



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I880702 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：113112455

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D498/04 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/15 美國

62/806,201

2019/11/07 美國

62/931,877

(71)申請人：英商葛蘭素史克智慧財產發展有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：艾朋 馬克 ELBAN, MARK (US)；葛羅古斯基 麥卡 GLOGOWSKI, MICHAL  
PAWEL (PL)；寇汀 麥可 KOETTING, MICHAEL CLINTON (US)；羅弘 布萊  
恩 LAWHORN, BRIAN GRIFFIN (US)；馬修 杰 MATTHEWS, JAY M. (US)；帕  
特森 潔科林 PATTERSON, JACLYN RENEE (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

TW I843806B

WO 2016/202253A1

WO 2018/109646A1

期刊 George A. Patani, et al. "Bioisosterism: A Rational Approach  
in Drug Design." Chem. Rev. 96, 8, 1996, 3147-3176.

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：12 共 180 頁

(54)名稱

作為 NRF2 活化劑之羥基吡啶并氧氮吡

(57)摘要

本發明關於羥基吡啶并氧氮吡化合物、製造彼等之方法、含彼等之醫藥組成物及彼等作為 Nrf2 活化劑之用途。特別地，本發明關於式(I)化合物，及其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物。

The present invention relates hydroxypyridoxazepine compounds, methods of making them, pharmaceutical compositions containing them and their use as Nrf2 activators. In particular, the invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, or a tautomer thereof, or a hydrate thereof.

特徵化學式：





I880702

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】作為NRF2活化劑之羥基吡啶并氧氮吡

【英文發明名稱】HYDROXYPYRIDOXAZEPINES AS NRF2  
ACTIVATORS

## 【中文】

本發明關於羥基吡啶并氧氮吡化合物、製造彼等之方法、含彼等之醫藥組成物及彼等作為 Nrf2 活化劑之用途。特別地，本發明關於式(I)化合物，及其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物。

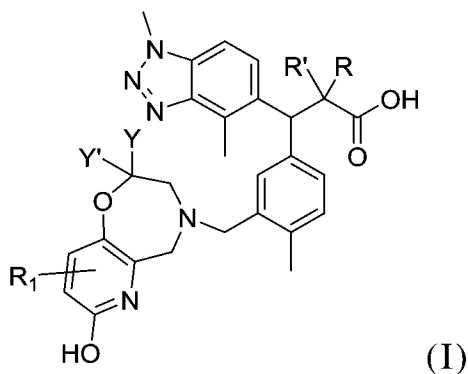
## 【英文】

The present invention relates hydroxypyridoxazepine compounds, methods of making them, pharmaceutical compositions containing them and their use as Nrf2 activators. In particular, the invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, or a tautomer thereof, or a hydrate thereof.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

## 【特徵化學式】



(I)

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】作為NRF2活化劑之羥基吡啶并氧氮呼

【英文發明名稱】HYDROXYPYRIDOXAZEPINES AS NRF2  
ACTIVATORS

### 【技術領域】

【0001】 本發明關於羥基吡啶并氧氮呼化合物、製造彼等之方法、含彼等之醫藥組成物及彼等用作為Nrf2活化劑之用途。

### 【先前技術】

【0002】 Nrf2(NF-E2-相關因子 2)為含有特性鹼性白胺酸拉鏈模體(zipper motif)之 cap-n-collar 轉錄因子家族的成員。在基礎條件下，Nrf2 含量受到胞質肌動蛋白結合的抑制因子 KEAP1(似 Kelch 的 ECH 相關蛋白 1)的嚴格控制，KEAP1 結合至 Nrf2 且經由基於 Cul3 的 E3 泛素連接酶複合物將其針對泛素化和蛋白酶體降解。在氧化應激條件下，DJ1 (PARK7)被活化並藉由防止 Nrf2 與 KEAP1 相互作用來穩定 Nrf2 蛋白。此外，KEAP1 上反應性半胱胺酸的修飾可造成 KEAP1 之構形改變，從而改變 Nrf2 結合及促進 Nrf2 穩定。因此，細胞中 Nrf2 的含量在正常情況下通常保持較低含量，但是該系統旨在藉由增加 Nrf2 含量及因此的下游 Nrf2 活性對環境壓力做出快速反應。

【0003】 面對持續的氧化應激，Nrf2 活性過低似乎是基本慢性阻塞性肺病(COPD)的病理機制。Yamada, K., et al. *BMC Pulmonary Medicine*, 2016, 16: 27。這可因 Nrf2 活化劑與正活化劑(諸如 DJ1 的不適當缺少)和過多負活化劑(諸如 Keap1 和 Bach1)之間的平衡改變所導致。因此，COPD 患者肺中 Nrf2 活性的恢復應導致不平衡的修復和有害過程的減輕，諸如結構細胞(包括肺泡上皮和內皮細胞)的凋亡和發炎。

這些作用的結果將增強 COPD 肺的細胞保護、肺結構的保存和結構修復，從而減緩疾病的進展。因此，Nrf2 活化劑可治療 COPD (Boutten, A., et al. 2011. *Trends Mol. Med.* 17:363-371)和其他呼吸疾病，包括氣喘、急性肺損傷(ALI) (Cho, H.Y.,和 Kleeberger, S.R., 2015, *Arch Toxicol.* 89:1931-1957; Zhao, H. et al., 2017, *Am J Physiol Lung Clee Mol Physiol* 312:L155-L162，首次公開於 2016 年 11 月 18 日; doi:10.1152/ajplung.00449.2016)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)和肺纖維化(Cho, H.Y.,和 Kleeberger, S.R. 2010. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 244:43-56)。

【0004】 Nrf2 活化劑的治療潛力係以 COPD 患者的肺巨噬細胞舉例說明，其中 Nrf2 路徑表現出適應不良。相較於來自對照患者的類似細胞，這些細胞的細菌吞噬功能受損，且藉由體外添加 Nrf2 活化劑可逆轉此種作用。因此，除了上述效果外，適當 Nrf2 活性的恢復也可藉由減少肺部感染來挽救 COPD 惡化。

【0005】 此係藉由 Nrf2 活化劑蘿蔔硫素(Sulforaphane)證明，該活性劑藉由來自暴露於香煙煙霧的小鼠之 COPD 巨噬細胞和肺泡巨噬細胞增加具有膠原結構的巨噬細胞受體(MARCO)的表現，從而改善這些細胞的細菌吞噬作用(綠膿桿菌，非典型流感嗜血桿菌)及離體和體內的細菌清除。(Harvey, C. J., et al. 2011. *Sci. Transl. Med.* 3:78ra32)。

【0006】 針對 Nrf2 在肺中的治療潛力不限於 COPD。而是，針對 Nrf2 路徑可提供其他呈現氧化應激成分的人肺和呼吸系統疾病(諸如慢性氣喘和急性氣喘)、環境暴露(包括但不限於臭氧、柴油機廢氣和職業暴露)繼發的肺部疾病、纖維化、急性肺部感染(例如，病毒(Noah, T.L. et al. 2014. *PLoS ONE* 9(6):e98671)、細菌或真菌)、慢性肺部感染、 $\alpha 1$  抗胰蛋白酶疾病、ALI、ARDS 和囊腫纖維化(CF, Chen, J. et al. 2008. *PLoS One.* 2008; 3(10):e3367)的治療。

【0007】 針對 Nrf2 路徑的治療也有許多在肺和呼吸系統之外的潛在用途。許多 Nrf2 活化劑對其有用的疾病為自體免疫疾病(牛皮癬、IBD、MS)，表明 Nrf2 活化劑通常可用於自體免疫疾病。

【0008】 在臨床上，針對 Nrf2 路徑的藥物(甲基巴多索隆(bardoxolone methyl))已在患有糖尿病腎病/慢性腎病(CKD)的糖尿病患者中顯示出療效(Aleksunes, L.M., et al. 2010. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335 : 2-12)，儘管已經終止該藥物在患有 CKD 最嚴重階段的患者的 III 期試驗。再者，有證據懷疑該種治療在敗血症誘發的急性腎損傷、其他急性腎損傷(AKI)中 (Shelton, L.M., et al. 2013. *Kidney International*. Jun 19. doi : 10.1038/ki.2013.248.)，和腎臟移植期間中出現之腎病或功能障礙是有效的。

【0009】 在心臟領域中，目前正在對患有肺動脈高壓的患者進行甲基巴多索隆的研究，且因此藉由其他機制針對 Nrf2 的藥物也可用於該疾病領域。在患病的心肌中，氧化應激增加，導致損害心臟功能之活性氧物質(ROS)積累[Circ (1987) **76**(2); 458-468]並藉由增加壞死和凋亡的直接毒性作用[Circ Res (2000) **87**(12); 1172-1179]增加對心律不整的敏感性[J of Mol & Cell Cardio (1991) **23**(8); 899-918]。在壓力超負荷(TAC)的小鼠模式中，Nrf2 基因和蛋白質表現在心臟適應性肥大的早期期間增加，但在與收縮功能障礙相關的適應不良之心臟重塑的後期減少[Arterioscler Thromb Vasc Biol (2009) **29**(11); 1843- 5 1850; PLOS ONE (2012) **7**(9); e44899]。此外，在壓力超負荷的小鼠模式中，Nrf2 活化已顯示出抑制心肌氧化應激以及心肌凋亡、纖維化、肥大和功能障礙。[Arterioscler Thromb Vasc Biol (2009) **29**(11) ; J of Mol & Cell Cardio (2014) **72** ; 305-315 ; 及 1843-1850 ; PLOS ONE (2012) **7**(9) ; e44899]。Nrf2 活化也顯示預防小鼠的心臟 I/R 損傷 10[Circ Res (2009) **105**(4); 365-374; J of Mol & Cell Cardio (2010) **49**(4); 576-586]和降低

大鼠心臟 I/R 損傷後的心肌氧化損傷。因此，藉由其他機制針對 Nrf2 的藥物可用於包括但不限於動脈粥樣硬化、高血壓、和心臟衰竭 (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 104308, 10 頁)、急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心肌修復、心臟重塑、心律不整、心臟衰竭合併保留射出分率(heart failure with preserved ejection fraction)、心臟衰竭合併射出分率減少(heart failure with reduced ejection fraction)和糖尿病性心肌病之各種心血管疾病中。最近，使用 Nrf2 活化劑甲基巴多索隆改善患有缺血性心臟損傷的大鼠之左心室功能[Tian, C, et al., JPET, doi: 10.1124/jpet.119.261792 (2019 年 10 月 10 日)]。

【0010】活化 Nrf2 路徑的藥物也可用於治療多種神經退行性疾病，包括帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS) (Brain Res. 2012 Mar 29 ; 1446 : 109-18. 2011.12.064. Epub 2012 Jan 12.)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、多發性硬化症(MS)、脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺血性中風、中風、庫賈氏症、致死性家族性失眠症、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群、及相關普里昂蛋白(prion)疾病、進行性核上神經麻痺症、慢性創傷性腦病(CTE)、神經退化、癡呆、額顳葉癡呆、Tau 蛋白病(tauopathies)、色素性視網膜炎、匹克氏症、尼曼匹克(Neimann-Pick)氏症、類澱粉沉著症、和認知障礙(FEBS 201 8, doi : 10.1111/febs.14379, Pharmacology & Therapeutics 2016, 157, 84-104)。多個體內模式已顯示 Nrf2 KO 小鼠對神經毒性損傷比彼等野生型對應體更為敏感。在腦缺血再灌注模型中，用 Nrf2 活化劑三級丁基氫醌(tBHQ)治療減輕大鼠的皮質損傷，並且在投予 tBHQ 後，Nrf2 野生型而非 KO 小鼠的皮質穀胱甘肽含量增加(Shih, A.Y., et al. 2005. *J. Neurosci.* 25 : 10321–10335)。活化其他目標之 Nrf2 的 Tecfidera™(富馬酸二甲酯)在美國獲已核准用於治療復發緩解型多發性硬化症(MS)。

已報導 Nrf2 的活化也可有助於治療福萊德瑞克氏運動失調，其中對氧化應激的敏感性增加並且 Nrf2 活化受損(Paupe V., et al, 2009. PLoS One ; 4(1) : e4253。奧瑪韋隆(omaveloxolone, (RTA-408) 也在福萊德瑞克氏運動失調的臨床試驗中。

**【0011】** 在發炎性腸道疾病(IBD、克隆氏症和潰瘍性結腸炎)及/或大腸癌之模式中，有 Nrf2 路徑之特定保護作用的臨床前證據(Khor, T.O., et al 2008. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 1 : 187-191)。

**【0012】** 年齡相關性黃斑變性(AMD)為 50 歲以上之人視力喪失的常見原因。吸煙是非新血管性(乾式)AMD 且可能也是新血管性(濕式)AMD 的主要危險因素。在體外和臨床前物種中的發現支持以下觀點：在眼損傷的臨床前模式中，Nrf2 路徑涉及視網膜上皮細胞的抗氧化反應和發炎的調節(Schimmel, et al. 2011. *Am. J. Pathol.* 178:2032-2043)。Fuchs 氏角膜內皮失養症(FECD)是一種以角膜內皮細胞凋亡為特徵的進行性致盲性疾病。其為一種與低水平之 Nrf2 表現及/或功能相關的老化和氧化應激增加的疾病(Bitar, M.S., et al. 2012. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* August 24, 2012 vol. 53 no. 9 5806-5813)。此外，Nrf2 活化劑可用於葡萄膜炎或其他發炎性眼疾中。

**【0013】** 非酒精性脂肪肝炎(NASH)為一種發生於少喝酒或不喝酒的患者體內之肝臟的脂肪沉積、炎症和損傷之疾病。在臨床前模式中，當缺乏 Nrf2 的 KO 小鼠以缺乏甲硫胺酸和膽鹼的飲食考驗時，大大加速 NASH 的發展(食物 dhry S., et al. 2010. *Free Rad. Biol. & Med.* 48:357-371)。Nrf2 活化劑奧替普拉(oltipraz)和 NK-252 投予缺乏膽鹼的 L-胺基酸定義之飲食的大鼠顯著減緩組織學異常的進展，尤其是肝纖維化(Shimozono R. et al. 2012. *Molecular Pharmacology.* 84:62-70)。可順從 Nrf2 調節的其他肝臟疾病為毒素激發的肝病(例如，乙醯胺酚誘發的肝病)、病毒性肝炎、和硬化(Oxidative Medicine and Cellular

Longevity Volume 2013 (2013), 文章 ID 763257, 第 9 頁)。

【0014】最近的研究也開始闡明 ROS 在皮膚疾病諸如牛皮癬中的作用。一項針對牛皮癬患者的研究顯示血清丙二醛和一氧化氮終產物增加，而紅血球超氧化物歧化酶活性、過氧化氫酶活性和總抗氧化劑狀態降低，其在各情況下均與疾病嚴重程度指數相關(Dipali P.K., et al. Indian J Clin Biochem. 2010 October ; 25(4) : 388–392)。此外，Nrf2 活化劑可用於治療輻射性皮炎/局部影響(Schäfer, M. et al. 2010. *Genes & Devel.* 24 : 1045-1058)及歸因於輻射暴露的免疫抑制(Kim, J.H. et al., J. Clin. Invest. 2014 Feb 3 ; 124(2) : 730-41)。

【0015】也有數據表明 Nrf2 活化劑可有利於子癇前症，子癇前期為發生於 2-5% 的妊娠中且涉及高血壓和蛋白尿的疾病(Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger Volume 196, Issue 5, September 2014, Pages 268–277)。

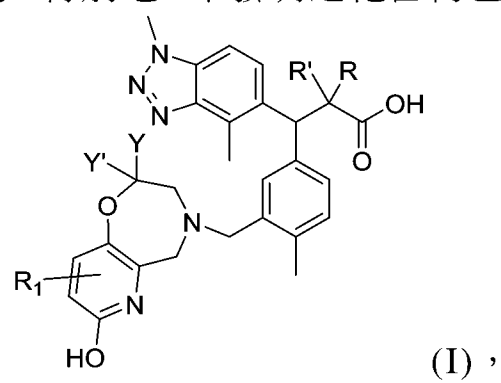
【0016】臨床前數據顯示使用急性高山症的動物和細胞模式，在逆轉高海拔引起的損害的方面，具有 Nrf2 活性的化合物比沒有 Nrf2 活性的化合物更好。(Lisk C. et al, 2013, Free Radic Biol Med. Oct 2013; 63: 264–273)。

【0017】Nrf2 調節劑已揭示於 WO 2015/092713，2015 年 6 月 25 日公開、同在申請中的專利申請案 WO 2016/203400，2016 年 12 月 22 日公開；WO 2016/203401，2016 年 12 月 22 日公開；WO2018/104766；2018 年 6 月 14 日公開；WO 2016/202253，2016 年 12 月 22 日公開；及 WO2018/109646，2018 年 6 月 21 日公開。

### 【發明內容】

【0018】在一態樣中，本發明提供羥基吡啶并氧氮呋類似物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物、和

含彼等之醫藥組成物。特別地，本發明之化合物包括一種式(I)化合物：



其中：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫、-OH、-C<sub>1-3</sub> 烷基、-CF<sub>3</sub>、二氟甲基、或鹵基；

Y 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；及

Y' 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

或 Y 和 Y' 一起形成 -C<sub>3-7</sub> 環烷基；

或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物。

【0019】 在另一態樣中，本發明提供一種用於醫學治療之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。本發明提供一種用於治療(特別是用於治療 Nrf2 調節的疾病)之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一另外的態樣中，本發明提供一種用於治療之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物，其中該 Nrf2 調節的疾病或病症為選自下列之呼吸或非呼吸病症：COPD、氣喘、ALI、ARDS、纖維化、慢性氣喘和急性氣喘、環境暴露繼發的肺部疾病、急性肺部感染、慢性肺部感染、α1 抗胰蛋白酶疾病、囊腫纖維化、自體免疫疾病、糖尿病腎病變、慢性腎病、敗血症誘發的急性腎損傷、急性腎損傷(AKI)、腎臟移植期間中出現之腎病或功能障礙、肺動脈高壓、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭、急性冠狀動

脈症候群、心肌梗塞、心肌修復、心臟重塑、心律不整、心臟衰竭合併保留射出分率、心臟衰竭合併射出分率減少、糖尿病性心肌病、SCD、早老症和 CRS、帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、福萊德瑞克氏運動失調(FA)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、多發性硬化症(MS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺血性中風、中風、庫賈氏症、致死性家族性失眠症、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群、及相關普里昂蛋白(prion)疾病、進行性核上神經麻痺症、慢性創傷性腦病(CTE)、神經退化、癡呆、額顳葉癡呆、Tau 蛋白病(tauopathies)、色素性視網膜炎、匹克氏症、尼曼匹克(Neimann-Pick)氏症、類澱粉沉著症、認知障礙、發炎性腸道疾病、大腸癌、新血管性(乾式)AMD 和新血管性(濕式)AMD、眼損傷、Fuchs 氏角膜內皮失養症(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼疾、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、毒素誘發的肝病(例如，乙醯胺酚誘發的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、牛皮癬、輻射性皮炎/局部影響、歸因於輻射暴露的免疫抑制、子癇前症、和高山症。

【0020】 在一態樣中，本發明提供一種用於治療 Nrf2 調節的疾病或病症之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一另外的態樣中，本發明提供一種用於治療疾病或病症之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物，該疾病或病症為選自下列之呼吸或非呼吸病症：COPD、氣喘、ALI、ARDS、纖維化、慢性氣喘和急性氣喘、環境暴露繼發的肺部疾病、急性肺部感染、慢性肺部感染、 $\alpha 1$  抗胰蛋白酶疾病、囊腫纖維化、自體免疫疾病、糖尿病腎病變、慢性腎病、敗血症誘發的急性腎損傷、急性腎損傷(AKI)、腎臟移植期間中出現之腎病或功能障礙、肺動脈高壓、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心肌修復、心臟重塑、心律不整、心臟衰竭合併保留射出分率、心臟衰竭合併射出分率減少、糖尿病性心肌病、SCD、

早老症和 CRS、帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、福萊德瑞克氏運動失調(FA)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、多發性硬化症(MS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺血性中風、中風、庫賈氏症、致死性家族性失眠症、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群、及相關普里昂蛋白(prion)疾病、進行性核上神經麻痺症、慢性創傷性腦病(CTE)、神經退化、癡呆、額顳葉癡呆、Tau 蛋白病(tauopathies)、色素性視網膜炎、匹克氏症、尼曼匹克(Neimann-Pick)氏症、類澱粉沉著症、認知障礙、發炎性腸道疾病、大腸癌、新血管性(乾式)AMD 和新血管性(濕式)AMD、眼損傷、Fuchs 氏角膜內皮失養症(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼疾、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、毒素誘發的肝病(例如，乙醯胺酚誘發的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、牛皮癬、輻射性皮炎/局部影響、歸因於輻射暴露的免疫抑制、子癇前症、和高山症。

【0021】 在一另外的態樣中，本發明提供一種治療 Nrf2 調節的疾病或病症之方法，該疾病或病症為選自下列之呼吸或非呼吸病症：COPD、氣喘、ALI、ARDS、纖維化、慢性氣喘和急性氣喘、環境暴露繼發的肺部疾病、急性肺部感染、慢性肺部感染、 $\alpha 1$  抗胰蛋白酶疾病、囊腫纖維化、自體免疫疾病、糖尿病腎病變、慢性腎病、敗血症誘發的急性腎損傷、急性腎損傷(AKI)、腎臟移植期間中出現之腎病或功能障礙、肺動脈高壓、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心肌修復、心臟重塑、心律不整、心臟衰竭合併保留射出分率、心臟衰竭合併射出分率減少、糖尿病性心肌病、鐮刀型紅血球疾病(SCD)、早老症和心腎症候群(CRS)、帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、福萊德瑞克氏運動失調(FA)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、多發性硬化症(MS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺血性中風、中風、庫賈氏症、致死性家族性失眠症、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群、及相關普里昂蛋白(prion)疾病、進行性

核上神經麻痺症、慢性創傷性腦病(CTE)、神經退化、癡呆、額顳葉癡呆、Tau 蛋白病(tauopathies)、色素性視網膜炎、匹克氏症、尼曼匹克(Neimann-Pick)氏症、類澱粉沉著症、認知障礙、發炎性腸道疾病、大腸癌、新血管性(乾式)AMD 和新血管性(濕式)AMD、眼損傷、Fuchs 氏角膜內皮失養症(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼疾、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、毒素誘發的肝病(例如，乙醯胺酚誘發的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、牛皮癬、輻射性皮炎/局部影響、歸因於輻射暴露的免疫抑制、子癇前症、和高山症，其包含將治療有效量的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。

【0022】 在一另外的態樣中，本發明關於式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其用於製造治療 Nrf2 調節的疾病或病症之藥物。在一另外的態樣中，該 Nrf2 調節的疾病或病症為選自下列之呼吸或非呼吸病症：COPD、氣喘、ALI、ARDS、纖維化、慢性氣喘和急性氣喘、環境暴露繼發的肺部疾病、急性肺部感染、慢性肺部感染、 $\alpha 1$  抗胰蛋白酶疾病、囊腫纖維化、自體免疫疾病、糖尿病腎病變、慢性腎病、敗血症誘發的急性腎損傷、急性腎損傷(AKI)、腎臟移植期間中出現之腎病或功能障礙、肺動脈高壓、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心肌修復、心臟重塑、心律不整、心臟衰竭合併保留射出分率、心臟衰竭合併射出分率減少、糖尿病性心肌病、SCD、早老症和 CRS、帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、福萊德瑞克氏運動失調(FA)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、多發性硬化症(MS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺血性中風、中風、庫賈氏症、致死性家族性失眠症、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群、及相關普里昂蛋白(prion)疾病、進行性核上神經麻痺症、慢性創傷性腦病(CTE)、神經

退化、癡呆、額顳葉癡呆、Tau 蛋白病(tauopathies)、色素性視網膜炎、匹克氏症、尼曼匹克(Neimann-Pick)氏症、類澱粉沉著症、認知障礙、發炎性腸道疾病、大腸癌、新血管性(乾式)AMD 和新血管性(濕式)AMD、眼損傷、Fuchs 氏角膜內皮失養症(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼疾、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、毒素誘發的肝病(例如，乙醯胺酚誘發的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、牛皮癬、輻射性皮炎/局部影響、歸因於輻射暴露的免疫抑制、子癇前症、和高山症。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供一種用作 Nrf2 活化劑以治療本文所述的疾病或病症之式(I)化合物或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0024】 因此，本發明也關於一種調節 Nrf2 之方法，該方法包含使細胞與根據式(I)之化合物或其鹽(特別是醫藥上可接受的鹽)、或互變異構物、或水合物接觸。

【0025】 在一態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含一種根據式(I)之化合物或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

【0026】 在另一態樣中，本發明關於一種用於治療 Nrf2 調節的疾病或病症之醫藥組成物，其中該組成物包含一種根據式(I)之化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

【0027】 在下列本發明實施態樣的詳細說明中進一步描述本發明之其他態樣和優點。

#### 【圖式簡單說明】

【0028】 圖 1 描述無水(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡

-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物的晶形之粉末 X 射線繞射圖式(XRPD)。

【0029】 圖 2 描述無水(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物的晶形之微差掃描熱量法(DSC)和熱重分析(TGA)曲線。

【0030】 圖 3 描述無水(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物的晶形之傅立葉轉換拉曼(FT-拉曼)光譜。

【0031】 圖 4 描述(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物的結晶水合物形式之 XRPD。

【0032】 圖 5 描述結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物之 FT-拉曼光譜。

【0033】 圖 6 描述結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物之 DSC 和 TGA 曲線。

【0034】 圖 7 描述結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物之 FT-拉曼光譜。

【0035】 圖 8 描述結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物之 XRPD。

【0036】 圖 9 描述結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物之 XRPD。

【0037】 圖 10 描述結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物之 FT-拉曼光譜。

【0038】 圖 11 描述結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物之 DSC 和 TGA 曲線。

【0039】 圖 12 描述 KEAP1 阻斷劑/Nrf2 活化劑(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、鹽酸鹽、或其互變異構物(實施例 1 之化合物)和(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-2,3-二氫吡啶并[3,4-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(化合物 B)在小鼠 TAC 模型中對心臟功能和重塑的影響。研究利用高嚴謹性&可重複性設計標準(分層盲法和適當的功率)。數據表示為平均值(± s.e.m)。所有 p 值與媒劑比較，單向 ANOVA。

【0040】 圖 12 說明:Sh (假(sham), n=6)、V (TAC 無藥物, n=13)、

**EX 1** [TAC + (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、鹽酸鹽、或其互變異構物於 1 mg/kg (n=11)、3 mg/kg (n=12)和 10 mg/kg (n=10)]、**EX B** [TAC + (*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-2,3-二氫吡啶并[3,4-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸於 100 mg/kg，n=7]。

【0041】圖 12(A)描述射出分率，LV 射出量的百分比。(EX 1 結果係以標記 1、3 和 10 的條形圖顯示；EX B 結果係以標記 100 的條形圖顯示)。

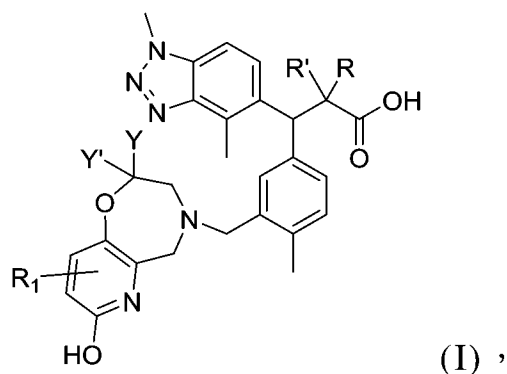
【0042】圖 12(B)描述左心室 NQO1 酶活性，相對於媒劑的倍數改變。(EX 1 結果係以標記 1、3 和 10 的條形圖顯示；EX B 結果係以標記 100 的條形圖顯示)。

【0043】圖 12(C)描述心率，每分鐘心跳數(bpm)。(EX 1 結果係以標記 1、3 和 10 的條形圖顯示；EX B 結果係以標記 100 的條形圖顯示)。

【0044】圖 12(D)描述左心室質量(肥大)正規化為體重。(EX 1 結果係以標記 1、3 和 10 的條形圖顯示；EX B 結果係以標記 100 的條形圖顯示)。

## 【實施方式】

【0045】本發明提供式(I)化合物：



其中：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫、-OH、-C<sub>1-3</sub> 烷基、-CF<sub>3</sub>、二氟甲基、或鹵基；

Y 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

Y' 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

或 Y 和 Y' 一起形成-C<sub>3-7</sub> 環烷基；

或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物。

**【0046】** 「烷基」係指具有指定碳成員原子數目之單價飽和烴鏈。例如，C<sub>1-3</sub> 烷基係指具有 1 至 3 個碳成員原子的烷基。烷基可為直鏈或支鏈。代表性支鏈烷基具有一、二或三個支鏈。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和異丙基)、丁基(正丁基、異丁基、二級丁基、和三級丁基)、戊基(正戊基、三級戊基、異戊基)、和己基(正己基、異己基、三級己基)。

**【0047】** 「環烷基」係指具有指定碳成員原子數目之單價飽和或不飽和烴環。例如，C<sub>3-7</sub> 環烷基係指具有 3 至 7 個碳成員原子的環烷基，除非另有限制。在一個實施態樣中，C<sub>5-7</sub> 環烷基係指具有從 3 至 5 個碳成員原子的環烷基。不飽和環烷基在環內具有一或多個碳-碳雙鍵。環烷基不為芳族。環烷基包括環丙基、環丙烯基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、和環己烯基。

**【0048】** 當使用於本文中時，術語『鹵素』和『鹵基』分別包括氟、氯、溴或碘，及氟基、氯基、溴基、和碘基。

【0049】 有關基團之「經取代」表示與基團中成員原子連接的一或多個氫原子被選自所定義取代基之群組的取代基置換。應理解，術語「經取代」包括下列隱含規定：該取代係符合經取代原子和取代基之容許價數，且該取代導致穩定的化合物(亦即，不會諸如藉由重排、環化或消除而自發性進行轉換，及具有足夠穩健而可從反應混合物中分離)。當描述一基團可含有一或多個取代基時，該基團內的一或多個(視情況而定)成員原子可經取代。此外，基團內的單一成員原子可經超過一個的取代基取代，只要該取代係符合該原子之容許價數。本文中為各經取代或視需要經取代之基團定義適當取代基。

【0050】 術語「獨立地」意指在超過一個取代基係選自多個可能取代基的情況下，彼等取代基可為相同或不同。也就是說，各取代基分別選自所述的可能取代基之全部基團。

【0051】 本發明也包括式(I)化合物的各種異構物及其混合物。「異構物」係指具有相同組成和分子量但物理及/或化學性質不同的化合物。結構差異可在構造上(幾何異構物)或在旋轉偏振光平面的能力上(立體異構物)。根據式(I)之化合物含有一或多個不對稱中心(亦稱為手性中心)，且因此可以個別鏡像異構物、非鏡像異構物或其他立體異構形式或以其混合物存在。所有該等異構形式均包括在本發明中，包括其混合物。

【0052】 手性中心亦可存在於取代基(例如烷基)中。在未指定存在於式(I)中或存在於本文所示之任一化學結構中的手性中心之立體化學的情況下，該結構意欲涵蓋其任何立體異構物和其所有混合物。因此，含有一或多個手性中心的根據式(I)之化合物可以外消旋混合物、富含鏡像異構物之混合物或以鏡像異構上純的個別立體異構物來使用。

【0053】 含有一或多個不對稱中心的根據式(I)之化合物的個別立體異構物可藉由熟習該項技術者已知的方法來解析。例如，該解析可(1)

藉由形成非鏡像異構的鹽、錯合物或其他衍生物；(2)藉由與立體異構物特異性試劑選擇性反應，例如藉由酵素性氧化或還原；或(3)藉由在手性環境中(例如，在手性撐體(具有結合手性配位基之二氧化矽)上或在手性溶劑存在下)之氣-液或液相層析法進行。技術人員應瞭解，在藉由上述分離程序中之一者將所需立體異構物轉化成另一化學實體之情形下，需要另一步驟來釋放所需形式。或者，可藉由不對稱合成使用光學活性試劑、受質、觸媒或溶劑或藉由不對稱轉換將一種鏡像異構物轉化為另一鏡像異構物來合成特定立體異構物。

**【0054】** 對於落入本發明範圍內的化合物，實施例中使用的結構慣例如下：(a)絕對立體化學由結構定義；(b)當用「或」註釋時，則立體化學是未知的但已解析；及(c)用「&」或「和」註釋時，則立體化學是相對的，但為外消旋的。

**【0055】** 應理解，本文引用式(I)化合物或其鹽包括呈游離鹼[或酸，視情況而定]、或呈其鹽形式(例如呈其醫藥上可接受的鹽形式)之式(I)化合物。因此，在一個實施態樣中，本發明係關於式(I)化合物。在另一實施態樣中，本發明係關於式(I)化合物之鹽。在一另外的實施態樣中，本發明係關於式(I)化合物之醫藥上可接受的鹽。在另一實施態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其鹽。在一另外的實施態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽。

**【0056】** 若式(I)化合物同時具有鹼性胺基和羧酸基，且因此可於兩性離子的形式，也稱為內鹽。因此，在一實施態樣中，式(I)化合物係於兩性離子形式。

**【0057】** 如本文所用，「醫藥上可接受的」係指在合理醫學判斷範圍內適合於與個體組織接觸使用而無過度毒性、刺激性或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱之彼等化合物(包括鹽)、材料、組成物及劑型，具體而言，適合於醫藥用途之化合物。適合於藥物的本發明化

合物之鹽和溶劑合物(例如，水合物和鹽之水合物)為彼等其中相對離子或結合溶劑為醫藥上可接受者。具有非醫藥上可接受的相對離子或結合溶劑之鹽及溶劑合物係在本發明之範圍內，例如用作製備本發明其他合物及其鹽或溶劑合物之中間物。

【0058】 醫藥上可接受的鹽特別包括彼等說明於 Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 中者，或彼等列於 P H Stahl 和 C G Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts ; Properties, Selection and Use, Second Edition* Stahl/Wermuth : Wiley- VCH/VHCA, 2011 (參見 [http : //www.wiley.com/WileyCDA/ WileyTitle/productCd-3906390519.html](http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html)) 中者。

【0059】 此等醫藥上可接受的鹽可在化合物的最終分離和純化期間原位製備，或者藉由分別用適當鹼或酸處理分別於其游離酸或游離鹼形式之經純化的化合物來製備。若鹼性式(I)化合物分離成鹽，則該化合物的對應游離鹼形式可藉由該項技已知的任何適當方法來製備，包括用無機或有機鹼(適當地具有比化合物的游離鹼形式更高的  $pK_a$  之無機或有機鹼)處理該鹽。類似地，若所揭示的含羧酸或其他酸性官能基之化合物分離成鹽，則該化合物的對應游離酸形式可藉由該項技已知的任何適當方法來製備，包括用無機或有機酸處理該鹽，適當地用具有比化合物的游離酸形式低的  $pK_a$  之無機或有機酸。本發明也提供將本發明化合物的一種鹽(例如鹽酸鹽)轉化為本發明化合物的另一種鹽(例如硫酸鹽)。

【0060】 應該理解的是，若式(I)化合物含有二或更多個鹼性部分，則鹽形成的化學計量可包括 1、2 或更多當量的酸。該等鹽將含有 1、2 或更多種酸相對離子，例如二鹽酸鹽。

【0061】 式(I)化合物之醫藥上可接受的鹽之化學計量及非化學計量形式包括在本發明之範圍內，包括次化學計量的鹽，例如其中相對離

子含有超過一個酸性質子。

【0062】 含有鹼性胺或其他鹼性官能基之式(I)化合物的鹽可藉由該項技術已知的任何適當方法製備，例如用酸處理游離鹼。代表性醫藥上可接受的酸加成鹽包括但不限於 4-乙醯胺基苯甲酸鹽、乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate，besylate)、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、丁酸鹽、依地酸鈣、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽(camphorsulfonate，camsylate)、癸酸鹽(caprate，decanoate)、己酸鹽(caproate，hexanoate)、辛酸鹽(caprylate，octanoate)、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、2,5-二羥基苯甲酸鹽、二琥珀酸鹽、十二烷基硫酸鹽(依托酸鹽(estolate))、依地酸鹽(edetate) (乙二胺四乙酸鹽)、依托酸鹽(estolate) (月桂硫酸鹽)、乙烷-1,2-二磺酸鹽(乙二磺酸鹽(edisylate))、乙磺酸鹽(ethanesulfonate，esylate)、甲酸鹽、富馬酸鹽、半乳酸鹽(黏酸鹽)、龍膽酸鹽(2,5-二羥基苯甲酸鹽)、葡庚酸鹽(glucoheptonate，gluceptate)、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、馬尿酸鹽、哈胺(hydrabamine)(*N,N'*-二(去氫松香基)-乙二胺)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、羥基萘甲酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽(methanesulfonate，mesylate)、甲基硫酸鹽、黏酸鹽(mucate)、萘-1,5-二磺酸鹽(萘二磺酸鹽(napadisylate))、萘-2-磺酸鹽(萘磺酸鹽(napsylate))、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、對胺基水楊酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、泛酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基乙基巴比妥酸鹽、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate，tosylate)、焦麩胺酸鹽、丙酮酸鹽、水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、胺磺酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclolate)(8-

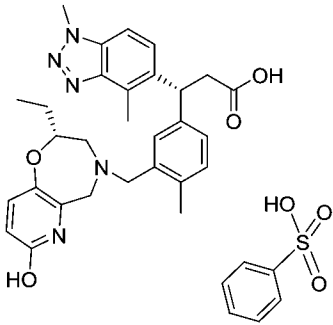
氯茶鹼鹽(chlorotheophyllinate))、硫氰酸鹽、三乙碘化物(triethiodide)、十一碳烷酸鹽、十一碳烯酸鹽、和戊酸鹽。

【0063】 所揭示之含有羧酸或其他酸性官能基之化合物的鹽可藉由與適當鹼反應來製備。該類醫藥上可接受的鹽可用提供醫藥上可接受的陽離子之鹼製造。代表性醫藥上可接受的鹼加成鹽包括但不限於鋁、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇(TRIS，胺丁三醇(tromethamine))、精胺酸、苯乙苳胺(benethamine)(N-苯甲基苯乙胺)、苳星(benzathine)(N,N'-二苯甲基乙二胺)、雙-(2-羥乙基)胺、鉍、鈣、氯普魯卡因、膽鹼、克立咪唑(clemizole)(1-對氯苯甲基-2-吡咯啉-1'-基甲基苯并咪唑)、環己胺、二苯甲基乙二胺、二乙胺、二乙基三胺、二甲胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-組胺酸、鐵、異喹啉、勒皮啉(lepidine)、鋰、離胺酸、鎂、葡甲胺(N-甲基還原葡糖胺)、哌啶、哌啶、鉀、普魯卡因、奎寧、喹啉、鈉、鋇、三級丁胺和鋅。

【0064】 在一個實施態樣中，本發明提供一種式(I)化合物，其為水合物、或其互變異構物。在另一實施態樣中，本發明提供(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物。在又另一實施態樣中，本發明提供結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物。在又另一實施態樣中，本發明提供結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物，其特徵為實質上與圖 4 中所示一致之 XRPD 圖式。在另一另外的實施態樣中，本發明提供結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并

[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物，其特徵為具有至少 5 個選自表 4 中之繞射數據的峰。在又一另外的實施態樣中，本發明提供一種(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物之晶形，根據使用 1.5406 Å 的 x 射線波長之 x 射線粉末繞射測量，其具有包含於 15.76°、7.86°、9.58°、和 19.07° ±0.2° 2θ 之峰的 x-射線粉末繞射圖式。

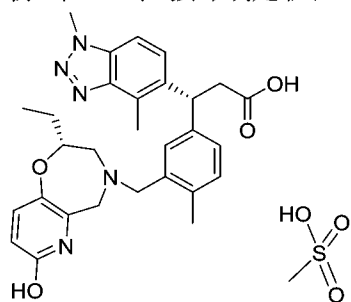
【0065】 在一個實施態樣中，本發明提供一種式(I)化合物，其為其苯磺酸鹽、或其互變異構物。在第二實施態樣中，本發明提供一種化合物，其為：



、或其互變異構物。在又另一實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物。在又另一實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物。在又另一實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物，其特徵為實質上與圖 8 中所示一致之 XRPD 圖式。在另一另外的實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-

經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物，其特徵為具有至少 5 個選自表 5 中之繞射數據的峰。在又一另外的實施態樣中，本發明提供一種(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物之晶形，根據使用 1.5406 Å 的 x 射線波長之 x 射線粉末繞射測量，其具有包含於 25.18°、22.53°、16.66°、和 7.82° ±0.2° 2θ 之峰的 x-射線粉末繞射圖式。

【0066】 在另一實施態樣中，本發明提供一種式(I)化合物，其為其甲磺酸鹽、或其互變異構物。在第二實施態樣中，本發明提供一種式(I)化合物，其為其甲磺酸鹽的水合物、或其互變異構物。在另一實施態樣中，本發明提供一種化合物，其為：



、或其互變異構物。在另一實施態樣中，本發明提供(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物。在又另一實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物。在又另一實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物，其特徵為實質上與圖 9 中所示一致之 XRPD 圖式。在另一另外的實施態

樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物，其特徵為具有至少 5 個選自表 6 中之繞射數據的峰。在又一另外的實施態樣中，本發明提供一種(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物之晶形，根據使用 1.5406 Å 的 x 射線波長之 x 射線粉末繞射測量，其具有包含於 19.84°、17.25°、21.06°、和 13.45° ±0.2° 2θ 之峰的 x-射線粉末繞射圖式。

【0067】如本文所用，術語「式(I)化合物」或「該式(I)化合物」或「發明化合物」或「本發明化合物」係指一或多種根據式(I)之化合物。式(I)化合物可以任何形式存在，亦即任何鹽或非鹽形式(例如，呈游離酸或鹼形式，或呈鹽，特別是其醫藥上可接受的鹽)及其任何物理形式(例如，包括非固體形式(例如液體或半固體形式)及固體形式(例如非晶或晶形，特定的多晶形)、以及各種形式的混合物。技術人員應了解：醫藥上可接受的水合物可從結晶化合物形成，其中水分子在結晶期間併入晶格。水合物包括化學計量的水合物以及含有可變量的水之組成。本發明包括所有該等水合物。

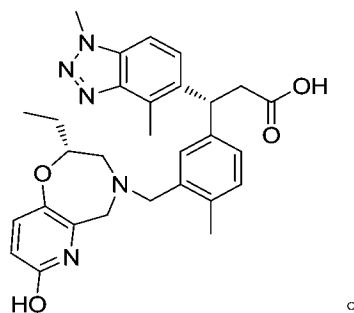
【0068】技術人員應進一步理解：某些以晶形存的本發明化合物(包括其各種溶劑合物)可呈現多晶形性(即以不同結晶結構發生的能力)。這些不同晶形通常稱為「多晶體」。本發明包括所有該等多晶體。多晶體具有相同的化學組成但在晶體固態之堆積、幾何排列及其他描述性質則不同。因此，多晶體可具有不同的物理性質諸如形狀、密度、硬度、可變形性、安定性和溶解性質。多晶體通常呈現不同的熔點、IR 光譜和 X 射線粉末繞射圖式，其可用於鑑定。技術人員應了解：例如，藉

由改變和調整用於製造化合物的反應條件或試劑，可產生不同的多晶體。例如，溫度、壓力、或溶劑的改變可能導致多晶體。此外，在某些條件下，一種多晶體可自發地轉化為另一種多晶體。

【0069】 熟習該項技術者熟知且理解：涉及獲得粉末 X 射線繞射 (XRPD) 圖式的所使用裝置、濕度、溫度、粉末晶體之向位和其他參數可能在繞射圖式中之線條的外觀、強度和位置上造成一些變異性。與本文提供的圖之粉末 X 射線繞射圖式「實質上一致」的粉末 X 射線繞射圖式為熟習該項技術者將認為代表具有與提供該圖之 XRPD 圖式的化合物相同的晶形之化合物的 XRPD 圖式。例如，XRPD 圖式可與圖 1 之 XRPD 圖式相同，或更可能其可有些許不同。該 XRPD 圖式不必然顯示本文所提出之繞射圖式的各個線條，及/或因涉及獲得數據之條件的差異而產生之該等線條的外觀、強度或在位置之位移可顯現些許變化。熟習該項技術者，藉由比較彼等 XRPD 圖式，能夠決定晶體化合物之樣品是否具有與本文所揭示的形式相同的形式，或不同的形式。例如，熟習該項技術者可重疊(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)的晶形之樣品的 XRPD 圖式與圖 1 之 XRPD 圖式，並使用該項技術之專門技術和知識，容易地決定該樣品的 XRPD 圖式係實質上與圖 1 之 XRPD 圖式一致。若 XRPD 圖式實質上與圖 1 一致，則該樣品形式可容易及正確地確定為具有與本文所述之(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)之晶形相同。同樣地，熟習該項技術者能夠決定由 XRPD 圖式所得之特定繞射角(以 $^{\circ}2\theta$  表示)是否在所述值之大約相同的位置。在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物，其中該化合物可鑑

定為與其已知的晶形相同的形式，其特徵為具有至少 5 個選自已知晶形的 XRPD 繞射圖式之峰。

【0070】 在一態樣中，本發明係關於一種化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物，其為具有下列結構之 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



【0071】 在一個實施態樣中，本發明提供一種(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物之結晶化合物，呈非水合、非溶劑合之晶形(形 1)，也稱為結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在一個實施態樣中，本發明提供經分離之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在另一另外的實施態樣中，本發明提供實質上純的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。

【0072】 結晶 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋

-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物，其特徵為實質上與圖 1 中所示一致的 XRPD 圖式。結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物，其特徵為表 3 中之繞射數據。在一個實施態樣中，本發明提供一種 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物之晶形，根據使用 1.5406 Å 的 x 射線波長之 x 射線粉末繞射測量，其具有包含於 12.38°、25.90°、19.35°、和 7.54° ±0.2° 2θ 之峰的 x-射線粉末繞射圖式。

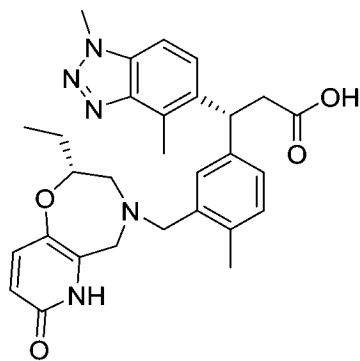
【0073】 在一態樣中，本發明提供一種實質上純的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供一種實質上純的化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或水合物，其為(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸。在另一實施態樣中，本發明提供實質上純的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。

【0074】 在一態樣中，本發明提供一種經分離之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供一種經分離之化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或水合物，其為(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡

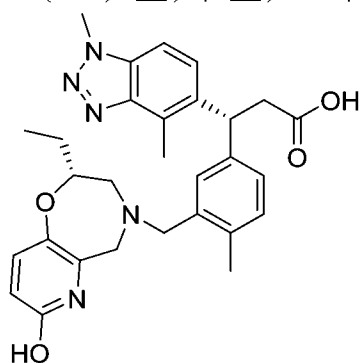
啉并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸。在另一實施態樣中，本發明提供經分離之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啉并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。

【0075】 熟習該項技術者將理解，在某些情況下，化學命名程式可將結構上描述之化合物命名為該化合物的互變異構物。應該理解的是，命名化合物或結構上描述的化合物之任何引用意欲涵蓋該等化合物的所有互變異構物和其互變異構物之任何混合物。

【0076】 在一個實施態樣中，本發明係關於一種具有下列互變異構物之式(I)化合物：



，即，(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-側氧基-2,3,6,7-四氫吡啉并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；及



，即，(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啉并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸。

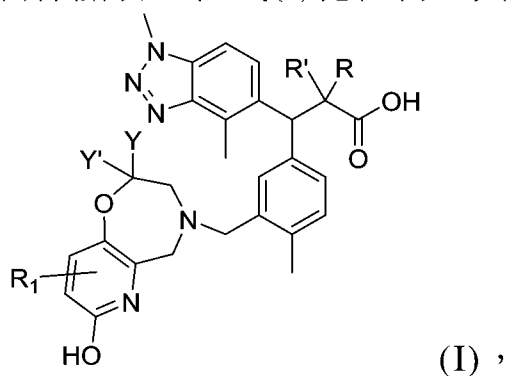
【0077】 本發明也包括同位素標記之化合物，其與彼等以式(I)和下列面所述者相同，但事實是一或多個原子置換為具有原子質量或質量

數與自然界中通常存在的原子質量或質量數不同的原子。可併入本發明化合物及其醫藥上可接受的鹽中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯的同位素，諸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 和 $^{125}\text{I}$ 。

【0078】 含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明化合物及該等化合物之醫藥上可接受的鹽在本發明之範疇內。經同位素標記之本發明化合物(例如彼等其中併入放射性同位素諸如 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 者)可用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化(亦即 $^3\text{H}$ )及碳-14(亦即 $^{14}\text{C}$ )同位素因其易於製備及可偵測性而為特佳的。 $^{11}\text{C}$ 和 $^{18}\text{F}$ 同位素特別可用於PET(正電子發射斷層攝影法)，及 $^{125}\text{I}$ 同位素特別可用於SPECT(單光子電腦斷層攝影法)，全部皆可用於腦部成像。此外，用較重的同位素諸如氘(即 $^2\text{H}$ )取代，由於更大的代謝穩定性而可提供某些治療優點，例如體內半衰期延長或劑量需求減少，且因此在某些情況下可為較佳的。同位素標記的本發明之式(I)化合物及下列通常可藉由進行下述方案及/或實施例中所揭示的程序以容易獲得的同位素標記的試劑取代非同位素標記的試劑來製備。

### 代表性實施態樣

【0079】 本發明係關於一種式(I)化合物，其為：



其中：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫、-OH、-C<sub>1-3</sub> 烷基、-CF<sub>3</sub>、二氟甲基、或鹵基；

Y 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；及

Y' 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

或 Y 和 Y' 一起形成-C<sub>3-7</sub> 環烷基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0080】 適當地，本發明化合物為其中，R 為氫或甲基；R' 為氫或甲基；R<sub>1</sub> 為氫、-OH、-C<sub>1-3</sub> 烷基、-CF<sub>3</sub>、二氟甲基、或鹵基；Y 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；Y' 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；或 Y 和 Y' 一起形成-C<sub>3-7</sub> 環烷基；及其鹽、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物。

【0081】 在本發明化合物之一個實施態樣中，R 為氫或甲基。在一具體實施態樣中，R 為氫。在另一實施態樣中，R' 為甲基。

【0082】 在本發明化合物之一個實施態樣中，R' 為氫或甲基。在一具體實施態樣中，R' 為氫。在另一實施態樣中，R 為甲基。

【0083】 在本發明化合物之一個實施態樣中，R 和 R' 獨立地為氫或甲基。在一具體實施態樣中，R 和 R' 皆為氫。在另一實施態樣中，R 和 R' 皆為甲基。在又另一實施態樣中，R 為甲基和 R' 為氫。在又另一實施態樣中，R 為氫和 R' 為甲基。

【0084】 在本發明化合物之一個實施態樣中，R<sub>1</sub> 為氫、-OH、-C<sub>1-3</sub> 烷基、-CF<sub>3</sub>、二氟甲基、或鹵基。在一具體實施態樣中，R<sub>1</sub> 為氫。在另一實施態樣中，R<sub>1</sub> 為-C<sub>1-3</sub> 烷基。在又另一實施態樣中，R<sub>1</sub> 為鹵基。在另一實施態樣中，R<sub>1</sub> 為甲基。在又另一實施態樣中，R<sub>1</sub> 為氟。

【0085】 在本發明化合物之一個實施態樣中，Y 為氫、-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-7</sub> 環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。在一個實施態樣中，Y 為-C<sub>1-5</sub>

烷基、-C<sub>3-5</sub>環烷基或-CF<sub>3</sub>。在另一具體實施態樣中，Y 為甲基、乙基、異丙基、或-CF<sub>3</sub>。在再另一具體實施態樣中，Y 為甲基、乙基或異丙基。在另一實施態樣中，Y 為甲基。在又另一實施態樣中，Y 為乙基。在另外的實施態樣中，Y 為異丙基。在又另一實施態樣中，Y 為-CF<sub>3</sub>。

【0086】 在本發明化合物之一個實施態樣中，Y' 為氫、-C<sub>1-5</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。在一個實施態樣中，Y' 為氫或-C<sub>1-5</sub> 烷基。在另一實施態樣中，Y' 為氫、甲基或乙基。在又另一實施態樣中，Y' 為甲基或乙基。在另一實施態樣中，Y' 為甲基。在又另一實施態樣中，Y' 為乙基。在進一步的具體實施態樣中，Y' 為氫。

【0087】 適當地，當 Y 為甲基、乙基、異丙基或-CF<sub>3</sub>時，Y' 為氫或甲基。在一個實施態樣中，Y 為甲基、乙基、異丙基或-CF<sub>3</sub>，和 Y' 為氫。在另一實施態樣中，Y 為甲基、乙基、異丙基或-CF<sub>3</sub>，和 Y' 為甲基。在一具體實施態樣中，Y 為甲基和 Y' 為氫。在另一具體實施態樣中，Y 為乙基和 Y' 為氫。在再另一具體實施態樣中，Y 為異丙基和 Y' 為氫。在又另一具體實施態樣中，Y 為-CF<sub>3</sub>和 Y' 為氫。在再另一具體實施態樣中，Y 為甲基和 Y' 為甲基。

【0088】 在本發明之一特定實施態樣中，R 為氫，R' 為氫，R<sub>1</sub> 為氫，Y 為乙基和 Y' 為氫。

【0089】 在本發明之一個實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫、-C<sub>1-3</sub> 烷基或鹵基；

Y 為-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-5</sub> 環烷基或-CF<sub>3</sub>；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0090】 在本發明之一個實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫、-C<sub>1-3</sub> 烷基或鹵基；

Y 為-C<sub>1-5</sub> 烷基、-C<sub>3-5</sub> 環烷基或-CF<sub>3</sub>；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0091】 在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫、甲基或氟；

Y 為甲基、乙基、異丙基、或-CF<sub>3</sub>；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0092】 在本發明之又一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫、甲基或氟；

Y 為甲基、乙基、異丙基、或-CF<sub>3</sub>；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0093】 在本發明之再另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基、異丙基、或-CF<sub>3</sub>；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0094】 在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫或甲基；

R' 為氫或甲基；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基、異丙基、或-CF<sub>3</sub>；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0095】 在本發明之又另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R' 為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基、異丙基、或-CF<sub>3</sub>；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0096】 在本發明之又另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R' 為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基、異丙基、或-CF<sub>3</sub>；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0097】 在本發明之又另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R' 為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基、異丙基、或- $\text{CF}_3$ ；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0098】 在本發明之又另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R' 為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基、異丙基、或- $\text{CF}_3$ ；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0099】 在本發明之再另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R' 為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基或異丙基；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0100】 在本發明之再另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R' 為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基或異丙基；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0101】 在本發明之又再另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R' 為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基或異丙基；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0102】 在本發明之又再另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R' 為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基、乙基或異丙基；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0103】 在本發明之一另外的實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R' 為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0104】 在本發明之一另外的實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R' 為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0105】 在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R' 為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0106】 在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R' 為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為甲基；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0107】 在本發明之一另外的實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R' 為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為乙基；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0108】 在本發明之一另外的實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R' 為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為乙基；及

Y'為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0109】 在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R'為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為乙基；及

Y'為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0110】 在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R'為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為乙基；及

Y'為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0111】 在本發明之一另外的實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R'為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為異丙基；及

Y'為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0112】 在本發明之一另外的實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為甲基；

R'為甲基

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為異丙基；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0113】 在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R' 為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為異丙基；及

Y' 為氫；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0114】 在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物如下：

R 為氫；

R' 為氫；

R<sub>1</sub> 為氫；

Y 為異丙基；及

Y' 為甲基；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0115】 應理解：本發明涵蓋上述實施態樣和特定基團的所有組合。

【0116】 本發明化合物之具體實例包括下列：

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙

酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二

甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-8-氟-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲

基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羥基-3'*H*-螺[環丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4'(5'*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；及

(*R*)-3-(3-(((*R*)-2-(三級丁基)-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0117】 因為本發明化合物旨在用於醫藥組成物中，容易理解的是彼等各自較佳地以實質上純的形式提供，例如至少 60%純，更適合地至少 75%純且較佳地至少 85%，尤其是至少 98%純(%係以重量/重量計)。化合物的不純製劑可用於製備醫藥組成物中使用的更純形式。

#### 化合物製備

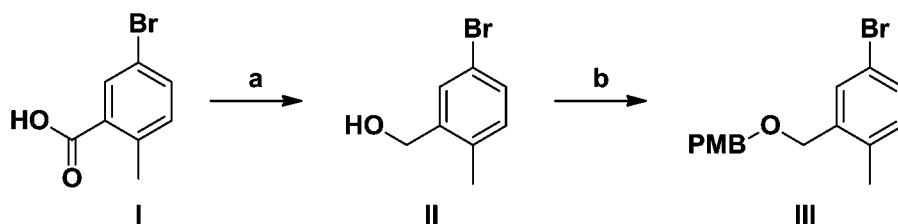
【0118】 技術人員應了解：若本文中所述的取代基與本文中所述的合成方法不相容，則取代基可用對反應條件穩定的適當保護基保護。保護基可在反應順序中的一適合點移除，以提供所欲的中間物或目標化合物。適當保護基及使用該等適當保護基保護和脫保護不同取代基之方法已為熟習該項技術者所熟知；其實例可見於 T. Greene 和 P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)。在一些情況下，取代基可經特別選擇以在所使用的反應條件下具有反應性。在這些情況下，反應條件將所選的取代基轉變為另一取代基，其係可用作為中間化合物或為目標化合物中所欲之取代基。

【0119】 通式(I)化合物及其醫藥上可接受的衍生物和鹽的合成可按照下列方案 A 至 F 所述完成。在下列說明中，除非另有說明，基團係如上述對於式(I)化合物所定義。縮寫係如實施例部分中所定義。起始材料為市售或使用熟習該項技術者已知的方法從市售起始材料製造。

## 一般合成方法

【0120】 化合物 **I** 和 **II** 為市售或可藉由科學文獻中所述的已知方法製備。在**方案 A** 中，化合物 **I** 可在還原劑(諸如硼烷-四氫呋喃、硼烷-二甲硫醚、或氫化鋁鋰)的存在下反應以產生化合物 **II**，其在用鹼(諸如氫化鈉)處理後，接著用對甲氧基苯甲基氯來烷基化以形成中間物 **III**。

### 方案 A

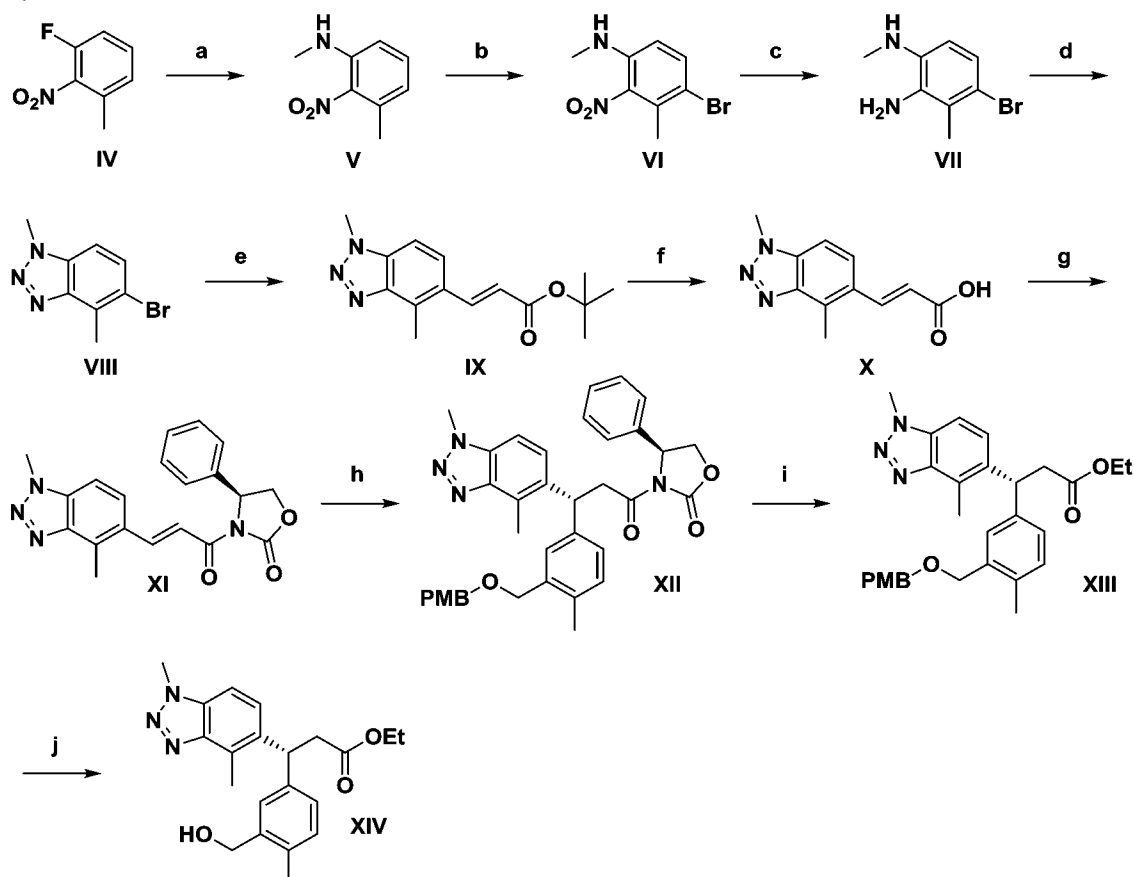


條件：a)  $\text{BH}_3\text{-DMS}$ ；b)  $\text{NaH}$ ， $\text{PMB-Cl}$ 。

【0121】 **方案 B** 說明用於合成式 **XIV** 化合物的路徑。可使用甲胺在極性質子溶劑中將化合物 **IV** 轉化至化合物 **V**。可在 *N*-溴琥珀醯亞胺的存在下將化合物 **V** 溴化以形成化合物 **VI**。化合物 **VI** 可在酸(諸如鹽酸)的存在下用還原劑(諸如鐵)處理，以形成式 **VII** 化合物，其依次可在極性非質子溶劑中用亞硝酸三級丁酯和四氟硼酸處理，以形成化合物 **VIII**。化合物 **VIII** 可與膦配位基(諸如三苯基膦或三鄰甲苯基膦)組合的在鈹源(諸如乙酸鈹)存在下用丙烯酸酯(諸如丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯或丙烯酸三級丁酯)處理，以形成化合物 **IX**。化合物 **IX** 可用鹼(諸如氫氧化鋁或氫氧化鈉)、或酸(諸如三氟乙酸)處理，以形成化合物 **X**。在鹼(諸如三乙胺或二異丙胺)的存在下，在極性非質子溶劑中於降低的溫度下用三甲基乙醯基氯處理化合物 **X**，接著添加氯化鋁和(*S*)-4-苯基噁唑啉-2-酮以形成化合物 **XI**。可藉由使用鎂金屬、reike 金屬或 Turbo (氯化異丙基鎂氯化鋁複合物)試劑，以碘、二溴乙烷、碘甲烷或氫化二異丁基鋁之形式的金屬擦洗，來形成化合物 **III** 之格任亞試劑，而將化合

物 **XI** 轉化至化合物 **XII**，而所形成之格任亞試劑隨後可在銅源(諸如溴化銅、碘化銅、或氰化銅)的存在下使用以形成化合物 **XII**。可使用溴化鎂在極性質子溶劑(諸如乙醇或甲醇)中將化合物 **XII** 轉化至化合物 **XIII**，及隨後可使用 DDQ 在極性非質子溶劑中將化合物 **XIII** 在氧化條件下脫保護至化合物 **XIV**。

### 方案 B

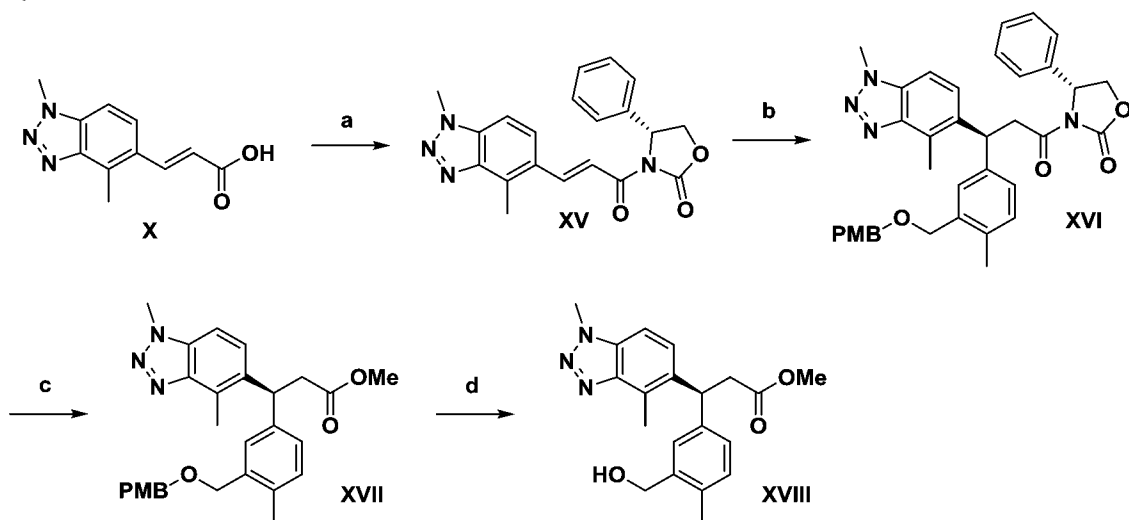


條件：a) MeNH<sub>2</sub>，EtOH；b) NBS；c) Fe，HCl；d) t-BuONO，HF-BF<sub>3</sub>；e) t-Bu-丙烯酸酯，Pd(OAc)<sub>2</sub>，P(o-tol)<sub>3</sub>；f) TFA；g) THF，PivCl，TEA，-25℃；2. LiCl，(S)-4-苯基噁唑啉-2-酮；h) 1. THF，Mg，**III**；2. CuBr-DMS，-40 至 -30℃；i) EtOH，MgBr；j) DCM，DDQ。

【0122】方案 C 說明一種用於合成式 **XVIII** 化合物的路徑。可使用三甲基乙醯基氯在鹼(諸如三乙胺或二異丙胺)的存在下，在極性非質子溶劑中在降低的溫度下，接著添加氯化鋰和(R)-4-苯基噁唑啉-2-酮，將化合物 **X** 轉化至化合物 **XV**。可藉由使用鎂金屬、reike 金屬或 turbo

試劑，用碘、二溴乙烷、碘甲烷或氫化二異丁基鋁之形式的金屬擦洗，來形成化合物 **III** 之格任亞試劑，而將化合物 **XV** 轉化至化合物 **XVI**，而所形成之格任亞試劑隨後可在銅源(諸如溴化銅、碘化銅、或氰化銅)的存在下使用以形成化合物 **XVI**。可使用溴化鎂在極性質子溶劑(諸如乙醇或甲醇)中將化合物 **XVI** 轉化至化合物 **XVII**，及隨後可使用 DDQ 在極性非質子溶劑中將化合物 **XVII** 在氧化條件下脫保護至化合物 **XVIII**。

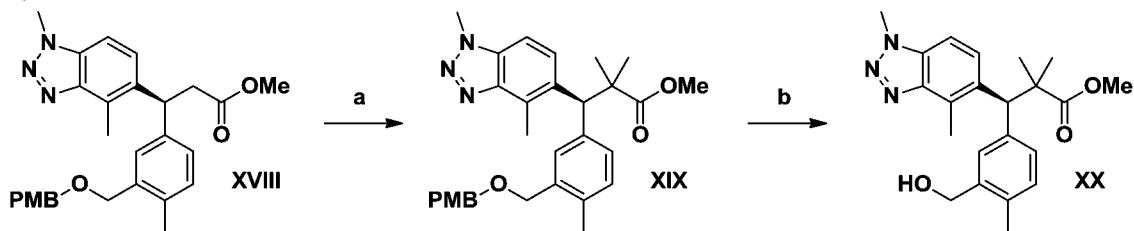
### 方案 C



條件：a) 1. THF, PivCl, TEA,  $-25^{\circ}\text{C}$  ; 2. LiCl, (R)-4-苯基噁唑啉-2-酮；b) 1. THF, Mg, **A3** ; 2. CuBr-DMS,  $-40$  至  $-30^{\circ}\text{C}$  ; c) MeOH, MgBr ; d) DCM, DDQ。

**【0123】 方案 D** 說明一種用於合成式 **XX** 化合物的路徑。可使用強鹼(諸如雙(三甲基矽基)醯胺化鋰或雙(三甲基矽基)醯胺化鈉)，在碘甲烷存在下，在極性非質子溶劑中將化合物 **XVIII** 轉化至化合物 **XIX**，其隨後可在氧化條件下使用 DDQ 在極性非質子溶劑中將其轉化至化合物 **XX**。

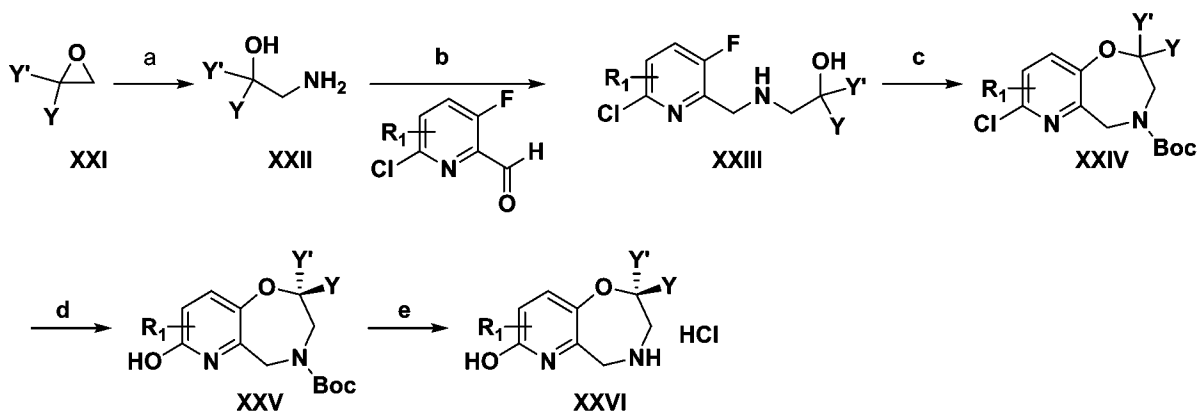
## 方案 D



條件：a) 1. THF，NaHMDS，MeI，RT；2. NaHMDS，MeI，5°C；b) DCM，H<sub>2</sub>O，DDQ。

【0124】在方案 E 中，化合物 **XXI** 和 **XXII** 為市售或可藉由科學文獻中所述的已知方法製備。化合物 **XXI** 可在極性質子溶劑(諸如甲醇或乙醇)中用胺源(諸如氨)處理，以產生式 **XXII** 化合物，其中 Y 先前已定義。可使用還原劑(諸如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉)在極性非質子溶劑中將化合物 **XXII** 用適當經取代之吡啶基甲醛處理，以產生化合物 **XXII**，其中 R' 係如先前所定義。或者，可藉由使用還原劑(諸如硼氫化鈉)在乾燥劑(諸如分子篩或硫酸鎂)的存在下在極性質子溶劑中用吡啶基甲醛處理，將化合物 **XXII** 轉化至化合物 **XXIII**。化合物 **XXIII** 在強鹼(諸如三級丁醇鉀)的存在下，在極性非質子溶劑中加熱，接著添加 boc-酸酐時，可環化至化合物 **XXIV**。如果各 Y 不同，藉由進行手性層析法，接著使用鈀觸媒(諸如雙(二亞苺丙酮)二鈀(0)或參(二亞苺丙酮)二鈀(0))，在配位基(諸如 bippyphos、XPhos、或 tBuXPhos)和氫氧化物源(諸如氫氧化鉀或氫氧化銻)的存在下取代羰基，可將化合物 **XXIV** 轉化至化合物 **XXV**。可在非極性溶劑中使用三氟乙酸或鹽酸在酸性條件下將化合物 **XXV** 脫保護至化合物 **XXVI**。

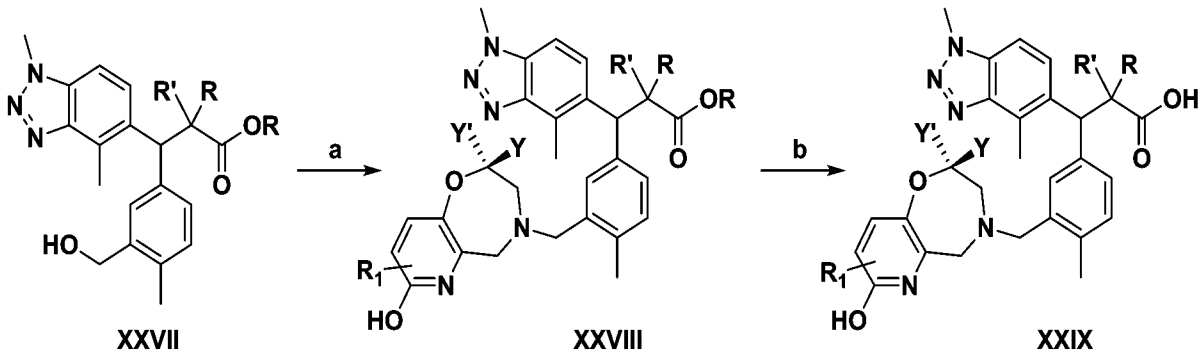
## 方案 E



條件：a) NH<sub>3</sub>，MeOH；b) NaBH(OAc)<sub>3</sub>，THF 或 MeOH，MgSO<sub>4</sub>，NaBH<sub>4</sub>；c) 1. KOtBu，DMSO，100℃；2. Boc<sub>2</sub>O；d) 1.手性層析法；2. CsOH，Pd(dba)<sub>2</sub>，Bippyphos，90℃；e) HCl/二噁烷。

【0125】 方案 F 說明一種用於合成式 **XXIX** 化合物的路徑，其中 Y、R 和 R' 先前已定義。可藉由在極性非質子溶劑的存在下用氯化源(諸如亞硫醯氯)處理，接著在鹼(諸如三乙胺或二異丙胺)的存在下，在極性非質子溶劑中在升高的溫度下用 **XXVI** 來烷基化，而將 **XXVII** 化合物轉化至化合物 **XXVIII**。式 **XXIX** 化合物可藉由各種水解條件從化合物 **XXVIII** 製備，取決於 R 的本質。例如，若 R 為 H，則水解條件係在升高的溫度下，用鹼(諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉)，在極性質子溶劑中(諸如甲醇或乙醇)進行。相反地，若 R 為 Me，則水解條件係在高沸點非極性溶劑(如二噁烷)中，使用鹼(如氫氧化鋰或氫氧化鈉)在高溫下或極性質子溶劑之組合(諸如甲醇和水)在微波照射下進行。

方案 F



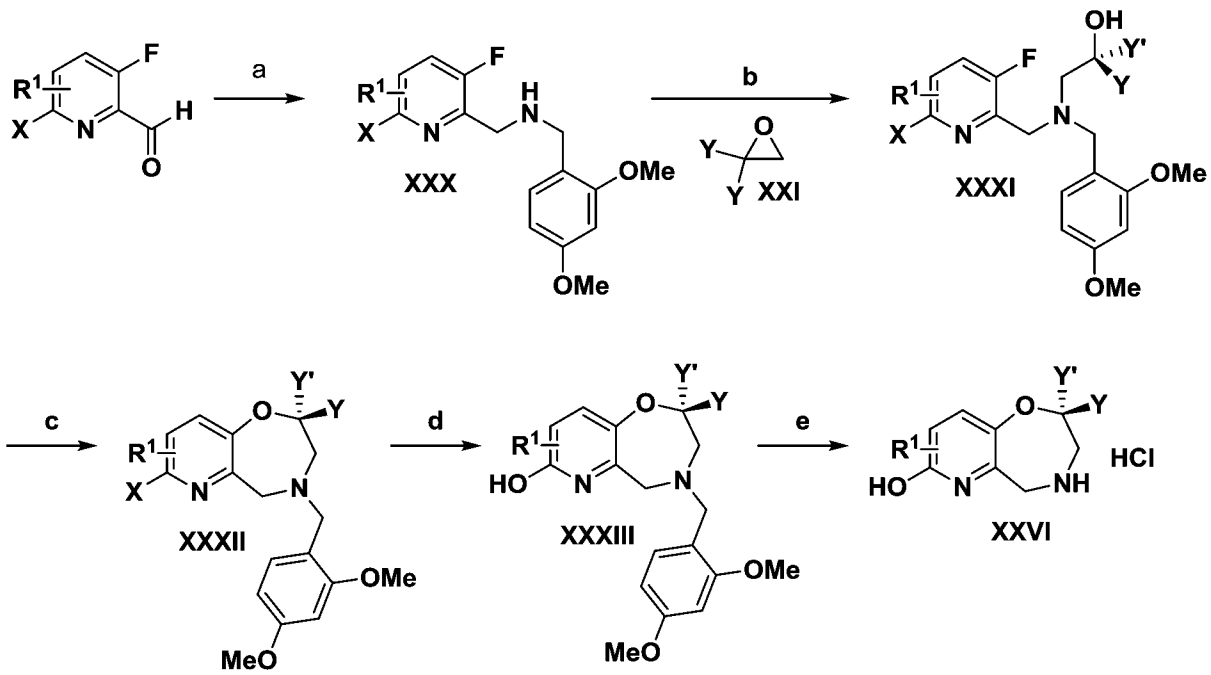
條件：a) 1. DCM，S(O)Cl<sub>2</sub>；2. MeCN，**XXVI**，DIEA，55℃；b) ROH，

aq. NaOH, 55°C (R = H)或二噁烷, 5N NaOH, 100°C (R = Me)或 MeOH , H<sub>2</sub>O , LiOH , 120°C 。

方案 G

【0126】 在**方案 G** 中，吡啶基甲醛可為市售或可藉由科學文獻中所述的已知方法製備。可在極性非質子溶劑中(諸如二氯甲烷)使用還原劑(諸如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉)而用胺源處理吡啶基甲醛以作為保護基(2-甲氧基苯甲胺、2,4-二甲氧基苯甲胺、或類似者)，以產生式 **XXX** 化合物，其中 X 為鹵素(諸如氯或溴)和 R<sub>1</sub> 先前已定義。可在極性質子溶劑中(諸如甲醇)用環氧化物 **XXI** 處理化合物 **XXX**，其中 Y 先前已定義，以產生化合物 **XXXI**。化合物 **XXXI** 在強鹼(諸如三級丁醇鉀、氫化鈉、或類似者)的存在下，在極性非質子溶劑中加熱時，可環化至化合物 **XXXII**。化合物 **XXXII** 可在鈹觸媒(諸如雙(二亞苄丙酮)二鈹(0)或參(二亞苄丙酮)二鈹(0))和配位基(諸如 bippyphos、XPhos、或 <sup>t</sup>BuXPhos)的存在下用氫氧化物源(諸如氫氧化鉀或氫氧化鈉)處理，以產生化合物 **XXXIII**。可在非極性溶劑中使用三氟乙酸或鹽酸在酸性條件下將化合物 **XXXIII** 脫保護至化合物 **XXVI**。

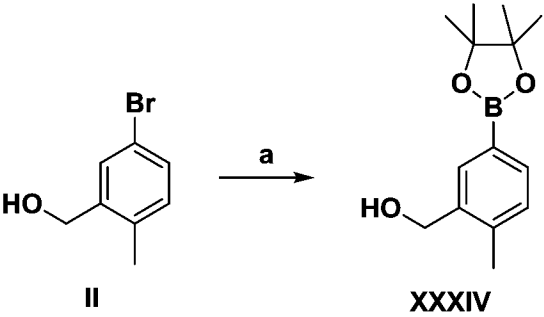
方案 G



條件：a)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ，DCM，HOAc；b) **XXI**，MeOH，40°C；c) NaH，DMF；d)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ， $^t\text{BuXPhos}$ ，KOH，二噁烷， $\text{H}_2\text{O}$ ，100°C；d) 1. TFA，80°C；2. HCl，二噁烷。

【0127】在方案 H 中，化合物 **II** 可與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜環戊硼烷(dioxaborolane))在鈀觸媒(諸如  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  加成物和鹼(諸如乙酸鉀)的存在下反應，以產生式 **XXXIV** 化合物。

方案 H



條件：a) 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)， $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  加成物，KOAc，二噁烷。

生物活性

【0128】如上所述，根據式 I 之化合物為 Nrf2 活化劑，可用於治療 Nrf2 調節的疾病或病症。在一另外的態樣中，Nrf2 調節的疾病或病症為呈現氧化應激成分的人類疾病或病症，諸如，選自下列之呼吸或非呼吸病症：COPD、氣喘、ALI、ARDS、纖維化、慢性和急性氣喘、環境暴露繼發的肺部疾病、急性肺部感染、慢性肺部感染、 $\alpha 1$  抗胰蛋白酶疾病、囊腫纖維化、自體免疫疾病、糖尿病腎病變、慢性腎病、敗血症誘發的急性腎損傷、急性腎損傷(AKI)、腎臟移植期間中出現之腎病或功能障礙、肺動脈高壓、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心肌修復、心臟重塑、心律不整、心臟衰竭合併保留射出分率、心臟衰竭合併射出分率減少、糖尿病性心肌病、

SCD、早老症和 CRS、帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、福萊德瑞克氏運動失調(FA)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、多發性硬化症(MS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺血性中風、中風、庫賈氏症、致死性家族性失眠症、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群、及相關普里昂蛋白(prion)疾病、進行性核上神經麻痺症、慢性創傷性腦病(CTE)、神經退化、癡呆、額顳葉癡呆、Tau 蛋白病(tauopathies)、色素性視網膜炎、匹克氏症、尼曼匹克(Neimann-Pick)氏症、類澱粉沉著症、認知障礙、發炎性腸道疾病、大腸癌、新血管性(乾式)AMD 和新血管性(濕式)AMD、眼損傷、Fuchs 氏角膜內皮失養症(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼疾、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、毒素誘發的肝病(例如，乙醯胺酚誘發的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、牛皮癬、輻射性皮炎/局部影響、歸因於輻射暴露的免疫抑制、子癇前症、和高山症。

【0129】 根據式 I 之化合物的生物活性除了組織和體內模式，可使用任何適當的測定方法來確定候選化合物作為 Nrf2 活化劑的活性。

【0130】 根據式 I 之化合物的生物活性係由下列測試證明。

### BEAS-2B NQO1 MTT 分析

【0131】 NAD(P)H: 醌氧化還原酶1 (NQO1)，也稱為DT黃遞酶，為一種含FAD的同型二聚物酶，可催化醌之強制性NAD(P)H依賴性二電子還原，並防止細胞受到一電子還原引起的自由基和活性氧物質的毒性和腫瘤性作用。NQO1的轉錄受Nrf2精細調節，且因此NQO1活性為Nrf2活化的良好指標。在第一天，將冷凍的BEAS-2B細胞(ATCC)在水浴中解凍，計數，並以250,000個細胞/mL的濃度再懸浮。將五十微升細胞鋪在384孔黑色透明底平盤中。將該盤在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培養過夜。在第二天，將盤離心並將50 nL的化合物或對照添加至細胞。接著將板在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培養48小時。在第4天，從該盤中吸出培養基，並藉

由每10 mL溶解液中加入13 µL的1X Cell Signaling Technologies溶解緩衝液和1個Complete, Mini,無EDTA蛋白酶抑制劑錠劑(Roche)製造粗製細胞溶解產物。溶解之後，將盤在室溫下培養20分鐘。移出二微升溶解產物用於Cell Titer Glo分析 (Promega)，並製備MTT混合液(cocktail)(Prochaska et. al. 1998) 用於測量NQO1活性。將五十微升的MTT混合液加至各孔，將盤離心，並在Envision讀盤儀(Perkin Elmer)上使用吸光度570 nm標籤分析30分鐘。動力學測定產物的形成，並藉由繪製吸光度的變化( $\Delta$  OD/min)對化合物濃度的對數作圖，接著進行三參數擬合，計算出NQO1特異活性誘導的pEC<sub>50</sub>。

【0132】 除非另有說明，否則在BEAS-2B細胞分析中本文描述的所有實施例均具有活性(參見表1)。EC<sub>50</sub>s <1nM (+++++)，EC<sub>50</sub>s 1nM-10nM (++++), EC<sub>50</sub>s 10nM-100nM (+++), EC<sub>50</sub>s 100nM-1µM (++)，EC<sub>50</sub>s 1µM-10µM (+)。

[表1]

| Ex | EC <sub>50</sub> | Ex | EC <sub>50</sub> | Ex | EC <sub>50</sub> |
|----|------------------|----|------------------|----|------------------|
| 1  | +++              | 11 | ++               | 21 | +++              |
| 2  | ++               | 12 | +                | 22 | +++++            |
| 3  | +++++            | 13 | +++++            | 23 | +++              |
| 4  | +++              | 14 | +++++            | 24 | +++              |
| 5  | +++              | 15 | +++++            | 25 | +++              |
| 6  | +++              | 16 | +++++            | 26 | ++               |
| 7  | ++               | 17 | +++++            | 27 | +++              |
| 8  | +++              | 18 | +++++            | 28 | +                |
| 9  | ++               | 19 | +++++            | 29 | +++              |
| 10 | +++              | 20 | +                | 30 | +++              |

人類 PXR 活化分析

【0133】 在使用具有含有全長人類 PXR 和驅動螢光素酶表現之人 CYP3A4 啟動子的表現載體之 FuGENE™瞬時轉染的人類肝細胞癌

株(HepG2)批中，測量 PXR 配體的反式活化(Transactivation)活性。轉染後，將細胞冷凍直至需要測定時。

【0134】 分析當天，回收細胞，在 CEDEX 儀器上計數，接著以 50,000 個細胞/mL 再懸浮於補充 10%木炭/葡聚醣處理之 FBS 的無酚紅 DMEM-F12 中接著將 20  $\mu$ l 的細胞懸浮液分配至含有 0.1 mL 在 DMSO 中之測試化合物的白色 Nunc 384 孔盤的各孔中。將細胞在所存在的化合物中培養 24 小時，之後將 10mL Steady-Lite™ 螢光素酶受質加至各孔中。藉由在 Pherastar™ 成像儀上進行測量來定量螢光素酶活性且其活性表示為相較於 10  $\mu$ M 利福平(rifampicin)誘發之最大誘發百分數。

## 猴 PK 研究

【0135】 所有研究均在 GSK 機構動物護理和使用委員會審(GSK Institutional Animal Care and Use Committee)審查後並根據 GSK 實驗動物的護理、福利和治療政策(GSK Policy on the Care, Welfare and Treatment of Laboratory Animals.)進行。在用於研究之前，對動物進行包括身體檢查和全血細胞計數的研究前健康檢查。在研究當天，將導管臨時放置在頭靜脈或大隱靜脈中以採集樣品。在給藥前將動物禁食過夜；採集 4 小時血液品樣後提供食物。使用非交叉設計進行靜脈和口服溶液的藥物動力學研究；總共使用四隻雄性石蟹獼猴，每種投予途徑使用兩隻。

【0136】 本研究使用的化合物為本文**實施例 1**之化合物，和化合物 A (WO 2018/109646 的實施例 1 之化合物)。

【0137】 用於靜脈內投予的劑量係製備為最多五個在 20% Cavitron™ 和 5% DMSO 中之測試化合物的卡式盒。在投予之前，將靜脈內劑量調配物通過 0.22 微米的聚四氟乙烯(PTFE)過濾器過濾。用於口服溶液投予的劑量係製備為在 6% Cavitron™ 和 5% DMSO 中之最多

五個化合物的卡式盒，並在投予前通過 0.22 微米 VWR PTFE 過濾器過濾。

【0138】 各動物接受 60 分鐘靜脈輸注或餵食管餵食 1 mg/kg 的標稱劑量(4 mL/kg 劑量體積)。從頭靜脈或隱靜脈採集血液樣品(各約 0.25mL)。在給藥之前以及在靜脈輸注開始後的 15、30、45、60(在輸液終止之前)、62、65、75、90、120、180、240、360、480、600、和 1440 分鐘的目標時間採集來自接受靜脈劑量的動物之血液樣品。對於接受口服劑量的動物，在給藥前和餵食管餵食後 5、15、30、45、60、90、120、180、240、360、480、600、和 1440 分鐘之目標時間採集血液樣品。藉由離心從血液中分離血漿，並將 30 $\mu$ L 等分樣品轉移至未肝素化的試管中，在固態二氧化碳上快速冷凍，並在大約-80°C 下儲存，直到藉由液相層析/串聯質譜(LC/MS/MS)分析測試化合物的濃度。

## 小鼠 PK 研究

【0139】 所有研究均在 GSK 機構動物護理和使用委員會審(GSK Institutional Animal Care and Use Committee)審查後並根據 GSK 實驗動物的護理、福利和治療政策(GSK Policy on the Care, Welfare and Treatment of Laboratory Animals.)進行。在一個研究日內進行口服懸浮液藥物動力學研究；使用總共三隻雄性 CD1 小鼠。

【0140】 本研究中使用的化合物為本文**實施例 1**之化合物，和化合物 A (WO 2018/109646 的實施例 1 之化合物)。

【0141】 口服懸浮液劑量係在 1%甲基纖維素水溶液中製備。每隻動物餵食管餵食接受 30 mg/kg 的標稱劑量(10 mL/kg 劑量體積)。從尾靜脈採集血液樣品(各約 0.025mL)。在給藥之前以及在餵食管餵食後 15、30、60、120、240、480 和 1440 分鐘的目標時間採集血液樣品。將 25 $\mu$ L 等分試樣加至含有 25 $\mu$ L 水的非肝素化試管中，在固態二氧化碳上快速

冷凍，並在大約-80℃下儲存，直到藉由液相層析/串聯質譜(LC/MS/MS)分析測試化合物的濃度。

## 大鼠 PK 研究

【0142】 所有研究均在 GSK 機構動物護理和使用委員會審(GSK Institutional Animal Care and Use Committee)審查後並根據 GSK 實驗動物的護理、福利和治療政策(GSK Policy on the Care, Welfare and Treatment of Laboratory Animals)進行。此研究在兩個研究日進行交叉設計，每個研究日之間有一天的恢復期。在研究開始前至少三天，三隻大鼠分別接受手術植入的股靜脈、股動脈和胃導管，分別用於輸注測試分子、採血和口服劑量投予。在投予之前過濾劑量溶液，並定量投予至動物的實際劑量。所有 PK 參數都是根據投予至每隻動物的實際劑量計算。iv 投予後 0-24 小時從每隻動物中採集尿液，以測定腎清除率。

【0143】 本研究使用的化合物為本文**實施例 1**之化合物，和化合物 A (WO 2018/109646 的實施例 1 之化合物)。

【0144】 用於靜脈內投予的劑量係在 20% Cavitron™ 和 5% DMSO 中製備。在投予之前，將靜脈內劑量調配物通過 0.22 微米的聚四氟乙烯(PTFE)過濾器過濾。用於口服溶液投予的劑量係在 6% Cavitron™ 和 5% DMSO 中製備，並在投予前通過 0.22 微米 VWR PTFE 過濾器過濾。

【0145】 在研究的第一天，每隻動物接受 30 分鐘靜脈輸注 1 mg/kg 的標稱劑量(4 mL/kg 劑量體積)。在研究的第二天，每隻動物餵食管餵食接受 2mg/kg 的標稱劑量(16mL/kg 劑量體積)。從股動脈導管中採集血液樣品(各約 0.11mL)。在給藥之前以及在靜脈輸注開始後的 5、15、29、(輸注之前)、32、35、45、60、90、120、180、240、360 480、720、960、1200 和 1440 分鐘的目標時間採集接受靜脈劑量的動物之血

液樣品。對於接受口服劑量的動物，在給藥前和餵食管餵食後 5、15、30、45、60、90、120、180、240、360、480、720、960、1200 和 1440 的目標時間採集血液樣品。藉由離心從血液中分離血漿，並將 30 $\mu$ L 等分樣品轉移至未肝素化的試管中，在固態二氧化碳上快速冷凍，並在大約-80°C 下儲存，直到藉由液相層析/串聯質譜(LC/MS/MS)分析測試化合物的濃度。

【0146】 使用非隔室方法，使用 Phoenix WinNonlin 6.1.0 或 8.1.0 版計算所有體內 PK 研究的藥物動力參數。使用各動物的實際採血時間和實際劑量計算所有參數。曲線下的外推面積(AUC<sub>0-inf</sub>)使用至少三個對數轉化濃度的未加權線性回歸分析確定，該濃度經目視評估為在末端消除斜率的線性部分上。對於猴 PK 研究，使用來自兩隻靜脈給藥動物的平均靜脈內劑量和 AUC<sub>0-inf</sub> 值，以非交叉方式計算口服溶液的生物利用度，對於大鼠 PK 研究，以交叉方式計算。

### 小鼠血漿蛋白結合研究

【0147】 製備在二甲亞砜(DMSO)中於 1mg/mL 濃度的本文**實施例 1**的化合物和化合物 A (WO 2018/109646 之實施例 1 的化合物)之儲備溶液。藉由將儲備溶液稀釋於肝素化的小鼠血漿中至 2000 ng/mL 的濃度來製備培養混合物。DMSO 的終濃度為 0.2%。將解凍的血漿離心以除去任何碎片。如果需要，在使用前用 1%磷酸水溶液將血漿樣品的 pH 值調節至約 7.5。製備培養混合物。採集三份 10 $\mu$ L 等分試樣之各培養混合物並進行分析，以驗證初始化合物濃度。將各培養混合物的四等分試樣放入單獨的同質異晶聚合物(polyallomer)超速離心管中。將培養混合物在 Beckman 42.2 Ti 轉子中以 42,000 rpm(214,361 x g)於 37°C 離心 3 小時，使用最大加速和減速。離心後，從三個試管的最上層清液中採集一份 50 $\mu$ L 的等分試樣。混合剩餘試管中的內容物直至均勻，及採

集三份 10μL 等分試樣，以確定來自離心管之化合物的總回收率。將樣品在固態二氧化碳上快速冷凍，並在大約-80℃下儲存，直到藉由液相層析/串聯質譜(LC/MS/MS)分析測試化合物的濃度。用下列公式計算來自超速離心管之化合物的總回收率：

$$\text{回收率} = \frac{C_{\text{plas}}}{C_{\text{init}}} * 100 \text{ ,}$$

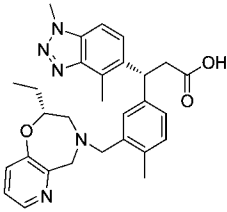
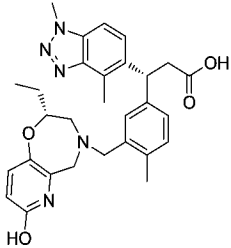
其中 C<sub>plas</sub> 為離心後的混合血漿化合物濃度和 C<sub>init</sub> 為平均初始(離心前)化合物濃度。

【0148】 用下列公式計算藉由超速離心的未結合百分比(Fu)：

$$Fu = \frac{C_{\text{sup}}}{C_{\text{init}}} * 100 \text{ ,}$$

其中 C<sub>sup</sub> 為離心後血漿上清液化合物濃度，C<sub>init</sub> 為平均初始(離心前)化合物濃度。

[表 2]

|                                            | 化合物 A                                                                               | 實施例 1                                                                                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物結構                                      |  |  |
| Nrf2 BEAS-2B NQO1 EC <sub>50</sub>         | 16 nM                                                                               | 13 nM                                                                                 |
| 人類 PXR EC <sub>50</sub> / E <sub>max</sub> | 25,000 nM/56%                                                                       | > 50,000 nM/10%                                                                       |
| 大鼠藥物動力學<br>總清除率<br>MRT                     | 1.9 mL/min/kg<br>4.0 h                                                              | 5.2 mL/min/kg<br>6.5 h                                                                |
| 猴藥物動力學<br>總清除率<br>MRT                      | 10.9 mL/min/kg<br>1.6 h                                                             | 0.41 mL/min/kg<br>18 h                                                                |
| 小鼠藥物動力學<br>清除率/生體可用率<br>血漿蛋白結合，%結合         | 31 mL/min/kg<br>99.7%                                                               | 15.6 mL/min/kg<br>91.6%                                                               |

【0149】如表 2 中所示，實施例 1 ( $EC_{50} = 13 \text{ nM}$ )和化合物 A ( $EC_{50} = 16 \text{ nM}$ )在細胞中呈現可比較的 Nrf2 途徑之活化，且在大鼠中顯示相似的藥物動力學參數。然而，當在猴子和小鼠藥物動力學研究中評估時，相較於化合物 A，實施例 1 顯示差異。

【0150】石蟹獼猴之藥物動力(PK)參數為選擇化合物以發展到臨床的關鍵標準，因為彼等告知以適當給藥方案達到在人體內產生藥理作用所需的藥物暴露的可能性。本文實施例 1 之化合物的總清除率(CL)降低約 27 倍，證實  $0.41 \text{ mL/min/kg}$  之 CL，而化合物 A (WO 2018/109646 之實施例 1 的化合物)在石蟹獼猴中證實  $10.9 \text{ mL/min/kg}$  的 CL。在石蟹獼猴中，本文實施例 1 之化合物的平均停留時間(MRT)改良~11 倍，其證明 18 小時的 MRT，而化合物 A 證明 1.6 小時的 MRT。降低的 CL 和更長的 MRT 提供 PK 概況，其表示本文實施例 1 之化合物可在使用較佳每日一次方案臨床中以較低的劑量投予。

【0151】在小鼠中，口服給藥之後，實施例 1 (清除率/生體可用率 =  $15.6 \text{ mL/min/kg}$ )和化合物 A (清除率/生體可用率 =  $31 \text{ mL/min/kg}$ )產生相似的血漿中暴露。然而，發現化合物 A 與小鼠血漿蛋白高度結合(99.7%)，而實施例 1 顯示明顯更少的血漿蛋白結合 (91.6%)。實施例 1 的降低血漿蛋白結合表明在給定劑量下其將比化合物 A 具有更大的功效。

【0152】針對人類人類孕烷(preganane) X 受體(PXR)的活性為選擇化合物以發展到臨床的關鍵標準，因為 PXR 活化劑可引起使其他共同給藥的藥物無效之藥物-藥物相互作用。本文實施例 1 之化合物缺乏可測量的 PXR 活性( $EC_{50} > 50,000 \text{ nM}$ )表示本發明化合物具有降低之臨床藥物-藥物相互作用的風險。

## 小鼠橫向主動脈縮窄(TAC)左心室壓力過荷模式

【0153】 將雄性 C57BLK/6J 小鼠(10-12 週齡)單獨飼養並適應標準粉狀嚙齒動物飲食 1-3 天。在整個研究過程中隨意提供水。在室內最初使用 3%的異氟醚(異氟醚)與氧氣(1.0 L/min)麻醉小鼠，然後通過鼻錐將其維持在 1.5%(無插管)。就在正中線的左側和就在胸骨上方切口的高度之胸腔上方製造一個小切口(~5 mm)。收縮肌肉組織以暴露胸膜腔上方區域。將胸腺的葉分開並縮回以暴露主動脈弓。使用精細鈍頭手術鉗暴露主動脈上方和下方的區域。用 7-0 絲線外科手術縫合線綁紮之顯微鈍頭拉鉤纏繞在主動脈下，並將縫合線拉出。將縫合線綁在一小段鈍 27 G 針上並接著將針移開，產生主動脈縮窄(管腔縮窄 60-70%)。使用肌肉層用之 6-0 絲線縫合線閉合切口，然後用 Medbond 閉合皮膚。假程序(sham procedure)是相同的，沒有主動脈結紮。取決於各個研究設計，可在手術當天或手術後 1-2 週開始藥物投予(詳細說明於圖例中)，且持續到研究結束。除非圖 12 說明中另外指出，否則小鼠以食物投予化合物。TAC 研究期間為 6 週或 10 週持續時間。在研究結束時採集所有 TAC 研究終點。心臟解剖後，將樣品在液態氮中速凍並保存在-80 °C 或置於 10%中性緩衝福爾馬林中直至分析。

【0154】 心臟超音波：對於小鼠 TAC 研究，在 Vevo 2100 高頻成像系統上進行心臟超音波檢查。用 2-3%異氟烷麻醉動物，並用 1%異氟烷將動物維持鎮靜在加熱墊上。使用三個心搏周期的 B 型成像來評估射出分率(EF)、心室舒張末期容積(EDV)、心室收縮末期容積(ESV)、LV 質量和心率。在超聲心動圖檢查程序期間，使用 ECG 來測量心率。

【0155】 NADPH 脫氫酶[醌]-1(NQO1)活性：使用 NQO1 測定試劑盒根據製造商的步驟準則(Abcam, Cambridge MA)測定左心室(LV)組織 NQO1 活性。

【0156】 KEAP1 阻斷劑/Nrf2 活化劑，(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并

[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸，鹽酸鹽、或其互變異構物(**實施例 1**)(以劑量反應方式)和(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-2,3-二氫吡啶并[3,4-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(**實施例 B**)以嚴重血液動力壓力學的 10 週小鼠之 TAC 模式進行評估。兩種化合物，每天投予經八週，並在心臟功能下降後開始，按照射出分率評估，引起心臟功能完全正常化，在 LV 中 NAD(P)H 醌氧化還原酶 1 (NQO1；抗氧化酶和 Nrf2 標的基因產物)的顯著劑量相關性升高，並沒有影響心臟肥大，也沒有因卸載(unloading)心臟(即降低血壓)或提高心率而發生射出分率改變，許多藉其已建立的 HF 治療 (ACEi/ARBs、 $\beta$ -阻斷劑、心肌收縮力增強劑)的機制可改善心臟功能，但也會增加發生低血壓和心律不整的風險。參見圖 12。

【0157】 圖 12 描述在鼠 10 週 TAC 模型中 KEAP1-kelch 域阻斷劑 /Nrf2 活化劑 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸，鹽酸鹽、或其互變異構物(**實施例 1 之化合物**) 和 (*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-2,3-二氫吡啶并[3,4-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(**化合物 B**)對心臟功能、重塑、和 NQO1 酶之活性的影響。所有化合物從 TAC 之後 2 週開始以食物給藥。附圖標記如下：Sh (假，n=6)，V (TAC 和食物沒有藥，n=13)，**EX1** [TAC 和 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸，鹽酸鹽、或其互變異構物，在食物中以 1.0mg/kg/d (n=11)、3.0mg/kg/d (n=12)和 10 mg/kg/d (n=10)]，**EXB** [TAC 和 (*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-2,3-二氫吡啶并

[3,4-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-(基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸，在食物中以 100 mg/kg/d, n=7]。(12A)射出分率，左心室容積的百分比；(12B)左心室 NQO1 酶活性，媒劑值設定於 100%；(12C)心率，(bpm)每分鐘心跳數；及(12D)左心室重量標準化至脛骨長度數據表示為平均值( $\pm$  s.e.m)。使用 Dunnett 的多重比較測試藉由單因子 ANOVA 確定 P 值。所有 p 值(條形頂部)與媒劑比較。(EX 1 結果顯示於標記 1、3 和 10 的條形圖；EX B 結果顯示於標記 100 的條形圖)。

## 使用方法

【0158】 本發明化合物為 Nrf2 活化劑，且可用於治療或預防選自下列之呼吸或非呼吸病症：COPD、氣喘、ALI、ARDS、纖維化、慢性氣喘和急性氣喘、環境暴露繼發的肺部疾病、急性肺部感染、慢性肺部感染、 $\alpha$ 1 抗胰蛋白酶疾病、囊腫纖維化、自體免疫疾病、糖尿病腎病變、慢性腎病、敗血症誘發的急性腎損傷、急性腎損傷(AKI)、腎臟移植期間中出現之腎病或功能障礙、肺動脈高壓、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心肌修復、心臟重塑、心律不整、心臟衰竭合併保留射出分率、心臟衰竭合併射出分率減少、糖尿病性心肌病、SCD、早老症和 CRS、帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、福萊德瑞克氏運動失調(FA)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、多發性硬化症(MS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺血性中風、中風、庫賈氏症、致死性家族性失眠症、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群、及相關普里昂蛋白(prion)疾病、進行性核上神經麻痺症、慢性創傷性腦病(CTE)、神經退化、癡呆、額顳葉癡呆、Tau 蛋白病(tauopathies)、色素性視網膜炎、匹克氏症、尼曼匹克(Neimann-Pick)氏症、類澱粉沉著症、認知障礙、發炎性腸道疾病、大腸癌、新血管性(乾式)AMD 和新血管性(濕式)AMD、眼損傷、Fuchs

氏角膜內皮失養症(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼疾、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、毒素誘發的肝病(例如，乙醯胺酚誘發的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、牛皮癬、輻射性皮炎/局部影響、歸因於輻射暴露的免疫抑制、子癇前症、和高山症。

【0159】 因此，在一態樣中，本發明提供治療該等病況之方法。

【0160】 本發明之治療方法包含將治療有效量的根據式 I 之化合物或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。

【0161】 在一個實施態樣中，本發明提供一種用於治療肺動脈高壓之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療動脈粥樣硬化之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療高血壓之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療急性冠狀動脈症候群之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於心肌梗塞治療之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療心肌修復之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療心臟重塑之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療心律不整之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療糖尿病性心肌病之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受

的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療鐮形血球貧血症之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療早老症和心腎症候群之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療帕金森氏症之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種式用於治療阿茲海默氏症之(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療福萊德瑞克氏運動失調之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於肌肉萎縮性脊髓側索硬化症治療之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療多發性硬化症之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療亨汀頓氏舞蹈症之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療脊髓損傷之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療創傷性腦損傷之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療缺血性中風之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療中風之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0162】 在一態樣中，本發明提供一種治療 COPD 之方法，其包含將治療有效量的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。具體而言，本發明提供一種治療 COPD 之方法，其包含將治療有效量的(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。

【0163】 在一態樣中，本發明提供一種治療心臟衰竭之方法，其包含將治療有效量的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在一個實施態樣中，本發明提供一種治療心臟衰竭之方法，其包含將治療有效量的(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在另一實施態樣中，本發明提供一種治療心臟衰竭之方法，其包含將治療有效量的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物投予至有需要的個體。在一另外的實施態樣中，本發明提供一種治療心臟衰竭之方法，其包含將治療有效量的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。

【0164】 在一態樣中，本發明關於一種治療心臟衰竭合併射出分率減少之方法，其包含將治療有效量的式(I)化合物、或其鹽(特別是其

醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在一個實施態樣中,本發明關於一種治療心臟衰竭合併射出分率減少之方法,其包含將治療有效量的(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在另一實施態樣中,本發明提供一種治療心臟衰竭合併射出分率減少之方法,其包含將治療有效量的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物投予至有需要的個體。在一另外的實施態樣中,本發明提供一種治療心臟衰竭合併射出分率減少之方法,其包含將治療有效量的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。

**【0165】** 在一態樣中,本發明關於一種治療心臟衰竭合併保留射出分率之方法,其包含將治療有效量的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在一個實施態樣中,本發明關於一種治療心臟衰竭合併保留射出分率之方法,其包含將治療有效量的(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在另一實施態樣中,本發明提供一種治療心臟衰竭合併保留射出分率之方法,其包含將治療有效量的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮

呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物投予至有需要的個體。在一另外的實施態樣中，本發明提供一種治療心臟衰竭合併保留射出分率之方法，其包含將治療有效量的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。

**【0166】** 在一態樣中，本發明提供一種改善或減輕因非缺血性損傷所致的心臟衰竭症狀之方法，其包含將治療有效量的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在一個實施態樣中，本發明提供一種改善或減輕因非缺血性損傷所致的心臟衰竭症狀之方法，其包含將治療有效量的(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在一另外的實施態樣中，本發明提供一種改善或減輕因非缺血性損傷所致的心臟衰竭症狀之方法，其包含將治療有效量的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物投予至有需要的個體。在再另一實施態樣中，本發明提供一種改善或減輕因非缺血性損傷所致的心臟衰竭症狀之方法，其包含將治療有效量的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物投予至有需要的個體。在這些實施態樣之各個中，因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之症狀包括但不限於心率增快、低血壓、腳踝腫脹、呼吸急促、疲勞、過量液體或液體滯留、等等。

【0167】 在一態樣中，本發明提供一種治療因缺血性損傷所致的心臟衰竭之方法，其包含將治療有效量的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在一個實施態樣中，本發明提供一種治療因缺血性損傷所致的心臟衰竭之方法，其包含將治療有效量的(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物投予至有需要的個體。在另一實施態樣中，本發明提供一種治療因缺血性損傷所致的心臟衰竭之方法，其包含將治療有效量的結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物投予至有需要的個體。在再另一實施態樣中，本發明提供一種治療因缺血性損傷所致的心臟衰竭之方法，其包含將治療有效量的結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物投予至有需要的個體。

【0168】 在一態樣中，本發明提供一種用於治療及/或預防與 Nrf2 調節相關的病況之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供用於治療及/或預防與 Nrf2 調節相關的病況之(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供用於治療與 Nrf2 調節相關的疾病之結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫

吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在一另外的實施態樣中，本發明提供用於治療與 Nrf2 調節相關的疾病之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物。

【0169】 在一態樣中，本發明提供一種調節 Nrf2 之方法，該方法包含使細胞與式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物接觸。在一個實施態樣中，本發明提供一種調節 Nrf2 之方法，該方法包含使細胞與(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物接觸。在另一實施態樣中，本發明提供一種調節 Nrf2 之方法，該方法包含使細胞與結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物接觸。在一另外的實施態樣中，本發明提供一種調節 Nrf2 之方法，該方法包含使細胞與結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物接觸。

【0170】 在一態樣中，本發明提供一種用於治療之本發明化合物。在一個實施態樣中，本發明提供一種用於治療之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供用於治療之(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的

鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一另外的實施態樣中，本發明提供用於治療之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在又另一實施態樣中，本發明提供用於治療之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物。

**【0171】** 在一態樣中，本發明提供一種用作為 Nrf2 活化劑之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供用作為 Nrf2 活化劑之(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供用作為 Nrf2 活化劑之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在一另外的實施態樣中，本發明提供用作為 Nrf2 活化劑之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物。

**【0172】** 在一態樣中，本發明關於式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療 COPD。具體而言，本發明關於(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的

鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療 COPD。

【0173】 在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭。在一個實施態樣中，本發明提供(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭。在另一實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物之用途，其係用於治療心臟衰竭。在一另外的實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭。

【0174】 在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭合併射出分率減少。在一個實施態樣中，本發明提供(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭合併射出分率減少。在另一實施態樣中，本發明提供結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物之用途，其係用於治療心臟衰竭合併射出分率減少。在一另外的實施態樣中，本

發明提供結晶 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭合併射出分率減少。

【0175】 在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭合併保留射出分率。在一個實施態樣中，本發明提供 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭合併保留射出分率。在另一實施態樣中，本發明提供結晶 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物之用途，其係用於治療心臟衰竭合併保留射出分率。在一另外的實施態樣中，本發明提供結晶 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係用於治療心臟衰竭合併保留射出分率。

【0176】 在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療 COPD 之藥物。具體而言，本發明提供 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療 COPD 之藥物。

【0177】 在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭之藥物。在一個實施態樣中，本發明提供(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭之藥物。在另一實施態樣中，本發明提供結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭之藥物。在另一實施態樣中，本發明提供結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭之藥物。

【0178】 在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭合併射出分率減少之藥物。在一個實施態樣中，本發明提供(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭合併射出分率減少之藥物。在另一實施態樣中，本發明提供結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭

合併射出分率減少之藥物。在一另外的實施態樣中，本發明提供結晶 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭合併射出分率減少之藥物。

【0179】 在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭合併保留射出分率之藥物。在一個實施態樣中，本發明提供 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭合併保留射出分率之藥物。在另一實施態樣中，本發明提供結晶 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭合併保留射出分率之藥物。在一另外的實施態樣中，本發明提供結晶 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療心臟衰竭合併保留射出分率之藥物。

【0180】 在一態樣中，本發明提供一種用於治療 COPD 之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。具體而言，本發明關於用於治療 COPD 之(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其

醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。

【0181】 在一態樣中，本發明提供一種用於治療心臟衰竭之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，式(I)化合物為用於治療心臟衰竭之(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供用於治療心臟衰竭之結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在一另外的實施態樣中，本發明提供用於治療心臟衰竭之結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物。

【0182】 在一態樣中，本發明提供一種用於治療心臟衰竭合併射出分率減少之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供用於心臟衰竭合併射出分率減少治療之(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供用於心臟衰竭合併射出分率減少治療之結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在一另外的實施態樣中，本發明提供用於心臟衰竭合併射出分率減少治療之結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-

基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物。

【0183】 在一態樣中，本發明提供一種用於治療心臟衰竭合併保留射出分率之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供用於治療心臟衰竭合併保留射出分率之(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供用於治療心臟衰竭合併保留射出分率之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在另一實施態樣中，本發明提供用於治療心臟衰竭合併保留射出分率之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物。

【0184】 在低射出分率之心衰的情況下，式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或水合物顯示改善心臟功能和恢復損失的射出分率。在一態樣中，本發明提供一種用於改善心臟功能和恢復損失的射出分率之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供用於改善心臟功能和恢復損失的射出分率之(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供用於改善心臟功能和恢復損失的射出分率之結晶

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在再另一態樣中，本發明提供用於改善心臟功能和恢復損失的射出分率之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物。

【0185】 心臟衰竭的治療可為對症的，也可為疾病緩和。在本發明之一態樣中，心臟衰竭的治療係指疾病緩和。在本發明之另一態樣中，心臟衰竭的治療係指對症治療。在本發明之一另外的態樣中，治療係指改善或減輕因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀。技術人員將理解高血壓可為非缺血性損傷所致的心臟衰竭之原因。在本發明之一另外的態樣中，治療係指改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀，該等症狀包括但不限於心率增快、低血壓、腳踝腫脹、呼吸急促、疲勞、過量液體或液體滯留、等等。

【0186】 在一態樣中，本發明提供一種用於改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供用於改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀之(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一另外的實施態樣中，本發明提供用於改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋

-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在再另一實施態樣中，本發明提供用於改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物。在這些實施態樣之各個中，因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之症狀包括但不限於心率增快、低血壓、腳踝腫脹、呼吸急促、疲勞、過量液體或液體滯留、等等。

**【0187】** 在一個實施態樣中，本發明提供一種用於改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀之式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物，該等症狀包括但不限於心率增快、低血壓、腳踝腫脹、呼吸急促、疲勞、過量液體或液體滯留、等等。在另一實施態樣中，本發明提供用於改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀之(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物，該等症狀包括但不限於心率增快、低血壓、腳踝腫脹、呼吸急促、疲勞、過量液體或液體滯留、等等。在再另一實施態樣中，本發明提供用於改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物，該等症狀包括但不限於心率增快、低血壓、腳踝腫脹、呼吸急促、疲勞、過量液體或液體滯留、等等。在又另一實施態樣中，本發明提供用於改善或減輕存在於因非缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的症狀之結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-

經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物，該等症狀包括但不限於心率增快、低血壓、腳踝腫脹、呼吸急促、疲勞、過量液體或液體滯留、等等。

【0188】 在一態樣中，本發明提供一種用於治療患有因缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供用於治療患有因缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在另一實施態樣中，本發明提供用於治療患有因缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物。在再另一實施態樣中，本發明提供用於治療患有因缺血性損傷所致的心臟衰竭之個體的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物。

【0189】 技術人員應理解心臟衰竭和充血性心臟衰竭可互換使用。

【0190】 如本文所用，「治療(treat、treating 或 treatment)」意指至少：(1)改善、緩和或預防病況或病況的一或多種生物表現，(2)干擾(a)導致或負責該病況之生物級聯的一或多個點，或(b)該病況的一或多種生物表現，(3)減輕與該病況相關的一或多種症狀或效應，或(4)減緩該病況或該病況的一或多種生物學表現的進展。減輕疾病或病症的治療方法包括以任何習知可接受的方式將本發明化合物用於本發明中，例如，

如上所述，用於預防、阻滯、預防、治療或治愈 Nrf2 介導的疾病或病症。

**【0191】** 技術人員將理解「預防」不是絕對術語。在醫學中，「預防」係理解為是指藥物的預防性投予，以實質上減少其病況或其生物表現的可能性或嚴重性，或延遲該病況或其生物表現的發作。

**【0192】** 如本文所用，「治療有效量」係指在合理的醫療判斷範圍內，本發明化合物的量足以治療患者病況但足夠低以避免嚴重的副作用(在合理的益處/風險比)。因此，例如，治療有效量的式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物為一定量的本發明藥劑，當投予至此需要的個體時，足以調節及/或活化 Nrf2 的活性，從而治療由該活性介導的疾病，包括減輕、緩解和預防。化合物的治療有效量將隨所選擇的特定化合物而改變(例如考慮化合物的效力、功效和半衰期)；所選擇的投予路徑；待治療的病況；待治療病況的嚴重程度；待治療患者的年齡、大小、體重和身體狀況；待治療病人的病史；治療的持續時間；協同治療的性質；所需的治療效果；以及類似的因素，但仍然可由技術人員例行地確定。

**【0193】** 如本文所用，「患者」或「個體」係指人類。

**【0194】** 本發明化合物可藉由任何適當投予 路徑投予，包括全身性投予和局部投予二者。全身性投予包括口服投予、腸胃外投予、經皮投予、直腸投予和藉由吸入式投予。腸胃外投予係指除了腸內、經皮或藉由吸入以外的投予路徑，且通常藉由注射或輸注。腸胃外投予包括靜脈內、肌肉內和皮下注射或輸注。吸入係指投予至患者的肺中，無論係經由嘴巴或經由鼻道吸入。局部投予包括施加至皮膚以及眼內、耳、陰道內、及鼻內投予。

**【0195】** 本發明化合物可投予一次或根據給藥方案投予，其中許多劑量係在給定之一段時間以不同的時間間隔投予。例如，可每天投予

一、二、三或四次劑量。可投予劑量直到達到所要的治療效果為止或無限期地維持所要的治療效果。本發明化合物之適當給藥方案取決於該化合物的藥物動力學性質(諸如吸收、分布和半衰期)，其可由技術人員決定。此外，本發明化合物之適當給藥方案(包括該方案之投予期間)取決於待治療的病況、待治療病況的嚴重程度、待治療的患者之年齡及身體情況、待治療的患者之病史、同時治療的性質、所要的治療效果、及在技術人員之知識及經驗範圍內的其他因素。該等技術人員將進一步理解適當給藥方案可能需要鑑於個別患者對於給藥方案之反應調整，或依照個別患者需要隨著時間而改變。

**【0196】** 典型的每日劑量可以根據選擇的特定投予途徑而改變。用於口服投予的典型劑量為每人從 1 mg 至 1000 mg。在本發明之一個實施態樣中，式(I)化合物、或其鹽(特別是醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之投予為每天兩次。在本發明之另一實施態樣中，式(I)化合物、或其鹽(特別是醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之投予為每天一次。在一另外的實施態樣中，式(I)化合物、或其鹽(特別是醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物之投予為每天少於一次。

## 組成物

**【0197】** 本發明化合物通常但不一定在投藥至患者之前調配成醫藥組成物。因此，在另一態樣中，本發明關於包含本發明化合物和醫藥上可接受的賦形劑之醫藥組成物。根據一態樣，本發明提供一種包含本發明化合物和醫藥上可接受的賦形劑之醫藥組成物。

**【0198】** 本發明之醫藥組成物可製備和包裝成散裝形式，其中可提取治療有效量之本發明化合物並接著給予患者，諸如以粉劑或糖漿劑形式。或者，本發明之醫藥組成物可以單位劑型製備和包裝，其中各物理上分離的單元含有治療有效量的本發明化合物。當以單位劑型製備時，

本發明之醫藥組成物通常含有 1 mg 至 1000 mg。因此，在一態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含 1-1000 mg 的本發明化合物。

【0199】 本發明之醫藥組成物通常含有一種本發明化合物。然而，在某些實施態樣中，本發明之醫藥組成物含有超過一種本發明化合物。例如，在某些實施態樣中，本發明之醫藥組成物含有兩種的本發明化合物。此外，本發明之醫藥組成物可視需要地進一步包含一或多種另外的藥學活性化合物。

【0200】 如本文所用，「醫藥上可接受的賦形劑」意指涉及給予醫藥組成物的形式或稠度之醫藥上可接受的材料、組成物或媒劑。當混合時，各賦形劑必須與醫藥組成物的其它成分相容，使得當施用於患者時，可避免出現實質上降低本發明化合物之功效的相互作用以及導致醫藥組成物不是醫藥上可接受的相互作用。此外，各賦形劑當然必須具有足夠高的純度以使其為醫藥上可接受的。

【0201】 本發明之化合物和醫藥上可接受的賦形劑或賦形劑等通常將調配成適用於以所需的投予途徑投予患者的劑型。例如，劑型包括適用於(1)口服投予諸如錠劑、膠囊、囊片、丸劑、錠劑、粉劑、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、小藥囊和扁囊劑；(2)腸胃外投予諸如無菌溶液、懸浮液和用於重組的粉末；(3)經皮投予諸如經皮貼劑；(4)直腸投予如栓劑；(5)吸入式投予諸如乾粉、氣霧劑、懸浮液和溶液；和(6)局部投予諸如乳膏、軟膏、洗劑、溶液、糊劑、噴霧劑、泡沫劑和凝膠。

【0202】 適當醫藥上可接受的賦形劑將根據所選擇的特定劑型而改變。此外，適當醫藥上可接受的賦形劑可因為彼等可用於組成物中之特定功能而選擇。例如，某些醫藥上可接受的賦形劑可因為彼等促進製備均勻劑型的能力而選擇。某些醫藥上可接受的賦形劑可因為彼等促進製造穩定的劑型而選擇。某些醫藥上可接受的賦形劑可因為彼等一旦施用到患者時，可以促進將本發明之化合物或化合物等從一個器官或身體

的一部分攜帶或運輸到另一個器官或身體的一部分之能力而選擇。某些醫藥上可接受的賦形劑可因為彼等增強患者依從性的能力而選擇。

【0203】 適當醫藥上可接受的賦形劑包括下列類型之賦形劑：稀釋劑、填充劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、助滑劑、製粒劑、塗佈劑、濕潤劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、氣味遮蔽劑、著色劑、抗結塊劑、保濕劑、螯合劑、塑化劑、黏度增加劑、抗氧化劑、防腐劑、穩定劑、界面活性劑及緩衝劑。技術人員將理解某些醫藥上可接受的賦形劑可用於超過一種功能，且可取決於調配物中存在多少賦形劑和調配物中存在何種其它成分而用於另類功能。

【0204】 技術人員具有該項技術的知識和技能，使其能夠選擇適當醫藥上可接受的賦形劑以適當的量用於本發明中。此外，技術人員有許多敘述醫藥上可接受的賦形劑且可用於選擇適當醫藥上可接受的賦形劑之資源可使用。實例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack 出版公司)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower 出版有限公司)、和 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (美國醫藥協會及醫藥出版社(the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press))。

【0205】 本發明之醫藥組成物係使用熟習該項技術者已知的已知的技術和方法製備。該項技術中常用的一些方法係描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack 出版公司)中。

【0206】 在一態樣中，本發明係關於一種固體口服劑型，諸如錠劑或膠囊。用於本發明化合物的口服投予之適當醫藥上可接受的賦形劑包括稀釋劑或填充劑。適當稀釋劑和填充劑包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、山梨醇、澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉和預明膠化澱粉)、纖維素及其衍生物(例如微晶纖維素)、硫酸鈣和磷酸氫鈣。口服固體劑型可進一步包括黏合劑。適當黏合劑包括澱粉(例如，玉米澱粉、馬鈴

薯澱粉及預膠凝化澱粉)、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、藻酸、黃蓍樹膠、瓜爾膠、聚維酮(povidone)及纖維素與其衍生物(例如,微結晶纖維素)。口服固體劑型可進一步包含崩散劑。適當崩散劑包括交聯聚維酮(crospovidone)、澱粉乙醇酸鈉、交聯甲基羧纖維素(croscarmellose)、藻酸及羧甲基纖維素鈉。口服固體劑型可進一步包含潤滑劑。適當潤滑劑包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及滑石。

【0207】 具體而言,本發明提供一種醫藥組成物,其包含式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物,和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在一個實施態樣中,本發明提供(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物,和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在另一實施態樣中,本發明提供一種醫藥組成物,其包含結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物,和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在又另一實施態樣中,本發明提供一種醫藥組成物,其包含結晶(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物,和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

【0208】 在一態樣中,本發明提供一種用於口服投予之醫藥組成物,其包含式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物,和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在一個實施態樣中,本發明提供一種用於口服投予之醫藥組成物,其包含(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-

經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於口服投予之醫藥組成物，其包含結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在一另外的實施態樣中，本發明提供一種用於口服投予之醫藥組成物，其包含結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

**【0209】** 在一態樣中，本發明提供一種用於治療 Nrf2 調節的疾病或病症之醫藥組成物，其中該組成物包含式(I)化合物、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物。在一個實施態樣中，本發明提供一種用於治療 Nrf2 調節的疾病或病症之醫藥組成物，其中該組成物包含 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其鹽(特別是其醫藥上可接受的鹽)、或其互變異構物、或其水合物，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在另一實施態樣中，本發明提供一種用於治療 Nrf2 調節的疾病或病症之醫藥組成物，其中該組成物包含結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在一另外的實施態樣中，本發明提供一種用於治療 Nrf2 調節的疾病或病症之醫藥組成物，其中該組成物包含結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-

基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物、或其水合物，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

【0210】 在一個實施態樣中，本發明提供一種用於口服投予之醫藥組成物，其包含實質上具有圖 1 之相同 XRPD 圖式的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物，(游離形式)，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在一個實施態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含實質上具有圖 1 之相同 XRPD 圖式的結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸、或其互變異構物(游離形式)，和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

【0211】 在另一態樣中，本發明係關於一種適於腸胃外投予至患者的劑型，包括皮下、肌內、靜脈內或皮內。適於腸胃外投予之醫藥調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。調配物可以單位劑量或多劑量容器(例如，密封安瓿及小瓶)呈遞且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需在即將使用前添加無菌液體載劑(例如，注射用水)。臨時注射溶液及懸浮液可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

【0212】 在另一態樣中，本發明係關於一種適於藉由吸入式投予至患者之劑型。例如，本發明化合物可以乾粉、氣霧劑、懸浮液、或溶液吸入肺中。

【0213】 用於藉由吸入傳送至肺部之乾粉組成物通常包含呈細粉之本發明化合物與呈細粉之一或多種醫藥上可接受的賦形劑一起。特別

適合於乾粉之醫藥上可接受的賦形劑為熟習該項技術者已知的且包括乳糖、澱粉、甘露醇及單糖、二糖及多糖。

【0214】 當增強 Nrf2 標的基因表現之本發明化合物與抑制細胞應激反應的療法組合時，可提供額外的效益。未折疊蛋白質反應(UPR)和整合應激反應(ISR)為關鍵的保護路徑，其在慢性壓力和老化的情況下可能會適應不良 (Martinez et al, 2017. *Aging Cell*, 1-9.; Pakos-Zebrucka et al, 2016. *EMBO Reports*. DOI 10.15252/embr.201642195)。UPR 和 ISR 路徑二者透過真核起始因子 2(eIF2 $\alpha$ )的  $\alpha$  次單元之磷酸化來抑制整體蛋白轉譯，受到四個 eIF2 $\alpha$  激酶(PERK、PKR、HRI、和 GCN2)家族的影響。在神經退行性疾病中廣泛觀察到 eIF2 $\alpha$  磷酸化增加和蛋白質合成對應減少，其可顯著影響突觸可塑性並促成認知衰退 (Moon et al. 2018. *Trends Mol. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.04.001>; Trinh and Klann, 2013. *Neurobio Learning Memory*, 105, 93-99)。再者，在腦檢體中發現的 UPR 和 ISR 活化之病理特徵通常與氧化應激以及老化和神經退行性之疾病有關(Hoozemans et al, 2005. *Acta Neuropathol* 110, 165-172; Scheper and Hoozemans, 2016. *Acta Neuropath*, DOI 10.1007/s00401-015-1462-8; Stutzbach et al. 2013. *Acta Neuropathol Comm*, 1, 31, <http://www.actaneurocomms.org/content/1/1/31>)。因此，阻斷應激反應信號傳導和轉譯抑制的化合物(諸如 UPR 抑制劑、eIF2 $\alpha$  激酶抑制劑或 eIF2B 活性的增強劑)已成為神經退行性疾病和認知障礙的潛在療法。(Smith and Mallucci, 2016. *Brain*, doi:10.1093/brain/aww101; Freeman and Mallucci, 2016. *Brain Res.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.029>; Sidrauski et al., 2013. *eLIFE*, 2:e00498, DOI: 10.7554/eLife.00498)。

【0215】 Nrf2 為在 UPR 期間活化的保護性應激反應蛋白且據報

導依賴於 PERK 激酶活性(Ramsey et al., 2007. J Neuropathol Exp Neurol, 66, 75-85; Kubben et al., 2016. Cell, 165, 1361-1374)。然而，在慢性應激和適應不良的 UPR 信號傳導之疾病相關的情況下，Nrf2 功能會因核運輸缺陷而耗盡或受損。例如，在阿茲海默氏症、路易體癡呆和早老症中已報導 Nrf2 定位缺陷的證據(Ramsey et al., 2007. J Neuropathol Exp Neurol, 66, 75-85; Kubben et al., 2016. Cell, 165, 1361-1374)。當蛋白質合成受到抑制時，在慢性 UPR 和 ISR 活化期間 Nrf2 標的基因轉錄的損失可進一步增強或加速疾病的發病機制，從而使細胞和神經元更易於凋亡。因此，Nrf2 活性的活化劑與應激反應抑制劑的組合可藉由增加保護性抗氧化劑反應並透過恢復整體轉譯來維持突觸可塑性而提供顯著的治療效益。

【0216】適當地，為了治療氣喘，本發明之化合物或醫藥調配物可與抗炎劑(諸如例如，皮質類固醇)、或其醫藥調配物一起投予。例如，本發明化合物可與抗炎劑(諸如皮質類固醇)一起調配成單一調配物，諸如用於吸入之乾粉調配物。或者，包含本發明化合物之醫藥調配物可結合包含抗炎劑(諸如皮質類固醇)之醫藥調配物一起投予，同時或順序地。在一個實施態樣中，包含本發明化合物之醫藥調配物和包含抗炎劑(諸如皮質類固醇)之醫藥調配物可各自容納在適合於經由吸入同時投予的兩種調配物的裝置。

【0217】用於與本發明化合物一起投予的適當皮質類固醇包括但不限於糠酸氟替卡松(fluticasone furoate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、特安皮質醇(triamcinolone)、氟尼縮松(flunisolide)和普賴蘇濃(prednisolone)。在本發明之一個實施態樣中，用於經由吸入與本發明化合物一起投予的皮質類固醇包括糠酸氟替卡松(fluticasone

furoate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、和氟尼縮松(flunisolide)。

【0218】適當地，為了治療 COPD，本發明之化合物或醫藥調配物可與一或多種支氣管擴張劑、或其醫藥調配物一起投予。例如，本發明化合物可與一或多種支氣管擴張劑一起調配成單一調配物，諸如用於吸入之乾粉調配物。或者，包含本發明化合物之醫藥調配物可結合包含一或多種支氣管擴張劑之醫藥調配物一起投予，同時或順序地。在另一種選擇中，包含本發明化合物和支氣管擴張劑之調配物可結合包含另一支氣管擴張劑之醫藥調配物一起投予。在一個實施態樣中，包含本發明化合物之醫藥調配物和包含一或多種支氣管擴張劑之醫藥調配物可各自容納在適合於經由吸入同時投予兩種調配物的裝置。在另一種實施態樣中，包含本發明化合物和支氣管擴張劑之醫藥調配物與包含另一支氣管擴張劑之醫藥調配物一起可各自容納在適合於一或多個經由吸入同時投予兩種調配物的裝置。

【0219】與本發明化合物一起投予的適當支氣管擴張劑包括但不限于 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑和抗膽鹼劑。 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑的實例包括(例如)維蘭特羅(vilanterol)、沙美特羅(salmeterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美胺醇(salmefamol)、非諾特羅(fenoterol)、卡莫特羅(carmoterol)、依坦特羅(etanterol)、那明特羅(naminterol)、克倫特羅(clenbuterol)、吡布特羅(pirbuterol)、氟丁特羅(flerbuterol)、瑞普特羅(reproterol)、班布特羅(bambuterol)、茚達特羅(indacaterol)、特布他林(terbutaline)及其鹽，例如沙美特羅之昔萘酸鹽(xinafoate)(1-羥基-2-萘甲酸鹽)、沙丁胺醇之硫酸鹽或福莫特羅之富馬酸鹽。適當抗膽鹼劑包括(諸如，蕪地溴鉍(umeclidinium)(例如呈溴化

物)、異丙托溴銨(ipratropium)(例如呈溴化物)、氧托溴銨(oxitropium)(例如呈溴化物)及噻托溴銨(tiotropium)(例如呈溴化物)。在本發明之一個實施態樣中,本發明化合物可與一種 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑諸如維蘭特羅及一種抗膽鹼劑例如蕪地溴銨一起投予。

【0220】化合物也可與幫助移植之藥劑包括環孢素、他克莫司(Tacrolimus)、黴酚酸酯(Mycophenolate mofetil)、強體松(Prednisone)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、西羅莫司(Sirolimus)、達克珠單抗(Daclizumab)、巴利昔單抗(Basiliximab)和 OKT3 組合使用。

【0221】本發明化合物可與抗高血壓藥諸如利尿劑、ACE 抑制劑、 $\beta$ 阻斷劑、ARBs、鈣離子通道阻斷劑、和鹽皮質激素受體拮抗劑(MRA)組合使用。

【0222】本發明化合物可與另一心臟衰竭藥物諸如腦啡肽酶(neprilysin)組合使用。

【0223】本發明化合物可與抗糖尿病藥物諸如 SGLT2 拮抗劑組合使用。

【0224】本發明之一個實施態樣涵蓋包含一或兩種其他治療劑之組合。熟習此項技術者將明白,在適當的情況下,其他治療成分可以鹽(例如呈鹼金屬或胺鹽形式或以酸加成鹽)、或前藥、或呈酯(例如低碳數烷基酯)、或呈溶劑合物(例如水合物)之形式使用,以使治療成分之活性及/或穩定性及/或物理特性(例如溶解度)最佳化。亦應明白,在適當情況下,治療成分可以光學純形式使用。

【0225】上文所提及之組合為了使用可方便地以醫藥調配物之形式呈現且因此包含如上述所定義之組合與醫藥上可接受的稀釋劑或載劑一起之醫藥調配物表示本發明之一另外的態樣。

【0226】該等組合之個別化合物可以分開或組合之醫藥調配物依序或同時投予。在一個實施態樣中,該等個別化合物將以組合之醫藥調

配物同時投予。在一另外的態樣中，本發明因此提供一種醫藥組成物，其包含本發明之化合物與另一種治療活性劑一起的組合。

## 實施例

【0227】 下列實施例說明本發明。並不希望這些實例限制本發明之範圍，而是提供技術人員製備和使用本發明化合物、組成物及方法之指南。雖然描述本發明之特定實施態樣，技術人員應了解在不悖離本發明之精神和範圍下，可進行各種改變和修正。

【0228】 所有溫度均以攝氏度給出，所有溶劑均為最高可取得之純度及若必要時，所有反應均在無水條件下於氬(Ar)或氮(N<sub>2</sub>)氛圍下進行。

【0229】 Analtech 矽膠 GF 和 E. Merck 矽膠 60 F-254 薄層板係用於薄層層析。快速和重力層析二者係在 E. Merck Kieselgel 60 (230-400 篩目)矽膠上進行。本申請案中用於純化之 CombiFlash<sup>®</sup>系統係購自 Isco, Inc.。CombiFlash<sup>®</sup>純化係使用預先填充之矽膠管柱，具有於 254 nm UV 波長之偵檢器，及各種溶劑或溶劑組合進行。

【0230】 製備型 HPLC 係使用具有可變波長 UV 檢測之 Gilson 製備型系統或具有質量及可變波長 UV 檢測二者之 Agilent 質量導向 AutoPrep (MDAP)系統或具有 UV/PDA 檢測之 Waters 製備型系統或 Shimadzu PREP LC 20AP 進行。在該純化中使用各種逆相管柱，例如，Luna 5m C18(2) 100A、SunFire C18、XBridge C18、Atlantics T3、Kromasil C18、Xbridge 苯基-己基，取決於純化中所使用之條件選用管柱撐體。使用 CH<sub>3</sub>CN 和水之梯度洗提化合物。中性條件使用 CH<sub>3</sub>CN 和水梯度而沒有另外的改性劑，酸性條件使用酸改性劑，0.1% TFA (加至 CH<sub>3</sub>CN 和水二者)或 0.1% 甲酸，及鹼性條件使用鹼性改性劑，通常為 0.1% NH<sub>4</sub>OH (加至水中)或 10 mM 碳酸氫銨(加至水中)、或 0.05%

$\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (加至水中)。

【0231】 分析型 HPLC 係使用 Agilent 系統，Shimadzu/Sciex LCMS，具有可變波長 UV 檢測，使用逆相層析法，使用具有 0.02 或 0.1% TFA 改性劑(加至各溶劑)之  $\text{CH}_3\text{CN}$  和水梯度進行。LC-MS 係使用 PE Sciex Single Quadrupole 150EX LC-MS、或 Waters ZQ Single Quadrupole LC-MS 或 Agilent 1200 系列 SL (偵檢器：Agilent 6140 single quadrupole 和 Agilent 1200 MWD SL)儀器測定。化合物係使用逆相管柱(例如，Thermo Hypersil Gold C18)分析，使用具有低百分比的酸改性劑(諸如 0.02% TFA 或 0.1% 甲酸)或鹼改性劑(諸如 5 mM 碳酸氫銨(用氨水調整至 pH 10)的  $\text{CH}_3\text{CN}$  和水之梯度洗提。指定「酸方法」時，係指在水中之 0.1% 甲酸和  $\text{CH}_3\text{CN}$  梯度 (1.8 min. 0.9 mL/min 流量)，使用 Waters Acquity UPLC HSS C18；1.8 $\mu$ ；2.1x50 mm 在 50°C 下；「鹼方法」係指 95：5  $\text{H}_2\text{O}$ +0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ： $\text{CH}_3\text{CN}$  (pH = 9.4)和水梯度(1.8 min. 0.9 mL/min 流量)，使用 Waters Acquity UPLC BEH C18；1.7  $\mu$ ；2.1x50 mm 在 50°C 下和「過夜鹼方法」係指 95：5  $\text{H}_2\text{O}$ +0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ： $\text{CH}_3\text{CN}$  (pH = 9.4)和水梯度(16 min. 0.8 mL/min 流量)，使用 Waters Acquity UPLC BEH C18；1.7  $\mu$ ；2.1x50 mm 在 50°C 下。

【0232】 製備型手性 SFC 係使用具有單一波長 UV 檢測系統或 PDA 偵檢器之 Thar/Waters 製備型 SFC 系統進行。各種手性 SFC 管柱(例如 Chiralpak IA、IC、AY、AD、OD、OJ、C2)係使用於純化中。使用超臨界流體  $\text{CO}_2$  和共溶劑(諸如 MeOH、EtOH、IPA、和這些溶劑根據化合物選擇性之不同比例的組合)洗提化合物。將根據需要使用改性劑(0.1%的 TFA、 $\text{NH}_4\text{OH}$ 、DEA 或 DIA)。

【0233】 分析型手性 SFC 係使用具有可變波長 UV 檢測或 PDA 偵檢器之 Thar/Waters SFC 系統進行。各種手性 SFC 管柱(例如 Chiralpak IA、IB、IC、ID、AY、AD、AS、CCL4)係使用於純化中。

使用超臨界流體 CO<sub>2</sub> 和共溶劑(諸如 MeOH、EtOH、IPA、和這些溶劑根據化合物選擇性之不同比例的組合)洗提化合物。將根據需要使用改性劑(0.1%的 TFA、NH<sub>4</sub>OH、DEA)。

【0234】 Celite<sup>®</sup> 為由酸洗矽藻土所組成之助濾劑，且為科羅拉多州丹佛市 Manville Corp.之註冊商標。Isolute<sup>®</sup> 為基於官能化的矽膠之吸附劑，且為瑞典 Biotage AB Corp.之註冊商標。

【0235】 核磁共振光譜係使用 Bruker AVANCE 400 或 Bruker DPX400 或 Varian MR400 400 MHz 光譜儀於 400 MHz 記錄。CDCl<sub>3</sub> 為氘代氯仿，DMSO-D<sub>6</sub> 為六氘代二甲亞砜，和甲醇-d<sub>4</sub> 為四氘代甲醇。化學位移以自內部標準四甲基矽烷(TMS)的低場區(downfield)的百萬分之一(ppm)報導或校準至 NMR 溶劑(例如，在 CDCl<sub>3</sub> 中之 CHCl<sub>3</sub>)中的殘餘質子信號。NMR 數據的縮寫如下：s=單峰，d=雙重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，dd=雙重峰的雙重峰，dt=三重峰的雙重峰，app= 明顯，br=寬。J 表示以赫茲(Hertz)測量的 NMR 偶合常數。

【0236】 使用微波照射加熱反應混合物係用 Biotage Initiator<sup>®</sup>或 CEM 微波反應器進行，通常採用高吸光度設定。

【0237】 可使用含有聚合物系官能基(酸、鹼、金屬螯合物等)之筒或管柱作為化合物後處理之一部份。使用「胺」管柱或筒來中和或鹼化酸性反應混合物或產物。此等包括 NH<sub>2</sub> 胺基丙基 SPE-ed SPE 筒(來自 Applied Separations)及二乙胺基 SPE 筒(來自 United Chemical Technologies, Inc.)。

【0238】 FT-拉曼光譜法。拉曼光譜係用配備 1064 nm Nd:YVO<sub>4</sub> 激發雷射、InGaAs 及液態 N<sub>2</sub> 冷卻之 Ge 偵檢器及 MicroStage 之 Nicolet NXR 9650 或 NXR 960 光譜儀(Thermo Electron)收集。所有光譜均使用 Happ-Genzel 切趾函數及 2 級填充零(2-level zero-filling)以 4 cm<sup>-1</sup> 解析度，64 次掃描獲得。

【0239】 粉末 X-射線繞射(XRPD) PANalytical。XRPD 繞射圖係用 PANalytical X’Pert Pro 繞射計，使用 Ni 濾波 Cu Ka(45 kV/40 mA，1.5406 Å 波長)輻射和 0.03° 2θ 的步長(step size)及 X’celerator™ RTMS(即時多條)偵檢器獲得。入射光束側的配置：可變發散狹縫(10 mm 照射長度)，0.04 rad 索勒狹縫(Soller slit)，固定的反散射狹縫(0.50°)，和 10 mm 的光束罩。繞射光束側的配置：可變的反散射狹縫(10 mm 觀察長度)和 0.04 rad 索勒狹縫。將樣品平放安裝在零背景 Si 晶圓上。

【0240】 粉末 X-射線繞射(XRPD) Bruker。XRPD 繞射圖可用 Bruker D8 Advance 系統(SN:2631)，使用 Cu Ka (40 kV/40 mA)輻射和 0.03° 2θ 之步長及 LynxEye 偵檢器獲得。入射光束側的配置：Goebel 鏡，鏡出射狹縫(0.2 mm)，2.5 度索勒狹縫，光束刀。繞射光束側的配置：反散射狹縫(8 mm)和 2.5 度索勒狹縫。將樣品平放安裝在零背景 Si 晶圓上。

【0241】 微差掃描熱量法(DSC)。DSC 係用配備有自動進樣器和低溫冷卻系統的 TA 儀器 Q100 或 Q2000 差示掃描量熱儀在 40 mL/min N<sub>2</sub> 吹掃下進行。除非另有說明，否則在壓接 Al 盤(crimped Al pans)中以 15°C/min 的獲得 DSC 溫度記錄圖。

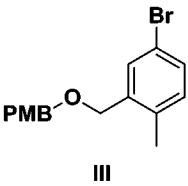
縮寫表

|                                                |
|------------------------------------------------|
| °C：攝氏度                                         |
| aq =水溶液                                        |
| <sup>t</sup> BuXPhos：2-二-三級丁膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 |
| CHCl <sub>3</sub> ：氯仿                          |
| CH <sub>3</sub> CN：乙腈                          |
| DCM：二氯甲烷                                       |
| DDQ：2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌                      |
| DMF：N,N-二甲基甲醯胺                                 |
| DMSO：二甲亞砜                                      |
| TEA：三乙胺                                        |
| EtOAc：乙酸乙酯                                     |
| EtOH：乙醇                                        |

|                                        |
|----------------------------------------|
| g：克                                    |
| h：小時                                   |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ：硫酸     |
| HCl：鹽酸                                 |
| HOAc：乙酸                                |
| HPLC：高效液相層析法                           |
| IPA：異丙醇                                |
| J：偶合常數                                 |
| KOAc：乙酸鉀                               |
| LC：液相層析法                               |
| LC-MS：液相層析-質譜法                         |
| NaHMDS：六甲基二矽氮烷鈉                        |
| L：公升                                   |
| LiOH：氫氧化鋰                              |
| M：莫耳                                   |
| MeCN：乙腈                                |
| MeI：碘甲烷                                |
| MeOH：甲醇                                |
| mg：毫克                                  |
| Hz：兆赫                                  |
| min：分鐘                                 |
| mL：毫升                                  |
| mmol：毫莫耳                               |
| MS：質譜                                  |
| m/z：質荷比                                |
| N：當量濃度                                 |
| N <sub>2</sub> ：氮氣                     |
| NaBH(OAc) <sub>3</sub> ：三乙醯氧基硼氫化鈉      |
| NaH：氫化鈉                                |
| NaHMDS：六甲基二矽氮烷鈉                        |
| NaHSO <sub>3</sub> ：硫酸氫鈉               |
| NaNO <sub>2</sub> ：亞硝酸鈉                |
| NaOH：氫氧化鈉                              |
| NBS： <i>N</i> -溴琥珀醯亞胺                  |
| NCS： <i>N</i> -氯琥珀醯亞胺                  |
| NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> ：碳酸氫銨 |
| NH <sub>4</sub> OH：氫氧化銨                |
| NMR：核磁共振                               |

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| PdCl <sub>2</sub> (dppf)：[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)   |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ：參(二亞苺基丙酮)-二鈀(0) |
| Pd(OAc) <sub>2</sub> ：乙酸鈀                           |
| P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> ：三(鄰甲苯基)膦            |
| [Rh(COD)Cl] <sub>2</sub> ：氯(1,5-環辛二烯)銻(I)二聚物        |
| RT：室溫                                               |
| rt：滯留時間                                             |
| TEA：三乙胺                                             |
| TFA：三氟乙酸                                            |
| THF：四氫呋喃                                            |
| UV：紫外線                                              |
| wt%：重量百分比                                           |
| XPhos：2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯                      |

中間物

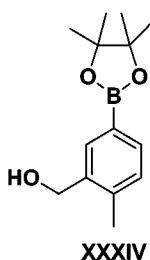


步驟 A：(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(II)

【0242】 將 5-溴-2-甲基苯甲酸(100 g，465 mmol)在四氫呋喃(1.2 L)中之攪拌溶液在冰浴中冷卻至 0℃。經由添加漏斗(additional funnel)在 90 min 內滴加在 THF 中之 2N 硼烷-甲硫醚複合物(302 mL，605 mmol)。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 24 h。將反應混合物冷卻至 0℃，用甲醇(200 mL)淬滅並攪拌 1 h。在減壓下除去溶劑並將所得油分溶在二乙醚(1 L)和 1N HCl (1 L)之間。分離各層並用二乙醚(2 x 500 mL)萃取水層。將合併的有機萃取物用 1N HCl (2 x 500ml)、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮以提供呈黃色固體之化合物 **II** (97 g，100%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>-d) δ: 7.54 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (br. s., 1H). LC-MS: rt = 0.74 mins (UPLC), *m/z* 183.0 [M-OH]<sup>+</sup>

**步驟 B：4-溴-2-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-1-甲基苯(III)**

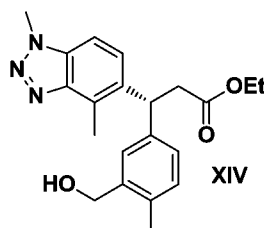
【0243】 將在礦油中的 60% 氫化鈉(24.83 g, 621 mmol)之在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌懸浮液冷卻至 0°C。在 90 分鐘內滴加化合物 **II** (96 g, 477 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之溶液並接著攪拌 15 分鐘。在 10 分鐘內滴加 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (71.5 mL, 525 mmol)。使生成物溫熱至室溫並攪拌 24 h。3 h 之後，將 DMF (200 mL)加至反應混合物中。24 h 之後，添加哌啶(8.23 g, 95 mmol)並將混合物攪拌 1 h。將反應混合物冷卻至 0°C 並用水(200 mL)淬滅及接著用二乙醚(1.5 L)和水(1 L)稀釋且分離各層。用二乙醚(500 mL)萃取水層。將合併的有機萃取物用水(2 x 500 mL)、1N HCl (2 x 500 mL)、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供黃色油。藉由矽膠層析法(0-20% 乙酸乙酯/己烷)將該油純化以提供呈無色油之化合物 **III** (145 g, 95% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.49 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 4.48 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LC-MS: rt = 2.93 mins (UPLC), *m/z* = 321.0 [M+H]<sup>+</sup>



**步驟 A：(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(XXXIV)**

【0244】 向化合物 **II** (70 g, 348 mmol)在 1,4-二噁烷(400 mL)中之攪拌溶液添加乙酸鉀(34.2 g, 348 mmol)，接著是 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)(80 g, 315 mmol)並將反應混合物用氫氣脫氣 30 min。將 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 加成物(17.0 g, 20.9 mmol)加至反應混合物並將反應混合物加熱至 100°C 經 16 h。使反應混合物冷

卻至室溫，通過矽藻土墊過濾，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析法(4 : 1 石油醚-EtOAc)將該油純化以提供呈黃色固體之化合物 **XXXIV** (60 g, 64% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80 (d,  $J$ =31.6 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 16.3, 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 1H), 4.73 (t,  $J$  = 92.0 Hz, 2H), 2.51-2.23(m, 3H), 1.33 (d,  $J$ =6.4 Hz, 12H). LC-MS:  $r_t$  = 2.93 mins (UPLC),  $m/z$  231.3 [M-OH]<sup>+</sup>



#### 步驟 A : *N*,3-二甲基-2-硝基苯胺(V)

【0245】 將 1-氟-3-甲基-2-硝基苯(50 g, 322 mmol)溶解在乙醇(250 mL)中並添加在水中之 40%甲胺(98 mL, 1128 mmol)。將反應混合物加熱至回流經 8 h 且然後冷卻回至室溫。將反應混合物過濾以提供呈橙色固體之化合物 **V** (47.9 g, 89% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.29 (t,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$ =7.3 Hz, 1H), 6.51 (d,  $J$ =4.3 Hz, 1H), 2.78 (d,  $J$ =4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H). LC-MS:  $r_t$  = 1.47 mins (UPLC),  $m/z$  167.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 步驟 B : 4-溴-*N*,3-二甲基-2-硝基苯胺(VI)

【0246】 將化合物 **V** (47.9 g, 288 mmol)溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺(250 mL)中並將反應混合物冷卻至 5°C。經由添加漏斗滴加溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之 *N*-溴琥珀醯亞胺(51.3 g, 288 mmol)並在室溫下攪拌 24 h。將反應混合物倒入水(1.5 L)中並過濾以提供呈橙色固體之化合物 **VI** (73.5 g, 99% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.56 (d,  $J$ =9.3 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$ =9.3 Hz, 1H), 6.26 (d,  $J$ =4.5 Hz, 1H), 2.73 (d,  $J$ =4.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H). LC-MS:  $r_t$  = 1.47 mins (UPLC),  $m/z$  247.0 [M+H]<sup>+</sup>

#### 步驟 C : 4-溴-*N*1,3-二甲基苯-1,2-二胺(VII)

【0247】 在 0°C 下將鐵粉(89 g, 1600 mmol)、接著是 2N HCl (320 mL, 640 mmol)加至化合物 **VI** (78.4 g, 320 mmol)在乙酸(500 mL)和乙醇(500 mL)中之溶液。將混合物攪拌 1 h 並接著通過矽藻土過濾及濃縮濾液以除去大部分乙醇。用乙酸乙酯(800 mL)和水(800 mL)稀釋殘餘物並分離各層。將有機萃取物用水(500 mL)、10%碳酸氫鈉溶液(500 mL)、鹽水洗滌並在減壓下濃縮以提供呈紅色油之化合物 **VII** (67 g, 97%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.48-4.90 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LC-MS: rt = 0.38 mins (UPLC), *m/z* = 215.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 D：5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑(VIII)**

【0248】 將亞硝酸三級丁酯(61.5 mL, 467 mmol, 90%工業級)和四氟硼酸(97 mL, 623 mmol, 48%水溶液)溶解在 50 mL 的乙腈中並冷卻至 0°C。滴加溶解在乙腈(200 mL)和四氟硼酸(97 mL, 623 mmol, 48%水溶液)之溶液中的化合物 **VII** (67 g, 311 mmol)之溶液以保持內部溫度低於 5°C。將反應混合物在 5°C 下攪拌 2 h 並接著是在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物倒入氫氧化鈉(100 g, 2500 mmol)在水(4 L)中之攪拌溶液。添加氯化鈉直至溶液達到飽和。藉由過濾收集所得固體和用水(2 x 3 L)洗滌，風乾，藉由矽膠管柱層析法(25-100%乙酸乙酯/己烷)純化以提供呈淺黃色固體之化合物 **VIII** (61 g, 86%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.66 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: rt = 1.03 mins (UPLC), *m/z* = 226.0 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 E：(E)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸三級丁酯(IX)**

【0249】 將化合物 **VIII** (100 g, 443 mmol)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(1000 mL)之溶液用氮氣吹掃 30 min。添加三鄰甲苯基膦(27.0 g, 89 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.95 g, 44.3 mmol)、碳酸鉀(184 g, 1330 mmol)

和丙烯酸三級丁酯(130 mL, 886 mmol)並將反應混合物在氮氛圍下於 100°C 加熱 24 h。將反應混合物冷卻至室溫，用水(1 L)和乙酸乙酯(1 L)稀釋並分離各層。用乙酸乙酯(2 x 1 L)萃取水層並接著將合併的有機萃取物用水(2X)、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。將粗製深色固體以二乙醚溶提(triturate)，過濾及在真空下乾燥以提供呈淺棕色固體之化合物 **IX** (109.3 g, 89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.89-8.00 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 6.54 (d, J=15.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). LCMS: rt = 1.45 mins (UPLC), *m/z* 274.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 F : (E)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸(X)**

**【0250】** 將冷三氟乙酸(250 mL)加至化合物 **IX** (107 g, 391 mmol) 在二氯甲烷(300 mL)中之溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。在減壓下蒸發溶劑及然後與氯仿共沸。將所得固體以二乙醚溶提以提供呈米色固體之化合物 **X** (80 g, 94%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.90-8.02 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 6.55 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 2.80 (s, 3H). LC-MS: rt = 0.66 mins (UPLC), *m/z* 218.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 G : (S,E)-3-(3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)丙烯醯基)-4-苯基-噁唑啉-2-酮(XI)**

**【0251】** 將三乙胺(131 mL, 939 mmol)加至化合物 **X** (82 g, 376 mmol)在四氫呋喃(1.5 L)中之懸浮液。將反應混合物冷卻至-25°C並滴加三甲基乙醯基氯(46 mL, 376 mmol)和在-25°C下攪拌 30 min。一次性加入氯化鋰(17.52 g, 413 mmol)，接著是(S)-4-苯基噁唑啉-2-酮(58.8 g, 361 mmol)並使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 1 h。將混合物再冷卻至-25°C和滴加另外的三甲基乙醯基氯(12ml, 98 mmol)及再攪拌 1 h。添加 THF (300 mL)、接著是(S)-4-苯基噁唑啉-2-酮(10 g, 61 mmol)和三甲基乙醯基氯(18 mL, 147 mmol)並將混合物在 10°C下攪拌 1 h及接著在室溫下攪拌 18 h。將反應混合物用乙酸乙酯(1 L)稀釋和用 5%

NaHSO<sub>3</sub> (1 L)洗滌。藉由過濾收集所得固體和用水和二乙醚洗滌以提供呈淺黃色固體之化合物 **XI** (104.4 g, 77%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.05 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.71-7.88 (m, 3H), 7.30-7.45 (m, 5H), 5.61 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 2.78 (s, 3H). LC-MS: rt = 1.29 mins (UPLC), *m/z* 363.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 H :** (S)-3-((R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((4-甲氧基苯基)氧基)甲基)-4-甲基苯基)丙醯基)-4-苯基噁唑啉-2-酮(**XII**)

**【0252】** 將鎂(4.87 g, 200 mmol)和碘(0.141 g, 0.556 mmol)之混合物加熱至 75°C 經 5 min。在 15 分鐘內分批添加化合物 **III** (50.0 g, 156 mmol)在 THF (200 mL)中之溶液並將混合物在回流下攪拌 1 h 及接著冷卻至室溫以提供溶液 **A**。各自地，將溴化銅(I)-甲硫醚複合物(16.0 g, 78 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之混合物冷卻至-40°C 並用甲硫醚(41.1 mL, 556 mmol)處理。將反應混合物在-40°C 下攪拌 25 min。在 1 小時內滴加冷卻的溶液 **A**，保持溫度在-35 至-45°C 之間。使反應混合物溫熱至-20°C 並接著一次性加入化合物 **XI** (20.2 g, 55.6 mmol)。將所得混合物在-20°C 下攪拌 30 min，接著使其溫熱至-10°C 並攪拌 30 min。添加飽和氯化銨水溶液、接著是乙酸乙酯(1.5 L)且分離各層。將有機萃取物用水(4 x 500 mL)、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾及溶劑蒸發以提供油，其係藉由矽膠層析法(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化以提供呈白色泡沫之化合物 **XII** (24.5 g, 73%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.56 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.04-7.16 (m, 4H), 6.82-6.89 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 4H), 4.24 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LC-MS: rt = 1.81 mins (UPLC), *m/z* 605.2 [M+H]<sup>+</sup>

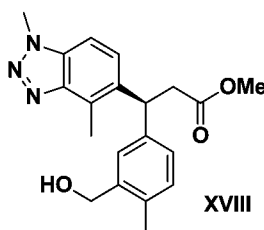
**步驟 I :** (R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((4-甲氧

**基苯甲基)氧基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XIII)**

【0253】 將溴化鎂(1.629 g, 8.85 mmol)加至化合物 **XII** (2.140 g, 3.54 mmol)在乙醇(30 mL)中之溶液並將反應混合物攪拌 4 h。添加另外溴化鎂(0.81g, 4.5 mmol)並將混合物攪拌 18 h。添加飽和氯化銨水溶液溶液並收集所得白色沉澱及用乙醇洗滌以提供呈黏稠油之化合物 **XIII** (1.46 g, 85%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.56-7.62 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.39 (m, 4H), 4.24 (s, 3H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.01 (m, 3H). LC-MS: rt = 1.77 mins (UPLC), *m/z* = 488.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 J : (R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羥基-甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XIV)**

【0254】 將水(35 mL)加至化合物 **XIII** (53.6 g, 110 mmol)在二氯甲烷(700 mL)中之溶液並將反應混合物冷卻至0°C。添加DDQ (37.4 g, 165 mmol)並將反應混合物在0°C下攪拌2 h。將反應混合物用10%碳酸氫鈉溶液(1 L)和二氯甲烷(750 mL)稀釋並過濾。分離濾液並用二氯甲烷(3 x 750 mL)萃取水層。將合併的有機萃取物用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0-100%乙酸乙酯/己烷)將殘餘物純化以提供呈橙色油之化合物 **XIV** (38.1 g, 94%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.55-7.63 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.07-3.21 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.03 (m, 3H). LC-MS: rt = 1.20 mins (UPLC), *m/z* = 368.2 [M+H]<sup>+</sup>



**步驟 A：**(*R,E*)-3-(3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)丙基)-4-苯基-噁唑啉-2-酮(XV)

【0255】 根據方案 B 步驟 G 來製備化合物 XV，用(*R*)-4-苯基噁唑啉-2-酮代替(*S*)-4-苯基噁唑啉-2-酮，得到黃色固體(195 g，81%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-d) δ: 8.20-8.25 (d, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 6H), 5.60 (m, 1H), 4.67-4.81 (t, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.82 (s, 3H). LC-MS: rt *m/z* = 363.0 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(*R*)-3-((*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((4-甲氧基-苯基)氧基)甲基)-4-甲基苯基)丙基)-4-苯基噁唑啉-2-酮(XVI)

【0256】 根據方案 B 步驟 H 來製備化合物 XVI，用化合物 XV 代替化合物 XI，得到白色固體(104 g，59%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.50-7.60 (d, 1H), 7.38-7.42 (d, 1H), 7.10-7.22 (m, 10H), 6.80-6.90 (d, 2H), 5.35-5.42 (m, 1H), 4.84-4.97 (t, 1H), 4.62-4.72 (t, 1H), 4.38-4.40 (d, 4H), 4.25 (s, 3H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LC-MS: rt = 1.81 mins (UPLC), *m/z* = 605.2 [M+H]<sup>+</sup>

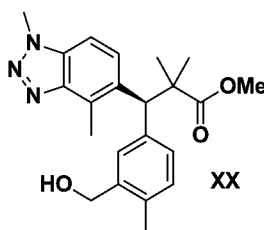
**步驟 C：**甲基(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((4-甲氧基-苯基)氧基)-甲基)-4-甲基苯基)丙基)-4-苯基噁唑啉-2-酮(XVII)

【0257】 根據方案 B 步驟 I 來製備化合物 XVII，用化合物 XVI 代替化合物 XII 並將乙醇替換為甲醇，得到白色固體(148 g，92%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.50-7.60 (d, 1H), 7.45-7.48 (d, 1H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.81-6.85 (d, 2H), 4.81-4.90 (t, 1H), 4.30-4.42 (d, 4H), 4.21 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.08-3.22 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LC-MS: rt = 1.66 mins (UPLC), *m/z* = 474.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 D：**(*S*)-甲基-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羥

### 甲基)-4-甲基苯基)-丙酸酯(XVIII)

【0258】 根據方案B步驟J來製備化合物XVIII，用化合物XVII代替化合物XIII，得到白色固體(5.2 g，67%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.46-7.61 (m, 2H), 7.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.01 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.85 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J=5.3 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.17 (dd, J=7.9, 2.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LC-MS: rt = 0.82 mins (UPLC), *m/z* = 354.2 [M+H]<sup>+</sup>



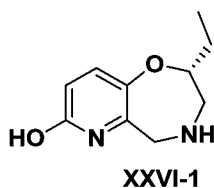
步驟 A：(S)- 甲基 -3-(1,4- 二 甲 基 -1*H*- 苯 并 [*d*][1,2,3] 三 唑 -5-基)-3-(3-(((4-甲氧基苯甲基)-氧基)-甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸酯(XIX)

【0259】 將 NaHMDS 在 THF 中之 1M 溶液(91 mL，91 mmol)一次性加至經以 N<sub>2</sub> 吹掃的化合物 XVIII (21.5 g，45.4 mmol)在 THF (175 mL)中之溶液。將反應混合物在 RT 下攪拌 25 min，對其一次性添加 MeI (1.35 mL，21.5 mmol)並將反應混合物攪拌 25 min。在減壓下濃縮反應混合物至稠油，對其添加 NaHMDS 在 THF 中之 1M 溶液 (363 mL，363 mmol)並將反應混合物在 RT 下攪拌 25 min，在冰浴中冷卻至 5℃，對其以緩慢的流一次性添加 MeI (28.4 mL，454 mmol)。移除冰浴，並將反應混合物攪拌 1 h。將反應混合物在冰浴中冷卻至 5℃，用飽和氯化銨淬滅，用 EtOAc (5x)萃取，將有機萃取物合併，用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(0-40%乙酸乙酯/己烷)將多個批料純化為一個批料以提供呈白色泡沫之化合物 XIX (13.4 g，59%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.55-7.64 (m, 2H), 7.11-7.24

(m, 4H), 7.03-7.09 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.34-4.46 (m, 4H), 4.25 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.20-1.36 (m, 6H). LC-MS:  $rt = 1.79$  mins (UPLC),  $m/z = 502.2$   $[M+H]^+$

**步驟 B：(S)-甲基-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羥甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸酯(XX)**

【0260】 將水(20 mL)加至化合物 **XIX** (26.4 g, 52.6 mmol)在二氯甲烷(400 mL)中之溶液並將反應混合物冷卻至 0°C。分兩等份添加 DDQ (17.9 g, 79 mmol)並將反應混合物在 0°C 下攪拌 1.5 h。將反應混合物倒入 10%碳酸氫鈉溶液之溶液(1 L)，過濾黑色固體，用水和 DCM 洗滌。分離合併的有機相，並用 DCM (3 x 750 mL)萃取水相。將有機萃取物合併，用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物與多個批料組合並藉由矽膠層析法(20-100%乙酸乙酯/己烷)純化以提供呈白色固體之化合物 **XX** (48.5 g, 57%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.55-7.68 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.98-7.13 (m, 2H), 4.99 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.42 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.21-1.36 (m, 6H). LC-MS:  $rt = 1.25$  mins (UPLC),  $m/z = 382.2$   $[M+H]^+$



**步驟 A：(R)-1-胺基丁-2-醇(XXII-1)**

【0261】 將氨在甲醇中的7M溶液(1L, 6.99 mol)加至含有(R)-乙基環氧乙烷(74.4 g, 1.03 mol)的2L圓底燒瓶中，將反應混合物冷卻至5°C，將氨氣鼓泡通過其中經30 min，然後將反應密封並攪拌48小時。將反應混合物再冷卻至5°C，將氨氣鼓泡通過其中經30 min，將反應密封並在RT下再攪拌72 h。在減壓下濃縮反應混合物，將所得油溶解在DCM中並蒸發(3x)並在真空中乾燥以提供呈透明油之**XXII-1** (101 g, 62%產

率，56%純)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 3.44-3.47 (tdd, J=8.0, 4.5, 3.6 Hz, 1H), 2.68-2.72 (dd, J=13.1, 3.5 Hz, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 2H), 0.97-1.00 (t, 3H).

**步驟 B：(R)-1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)丁-2-醇(XXIII-1)**

【0262】 將 6-氯-3-氟吡啶甲醛(10.5 g, 65.8 mmol)、接著是三乙醯氧基硼氫化鈉(34.9 g, 165 mmol)加至化合物 **XXII-1** (17.6 g, 197 mmol)在 THF (200 mL)中之溶液並將反應混合物在 RT 下攪拌 4 h。將反應混合物用 10%碳酸氫鈉溶液淬滅，用 EtOAc 萃取，將有機相用水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(0-70% 3 : 1 EtOAc-EtOH/己烷)將粗製材料純化以提供呈米色固體之化合物 **XXIII-1** (6.73 g, 44%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.81 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 3.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.72-3.91 (m, 2H), 3.29-3.51 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.16 (br. s., 1H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.23-1.35 (m, 1H), 0.85 (t, J=7.5 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.32 mins (UPLC),  $m/z$  = 233.1 / 235.1 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 C：(R)-三級丁基-7-氯-2-乙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮吡-4(5H)-甲酸酯(XXIV-1)**

【0263】 將三級丁醇鉀(4.87 g, 43.4 mmol)加至化合物 **XXIII-1** (6.73 g, 28.9 mmol)在 DMSO (55 mL)中之溶液並將反應混合物在 90 °C 下攪拌 3 h。將反應混合物冷卻至 RT，用 EtOAc (600 mL)稀釋，用水(3x)、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解在 DCM (200 mL)中，對其添加 TEA (6.05 mL, 43.4 mmol)、接著是 boc-酸酐(7.58 g, 34.7 mmol)並將反應混合物攪拌 5 h。將反應混合物用水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc/己烷)將粗製殘餘物純化以提供呈黃色固體之化合物 **XXIV-1** (4.71 g, 52%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.45 (d, J=8.4 Hz,

1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.39-4.74 (m, 2H), 3.90-4.15 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.21-1.42 (m, 9H), 1.01 (t, J=6.7 Hz, 3H). LC-MS: rt = 1.15 mins (UPLC),  $m/z$  = 313.1 / 315.1 [M+H]<sup>+</sup>

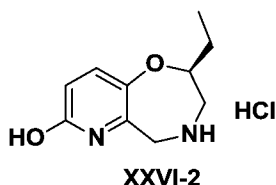
**步驟 D：2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸(*R*)-三級丁酯(XXV-1)**

【0264】 將 Pd(dba)<sub>2</sub> (0.612 g, 1.064 mmol)、5-(二-三級丁基磷烷基(phosphanyl))-1',3',5'-三苯基-1*H*-1,4'-聯吡啶(Bippyphos) (1.078 g, 2.128 mmol)、和氫氧化鉀單水合物(13.40 g, 80 mmol)加至用 N<sub>2</sub> 吹掃的化合物 **XXIV-1** (8.32 g, 26.6 mmol)在二噁烷(120 mL)中之溶液，並將反應混合物在 100°C 下攪拌 5 h。將反應混合物冷卻至 RT 並在減壓下濃縮。加水(20 mL)並使用 5N HCl 將水相之 pH 調整至~pH 7，用 EtOAc (2 x 300 mL)萃取水相，合併萃取物，用硫酸鈉乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。將粗製殘餘物溶解在 DCM 中並藉由矽膠層析法(0-60% 3 : 1 EtOAc-EtOH/庚烷)純化以提供呈米色固體之化合物 **XXV-1** (5.5 g, 70%產率)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ: 7.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.28-4.69 (m, 2H), 3.83-4.00 (m, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 1.55-1.72 (m, 2H), 1.44 (br. s., 9H), 1.10 (t, J=7.4 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.76 mins (UPLC),  $m/z$  = 295.1 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 E：(*R*)-2-乙基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-7-醇二鹽酸鹽 ((*R*)-2-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazep-7-ol dihydrochloride)(XXVI-1)**

【0265】 將 4N HCl 在二噁烷中之溶液(75 mL, 2.46 mol)加至化合物 **XXV-1** (5.50 g, 18.7 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之溶液並將反應混合物在 RT 下攪拌 5 h。在減壓下蒸發反應混合物，將固體以二乙醚溶提，過濾，用二乙醚洗滌和並在真空下用氮氣流乾燥以提供呈白色固體之化合物 **XXVI-1** (4.79 g, 91%產率)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ: 7.93 (d,

$J=9.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 4.49-4.68 (m, 2H), 4.12-4.24 (m, 1H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.51 (dd,  $J=13.7, 10.4$  Hz, 1H), 1.69-1.91 (m, 2H), 1.17 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H). LC-MS: rt 0.24 mins (UPLC),  $m/z = 177.0$   $[M-H_2O]^+$



#### 步驟 A：(S)-1-胺基丁-2-醇(XXII-2)

【0266】 根據方案E步驟A來製備化合物XXII-2，用(S)-乙基環氧乙烷代替(R)-乙基環氧乙烷，得到透明油(28.9 g，71%產率，75%純)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 3.46 (tdd,  $J=8.0, 4.6, 3.7$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J=12.9, 3.5$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J=13.1, 8.0$  Hz, 1H), 1.35-1.60 (m, 2H), 0.93-1.06 (m, 3H)。

#### 步驟 B：(S)-1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)丁-2-醇(XXIII-2)

【0267】 根據方案E步驟B來製備化合物XXIII-2，用化合物XXII-2代替化合物XXII-1，得到透明油(7.4 g，48%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.81 (t,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J=8.6, 3.3$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 3.74-3.88 (m, 2H), 3.42 (td,  $J=7.5, 4.3$  Hz, 1H), 2.54-2.55 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.16 (br. s., 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.23-1.35 (m, 1H), 0.85 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.37 mins (UPLC),  $m/z = 233.2$   $[M+H]^+$

#### 步驟 C：7-氯-2-乙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸(S)-三級丁酯(XXIV-2)

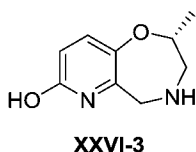
【0268】 根據方案 E 步驟 C 來製備化合物 XXIV-2，用化合物XXIII-2代替化合物XXIII-1，得到透明油(5.2 g，53%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.45 (d,  $J=8.62$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=8.36$  Hz, 1H), 4.44-4.69 (m, 2H), 3.93-4.11 (m, 1H), 3.51-3.75 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.15-1.45 (m, 9H), 1.02 (t,  $J=6.72$  Hz, 3H). LC-MS: rt = 1.24 mins (UPLC),  $m/z = 257.2 / 259.2$   $[M+H]^+$

步驟 D：2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸(*S*)-三級丁酯(XXV-2)

【0269】 根據方案E步驟D來製備化合物XXV-2，用化合物XXIV-2代替化合物XXIV-1，得到透明油(0.80 g，34%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.12 (br. s., 1H), 7.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.27-4.39 (m, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.29-3.47 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.36 (d, *J*=17.5 Hz, 9H), 1.00 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.77 mins (UPLC), *m/z* = 295.3 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 E：(*S*)-2-乙基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-7-醇二鹽酸鹽(XXVI-2)

【0270】 根據方案E步驟E來製備化合物XXVI-2，用化合物XXV-2代替化合物XXV-1，得到透明油(0.63 g，82%產率)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ: 7.99 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.54-4.72 (m, 2H), 4.22 (tdd, *J*=8.3, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*=13.7, 2.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*=13.8, 10.5 Hz, 1H), 1.69-1.92 (m, 2H), 1.17 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.29 mins (UPLC), *m/z* = 195.3 [M+H]<sup>+</sup>



步驟 A：(*R*)-1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)丙-2-醇(XXIII-3)

【0271】 根據方案E步驟B來製備化合物XXIII-3，用(*R*)-1-胺基丙-2-醇代替化合物XXII-2，得到橙色油(36.0 g，>100 %產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.82 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.83 (dd, *J*=5.7, 1.9 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J*=11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=6.3 Hz, 3H). LC-MS: *rt* *m/z* = 219.1 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：(*R*)-三級丁基-7-氯-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋

**-4(5*H*)-甲酸酯(XXIV-3)**

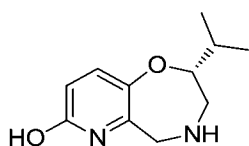
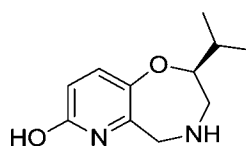
【0272】 根據方案 E 步驟 C 來製備化合物 **XXIV-3**，用化合物 **XXIII-3** 代替化合物 **XXIII-1**，得到透明油(9.5 g，23%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.38-7.45 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 4.43-4.69 (m, 2H), 4.20-4.42 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 2H), 1.15-1.46 (m, 12H). LC-MS: *rt* = 1.05 mins (UPLC), *m/z* = 299.0 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 C：**(*R*)-三級丁基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-甲酸酯(XXV-3)**

【0273】 根據方案 E 步驟 D 來製備化合物 **XXV-3**，用化合物 **XXIV-3** 代替化合物 **XXIV-1**，得到橙色固體(6.8 g，73%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (br. s., 1H), 7.21 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 1H), 3.89-4.08 (m, 1H), 3.70 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 1.36 (d, *J*=15.7 Hz, 9H), 1.21 (br. s., 3H). LC-MS: *rt* = 0.65 mins (UPLC), *m/z* = 281.1 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 D：**(*R*)-2-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-7-醇二鹽酸鹽(XXVI-3)**

【0274】 根據方案 E 步驟 E 來製備化合物 **XXVI-3**，用化合物 **XXV-3** 代替化合物 **XXV-1**，得到米色固體(6.2 g，96%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.44 (br. s., 2H), 7.47 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.18 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=6.3 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.15 mins (UPLC), *m/z* = 181.1 [M+H]<sup>+</sup>

**XXVI-4-a****XXVI-4-b**

步驟 A：**1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-甲基丁-2-醇(XXIII-4)**

【0275】 根據方案E步驟B來製備化合物**XXIII-4**，用1-胺基-3-甲

第 107 頁，共 164 頁(發明說明書)

基丁-2-醇代替化合物**XXII-1**，得到灰白色固體(14.4 g，88%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.81 (t, *J*=8.87 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=3.30, 8.62 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=5.07 Hz, 1H), 3.74-3.88 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 1H), 2.57 (dd, *J*=3.55, 11.66 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J*=8.24, 11.53 Hz, 1H), 2.17 (br. s., 1H), 1.52-1.63 (m, 1H), 0.83 (dd, *J*=3.68, 6.72 Hz, 6H). LC-MS: *rt* = 0.41 mins (UPLC), *m/z* = 247.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：三級丁基-7-氯-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸酯(XXIV-4)**

【0276】根據方案E步驟C來製備化合物**XXIV-4**，用化合物**XXIII-4**代替化合物**XXIII-1**，得到透明油(22.1 g，84%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.43 (d, *J*=8.36 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.36 Hz, 1H), 4.60-4.72 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 3.58-3.85 (m, 3H), 1.88 (qd, *J*=6.59, 13.18 Hz, 1H), 1.18-1.42 (m, 9H), 1.01 (dd, *J*=6.59, 18.00 Hz, 6H). LC-MS: *rt* = 1.25 mins (UPLC), *m/z* = 271.1 [(M-tBu)+H]<sup>+</sup>。將化合物**XXIII-4**溶解在EtOH (70 mL)中並藉由SCF手性純化(Chiralpak IG，30x250mm，5μ)用20% EtOH溶析來分離鏡像異構物，得到呈黃色油之化合物**XXIV-4-a** (10.3 g，46%) 和呈黃色油之化合物**XXIV-4-b** (10.3 g，46%)。

**(*R*)-三級丁基-7-氯-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸酯(XXIV-4-a)**

【0277】<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.44 (d, *J*=8.62 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.36 Hz, 1H), 4.60-4.72 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 3.57-3.85 (m, 3H), 1.88 (qd, *J*=6.59, 13.18 Hz, 1H), 1.17-1.43 (m, 9H), 1.01 (dd, *J*=6.84, 18.00 Hz, 6H). LC-MS: *rt* = 1.25 mins (UPLC), *m/z* = 271.1 [(M-tBu)+H]<sup>+</sup>

**(*S*)-三級丁基-7-氯-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸酯(XXIV-4-b)**

【0278】<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.44 (d, *J*=8.36 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.36

Hz, 1H), 4.61-4.72 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.36 (t,  $J=5.07$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J=5.83$ , 11.15 Hz, 1H), 3.57-3.74 (m, 2H), 3.45 (dq,  $J=5.20$ , 6.97 Hz, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.18-1.42 (m, 9H), 0.94-1.10 (m, 6H). LC-MS: rt = 1.25 mins (UPLC),  $m/z$  = 271.1 [(M-tBu)+H]<sup>+</sup>

**步驟 C : (R)-三級丁基-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸酯(XXV-4-a)**

【0279】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXV-4-a**，用化合物**XXIV-4-a**代替化合物**XXIV-1**，得到白色固體(4.4 g, 46%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.86-11.34 (m, 1H), 7.22 (d,  $J=9.12$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J=9.12$  Hz, 1H), 4.43-4.61 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 1H), 3.69-3.90 (m, 1H), 3.39 (br. s., 2H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.26-1.42 (m, 9H), 0.92-1.05 (m, 6H). LC-MS: rt = 0.86 mins (UPLC),  $m/z$  = 309.2 [M+H]<sup>+</sup>

**(S)-三級丁基-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸酯(XXV-4-b)**

【0280】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXV-4-b**，用化合物**XXIV-4-b**代替化合物**XXIV-1**，得到米色固體(2.9 g, 72%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.06 (br. s., 1H), 7.22 (d,  $J=9.29$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J=9.03$  Hz, 1H), 4.43-4.62 (m, 1H), 4.20-4.36 (m, 1H), 3.70-3.91 (m, 1H), 3.34-3.54 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 1H), 1.35 (d,  $J=18.57$  Hz, 9H), 0.90-1.10 (m, 6H). LC-MS: rt = 0.87 mins (UPLC),  $m/z$  = 309.3 [M+H]<sup>+</sup>

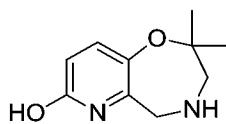
**步驟 D : (R)-2-異丙基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氮氮呋-7-醇二鹽酸鹽(XXVI-4-a)**

【0281】 根據方案E步驟E來製備化合物**XXVI-4-a**，用化合物**XXV-4-a**代替化合物**XXV-1**，得到白色固體(1.0 g, 94%產率)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$ : 7.79 (d,  $J=9.38$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J=9.38$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J=7.60$  Hz, 2H), 3.99 (ddd,  $J=2.53$ , 5.39, 8.05 Hz, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J=10.77$ ,

13.56 Hz, 1H), 2.03 (d,  $J=5.58$  Hz, 1H), 1.13 (t,  $J=6.59$  Hz, 6H). LC-MS:  $rt = 0.35$  mins (UPLC),  $m/z = 209.3$   $[M+H]^+$

(S)-2-異丙基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-7-醇，二鹽酸鹽 (XXVI-4-b)

【0282】 根據方案E步驟E來製備化合物XXVI-4-b，用化合物XXV-4-b代替化合物XXV-1，得到白色固體(2.4 g，86%產率)。 $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 7.89 (d,  $J=9.12$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J=9.38$  Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.07 (ddd,  $J=2.03, 5.32, 10.65$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J=2.15, 13.56$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J=10.77, 13.56$  Hz, 1H), 1.95-2.14 (m, 1H), 1.03-1.23 (m, 6H). LC-MS:  $rt = 0.36$  mins (UPLC),  $m/z = 209.0$   $[M+H]^+$



XXVI-5

步驟 A：1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-甲基丙-2-醇(XXIII-5)

【0283】 根據方案E步驟B來製備化合物XXIII-5，用1-胺基-2-甲基丙-2-醇代替化合物XXII-1，得到灰白色固體(38.2 g，85%產率)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.34-7.39 (t, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.34 (s, 6H). LC-MS:  $rt = 0.83$  mins (UPLC),  $m/z = 233.2$   $[M+H]^+$

步驟 B：三級丁基-7-氯-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸酯(XXIV-5)

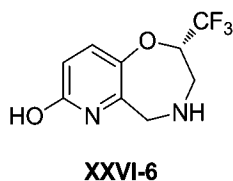
【0284】 根據方案E步驟C來製備化合物XXIV-5，用化合物XXIII-5代替化合物XXIII-1，得到黃色固體(3.0 g，65%產率)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.13-7.23 (m, 2H), 4.58-4.63 (d, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (s, 6H). LC-MS:  $rt = 1.13$  mins (UPLC),  $m/z = 313.0$   $[M+H]^+$

步驟 C：三級丁基-7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸酯(XXV-5)

【0285】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXV-5**，用化合物**XXIV-5**代替化合物**XXIV-1**，得到淺黃色固體(2.5 g, 53%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.57-7.18 (d, 1H), 6.24-6.27 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.13 (s, 6H). LC-MS: rt = 0.82 mins (UPLC), *m/z* = 295.2 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 D：2,2-二甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氮氮呋-7-醇，二鹽酸鹽(**XXVI-5**)

【0286】 根據方案E步驟E來製備化合物**XXVI-5**，用化合物**XXV-5**代替化合物**XXV-1**，得到白色固體(9.4 g, 93%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.19 (s, 2H), 10.26 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.30 (s, 6H). LC-MS: rt = 0.62 mins (UPLC), *m/z* = 195.0 [M+H]<sup>+</sup>



步驟 A：(S)-3-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(**XXIII-6**)

【0287】 根據方案E步驟B來製備化合物**XXIII-6**，用(S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇代替化合物**XXII-1**，得到白色固體(5.5 g, 87%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.82 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.6, 3.3 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.02-4.14 (m, 1H), 3.81-3.94 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.35 (br. s., 1H). LC-MS: rt = 0.36 mins (UPLC), *m/z* = 273.1 / 275.1 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：(S)-三級丁基-7-氯-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氮氮呋-4(5*H*)-甲酸酯(**XXIV-6**)

【0288】 根據方案E步驟C來製備化合物**XXIV-6**，用化合物**XXIII-6**代替化合物**XXIII-1**，得到黃色固體(2.7 g, 38%產率)。<sup>1</sup>H NMR

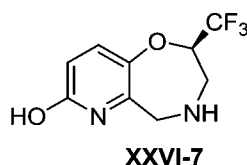
(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.58 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 4.52-4.65 (m, 1H), 3.85-4.04 (m, 2H), 1.11-1.49 (m, 9H).  
LC-MS:  $rt = 1.20$  mins (UPLC),  $m/z = 353.2 / 355.2$   $[M+H]^+$

步驟 C: (S)-三級丁基-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸酯(XXV-6)

【0289】 根據方案E步驟D來製備化合物XXV-6，用化合物XXIV-6代替化合物XXIV-1，得到灰白色固體(0.54 g，30%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.27 (br. s., 1H), 7.31 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 4.53-4.75 (m, 2H), 4.36-4.47 (m, 1H), 3.98 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J=19.8$  Hz, 9H). LC-MS:  $rt = 0.85$  mins (UPLC),  $m/z = 335.3$   $[M+H]^+$

步驟 D: (S)-2-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-7-醇，二鹽酸鹽(XXVI-6)

【0290】 根據方案E步驟E來製備化合物XXVI-6，用化合物XXV-6代替化合物XXV-1，得到米色固體(0.33 g，66%產率)。 $^1H$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 7.56 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 3.99 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.76 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 3.73 (s, 1H). LC-MS:  $rt = 0.30$  mins (UPLC),  $m/z = 235.2$   $[M+H]^+$



步驟 A: (R)-3-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(XXIII-7)

【0291】 根據方案E步驟B來製備化合物XXIII-7，用(R)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇代替化合物XXII-1，得到無色固體(16.6 g，97%產率)

率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.69-7.77 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 6.29 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.07 (td, J=11.3, 3.3 Hz, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.34 (d, J=1.7 Hz, 1H). LC-MS: rt = 0.41 mins (UPLC), *m/z* = 319.0 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B : (R)-三級丁基-7-溴-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸酯(XXIV-7)**

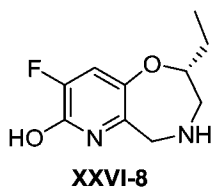
【0292】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXIV-7**，用化合物**XXIII-7**代替化合物**XXIII-1**，得到黃色油(3.79 g，18%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.51-7.56 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.59 (br. s., 1H), 3.92 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.33 (d, J=2.0 Hz, 1H), 1.15-1.48 (m, 9H). LC-MS: rt = 1.22 mins (UPLC), *m/z* = 342.9 [M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>

**步驟 C : (R)-三級丁基-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸酯(XXV-7)**

【0293】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXV-7**，用化合物**XXIV-7**代替化合物**XXIV-1**，得到米色固體(2.66 g，83%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.81-11.85 (m, 1H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.52-4.75 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 1H), 3.98 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 1H), 1.36 (d, J=18.3 Hz, 9H). LC-MS: rt = 0.84 mins (UPLC), *m/z* = 335.1 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 D : (R)-2-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-7-醇，二鹽酸鹽(XXVI-7)**

【0294】 根據方案 E 步驟 E 來製備化合物 **XXVI-7**，用化合物 **XXV-7** 代替化合物 **XXV-1**，得到米色固體(2.24 g，92%產率)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 7.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.82 (ddd, J=10.9, 6.2, 2.2 Hz, 1H), 4.39-4.67 (m, 2H), 3.97 (dd, J=13.6, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=13.7, 11.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H). LC-MS: rt = 0.31 mins (UPLC), *m/z* = 235.1 [M+H]<sup>+</sup>



**步驟 A：**(*R*)-1-(((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)胺基)丁-2-醇(**XXIII-8**)

【0295】 根據方案E步驟B來製備化合物**XXIII-8**，用6-氯-3,5-二氟吡啶甲醛代替6-氯-3-氟吡啶甲醛，得到黃色固體(2.3 g，31%產率)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.31-7.35 (t, 1H), 4.15 (br. s., 2H), 3.97-4.01 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 2.80-2.84 (dd, 1H), 2.55-2.66 (dd, 1H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.26-1.28 (t, 3H). LC-MS:  $\text{rt} = 0.78$  mins (UPLC),  $m/z = 251.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**步驟 B：**(*R*)-7-氯-2-乙基-8-氟-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(**XXIV-8**)

【0296】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXIV-8**，用化合物**XXIII-8**代替化合物**XXIII-1**，得到棕色油(1.43 g，62%產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.15-7.18 (d, 1H), 4.73-4.78 (m, 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 1H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.08-1.13 (t, 3H). LC-MS:  $\text{rt} = 1.95$  mins (UPLC),  $m/z = 275.1$   $[\text{M}-^1\text{Bu}]^+$

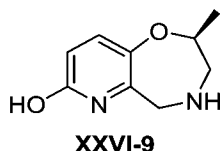
**步驟 C：**(*R*)-2-乙基-8-氟-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(**XXV-8**)

【0297】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXV-8**，用化合物**XXIV-8**代替化合物**XXIV-1**，得到白色固體(1.1 g，90%產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.14-7.16 (d, 1H), 4.75-4.79 (d, 1H), 4.25-4.33 (dd, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.07-1.11 (t, 3H). LC-MS:  $\text{rt} = 1.24$  mins (UPLC),  $m/z = 313.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**步驟 D：**(*R*)-2-乙基-8-氟-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-7-醇，二鹽酸鹽(**XXVI-8**)

【0298】 根據方案E步驟E來製備化合物**XXVI-8**，用化合物**XXV-8**代替化合物**XXV-1**，得到白色固體(0.70 g，96%產率)。 $^1\text{H}$  NMR

(甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 7.36 - 7.38 (m, 1H), 4.40 - 4.44 (m, 1H), 4.27 - 4.30 (m, 1H), 3.91 - 3.96 (m, 1H), 3.60 - 3.63 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 1.69 - 1.76 (m, 2H), 1.11 - 1.16 (m, 3H). LC-MS:  $rt = 0.58$  mins (UPLC),  $m/z = 213.1$   $[M+H]^+$



**步驟A：(S)-1-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)丙-2-醇(XXIII-9)**

【0299】 根據方案E步驟B來製備化合物**XXIII-9**，用6-溴-3-氟吡啶甲醛代替6-氯-3-氟吡啶甲醛和用(S)-1-胺基丙-2-醇代替**XXII-1**，得到無色固體(22.6 g，70%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.68-7.74 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 4.49 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J=3.7$  Hz, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 3H), 1.03 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.31$  mins (UPLC),  $m/z = 263.1 / 265.1$   $[M+H]^+$

**步驟B：(S)-7-溴-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(XXIV-9)**

【0300】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXIV-9**，用化合物**XXIII-9**代替化合物**XXIII-1**，得到黃色油(1.3 g，4%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.45 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.19-4.43 (m, 1H), 3.51-3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 1.21-1.41 (m, 12H). LC-MS:  $rt = 1.09$  mins (UPLC),  $m/z = 345.1$   $[M+H]^+$ ；

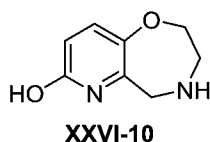
**步驟C：(S)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(XXV-9)**

【0301】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXV-9**，用化合物**XXIV-9**代替化合物**XXIV-1**，得到米色固體(0.64 g，60%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.19 (br. s., 1H), 7.21 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 4.42-4.55 (m, 1H), 4.24-4.41 (m, 1H), 3.88-4.09 (m, 1H), 3.69 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H),

3.40 (d,  $J=10.5$  Hz, 1H), 1.35 (d,  $J=15.9$  Hz, 9H), 1.20 (br. s., 3H). LC-MS:  $rt = 0.67$  mins (UPLC),  $m/z = 281.2$   $[M+H]^+$

步驟 D：(S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-7-醇，鹽酸鹽(XXVI-9)

【0302】 根據方案 E 步驟 E 來製備化合物 **XXVI-9**，用化合物 **XXV-9** 代替化合物 **XXV-1**，得到米色固體(0.45 g，92%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.94 (br. s., 1H), 9.59 (br. s., 1H), 7.36 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J=14.4, 9.0$  Hz, 1H), 4.04-4.18 (m, 2H), 3.52 (br. s., 1H), 3.13-3.27 (m, 1H), 1.33 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.21$  mins (UPLC),  $m/z = 181.0$   $[M+H]^+$



步驟A：1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)乙-2-醇(XXIII-10)

【0303】 根據方案E步驟B來製備化合物**XXIII-10**，用2-胺基丙-1-醇代替**XXII-1**，得到黃色固體(3.37 g，52%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.81 (t,  $J=8.74$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J=3.30, 8.62$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J=5.07$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J=2.03$  Hz, 2H), 3.46 (q,  $J=5.32$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J=5.70$  Hz, 2H), 2.19 (br. s., 1H). LC-MS:  $rt = 0.17$  mins (UPLC),  $m/z = 205.3$   $[M+H]^+$

步驟B：7-氯-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(XXIV-10)

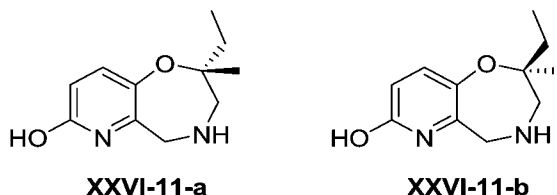
【0304】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXIV-10**，用化合物 **XXIII-10**代替化合物**XXIII-1**，得到淺黃色固體(2.09 g，43%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.43 (d,  $J=8.62$  Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 4.63 (d,  $J=19.77$  Hz, 2H), 4.25 (br. s., 2H), 3.74 (br. s., 2H), 1.13-1.48 (m, 9H). LC-MS:  $rt = 0.97$  mins (UPLC),  $m/z = 229.2$  ((M-tBu)+)。

**步驟C：7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸三級丁酯 (XXV-10)**

【0305】 根據方案E步驟D來製備化合物 **XXV-10**，用化合物 **XXIV-10** 代替化合物 **XXIV-1**，得到米色固體(1.16 g，63%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (br. s., 1H), 7.22 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.43 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 2H), 3.66 (br. s., 2H), 1.35 (d, *J*=15.4 Hz, 9H). LC-MS: *rt* = 0.58 mins (UPLC), *m/z* = 267.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟D：2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-7-醇，二鹽酸鹽 (XXVI-10)**

【0306】 根據方案 E 步驟 E 來製備化合物 **XXVI-10**，用化合物 **XXV-10** 代替化合物 **XXV-1**，得到白色固體(1.03 g，96%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 6.96 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 3.99-4.19 (m, 5H), 3.55 (dt, *J*=4.5, 2.4 Hz, 2H), 2.90 (dt, *J*=4.5, 2.4 Hz, 2H). LC-MS: *rt* = 0.09 mins (UPLC), *m/z* = 167.2 [M+H]<sup>+</sup>



**步驟A：1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-甲基丁-2-醇(XXIII-11)**

【0307】 根據方案E步驟B來製備化合物 **XXIII-11**，用1-胺基-2-甲基丁-2-醇代替化合物 **XXII-1**，得到棕色油(12 g，83%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.37-7.42 (t, 1H), 7.24-7.27 (dd, 1H), 5.20 (br. S, 2H), 4.03-4.03 (d, 2H), 2.57-2.76 (q, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.85-0.98 (t, 3H). LC-MS: *rt* = 0.72 mins (UPLC), *m/z* = 247.0 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟B：7-氯-2-乙基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(XXIV-11)**

【0308】 根據方案E步驟C來製備化合物**XXIV-11**，用化合物**XXIII-11**代替化合物**XXIII-1**，得到棕色油(8.0 g，66%產率)。化合物**XXIV-11**照原樣使用於步驟C中。

步驟 C：2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(**XXV-11**)

【0309】 根據方案E步驟D來製備化合物**XXV-11**，用化合物**XXIV-11**代替化合物**XXIV-1**，得到黃色固體(0.64 g，26%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.18-7.24 (m, 1H), 6.39-6.43 (m, 1H), 4.59-4.63 (d, 1H), 4.36-4.40 (d, 1H), 3.64-3.83 (dd, 1H), 3.43-3.48 (d, 1H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.09-1.11 (d, 3H), 0.99-1.02 (t, 3H). LC-MS: rt = 0.92 mins (UPLC), *m/z* = 309.1 [M+H]<sup>+</sup>。將化合物**XXIV-11**溶解在MeOH中，並藉由手性HPLC (Lux 5μ 纖維素-3，AXIA)用己烷-MeOH梯度溶析來分離鏡像異構物，得到呈黃色固體之化合物**XXIV-11-a** (0.27 g，42%)和呈黃色固體之化合物**XXIV-11-b** (0.265 g，41%)。

(*R*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(**XXIV-11-a**)

【0310】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.18-7.25 (m, 1H), 6.40-6.44 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 4.35-4.39 (d, 1H), 3.64-3.84 (dd, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.09-1.11 (m, 3H), 0.90-1.05 (t, 3H). LC-MS: rt = 0.98 mins (UPLC), *m/z* = 253.2 [(M-tBu)+H]<sup>+</sup>

(*S*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-甲酸三級丁酯(**XXIV-11-b**)

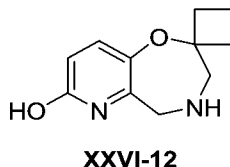
【0311】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.22-7.27 (m, 1H), 6.47-6.49 (d, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 3.65-3.85 (dd, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.10-1.11 (m, 3H), 0.99-1.03 (t, 3H). LC-MS: rt = 0.98 mins (UPLC), *m/z* = 253.2 [(M-tBu)+H]

**步驟 D：(R)-2-乙基-2-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-7-醇，二鹽酸鹽(XXVI-11-a)**

【0312】 根據方案E步驟E來製備化合物**XXVI-11-a**，用化合物**XXV-11-a**代替化合物**XXV-1**，得到白色固體(0.173 g，81%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.54 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.60 - 1.85 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.04 - 1.19 (m, 3H). LC-MS: rt = 0.54 mins (UPLC), *m/z* = 209.1 [M+H]<sup>+</sup>

**(S)-2-乙基-2-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-7-醇，二鹽酸鹽(XXVI-11-b)**

【0313】 根據方案E步驟E來製備化合物**XXVI-11-b**，用化合物**XXV-11-b**代替化合物**XXV-1**，得到白色固體(0.179 g，81%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.58 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.68 - 1.87 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.04 - 1.08 (m, 3H). LC-MS: rt = 0.54 mins (UPLC), *m/z* = 209.1 [M+H]<sup>+</sup>



**步驟A：1-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(XXX)**

【0314】 將6-溴-3-氟吡啶甲醛(11.7 g，57.6 mmol)，接著是乙酸(3.30 mL，57.6 mmol)加至(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(10.6 g，63.4 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之溶液，將反應混合物在冰浴中冷卻，對其添加三乙醯氧基硼氫化鈉(18.3 g，86 mmol)。移除冰浴，並將反應混合物在RT下攪拌2 h。將反應混合物小心地用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>淬滅直到達到Ph 7，分離各層，用DCM萃取水相，合併有機物，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，及在減壓下蒸發溶劑。藉由急速管柱層析法(100%己烷至50% EtOAc)將粗製固體純化，得到呈淺黃色油之化合物**XXX** (12.6 g，62%)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.63-7.69 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J=8.2, 2.3$  Hz, 1H), 3.71-3.78 (m, 9H), 3.62 (s, 2H), 2.39 (br. s., 1H). LC-MS:  $rt = 0.59$  mins (UPLC),  $m/z = 355.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**步驟B：1-((((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-甲基)環丁-1-醇(XXXI-1)**

【0315】將1-氧雜螺[2.3]己烷(0.66 g, 7.84 mmol)加至化合物XXX (1.99 g, 5.60 mmol)在甲醇(9 mL)中之溶液並將反應混合物在60℃下攪拌3 h。在減壓下蒸發溶劑並將殘餘物在高真空下乾燥過夜以提供呈淺黃色油之化合物XXXI-1 (2.3 g, 93%)。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.58-7.68 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.46-6.49 (m, 1H), 6.45 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.78 (d,  $J=1.2$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.73-1.90 (m, 4H), 1.42-1.57 (m, 1H), 1.08 (dt,  $J=10.6, 8.9$  Hz, 1H). LC-MS:  $rt = 0.78$  mins (UPLC),  $m/z = 441.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**步驟C：7'-溴-4'-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4',5'-二氫-3'H-螺[環丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮呋](XXXII-1)**

【0316】將60%氫化鈉(0.314 g, 7.85 mmol)一次性加至冷卻至0℃的化合物XXXI-1 (2.30 g, 5.24 mmol)在 $N,N$ -二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液，移除冰浴，並將反應混合物在RT下攪拌24h。將反應混合物用 $\text{H}_2\text{O}$ 淬滅，用EtOAc (2x)萃取，將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。藉由急速管柱層析法(100%己烷至100% EtOAc)將粗製殘餘物純化以提供呈黃色油之化合物XXXII-1 (1.61 g, 73%)。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.35-7.50 (m, 2H), 7.23 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J=4.6$  Hz, 6H), 3.67 (s, 4H), 2.91 (s, 2H), 1.88-2.03 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.51 (dt,  $J=10.9, 8.7$  Hz, 1H). LC-MS:  $rt = 0.72$  mins (UPLC),  $m/z = 421.3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

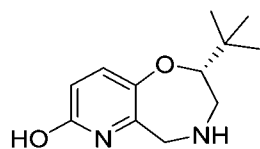
**步驟D：4'-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4',5'-二氫-3'H-螺[環丁烷-1,2'-吡啶**

并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡]-7'-醇(XXXIII-1)

【0317】 將Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.176 g , 0.192 mmol)和<sup>t</sup>BuXPhos (0.326 g , 0.768 mmol)、接著是化合物XXXII-1 (1.610 g , 3.84 mmol)在二噁烷 (15 mL)中之溶液和在水(15 mL)中之KOH(0.646 g , 11.52 mmol)加至用N<sub>2</sub>吹掃之100 mL燒瓶，並將反應混合物在N<sub>2</sub>下於100°C加熱18 h。將反應混合物冷卻至RT，在減壓下濃縮，用H<sub>2</sub>O稀釋和用1N HCl將水相之pH調整至~6。用EtOAc (3x)萃取水相，將合併的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。藉由急速管柱層析法(100%己烷至100% 3 : 1 EtOAc-EtOH/庚烷)將粗製殘餘物純化以提供呈棕褐色固體之化合物XXXIII-1 (311.7 mg , 23%)。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.06 (br. s., 1H), 7.15-7.29 (m, 2H), 6.46-6.61 (m, 2H), 6.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J=2.7 Hz, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.84-1.99 (m, 4H), 1.72-1.84 (m, 1H), 1.40-1.56 (m, 1H). LC-MS: rt = 0.55 mins (UPLC), *m/z* = 357.2 [M+H]<sup>+</sup>

步驟E：4',5'-二氫-3'-H-螺[環丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡]-7'-醇，二鹽酸鹽(XXVI-12)

【0318】 將三氟乙酸(3 mL)加至化合物XXXIII-1 (300 mg , 0.842 mmol)並將反應混合物在80°C下加熱2 h。將反應混合物冷卻至RT並在減壓下濃縮和與CHCl<sub>3</sub> (2X)共沸。將粗製紫色固體分溶在EtOAc和6N HCl之間，將懸浮液過濾，用H<sub>2</sub>O和EtOAc洗滌，分離各層，和水相在減壓下蒸發。將紫色固體溶解在MeOH中，在減壓下蒸發2X，將固體溶解在最低量的MeOH中，對其添加二乙醚，在減壓下蒸發溶劑並在高真空下乾燥泡沫以提供呈紫色固體之化合物XXVI-12 (237 mg , 101%)。 <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 7.86 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H). LC-MS: rt = 0.30 mins (UPLC), *m/z* = 207.2 [M+H]<sup>+</sup>



XXVI-13

步驟A：*(R)*-1-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-3,3-二甲基丁-2-醇(XXXI-2)

【0319】根據方案G步驟B來製備化合物XXXI-2，用*(R)*-2-(三級丁基)環氧乙烷代替化合物1-氧雜螺[2.3]己烷，得到呈白色固體之化合物XXXI-2 (13.4 g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.58-7.70 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.72 (d, J=13.2 Hz, 6H), 3.52-3.69 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.60 (dd, J=12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, J=12.8, 9.9 Hz, 1H), 0.75 (s, 9H). LC-MS: rt = 0.78 mins (UPLC), *m/z* = 457.3 [M+H]<sup>+</sup>

步驟B：*(R)*-7-溴-2-(三級丁基)-4-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼(XXXII-2)

【0320】根據方案G步驟C來製備化合物XXXII-2，用化合物XXXI-2代替化合物XXXI-1，得到呈黃色油之化合物XXXII-2 (4.69 g, 22%)，其被25%的化合物XXXI-2污染。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.58-7.69 (m, 1H), 7.31-7.47 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.47-6.51 (m, 1H), 6.45 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.75 (d, J=5.4 Hz, 7H), 3.71 (s, 2H), 3.63 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.05 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=13.7, 10.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=12.7, 2.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=12.8, 9.9 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.75 (s, 4H). LC-MS: rt = 0.84 mins (UPLC), *m/z* = 437.3 [M+H]<sup>+</sup>

步驟C：*(R)*-2-(三級丁基)-4-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-7-醇(XXXIII-2)

【0321】根據方案G步驟D來製備化合物XXXIII-2，用化合物

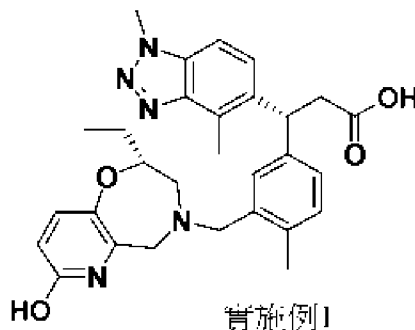
**XXXII-2** 代替化合物 **XXXII-1**，得到呈黃色固體之化合物 **XXXIII-2** (1.78 g，45%)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 7.43 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.50-6.58 (m, 2H), 6.41 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.69 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=10.1, 1.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14.1, 10.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H). LC-MS: rt = 0.66 mins (UPLC), *m/z* = 377.3 [M+H]<sup>+</sup>

步驟D：**(R)-2-(三級丁基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-7-醇 (XXVI-13)**

【0322】根據方案G步驟E來製備化合物 **XXVI-13**，用化合物 **XXXIII-2** 代替化合物 **XXXIII-1**，得到呈淺粉紅色泡沫之化合物 **XXVI-13** (1.20 g，92%)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 7.83 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.96 (dd, J=11.0, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=13.4, 2.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=13.4, 11.0 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H). LC-MS: rt = 0.43 mins (UPLC), *m/z* = 223.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 實施例

實施例 1：**(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸**



步驟 A：**(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基**

**苯基)丙酸乙酯(XXVIII-1)**

【0323】 將亞硫醯氯(1.05 mL, 14.3 mmol)加至化合物**XIV** (2.64 g, 7.18 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之溶液並將反應混合物在RT下攪拌4 h。在減壓下蒸發溶劑並使用氯仿共沸(3x)。將殘餘物溶解在乙腈(20 mL)中。對其添加**XXVI-1** (2.32 g, 10.06 mmol)、接著是二異丙胺(6.27 mL, 35.9 mmol), 並將反應混合物在60°C下攪拌48 h。將反應混合物冷卻至RT並在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解在乙酸乙酯中, 用水(2x)和鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾及在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解在DCM中, 吸收在矽膠預填充的管柱上並藉由急速層析法( $\text{SiO}_2$ , 120g, 金)用50%己烷-3:1 EtOAc/EtOH至100% 3:1 EtOAc/EtOH梯度(20 min)溶析純化以提供呈白色泡沫之化合物**XXVIII-1** (3.70 g, 95%產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (br. s., 1H), 7.42-7.57 (m, 2H), 7.26 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.25 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 4.83 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.92 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.87 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.06-3.22 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.71 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.28-1.41 (m, 1H), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.01 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.80 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.74$  mins (UPLC),  $m/z = 544.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

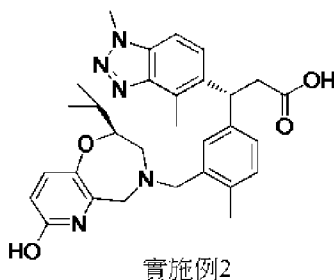
**步驟B**: (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0324】 將NaOH之5M溶液(5.44 mL, 27.2 mmol)加至化合物**XXVIII-1** (3.70 g, 6.81 mmol)在乙醇(30 mL)中之溶液並將反應混合物在60°C下攪拌24 h。使反應混合物冷卻至 RT和在減壓下蒸發溶劑。將所得固體溶解在 $\text{H}_2\text{O}$  (約20mL)中, 冷卻至5°C, 和使用6N HCl之溶液(滴加)將pH調整至pH 5-6。將固體過濾, 用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗滌, 及在真空下乾燥以提供呈白色固體之實施例**1** (3.21 g, 91%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ :

7.52 (q,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 3H), 6.48 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 4.96 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.08 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J=4.8$  Hz, 4H), 3.03-3.22 (m, 3H), 2.94 (br. s., 1H), 2.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.44-1.59 (m, 1H), 1.23-1.38 (m, 1H), 0.96 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.62$  mins (UPLC),  $m/z = 516.2$   $[M+H]^+$

【0325】 按照上文關於實施例1所述之程序和取代熟習該項技術者已知的適當試劑、起始原料和純化，製備下列本發明化合物：

**實施例2：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



**步驟 A：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-4)

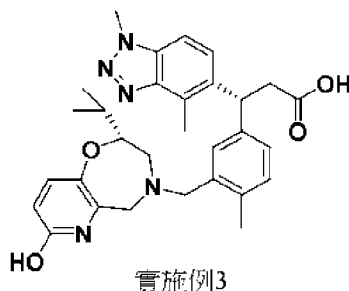
【0326】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-4，用XXV1-4-b代替化合物XXVI-1，得到黃色固體(0.181 g，68%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.45-7.59 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 6.25 (br. s., 1H), 4.80 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.65-3.96 (m, 4H), 3.44-3.57 (m, 3H), 3.13 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.59-2.77 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.00 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 0.65-0.88 (m, 6H). LCMS:  $rt = 1.16$  mins (UPLC),  $m/z = 558.3$   $[M+H]^+$

**步驟 B：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-

羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0327】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 2，用 **XXVIII-4** 代替化合物 **XXVIII-1**，得到黃色固體(0.057 g，60%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.63 (br. s., 2H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=9.29 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.07 (br. s., 2H), 6.24 (d, *J*=9.29 Hz, 1H), 4.78 (t, *J*=7.78 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66-3.90 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 3H), 3.04 (d, *J*=7.53 Hz, 2H), 2.60-2.76 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.47 (dd, *J*=6.27, 12.80 Hz, 1H), 0.82 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 0.69 (d, *J*=6.78 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.950 mins (UPLC), *m/z* = 530.2 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 3：(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



步驟 A：(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(**XXVIII-5**)

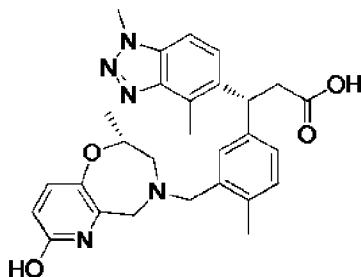
【0328】 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-5**，用**XXV1-4-a**代替化合物**XXVI-1**，得到白色固體(0.104 g，70%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.30 (br. s., 1H), 7.40-7.57 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.03-7.15 (m, 3H), 6.24 (br. s., 1H), 4.82 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.92 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.86 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.44-3.57 (m, 3H), 3.08-3.16 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (br. s., 2H), 2.21 (s, 3H), 1.37 (d, *J*=6.5

Hz, 1H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.66 (d, J=6.8 Hz, 3H).  
LC-MS: rt = 1.14 mins (UPLC),  $m/z$  = 558.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

**【0329】** 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 3，用 **XXVIII-5** 代替化合物 **XXVIII-1**，得到黃色固體(0.054 g，54%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.66 (br. s., 2H), 7.39-7.57 (m, 2H), 7.24 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 6.24 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.80 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.64-3.90 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 3H), 3.03 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (br. s., 2H), 2.22 (s, 3H), 1.29-1.41 (m, 1H), 0.78 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.65 (d, J=6.5 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.877 mins (UPLC),  $m/z$  = 504.2 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 4：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例4

**步驟 A：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(**XXVIII-6**)

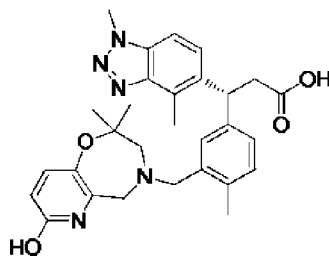
**【0330】** 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-6**，用**XXV1-3**代替化合物**XXVI-1**，得到淺橙色泡沫 (0.196 g，100%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.47-7.58 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03-7.11

(m, 2H), 6.24 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 4.83 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.96-4.08 (m, 1H), 3.93 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.86 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.15 (dd,  $J=8.0, 3.4$  Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.55-2.73 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.98-1.05 (m, 6H). LC-MS:  $rt = 0.69$  mins (UPLC),  $m/z = 530.2$   $[M+H]^+$

**步驟 B：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0331】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 4，用 **XXVIII-6** 代替化合物 **XXVIII-1**，得到橙色油(0.136 g，95%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.65 (br. s., 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.27 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 6.25 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 4.81 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 1H), 3.87 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.97-3.13 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J=14.2, 9.4$  Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.02 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.57$  mins (UPLC),  $m/z = 502.2$   $[M+H]^+$

**實施例 5：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例5

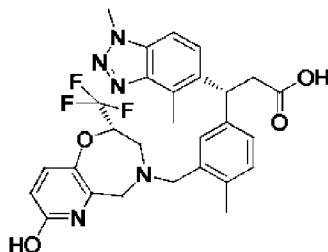
**步驟 A：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(**XXVIII-12**)

【0332】 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-12**，用**XXV1-5**代替化合物**XXVI-1**，得到橙色油(0.152 g，100%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.49-7.55 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.04-7.17 (m, 4H), 6.24 (br. s., 1H), 4.83 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.53 (d, J=6.6 Hz, 4H), 3.15 (dd, J=10.0, 8.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.93-1.05 (m, 9H). LC-MS: rt = 0.81 mins (UPLC), *m/z* = 544.3 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：*(R)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0333】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 5，用 **XXVIII-12** 代替化合物 **XXVIII-1**，得到淺橙色固體(0.140 g，76%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.58 (br. s., 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.04-7.16 (m, 4H), 6.24 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.53 (d, J=6.8 Hz, 4H), 3.35 (br. s., 2H), 2.93-3.14 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (d, J=13.2 Hz, 6H). LC-MS: rt = 0.66 mins (UPLC), *m/z* = 516.4 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 6：*(R)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



步驟 A：*(R)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲

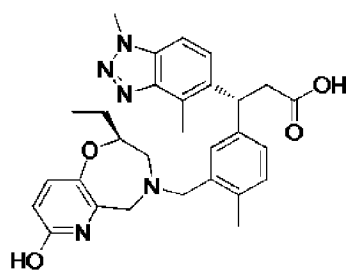
**基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-16)**

【0334】 根據方案F步驟A來製備化合物 **XXVIII-16**，用 **XXV1-6** 代替化合物 **XXVI-1**，得到黃色油(0.159 g，83%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.32 (br. s., 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.39 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.34 (br. s., 1H), 4.77-4.90 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.91 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.79 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.51-3.65 (m, 2H), 3.05-3.22 (m, 2H), 2.95 (br. s., 2H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC-MS: rt = 1.06 mins (UPLC), *m/z* = 584.4 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0335】 根據方案F步驟B來製備實施例6，用**XXVIII-16**代替化合物**XXVIII-1**，得到白色固體(0.072 g，49%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.80 (br. s., 2H), 7.53 (q, J=8.79 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.38 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 6.33 (d, J=9.38 Hz, 1H), 4.72-4.92 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.06 (d, J=15.21 Hz, 1H), 3.78 (d, J=14.95 Hz, 1H), 3.52-3.64 (m, 2H), 2.92-3.10 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: rt = 0.94 mins (UPLC), *m/z* = 556.4 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 7：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例7

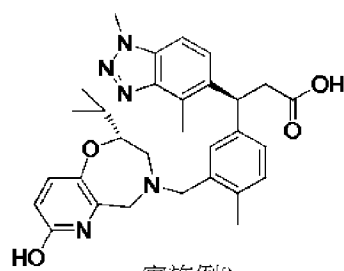
步驟 A：*(R)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-18)

【0336】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-18，用XXV1-2代替化合物XXVI-1，得到無色泡沫 (0.250 g，84%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.53-7.57 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 6.24 (br. s., 1H), 4.81 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.92 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.86 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=13.7 Hz, 2H), 3.51 (d, *J*=4.3 Hz, 2H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.14 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.35 (br. s., 1H), 1.25 (br. s., 1H), 1.01 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.85 (t, *J*=5.8 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.75 mins (UPLC), *m/z* = 544.5 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：*(R)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0337】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 7，用 XXVIII-18 代替化合物 XXVIII-1，得到棕褐色固體(0.182 g，77%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.77 (br. s., 2H), 7.54 (d, *J*=8.62 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.87 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=9.38 Hz, 1H), 6.96-7.13 (m, 3H), 6.24 (d, *J*=9.12 Hz, 1H), 4.79 (t, *J*=7.86 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.60-3.73 (m, 2H), 3.41-3.58 (m, 2H), 2.92-3.10 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.54-2.70 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.30-1.45 (m, 1H), 1.10-1.21 (m, 1H), 0.82-0.92 (m, 3H). LC-MS: *rt* = 0.62 mins (UPLC), *m/z* = 516.5 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 8：*(S)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例8

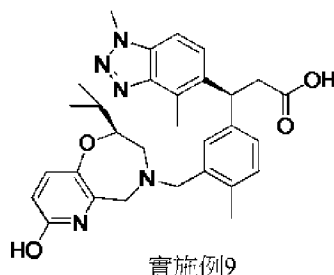
**步驟 A：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-9)

【0338】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-9，用XVIII代替化合物XIV和用XXVI-4-a代替化合物XXVI-1，得到白色固體(0.263 g，92%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.51-7.56 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.14-6.33 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.16-4.28 (m, 3H), 3.85 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.43-3.56 (m, 6H), 3.14 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.59-2.74 (m, 5H), 2.13-2.26 (m, 3H), 1.39-1.53 (m, 1H), 0.82 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.76 mins (UPLC), *m/z* = 544.5 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呼-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0339】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 8，用 XXVIII-9 代替化合物 XXVIII-1，得到棕褐色固體(0.178 g，66%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.56-11.84 (m, 2H), 7.53 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.78 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 3H), 3.84 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.41-3.55 (m, 3H), 2.94-3.09 (m, 2H), 2.59-2.77 (m, 5H), 2.13-2.27 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 1H), 0.82 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.70 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). LC-MS: = 0.68 mins (UPLC), *m/z* = 530.5 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 9：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



**步驟 A：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(**XXVIII-10**)

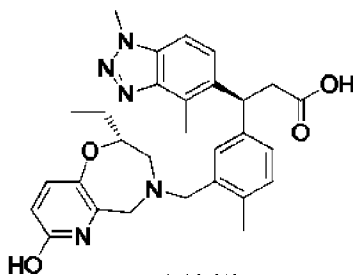
【0340】 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-10**，用**XVIII**代替化合物**XIV**和用**XXVI-4-b**代替化合物**XXVI-1**，得到白色固體(0.267 g，90%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.52 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.10-6.36 (m, 1H), 4.82 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.16-4.29 (m, 3H), 3.85 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.68 (br d, *J*=15.2 Hz, 1H), 3.42-3.57 (m, 6H), 3.06-3.21 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 3H), 1.29-1.43(m, 1H), 0.77 (br d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.65 (br d, *J*=6.6 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.74 mins (UPLC), *m/z* = 544.5 [*M*+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0341】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 9，用 **XXVIII-10** 代替化合物 **XXVI-1**，得到棕褐色固體(0.198 g，72%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.53-11.92 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.79 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=15.0 Hz, 1H),

3.42-3.57 (m, 3H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.29-1.43 (m, 1H), 0.77 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 0.65 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.67$  mins (UPLC),  $m/z = 530.5$   $[M+H]^+$

**實施例 10**：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例10

**步驟 A**：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-11)

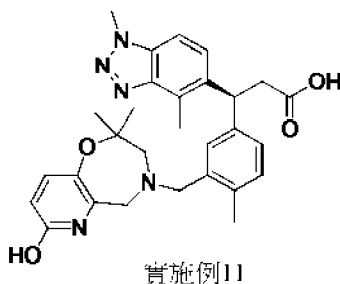
【0342】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-11，用XVIII代替化合物XIV和用XXV1-2代替化合物XXVI-1，，得到白色泡沫(0.150 g, 95%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.47-7.58 (m, 2H), 7.26 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 6.25 (br. s., 1H), 4.81 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.87 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J=14.4$  Hz, 2H), 3.51 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.17 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.47 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (dd,  $J=14.6, 7.2$  Hz, 1H), 1.12 (br. s., 1H), 0.85 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.71$  mins (UPLC),  $m/z = 530.3$   $[M+H]^+$

**步驟 B**：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0343】 根據方案F步驟B來製備實施例10，用XXVIII-11代替化

合物**XXVIII-1**，得到白色固體(0.091 g，61%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.63 (br. s., 2H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 6.25 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.86 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.4 Hz, 2H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.05 (dd, J=7.7, 2.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54-2.70 (m, 2H), 2.47 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.29-1.43 (m, 1H), 1.12 (ddd, J=13.9, 7.4, 4.3 Hz, 1H), 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.63 mins (UPLC),  $m/z$  = 516.2 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 11：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



**步驟 A：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-丙酸甲酯(**XXVIII-13**)

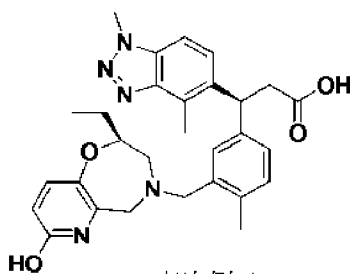
**【0344】** 根據方案 F 步驟 A 來製備化合物 **XXVIII-13**，用 **XVIII** 代替化合物 **XIV** 和用 **XXV1-5** 代替化合物 **XXVI-1**，得到橙色油(0.202 g，100%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.49-7.55 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.04-7.16 (m, 4H), 6.24 (br. s., 1H), 4.84 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.53 (d, J=7.4 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.25 (br. s., 1H), 0.97 (d, J=11.4 Hz, 6H). LC-MS: rt = 0.76 mins (UPLC),  $m/z$  = 530.3 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基

-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0345】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 11，用 **XXVIII-13** 代替化合物 **XXVIII-1**，得到淺橙色固體(0.165 g，86%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.61 (br. s., 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.03-7.16 (m, 4H), 6.24 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.81 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.53 (d, *J*=6.8 Hz, 4H), 2.97-3.14 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (d, *J*=13.2 Hz, 6H). LC-MS: *rt* = 0.67 mins (UPLC), *m/z* = 516.4 [*M*+*H*]<sup>+</sup>

實施例 12：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例12

步驟 A：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(**XXVIII-19**)

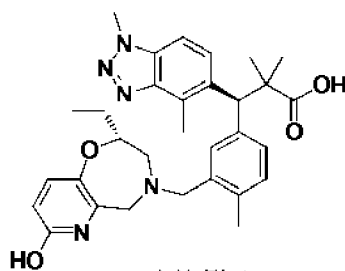
【0346】 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-19**，用**XVIII**代替化合物**XIV**，和用**XXVI-2**代替化合物**XXVI-1**，得到無色泡沫(0.300 g，80%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.54 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.03-7.15 (m, 3H), 6.24 (br. s., 1H), 4.83 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.86 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.40-3.57 (m, 5H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (dd, *J*=14.1, 7.0 Hz, 1H), 0.79 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.70 mins

(UPLC),  $m/z = 530.6$   $[M+H]^+$

**步驟 B：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0347】 根據方案F步驟B來製備實施例12，用XXVIII-19代替化合物XXVIII-1，得到棕褐色固體(0.152 g, 56%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.65 (br. s., 2H), 7.54 (d,  $J=8.62$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J=8.62$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=9.12$  Hz, 1H), 7.00-7.14 (m, 3H), 6.24 (d,  $J=9.38$  Hz, 1H), 4.80 (t,  $J=7.73$  Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.86 (d,  $J=14.70$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J=14.45$  Hz, 2H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.95-3.11 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.27-1.40 (m,  $J=7.20, 14.60$  Hz, 1H), 1.04-1.13 (m, 1H), 0.74-0.83 (m, 3H). LC-MS:  $rt = 0.63$  mins (UPLC),  $m/z = 516.5$   $[M+H]^+$

**實施例 13：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例13

**步驟 A：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-2)

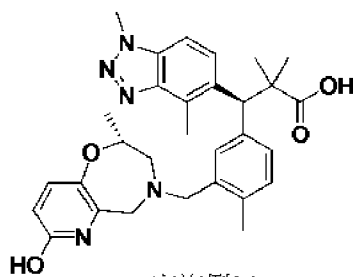
【0348】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-2，用XX代替化合物XIV，得到黃色泡沫(0.187 g, 63%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.40 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.26 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.01-7.15

(m, 3H), 6.24 (br. s., 1H), 4.73 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.88 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 3.59-3.76 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.37-3.43 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.25 (d,  $J=18.1$  Hz, 6H), 1.10 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 0.83 (t,  $J=6.7$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 1.15$  mins (UPLC),  $m/z = 558.2$   $[M+H]^+$

**步驟 B：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

**【0349】** 將氫氧化鋰(0.143 g, 5.97 mmol)在水(1 mL)中之溶液加至化合物**XXVIII-2** (0.167 g, 0.29 mmol)在甲醇(2 mL)中之懸浮液並將反應混合物在微波照射下於120°C加熱1 h。將反應混合物冷卻，將溶劑蒸發至乾，將殘餘固體溶於水(10 mL)中並用1N HCl將溶液的pH值調節至pH 5-6。用乙酸乙酯萃取(3x)白色沉澱物，合併萃取液，用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾及在減壓下蒸發溶劑。將粗製固體溶解於二氯甲烷中，預吸收在矽膠填充的預管柱上並藉由矽膠層析法(0-100% 3:1 EtOAc/EtOH-己烷)純化以提供呈白色固體之實施例**13** (0.143 g, 84%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.77 (br. s., 2H), 7.70 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.01-7.12 (m, 3H), 6.26 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.88 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 3.58-3.74 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.55-2.68 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.27-1.37 (m, 1H), 1.19-1.27 (m, 6H), 1.03 (ddd,  $J=13.9, 7.4, 4.0$  Hz, 1H), 0.83 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.83$  mins (UPLC),  $m/z = 544.6$   $[M+H]^+$

**實施例 14：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例14

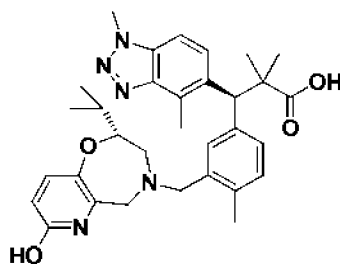
**步驟 A：**(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮呋-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-3)

【0350】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-3，用XX代替化合物XIV和用化合物XXVI-3代替化合物XXVI-1，得到橙色泡沫(7.43 g，99%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.11 (br. s., 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.26 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01-7.11 (m, 2H), 6.25 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.71 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.53 (d, J=1.8 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.66 (s, 4H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (d, J=17.2 Hz, 6H), 0.97 (d, J=6.1 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.75 mins (UPLC), m/z = 544.2 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮呋-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

【0351】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 14，用 XXVIII-3 代替化合物 XXVIII-1，得到橙黃色泡沫 (2.65 g，36%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.78 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 6.26 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.52 (d, J=1.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.24 (d, J=17.7 Hz, 6H), 0.96 (d, J=6.3 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.69 mins (UPLC), m/z = 530.3 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 15：** (S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例15

**步驟 A：** (S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-7)

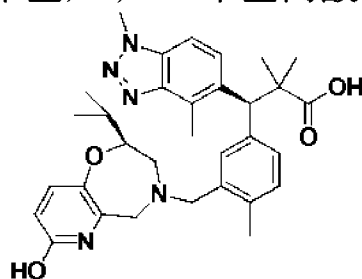
【0352】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-7，用XX代替化合物XIV和用化合物XXVI-4-a代替化合物XXVI-1，得到米色固體(0.284 g，93%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.60-7.65 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 6.25 (br. s., 1H), 4.74 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.72 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.46 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.66 (s, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.42 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 1.21-1.32 (m, 6H), 0.84-0.90 (m, 3H), 0.81 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.67 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.82 mins (UPLC), *m/z* = 572.5 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：** (S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

【0353】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 15，用 XXVIII-7 代替化合物 XXVIII-1，得到白色固體(0.201 g，69%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.54-11.97 (m, 2H), 7.69 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 6.26 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.69-4.81 (m, 1H), 4.19-4.31 (m, 3H), 3.86 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=15.0 Hz,

1H), 3.41-3.56 (m, 3H), 2.59-2.73 (m, 5H), 2.15-2.29 (m, 3H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.80 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.67 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.77 mins (UPLC),  $m/z$  = 558.5 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 16**：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例16

**步驟 A**：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-8)

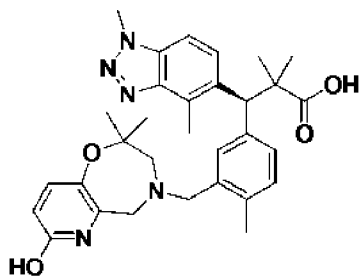
【0354】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-8，用XX代替化合物XIV和用化合物XXVI-4-b代替化合物XXVI-1，得到米色固體(0.305 g，100%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.49-7.58 (m, 2H), 7.23 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.12-6.34 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.17-4.29 (m, 3H), 3.84 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.70 (br d, J=14.7 Hz, 1H), 3.44-3.58 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.57-2.69 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.18-1.31 (m, 6H), 0.82-0.89 (m, 3H), 0.78 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 0.69 (br d, J=6.6 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.82 mins (UPLC),  $m/z$  = 572.5 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B**：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

【0355】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 16，用 XXVIII-8 代替

化合物 **XXVIII-1**，得到白色固體(0.222 g，71%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.69-11.90 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.25 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.24 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.18-4.30 (m, 3H), 3.85 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.43-3.57 (m, 3H), 2.59-2.71 (m, 5H), 2.15-2.27 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.14-1.21 (m, 3H), 0.78 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.69 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.77 mins (UPLC), *m/z* = 558.5 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例17：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例17

**步驟 A：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(**XXVIII-14**)

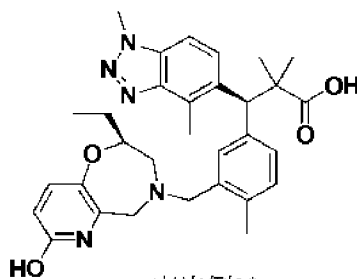
**【0356】** 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-14**，用**XX**代替化合物**XIV**和用化合物**XXVI-5**代替化合物**XXVI-1**，得到淺橙色固體(0.185 g，96%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.57-7.61 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.24 (br. s., 1H), 4.25 (s, 3H), 3.51-3.60 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.54 (br. s., 1H), 2.22 (s, 3H), 1.21-1.32 (m, 8H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LC-MS: rt = 0.85 mins (UPLC), *m/z* = 558.3 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基

-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

【0357】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 17，用 **XXVIII-14** 代替化合物 **XXVIII-1**，得到淺橙色固體(0.121 g，65%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.66 (br. s., 2H), 7.64 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 4H), 6.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.35 (br. s., 4H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.16-1.30 (m, 6H), 0.97 (d, *J*=19.0 Hz, 6H). LC-MS: *rt* = 0.79 mins (UPLC), *m/z* = 544.4 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 18：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例18

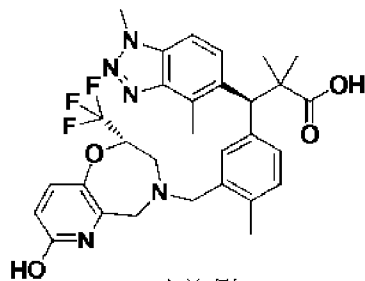
步驟 A：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(**XXVIII-15**)

【0358】 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-15**，用**XX**代替化合物**XIV**和用化合物**XXVI-2**代替化合物**XXVI-1**，得到米色固體(0.079 g，38%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.52-7.67 (m, 2H), 7.27 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.02-7.16 (m, 3H), 6.25 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.21-1.40 (m, 7H), 0.85 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.79 mins (UPLC), *m/z* = 558.5 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

【0359】 根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 18，用 XXVIII-15 代替化合物 XXVIII-1，得到白色固體(0.035 g，36%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.77 (br. s., 2H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.03-7.16 (m, 3H), 6.26 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (dd, *J*=15.0, 7.4 Hz, 1H), 1.18-1.30 (m, 6H), 1.05-1.16 (m, 1H), 0.84 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.74 mins (UPLC), *m/z* = 544.4 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 19：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例19

步驟 A：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-17)

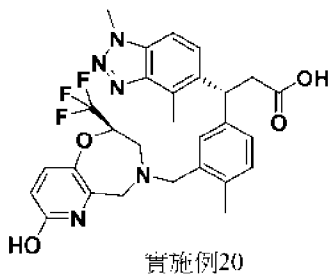
【0360】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-17，用XX代替化合物XIV和用化合物XXVI-6代替化合物XXVI-1，得到白色固體(0.221 g，66%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.67 (d, *J*=8.87 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.62 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=9.38 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=1.27 Hz, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 6.34 (br. s., 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.07 (d, *J*=15.21 Hz, 1H),

3.82 (d,  $J=15.21$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J=3.80$  Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.95 (d,  $J=5.58$  Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.27 (d,  $J=4.82$  Hz, 6H). LC-MS:  $rt = 1.19$  mins (UPLC),  $m/z = 598.4$   $[M+H]^+$

**步驟 B：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

**【0361】** 根據方案F步驟B來製備實施例19，用XXVIII-17代替化合物XXVIII-1，得到白色固體(0.091 g，42%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.78 (br. s., 2H), 7.73 (d,  $J=8.62$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=8.87$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=9.38$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 6.33 (d,  $J=9.13$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.06 (d,  $J=15.21$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J=14.95$  Hz, 1H), 3.59 (d,  $J=4.56$  Hz, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.24 (d,  $J=4.82$  Hz, 6H). LC-MS:  $rt = 1.11$  mins (UPLC),  $m/z = 584.4$   $[M+H]^+$

**實施例 20：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例20

**步驟 A：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-20)

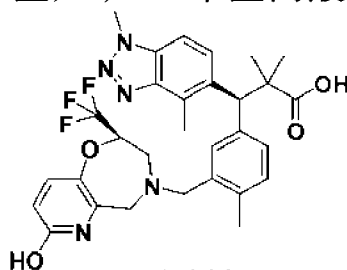
**【0362】** 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-20，用XXV1-7

代替化合物 **XXVI-1**，得到米色泡沫(0.600 g，77%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.42-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.33 (br. s., 1H), 4.82 (t, J=7.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.91 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.80 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.59 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 2.94 (br. s., 2H), 2.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.1 Hz, 1H), 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC-MS: rt = 1.06 mins (UPLC), *m/z* = 584.4 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：*(R)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0363】根據方案 F 步驟 B 來製備實施例 20，用 **XXVIII-20** 代替化合物 **XXVIII-1**，得到棕褐色固體(0.420 g，74%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.70 (br. s., 2H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.33 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.73-4.90 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.04-4.11 (m, 1H), 3.80 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.96 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: rt = 0.92 mins (UPLC), *m/z* = 556.4 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 21：*(S)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例21

步驟 A：*(S)*-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲

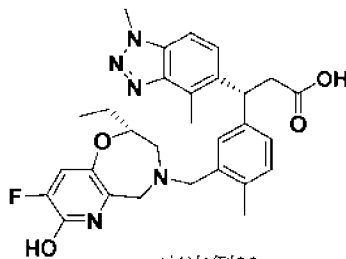
**基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-21)**

【0364】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-21，用XX代替化合物XIV和用化合物XXVI-7代替化合物XXVI-1，得到米色泡沫(0.270 g，86%產率)。LC-MS:  $rt = 1.09$  mins (UPLC),  $m/z = 598.4$   $[M+H]^+$

**步驟 B：**(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

【0365】 根據方案F步驟B來製備實施例21，用XXVIII-21代替化合物XXVIII-1，得到無色固體(0.235 g，89%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.69-11.90 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.32 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 4.78-4.87 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.03-4.14 (m, 1H), 3.79 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H), 3.53-3.61 (m, 2H), 2.95 (br d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.23 (d,  $J=16.1$  Hz, 6H). LC-MS:  $rt = 1.12$  mins (UPLC),  $m/z = 584.4$   $[M+H]^+$

**實施例 22：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-8-氟-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例22

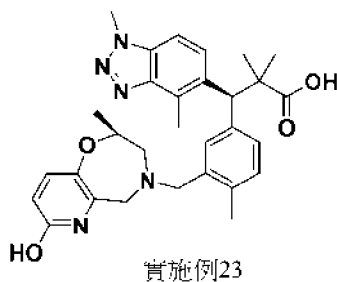
**步驟 A：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-8-氟-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-22)

【0366】 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-22**，用**XXV1-8**代替化合物**XXVI-1**，得到淺黃色固體(0.157 g，81%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.02 (br. s., 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 4.82 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.92 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.64-3.88 (m, 3H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.13 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.61 (br. s., 2H), 2.20 (s, 4H), 1.24-1.40 (m, 1H), 1.00 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.77 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.78 mins (UPLC), *m/z* = 562.4 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：(R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-8-氟-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0367】 根據方案F步驟B來製備實施例22，用**XXVIII-22**代替化合物**XXVIII-1**，得到淺黃色固體(0.114 g，76%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.00 (br. s., 2H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 4.80 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.65-3.92 (m, 3H), 3.44-3.56 (m, 2H), 2.95-3.11 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.53-2.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 0.98-1.13 (m, 1H), 0.77 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.65 mins (UPLC), *m/z* = 534.3 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 23：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例23

步驟 A：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-

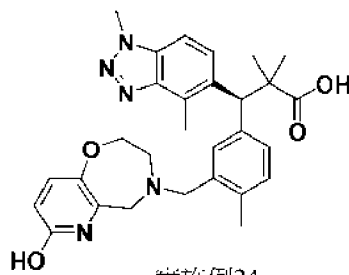
經基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-23)

【0368】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-23，用XX代替化合物XIV和用化合物XXVI-9化合物XXVI-1，得到無色油(0.330 g，100%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.52-7.65 (m, 2H), 7.27 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.24 (br. s., 1H), 4.75 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.03 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.89 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.21-1.32 (m, 6H), 0.99-1.09 (m, 3H). LC-MS: *rt* = 0.74 mins (UPLC), *m/z* = 544.4 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-經基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

【0369】 根據方案F步驟B來製備實施例23，用XXVIII-23代替化合物XXVIII-1，得到無色固體(0.230 g，72%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.78 (br s, 2H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 6.25 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 1H), 3.90 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.67 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 3.46-3.58 (m, 2H), 2.55-2.73 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0.68 mins (UPLC), *m/z* = 530.5 [M+H]<sup>+</sup>

實施例24：(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-經基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



實施例24

**步驟 A：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-24)

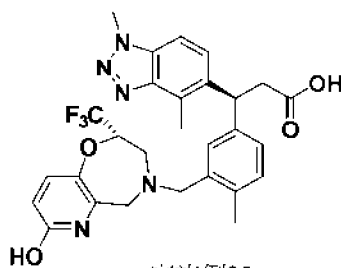
【0370】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-24，用XX代替化合物XIV和用化合物XXVI-10代替化合物XXVI-1，得到淺黃色固體(0.128 g，98%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.53-7.66 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 6.26 (br. s., 1H), 4.75 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.79 (br. s., 2H), 2.68 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.21-1.30 (m, 6H). LC-MS: *rt* = 0.69 mins (UPLC), *m/z* = 530.4 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

【0371】 根據方案F步驟B來製備實施例24，用XXVIII-24代替化合物XXVIII-1，得到白色固體(0.071 g，64%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.78 (br. s, 2H), 7.69 (d, *J*=8.80 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.27 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.89-3.93 (m, 2H), 3.79 (q, *J* = 14.80 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.79-2.84 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). LC-MS: *rt* = 0.64 mins (UPLC), *m/z* = 516.3 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 25：**(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-

基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡喃-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例25

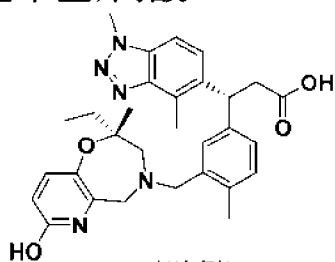
步驟 A : (*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡喃-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-25)

【0372】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-25，用XVIII代替化合物XIV和用XXV1-6代替化合物XXVI-1，得到灰白色固體(0.248 g，98%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.47-7.54 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 6.33 (br. s., 1H), 4.78-4.89 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 4.08 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.80 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 3.53-3.66 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.16 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.95 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: *rt* = 1.00 mins (UPLC), *m/z* = 570.3 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B : (*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡喃-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0373】 根據方案F步驟B來製備實施例25，用XXVIII-25代替化合物XXVIII-1，得到白色固體(0.092 g，38%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.88 (br. s., 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.32 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.72-4.92 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.99-4.09 (m, 1H), 3.78 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 2.91-3.13 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: *rt* = 0.90 mins (UPLC), *m/z* = 556.3 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 26：** (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例26

**步驟 A：** (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(**XXVIII-26**)

【0374】 根據方案F步驟A來製備化合物 **XXVIII-26**，用 **XXV1-11-a** 代替化合物 **XXVI-1**，得到淺米色固體(0.177 g, 77%產率)。

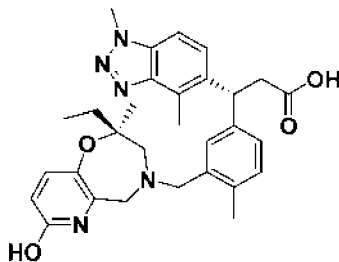
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.61-11.63 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 6.98-7.18 (m, 4H), 6.23 (br. s., 1H), 4.83 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.45-3.58 (m, 4H), 3.06-3.23 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.09-1.21 (m, 1H), 1.02 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.53 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H). LC-MS:  $r_t = 0.84$  mins (UPLC),  $m/z = 558.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**步驟 B：** (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0375】 根據方案F步驟B來製備實施例26，用 **XXVIII-26** 代替化合物 **XXVIII-1**，得到淺黃色固體(0.072 g, 46%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.60 (br. s., 2H), 7.36-7.54 (m, 2H), 7.04-7.15 (m, 4H), 6.22 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.80 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 4H), 2.96-3.13 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.09-1.37 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 4H), 0.52

(t, J=7.5 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.70 mins (UPLC),  $m/z$  = 530.4 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 27** : (R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



實施例27

**步驟 A** : (R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-27)

【0376】 根據方案F步驟A來製備化合物 **XXVIII-27**，用 **XXV1-11-b**代替化合物**XXVI-1**，得到淺米色固體(0.161 g，77%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.40-7.55 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 4H), 6.23 (br. s., 1H), 4.82 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.44-3.59 (m, 4H), 3.06-3.23 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.31-1.43 (m, 1H), 1.12-1.25 (m, 1H), 1.02 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.53 (t, J=7.3 Hz, 3H).

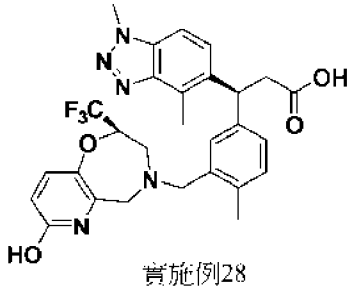
LC-MS: rt = 0.84 mins (UPLC),  $m/z$  = 558.4 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B** : (R)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0377】 根據方案F步驟B來製備實施例**27**，用**XXVIII-27**代替化合物**XXVIII-1**，得到米色固體(0.067 g，46%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.58 (br. s., 2H), 7.38-7.56 (m, 2H), 7.03-7.16 (m, 4H), 6.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 4H), 2.97-3.13 (m, 2H), 2.69 (s,

3H), 2.46 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.11-1.42 (m, 2H), 0.77-0.90 (m, 4H), 0.53 (t, J=7.5 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0.70 mins (UPLC),  $m/z$  = 530.4 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 28** : (S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



**步驟 A** : (S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-28)

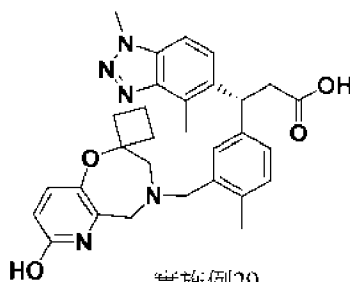
【0378】 根據方案F步驟A來製備化合物XXVIII-28，用XVIII代替化合物XIV及用XXV1-7代替化合物XXVI-1，得到灰白色固體(0.228 g，90%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.37 (br. s., 1H), 7.47-7.59 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 6.33 (br. s., 1H), 4.75-4.88 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.03-4.12 (m, 1H), 3.78 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.51-3.66 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.06-3.26 (m, 2H), 2.94 (br. s., 2H), 2.69-2.80 (m, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: rt = 1.00 mins (UPLC),  $m/z$  = 570.3 [M+H]<sup>+</sup>

**步驟 B** : (S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

【0379】 根據方案F步驟B來製備實施例28，用XXVIII-28代替化合物XXVIII-1，得到白色固體(0.051 g，28%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.71 (br. s., 2H), 7.53 (q, J=8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H),

7.02-7.12 (m, 2H), 6.32 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 4.75-4.89 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.73-4.10 (m, 2H), 3.58 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 2.89-3.15 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS:  $rt = 0.74$  mins (UPLC),  $m/z = 556.3$   $[M+H]^+$

**實施例 29：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羥基-3'*H*-螺[環丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4'(5'*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



**步驟 A：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羥基-3'*H*-螺[環丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4'(5'*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(**XXVIII-29**)

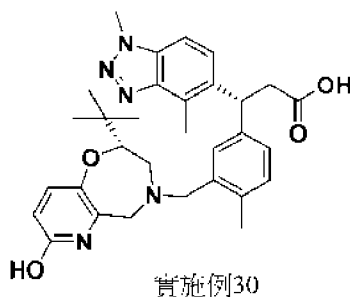
**【0380】** 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-29**，用**XXV1-12**代替化合物**XXVI-1**，得到淺米色固體(0.117 g，47%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.20 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42-7.57 (m, 2H), 7.23 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.24 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.84 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.07-3.22 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.71-1.86 (m, 2H), 1.46-1.67 (m, 3H), 1.02 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). LC-MS:  $rt = 0.80$  mins (UPLC),  $m/z = 556.4$   $[M+H]^+$

**步驟 B：**(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羥基-3'*H*-螺[環丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4'(5'*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

**【0381】** 根據方案F步驟B來製備實施例**29**，用**XXVIII-29**代替化合物**XXVIII-1**，得到淺黃色固體(0.028 g，24%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 11.52 (br. s., 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.23 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 6.24 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 4.82 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.55 (d,  $J=12.5$  Hz, 4H), 2.96-3.13 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.71-1.86 (m, 2H), 1.45-1.68 (m, 3H), 0.95-1.11 (m, 1H). LC-MS:  $rt = 0.66$  mins (UPLC),  $m/z = 528.4$   $[M+H]^+$

**實施例 30** : (*R*)-3-(3-(((*R*)-2-(三級丁基)-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)丙酸



**步驟 A** : (*R*)-3-(3-(((*R*)-2-(三級丁基)-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙酯(**XXVIII-30**)

**【0382】** 根據方案F步驟A來製備化合物**XXVIII-30**，用**XXV1-13**代替化合物**XXVI-1**，得到米色固體(0.155 g，83%產率)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.26 (br. s., 1H), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.02-7.15 (m, 3H), 6.23 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.81 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.81-3.97 (m, 3H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.42 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 3.12 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 2.80 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (dd,  $J=13.8, 10.1$  Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.00 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.74 (s, 9H). LC-MS:  $rt = 0.84$  mins (UPLC),  $m/z = 572.4$   $[M+H]^+$

**步驟 B** : (*R*)-3-(3-(((*R*)-2-(三級丁基)-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]

## 三唑-5-基)丙酸

【0383】 根據方案F步驟B製備實施例30，用XXVIII-30代替化合物XXVIII-1，得到白色固體(0.105 g，95%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.66 (br. s., 2H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 6.24 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.79 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.91 - 3.68 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.81 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dd, *J*=10.3, 13.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.74 (s, 9H). LC-MS: rt = 0.74 mins (UPLC), *m/z* = 544.2 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 31：結晶(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

步驟 A：(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯，非晶

【0384】 根據實施例 1 步驟 A 來製備化合物 XXVIII-31，乙酯，得到米色固體(143.8 g，65%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.9-11.7 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.25 (d, 1H, *J*=9.4 Hz), 7.0-7.2 (m, 3H), 6.2-6.3 (m, 1H), 4.82 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 4.23 (s, 3H), 3.8-4.0 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.14 (dd, 2H, *J*=4.1, 7.9 Hz), 2.74 (s, 3H), 2.62 (br d, 2H, *J*=10.9 Hz), 2.20 (s, 3H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.2 (m, 1H), 1.01 (t, 3H, *J*=7.1 Hz), 0.79 (t, 3H, *J*=7.4 Hz). LCMS: rt = 0.75 mins (UPLC), *m/z* = 544.5 [M+H]<sup>+</sup>

步驟 B：(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸，非晶

【0385】 根據實施例 1 步驟 B 來製備化合物 XXVIII-31，游離酸，

得到米色固體(122.9 g, 90%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.5-11.9 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.43 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.26 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.0-7.1 (m, 3H), 6.24 (d, 1H, *J*=9.3 Hz), 4.80 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 4.23 (s, 3H), 3.87 (d, 1H, *J*=14.7 Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.03 (dd, 2H, *J*=7.8, 12.2 Hz), 2.74 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (dd, 1H, *J*=7.1, 15.4 Hz), 1.0-1.1 (m, 1H), 0.79 (t, 3H, *J*=7.3 Hz). LCMS: rt = 0.63 mins (UPLC), *m/z* = 516.5 [M+H]<sup>+</sup>  
步驟 C : (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸，結晶

【0386】 將 XXVIII-31，游離酸，非晶(3.02 g, 5.58 mmol)和乙腈(30 mL)之混合物在 50°C 下加熱 20 min 並接著在 4 h 內冷卻至 25°C。藉由過濾收集固體，用乙腈(3 x 10mL)沖洗，並在真空烘箱中於 50°C 乾燥過夜以提供呈結晶白色固體之實施例 31 (2.55 g, 84%產率)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 7.5-7.5 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, *J*=9.8 Hz), 7.1-7.1 (m, 3H), 6.41 (d, 1H, *J*=9.8 Hz), 4.93 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.90 (d, 1H, *J*=15.2 Hz), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.76 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.91 (t, 3H, *J*=7.6 Hz). LCMS: rt = 0.64 mins (UPLC), *m/z* = 516.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0387】 此材料的 XRPD 係顯示於圖 1 中及對應繞射數據係提供於表 3 中。

【0388】 在 PANalytical X'Pert Pro 繞射計上，使用 Ni 濾波 Cu Ka (45 kV/40 mA, 1.5406 Å 波長)輻射和 0.03° 2θ 的步長與 X'celerator<sup>TM</sup> RTMS(即時多條)偵檢器獲得實施例 31 至 34 之粉末 x-射線繞射圖。入射光束側的配置：可變發散狹縫(10 mm 照射長度)，0.04 rad 索勒狹縫，固定反散射狹縫(0.50°)和 10 mm 的光束罩。線繞光束側的配置：可變反散射狹縫(10 mm 觀察長度)和 0.04 rad 索勒狹縫。將樣品平放安裝在

零背景 Si 晶圓上。

[表 3]

| 繞射角(°2θ) | <i>d</i> -間距(Å) |
|----------|-----------------|
| 6.69     | 13.20           |
| 7.54     | 11.72           |
| 12.38    | 7.14            |
| 12.90    | 6.86            |
| 13.55    | 6.53            |
| 13.99    | 6.33            |
| 16.40    | 5.40            |
| 17.49    | 5.07            |
| 17.82    | 4.97            |
| 18.30    | 4.84            |
| 19.35    | 4.58            |
| 19.96    | 4.44            |
| 20.98    | 4.23            |
| 22.74    | 3.91            |
| 25.90    | 3.44            |
| 26.79    | 3.33            |
| 27.36    | 3.26            |

【0389】結晶 (*R*)-3-(1,4- 二 甲 基 -1*H*- 苯 并 [*d*][1,2,3] 三 唑 -5- 基 )-3-(3-(((*R*)-2- 乙 基 -7- 羥 基 -2,3- 二 氫 吡 啶 并 [2,3-*f*][1,4] 氧 氮 呋 -4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游離形式)、或其互變異構物之其他鑑定光譜係顯示於圖 2 (DSC 和 TGA)和圖 3 (FT-拉曼)中。

**實施例 32：**結晶 (*R*)-3-(1,4- 二 甲 基 -1*H*- 苯 并 [*d*][1,2,3] 三 唑 -5- 基 )-3-(3-(((*R*)-2- 乙 基 -7- 羥 基 -2,3- 二 氫 吡 啶 并 [2,3-*f*][1,4] 氧 氮 呋 -4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物

【0390】實施例 32-1：將實施例 31 (39.1 mg，0.076 mmol)加至 1 mL 的 20：80 乙醇：水。將所得懸浮液不斷地攪拌，同時在 40-5°C 之間的溫度循環 48 h (以 2°C/min 加熱和冷卻，且在 40°C 和 5°C 下保持 1 小時)。48 h 之後，接下來從 5°C 保持往上，使懸浮液在 20°C 攪拌下平衡，及藉由在室溫下過濾收穫所得固體並風乾 3 h。藉由 XRPD 確定

固體為結晶**實施例 32-1**，參見圖 4，並用作為下述較大規模批量生產的晶種。

【0391】 **實施例 32-2**：將**實施例 31** (300.8 mg，0.583 mmol)與乙醇：水(20：80) (95：5 v：v，10 mL)合併。將該漿料在 RT 下攪拌 1 h，接著以**實施例 32-1** (6 mg，0.011 mmol)種晶。攪拌懸浮液同時在 40-5℃ 之間的溫度循環 2 h，並接著在 RT 下攪拌 2 天。在布氏漏斗上藉由真空過濾分離固體，並風乾 3 h，得到**實施例 32-2** (305.4 mg，68%)。  
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d4) δ 7.5-7.6 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, *J*=9.3 Hz), 7.0-7.1 (m, 3H), 6.42 (d, 1H, *J*=9.3 Hz), 4.94 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 4.29 (s, 3H), 3.90 (d, 1H, *J*=15.2 Hz), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.45 (td, 1H, *J*=7.1, 8.3 Hz), 1.24 (ddd, 1H, *J*=4.4, 7.5, 14.1 Hz), 0.91 (t, 3H, *J*=7.3 Hz). LCMS: rt = 0.77 mins (UPLC), *m/z* = 516.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0392】 此材料的 XRPD 係顯示於圖 4 中及對應繞射數據係提供於表 4 中。

[表 4]

| 繞射角(°2θ) | <i>d</i> -間距(Å) |
|----------|-----------------|
| 7.86     | 11.24           |
| 9.58     | 9.22            |
| 10.97    | 8.06            |
| 15.76    | 5.62            |
| 16.69    | 5.31            |
| 17.57    | 5.04            |
| 19.07    | 4.65            |
| 19.98    | 4.44            |
| 22.01    | 4.04            |
| 23.50    | 3.78            |
| 24.05    | 3.70            |
| 24.63    | 3.61            |
| 28.73    | 3.10            |
| 29.32    | 3.04            |

【0393】 結晶 (*R*)-3-(1,4- 二甲基 -1*H*- 苯并 [*d*][1,2,3] 三唑 -5-基 )-3-(3-(((*R*)-2- 乙基 -7- 羥基 -2,3- 二氫吡啶 并 [2,3-*f*][1,4] 氧氮呼

-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物、或其互變異構物之其他鑑定光譜係顯示於圖 5 (FT-拉曼)和圖 6 (DSC 和 TGA)中。

**實施例 33：結晶 (*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮吡-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽**

【0394】 **實施例 33-1**：將化合物 **XXVIII-31**，游離酸 (19.2 mg，0.037 mmol)分配於一個 2 mL 的小瓶中，將 2-丙醇(400  $\mu$ L)，接著是 3M 水性苯磺酸(12.4  $\mu$ L)加至其中。不斷地攪拌所得混合物，同時在 40-5  $^{\circ}$ C 之間的溫度循環 48 h (以 2  $^{\circ}$ C/min 加熱和冷卻，且在 40  $^{\circ}$ C 和 5  $^{\circ}$ C 下保持 1 h)。48 h 之後，接下來從 5  $^{\circ}$ C 保持往上，使懸浮液在 20  $^{\circ}$ C 攪拌 30 min 下平衡，及藉由在室溫下過濾收獲所得固體並風乾 4 h，得到**實施例 33-1**，苯磺酸鹽，藉由 XRPD，具有 1：1 化學計量，參見圖 8。

【0395】 **實施例 33-2**：將 2-丙醇(14.8 mL；20 vol)，接著是 3M 水性苯磺酸(477  $\mu$ L，1.43 mmol)之溶液及**實施例 33-1**之晶種加至化合物 **XXVIII-31**，游離酸(738 mg；1.43 mmol)。將混合物加熱至 40  $^{\circ}$ C 經 2 h，接著以 0.1  $^{\circ}$ C/min 緩慢冷卻至 20  $^{\circ}$ C 並攪拌幾個小時。混合物非常稀，所以將溫度降低至 5  $^{\circ}$ C 並攪拌過夜(~20 h)。過濾漿液/膠的等分試樣並藉由 XRPD 確定為非晶。停止攪拌，使漿液/膠沉降到小瓶底部，接著倒出淺黃色上清液。將新鮮的 2-丙醇(14.8 mL)加至漿液/膠中，將混合物加熱至 40  $^{\circ}$ C，及觀察到大多數固體溶解。將混合物在 1 h 內從 40-5  $^{\circ}$ C 的溫度循環過夜，導致稠混合物。將漿液的第二等分試樣過濾且藉由 XRPD 匹配所需的苯磺酸鹽。將固體過濾和風乾 30 min，接著在真空烘箱中於 40  $^{\circ}$ C 下乾燥，並充氮 2 h 以提供**實施例 33-2**，苯磺酸鹽 (609 mg，63%產率)，且藉由 XRPD 分析與苯磺酸鹽一致。 $^1\text{H}$ NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.8-7.9 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 5H), 7.3-7.4 (m, 1H), 6.62 (d, 1H,  $J$ =8.8 Hz), 5.03 (t, 1H,  $J$ =8.1 Hz), 4.60 (br s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 4.3-4.4

(m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.8-4.1 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.4-1.6 (m, 1H), 1.07 (t, 3H, *J*=7.3 Hz). LCMS: *rt* = 0.76 mins (UPLC), *m/z* = 516.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0396】 此材料的 XRPD 係顯示於圖 8 中及對應繞射數據係提供於中表 5。

[表 5]

| 繞射角(°2θ) | <i>d</i> -間距(Å) |
|----------|-----------------|
| 6.18     | 14.29           |
| 7.82     | 11.30           |
| 12.32    | 7.18            |
| 12.60    | 7.02            |
| 13.31    | 6.65            |
| 15.01    | 5.90            |
| 15.21    | 5.82            |
| 16.66    | 5.32            |
| 18.20    | 4.87            |
| 18.63    | 4.76            |
| 19.46    | 4.56            |
| 22.53    | 3.94            |
| 23.54    | 3.78            |
| 23.73    | 3.75            |
| 24.72    | 3.60            |
| 25.18    | 3.53            |
| 27.04    | 3.29            |

【0397】 結晶 (*R*)-3-(1,4- 二 甲 基 -1*H*- 苯 并 [*d*][1,2,3] 三 唑 -5- 基 )-3-(3-(((*R*)-2- 乙 基 -7- 羥 基 -2,3- 二 氫 吡 啶 并 [2,3-*f*][1,4] 氧 氮 呋 -4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物之其他鑑定光譜係顯示於圖 7 (FT-拉曼)中。

**實施例 34：**結晶 (*R*)-3-(1,4- 二 甲 基 -1*H*- 苯 并 [*d*][1,2,3] 三 唑 -5- 基 )-3-(3-(((*R*)-2- 乙 基 -7- 羥 基 -2,3- 二 氫 吡 啶 并 [2,3-*f*][1,4] 氧 氮 呋 -4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物

【0398】 實施例 34-1：將化合物 XXVIII-31，游離酸(19.5 mg；0.038 mmol)分配於一個 2mL 的小瓶中，對其添加乙酸乙酯(400 μL)，

接著是 3M 水性甲磺酸(12.6  $\mu$ L, 0.042 mmol)。將所得漿液不斷地攪拌，同時在 40-5 $^{\circ}$ C 之間的溫度循環 48 h (以 2 $^{\circ}$ C/min 加熱和冷卻，且在 40 $^{\circ}$ C 和 5 $^{\circ}$ C 下保持 1 小時)。48 h 之後，接下來從 5 $^{\circ}$ C 保持往上，使懸浮液在 20 $^{\circ}$ C 攪拌 30 min 下平衡，及藉由在室溫下過濾收穫所得固體並風乾 4 h，得到**實施例 34-1**，甲磺酸鹽水合物，依照 NMR 測定，具有 1:1 API：甲磺酸鹽化學計量。

**【0399】 實施例 34-2：**將乙酸乙酯(12.5 mL；20 vol)、接著是 3M 水性甲磺酸(403  $\mu$ L，1.34 mmol)和**實施例 34-1** 之晶種加至化合物 **XXVIII-31**，**游離酸**(623 mg；1.21 mmol)。將混合物加熱至 40 $^{\circ}$ C 經 2 h，接著以 0.1 $^{\circ}$ C/min 緩慢冷卻至 20 $^{\circ}$ C 並攪拌過夜(~20 h)。將固體在真空烘箱中於 40 $^{\circ}$ C 下乾燥，並充氮 2 h 以提供**實施例 34-2**，甲磺酸鹽水合物，(710 mg，90%產率)，且藉由 XRPD 分析，與甲磺酸鹽水合物一致。  
 $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.4-7.6 (m, 4H), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 6.65 (d, 1H,  $J$ =8.8 Hz), 5.04 (t, 1H,  $J$ =8.1 Hz), 4.62 (s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.97 (td, 1H,  $J$ =3.3, 6.1 Hz), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.68 (br dd, 1H,  $J$ =7.6, 14.9 Hz), 1.56 (br d, 1H,  $J$ =3.9 Hz), 1.09 (t, 3H,  $J$ =7.3 Hz). LCMS:  $r_t$  = 0.77 mins (UPLC),  $m/z$  = 516.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**【0400】** 此材料的 XRPD 係顯示於**圖 9** 中及對應繞射數據係提供於**表 6** 中。

[表 6]

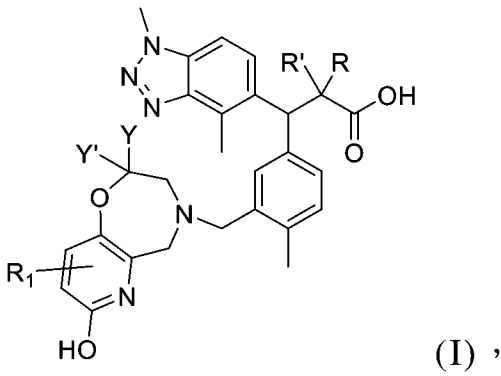
| 繞射角( $2\theta$ ) | $d$ -間距( $\text{\AA}$ ) |
|------------------|-------------------------|
| 8.78             | 10.06                   |
| 9.97             | 8.86                    |
| 10.82            | 8.17                    |
| 12.72            | 6.95                    |
| 13.29            | 6.66                    |
| 13.45            | 6.58                    |
| 15.98            | 5.54                    |

|       |      |
|-------|------|
| 17.25 | 5.14 |
| 17.47 | 5.07 |
| 18.80 | 4.72 |
| 19.10 | 4.64 |
| 19.84 | 4.47 |
| 20.46 | 4.34 |
| 21.06 | 4.22 |
| 22.41 | 3.96 |
| 23.00 | 3.86 |
| 23.98 | 3.71 |
| 25.38 | 3.51 |
| 26.54 | 3.36 |
| 27.11 | 3.29 |
| 29.31 | 3.04 |

【0401】結晶 (*R*)-3-(1,4- 二 甲 基 -1*H*- 苯 并 [*d*][1,2,3] 三 唑 -5- 基 )-3-(3-(((*R*)-2- 乙 基 -7- 羥 基 -2,3- 二 氫 吡 啶 并 [2,3-*f*][1,4] 氧 氮 呋 -4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物之其他鑑定光譜係顯示於圖 10 (FT-拉曼)和圖 11 (DSC 和 TGA)中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物：



其中：

R為氫或甲基；

R’為氫或甲基；

R<sub>1</sub>為氫、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、二氟甲基、或鹵基；

Y為氫、-C<sub>1-5</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；及

Y’為氫、-C<sub>1-5</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；或Y和Y’

形成-C<sub>3-7</sub>環烷基。

【請求項2】 根據請求項1之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物，其中

R為氫或甲基；

R’為氫或甲基；

R<sub>1</sub>為氫、-C<sub>1-3</sub>烷基或鹵基；

Y獨立地為-C<sub>1-5</sub>烷基、-C<sub>3-5</sub>環烷基或-CF<sub>3</sub>；及

Y’為氫。

【請求項3】 根據請求項1之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物，其中

R為氫或甲基；

R'為氫或甲基；

R<sub>1</sub>為氫、-C<sub>1-3</sub>烷基或鹵基；

Y為-C<sub>1-5</sub>烷基、-C<sub>3-5</sub>環烷基或-CF<sub>3</sub>；及

Y'為甲基。

【請求項4】 根據請求項1之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物，其中

R為甲基；

R'為甲基

R<sub>1</sub>為氫；

Y為甲基、乙基或異丙基；及

Y'為氫。

【請求項5】 根據請求項1之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物，其中

R為氫；

R'為氫；

R<sub>1</sub>為氫；

Y為甲基、乙基或異丙基；及

Y'為氫。

【請求項6】 一種化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物，其為：

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羥基-2,2-二甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羥基-2-異丙基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羟基-2,2-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羟基-2-異丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羟基-2-異丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羟基-2,2-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-8-氟-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*S*)-2-乙基-7-羥基-2-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-7-羥基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羥基-3'*H*-螺[環丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4'(5'*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；及

(*R*)-3-(3-(((*R*)-2-(三級丁基)-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)丙酸。

【請求項7】 根據請求項1之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物，其為(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((*R*)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸鹽、或其互變異構物。

【請求項8】 根據請求項1之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物，其為(*R*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-

基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羥基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮呋-4(5*H*)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸鹽水合物、或其互變異構物。

【請求項9】 一種醫藥組成物，其包含根據請求項1-8中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物和一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

【請求項10】 一種根據請求項1-8中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物之用途，其係供製造用於治療選自下列之Nrf2調節的疾病或病症之藥物：COPD、氣喘、ALI、ARDS、纖維化、環境暴露繼發的肺部疾病、急性肺部感染、慢性肺部感染、 $\alpha$ 1抗胰蛋白酶疾病、囊腫纖維化、自體免疫疾病、糖尿病腎病變、慢性腎病、敗血症誘發的急性腎損傷、急性腎損傷(AKI)、腎臟移植期間中出現之腎病或功能障礙、肺動脈高壓、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心肌修復、心臟重塑、心律不整、糖尿病性心肌病、SCD、早老症和心腎症候群(CRS)、帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、福萊德瑞克氏運動失調(FA)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、多發性硬化症(MS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、脊髓損傷、創傷性腦損傷、中風、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群、及相關普里昂蛋白(prion)疾病、進行性核上神經麻痺症、慢性創傷性腦病(CTE)、神經退化、癡呆、Tau蛋白病(tauopathies)、色素性視網膜炎、匹克氏症、尼曼匹克(Neumann-Pick)氏症、類澱粉沉著症、認知障礙、發炎性腸道疾病、大腸癌、新血管性(乾式)AMD和新血管性(濕式)AMD、眼損傷、Fuchs氏角膜內皮失養症(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼疾、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、毒素誘發的肝病、病毒性肝炎、肝

硬化、牛皮癬、輻射性皮炎/局部影響、歸因於輻射暴露的免疫抑制、子癇前症、和高山症。

【請求項11】 根據請求項10之用途，其中該化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物係口服投予。

【請求項12】 根據請求項10之用途，其中該化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物係靜脈內投予。

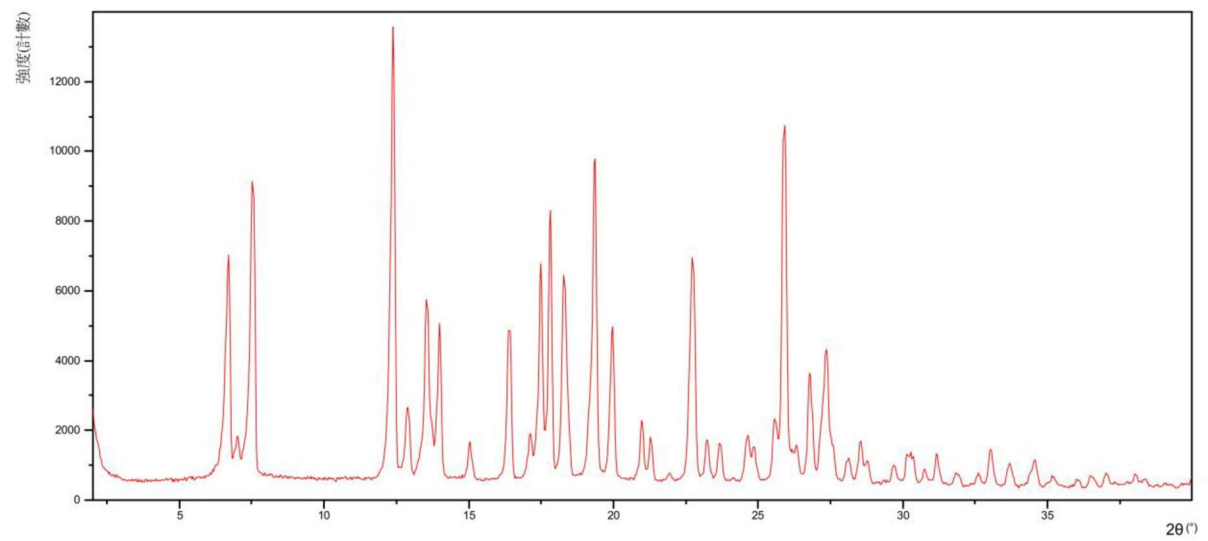
【請求項13】 根據請求項10之用途，其中該化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其互變異構物、或其水合物係藉由吸入式投予。

【請求項14】 根據請求項10之用途，其中該疾病為心臟衰竭合併射出分率減少。

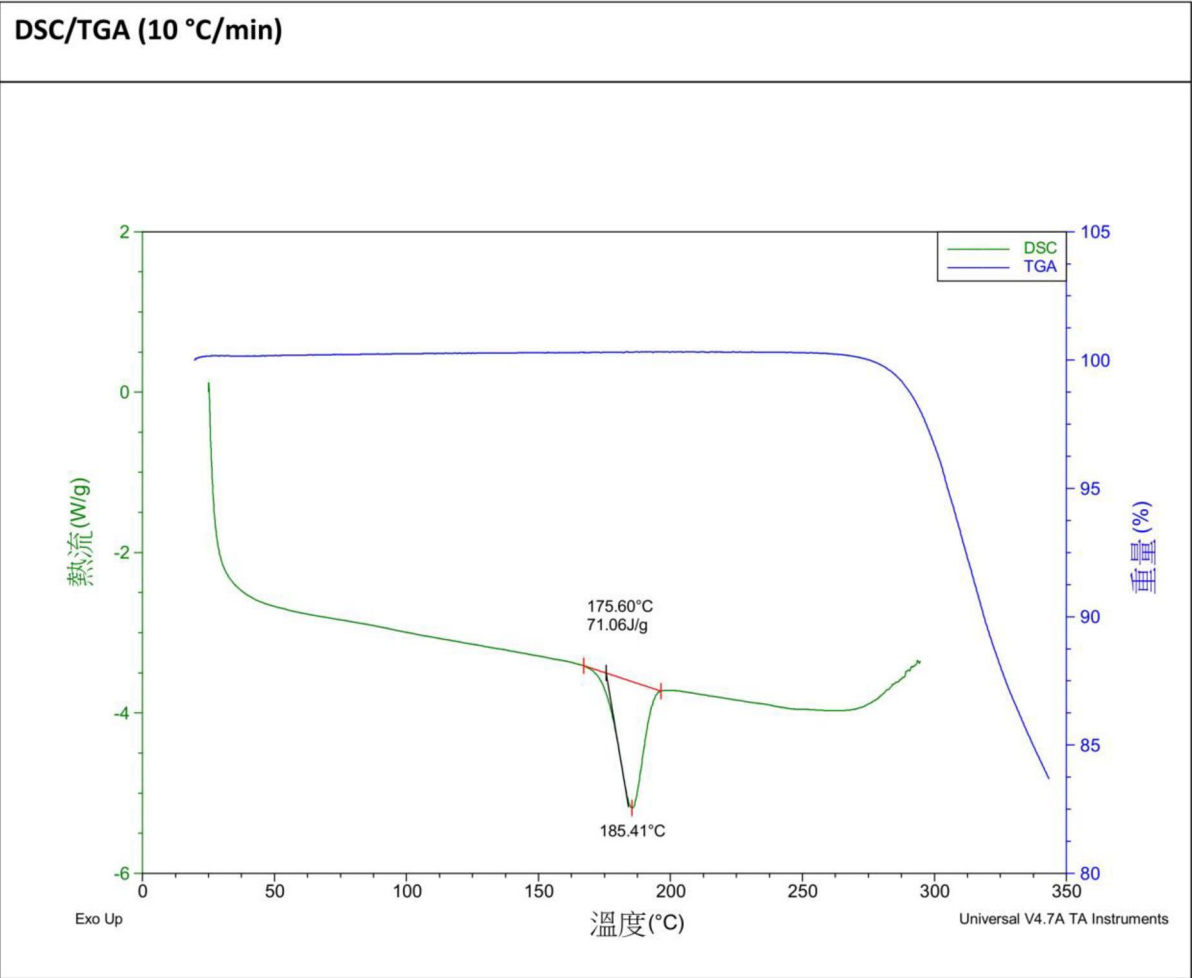
【請求項15】 根據請求項10之用途，其中該疾病為心臟衰竭合併保留射出分率。

【請求項16】 根據請求項10之用途，其中該疾病慢性氣喘和急性氣喘、缺血性中風、庫賈氏症、致死性家族性失眠症、額顳葉癡呆、或乙醯胺酚誘發的肝病。

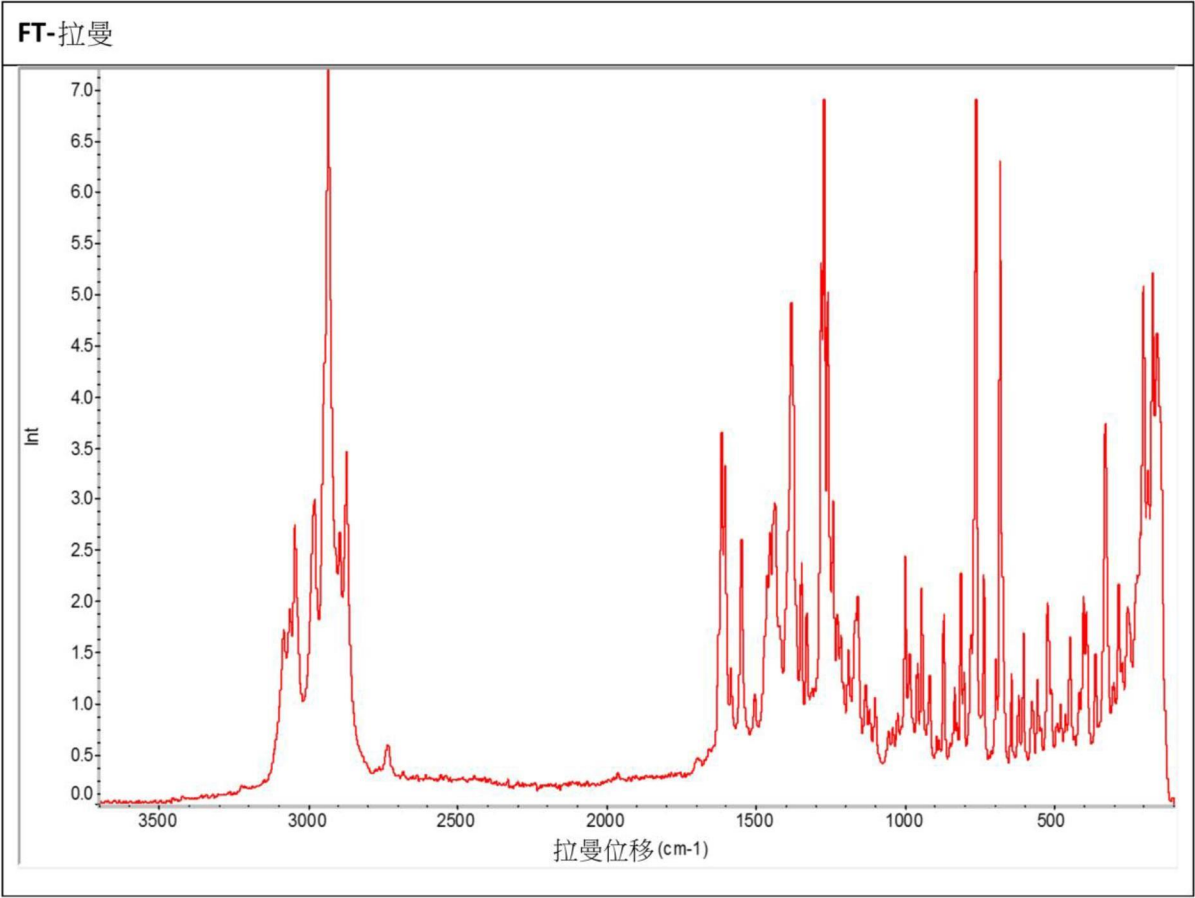
【發明圖式】



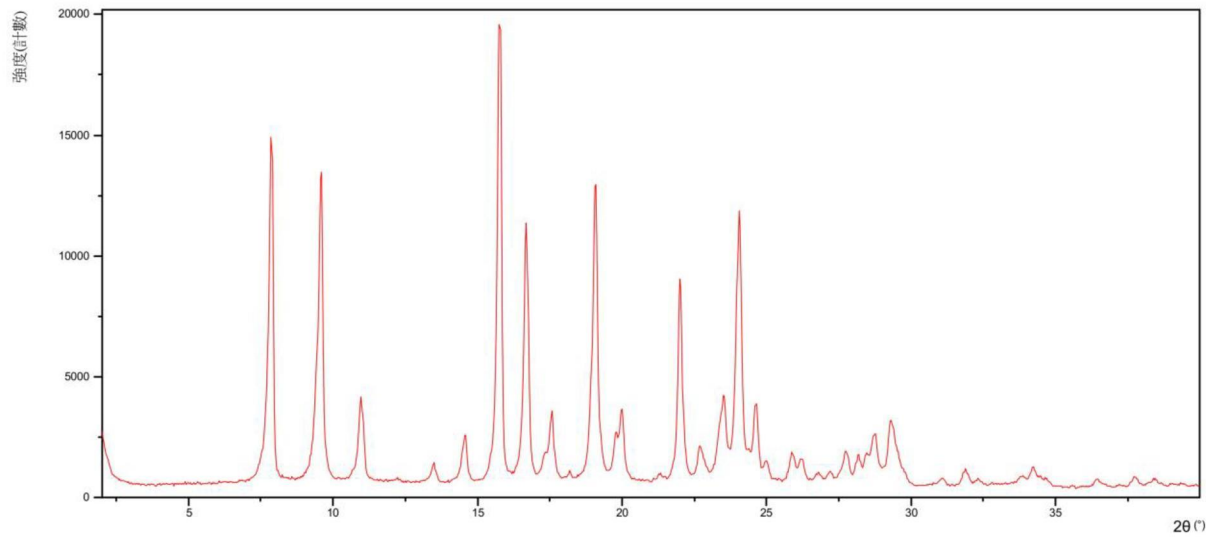
【圖 1】



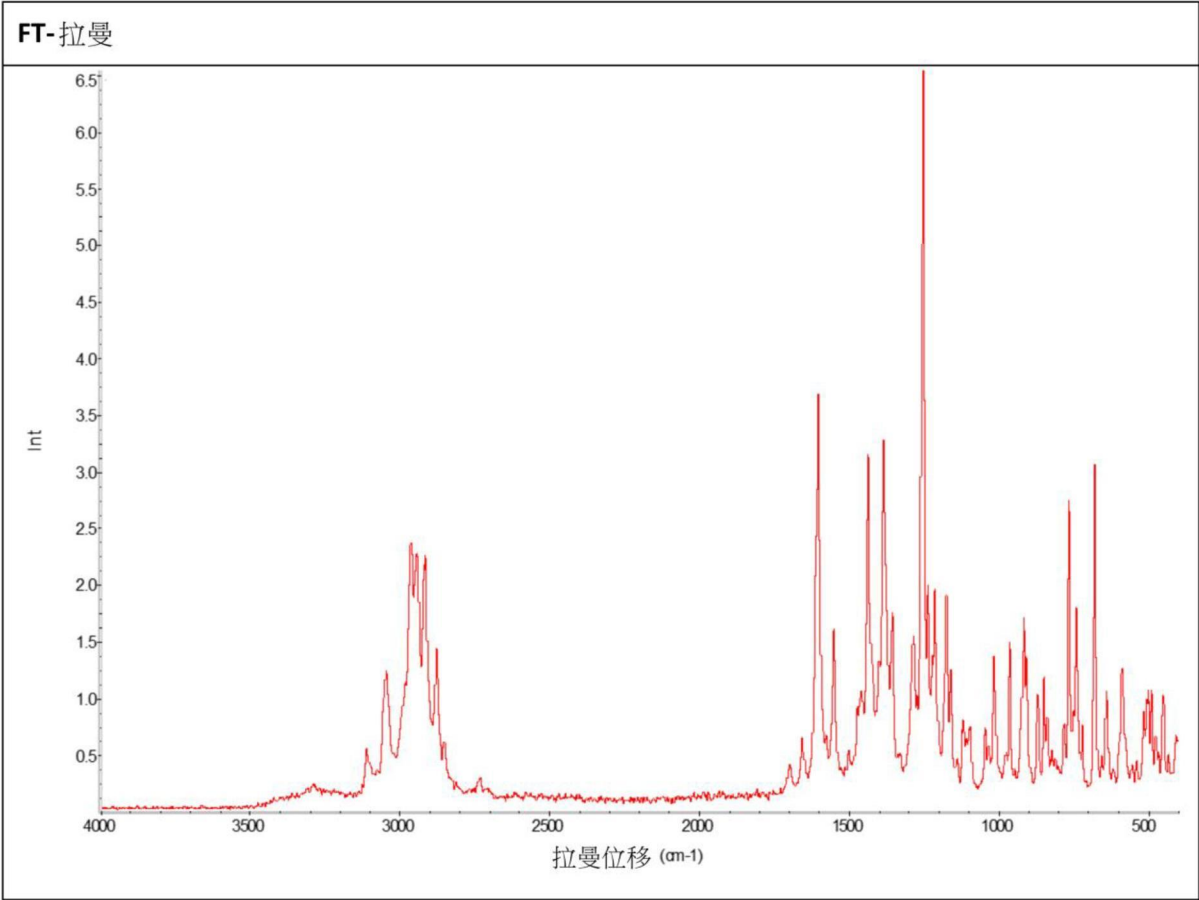
【圖 2】



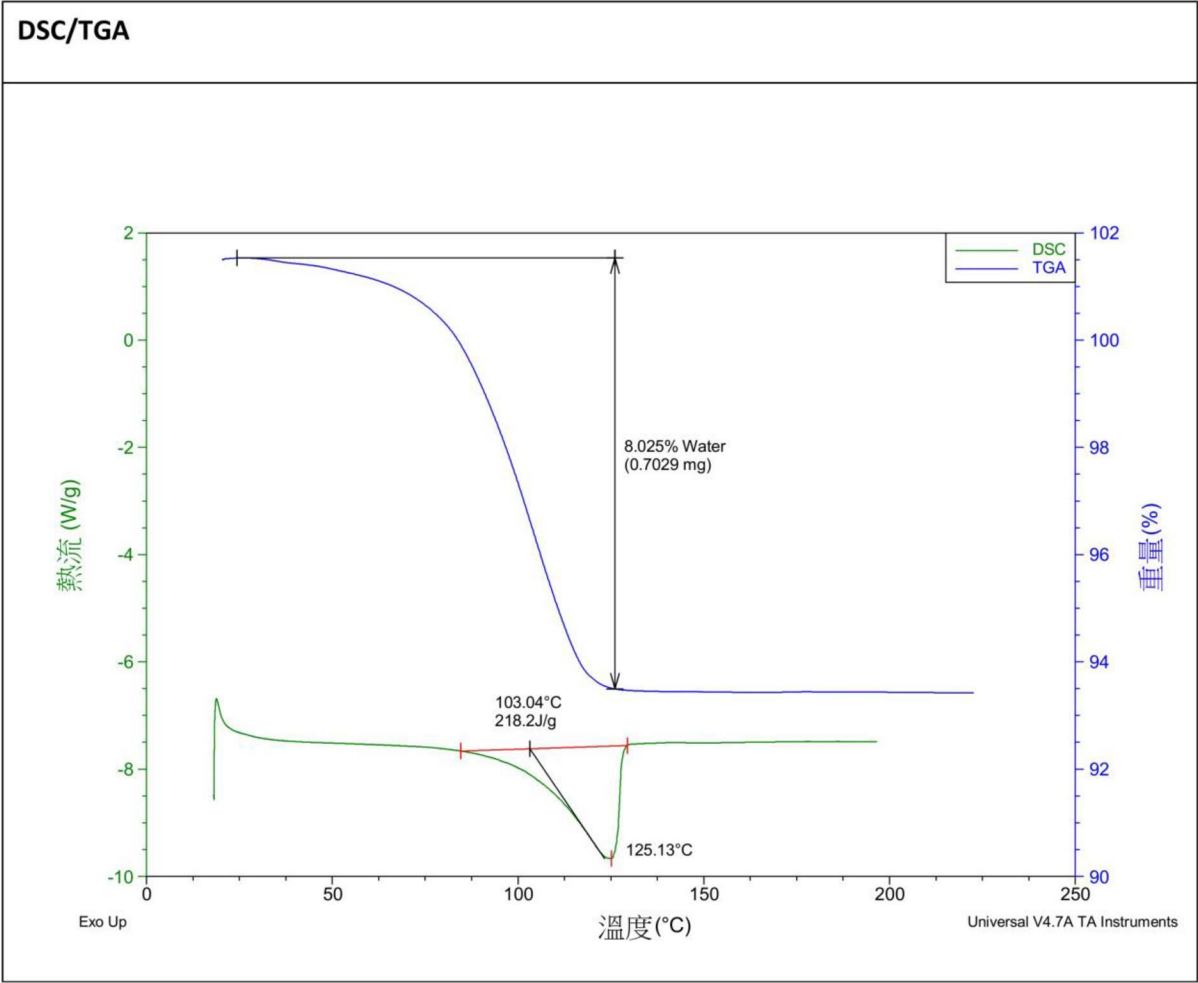
【圖 3】



【圖 4】

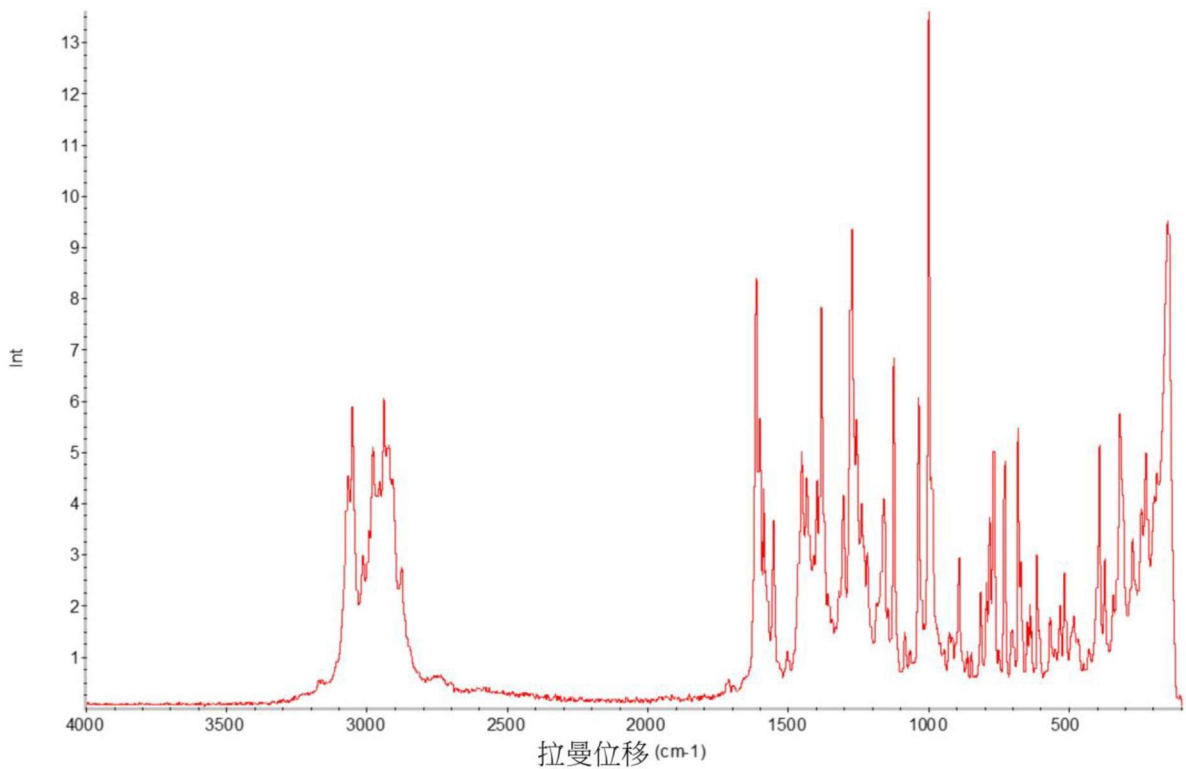


【圖 5】

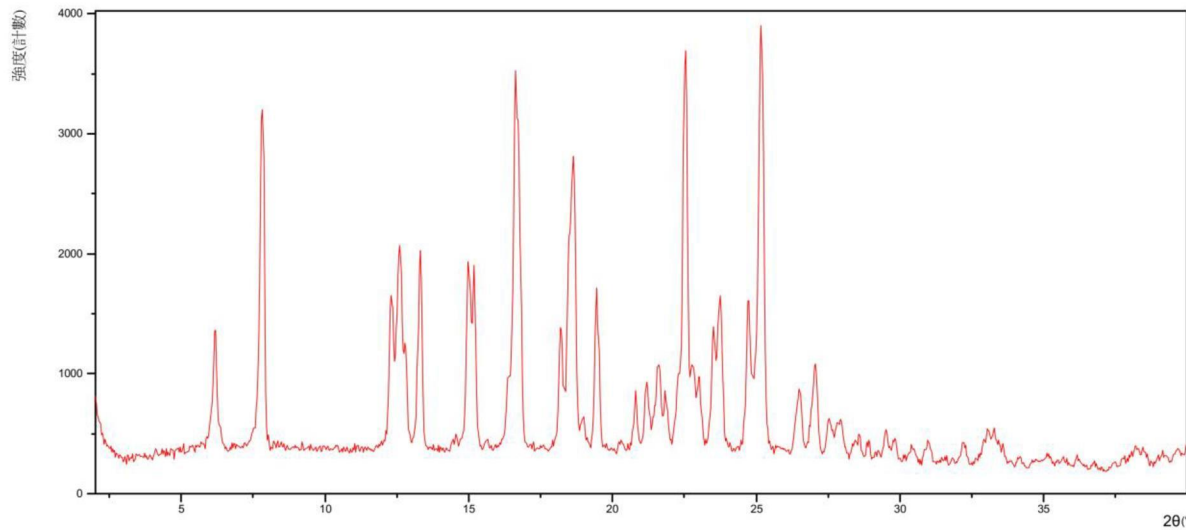


【圖 6】

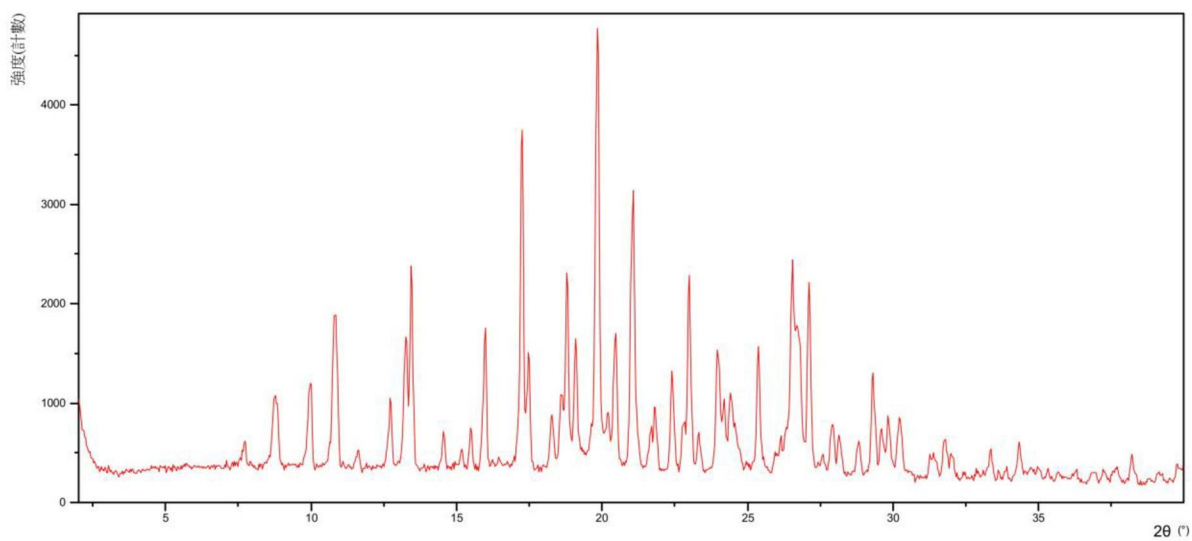
FT-拉曼光譜



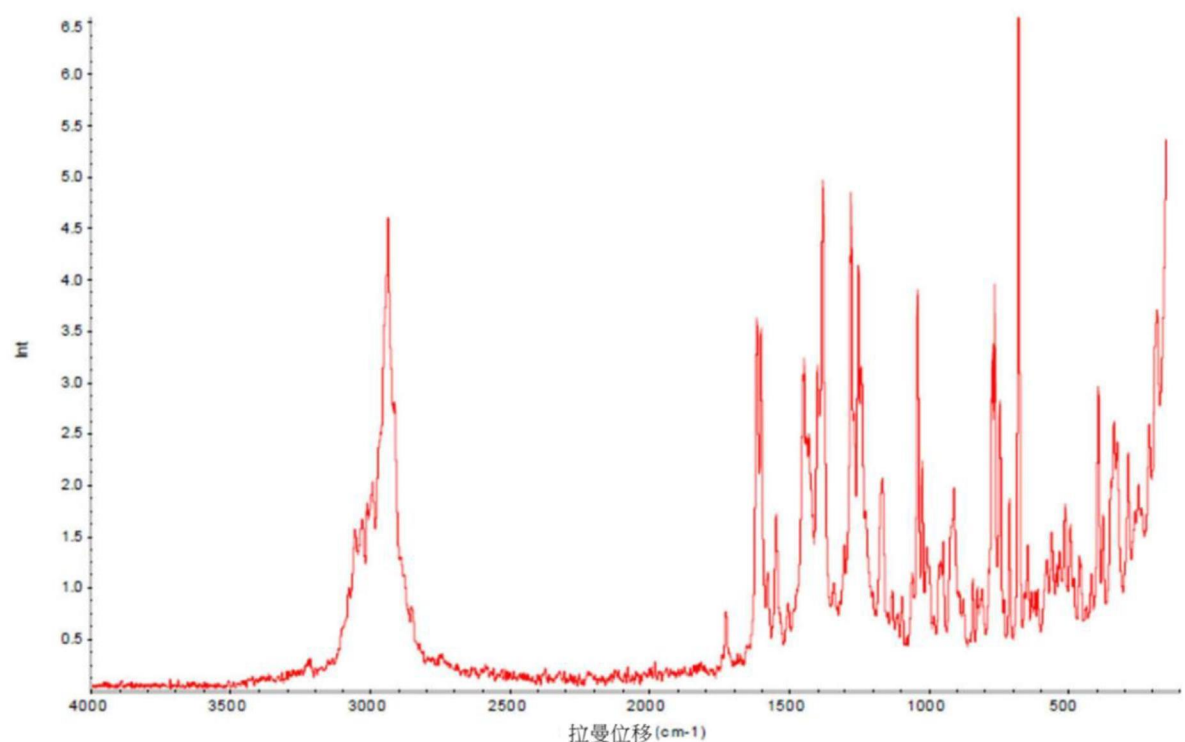
【圖 7】



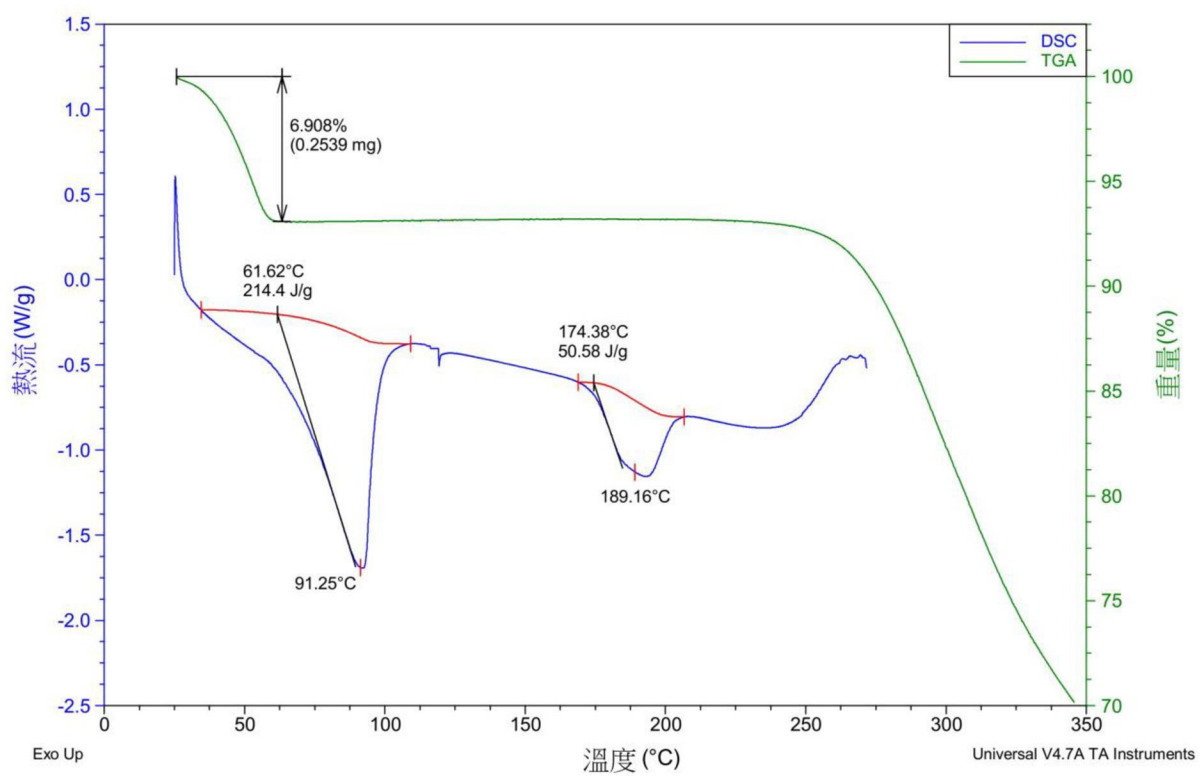
【圖 8】



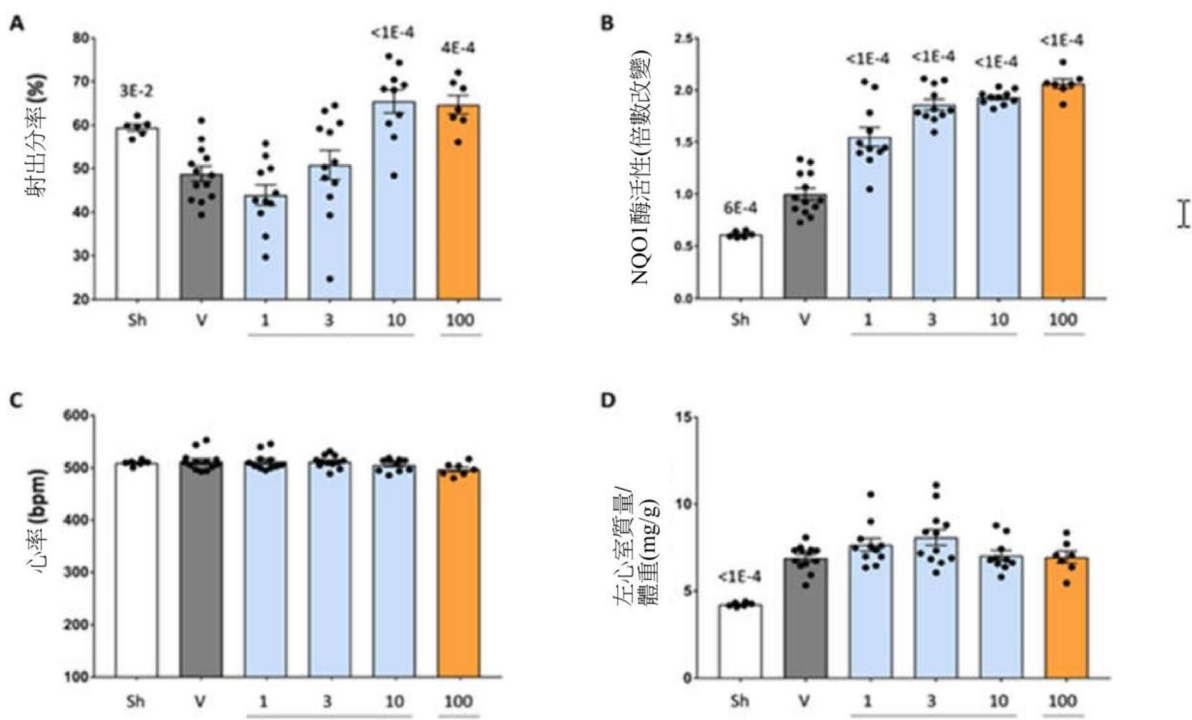
【圖 9】



【圖 10】



【圖 11】



【圖 12】