202415364

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202415364 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：112121132 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 06 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/195 (2006.01)* *A61K31/7034 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01) *A61P9/04 (2006.01)*
A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2022/06/07 美國 63/365,969

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

(72)發明人：加布里埃爾森 安德斯 GABRIELSEN, ANDERS (DK)；派特森 丹尼爾 托爾 PETTERSEN, DANIEL TOR (SE)；康諾里 凱瑟琳 瑪麗 CONNOLLY, KATHLEEN MARIE (US)；尤芙諾 馬辛 UFNAL, MARCIN (PL)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 68 頁

(54)名稱

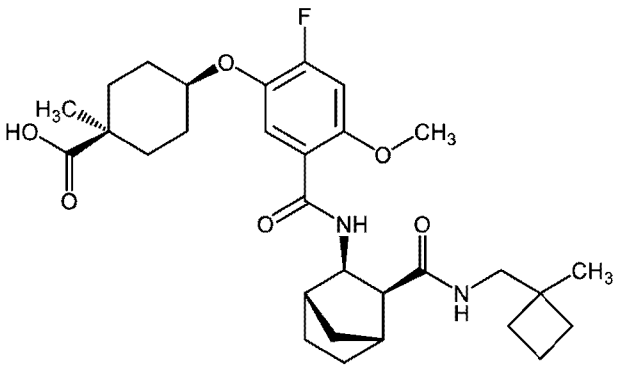
ＲＸＦＰ１調節劑和ＳＧＬＴ２抑制劑之組合

(57)摘要

本說明書總體上關於 RXFP1 調節劑和 SGLT2 抑制劑之組合，特別地包含這樣的組合的藥物組成物，以及使用這樣的組合的治療方法。

The specification generally relates to combinations of RXFP1 modulators and SGLT2 inhibitors, in particular pharmaceutical compositions comprising such combinations, and therapeutic methods using such combinations.

特徵化學式：



（化合物1）

202415964

【發明摘要】

【中文發明名稱】　RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑之組合

【英文發明名稱】　COMBINATIONS OF RXFP1 MODULATORS AND SGLT2 INHIBITORS

【中文】

本說明書總體上關於RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑之組合，特別地包含這樣的組合的藥物組成物，以及使用這樣的組合的治療方法。

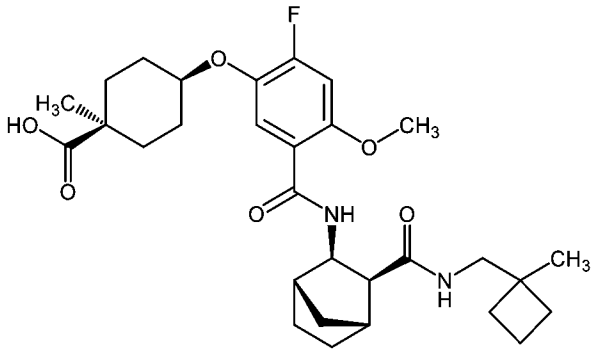
【英文】

The specification generally relates to combinations of RXFP1 modulators and SGLT2 inhibitors, in particular pharmaceutical compositions comprising such combinations, and therapeutic methods using such combinations.

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



（化合物1）

【發明說明書】

【中文發明名稱】　RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑之組合

【英文發明名稱】　COMBINATIONS OF RXFP1 MODULATORS AND SGLT2 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本說明書描述了作為RXFP1調節劑的化合物（包括其鹽）和SGLT2抑制劑如達格列淨之組合；包含這樣的組合的藥物組成物以及這樣的組合之用途。

【先前技術】

【0002】鬆弛素係已知在妊娠期間介導全身血液動力學改變和腎臟適應性改變的多效激素。鬆弛素還顯示具有抗纖維化特性並且在心臟衰竭（例如急性失代償性心臟衰竭（ADHF））中具有有益效果。心臟衰竭與顯著的發病率和死亡率相關。其特徵在於複雜的組織重塑，涉及增加的心肌細胞死亡和間質纖維化。鬆弛素激活大量傳訊級聯，該等傳訊級聯已顯示在缺血-再灌注和心臟衰竭的環境中係有益的。該等傳訊途徑包括激活磷酸肌醇3-激酶途徑和激活一氧化氮傳訊途徑（Bathgate RA等人(2013) *Physiol.Rev.* [生理學評論] 93(1): 405-480；Mentz RJ等人 (2013) *Am. Heart J.* [美國心臟雜誌] 165(2): 193-199；Tietjens J等人 (2016) *Heart* [心臟] 102: 95-99；Wilson SS等人 (2015) *Pharmacology* [藥理學] 35: 315-327）。

【0003】心臟衰竭患者中很大一部分還患有肺性高血壓（HF+PH患者）。據估計，大約50%的射出分率保留的心臟衰竭患者也患有肺性高血壓，射出分率降低的心臟衰竭患者的這一比例增加到60%（Guazzi, (2014) *Circ Heart Fail.* [循環：心臟衰竭], 7:367-377；Miller等人, (2013) *JACC Heart Fail.* [美國心臟病學會雜誌：心臟衰竭], 1(4):290-299）。與無肺性高血壓的心臟衰竭患者相比，患有心臟衰竭合併肺性高血壓的患者的存活率降低（Barnett和De Marco, (2012) *Heart Fail.Clin.* [心臟衰竭臨床] 8: 447-459）。在心臟衰竭患者中，估計肺動脈舒張壓（ePAD）增加或減少3 mmHg（相當於平均肺動脈壓（mPAP）增加或減少大約4 mmHg）分別與心血管疾病死亡率增加24%或降低19%相關（Zile MR,等人(2017) *Circ Heart Fail.* [循環：心臟衰竭], 10: e003594）。mPAP降低4 mmHg還與患有心臟衰竭和肺性高血壓的患者的呼吸困難改善相關（Solomonica A,等人(2013) *Circ Heart Fail.* [循環：心臟衰竭], 6: 53-60）。

【0004】頑固性高血壓（rHT）定義為儘管同時使用優化劑量的3種不同類別的抗高血壓劑（其中一種係利尿劑），但仍高於目標值的高血壓患者的血壓。目前用於高血壓初始治療的SoC係鈣通道阻斷劑（CCB）、腎素-血管緊張素系統阻斷劑（血管緊張素轉換酶[ACE]抑制劑或血管緊張素受體阻斷劑[ARB]）和利尿劑。對於rHT患者，下一步添加的藥物有多種選擇（如鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）、β-阻斷劑或α-阻斷劑），並且目前指南推薦MRA作為rHT治療的較佳的選擇。rHT還包括同時接受4種或更多種抗高血壓藥物時血壓得到充分控制的患者（Carey等人, Hypertension [高血壓], 2018, 72, e53-e90）。rHT患者典型地具有長期嚴重血壓升高的病史，使他們比經治療的血壓受控的高血壓患者具有更高的心血管疾病風險（Acelajado等人, Circulation Research [循環研究], 2019, 124,

1061-1070）。已經提出，鬆弛素可能對高血壓疾病具有治療潛力（Lekgabe等人, Hypertension [高血壓], 2005, 46, 412-8）。

【0005】 已經使用未修飾的重組人鬆弛素-2（塞鬆弛素（serelaxin））進行了臨床試驗。向住院患者連續靜脈內投與塞鬆弛素改善了心臟、腎臟和肝臟損傷及充血的標誌物（Felker GM等人 (2014) *J. Am. Coll.Cardiol.* [美國心臟病學會雜誌]64(15): 1591-1598；Metra M等人 (2013) *J. Am. Coll.Cardiol.* [美國心臟病學會雜誌]61(2): 196-206；Teerlink JR等人 (2013) *Lancet* [柳葉刀] 381(9860): 29-39）。然而，由於塞鬆弛素從患者循環中快速清除，因此治療效果有限，並且一旦靜脈內注射停止，積極作用迅速消失。另外，在靜脈內接受塞鬆弛素後，大約三分之一的患者經歷顯著的血壓降低（> 40 mm Hg），因此必須將劑量減少一半或甚至更多。

【0006】 人鬆弛素的同族受體係RXFP1並且係經充分驗證的藥理學上重要的GPCR家族1c成員，其藉由激素鬆弛素的激活與血液動力學、抗纖維化和抗炎特性相關（Halls ML等人, (2015), Pharmacol Rev. [藥理學評論] 67(2): 389-440）。

【0007】 已尋求RXFP1的小分子調節劑作為鬆弛素模擬物。例如，Marugan, J. J.,等人, WO 2013/165606 A1；Xiao J等人 (2013) Nat. Commun. [自然通訊]4: 1953；以及McBride A等人 (2017) Scientific Reports [科學報告] 7:10806討論了RXFP1的小分子調節劑。

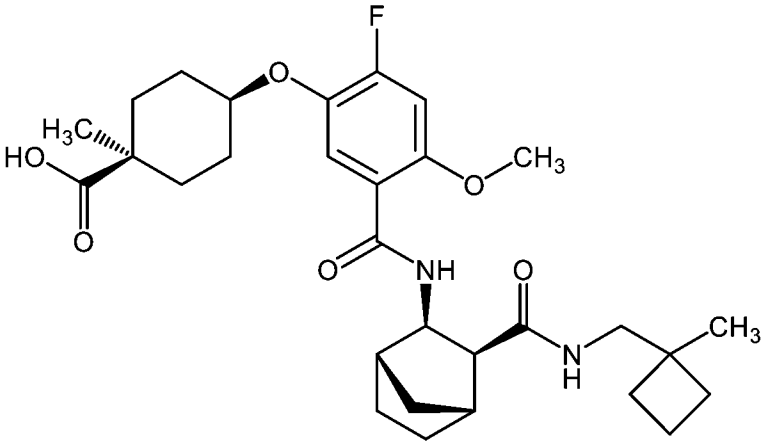
【0008】 儘管有前述內容，但對於作為RXFP1的調節劑的另外的化合物的需要持續存在，其可以使得該等化合物尤其有希望開發為治療劑。與其他已知的RXFP1調節劑相比，這樣的一或多種化合物還可以展現出改善的RXFP1調節。與其他已知的RXFP1調節劑相比，這樣的一或多種化合物還可以展現出有利的藥

物代謝動力學曲線（例如，更低的固有清除率）和/或有利的物理特性（例如，更高的水溶性）。因此，這樣的一或多種化合物可以尤其用於治療其中RXFP1調節係有益的疾病狀態。此外，這樣的一或多種化合物與其他治療劑的組合可以用於治療某些病症，如高血壓。

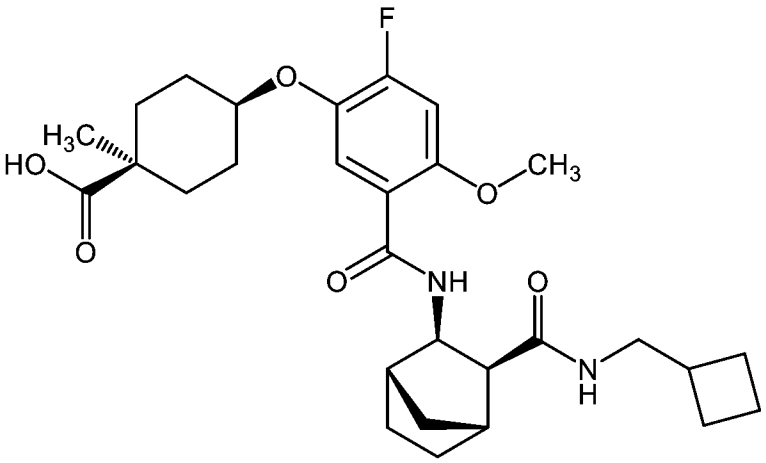
【發明內容】

【0009】 本說明書關於本文所述之RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑之組合。已證明SGLT2抑制劑（如達格列淨）具有降血壓作用（Weber等人, Lancet Diabetes Endocrinol. [柳葉刀糖尿病與內分泌學], 2016, 4(3), 211-220）。因此，RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑之組合可以在高血壓（特別地頑固性高血壓）和心血管疾病的治療中提供特別的益處，對此仍存在顯著未滿足的需求。

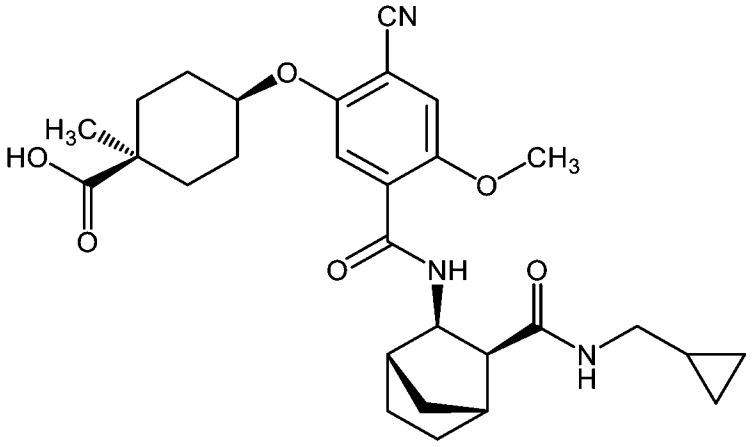
【0010】 因此，本說明書部分地描述了用於在人患者的療法中使用的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：



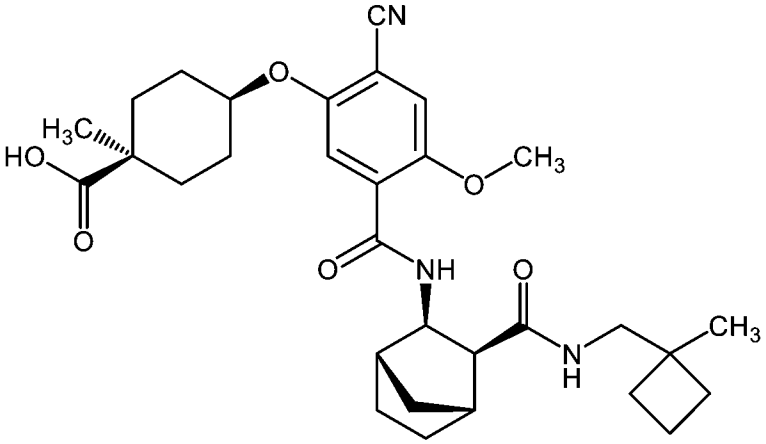
（化合物1）；



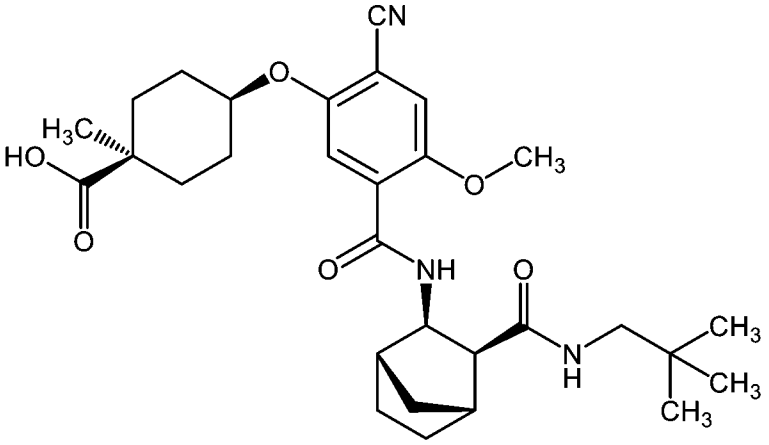
（化合物2）；



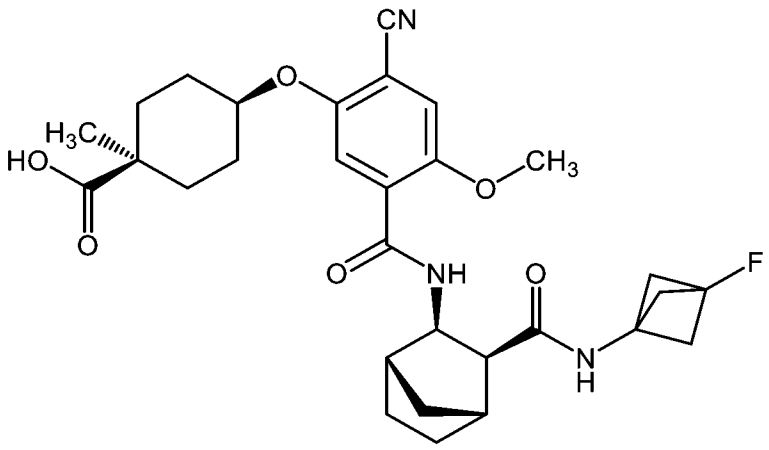
（化合物3）；



（化合物4）；



（化合物5）；和



（化合物6）；

或其藥學上可接受的鹽。

【0011】類似地，本說明書部分地描述了用於在治療人患者的選自以下的病症中使用的RXFP1調節劑：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，其中該RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【0012】類似地，本說明書部分地描述了治療人患者的選自以下的病症之方法：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與治療有效量的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑與治療有效量的SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【0013】類似地，本說明書部分地描述了治療人患者的選自以下的病症之方法：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與第

一量的RXFP1調節劑和第二量的SGLT2抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【0014】類似地，本說明書部分地描述了藥物組成物，其包含RXFP1調節劑、SGLT2抑制劑和藥學上可接受的賦形劑，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【0015】類似地，本說明書部分地描述了套組（kit），該套組包含：

第一藥物組成物，該第一藥物組成物包含選自以下的RXFP1調節劑：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的賦形劑；以及

第二藥物組成物，該第二藥物組成物包含SGLT2抑制劑和藥學上可接受的賦形劑。

通過閱讀本說明書，本揭露的另外的方面對於熟悉該項技術者而言將是顯而易見的。

【圖式簡單說明】

【0016】無

【實施方式】

【0017】許多實施方式在整個說明書中詳細描述並且對於本領域技術讀者將是顯而易見的。本說明書不被解釋為受限於本文所述之任何特定的一或多個實施方式。

【0018】本文未明確定義的術語應理解為具有熟悉該項技術者根據本揭露內容和上下文將給予它們的含義。

【0019】「約」通常可以意指在給定測量性質或精度的情況下測量的量的可接受的誤差程度。示例性誤差度在給定值或值範圍的百分比（%）內，典型地在10%內，並且更典型地在5%內。

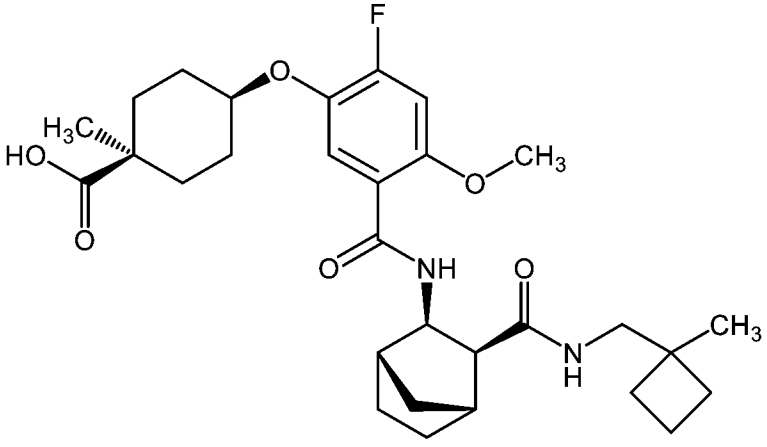
【0020】本文描述為「包括/包含（comprising）」一或多個特徵的實施方式也可以被認為是「由這樣的特徵組成」的相應實施方式的揭露。

【0021】濃度、量、體積、百分比和其他數值能以範圍形式來呈現。還應理解的是，這樣的範圍形式僅僅是為了方便和簡潔而使用，並且應該被靈活地解釋為不僅包括明確列舉為範圍的限值的數值而且包括包含在該範圍內的所有單獨的數值或子範圍，就像每個數值和子範圍被明確地列舉一樣。

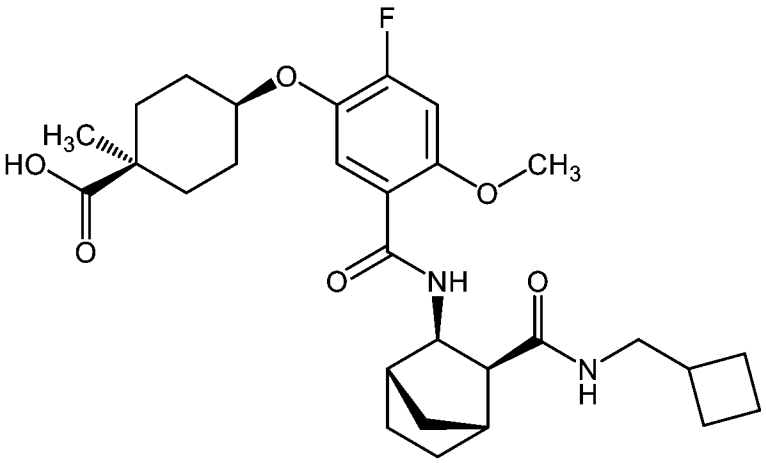
【0022】本說明書中描述的化合物的化學名稱係使用來自PerkinElmer®的ChemDraw®專業版19.0.0.22產生的。技術者將理解，不同的化學命名軟體可以產生特定化合物的不同化學名稱。在本文所述之化合物以化學名稱和化學式的形式描述的情況下，在任何不一致的情況下，以化學式為準。

【0023】*RXFP1調節劑*

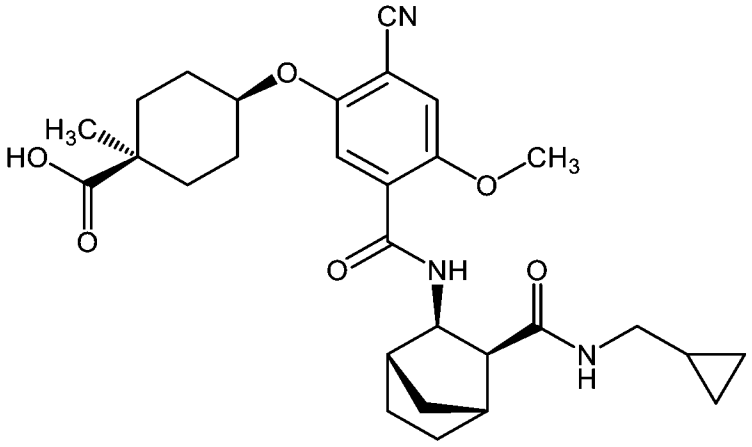
【0024】在一個實施方式中，RXFP1調節劑選自：



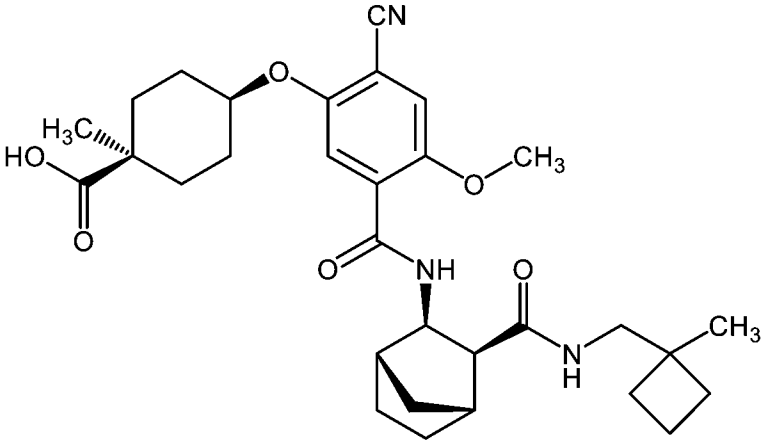
（化合物1）；



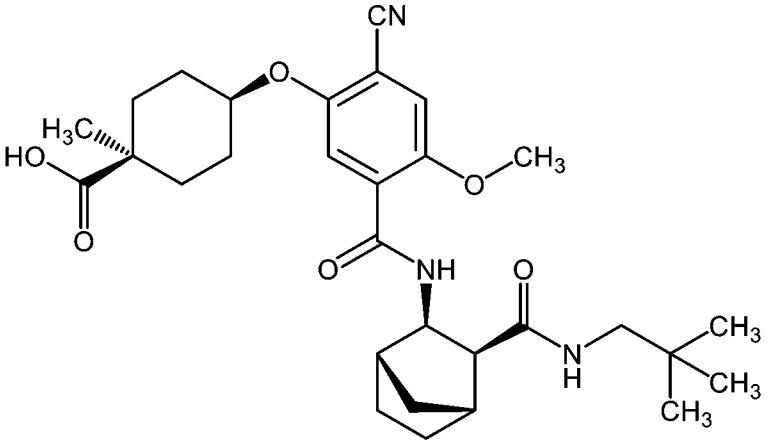
（化合物2）；



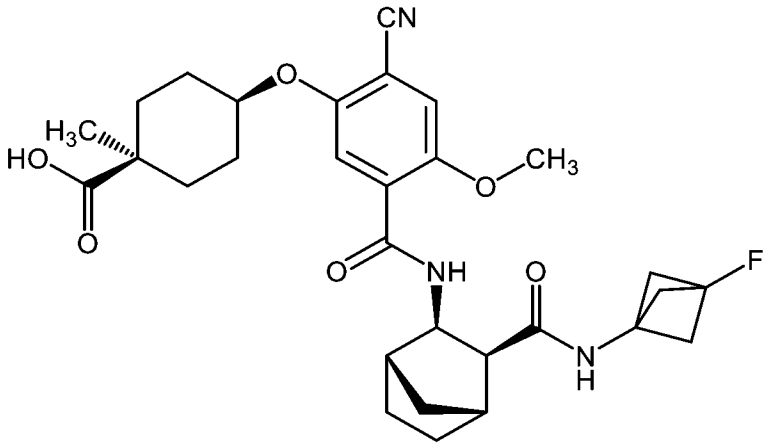
（化合物3）；



（化合物4）；



（化合物5）；和



（化合物6）；

或其藥學上可接受的鹽。

【0025】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。

【0026】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物2或其藥學上可接受的鹽。

【0027】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物3或其藥學上可接受的鹽。

【0028】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物4或其藥學上可接受的鹽。

【0029】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物5或其藥學上可接受的鹽。

【0030】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物6或其藥學上可接受的鹽。

【0031】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1。

【0032】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物2。

【0033】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物3。

【0034】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物4。

【0035】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物5。

【0036】 在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物6。

【0037】 在一個實施方式中，RXFP1調節劑選自：

(1S,4s)-4-(2-氟-4-甲氧基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(((1-甲基環丁基)甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸；

(1S,4s)-4-(2-氰基-4-甲氧基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(((1-甲基環丁基)甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸；

(1S,4s)-4-(2-氰基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-((環丙基甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸；

(1S,4s)-4-(2-氰基-4-甲氧基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(新戊基胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸；

(1S,4s)-4-(2-氰基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-((3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸；和

(1S,4s)-4-(5-(((1S,2R,3S,4R)-3-((環丁基甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)-2-氟-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸；

或其藥學上可接受的鹽。

【0038】 在一個實施方式中，RXFP1調節劑係如國際專利申請案號PCT/EP2021/084673或美國專利申請案號17/457,953中要求保護或舉例說明的化合物（兩個申請均藉由引用以其全文併入）。

【0039】 術語「藥學上可接受的」用於指定對象（例如鹽、劑型或賦形劑）係適合在患者中使用的。藥學上可接受的鹽的實例清單可以發現於：*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* [藥用鹽手冊：特性、選擇和用途], P. H. Stahl和 C. G. Wermuth編輯, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA [魏因海姆/蘇黎世：威利-VCH/VHCA出版社], 2002。本文所述之化合物的適合的藥學上可接受的鹽係，例如，酸加成鹽或鹼加成鹽。本文所述之化合物的酸加成鹽

可以藉由使該化合物與適合的無機酸或有機酸在技術者已知的條件下接觸來形成。酸加成鹽例如可以使用選自由以下組成之群組的無機酸來形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸以及磷酸。酸加成鹽還可以使用選自由以下組成之群組的有機酸來形成：三氟乙酸、檸檬酸、順丁烯二酸、草酸、乙酸、甲酸、苯甲酸、延胡索酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、甲磺酸、苯磺酸以及對甲苯磺酸。

【0040】 因此，在一個實施方式中，RXFP1調節劑係藥學上可接受的鹽，其中該藥學上可接受的鹽係鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、三氟乙酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽、乙酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、延胡索酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、丙酮酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

【0041】 本說明書中描述的化合物可以形成鹼加成鹽。本文所述之化合物的鹼加成鹽可以藉由使該化合物與適合的無機鹼或有機鹼在技術者已知的條件下接觸來形成。例如，可以藉由在水性介質中，用鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或醇鹽（例如，乙醇鹽或甲醇鹽）或合適的鹼性有機胺（例如，膽鹼或葡甲胺）處理化合物來製備鹼金屬（如鈉、鉀、或鋰）或鹼土金屬（如鈣）鹽。因此，在一個實施方式中，RXFP1調節劑係藥學上可接受的鹽，其中該藥學上可接受的鹽係鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鈣鹽、膽鹼鹽或葡甲胺鹽。

【0042】 本說明書中描述的化合物和鹽可以以溶劑化形式和非溶劑化形式存在。例如，溶劑化形式可為水合形式，如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或其替代量。本文所述之化合物的所有這樣的溶劑化和非溶劑化形式都被涵蓋在本文中。

【0043】 本說明書中描述的化合物和鹽的原子可以作為它們的同位素存在。本文涵蓋了本文所述之所有化合物，其中原子被其同位素中的一或多個替換（例如本文所述之化合物，其中一或多個碳原子係^{11}C或^{13}C碳同位素，或其中一或多個氫原子係^{2}H或^{3}H同位素）。

【0044】本文所述之化合物可以以一或多種幾何形式、光學形式、鏡像異構物形式、以及非鏡像異構物形式（包括但不限於順式和反式，E-和Z-形式，以及R-、S-和內消旋形式）存在。除非另有說明，否則對特定化合物的提及包括所有這樣的異構物形式，包括其外消旋及其他混合物。在適當的情況下，可以藉由應用或修改已知方法（例如層析技術和重結晶技術）將這樣的異構物從其混合物中分離。在適當情況下，可以藉由應用或修改已知方法來製備這樣的異構物。

【0045】本文所述之化合物可以包括一或多個手性中心。在本說明書中的結構或化學名稱不表明手性的情況下，該結構或名稱旨在涵蓋對應於該結構或名稱的任何單一立體異構物，以及立體異構物的任何混合物（例如，外消旋物）。在本說明書中的結構包括繪製為實楔形和虛楔形的鍵（即和）的情況下，實楔形和虛楔形旨在表示手性中心的絕對組態。

【0046】本領域熟知這樣的光學活性形式係如何分離的。例如，單一立體異構物可以藉由使用例如手性層析分離從異構物的混合物（例如，外消旋物）中分離它而獲得。在其他實施方式中，單一立體異構物通過例如手性起始材料的直接合成獲得。

【0047】根據一個實施方式，RXFP1調節劑作為鏡像異構物過量（% ee）≥95%、≥98%或≥99%的單一鏡像異構物提供。合宜地，單一鏡像異構物係以鏡像異構物過量≥99%存在。

【0048】根據一個實施方式，RXFP1調節劑作為鏡像異構物過量（% ee）95%至100%範圍內的單一鏡像異構物提供。

【0049】本文所述之化合物能以一或多種互變異構形式包括但不限於酮-以及烯醇-形式存在。提及的特定化合物包括所有互變異構形式，包括其混合物。因此，本文描繪為一種互變異構物的結構也旨在包括其他互變異構物。

【0050】本文所述之RXFP1調節劑能以前驅藥形式投與，該前驅藥係在人體或動物體內分解以釋放這樣的RXFP1調節劑的化合物。如此，藥學上可接受的、RXFP1調節劑的前驅藥也形成實施方式。各種形式的前驅藥係本領域已知的。例如，參見

a) Design of Pro-drugs [前驅藥設計], 由 H. Bundgaard 編輯 (Elsevier [愛思唯爾公司], 1985)；

b) A Textbook of Drug Design and Development [藥物設計與開發教材], 由 Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 編輯, 第 5 章「Design and Application of Prodrugs [前驅藥的設計與應用]」, 第 113-191 頁 (1991)；

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews [高級藥物遞送評論], 8, 1-38 (1992)；

d) H. Bundgaard,等人, Journal of Pharmaceutical Sciences [藥學科學雜誌], 77, 285 (1988)；和

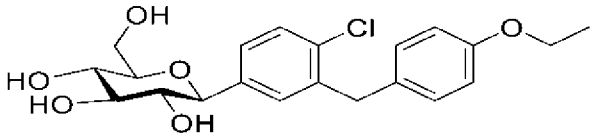
e) N. Kakeya,等人, Chem. Pharm.Bull. [化學與藥學通報], 32, 692 (1984)。

【0051】*鈉-葡萄糖運輸蛋白亞型2（SGLT2）抑制劑*

【0052】在一些情況下，腎臟中葡萄糖的重吸收受鈉葡萄糖共運輸蛋白家族成員的調節，該鈉葡萄糖共運輸蛋白家族係鈉依賴性葡萄糖運輸蛋白。在一些情況下，腎臟中葡萄糖的重吸收受鈉-葡萄糖運輸蛋白亞型2（SGLT2）的調節。

【0053】在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係格列淨。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨和恩格列淨、或其藥

學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨，其具有以下化學結構：



達格列淨

【0054】 達格列淨係一種有效的、高選擇性的且具有口服活性的人腎臟鈉依賴性葡萄糖運輸蛋白2（SGLT2）抑制劑（SGLT2i），已獲批用來改善患有2型糖尿病的成人的血糖控制（作為飲食和運動的輔助手段），並降低患有2型糖尿病和已確定的心血管疾病或具有多種心血管風險因素的成人因心臟衰竭而住院的風險。達格列淨已在WO 2003/099836中連同化學合成的詳細資訊一同揭露。

【0055】 *使用RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑的治療*

【0056】 本文所述之包含RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑的組合預期在療法中係有用的。

【0057】 術語「療法（therapy）」旨在具有其正常的含義：處理疾病或病症，以便完全或部分緩解其症狀的一種、一些或全部，或以便針對潛在病理進行糾正或補償。術語「療法（therapy）」還包括「預防（prophylaxis）」，除非有相反的特定指示。術語「治療（therapeutic）」和「在治療上（therapeutically）」應以相應的方式被解釋。

【0058】 術語「預防（prophylaxis）」旨在具有其正常的含義，並包括防止疾病或病症發展的初級預防和繼發性預防，其中該疾病或病症已經發展並且患者被暫時或永久保護對抗疾病或病症的加重或惡化或者對抗與疾病或病症相關的新症狀的發展。

【0059】術語「治療」（treatment）與「療法」（therapy）同義地使用。類似地，術語「治療」（treat）可視為「施加療法」（applying therapy），其中「療法」（therapy）係如本文所定義的。

【0060】術語「治療有效量」係指如本文所述之RXFP1調節劑的量，該量在受試者中有效地提供「療法」，或在受試者中有效地「治療」疾病或病症。如在以上「療法（therapy）」、「治療（treatment）」和「預防（prophylaxis）」的定義中所描述的，治療有效量可以在受試者中引起任何可觀察或可測量的變化。如由熟悉該項技術者所認可的，有效量可以根據投與途徑、賦形劑的使用、以及與其他藥劑的共同使用而改變。例如，在使用組合療法的情況下，RXFP1調節劑的量和其他一或多種藥學活性劑的量在組合時共同有效治療受試者的靶向障礙或病症。在此上下文中，如果它們在組合時足以降低如以上所描述的響應於RXFP1的調節和/或激動的疾病或病症的症狀，則組合的量係「治療有效量」。典型地，這樣的量可以由熟悉該項技術者來確定。

【0061】如本文所用，術語「受試者」和「患者」可互換地使用。「受試者」包括例如哺乳動物，例如人。在一些實施方式中，受試者係人。

【0062】因此，在一個實施方式中，提供了用於在人患者的療法中使用的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。

【0063】在一個實施方式中，提供了用於在治療人患者的選自以下的病症中使用的RXFP1調節劑：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，其中該RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一個實施方式中，該病症係高血壓。在一個實施方式中，該病症係頑固性高血壓。在一個實施方式中，分別、順序或同時投與RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑。

【0064】在一個實施方式中，提供了治療人患者的選自以下的病症之方法：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與治療有效量的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑與治療有效量的SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一個實施方式中，該病症係高血壓。在一個實施方

式中，該病症係頑固性高血壓。在一個實施方式中，分別、順序或同時投與RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑。

【0065】在一個實施方式中，提供了治療人患者的選自以下的病症之方法：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與第一量的RXFP1調節劑和第二量的SGLT2抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一個實施方式中，該病症係高血壓。在一個實施方式中，該病症係頑固性高血壓。在一個實施方式中，分別、順序或同時投與RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑。

【0066】在一個實施方式中，提供了用於在製造用於治療人患者的選自以下的病症的藥物中使用的RXFP1調節劑：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，其中該治療包括投與該RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑的組合，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接

受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一個實施方式中，該病症係高血壓。在一個實施方式中，該病症係頑固性高血壓。在一個實施方式中，分別、順序或同時投與RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑。

【0067】在一個實施方式中，提供了降低人患者血壓之方法，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與治療有效量的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑與治療有效量的SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一個實施方式中，分別、順序或同時投與RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑。在一個實施方式中，人患者的收縮壓降低。在一個實施方式中，人患者的舒張壓降低。在一個實施方式中，人患者的收縮壓和舒張壓均降低。

【0068】在一個實施方式中，提供了降低人患者血壓之方法，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與第一量的RXFP1調節劑和第二量的SGLT2抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一個實施方式中，分別、順序或同時投與RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑。

在一個實施方式中，人患者的收縮壓降低。在一個實施方式中，人患者的舒張壓降低。在一個實施方式中，人患者的收縮壓和舒張壓均降低。

【0069】 在一個實施方式中，提供了如本文任一實施方式中揭露的方法，其中RXFP1調節劑係如國際專利申請案號PCT/EP 2021/084673或美國專利申請案號17/457,953中要求保護或舉例說明的化合物（兩個申請均藉由引用以其全文併入）。

【0070】 如本文所使用，術語「心臟衰竭」包括急性心臟衰竭、慢性心臟衰竭（CHF）和急性失代償性心臟衰竭（ADHF）。術語「心臟衰竭」還可包括更特定的診斷，如射出分率保留的心臟衰竭（HFpEF）、射出分率中間值的心臟衰竭（HFmrEF；也稱為射出分率輕度降低的心臟衰竭）或射出分率降低的心臟衰竭（HFrEF）。這還可包括肥厚型心肌病或擴張型心肌病引起的心臟衰竭。

【0071】 如本文所用，術語「肺性高血壓」可被定義為典型地在受試者休息時，平均肺動脈壓為約20 mmHg或更高、視需要25 mmHg或更高的受試者。它也可以被定義為典型地當受試者正在或最近一直在鍛煉時，約30 mmHg或更高的平均肺動脈壓。因此，受試者的平均肺動脈壓可在約20 mmHg至約30 mmHg，視需要約25 mmHg至約30 mmHg或更大的範圍內。可替代地或另外，受試者可以具有：

a. 約40 mmHg或更高的右心室收縮壓；和/或

b. 以下的肺血管阻力：

i. 小於3.0個伍德單位（wood units）；或

ii. 3.0或更多個伍德單位。

【0072】 因此，在某些情況下，肺性高血壓可被歸類為世界衛生組織定義的第2組肺性高血壓。在其他情況下，肺性高血壓可被歸類為世界衛生組織定義的第1組肺動脈高血壓（參見Ryan等人, 2012, *Pulm.Circ.* [肺循環]2(1): 107-121）。

【0073】肺性高血壓和心臟衰竭的參數可以使用本領域已知的技術來測量或估計。例如，該等包括心臟超音波圖、肺動脈導管和可植入監測設備。在某些實施方式中，受試者可以配備有如本領域已知的血壓監測設備，視需要肺動脈壓力監測設備。在特定的實施方式中，肺動脈壓力監測設備係CardioMEMS壓力監測設備。典型地，在用如本文所述之RXFP1調節劑治療之前配備該設備。可替代地，受試者在治療期間或之後配備該設備。

【0074】如本文所用，術語「心臟衰竭合併肺性高血壓」係指同時患有肺性高血壓的心臟衰竭受試者（HF+PH受試者）的亞組。

【0075】如本文所用，術語「頑固性高血壓」被定義為儘管同時使用優化劑量的3種不同類別的抗高血壓劑（其中一種係利尿劑），但仍高於目標值的高血壓患者的血壓，或者當同時接受4種或更多種抗高血壓藥物時血壓得到充分控制的患者的血壓（Carey等人, Hypertension [高血壓], 2018, 72, e53-e90）。高血壓的初始治療可為鈣通道阻斷劑（CCB）、腎素-血管緊張素系統阻斷劑（血管緊張素轉換酶[ACE]抑制劑或血管緊張素受體阻斷劑[ARB]）和利尿劑。對於rHT患者，另外的治療可包括鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）、β-阻斷劑和/或α-阻斷劑。典型地在受試者休息時，患有頑固性高血壓的受試者收縮壓≥ 140 mm Hg，和/或舒張壓≥ 90 mm Hg。可替代地，典型地在受試者休息時，患有頑固性高血壓的受試者收縮壓≥ 130 mm Hg，和/或舒張壓≥ 80 mm Hg。可替代地，典型地在受試者休息時，患有頑固性高血壓的受試者收縮壓≥ 150 mm Hg，和/或舒張壓≥ 90 mm Hg。在一些情況下，頑固性高血壓可為頑固性本態性高血壓。本態性高血壓（也稱為原發性高血壓）係沒有已知確定的繼發原因的高血壓。

【0076】*藥物組成物*

【0077】本文所述之RXFP1調節劑和SGLT2抑制劑之組合可作為藥物組成物投與，該等藥物組成物包含一或多種藥學上可接受的賦形劑。

【0078】因此，在一個實施方式中，提供了藥物組成物，該藥物組成物包含RXFP1調節劑、SGLT2抑制劑和藥學上可接受的賦形劑，其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【0079】在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。

【0080】在一個實施方式中，提供了如本文任一實施方式中揭露的方法，其中RXFP1調節劑作為藥物組成物投與，該藥物組成物包含RXFP1調節劑和藥學上可接受的賦形劑。

【0081】在一個實施方式中，提供了用於在如本文所述之方法中使用的藥物組成物，該藥物組成物包含RXFP1調節劑、SGLT2抑制劑和藥學上可接受的賦形劑，其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【0082】在一個實施方式中，提供了藥物組成物，該藥物組成物包含RXFP1調節劑、SGLT2抑制劑和藥學上可接受的賦形劑，其中該RXFP1調節劑係如國際專利申請案號PCT/EP 2021/084673或美國專利申請案號17/457,953中要求保護或舉例說明的化合物（兩個申請均藉由引用以其全文併入）。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。

【0083】針對包含於特定組成物中而選擇的一或多種賦形劑將取決於如以下因素，如投與方式和提供的組成物的形式。適合的藥學上可接受的賦形劑係

熟悉該項技術者所熟知的並且例如描述於*Handbook of Pharmaceutical Excipients* [藥用賦形劑手冊], 第六版, Pharmaceutical Press [英國醫藥出版社], 由Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian編輯中。藥學上可接受的賦形劑可以用作例如，輔助劑、稀釋劑、載體、穩定劑、調味劑、著色劑、填料、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、助流劑、增稠劑以及包衣劑。如熟悉該項技術者將理解的是，某些藥學上可接受的賦形劑可用於多於一種功能，並且可用於可替代性作用，這取決於組成物中存在多少賦形劑並且該組成物中存在哪些其他賦形劑。

【0084】 藥物組成物可處於適合於以下的形式：口服使用（例如作為片劑、錠劑、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳劑、可分散粉劑或顆粒劑、糖漿劑或酏劑）、局部使用（例如作為乳膏、軟膏劑、凝膠劑、或者水性或油性溶液或懸浮液）、藉由吸入投與（例如作為細碎粉末或液體氣霧劑）、藉由吹入投與（例如作為細碎粉末）、或腸胃外投與（例如作為用於靜脈內、皮下、肌內或肌內給藥的無菌水性或油性溶液）、或作為用於直腸給藥投與的栓劑。組成物可以藉由本領域熟知的常規程序來獲得。旨在用於口服使用的組成物可含有另外的組分，例如，一或多種著色劑、甜味劑、調味劑和/或防腐劑。

【0085】 *套組*

【0086】 在一個實施方式中，提供了套組，該套組包含：

第一藥物組成物，該第一藥物組成物包含選自以下的RXFP1調節劑：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的賦形劑；以及

第二藥物組成物，該第二藥物組成物包含SGLT2抑制劑和藥學上可接受的賦形劑。

【0087】 在一個實施方式中，RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、

厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。

實例

【0088】 本說明書中描述的該等化合物進一步在以下實例中闡明。該等實例僅是藉由說明的方式給出並且係非限制性的。

【0089】 在該等實例中，高分辨質譜在配備有電灑介面的Micromass LCT質譜儀（LC-HRMS）上記錄。

【0090】 ^{1}H NMR測量在分別在300、400、500和600 MHz的^{1}H頻率下操作的Bruker Avance III 300、400、500和600光譜儀上進行。典型地，該等實驗在25°C下記錄。化學位移以ppm給出，且溶劑作為內標。僅在NMR中檢測到時才報告雜原子上的質子如NH和OH質子，因此可能缺失。使用了以下縮寫（及其衍生形式，例如dd，雙二重峰等）：s，單峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬峰；qn，五重峰（quintet）；p，五重峰。

【0091】 除非另有說明，否則使用正相二氧化矽FLASH+®（40M、25M或12M）、Biotage® SNAP Cartridges KP-Sil（340、100、50或10）、或Agela® Flash Column Silica-CS Cartridges（330、180、120、80）進行快速層析法。

【0092】 除非另有說明，否則使用Agela® C-18球狀20-35 μm 100A筒進行逆相快速層析法。

【0093】 通常，所有使用的溶劑均為可商購的並且係分析級的。無水溶劑常規用於反應。

【0094】 在該等實例中使用的相分離器係ISOLUTE®相分離柱。

【0095】 以下命名的中間體和實例使用來自PerkinElmer的ChemDraw專業版19.0.0.22命名。

使用了以下縮寫

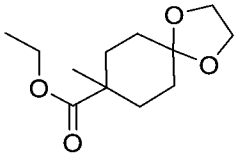
Aq	水性
B_2Pin_2	4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷
Calcd	計算值
DCM	二氯甲烷
DIA	二異丙胺
DIAD	(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯
DIPEA	N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
DTBBPY	4,4′-二三級丁基-2,2′-聯吡啶
EDC	3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺；鹽酸鹽
ESI	電灑游離
Et	乙基
Et_2O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h/hr	小時
HATU	(二甲基胺基)-N,N-二甲基(3-氧化-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基)甲亞胺鎓六氟磷酸鹽
HOBt	1-羥基苯并三唑；水合物

HPLC	高效液相層析法
HRMS	高解析度質譜
IPA	異丙醇
IPAC	乙酸異丙酯
$[Ir(COD)OMe]_2$	雙(1,5-環辛二烯)二-μ-甲氧基二銥(I)
L	升
Me	甲基
MeCN	乙腈
mL	毫升
MeOH	甲醇
2-Me-THF	2-甲基四氫呋喃
Min	分鐘
MS	質譜法
MTBE	甲基三級丁醚
NMR	核磁共振
OAc	乙酸酯
PE	石油醚
Pd/C	鈀炭
Rt	室溫
Sat	飽和
SFC	超臨界流體層析法
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物
TEA	三乙胺

TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法

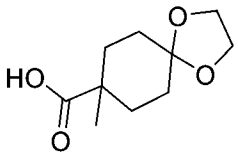
【0096】 中間體

【0097】 中間體1：8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯



【0098】 將DIA（576 mL，413 g，4.08 mol）在THF（3.50 L）中之溶液冷卻至-50°C至-40°C，並經3 h添加n-BuLi的溶液（2.5 M，在己烷中，1.09 kg，3.92 mol），其中溫度維持在-50°C至-40°C之間。將溶液在-50°C至-40°C下攪拌3 h，隨後經2 h添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的溶液（700 g，3.27 mol，2.34 M，在THF中），其中溫度維持在-50°C至-40°C之間。將反應混合物在-50°C至-40°C下攪拌4 h，然後經3 h添加碘甲烷（603 g，4.25 mol，3.04 M，在THF中），其中溫度維持在-50°C至-30°C之間。將反應混合物在-50°C至-30°C下進一步攪拌2 h，隨後經1 h添加水性NH_4Cl（3.50 L，20% w/w，在H_2O中），其中溫度維持在 < 0°C。將溶液升溫至15°C至25°C之間，保持0.5 h，然後分離各層，並將有機層用水性NH_4Cl（2 x 3.50 L，20% w/w，在H_2O中）洗滌。在減壓下將有機反應溶劑從THF交換至EtOH（其中溫度維持在 < 45°C），給出呈EtOH中的27% w/w溶液的標題化合物（2.51 kg，2.91 mol，89%）。純化的化合物的^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 1.18 (3H, s), 1.27-1.22 (3H, m), 1.47-1.35 (2H, m), 1.70-1.56 (4H, m), 2.13 (2H, d), 3.92 (4H, s), 4.14 (2H, q), MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 229.2。

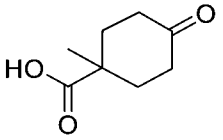
【0099】 中間體2：8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸



【0100】 向中間體1的溶液（1.13 kg，1.31 mol，27% w/w，在EtOH中）中添加EtOH（900 mL），隨後添加水性NaOH（2.63 L，5.26 mol，2 M，在H_2O中），其中溫度維持在15°C至30°C之間。將溶液加熱至50°C至60°C之間，然後保持6 h，然後冷卻至15°C至30°C，並在減壓下將溶液濃縮至1.8至2.4 L。添加己烷（1.50 L），並且分離各層。收集水層並藉由添加水性HCl（1.30 L，5.2 mol，4 M，在H_2O中）將pH調節至3至4之間，其中溫度維持在 < 20°C。將此水溶液用DCM（2 x 1.50 L）萃取，並將合併的有機相在減壓下濃縮（其中溫度維持在 < 30°C），以給出呈DCM中的17% w/w溶液的標題化合物（1.43 kg，1.24 mol，94%）。純化的化合物的^{1}H NMR (500 MHz $CDCl_3$) δ 1.25 (3H, s), 1.53 (2H, dt), 1.62-1.72 (4H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 3.93 (4H, s)。MS (ESI): *m/z* $[M+Na]^+$ 223.1。

【0101】 中間體3：1-甲基-4-側氧基環己烷-1-甲酸

【0102】 方法A



【0103】 向中間體2的溶液（367 g，250 mmol，14% w/w，在DCM中）中添加TFA（95.3 mL，142 g，1.25 mol）。將反應溫度維持在25°C至35°C之間持續20 h，然後冷卻至0°C至10°C之間。向反應溶液中添加H_2O（250 mL），並藉由添加水性NaOH（440 mL，1.76 mol，4 M，在H_2O中）將水相的pH調節至9與10之間。分離各層，並將水層保留並冷卻至0°C至10°C之間。藉由添加水性HCl（73.5 mL，294 mmol，4 M，在H_2O中）將pH調節至2與3之間，然後用DCM（3 x 250 mL）萃取，並將合併的DCM溶液在減壓下濃縮至150至200 mL之間。在減壓下將有機反應溶劑從DCM交換至MeCN（其中溫度維持在 < 40°C），給出呈MeCN中的30% w/w溶液的標題化合物（119 g，227 mmol，91%）。純化的化合

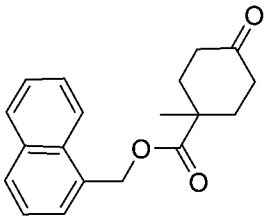
物的^{1}H NMR (400 MHz CDCl3) δ 1.39 (3H, s), 1.73 (2H, td), 2.43 (6H, m)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 157.1。

【0104】 **方法B**

【0105】 向中間體2的溶液（6.17 kg，3.83 mol，12.4%，在DCM中）中添加TFA（1.42 L，2.18 kg，19.13 mol）。將反應溫度維持在25°C至35°C之間持續20 h，然後冷卻至0°C至10°C之間。將NaOH水溶液（918 g，22.96 mol，溶解在7.66 L H_2O中）添加至反應溶液中，並將水相的pH調節至9與11之間。分離各層，並將水層保留並冷卻至0°C至10°C之間。添加DCM（3.83 L），隨後添加水性HCl（1.52 L，6.08 mol，4 M，在H_2O中）來將pH調節至3與4之間。保留有機層，並將水層用DCM（2 x 3.83 L）萃取，並將合併的有機相用鹽水（2.3 L，15% w/w NaCl）洗滌。將有機相在減壓下濃縮至2.3至3.1 L。在減壓下將有機反應溶劑從DCM交換至MeCN（其中溫度維持在 < 45°C），給出呈MeCN中的18%溶液的標題化合物（2.85 kg，3.32 mol，87%）。純化的化合物的^{1}H NMR (400 MHz CDCl3) δ 1.39 (3H, s), 1.73 (2H, td), 2.43 (6H, m)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 157.1。

【0106】 **中間體4：1-甲基-4-側氧基環己烷-1-甲酸萘-1-基甲酯**

【0107】 **方法A**



【0108】 向中間體3的溶液（119 g，192 mmol，25% w/w，在MeCN中）中添加1-氯甲基萘（32.2 g，183 mmol），隨後添加DIPEA（70.0 mL，49.7 g，384 mmol）和NaI（2.88 g，19.2 mmol）。將溶液加熱至50°C至60°C之間持續8 h，然後冷卻至0°C至10°C之間。添加H_2O（240 mL），並藉由添加水性HCl（55.0 mL，220 mmol，4 M，在H_2O中）將反應混合物的pH調節至3與4之間。將反應混合物

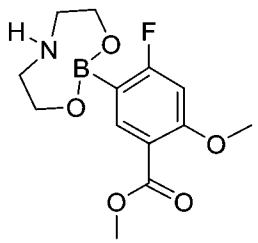
用MTBE（2 x 150 mL）萃取，並將合併的有機相用水性$NaHCO_3$（150 mL，144 mmol，8% w/w，在H_2O中）洗滌。在減壓下將有機反應溶劑從MTBE交換至IPA，其中溫度維持在 < 40°C。將反應溶液的溫度降低至-10°C至3°C之間，並將溶液攪拌2 h，此時形成固體沈澱物。將固體過濾並在N_2下乾燥15 h，以給出呈白色固體的標題化合物（42.8 g，144 mmol，74%）；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.30 (3H, s), 1.65 (2H, td), 2.16-2.47 (6H, m), 5.66 (2H, s), 7.46 (1H, dd), 7.51-7.63 (3H, m), 7.78-7.93 (2H, m), 7.93-8.05 (1H, m)。MS (ESI): *m/z* $[M+Na]^+$ 319.1。

【0109】 **方法B**

【0110】 向中間體3的溶液（2.66 kg，3.09 mol，18.2%，在MeCN中）中添加1-氯甲基萘（535 g，2.94 mol），隨後添加碳酸鉀（513 g，3.71 mol）和另一部分的新制MeCN（714 mL）。將懸浮液加熱至50°C至60°C之間持續17 h，然後冷卻至25°C至30°C之間。將固體通過Celite墊過濾去除，將其用MeCN（2 x 967 mL）洗滌。在減壓下將濾液濃縮至1.45至1.93 L。在減壓下將MeCN交換成異丙醇，其中溫度維持在 < 50°C。將混合物的溫度降低至20°C至25°C之間，此時形成固體沈澱物。將混合物進一步冷卻至-10°C至0°C，然後將固體過濾，用異丙醇洗滌並在N_2下乾燥，以給出呈白色固體的標題化合物（752.6 g，2.49 mol，80.5%）；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.30 (3H, s), 1.65 (2H, td), 2.16-2.47 (6H, m), 5.66 (2H, s), 7.46 (1H, dd), 7.51-7.63 (3H, m), 7.78-7.93 (2H, m), 7.93-8.05 (1H, m)。MS (ESI): *m/z* $[M+Na]^+$ 319.1。

【0111】 **中間體5：5-(1,3,6,2-二氧氮硼雜環辛烷-2-基)-4-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯**

【0112】 **方法A**



【0113】將B_2Pin_2（362 g，1.43 mol）添加至已經用N_2脫氣至 < 1%氧氣的2-Me-THF（1.75 L）中。將溶液保持在20°C至30°C之間，並添加4-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯（250 g，1.36 mol）。添加DTBBPY（1.09 g，4.10 mmol），並將反應容器抽真空並用N_2再填充直至氧氣水平 < 0.5%。添加$[Ir(COD)OMe]_2$（1.35 g，2.04 mmol），並將反應容器抽真空並用N_2再填充直至氧氣水平 < 0.5%。將反應混合物加熱至80°C至85°C之間並在該溫度下再保持2 h。將反應混合物冷卻至0°C至5°C之間，隨後經2.5 h的時間段緩慢添加二乙醇胺（428 g，4.07 mol，10.9 M，在IPA中），同時產生H_2氣體。將反應混合物在0°C至5°C之間攪拌2.5 h，隨後過濾並用2-Me-THF（3 x 750 mL）洗滌該固體。將固體在N_2下乾燥10 h，以給出呈白色固體的標題化合物（356 g，1.20 mol，88%）；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.81-2.89 (2H, m), 3.14 (2H, dq), 3.71 (2H, ddd), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, td), 6.77 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.83 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 297.1。

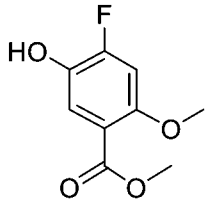
【0114】**方法B**

【0115】將B_2Pin_2（29.0 g，114 mmol）和4-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯（20.6 g，109 mmol）添加至已經用N_2脫氣至 < 1%氧氣的2-Me-THF（140 mL）中。將溶液保持在20°C至30°C之間，然後添加DTBBPY（88 mg，0.33 mmol）和$[Ir(COD)OMe]_2$（108 mg，0.16 mmol），並將反應容器抽真空並用N_2再填充直至氧氣水平 < 0.5%。將反應混合物加熱至80°C至85°C之間並在該溫度下再保持3 h。將反應混合物冷卻至0°C至10°C之間，隨後緩慢添加異丙醇（12.4 mL，218 mmol），同時產生H_2氣體。添加晶種（100 mg的中間體5），隨後添加溶解於IPA（20 mL）中的二乙醇胺（22.84 g，218 mmol），給出流動漿液。將漿液升溫至

20°C至30°C，並藉由過濾收集固體。然後將其用2-Me-THF（160 ml）洗滌，並將固體在N_2下乾燥10 h，以給出呈白色固體的標題化合物（29.1 g，96 mol，88%）；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.81-2.89 (2H, m), 3.14 (2H, dq), 3.71 (2H, ddd), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, td), 6.77 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.83 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 297.1。

【0116】 中間體6：4-氟-5-羥基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

【0117】 方法A

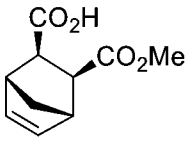


【0118】 向中間體5（350 g，1.18 mol）在H_2O（1.05 L）中之懸浮液中添加THF（1.75 L），並攪拌反應混合物直至獲得澄清溶液。添加$(NH_4)_2CO_3$（136 g，1.41 mol），並將非均相混合物冷卻至0°C至10°C之間。經2 h的時間段以10等份添加$NaBO_3.4H_2O$（217 g，1.41 mol），其中反應溫度維持在0°C至30°C之間。將反應溫度調節至20°C至30°C之間並保持1 h。經3 h添加$NaHSO_3$的水溶液（1.96 L，942 mmol，0.48 M，在H_2O中），並將反應混合物再攪拌0.5 h。將反應混合物過濾，將固體用乙酸乙酯（700 mL）洗滌，並將濾液和洗滌液合併以給出兩相溶液。將溶液分離並在減壓下將保留的有機相溶劑從THF/乙酸乙酯交換至MeOH，其中溫度維持在 < 40°C。經4 h的時間段滴加H_2O（3.50 L），並將反應混合物冷卻至0°C至5°C之間並保持2 h。將反應混合物過濾，將收集的固體用H_2O（3 x 350 mL）洗滌並在熱空氣下在 < 40°C下乾燥，以給出呈白色固體的標題化合物（195 g，974 mmol，83%產率）；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, d), 7.54 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 201.0。

【0119】 方法B

【0120】將中間體5（32.41 g，67.3 mmol）與乙酸（12.13 g，202 mmol）溶解於2-Me-THF（100 mL）中並冷卻至0°C至10°C之間。經2小時添加過氧化氫溶液（30% w/w，9.16 g，80.8 mmol），並且然後將反應溫度調節至20°C至30°C之間並保持18小時。$Na_2S_2O_3.5H_2O$的水溶液（20% w/w，50 mL）淬滅混合物並產生相分離。棄去水相，並將有機相用$Na_2S_2O_3.5H_2O$水溶液（5% w/w，100 mL）洗滌兩次。將有機相在減壓下濃縮至60 mL，隨後用2-Me-THF（100 mL）進行另外2次真空蒸餾以給出溶解的溶液（在35°C至45°C下）。藉由添加晶種（100 mg的中間體6），隨後經5小時緩慢添加300 mL正庚烷來控制成核。將所得漿液調節至20°C至30°C之間，並攪拌過夜，然後過濾。將收集的固體用正庚烷（2 x 60 mL）洗滌並乾燥，以給出呈白色固體的標題化合物（12.5 g，62.5 mmol，93%產率）；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, d), 7.54 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 201.0。

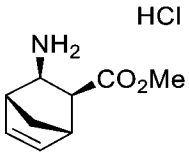
【0121】**中間體7：(1R,2R,3S,4S)-3-(甲氧基羰基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸**



【0122】向(3aR,4R,7S,7aS)-3a,4,7,7a-四氫-4,7-橋亞甲基異苯并呋喃-1,3-二酮（387 g，2.36 mol）在甲苯（4.64 L）中之溶液中添加奎尼丁（843 g，2.60 mol），隨後添加甲苯（774 mL）。將反應混合物冷卻至-10°C至-5°C之間，並經1.5 h滴加MeOH（227 g，286 mL，7.08 mol），然後在-10°C至-5°C之間保持14 h。將反應混合物升溫至-5°C至5°C之間，保持2 h，然後過濾。將固體用甲苯（3 x 387 mL）洗滌，將濾液和洗滌液合併並冷卻至0°C至10°C之間。在單獨的容器中，將HCl的水溶液（590 mL，7.08 mol，12 M，在H_2O中）和NaCl（1.24 kg，21.2 mol）添加至H_2O（6.39 L）中，並將所得溶液滴加至主反應容器中，其中反應溶液維持在 < 10°C。將反應混合物升溫至10°C至20°C之間，保持0.5 h，然後過濾。將

固體用甲苯（1.94 L）洗滌，將濾液和洗滌液合併，並分離兩相溶液。將有機相用水性NaCl（3.87 L，20% w/w，在H_2O中）洗滌並在 < 5°C下儲存，以給出呈甲苯中的5.9% w/w溶液的標題化合物（6.19 kg，1.83 mol，78%）；純化的化合物的^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6) δ 1.25-1.32 (1H, m), 1.95 (1H, d), 2.48-2.50 (2H, m), 2.93 (2H, s), 3.51 (3H, s), 6.15-6.22 (2H, m), 12.21 (1H, s)。MS (ESI): *m/z* [M+Na]+ 219.1。

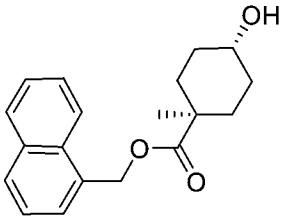
【0123】 中間體8：(1S,2S,3R,4R)-3-胺基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽



【0124】 向-5°C至5°C之間的中間體7在甲苯中之溶液（6.19 kg，5.9% w/w，1.85 mol）中添加TEA（307 mL，223 g，2.22 mol），隨後添加DPPA（538 g，1.94 mol），其中反應溶液維持在 < 5°C。將反應混合物在-5°C至5°C之間攪拌4 h，然後添加TEA（767 mL，557 g，5.55 mol），隨後添加檸檬酸（352 g，1.85 mol）。將反應混合物在-5°C至5°C之間攪拌6 h，然後添加H_2O（3.6 L），其中反應溶液維持在 < 10°C。將兩相反應溶液攪拌0.5 h，分離各相並將有機相用H_2O（3.6 L）和水性NaCl（3.6 L，15% w/w，在H_2O中）洗滌，然後儲存在2°C至8°C之間，以給出呈甲苯中的溶液的(1S,2S,3R,4R)-3-(疊氮羰基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸甲酯（中間體9），將其直接用於下一步驟。將2°C至8°C之間的呈甲苯中的溶液的中間體9經2 h添加至在70°C至80°C之間的含有甲苯（1.80 L）的反應器中，將反應溫度維持在 < 80°C。將所得溶液攪拌1 h，然後冷卻至20°C至30°C之間。在減壓下將有機反應溶劑從甲苯交換至1,4-二噁烷，將溫度維持在 < 50°C，給出呈1,4-二噁烷中的溶液的(1S,2S,3R,4R)-3-異氰酸基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸甲酯（中間體10），將其直接用於下一步驟。向10°C至20°C之間的中間體10在1,4-

二噁吡中之溶液中添加HCl（420 mL，1.68 mol，4 M，在1,4-二噁吡中），隨後添加H_2O（360 mL，1.68 mol，4.67 M，在1,4-二噁吡中）。將反應混合物升溫至25°C至35°C之間並保持16 h。滴加MTBE（1.65 L），並將反應混合物過濾，將固體用MTBE/1,4-二噁吡（1 : 1，660 mL）和MTBE（660 mL）洗滌，然後在30°C至40°C之間在真空下乾燥以給出呈白色固體的標題化合物（258 g，1.27 mol，> 99% ee，75%）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 (1H, d), 2.04 (1H, d), 2.52-2.67 (1H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.19 (1H, d), 3.65 (3H, s), 6.21 (1H, m), 6.30 (1H, m), 8.34 (3H, s)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 168.1。

【0125】 中間體11：(1*r*,4*r*)-4-羥基-1-甲基環己烷-1-甲酸萘-1-基甲酯



【0126】 路線A

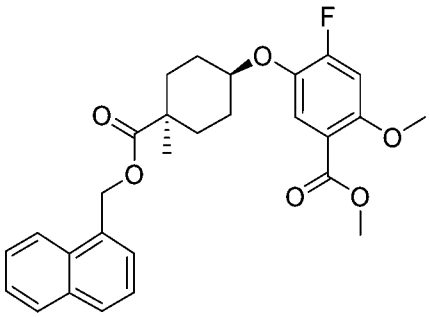
【0127】 向20°C至30°C下的$Na_2HPO_4.12H_2O$（8.25 g，23.0 mmol）、NaH_2PO_4（0.55 g，4.48 mmol）和$MgCl_2$（0.11 g，1.10 mmol）在H_2O（550 mL）中之溶液中添加中間體4（50.0 g，169 mmol）（呈在IPA（450 mL）中的溶液）。使用6 M HCl將反應溶液的pH調節至7.3至7.8之間，並添加NAD+（0.66 g，1.00 mmol），隨後添加ADH-230（7.50 g，0.15 wt%）。ADH-230係獲得自英國莊信萬豐公司（Johnson Matthey PLC, UK）的醇脫氫酶（目錄號ADH-230）。然後將反應混合物在33°C至37°C下保持18 h，然後在減壓下濃縮至300與400 mL之間，其中溫度維持在 < 45°C。添加NaCl（150 g）、Celite®（20.0 g，0.4 wt%）和MTBE（500 mL），並將反應保持0.5 h。將混合物過濾，並將濾餅用MTBE（250 mL）洗滌。將合併的濾液分離，並將水相用MTBE（500 mL）萃取。將有機相合併，並用H_2O（250 mL）洗滌，然後在減壓下將溶劑交換至THF（其中溫度維持在 < 45°C），

給出呈THF中的溶液的標題化合物（138 g，33% w/w%，> 99 : 1反式 : 順式，< 0.1% IPA，92%產率），將其直接用於下一步驟。純化的化合物的^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (3H, s), 1.48-1.58 (2H, m), 1.62-1.77 (4H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 3.74-3.77 (1H, m), 5.57 (2H, s), 7.41-7.48 (1H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.85 (1H, d), 7.87-7.91 (1H, m), 7.98 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* [M+Na]+ 321.1。

【0128】 **路線B**

【0129】 在氮氣下，將三二級丁基硼氫化鋰（1.06 g，5.6 mmol）在THF（5 mL）中之溶液經1 min的時間段滴加至冷卻至-78°C的中間體4（1.00 g，3.37 mmol）在THF（10 mL）中之攪拌溶液中。將所得溶液在-78°C下攪拌2 h。將反應混合物用0.1 M HCl（10 mL）淬滅（在-78°C下），然後用EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將有機層合併，並經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由製備型TLC（EtOAc/PE，1 : 3）純化，以得到呈淡黃色膠狀物的標題化合物（0.488 g，48.5%）。分離的材料具有3 : 100的順式/反式比。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.21 - 1.25 (s, 3H), 1.37 - 1.49 (m, 1H), 1.49-1.61 (m,2H), 1.61 - 1.74 (m, 4H), 1.83 - 1.95 (m, 2H), 3.74 - 3.83 (dq, 1H), 5.57 - 5.61 (s, 2H), 7.43 - 7.54 (dd, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 7.97 - 8.04 (m, 1H).)。MS (ESI): *m/z* $[M+Na]^+$ 321。

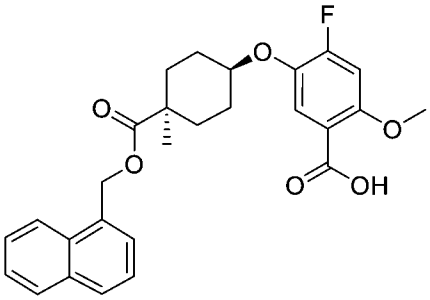
【0130】 **中間體12：4-氟-2-甲氧基-5-(((1*s*,4*s*)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲酸甲酯**



【0131】 向中間體11在THF中之溶液（736 g，34% w/w，839 mmol）中添加THF（156 mL）、PPh_3（248 g，944 mmol）和中間體6（140 g，699 mmol）。

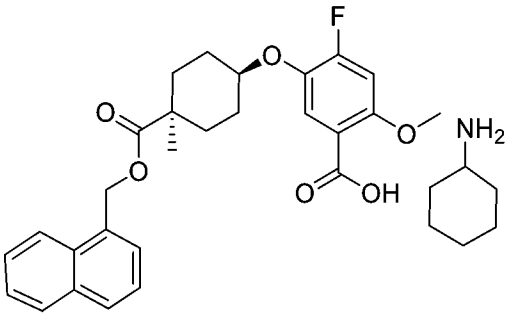
將溶液加熱至30°C，然後經1 h滴加DIAD（184 g，909 mmol），其中反應溫度維持在 < 40°C。將溶液在30°C與40°C之間保持1 h，然後冷卻至20°C與30°C之間，隨後添加NaCl的水溶液（700 mL，20% w/w，在H_2O中）。分離各層，並將標題化合物在THF中之粗溶液直接用於下一步驟。純化的化合物的^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (3H, s), 1.20-1.30 (2H, m), 1.58 (2H, qd), 1.88-1.98 (2H, m), 2.29 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.05 (1H, tq), 5.61 (2H, s), 6.72 (1H, d), 7.43-7.58 (5H, m), 7.82-7.94 (2H, m), 8.00 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* [M+Na]+ 503.2。

【0132】 中間體13：4-氟-2-甲氧基-5-(((1*s*,4*s*)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲酸



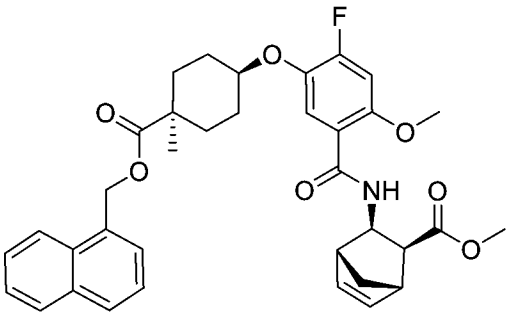
【0133】 經1 h向0°C與5°C之間的來自前一步驟的直接使用的中間體12的粗溶液中添加$LiOH.2H_2O$的水溶液（88.0 g，2.10 mol，在525 mL的H_2O中），其中反應溫度維持在 < 10°C。將溶液升溫至15°C與30°C之間並劇烈攪拌16 h。添加IPAC（1.68 L），並將溶液冷卻至0°C與10°C之間，隨後滴加H_3PO_4（1.26 L，2.52 M，2 M，在H_2O中）（其中反應溫度維持在 < 10°C），以給出pH在4.0與5.0之間的溶液。將有機層分離並用NaCl的水溶液（700 mL，20% w/w，在H_2O中）洗滌。在減壓下去除THF，其中溫度維持在 < 50°C，添加IPAC（4.20 L），以給出在IPAC中的標題化合物，將其直接用於下一步驟。純化的化合物的^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (3H, s), 1.22-1.36 (2H, m), 1.58 (2H, qd), 1.95 (2H, dt), 2.29 (2H, d), 4.02 (3H, s), 4.19 (1H, td), 5.60 (2H, s), 6.82 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.49-7.62 (3H, m), 7.78 (1H, d), 7.82-7.94 (2H, m), 7.99 (1H, d)。

【0134】 **中間體14：4-氟-2-甲氧基-5-(((1*s*,4*s*)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲酸環己銨鹽**



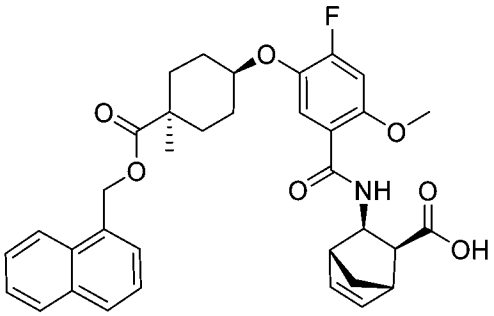
【0135】 向50°C與55°C之間的來自前一步驟的直接使用的中間體13在IPAC中之粗溶液中經3 h滴加環己胺的溶液（280 mL，699 mmol，2.5 M，在IPAC中）。將非均相漿液在50°C與55°C之間攪拌0.5 h，然後在40°C與45°C之間再攪拌1 h。將反應混合物過濾並將固體用預熱至40°C與45°C之間的IPAC（3 x 0.98 L）洗滌，並在45°C下在N_2流下乾燥16 h。向乾燥的收集固體中添加MeOH（3.64 L）並將混合物加熱至55°C與56°C之間。經1 h滴加H_2O（1.58 L），然後將混合物攪拌1 h，然後經3 h冷卻至0°C與5°C之間。將非均相漿液再保持1 h，然後過濾，在0°C下用5 : 3 MeOH : H_2O（2 x 750 mL）洗滌，並將固體在N_2下在45°C下乾燥16 h，以給出呈白色固體的標題化合物（332 g，85%，來自4-氟-5-羥基-2-甲氧基苯甲酸甲酯）；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (1H, ddt), 1.03-1.36 (6H, m), 重疊 1.14 (3H, S), 1.46-1.7 (5H, m), 1.91 (4H, dt), 2.26 (2H, d), 2.81 (1H, t), 3.76 (3H, s), 4.03 (1H, tt), 5.59 (2H, s), 6.65 (1H, d), 7.37-7.49 (2H, m), 7.49-7.6 (3H, m), 7.81-7.93 (2H, m), 7.98 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* [M+Na]+ 489.2。

【0136】 **中間體15：(1S,2S,3R,4R)-3-(4-氟-2-甲氧基-5-(((1*s*,4*S*)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲醯胺基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸甲酯**



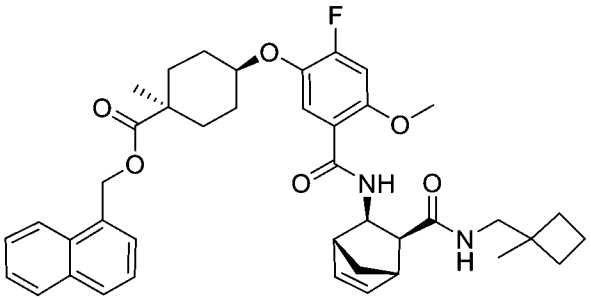
【0137】 向15°C與30°C之間的中間體14（149 g，264 mmol）在DCM（750 mL）中之溶液中添加H_2O（450 mL），隨後緩慢添加HCL（300 mL，1 M，在H_2O中）。將兩相溶液攪拌0.5 h，然後分離，並將有機相用HCl（750 mL，0.2 M，在H_2O中）洗滌，然後用H_2O（3 x 750 mL）洗滌。將有機溶液在減壓下濃縮（其中溫度維持在低於30°C），以乾燥至 < 0.1% H_2O。將溶液用DCM（450 mL）稀釋以使總體積達到750 mL，然後添加中間體8（59.3 g，291 mmol），以給出非均相漿液。向此混合物中添加DIPEA（137 g，1.06 mol），隨後添加T3P（252 g，397 mmol，50% w/w，在EtAOc中），並將溶液攪拌1 h。將溶液冷卻至0°C與10°C之間，隨後添加H_2O（750 mL），並且隨後再攪拌0.5 h。分離兩相溶液，並將有機相用H_2O（2 x 750 mL）洗滌，然後在減壓下將溶劑交換至THF，給出THF中的標題化合物，將其直接用於下一步驟。純化的化合物的^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ1.16 (3H, s), 1.25 (2H, td), 1.49-1.69 (3H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.04-2.1 (1H, m), 2.28 (2H, d), 2.71 (1H, dd), 2.83 (1H, s), 2.92-3.05 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.17 (1H, td), 4.46 (1H, td), 5.60 (2H, s), 6.25 (2H, ddd), 6.72 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.48-7.6 (3H, m), 7.81-7.95 (3H, m), 7.99 (1H, d), 8.60 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 616.3。

【0138】 中間體16：(1S,2S,3R,4R)-3-(4-氟-2-甲氧基-5-(((1*s*,4*S*)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲醯胺基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸



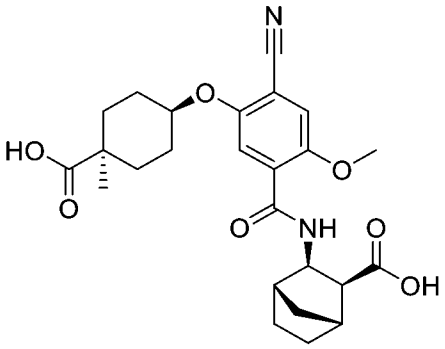
【0139】將來自前一步驟的中間體15在THF中之粗溶液（750 mL）冷卻至0°C與5°C之間。添加LiOH.2H_2O的水溶液（27.7 g，661 mmol，在150 mL的H_2O中）並將溶液保持36 h。用逐份緩慢添加HCl（0.5 M，1.45 L，2.90 mol）將溶液的pH調節至2，並在0°C與5°C之間保持1 h。將非均相漿液過濾，並將固體在0°C下用1 : 3 MeOH : H_2O（600 mL）洗滌，並且將固體在45°C下在N_2下乾燥16 h以給出呈白色固體的粗標題化合物（158 g，99%）。將粗品（150 g）在IPAC（1.13 L）中在60°C與65°C之間漿化0.5 h。將非均相混合物經3 h冷卻至0°C與5°C之間，然後再攪拌1 h，然後過濾。將收集的固體用IPAC在0和5°C之間（2 x 300 mL），然後在N_2下在45°C下乾燥12 h，以給出呈白色固體的標題化合物（127 g，82%，來自中間體14）；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ1.16 (3H, s), 1.2-1.35 (2H, m), 1.50-1.69 (3H, m), 1.89-2.08 (3H, m), 2.27 (2H, ddd), 2.72 (1H, dd), 2.80 (1H, s), 3.06 (1H, s), 3.75 (3H, s), 4.15 (1H, tt), 4.43-4.54 (1H, m), 5.59 (2H, s), 6.24 (2H, ddd), 6.53 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.47-7.58 (3H, m), 7.8-7.9 (3H, m), 7.94-8.05 (1H, m), 8.59 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 602.3。

【0140】中間體17：(1*S*,4*s*)-4-(2-氟-4-甲氧基-5-(((1R,2R,3S,4S)-3-(((1-甲基環丁基)甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸萘-1-基甲酯

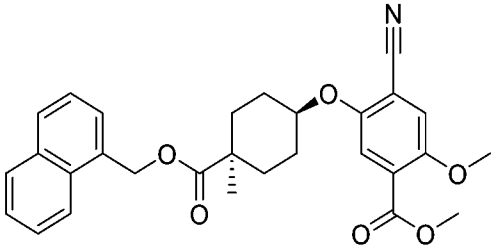


【0141】 向0°C與5°C之間的DIPEA（6.45 g，49.9 mmol）在DCM（300 mL）中之溶液中添加中間體16（30.6 g，49.9 mmol），隨後添加(1-甲基環丁基)甲胺鹽酸鹽（8.63 g，62.4 mmol）。滴加DIPEA（25.8 g，200 mmol），其中溫度維持在0°C與5°C之間，隨後經0.5 h添加T3P（50.8 g，79.8 mmol，50% w/w，在EtAOc中）。將溶液升溫至15°C與25°C之間並攪拌1 h，隨後滴加H_2O（150 mL），其中溫度維持在低於30°C。分離兩相溶液並將有機相用H_2O（2 x 150 mL）洗滌，然後在減壓下將溶劑交換至EtOH，以給出呈在EtOH中的粗溶液的標題化合物（128 g，26% w/w，96%產率），將其直接用於下一步驟。純化的化合物的^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.21-1.29 (2H, m), 1.51-1.66 (5H, m), 1.66-1.76 (3H, m), 1.76-1.82 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.26 (3H, dd), 2.40 (1H, dd), 2.80 (1H, s), 3.00 (1H, s), 3.05 (1H, dd), 3.21 (1H, dd), 3.93 (3H, s), 4.06-4.2 (1H, m), 4.39 (1H, td), 5.60 (2H, s), 5.64 (1H, t), 6.19-6.38 (2H, m), 6.70 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.49-7.62 (3H, m), 7.75-7.93 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.66 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 683.3。

【0142】 中間體19：(1R,2S,3R,4S)-3-(5-(((1s,4S)-4-羧基-4-甲基環己基)氧基)-4-氰基-2-甲氧基苯甲醯胺基)雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸

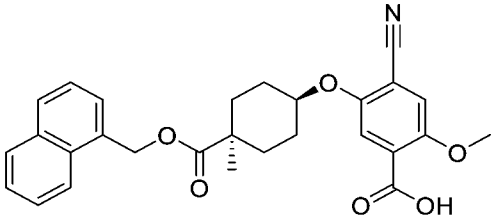


【0143】 **步驟A. 中間體20：4-氰基-2-甲氧基-5-(((1s,4s)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲酸甲酯**



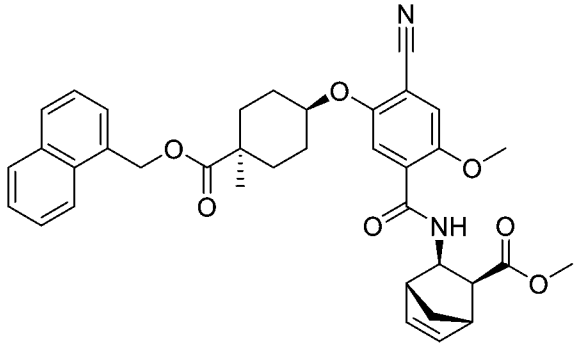
【0144】 將4-氰基-5-羥基-2-甲氧基苯甲酸甲酯（1.4 g，6.7 mmol）、中間體11和PPh_3（2.6 g，10.1 mmol）在THF（30 mL）中之溶液在60°C下攪拌10 min。緩慢添加DIAD（1.97 mL，10.1 mmol）之後，將反應混合物在60°C下攪拌14 h。然後在減壓下去除溶劑並將殘餘物再溶解於EtOAc（150 mL）中，依次用$NaHCO_3$（飽和，200 mL）、NH_4Cl（飽和，250 mL）和鹽水（飽和，250 mL）洗滌。將有機層分離並經Na_2SO_4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗產物藉由快速層析法（使用在PE中的0%-18% EtOAc的梯度作為流動相）純化，以給出呈白色固體的標題化合物（3.25 g，99%）。MS (ESI): *m/z* $[M+Na]^+$ 510.3。

【0145】 **步驟B. 中間體21：4-氰基-2-甲氧基-5-(((1s,4s)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲酸**



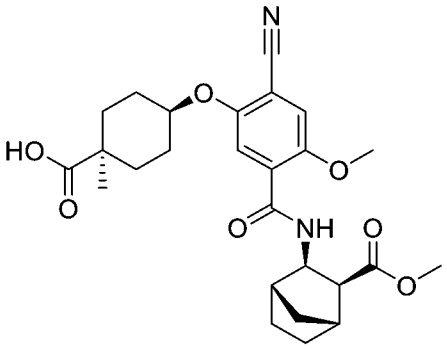
【0146】 在10°C下，將LiOH（1.6 g，66.7 mmol）分批添加至中間體20（3.25 g，6.7 mmol）在H_2O : THF 1 : 3（80 mL）中之攪拌溶液中，並將所得懸浮液在20°C下攪拌。3 h之後，藉由添加HCl（2 M）將反應混合物的pH調節至pH 3。將反應混合物用EtOAc（350 mL）稀釋，並依次用鹽水（飽和，350 mL）、H_2O（350 mL）和鹽水（350 mL）洗滌。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗產物藉由從IPA/EtOAc中結晶來純化，以得到呈白色固體的標題化合物（3.16 g，100%）。MS (ESI): *m/z* $[M+Na]^+$ 496.3。

【0147】 步驟C. 中間體22：(1S,2S,3R,4R)-3-(4-氰基-2-甲氧基-5-(((1s,4S)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲醯胺基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸甲酯



【0148】 在10°C下將DIPEA（3.5 mL，20 mmol）添加至中間體21（3.16 g，6.67 mmol）、中間體8（1.291 g，6.34 mmol）、EDC（1.9 g，10 mmol）和HOBt（1.533 g，10.01 mmol）在DMF（60 mL）中之溶液中，並將所得懸浮液在室溫下攪拌13小時。將反應混合物用EtOAc（500 mL）稀釋，並依次用NH_4Cl（飽和，200 mL）、H_2O（300 mL）和鹽水（飽和，250 mL）洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗產物藉由快速層析法（使用在PE中的0%-20% EtOAc的梯度作為流動相）純化，以得到呈白色固體的標題化合物（2.6 g，62%）。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 623.4。

【0149】 **步驟D. 中間體23：(1S,4s)-4-(2-氰基-4-甲氧基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(甲氧基羰基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸**



【0150】 將MeOH（100 mL）中的中間體22（5.7 g，9.15 mmol）和Pd/C（0.584 g，0.55 mmol）在20°C下在氫氣氣氛（1.5 atm）下攪拌14 h。將混合物通過Celite®墊過濾，並將溶劑在減壓下去除。將粗產物藉由從EtOAc/EtOH中結晶而純化，以得到呈淡黃色固體的標題化合物（5.1 g）。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 485.4。

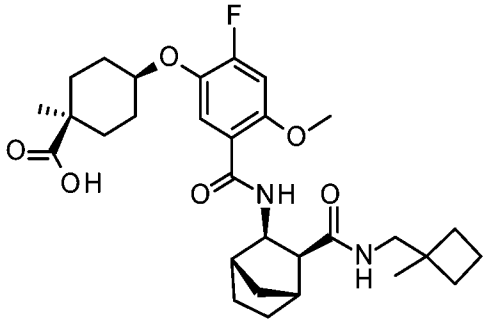
【0151】 **步驟E. (1R,2S,3R,4S)-3-(5-(((1s,4S)-4-羧基-4-甲基環己基)氧基)-4-氰基-2-甲氧基苯甲醯胺基)雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸**

【0152】 在10°C下，將LiOH的溶液（50 mL，52.6 mmol，1.05 M，在H_2O中）添加至中間體23（5.1 g，10.5 mmol）在THF（100 mL）中之攪拌溶液中。允許反應混合物升溫至室溫並攪拌14 h，然後使用HCl（1 M，水性）酸化至pH 2。將反應混合物用EtOAc（350 mL）稀釋，並依次用鹽水（300 mL，飽和）、H_2O（300 mL）和鹽水（300 mL，飽和）洗滌。將有機相分離並經Na_2SO_4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗產物藉由從EtOAc/Et_2O中沈澱，隨後逆相快速層析法（在C18柱上，使用HCl（0.4%，水性）中的0%-50% MeCN的梯度作為流動相）純化，以得到呈白色固體的標題化合物（4.00 g，82%）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.33 (t, 2H), 1.46 (q, 4H), 1.84 (d, 1H), 1.92 (d, 2H), 2.03-2.14 (m, 4H), 2.38 (d, 1H), 2.67 (d, 1H), 3.89 (s, 3H),

4.23 (t, 1H), 4.43 (dt, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 12.30 (s, 2H)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 471.3。

【0153】 **實例**

【0154】 **實例1：(1*S*,4*s*)-4-(2-氟-4-甲氧基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(((1-甲基環丁基)甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸（形式A）**



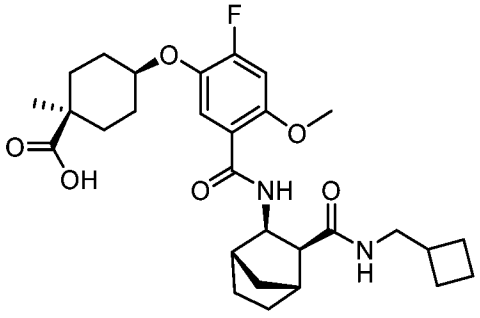
【0155】 向中間體17在EtOH中之溶液（206 g，19% w/w，57.9 mmol）中添加EtOH（385 mL），隨後添加10 wt% Pd/C（3.96 g，5% w/w）。將容器用N_2吹掃六次，隨後用H_2再吹掃六次。將容器用H_2加壓至0.4 MPa，並將反應溶液在20°C與30°C之間攪拌20 h。用N_2完全替換H_2氣氛，然後將反應混合物過濾並將固體用EtOH（3 x 80 mL）洗滌。進行第二批相同的操作，並合併收集的EtOH溶液，以給出單一溶液。在減壓下將溶劑交換成EtOAc，其中溫度維持在低於45°C。將EtOAc溶液（280 mL）加熱至70°C與75°C之間持續0.5 h，然後冷卻至40°C與45°C之間，並經0.5 h滴加正庚烷（475 mL）。將混合物攪拌0.5 h然後經2 h冷卻至20°C與25°C之間，然後再保持2 h。將非均相漿液過濾，然後將固體用1 : 2 EtOAc/正庚烷（160 mL）洗滌兩次，然後在低於45°C下乾燥20 h，以給出呈白色固體的粗標題化合物（55.7 g，87%）。

【0156】 第1部分：將粗標題化合物（2.50 g，4.59 mmol）溶解在EtOH（15.0 mL）中。在滴加水（7.50 mL）期間將溶液的溫度維持在25.0°C ± 2.0°C，在此期

間形成沈澱物。將非均相漿液再攪拌1.0 h，然後經由過濾收集。將固體用EtOH/水的（2 : 3）混合物（2 x 5.00 mL）洗滌，收集並在N_2下乾燥，以給出呈白色固體的標題化合物（1.80 g，72%）。該材料被表徵為形式A並按照第2部分中描述的方法用作晶種。

【0157】 第2部分：將粗標題化合物（50.0 g，91.8 mmol）溶解在EtOH（350 mL）中，然後通過過濾器。將EtOH（100 mL）添加至容器中，然後通過過濾器，以給出合併的EtOH溶液。在經0.5 h緩慢添加H_2O（150 mL）期間，將溶液的溫度維持在25.0°C ± 2.0°C。將溶液再攪拌0.5 h，然後添加來自第1部分的晶種材料（0.005 g，0.1% w/w）。將溶液保持6 h，然後經2 h冷卻至20.0°C ± 0.5°C，然後再保持6 h。經6 h緩慢添加H_2O（150 mL），然後將混合物再保持2 h，然後過濾。將EtOH（45 mL）和H_2O（30 mL）添加至容器中，然後用於洗滌濾餅。將固體收集並在低於45°C下在N_2下乾燥12 h，以給出呈白色固體的標題化合物形式A（42.2 g，85%）；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97 (3H, s), 1.12-1.42 (5H, m), 重疊 1.25 (3H, S), 1.43-1.82 (10H, m), 1.92-2.1 (3H, m), 2.25 (3H, dd), 2.51 (2H, dd), 2.96 (1H, dd), 3.18 (1H, dd), 3.92 (3H, s), 4.12-4.28 (1H, m), 4.41 (1H, t), 5.81 (1H, t), 6.70 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.60 (1H, d)。對於C30H42FN2O6，HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$的計算值：545.3022，實測值：545.3019。

【0158】 **實例2：(1S,4s)-4-(5-(((1S,2R,3S,4R)-3-((環丁基甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)-2-氟-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸**



【0159】 步驟A中間體18：(1S,4s)-4-(5-(((1R,2R,3S,4S)-3-((環丁基甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基)胺基甲醯基)-2-氟-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸萘-1-基甲酯

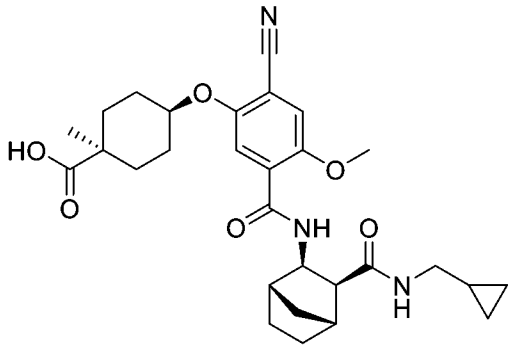
【0160】 向0°C與5°C之間的DIPEA（1.07 g，8.31 mmol）在DCM（50.5 mL）中之溶液中添加中間體16（5.00 g，8.31 mmol），隨後添加環丁基甲胺鹽酸鹽（1.26 g，10.4 mmol）。滴加DIPEA（4.21 g，32.6 mmol），其中溫度維持在0°C與5°C之間，隨後經0.5 h添加T3P（8.46 g，13.3 mmol，50% w/w，在EtOAc中）。將溶液升溫至15°C與25°C之間並攪拌2 h，隨後滴加水（25.0 mL），其中溫度維持在低於30°C。分離兩相溶液並將有機相用水（2 x 25.0 mL）洗滌，然後在減壓下將溶劑交換至EtOH（75.0 mL），以給出呈EtOH中的溶液的標題化合物，將其直接用於下一步驟。

【0161】 步驟B：(1S,4s)-4-(5-(((1S,2R,3S,4R)-3-((環丁基甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)-2-氟-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸

【0162】 向中間體18的EtOH溶液中添加10 wt% Pd/C（290 mg，5% w/w）。將容器用N_2吹掃六次，隨後用H_2再吹掃六次。將容器用H_2加壓至0.4 MPa，並將反應溶液在20°C與30°C之間攪拌20 h。用N_2完全替換H_2氣氛，然後將反應混合物過濾並將固體用EtOH（2 x 12.2 ml）洗滌。在減壓下將溶劑交換成EtAOc，其中溫度維持在低於45°C。將EtAOc溶液（41.0 mL）加熱至70°C與75°C之間持續0.5 h，然後冷卻至40°C與45°C之間，並經0.5 h滴加正庚烷（34.8 mL）。將混合物攪拌0.5 h然後經2 h冷卻至20°C與25°C之間，然後再保持2 h。將非均相漿液過濾，然後將固體用1 : 2 EtOAc/正庚烷（11.6 mL）洗滌兩次，然後在低於45°C下乾燥20 h，以給出呈白色固體的標題化合物（3.28 g，74%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04-1.30 (6H, m), 重疊 1.10 (3H, s), 1.35-1.58 (5H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.01-2.10 (3H, d), 2.18-2.31 (2H,

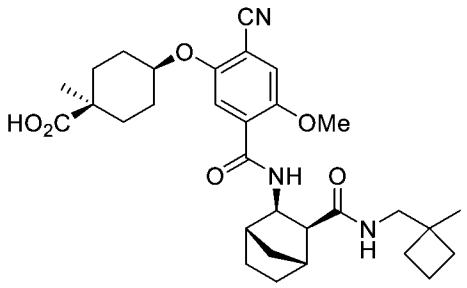
m), 2.50-2.55 (1H, d), 2.92-3.00 (1H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.07-4.17 (2H, m), 7.11 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.94 (1H, t), 8.83 (1H, d)。MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ 531.3。

【0163】 實例3.(1S,4s)-4-(2-氰基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-((環丙基甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸

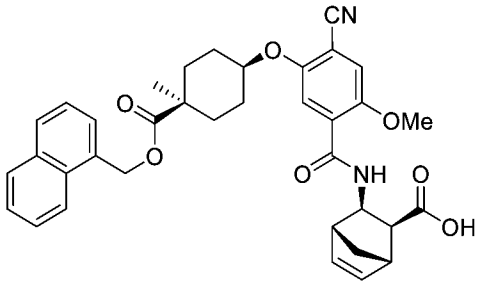


【0164】 在室溫下，將中間體 19 的溶液（500 μL，0.024 g，0.05 mmol，0.1 M，在 DMF 中）、環丙基甲胺的溶液（500 μL，0.05 mmol，0.1 M，在 DMF 中）和 DIPEA 的溶液（500 μL，0.15 mmol，0.3 M，在 DMF 中）添加至小瓶中。添加 HATU 的溶液（500 μL，0.15 mmol，0.3 M，在 DMF 中），並將反應混合物在 40°C 下攪拌過夜。將粗混合物用 DMSO（3 x 500 μL）洗滌，過濾並將濾液在減壓下蒸發。將粗產物藉由製備型 SFC（在 Phenomenex Luna HILIC 柱（5 μm 250 x 30 ID mm）上，使用在 CO_2 中的 MeOH/20 mM NH_3 作為流動相）純化，以得到標題化合物（10.3 mg，39%）。對於 $C_{29}H_{38}N_3O_6$，HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 的計算值：524.2756，實測值：524.2752。

【0165】 實例4：(1S,4s)-4-(2-氰基-4-甲氧基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(((1-甲基環丁基)甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸

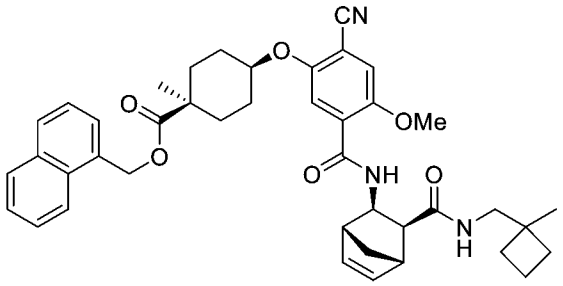


【0166】 **步驟A：中間體24：(1S,2S,3R,4R)-3-(4-氰基-2-甲氧基-5-(((1s,4S)-4-甲基-4-((萘-1-基甲氧基)羰基)環己基)氧基)苯甲醯胺基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸**



【0167】 將2 M水性LiOH（10.6 mL，21.12 mmol）添加至中間體22（2.60 g，4.18 mmol）在DME（50 mL）中之溶液中，然後將反應混合物在室溫下攪拌12小時。向反應混合物中添加10%水性檸檬酸，直至pH < 3，然後將反應混合物用EtOAc萃取兩次，並將合併的有機層真空濃縮，以給出標題化合物（2.5 g，97%）。MS (ESI) *m/z* 609.3 $[M+H]^+$。

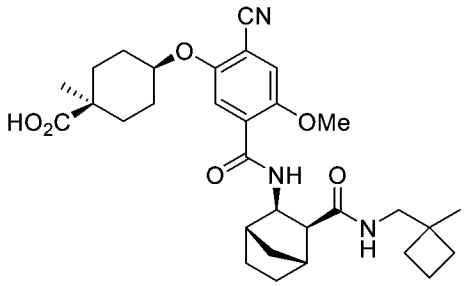
【0168】 **步驟B：中間體25：(1S,4s)-4-(5-(((1R,2R,3S,4S)-3-(((1-甲基環丁基)甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基)胺基甲醯基)-2-氰基-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸萘-1-基甲酯**



【0169】 將HATU（344 mg，0.904 mmol）和DIPEA（0.43 mL，2.46 mmol）添加至DMF（4 mL）中的中間體24（500 mg，0.821 mmol）和(1-甲基環丁基)甲

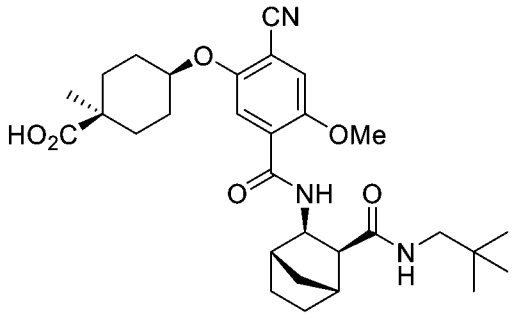
胺鹽酸鹽（134 mg，0.986 mmol）中，然後將混合物在室溫下攪拌30 min。向反應混合物中添加H_2O（50 mL）並藉由過濾收集殘餘沈澱物，然後將殘餘物在真空泵下乾燥，以給出標題化合物（611 mg，100%）。MS (ESI) *m/z* 690.4 $[M+H]^+$。

【0170】 步驟C：(1S,4s)-4-(2-氰基-4-甲氧基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(((1-甲基環丁基)甲基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸



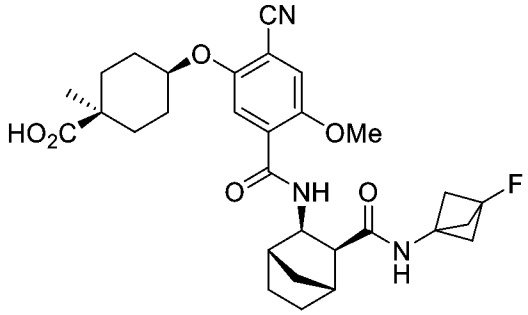
【0171】 將鈀（10% Pd/C，濕度50% H_2O，200 mg）添加至中間體25（609 mg，0.883 mmol）在MeOH（4.4 mL）中之溶液中。將反應混合物在1 atm的氫氣氣氛下在室溫下攪拌3小時。用氬氣替換反應容器中的氫氣，並將反應混合物用Celite®過濾。將濾液真空濃縮後，將粗產物藉由快速層析法（使用在$CHCl_3$中的0%-5% MeOH的梯度作為流動相）純化，以給出標題化合物（389 mg，80%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.99 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.41 (m, 5H), 1.45-1.85 (m, 10H), 1.96-2.13 (m, 3H), 2.18-2.29 (m, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.65-2.71 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.72 (s, 3H), 7.84-7.91 (m, 1H), 9.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。對於C31H42N3O6，HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$的計算值：552.3068，實測值：552.3064。

【0172】 實例5：(1S,4s)-4-(2-氰基-4-甲氧基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(新戊基胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸



【0173】 類似於實例3，使用2,2-二甲基丙-1-胺代替環丙基甲胺來製備標題化合物。對於C30H42N3O6，HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$的計算值：540.3068，實測值：540.3076。

【0174】 實例6：(1S,4s)-4-(2-氰基-5-(((1S,2R,3S,4R)-3-((3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲醯基)雙環[2.2.1]庚-2-基)胺基甲醯基)-4-甲氧基苯氧基)-1-甲基環己烷-1-甲酸



【0175】 類似於實例3，使用3-氟雙環[1.1.1]戊-1-胺代替環丙基甲胺來製備標題化合物。對於C30H37FN3O6，HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$的計算值：554.2666，實測值：554.2670。

【0176】 生物和物理化學數據

【0177】 RXFP1 Hu cAMP（測試A）

【0178】 為了篩選hRXFP1的調節劑，使用鑒定經由Gs-偶合的hRXFP1受體刺激cAMP產生的化合物的測定。根據製造商的建議，大量使用cAMP HiRange HTRF套組(購自浠思生物測定公司(CisBio Bioassays)，法國；目錄號62AM6PEJ)來檢測cAMP。HTRF方法係由細胞產生的天然cAMP與用染料d2標記的cAMP之

間的競爭性免疫測定。示蹤劑結合通過針對cAMP的穴狀化合物標記的抗體視覺化，並且因此信號與產生的cAMP的量成反比。

【0179】 測定試劑的製備：

【0180】 測定緩衝液：HBSS（賽默飛世爾公司（ThermoFisher），14065）與5 mM Hepes（賽默飛世爾公司，15630），pH 7.4、含有0.1% BSA（西格瑪公司（Sigma），A8806）

【0181】 細胞：採用用人RXFP1穩定轉染的Jump-In™ T-REx™ CHO-K1細胞（賽默飛世爾公司）。藉由用10 ng/ml去氧羥四環素（doxycycline）處理24 h來誘導細胞表現人RXFP1。然後將冷凍保存，用於長期儲存。在每個實驗開始時，將細胞解凍，用PBS洗滌並重懸於測定緩衝液中至1.875*10^5個細胞/ml

【0182】 cAMP標準：將CisBio套組中提供的儲備標準cAMP在測定緩衝液中稀釋至測定中2.8 μM的最高最終濃度。

【0183】 HTRF檢測試劑：將根據CisBio說明書重構的cAMP-d2和抗-cAMP穴狀化合物在HTRF-套組提供的裂解緩衝液中以1 : 40稀釋。

【0184】 用於運行測定的逐步程序：

1. 將溶解於DMSO中的40 nL測試化合物聲學分配（Labcyte Echo）至白色384孔板（Greiner公司；784075），密封並在室溫下儲存直至測定。

2. 在測定當天，用回聲聲學分配器（Echo acoustic dispenser）將在DMSO中的40 nL 200 nM鬆弛素-2（1 nM最終濃度）添加至100%對照孔中，並將40 nL DMSO添加至0%孔中。

3. 用Multidrop Combi（賽默飛世爾公司）添加含有1 mM阻斷磷酸二酯酶的IBMX（0.5 mM最終濃度）的4 μL測定緩衝液。

4. 用Multidrop Combi添加4 μL細胞溶液（1.875*10^5個細胞/ml），以得到750個細胞/孔。

5. 在室溫下孵育45 min。

6. 用Multidrop Combi添加4 μL裂解緩衝液中的cAMP-d2。

7. 用Multidrop Combi添加4 μL裂解緩衝液中的抗-cAMP穴狀化合物

8. 在室溫下孵育2 h

9. 用Envision（珀金埃爾默公司（PerkinElmer））或Pherastar（BMG實驗室技術公司（BMG Labtech））讀數器（λex = 340 nm，λem = 665和615 nm）檢測均相時間分辨螢光（HTRF）信號。

【0185】 使用cAMP標準曲線，將HTRF數據轉化為樣本中產生的cAMP的量，其隨後用於計算濃度響應。用四參數邏輯擬合、希爾方程擬合濃度響應數據。來自測定的結果在表1中報告為EC_{50}（μM）和S_{inf}（%）。

【0186】 EC_{50}定義為刺激活性達到其最大水平的50%時的濃度。當針對相同化合物運行多次測定時，報告幾何平均值。

【0187】 S_{inf}係在測試化合物的無限濃度下擬合的活性水平、效力。為了便於比較效力數據，使效力歸一化為由飽和濃度的鬆弛素（1 nM）刺激的響應的%效應。當對相同化合物運行多次測定時，報告算術平均值。

【0188】 人血漿蛋白結合（測試B）

【0189】 根據Wernevik, J.等人，「*A Fully Integrated Assay Panel for Early Drug Metabolism and Pharmacokinetics Profiling* [用於早期藥物代謝和藥物動力學概況分析的完全集成測定面板]」, Assay and Drug Development Technologies [測定與藥物開發技術], 2020, 18(4), 157-179的167-170頁中描述的人血漿蛋白結合測定進行測定。數據在表1中報告為未結合分數（f_u）（%游離）。當對相同化合物運行多次測定時，報告算術平均值。

【0190】 人肝微粒體穩定性（測試C）

【0191】根據Wernevik, J.等人,「*A Fully Integrated Assay Panel for Early Drug Metabolism and Pharmacokinetics Profiling* [用於早期藥物代謝和藥物動力學概況分析的完全集成測定面板]」, Assay and Drug Development Technologies [測定與藥物開發技術], 2020, 18(4), 157-179的170-174頁中描述的人肝微粒體穩定性測定進行測定。數據在表1中報告為CL_{int}（μl/min/mg蛋白質）。當對相同化合物運行多次測定時，報告算術平均值。

【0192】人肝細胞穩定性（測試D）

【0193】使用以下方案評估人肝細胞中的化合物的代謝穩定性：

1. 在適當溶劑（DMSO）中製備化合物和對照化合物的10 mM儲備溶液。將孵育培養基（L-15培養基）置於37°C水浴中，並且在使用前允許加熱至少15分鐘。

2. 將80 μL的乙腈添加至96孔深孔板（「淬滅板」）的每個孔中。

3. 在新的96孔板中，藉由合併198 μL的乙腈和2 μL的10 mM儲備溶液將10 mM測試化合物和對照化合物稀釋至100 μM。

4. 將一小瓶冷凍保存（低於-150°C）的人肝細胞（獲得自生物再生公司（Bioreclamation IVT）的LiverPool™ 10-供體人肝細胞（產品號S01205））從儲存中取出，保證小瓶在解凍前一直處於低溫狀態。盡可能快地，藉由將小瓶置於37°C水浴中並輕輕振盪該等小瓶來解凍細胞。將小瓶保持在水浴中，直到所有的冰晶溶解並且不再可見。解凍完成後，用70%乙醇噴霧小瓶，將小瓶轉移至生物安全櫃中。

5. 打開小瓶，將內容物倒入含有溶解培養基的50 mL錐形管中。將50 mL錐形管置於離心機中並以100 g旋轉10分鐘（室溫）。旋轉完成後，抽吸溶解的培養基和在足夠的孵育培養基中的重懸肝細胞，以產生約1.5×10^6個細胞/mL。

6. 使用Cellometer® Vision，計數細胞並且確定活細胞密度。具有較差生活力（< 80%生活力）的細胞係不可接受用於使用的。用孵育培養基來稀釋細胞，以達到1.0 × 10^6個活細胞/mL的工作細胞密度。

7. 將247.5 μL的肝細胞轉移至96孔細胞孵育板的每個孔中。將該板置於Eppendorf Thermomixer Comfort板搖床上，以允許肝細胞加熱10分鐘。

8. 將2.5 μL的100 μM測試化合物或對照化合物添加到含有細胞的孵育孔中以引發反應。

9. 在37°C和900 rpm下在Eppendorf Thermomixer Comfort板搖床上孵育該板。在0.5、5、15、30、45、60、80、100和120 min時，將20 μL的孵育的混合物轉移至單獨的「淬滅板」，然後藉由渦旋將樣本混合2 min。

10. 以4,000 rpm離心該等淬滅板20分鐘。將每種化合物的30 μL

上清液轉移到96孔分析板中。將4種化合物

合併在一個盒中。然後藉由

添加180 μl的純水稀釋合併的樣本。所有的孵育以單份進行。

【0194】使用Microsoft Excel進行所有的計算。從提取的離子層析圖確定峰面積。藉由Ln親本消失百分比相對於時間的曲線的回歸分析確定親本化合物的體外固有清除率（體外Cl_{int}，以μL/min/10^6個細胞計）。體外固有清除率（體外Cl_{int}，以μL/min/10^6個細胞計）報告於表1中，並使用以下等式由斜率值確定：

體外Cl_{int} = kV/N

V = 孵育體積（0.25 mL）；

N = 每孔的肝細胞數目（0.25 × 10^6個細胞）

當針對相同化合物運行多次測定時，報告幾何平均值。

【0195】大鼠肝細胞穩定性（測試E）

【0196】根據Wernevik, J.等人,「*A Fully Integrated Assay Panel for Early Drug Metabolism and Pharmacokinetics Profiling* [用於早期藥物代謝和藥物動力學概況分析的完全集成測定面板]」, Assay and Drug Development Technologies [測定與藥物開發技術], 2020, 18(4), 157-179的170-174頁中描述的大鼠肝細胞穩定性測定進行測定。數據在表1中報告為平均Cl_{int}（μl/min/10^6個細胞）。當針對相同化合物運行多次測定時，報告幾何平均值。

【0197】溶解度（測試F）

【0198】根據Wernevik, J.等人,「*A Fully Integrated Assay Panel for Early Drug Metabolism and Pharmacokinetics Profiling* [用於早期藥物代謝和藥物動力學概況分析的完全集成測定面板]」, Assay and Drug Development Technologies [測定與藥物開發技術], 2020, 18(4), 157-179的164-167頁中描述的溶解度測定進行測定。數據在表1中報告為溶解度（μM）。當對相同化合物運行多次測定時，報告算術平均值。

[表1] - 測定數據

實例	測試A		測試B 人血漿蛋白結合（%游離）	測試C 人肝微粒體穩定性 Cl_{int}（μl/min/mg）	測試D人肝細胞穩定性 Cl_{int}（μL/min/10^6個細胞）	測試E 大鼠肝細胞穩定性 Cl_{int}（μL/min/10^6個細胞）	測試F 溶解度（μM）
	EC_{50}（μM）	S_{inf}（%）					
1	0.017	109	4.3	23	4.8	11	> 500
2	0.23	101	1.9	14	2	27	> 1000
3	0.39	97	17	< 3		28	940
4	0.0058	100	6.3	19	5.6	18	> 890
5	0.024	114	12	< 3	< 1.2	15	910
6	0.024	105	17	< 5.1	1.7	11	> 860

【0199】人RXFP1 cGMP產生測定（測試G）

【0200】 為了分析(profile)化合物關於 cGMP 產生的 RXFP1 促效劑活性，採用 Green GENIe cGMP 測定（蒙大拿分子公司（Montana Molecular）；目錄號 D800G）。測定基於在 BacMam 載體中遞送至哺乳動物細胞的 mNeonGreen 融合蛋白螢光生物感測器。當 cGMP 與生物感測器結合時，螢光會減少。

【0201】 測定試劑的製備：

測定緩衝液：含有 0.1% BSA（西格瑪公司；A8806）的 DPBS（吉博科公司（Gibco）；14040133）

細胞：採用在 pIRESneo3 中用人 RXFP1 穩定轉染的 HEK293s 細胞。將細胞培養在含有以 0.8 mg/mL 補充的 10% FBS 的 DMEM 培養基（吉博科公司；31966）中以維持 RXFP1 表現。

【0202】 用於運行測定的逐步方案：

第 1 天

1. 在轉導前一天使細胞分裂，並以 63 000 個細胞/cm2 接種在組織培養瓶中的含有 10% FBS 但不含抗生素的 DMEM 培養基中。

第 2 天

2. PBS 洗滌後，將細胞使用 accutase（吉博科公司；1737341）分離，重懸於培養基中並收集在 50 mL 管中。

3. 將細胞用 CEDEX（Innovatis）計數並用培養基稀釋至 267 000 個細胞/mL。

4. 藉由將試劑以以下比例混合(用於單個孔)來製備病毒轉導 mastermix：

6 µL GENIe BacMAM 載體

0.2 µL 500 mM 丁酸鈉

13.8 µL 含有 10% FBS 的 DMEM 培養基

20 µL 總體積

5. 將細胞和轉導 mastermix 以 30 µL 細胞與 20 µL mastermix 的比例混合，用於單個孔。

6. 在黑色聚-D-離胺酸包被的 µclear 384 孔板（Greiner 公司；781946）中，每孔分配來自以上的 50 µL 細胞轉導混合物。

7. 將板在黑暗中在 37°C、5% CO2 下孵育 24 h。

第 3 天

8. 使用 Bluewasher（BluCatBio 公司）從板中去除培養基。

9. 用 Multidrop Combi（賽默飛世爾公司）添加 20 µL 測定緩衝液。

10. 在測定前，將板在室溫下在黑暗中孵育 30 min。

11. 使用 FLIPR Tetra（分子裝置公司（Molecular Devices））測定板：藉由 FLIPR Tetra 向每個孔中添加用測定緩衝液稀釋的 10 µL 化合物，並隨時間測量綠色螢光達 3 h。

【0203】 使用Screener軟體（基因數據公司（Genedata AG））處理數據。減去背景螢光之後（添加化合物之前），化合物添加後從0至90 min的曲線下面積值用於計算響應。將濃度響應數據用四參數邏輯擬合進行擬合，並且EC_{50}值（nM）報告於表2中。人RXFP1磷酸化ERK（phospho-ERK）測定（測試H）

【0204】 為了分析化合物關於ERK磷酸化的RXFP1促效劑活性，採用高級磷酸化ERK（Thr202/Tyr204）細胞套組（浠思公司（CisBio）；64AERPEH）。該測定使用兩種抗體。一種用供體螢光團（Eu穴狀化合物）標記，第二種用受體（d2）標記。第一種抗體與磷酸化的ERK特異性結合，第二種抗體與ERK的另一個模體結合並且與其磷酸化狀態無關。ERK磷酸化使得涉及兩種抗體的免疫複合物形成，從而產生FRET信號。其強度與樣本中磷酸化ERK的濃度成比例。根據製造商的建議進行測定。

【0205】 測定試劑的製備：

細胞：採用在 pIRESneo3 中用人 RXFP1 穩定轉染的 HEK293s 細胞。將細胞培養在含有以 0.8 mg/mL 補充的 10% FBS 的 DMEM 培養基（吉博科公司；31966）中以維持 RXFP1 表現。對保持在連續培養中的細胞進行測定。

測試化合物的稀釋：用不含酚紅的無血清 DMEM（吉博科公司；31053-038）將化合物稀釋至期望濃度。將 DMSO 濃度調節至 0.4%。

抗體混合物：將 Eu 和 d2 標記的抗 ERK1/2 抗體分別用套組中提供的檢測緩衝液稀釋 20 倍。在實驗前不久，將等體積的每個稀釋抗體溶液合併成抗體混合物。

【0206】 用於運行測定的逐步方案：

第 1 天

1. 將細胞使用 accutase（吉博科公司；1737341）從培養瓶中分離，重懸於含有 10% FBS 的不含酚紅的 DMEM 培養基中並收集在 50 mL 管中。

2. 將細胞用 CEDEX（Innovatis）計數並用以上培養基稀釋至 320 000 個細胞/mL。

3. 在黑色 μclear 聚-D-離胺酸包被的 μclear 96 孔板（Greiner 公司；655946）中，每孔分配 100 μL 細胞懸浮液。

4. 在 37°C、5% CO2 下將板孵育 24 h。

第2天

5. 血清饑餓法：移除培養基並用 50 μL 不含酚紅的無血清 DMEM 替換。在 37°C、5% CO2 下將板孵育 5 h。

6. 每孔添加 50 μL 測試化合物溶液。

7. 將板在室溫下孵育 5 min。

8. 藉由快速移除培養基並且每孔添加 50 μL 裂解緩衝液（添加前稀釋至 1x 最終濃度）停止刺激。

9. 將板轉移至-80°C 並將裂解物冷凍。

第 3 天

10. 將板解凍並在室溫下振盪 30 min。

11. 藉由移液均質化細胞裂解物。

12. 將每孔 16 µL 勻漿轉移至白色低體積 384 孔板(Greiner 公司;784075)

13. 每孔添加 4 µL 抗體混合物。

14. 將板在室溫下在黑暗中孵育 4 h。

15. 用 Pherastar（BMG 實驗室技術公司）讀數器（λex = 340 nm，λem = 665 和 615 nm）檢測均相時間分辨螢光（HTRF）信號。

【0207】 使用Screener軟體（基因數據公司）處理HTRF比率數據。將濃度響應數據用四參數邏輯擬合進行擬合，並且EC_{50}值（nM）報告於表2中。

[表2] - 測定數據

化合物	測試G cGMP測定 EC_{50}（nM）	測試H 磷酸化ERK測定 EC_{50}（nM）
實例1	50	6.3
實例4	29	2.5
實例5	72	6.8
實例6	107	5.2
鬆弛素2	0.085	0.038

【0208】 熟悉該項技術者將理解，以上所描述的生物測定可以使用替代設備和方案的微小變化來進行，而不顯著影響結果。

【0209】 本說明書及其特定實例儘管表明了某些實施方式，但僅旨在用於說明性目的。因此本揭露並不受限於在本說明書中描述的說明性實施方式，並且可以被不同地修改。此外，應理解的是，出於清楚性的原因，還可以將在分開的實施方式的上下文中描述的各種實施方式進行組合，用來形成單個的實施方式。

相反，為了簡潔起見，在單個實施方式的上下文中描述的各種實施方式也可以組合以形成其子組合。

【0210】本說明書內所揭露的任何出版物特此藉由引用併入。

【符號說明】

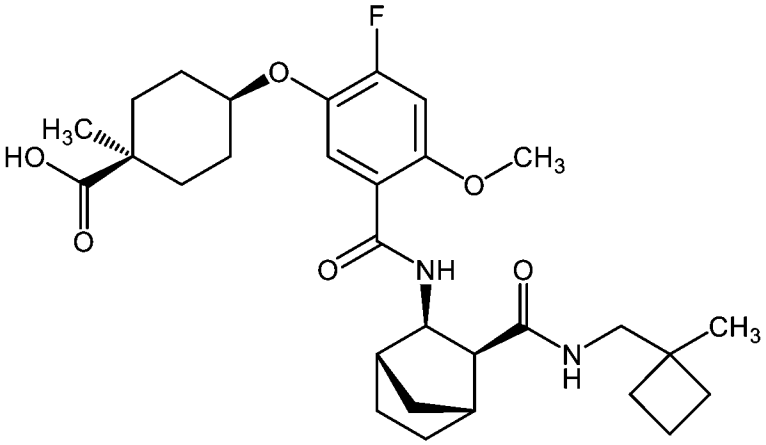
【0211】無

【生物材料寄存】

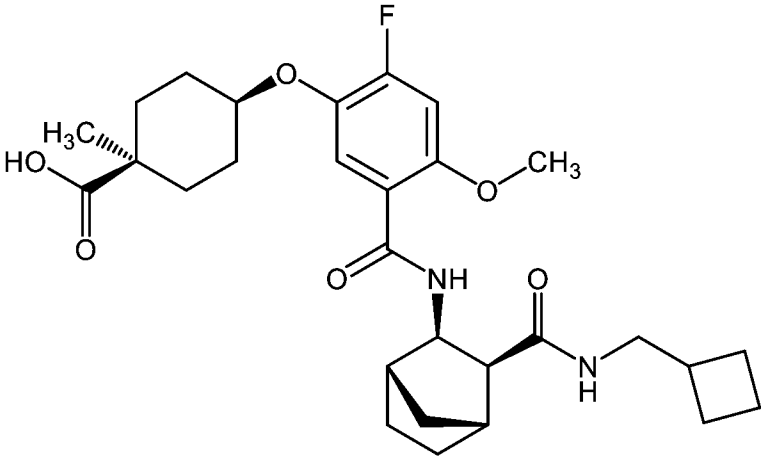
【0212】無

【發明申請專利範圍】

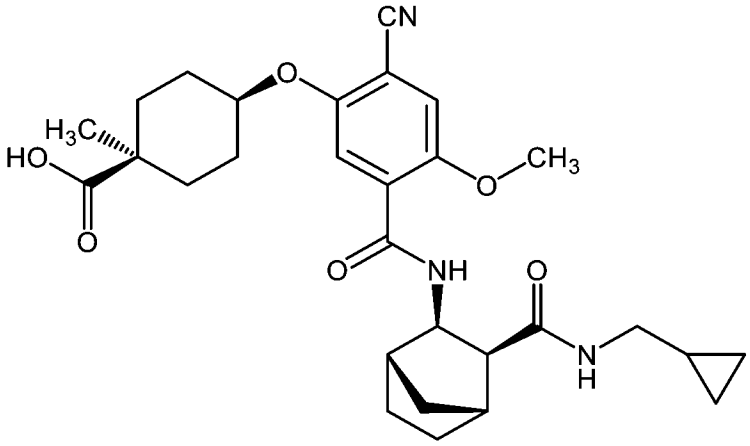
【請求項1】一種用於在人患者的療法中使用的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：



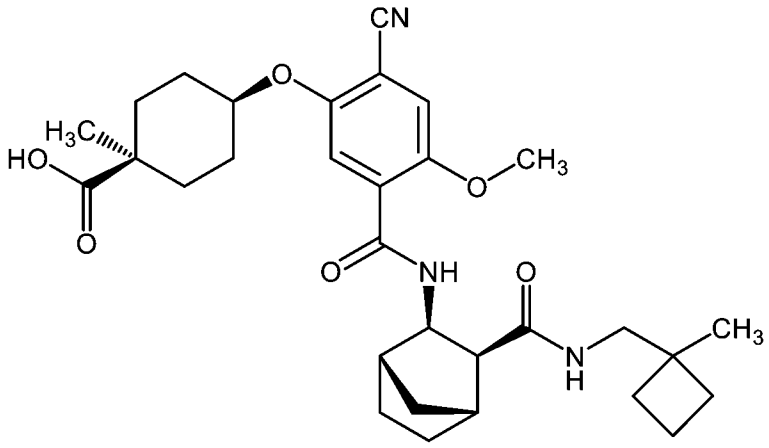
（化合物1）；



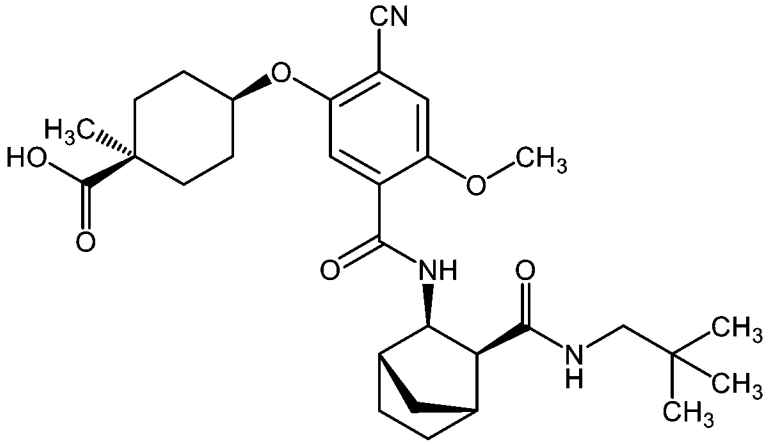
（化合物2）；



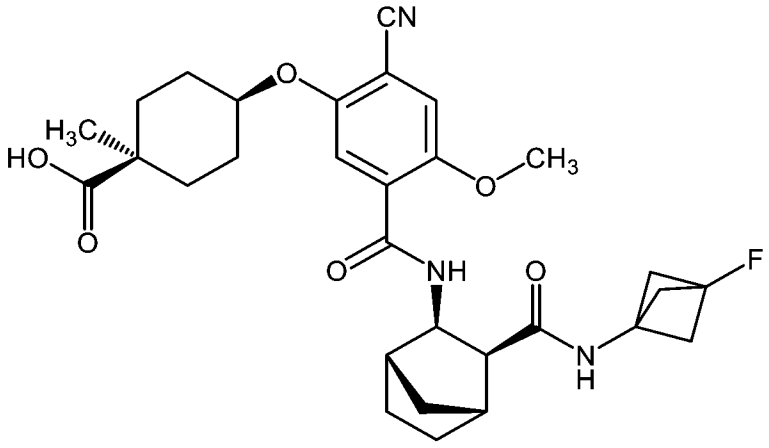
（化合物3）；



（化合物4）；



（化合物5）；和



（化合物6）；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項2】 一種用於在治療人患者的選自以下的病症中使用的RXFP1調節劑：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，其中該RXFP1調節劑與SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該

RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項3】 如請求項2所述使用的RXFP1調節劑，其中該病症係高血壓。

【請求項4】如請求項2所述使用的RXFP1調節劑，其中該病症係頑固性高血壓。

【請求項5】 如前述請求項中任一項所述使用的RXFP1調節劑，其中分別、順序或同時投與該RXFP1調節劑和該SGLT2抑制劑。

【請求項6】如前述請求項中任一項所述使用的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。

【請求項7】如前述請求項中任一項所述使用的RXFP1調節劑，其中該SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項8】如前述請求項中任一項所述使用的RXFP1調節劑，其中該SGLT2抑制劑係達格列淨。

【請求項9】如前述請求項中任一項所述使用的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽，並且該SGLT2抑制劑係達格列淨。

【請求項10】一種治療人患者的選自以下的病症之方法：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與治療有效量的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑與治療有效量的SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項11】一種治療人患者的選自以下的病症之方法：心臟衰竭、射出分率保留的心臟衰竭、射出分率中間值的心臟衰竭、射出分率降低的心臟衰竭、心臟衰竭合併肺性高血壓、慢性腎臟病、急性腎損傷、高血壓和頑固性高血壓，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與第一量的RXFP1調節劑和第二量的SGLT2抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項12】如請求項10或11所述之方法，其中該病症係高血壓。

【請求項13】如請求項10或11所述之方法，其中該病症係頑固性高血壓。

【請求項14】一種降低人患者血壓之方法，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與治療有效量的RXFP1調節劑，其中該RXFP1調節劑與治療有效量的SGLT2抑制劑組合投與，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項15】一種降低人患者血壓之方法，該人患者需要這樣的治療，該方法包括向該人患者投與第一量的RXFP1調節劑和第二量的SGLT2抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項16】如請求項10至15中任一項所述之方法，其中分別、順序或同時投與該RXFP1調節劑和該SGLT2抑制劑。

【請求項17】如請求項10至16中任一項所述之方法，其中該RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。

【請求項18】如請求項10至17中任一項所述之方法，其中該SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項19】如請求項10至18中任一項所述之方法，其中該SGLT2抑制劑係達格列淨。

【請求項20】如請求項10至19中任一項所述之方法，其中該RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽，並且該SGLT2抑制劑係達格列淨。

【請求項21】一種藥物組成物，其包含RXFP1調節劑、SGLT2抑制劑和藥學上可接受的賦形劑，其中該RXFP1調節劑選自：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項22】如請求項21所述之藥物組成物，其中該RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。

【請求項23】如請求項21或22所述之藥物組成物，其中該SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項24】如請求項21至23中任一項所述之藥物組成物，其中該SGLT2抑制劑係達格列淨。

【請求項25】如請求項21至24中任一項所述之藥物組成物，其中該RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽，並且該SGLT2抑制劑係達格列淨。

【請求項26】如請求項21至25中任一項所述之藥物組成物，用於在如請求項10至20中任一項所述之方法中使用。

【請求項27】一種套組，其包含：

第一藥物組成物，該第一藥物組成物包含選自以下的RXFP1調節劑：化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5和化合物6、或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的賦形劑；以及

第二藥物組成物，該第二藥物組成物包含SGLT2抑制劑和藥學上可接受的賦形劑。

【請求項28】 如請求項27所述之套組，其中該RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽。

【請求項29】如請求項27或28所述之套組，其中該SGLT2抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、恩格列淨、厄格列淨、伊格列淨、依碳酸瑞格列淨、依碳酸舍格列淨、索格列淨和托格列淨、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項30】如請求項27至29中任一項所述之套組，其中該SGLT2抑制劑係達格列淨。

【請求項31】如請求項27至30中任一項所述之套組，其中該RXFP1調節劑係化合物1或其藥學上可接受的鹽，並且該SGLT2抑制劑係達格列淨。

【請求項32】如請求項27至31中任一項所述之套組，用於在如請求項10至20中任一項所述之方法中使用。