使用三次回归样条在每个剂量水平将非线性分布拟合为log<sub>2</sub>肿瘤体积的时程。然后这些非线性分布与混合模型内的剂量相关。使用下式将作为媒介物对照的百分比的肿瘤生长抑制 (%TGI) 计算为针对相应剂量组/天相对于媒介物的拟合曲线下面积 (AUC) 的百分比: %TGI =  $100 \times (1 - AUC_{\text{剂量}} / AUC_{\text{媒介物}})$ 。使用该式, TGI值为100%表示肿瘤停滞, TGI值>1%但<100%表示肿瘤生长延迟且TGI值>100%表示肿瘤消退。将动物的部分响应 (PR) 定义为肿瘤消退>50%的起始肿瘤体积但<100%的起始肿瘤体积。将完全响应 (CR) 定义为在研究过程的任一天100%肿瘤消退 (即无可测量的肿瘤)。

[0746] 毒性: 在研究的前五天每天称重动物, 然后每周两次称重。使用Adventurer Pro<sup>®</sup> AV812量表 (Ohaus Corporation) 测量动物体重。重量变化百分比计算如下: 体重变化 (%) =  $[(\text{重量}_{\text{新的一天}} - \text{重量}_{\text{第0天}}) / \text{重量}_{\text{第0天}}] \times 100$ 。频繁观察小鼠并在观察时记录任何不良的与治疗相关的副作用的明显体征和临床毒性体征。将可接受的毒性定义为在研究期间小于20%的



组平均体重 (BW) 减轻且在10只治疗的动物中有不超过一只治疗相关的 (TR) 死亡。导致更大毒性的任何给药方案被认为高于最大耐受剂量 (MTD)。若可归因于由临床体征和/或尸体剖检所证明的治疗副作用,则将死亡归类为TR或者若归因于给药期期间或最后一次给药的10天内的未知原因,则也可将死亡归类为TR。若没有证据表明死亡与治疗副作用相关,则将死亡归类为NTR。

[0747] 体内异种移植乳房癌模型; (MCF-7; 他莫昔芬敏感性): 将含有0.72mg17 $\beta$ -雌二醇的时间释放丸剂皮下植入nu/nu小鼠。在含有10%FBS的RPMI中于5%CO<sub>2</sub>和37°C生长MCF-7细胞。将胰蛋白酶消化的细胞沉淀并以1 $\times$ 10<sup>7</sup>个细胞/mL重悬于50%RPMI (无血清) 和50% Matrigel中。在丸剂植入后2-3天在右侧肋腹皮下注射MCF-7细胞 (100 $\mu$ L/动物)。每两周监测肿瘤体积 (长度 $\times$ 宽度<sup>2</sup>/2)。当肿瘤达到约200mm<sup>3</sup>的平均体积时,将动物随机化并开始治疗。每天用媒介物或化合物处理动物4周。整个研究期间每两周监测一次肿瘤体积和体重。

[0748] 体内异种移植乳房癌模型; (他莫昔芬抗性模型): 通过口服管饲用他莫昔芬 (枸橼酸盐) 治疗带有MCF-7肿瘤 (平均肿瘤体积200mm<sup>3</sup>) 的雌性nu/nu小鼠 (使用补充的17 $\beta$ -雌二醇丸剂; 0.72mg; 60天缓慢释放)。每周两次监测肿瘤体积 (长度 $\times$ 宽度<sup>2</sup>/2) 和体重。在肿瘤体积保持静止的显著抗肿瘤应答后,在治疗约100天时首先观察到明显的肿瘤生长。在120天的治疗时,他莫昔芬剂量增加。快速生长的肿瘤被认为是他莫昔芬抗性的并被选择用于体内传代进入新的宿主动物。将来自他莫昔芬抗性肿瘤的肿瘤片段 (约100mm<sup>3</sup>/动物) 皮下植入雌性nu/nu小鼠 (使用17 $\beta$  (beta)-雌二醇丸剂 (0.72mg; 60天缓慢释放)) 的右侧肋腹。在不变的他莫昔芬选择下维持传代的肿瘤且每周监测肿瘤体积 (长度 $\times$ 宽度<sup>2</sup>/2)。当肿瘤体积达到约150-250mm<sup>3</sup>时,将动物随机分入治疗组 (平均肿瘤体积200mm<sup>3</sup>) 并终止他莫昔芬治疗。每天用媒介物或化合物处理动物4周。研究期间每周两次监测肿瘤体积和体重。

[0749] 实施例906未成熟子宫湿重测定

[0750] 雌性未成熟CD-1GS大鼠 (抵达后21日龄) 处理三天。每天向动物给药且持续三天。对于拮抗剂模式,在以0.1mg/kg炔雌醇的口服剂量施用15分钟后,通过管饲口服施用媒介物或测试化合物。对于激动剂模式,通过管饲口服施用媒介物或测试化合物。在第四天给药后24小时,收集血浆用于药物动力学分析。在血浆收集后立即使动物安乐死,取出子宫并称重。

[0751] 将来自每组2只动物的子宫和卵巢固定在10%中性缓冲的福尔马林中,石蜡包埋,切片并用H&E (SDPath) 染色。染色的组织由委员会认证的病理学家进行分析和读取。将来自每组4只动物的子宫和卵巢在液氮中快速冷冻以进行转录分析,检查由雌激素受体调节的一组选定基因。

[0752] 用式I化合物 (1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶101和(1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶102、他莫昔芬、氟维司群、AZD9496 (WO 2014/191726, 实施例1, 第74页; US 9155727) 和两种对照: 媒介物和媒介物+乙炔基雌二醇 (EE) 处理小鼠。所有化合物均PO, QDx3给药。子宫湿重 (UWW): 计算体重比。通过组织学测量子宫横切面的平均子宫内膜高度。使用载玻片观察器以20X放大率从基底膜到顶端 (腔) 表面测量子宫内膜细胞高度。避免倾斜切割区域。在激动剂模式UWW测定中,式I化合物101和102是拮

抗剂,而AZD9496是部分激动剂。

[0753] 实施例907成熟子宫湿重10天测定

[0754] 购买雌性CD-IGS大鼠(69日龄,Charles River Laboratories)并分组。第1组在供应商(Charles River Laboratories)处在60日龄时切除卵巢,研究在手术后2周开始,而第2-8组保持完整。口服施用媒介物或测试化合物10天。在第10次和最终剂量后两小时,进行心脏穿刺并收集血清用于药物动力学和雌二醇分析。在血清收集后立即使动物安乐死,取出子宫和卵巢并称量。

[0755] 尽管为了清楚理解的目的通过说明和实施例的方式相当详细地描述了前述发明,但是描述和实施例不应被解释为限制本发明的范围。通过引用的方式将本申请引用的所有专利和科学文献的公开内容明确地整体并入本申请。