



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118206566 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 18

(21) 申请号 202410206971.5

(22) 申请日 2020.02.11

(30) 优先权数据

62/806,201 2019.02.15 US

62/931,877 2019.11.07 US

(62) 分案原申请数据

202080014726.4 2020.02.11

(71) 申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有
限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72) 发明人 M·埃尔班 M·P·格洛戈夫斯基
M·C·科廷 B·G·劳霍恩
J·M·马修斯 J·R·帕特森

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 秦剑

(51) Int.Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

权利要求书7页 说明书99页 附图13页

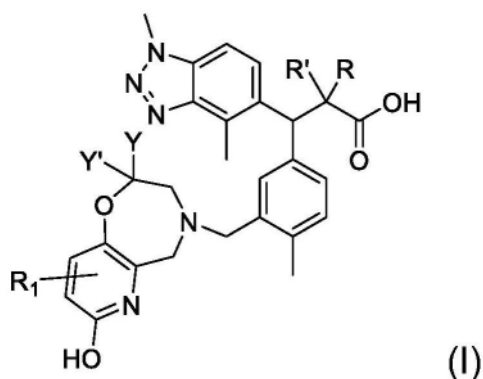
(54) 发明名称

作为NRF2活化剂的羟基吡啶并氧氮杂环庚
三烯

(57) 摘要

本发明涉及羟基吡啶并氧氮杂环庚三烯化
合物、制备它们的方法、含有它们的药物组合物
以及它们作为Nrf2活化剂的用途。特别地,本发
明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐、或
其互变异构体、或其水合物。

1. 式 (I) 化合物:



其中:

R 是氢或甲基;

R' 是氢或甲基;

R₁ 是氢、-OH、-C₁₋₃烷基、-CF₃、二氟甲基或卤素;

Y 是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃; 和

Y' 是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃; 或 Y 与 Y' 形成 -C₃₋₇环烷基; 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R 是氢或甲基;

R' 是氢或甲基;

R₁ 是氢、-C₁₋₃烷基或卤素;

Y 独立地是 -C₁₋₅烷基、-C₃₋₅环烷基或 -CF₃; 和

Y' 是氢;

或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R 是氢或甲基;

R' 是氢或甲基;

R₁ 是氢、-C₁₋₃烷基或卤素;

Y 是 -C₁₋₅烷基、-C₃₋₅环烷基或 -CF₃; 和

Y' 是甲基;

或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R 是甲基;

R' 是甲基

R₁ 是氢;

Y 是甲基、乙基或异丙基; 和

Y' 是氢;

或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R是氢；

R' 是氢；

R₁是氢；

Y是甲基、乙基或异丙基；和

Y' 是氢；

或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

6. 化合物,其是:

(R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(R) -3- (1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3- (3- (((S) -7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(R) -3- (1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3- (3- (((R) -7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(S) -3- (1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3- (3- (((R) -7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(S) -3- (1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3- (3- (((S) -7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(S) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(S) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(S) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸;

(S) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) -2,2-二甲基丙酸;

(S) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) -2,2-二甲基丙酸;

(S) -3- (1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3- (3- (((R) -7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) -2,2-二甲

基丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

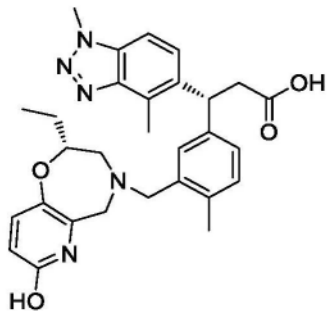
(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羟基-3'H-螺[环丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4'(5'H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;和

(R)-3-(3-(((R)-2-(叔丁基)-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

7. 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,所述化

合物是



8. (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸水合物或其互变异构体的结晶形式,其使用1.5406 Å的X射线波长通过X射线粉末衍射所测量,具有包含在15.76°、7.86°、9.58°和19.07°±0.2°2θ处的峰的X射线粉末衍射图。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其是(R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸苯磺酸盐,或其互变异构体。

10. (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸苯磺酸盐或其互变异构体的结晶形式,其使用1.5406 Å的X射线波长通过X射线粉末衍射所测量,具有包含在25.18°、22.53°、16.66°和7.82°±0.2°2θ处的峰的X射线粉末衍射图。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其是(R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸甲磺酸盐水合物,或其互变异构体。

12. (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸甲磺酸盐水合物或其互变异构体的结晶形式,其使用1.5406 Å的X射线波长通过X射线粉末衍射所测量,具有包含在19.84°、17.25°、21.06°和13.45°±0.2°2θ处的峰的X射线粉末衍射图。

13. (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸(游离形式) 或其互变异构体的结晶化合物。

14. (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸(游离形式) 或其互变异构体的结晶化合物,其特征在于X射线粉末衍射图基本上与图1所示的一致。

15. (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H) -基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸(游离形式) 或其互变异构体的结晶形式,其使用1.5406 Å的X射线波长通过X射线粉末衍射所测量,具有包含在12.38°、25.90°、19.35°和7.54°±0.2°2θ处的峰的X射线粉末衍射图。

16. 分离的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。

17. (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式)或其互变异构体的基本上纯的结晶形式。

18. 根据权利要求13所述的结晶化合物,其中所述结晶化合物的特征在于具有至少五个选自基本上符合以下的衍射数据的峰:

衍射角(°2 θ)	<i>d</i> -间距(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

19. 药物组合物,其包含根据权利要求1-18中任一项的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

20. 根据权利要求1-18中任一项的化合物或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物在制备用于治疗Nrf2调节的疾病或病症的药物中的用途,所述Nrf2调节的疾病或病症选自COPD、哮喘、ALI、ARDS、纤维化、慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、 α 1抗胰蛋白酶疾病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、糖

尿病肾病、慢性肾病、脓毒症引起的急性肾损伤、急性肾损伤 (AKI)、肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、糖尿病性心肌病、SCD、早衰和心肾综合征 (CRS)、帕金森病 (PD)、阿尔茨海默病 (AD)、弗里德赖希共济失调 (FA)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病 (HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病、致死性家族性失眠症、Gerstmann-Sträussler-Scheinker综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻痹、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病、色素性视网膜炎、皮克病、尼曼-皮克病、淀粉样变性、认知障碍、炎症性肠病、结肠癌、新生血管性 (干型) AMD和新生血管性 (湿型) AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良 (FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、毒素诱导的肝病 (例如, 对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、辐射暴露引起的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

21. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述化合物, 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物口服给药。

22. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述化合物, 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物静脉内给药。

23. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述化合物, 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物通过吸入给药。

24. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述疾病是COPD。

25. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述疾病是心力衰竭。

26. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述疾病是射血分数降低的心力衰竭。

27. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述疾病是射血分数保留的心力衰竭。

28. 根据权利要求1-18中任一项的化合物, 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物, 其用于治疗Nrf2调节的疾病或病症, 所述Nrf2调节的疾病或病症选自COPD、哮喘、ALI、ARDS、纤维化、慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶疾病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、糖尿病肾病、慢性肾病、脓毒症引起的急性肾损伤、急性肾损伤 (AKI)、肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、糖尿病性心肌病、SCD、早衰和心肾综合征 (CRS)、帕金森病 (PD)、阿尔茨海默病 (AD)、弗里德赖希共济失调 (FA)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病 (HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病、致死性家族性失眠症、Gerstmann-Sträussler-Scheinker综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻痹、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病、色素性视网膜炎、皮克病、尼曼-皮克病、淀粉样变性、认知障碍、炎症性肠病、结肠癌、新生血管性 (干型) AMD和新生血管性 (湿型) AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良 (FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、毒素诱导的肝病 (例如, 对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、辐射暴露引起的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

29. 根据权利要求28所述的化合物, 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异

构体,或其水合物,用于治疗心力衰竭。

30. 根据权利要求28所述的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数降低的心力衰竭。

31. 根据权利要求28所述的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数保留的心力衰竭。

32. 药物组合物,其包含根据权利要求7的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

33. 根据权利要求7的化合物,或其盐,特别是药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物在制备用于治疗Nrf2调节的疾病或病症的药物中的用途,所述Nrf2调节的疾病或病症是心力衰竭。

34. 根据权利要求33所述的用途,其中所述疾病或病症是射血分数降低的心力衰竭。

35. 根据权利要求33所述的用途,其中所述疾病或病症是射血分数保留的心力衰竭。

作为NRF2活化剂的羟基吡啶并氧氮杂环庚三烯

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2020年02月11日;申请号:202080014726.4(国际申请号:PCT/IB2020/051100);发明名称:作为NRF2活化剂的羟基吡啶并氧氮杂环庚三烯)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及羟基吡啶并氧氮杂环庚三烯、制备它们的方法、含有它们的药物组合物以及它们作为Nrf2活化剂的用途。

背景技术

[0003] Nrf2(NF-E2相关因子2)为含特征性碱性-亮氨酸拉链基序的转录因子的帽和领(cap-n-collar,CNC)家族的一员。在基础条件下,Nrf2水平受胞质肌动蛋白结合阻抑物KEAP1(Kelch样ECH相关的蛋白1)的紧密控制,KEAP1结合Nrf2并通过基于Cul3的E3-泛素连接酶复合物靶向Nrf2用于泛素化和蛋白酶体降解。在氧化应激的条件下,DJ1(PARK7)被活化并且通过阻止Nrf2与KEAP1相互作用来稳定Nrf2蛋白。同样,KEAP1上反应性半胱氨酸的修饰可在KEAP1中导致构象变化,该变化改变Nrf2结合并促进Nrf2稳定。因此,细胞中Nrf2的水平通常在正常条件下保持较低,但系统设计为通过增加Nrf2水平并因此增加下游Nrf2活性来快速响应环境应激。

[0004] 在面临持续氧化应激时不适当低的Nrf2活性表现出为慢性阻塞性肺病(COPD)的潜在病理机制。Yamada,K.等人BMC Pulmonary Medicine,2016,16:27。这可能是Nrf2活化剂与正性活化剂(例如DJ1)的不适当缺少和负性调节剂(例如Keap1和Bach1)的过剩之间的平衡发生改变的结果。因此,COPD患者肺中Nrf2活性的恢复应当会使所述失衡修复并且缓和有害过程例如结构细胞(包括肺泡上皮细胞和内皮细胞)的凋亡和炎症。这些作用的结果是在COPD肺中增强细胞保护作用、维持肺结构和实现结构修复,从而减慢疾病进展。因此,Nrf2活化剂可治疗COPD(Boutten,A.,等人2011.Trends Mol.Med.17:363-371)和其他呼吸系统疾病,包括哮喘、急性肺损伤(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-L162,2016年11月18日首次出版;doi:10.1152/ajplung.00449.2016)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和肺纤维化(Cho,H.Y.,和Kleeberger,S.R.2010.Toxicol.Appl.Pharmacol.244:43-56)。

[0005] Nrf2活化剂的治疗潜力在来自COPD患者的肺巨噬细胞中举例说明,其中Nrf2通路似乎是适应不良的。与来自对照患者的类似细胞相比,这些细胞具有受损的细菌吞噬作用,并且该作用通过体外添加Nrf2活化剂而得到逆转。因此,除了上面提到的作用,适当的Nrf2活性的恢复也可通过降低肺感染来挽救COPD恶化。

[0006] 这一点通过Nrf2活化剂莱菔硫烷(Sulforaphane)得到证明,莱菔硫烷增加来自暴露于香烟烟雾的小鼠的COPD巨噬细胞和肺泡巨噬细胞的具有胶原结构的巨噬细胞受体(MARCO)的表达,由此在这些细胞中提高离体和体内的细菌吞噬作用(铜绿假单胞菌

(*Pseudomonas aeruginosa*)、非典型流感嗜血杆菌(non-typable *Haemophilus influenzae*))和细菌清除率(Harvey,C.J.,等人2011.Sci.Transl.Med.3:78ra32)。

[0007] 靶向肺中的Nrf2的治疗潜力不限于COPD。更准确地说,靶向Nrf2通路可治疗其他呈现氧化应激组分的人类肺病和呼吸系统疾病,例如慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露(包括,但不限于臭氧、柴油机废气和职业性暴露)的肺病、纤维化、急性肺感染(例如,病毒(Noah,T.L.等人2014.PLoS ONE 9(6):e98671)、细菌或真菌)、慢性肺感染、 α 1抗胰蛋白酶病、ALI、ARDS和囊性纤维化(CF,Chen,J.等人2008.PLoS One.2008;3(10):e3367)。

[0008] 靶向Nrf2通路的治疗也在肺和呼吸系统外具有多种潜在用途。Nrf2活化剂可能对其有用的很多疾病是自身免疫性疾病(银屑病、IBD、MS),这表明Nrf2活化剂可大体上用于自身免疫性疾病。

[0009] 在临床上,靶向Nrf2通路的药物(甲基巴多索隆,bardoxolone methyl)已在患有糖尿病性肾病/慢性肾病(CKD)的糖尿病患者中显示疗效(Aleksunes,L.M.,等人2010.J.Pharmacol.Exp.Ther.335:2-12),但在患有CKD的最严重阶段的患者中使用该药物进行的III期试验已被终止。此外,有证据猜想这样的治疗在脓毒症诱导的急性肾损伤、其他急性肾损伤(AKI)(Shelton,L.M.,等人2013.Kidney International.Jun 19.doi:10.1038/ki.2013.248.)和肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍中将是有用的。

[0010] 在心脏领域,目前正在患有肺动脉高压的患者中对甲基巴多索隆进行研究,因此通过其他机制靶向Nrf2的药物也可用于该疾病领域中。患病心肌中的氧化应激增加,导致活性氧(ROS)蓄积,从而通过增加坏死和凋亡的直接毒性作用[Circ Res(2000)87(12);1172-1179]损害心脏功能[Circ(1987)76(2);458-468]并增加对心律失常的易感性[J of Mol&Cell Cardio(1991)23(8);899-918]。在压力超负荷(TAC)的小鼠模型中,Nrf2基因和蛋白质表达在心脏适应性肥大的早期阶段增加,但在与收缩功能障碍相关的适应不良心脏重塑的后期减少[Arterioscler Thromb Vasc Biol(2009)29(11);1843-5 1850;PLOS ONE(2012)7(9);e44899]。此外,Nrf2活化已被证明在压力超负荷(TAC)的小鼠模型中可抑制心肌的氧化应激以及心脏细胞凋亡、纤维化、肥大和功能障碍[Arterioscler Thromb Vasc Biol(2009)29(11);J of Mol&Cell Cardio(2014)72;305-315;and 1843-1850;PLOS ONE(2012)7(9);e44899]。Nrf2活化也被证明在小鼠中可以预防心脏I/R损伤[Circ Res(2009)105(4);365-374;J of Mol&Cell Cardio(2010)49(4);576-586]并减少大鼠心脏I/R损伤后的心肌氧化损伤。因此,通过其他机制靶向Nrf2的药物可用于多种心血管疾病,包括,但不限于动脉粥样硬化、高血压和心力衰竭(Oxidative Medicine and Cell Longevity Volume 2013(2013),文章ID 104308,10页)、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭和糖尿病性心脏病。最近,使用Nrf2活化剂甲基巴多索隆改善缺血性心脏损伤大鼠的左心室功能[Tian,C, et al.,JPET,doi:10.1124/jpet.119.261792(October 10,2019)]。

[0011] 活化Nrf2通路的药物也可用于治疗多种神经退行性疾病,包括帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩侧索硬化(ALS)(Brain Res.2012 Mar29;1446:109-18.2011.12.064.Epub 2012Jan 12.)、亨廷顿病(HD)、多发性硬化(MS)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease)、致死性家族性失眠症、Gerstmann-Sträussler-Scheinker综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻

痹、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病 (tauopathies)、色素性视网膜炎、皮克病 (Pick's disease)、尼曼-皮克病 (Neimann-Pick's disease)、淀粉样变性和认知障碍 (FEBS2018, doi:10.1111/febs.14379, Pharmacology&Therapeutics 2016, -418)。多个体内模型表明, Nrf2 KO小鼠与它们相应的野生型相比对神经毒性损伤更敏感。在脑缺血-再灌注模型中, 用Nrf2活化剂叔丁基氢醌 (tBHQ) 处理大鼠降低了大鼠中的皮质损伤, 并且在Nrf2野生型而非KO小鼠中, 在给药tBHQ后皮质谷胱甘肽水平增加 (Shih, A.Y., 等人2005. J.Neurosci. 25:10321-10335)。Tecfidera™ (富马酸二甲酯) (其活化其他靶点, 其中包括Nrf2) 已获得美国批准用于治疗复发-缓解性多发性硬化 (MS)。Nrf2的活化也有助于治疗弗里德赖希共济失调病例, 其中已报道对氧化应激的敏感性增加和Nrf2活化受损 (Paupe V., 等人, 2009. PLoS One; 4(1):e4253)。Omaveloxolone (RTA-408) 也在用于弗里德赖希共济失调的临床试验中。

[0012] 有临床前证据证明Nrf2通路在炎症性肠病 (IBD、克罗恩病和溃疡性结肠炎) 和/或结肠癌模型中具有特异性保护作用 (Khor, T.O., 等人2008. Cancer Prev. Res. (Phila) 1: 187-191)。

[0013] 年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是超过50岁的人中失明的常见原因。吸烟是非新生血管型 (干型) AMD发展的主要危险因素, 并且可能也是新生血管型 (湿型) AMD的主要危险因素。体外和临床前物种的发现结果支持Nrf2通路涉及视网膜上皮细胞的抗氧化反应和眼损伤临床前模型炎症调节的观点 (Schimel, 等人2011. Am. J. Pathol. 178:2032-2043)。Fuchs角膜内皮营养不良 (FECD) 是一种进行性致盲疾病, 其特征在于角膜内皮细胞凋亡。这是一种与低水平Nrf2表达和/或功能相关的衰老和氧化应激疾病 (Bitar, M.S., 等人2012. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. August 24, 2012 vol. 53 no. 9 5806-5813)。此外, Nrf2活化剂可用于葡萄膜炎或其他炎症性眼病。

[0014] 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是肝脏中脂肪沉积、炎症和损伤的疾病, 其发生在很少饮酒或不饮酒的患者中。在临床前模型中, 当用甲硫氨酸和胆碱不足的饲料激发时, 在缺少Nrf2的KO小鼠中, NASH的发展被大大加速 (Chowdhry S., 等人2010. Free Rad. Biol. & Med. 48:357-371)。在进食胆碱不足的L-氨基酸限定的饲料的大鼠中, 给药Nrf2活化剂奥替普拉和NK-252显著削弱组织性异常特别是肝纤维化的进展 (Shimozono R. 等人2012. Molecular Pharmacology. 84:62-70)。可能受Nrf2调节的其他肝病是毒素诱导的肝病 (例如, 对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎和肝硬化 (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013(2013), 文章ID 763257, 第9页)。

[0015] 最近的研究也已开始阐明ROS在皮肤病例如银屑病中的作用。在银屑病患者中进行的研究显示血清丙二醛和一氧化氮终产物增加, 以及红细胞超氧化物歧化酶活性、过氧化氢酶活性和总抗氧化状态降低, 它们在每种情况下均与疾病严重程度指数相关 (Dipali P.K., 等人 Indian J Clin Biochem. 2010 October; 25(4):388-392)。同样, Nrf2活化剂可用于治疗皮炎/辐射的局部作用 (Schäfer, M. et al. 2010. Genes&Dev. 24:1045-1058), 以及用于由于辐射暴露引起的免疫抑制 (Kim, J.H. 等人, J. Clin. Invest. 2014 Feb 3; 124(2):730-41)。

[0016] 还有数据表明Nrf2活化剂可能对先兆子痫有益, 先兆子痫是一种在2-5%妊娠中发生的疾病并且涉及高血压和蛋白尿 (Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger

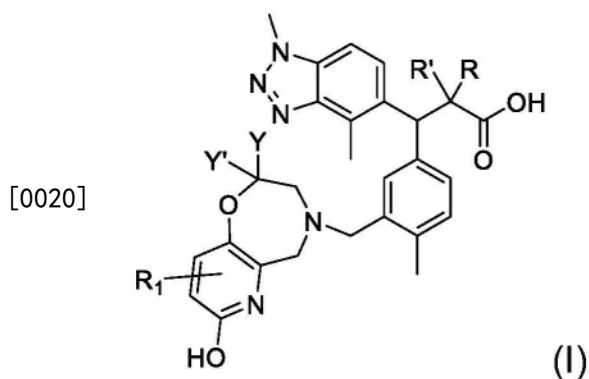
Volume 196, Issue 5, September 2014, Pages 268-277)。

[0017] 临床前数据已表明,使用急性高山病动物和细胞模型,具有Nrf2活化活性的化合物在逆转高海拔诱导的损害方面比不具有NRF2活性的化合物更好(Lisk C.等人,2013, Free Radic Biol Med.Oct 2013;63:264-273.)

[0018] Nrf2活化剂已公开于2015年6月25日公开的W0 2015/092713,2016年12月22日公开的共同在审的专利申请W0 2016/203400;2016年12月22日公开的W0 2016/203401;2018年6月14日公开的W02018/104766;2016年12月22日公开的W0 2016/202253;和2018年6月21日公开的W02018/109646。

发明内容

[0019] 一方面,本发明提供了羟基吡啶并氧氮杂环庚三烯类似物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,以及包含它们的药物组合物。特别地,本发明的化合物包括式(I)化合物:



[0021] 其中:

[0022] R是氢或甲基;

[0023] R' 是氢或甲基;

[0024] R₁是氢、-OH、-C₁₋₃烷基、-CF₃、二氟甲基或卤素;

[0025] Y是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃;和

[0026] Y' 是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃;

[0027] 或Y与Y' 一起形成-C₃₋₇环烷基;

[0028] 或其药学上可接受的盐、或其互变异构体、或其水合物。

[0029] 另一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于医学治疗。本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗,特别是用于治疗Nrf2调节的疾病或病症。还一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗,其中Nrf2调节的疾病或病症是呼吸系统病症或非呼吸系统病症,选自COPD、哮喘、ALI、ARDS、纤维化、慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、 α 1抗胰蛋白酶疾病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、糖尿病肾病、慢性肾病、脓毒症引起的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、

糖尿病性心肌病、SCD、早衰和CRS、帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、弗里德赖希共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病(HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病、致死性家族性失眠症、**Gerstmann-Sträussler-Scheinker**综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻痹、慢性创伤性脑病(CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病、色素性视网膜炎、皮克病、尼曼-皮克病、淀粉样变性、认知障碍、炎症性肠病、结肠癌、新生血管性(干型)AMD和新生血管性(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、毒素诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、辐射暴露引起的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0030] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗Nrf2调节的疾病或病症。还一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗疾病或病症,该疾病或病症是呼吸系统病症或非呼吸系统病症,选自COPD、哮喘、ALI、ARDS、纤维化、慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶疾病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、糖尿病肾病、慢性肾病、脓毒症引起的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、糖尿病性心肌病、SCD、早衰和CRS、帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、弗里德赖希共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病(HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病、致死性家族性失眠症、**Gerstmann-Sträussler-Scheinker**综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻痹、慢性创伤性脑病(CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病、色素性视网膜炎、皮克病、尼曼-皮克病、淀粉样变性、认知障碍、炎症性肠病、结肠癌、新生血管性(干型)AMD和新生血管性(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、毒素诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、辐射暴露引起的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0031] 还一方面,本发明提供了治疗Nrf2调节的疾病或病症的方法,该疾病或病症是呼吸系统病症或非呼吸系统病症,选自COPD、哮喘、ALI、ARDS、纤维化、慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶疾病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、糖尿病肾病、慢性肾病、脓毒症引起的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、糖尿病性心肌病、镰状细胞病(SCD)、早衰和心肾综合征(CRS)、帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、弗里德赖希共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病(HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病、致死性家族性失眠症、**Gerstmann-Sträussler-Scheinker**综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻痹、慢性创伤性脑病(CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病、色素性视网膜炎、皮克病、尼曼-皮克病、淀粉样变性、认知障碍、炎症性肠病、结肠癌、新生血管性(干

型) AMD和新生血管性(湿型) AMD、眼外伤、Fuchs角膜内皮营养不良 (FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、毒素诱导的肝病(例如, 对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、辐射暴露引起的免疫抑制、先兆子痫和高原病, 该方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的式 (I) 化合物, 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物。

[0032] 还一方面, 本发明涉及式 (I) 化合物, 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物, 在制备用于治疗Nrf2调节的疾病或病症的药物中的用途。还一方面, Nrf2调节的疾病或病症是呼吸系统病症或非呼吸系统病症, 选自COPD、哮喘、ALI、ARDS、纤维化、慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶疾病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、糖尿病肾病、慢性肾病、脓毒症引起的急性肾损伤、急性肾损伤 (AKI)、肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、糖尿病性心肌病、SCD、早衰和CRS、帕金森病 (PD)、阿尔茨海默病 (AD)、弗里德赖希共济失调 (FA)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病 (HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病、致死性家族性失眠症、**Gerstmann-Sträussler-Scheinker** 综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻痹、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病、色素性视网膜炎、皮克病、尼曼-皮克病、淀粉样变性、认知障碍、炎症性肠病、结肠癌、新生血管性(干型) AMD和新生血管性(湿型) AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良 (FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、毒素诱导的肝病(例如, 对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、辐射暴露引起的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0033] 另一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物, 其在治疗如本文所述的疾病或病症中用作Nrf2活化剂。

[0034] 因此, 本发明还涉及调节Nrf2的方法, 该方法包括使细胞与式 (I) 化合物或其盐, 特别是药学上可接受的盐, 或互变异构体, 或水合物接触。

[0035] 一方面, 本发明提供了药物组合物, 其包含根据式 (I) 的本发明的化合物或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物, 以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0036] 另一方面, 本发明涉及用于治疗Nrf2调节的疾病或病症的药物组合物, 其中该组合物包含根据式 (I) 的化合物或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 或其互变异构体, 或其水合物, 以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0037] 本发明的其他方面和优点在其实施方案的以下详细描述中进一步描述。

附图说明

[0038] 图1描绘了无水 (R) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式)或其互变异构体的结晶形式的粉末X射线衍射图(XRPD)。

[0039] 图2描绘了无水 (R) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式)或其互变异构体的结晶形式的差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)曲线。

[0040] 图3描绘了无水(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式)或其互变异构体的结晶形式的傅里叶变换拉曼(FT-拉曼)光谱。

[0041] 图4描绘了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物或其互变异构体的结晶水合物形式的XRPD。

[0042] 图5描绘了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物或其互变异构体的FT-拉曼光谱。

[0043] 图6描绘了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物或其互变异构体的DSC和TGA曲线。

[0044] 图7描绘了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐或其互变异构体的FT-拉曼光谱。

[0045] 图8描绘了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐或其互变异构体的XRPD。

[0046] 图9描绘了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物或其互变异构体的XRPD。

[0047] 图10描绘了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物或其互变异构体的FT-拉曼光谱。

[0048] 图11描绘了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物或其互变异构体的DSC和TGA曲线。

[0049] 图12描绘了KEAP1阻断剂/Nrf2活化剂(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸的盐酸盐,或其互变异构体(实施例1的化合物)以及(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-2-乙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(化合物B)对鼠TAC模型中心脏功能和重塑的作用。研究采用高严格和再现性设计标准(分层设盲和适当把握度(power))。数据表示为平均值(\pm s.e.m)。所有p值与载体组相比,单因素ANOVA。

[0050] 图12图例:Sh(假手术,n=6),V(TAC未加药,n=13),EX 1[TAC+(R)-3-(1,4-二甲

基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸的盐酸盐,或其互变异构体,以1mg/kg (n=11)、3mg/kg (n=12)和10mg/kg (n=10)], EX B[TAC+(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸,以100mg/kg, n=7]。

[0051] 图12A描绘了射血分数, LV射血量的百分比。(EX 1结果以标记1、3和10的柱状图显示; EX B结果以标记100的柱状图显示)。

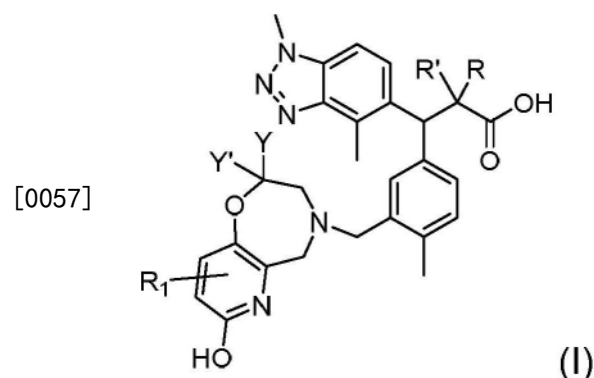
[0052] 图12B描绘了左心室NQ01酶活性, 相对于载体的倍数变化。(EX 1结果以标记1、3和10的柱状图显示; EX B结果以标记100的柱状图显示)。

[0053] 图12C描绘了心率, 每分钟心跳次数 (bpm)。(EX 1结果以标记1、3和10的柱状图显示; EX B结果以标记100的柱状图显示)。

[0054] 图12D描绘了归一化为体重的左心室质量 (肥大)。(EX 1结果以标记1、3和10的柱状图显示; EX B结果以标记100的柱状图显示)。

发明详述

[0056] 本发明提供式 (I) 化合物:



[0058] 其中:

[0059] R是氢或甲基;

[0060] R' 是氢或甲基;

[0061] R₁是氢、-OH、-C₁₋₃烷基、-CF₃、二氟甲基或卤素;

[0062] Y是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃;

[0063] Y' 是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃;

[0064] 或Y与Y' 一起形成-C₃₋₇环烷基;

[0065] 或其药学上可接受的盐、或其互变异构体、或其水合物。

[0066] “烷基”是指具有指定碳成员原子数的单价饱和烃链。例如, C₁₋₃烷基是指具有1至3个碳成员原子的烷基基团。烷基可以是直链或支链的。代表性支链烷基具有一个、两个或三个支链。烷基包括甲基、乙基、丙基、(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、叔戊基、异戊基)、和己基(正己基、异己基、叔己基)。

[0067] “环烷基”是指具有指定碳成员原子数的单价饱和或不饱和烃环。例如, 除非另有限制, 否则C₃₋₇环烷基是指具有3至7个碳成员原子的环烷基基团。在一个实施方案中, C₅₋₇环烷基是指具有3至5个碳成员原子的环烷基基团。不饱和环烷基基团在环内具有一个或多个

碳-碳双键。环烷基基团不是芳香族的。环烷基包括环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基。

[0068] 当在本文中使用时,术语“卤素 (halogen)”和“卤代 (halo)”分别包括氟、氯、溴和碘,以及氟代、氯代、溴代和碘代。

[0069] 关于基团的“取代的”表示与基团内的成员原子相连的一个或多个氢原子被选自限定的取代基的取代基所替换。应当理解,术语“取代的”包括以下隐含规定,即这种取代符合取代原子和取代基的允许价态,并且该取代产生稳定化合物(即,不会自发地发生转化的化合物,例如通过重排、环化或消除,并且其足够稳健,可从反应混合物中分离)。当声明基团可以含有一个或多个取代基时,该基团内的一个或多个(若合适)成员原子可以被取代。此外,该基团内的单个成员原子可以被多于一个取代基取代,只要这种取代符合该原子的允许化合价。合适的取代基在本文中针对每个取代的或任选取代的基团进行定义。

[0070] 术语“独立地”是指当多于一个取代基选自许多可能的取代基时,这些取代基可以相同或不同。即,每个取代基单独选自所列举的可能的取代基的整个组。

[0071] 本发明还包括式(I)化合物的各种异构体及其混合物。“异构体”是指具有相同组成和分子量但物理和/或化学性质不同的化合物。结构差异可能在于构造(几何异构体)或旋转偏振光平面的能力(立体异构体)。式(I)化合物含有一个或多个不对称中心,也称为手性中心,并且可以,因此,它们以单独的对映异构体、非对映异构体或其他立体异构形式,或以其混合物形式存在。所有这些异构形式均包括在本发明内,包括它们的混合物。

[0072] 手性中心还可以存在于取代基(例如烷基基团)中。在未指定在式(I)中或在本文说明的任何化学结构中存在手性中心的立体化学的情况下,该结构旨在涵盖任何立体异构体及其所有混合物。因此,含有一个或多个手性中心的式(I)化合物可以外消旋混合物、富含对映体混合物、或以单纯对映体的单个立体异构体使用。

[0073] 含有一个或多个不对称中心的根据式(I)的化合物的单个立体异构体可以通过本领域技术人员已知的方法拆分。例如,这种拆分可以通过以下进行:(1)通过形成非对映异构盐、复合物或其他衍生物;(2)通过与立体异构体特异性试剂的选择性反应,例如通过酶促氧化或还原;或(3)在手性环境中通过气相-液相或液相色谱法,例如,在手性负载物例如结合手性配体的硅胶上或在手性溶剂的存在下。技术人员将理解,当通过上述分离程序之一将预期的立体异构体转变成另一化学实体时,还需要释放预期形式的另一步骤。可选地,特定立体异构体可以通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成,或通过不对称转化将一种对映体转变成其他对映异构体来合成。

[0074] 对于落入本发明范围内的化合物,实施例中使用的结构惯例如下:(a)绝对立体化学由结构定义;(b)当用“或”注释时,则立体化学未知但已解析;(c)当用“&”或“和”注释时,则立体化学是相对的,但为外消旋的。

[0075] 应当理解,本文中提及式(I)化合物或其盐包括以游离碱[或酸,若合适]形式的式(I)化合物,或其盐,例如以其药学上可接受的盐。因此,在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物的盐。在还一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物的药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其盐。在还一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0076] 如果式(I)化合物具有碱性胺基团和羧酸基团并且因此可以呈两性离子形式,也

称为内盐。因此,在实施方案中,式(I)化合物为两性离子形式。

[0077] 如本文所用,“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适用于与受试者的组织接触而无过度毒性、刺激性或其他问题或并发症,与合理的获益/风险比相称的那些化合物(包括盐)、材料、组合物和剂型,特别是适合医药用途的化合物。适合在药物中使用的本发明化合物的盐和溶剂化物(例如,水合物和盐的水合物)是其中抗衡离子或相关溶剂是药学上可接受的那些。具有非药学上可接受的抗衡离子或相关溶剂的盐和溶剂化物在本发明的范围内,例如,用作制备本发明的其他化合物及其盐和溶剂化物的中间体。

[0078] 药学上可接受的盐尤其包括Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19所述的那些,或P H Stahl和C G Wermuth,编辑, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA, 2011(参见 <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>)中列出的那些。

[0079] 这些药学上可接受的盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或分别用合适的碱或酸单独处理其游离酸或游离碱形式的经纯化的化合物。如果式(I)的碱性化合物以盐的形式分离,则该化合物的相应游离碱形式可以通过本领域已知的任何合适的方法制备,包括用无机碱或有机碱处理盐,适当地,无机碱或有机碱具有比化合物的游离碱形式更高的 pK_a 。类似地,如果公开的含有羧酸或其他酸性官能团的化合物以盐的形式被分离,该化合物的相应游离酸形式可以通过本领域已知的任何合适的方法制备,包括用无机酸或有机酸处理盐,适当地,无机酸或有机酸具有比化合物的游离酸形式更低的 pK_a 。本发明还提供了本发明化合物的一种盐(例如盐酸盐)向本发明化合物的另一种盐(例如硫酸盐)的转变。

[0080] 应当理解,如果式(I)化合物含有两个或更多个碱性部分,盐形成的化学计量可以包括1、2或更多当量的酸。此类盐将含有1、2或更多个酸抗衡离子,例如二盐酸盐。

[0081] 式(I)化合物的药学上可接受的盐的化学计量和非化学计量形式被包括在本发明的范围内,包括亚化学计量的盐,例如其中抗衡离子含有多于一个的酸质子。

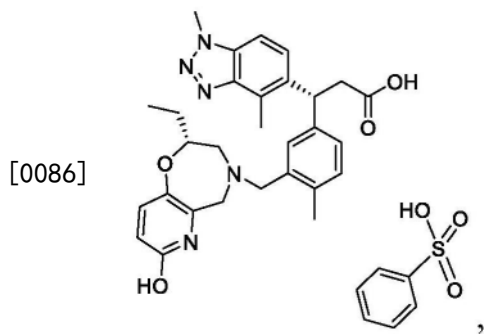
[0082] 式(I)化合物的盐,其含有碱性胺或其他碱性官能团,可以通过本领域已知的任何合适的方法制备,例如用酸处理游离碱。代表性的药学上可接受的酸加成盐包括,但不限于,4-乙酰氨基苯甲酸盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate, besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、乙二胺四乙酸钙、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate, camsylate)、癸酸盐(caprate, decanoate)、己酸盐(caproate, hexanoate)、辛酸盐(caprylate, octanoate)、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己氨基磺酸盐、二葡萄糖酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、二琥珀酸盐、十二烷基硫酸盐(dodecyl sulfate, estolate)、乙二胺四乙酸盐(edetate, ethylenediaminetetraacetate)、月桂基硫酸盐(estolate, lauryl sulfate)、乙烷-1,2-二磺酸盐(乙二磺酸盐)、乙磺酸盐(ethanesulfonate, esylate)、甲酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐(粘酸盐)、龙胆酸盐(2,5-二羟基苯甲酸盐)、葡庚糖酸盐(glucoheptonate, gluceptate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、己基间苯二甲酸盐、马尿酸盐、哈胺(hydrabamine) (N,N'-二(去氢枞基)-乙二胺)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、羟基萘甲酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马

来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(methanesulfonate, mesylate)、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘-1,5-二磺酸盐(萘二磺酸盐)、萘-2-磺酸盐(萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、对氨基苯磺酸盐、对氨基水杨酸盐、双羟萘酸盐(pamoate, embonate)、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、苯乙基巴比妥酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐(p-toluenesulfonate, tosylate)、焦谷氨酸盐、丙酮酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、碱式醋酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐(teoclate, 8-chlorotheophyllinate)、硫氰酸盐、三乙基碘化物、十一酸盐、十一碳烯酸盐和戊酸盐。

[0083] 含有羧酸或其他酸性官能团的所公开的化合物的盐可以通过与合适的碱反应进行制备。这种药学上可接受的盐可以用提供药学上可接受的阳离子的碱制备。代表性药学上可接受的碱加成盐包括,但不限于,铝、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇(TRIS, 缓血酸胺)、精氨酸、苄乙苄胺(N-苄基苄乙基胺)、苄星青霉素(N,N'-二苄基乙二胺)、双(2-羟基乙基)胺、铋、钙、氯普鲁卡因、胆碱、克立咪唑(1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基苯并咪唑)、环己基胺、二苄基乙二胺、二乙基胺、二乙基三胺、二甲基胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-组氨酸、铁、异喹啉、勒皮啉、锂、赖氨酸、镁、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)、哌嗪、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、喹啉、钠、锶、叔丁基胺和锌。

[0084] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其为水合物,或其互变异构体。在另一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体。在又一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体。在还另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,特征在于XRPD图基本上与图4所示的XRPD图一致。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,特征在于具有选自表4中的衍射数据的至少5个峰。在还另一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物或其互变异构体的结晶形式,其使用1.5406 Å的X射线波长通过X射线粉末衍射所测量,具有包含在15.76°、7.86°、9.58°和19.07°±0.2°2θ处的峰的X射线粉末衍射图。

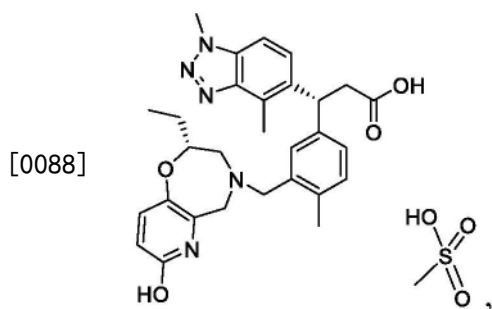
[0085] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其是其苯磺酸盐,或其互变异构体。在第二个实施方案中,本发明提供了化合物,其是:



或其互变异构体。在又一个实施方案,本发明提供了

结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐,或其互变异构体。在又一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐,或其互变异构体。在还另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐,或其互变异构体,特征在于XRPD图基本上与图8所示的XRPD图一致。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐,或其互变异构体,特征在于具有选自表5中的衍射数据的至少5个峰。在还另一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐或其互变异构体的结晶形式,其使用1.5406 Å的X射线波长通过X射线粉末衍射所测量,具有包含在25.18°、22.53°、16.66°和7.82°±0.2°2θ处的峰的X射线粉末衍射图。

[0087] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其是其甲磺酸盐,或其互变异构体。在第二个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其是其甲磺酸盐的水合物,或其互变异构体。在另一个实施方案中,本发明提供了化合物,其是:



或其互变异构体。在另一个实施方案中,本发明提供了

(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物,或其互变异构体。在又一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物,或其互变异构体。在还另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物,或其互变异构体,特征在于XRPD图基本上与图9所示的XRPD图一致。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物,或其互变异构体,特征在于具有选自表6中的衍射数据的至少5个峰。在还另一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物或其互变异构体的结晶形式,其使用1.5406 Å的X射线波长通过X射线粉末衍射所测量,具有包含在19.84°、17.25°、21.06°和13.45°±0.2°2θ处的峰的X射线粉末衍射图。

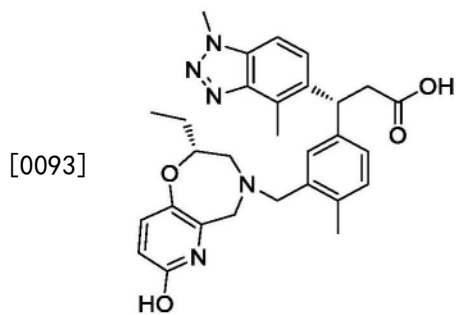
[0089] 如本文所用,术语“式(I)化合物”或“该式(I)化合物”或“本发明的化合物”或“本发明的化合物”是指一种或多种根据式(I)的化合物。该式(I)化合物可以任何形式存在,即任何盐或非盐形式(例如,以游离酸或碱形式,或以其盐,特别是其药学上可接受的盐)和其任何物理形式(例如,包括非固体形式(例如,液体或半固体形式),和固体形式(例如,无定形或结晶形式,特定多晶型),以及各种形式的混合物。技术人员将理解,药学上可接受的水合物可由结晶化合物形成,其中水分子在结晶过程中掺入晶格中。水合物包括化学计量的水合物以及含有不同量水的组合物。本发明包括所有这些水合物。

[0090] 技术人员将进一步理解以结晶形式存在的本发明的某些化合物,包括其各种溶剂化物,可以表现出多晶现象(即以不同结晶结构出现的能力)。这些不同的结晶形式通常称为“多晶型物”。本发明包括所有这样的多晶型物。多晶型具有相同的化学组成,但是在结晶固态的堆积、几何排列和其他描述性性质方面不同。因此,多晶型物可以具有不同的物理特性,例如形状、密度、硬度、变形性、稳定性和溶出特性。多晶型物通常表现出不同的熔点、IR光谱和X射线粉末衍射图,这些可用于鉴别。技术人员将理解的是,不同的多晶型物可例如通过改变或调整制备化合物中使用的反应条件或试剂进行生产。例如,温度、压力或溶剂的变化可导致多晶型物。此外,一种多晶型物在某些条件下可自发地转变成另一种多晶型物。

[0091] 本领域技术人员熟知和理解,获得粉末X射线衍射(XRPD)图案所涉及的采用的装置、湿度、温度、粉末晶体的取向以及其他参数可能导致衍射图案中线条的外观、强度和位置的一些变化。与本文提供的图“基本上一致”的粉末X射线衍射图是本领域技术人员认为表示具有与提供该图的XRPD图谱的化合物相同的晶型的化合物的XRPD图。例如,XRPD图可以与图1的图案相同,或者更可能它可能稍微不同。这样的XRPD图可能不一定显示本文呈现的衍射图案的每条线,和/或可能显示由于获得数据所涉及的条件的差异而导致的所述线的外观、强度或位移的微小变化。通过比较它们的XRPD图,本领域技术人员能够确定结晶化合物的样品是否具有与本文公开的形式相同的形式或不同的形式。例如,本领域技术人员可以用图1的XRPD图覆盖(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式)的结晶形式的样品的XRPD图,并且使用本领域的专业 and 知识,容易地确定样品的XRPD图是否基本上与图1的XRPD图一致。如果XRPD图基本上与图1一致,则样品形式可以容易和准确地鉴别为与本文所述的(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三

烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式)的结晶形式相同的形式。类似地,本领域技术人员能够确定从XRPD图获得的给定衍射角(以 $^{\circ}2\theta$ 表示)是否在与所述值大约相同的位置。一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,其中该化合物可以被鉴别为与其已知的结晶形式相同的形式,特征在于具有选自已知结晶形式的XRPD衍射图的至少5个峰。

[0092] 一方面,本发明涉及化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,其是(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,具有以下结构



[0094] 在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸或其互变异构体的结晶化合物,以非水合、非溶剂化的晶体形式(形式1),也称为结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。在一个实施方案中,本发明提供了分离的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。在还一个实施方式中,本发明提供了基本上纯的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。

[0095] 结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,特征在于XRPD图基本上与图1所示的XRPD图一致。结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,由表3中的衍射数据表征。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式)或其互变异构体的结晶形式,其使用 1.5406 \AA 的X射线波长通过X射线粉末衍射所测量,具有包含在 12.38° 、 25.90° 、 19.35° 和 $7.54^{\circ} \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图。

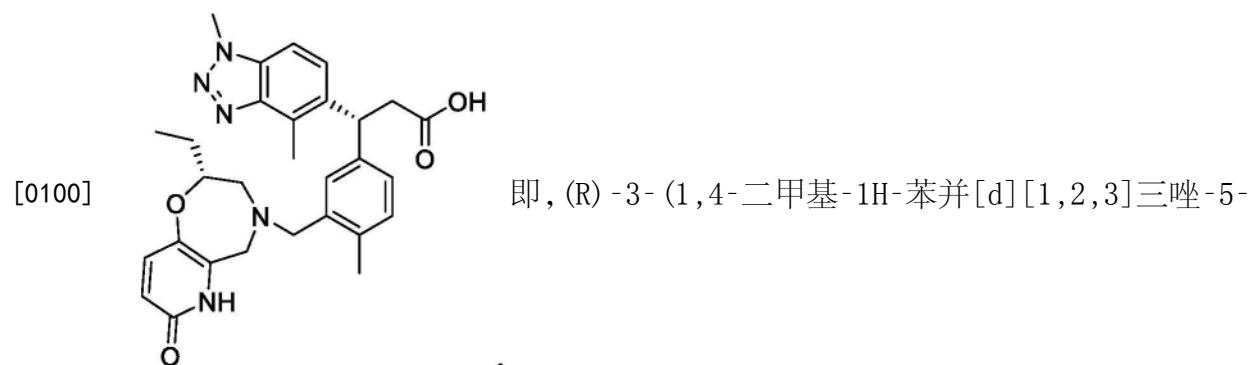
[0096] 一方面,本发明提供了基本上纯的式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受

的盐,或其互变异构体,或其水合物。在一个实施方案中,本发明提供了基本上纯的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,其是(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸。在另一个实施方案中,本发明提供了基本上纯的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。

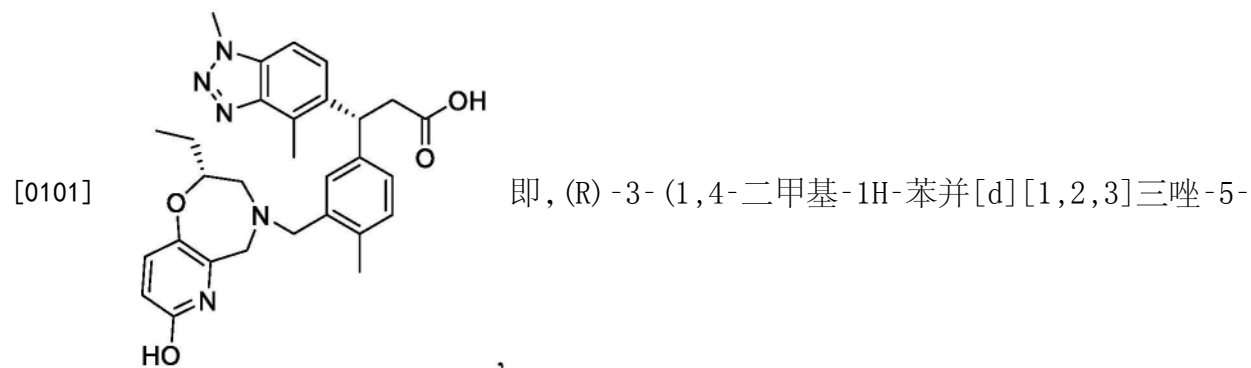
[0097] 一方面,本发明提供分离的式(I)化合物,或其盐,特别是或其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在一个实施方案中,本发明提供了分离的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,其是(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸。在另一个实施方案中,本发明提供了分离的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。

[0098] 本领域技术人员将理解,在某些情况下,化学命名程序可以将结构描述的化合物命名为该化合物的互变异构体。应理解,对命名化合物或结构描述的化合物的任何提及旨在涵盖此类化合物的所有互变异构体及其互变异构体的任何混合物。

[0099] 在一个实施方案中,本发明涉及具有以下互变异构体的式(I)化合物:



基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-氧代-2,3,6,7-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;和



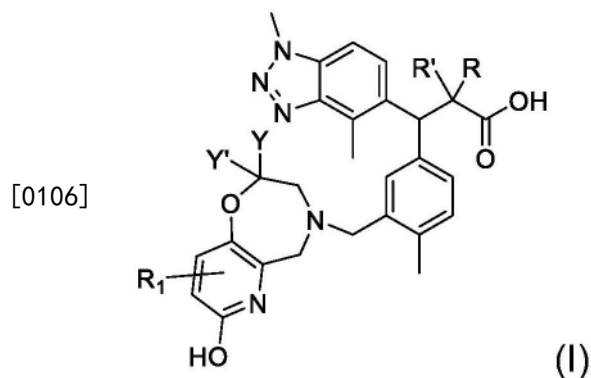
基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸。

[0102] 本发明还包括同位素标记的化合物,其与式(I)及其附属式所示的化合物相同,但事实上一个或多个原子被具有与天然通常发现的原子量或原子数不同的原子替换。可掺入本发明化合物及其药学上可接受的盐的同位素的实例包括氢的同位素、碳的同位素、氮的同位素、氧的同位素、磷的同位素、硫的同位素、氟的同位素、碘的同位素和氯的同位素,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。

[0103] 含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明化合物及其药学上可接受的盐在本发明的范围内。本发明的同位素标记的化合物,例如其中掺入放射性同位素例如 ^3H 、 ^{14}C 的那些化合物用在药物和/或底物组织分布测定中。氘代的即 ^2H 和碳-14即 ^{14}C 同位素由于其易制备和易检测性是特别优选的。 ^{11}C 和 ^{18}F 同位素在PET(正电子发射断层成像)中是特别有用的, ^{125}I 同位素在SPECT(单光子发射计算机断层成像)中是特别有用的,它们全部都用在脑成像中。此外,用较重的同位素例如氘即 ^2H 取代可获得一些治疗优势,这是由于较高的代谢稳定性例如体内半衰期增加或剂量需求减小,因此在一些情况下是优选的。同位素标记的本发明的式(I)化合物及其后续化合物通常可通过实施下面方案和/或实施例中描述的操作来制备,其中用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

[0104] 代表性实施方案

[0105] 本发明涉及式(I)化合物,其是:



[0107] 其中:

[0108] R是氢或甲基;

[0109] R' 是氢或甲基;

[0110] R₁是氢、-OH、-C₁₋₃烷基、-CF₃、二氟甲基或卤素;

[0111] Y是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃;和

[0112] Y' 是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃;

[0113] 或Y与Y' 一起形成-C₃₋₇环烷基;

[0114] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

[0115] 适当地,本发明的化合物是其中,R是氢或甲基;R' 是氢或甲基;R₁是氢、-OH、-C₁₋₃烷基、-CF₃、二氟甲基或卤素;Y是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃;Y' 是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃;或Y和Y' 一起形成-C₃₋₇环烷基;及其盐,或其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

[0116] 在本发明化合物的一个实施方案中,R是氢或甲基。在具体实施方案中,R是氢。在另一个实施方案中,R' 是甲基。

[0117] 在本发明化合物的一个实施方案中,R' 是氢或甲基。在具体实施方案中,R' 是氢。

在另一个实施方案中,R是甲基。

[0118] 在本发明化合物的一个实施方案中,R和R' 独立地是氢或甲基。在具体实施方案中,R和R' 均是氢。在另一个实施方案中,R和R' 均是甲基。在又一个实施方案中,R是甲基并且R' 是氢。在还另一个实施方案中,R是氢并且R' 是甲基。

[0119] 在本发明化合物的一个实施方案中,R₁是氢、-OH、-C₁₋₃烷基、-CF₃、二氟甲基或卤素。在具体实施方案中,R₁是氢。在另一个实施方案中,R₁是-C₁₋₃烷基。在又一个实施方案中,R₁是卤素。在另一个实施方案中,R₁是甲基。在还另一个实施方案中,R₁是氟。

[0120] 在本发明化合物的一个实施方案中,Y是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃。在一个实施方案中,Y是-C₁₋₅烷基、-C₃₋₅环烷基或-CF₃。在另一个具体实施方案中,Y是甲基、乙基、异丙基或-CF₃。在又一个具体实施方案中,Y是甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中,Y是甲基。在还另一个实施方案中,Y是乙基。在另一个实施方案中,Y是异丙基。在还另一个实施方案中,Y是-CF₃。

[0121] 在本发明化合物的一个实施方案中,Y' 是氢、-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基、-CF₃、-CHF₂或-CH₂CF₃。在一个实施方案中,Y' 是氢或-C₁₋₅烷基。在另一个实施方案中,Y' 是氢、甲基或乙基。在又一个实施方案中,Y' 是甲基或乙基。在另一个实施方案中,Y' 是甲基。在还另一个实施方案中,Y' 是乙基。在还一个具体实施方案中,Y' 是氢。

[0122] 适当地,当Y是甲基、乙基、异丙基或-CF₃时,Y' 是氢或甲基。在一个实施方式中,Y是甲基、乙基、异丙基或-CF₃,并且Y' 是氢。在另一个实施方案中,Y是甲基、乙基、异丙基或-CF₃,并且Y' 是甲基。在具体实施方案中,Y是甲基并且Y' 是氢。在另一个具体实施方案中,Y是乙基并且Y' 是氢。在又一个具体实施方案中,Y是异丙基并且Y' 是氢。在还又一个具体实施方案中,Y是-CF₃并且Y' 是氢。在又一个具体实施方案中,Y是甲基并且Y' 是甲基。

[0123] 在本发明的具体实施方案中,R是氢,R' 是氢,R₁是氢,Y是乙基并且Y' 是氢。

[0124] 在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:

[0125] R是氢或甲基;

[0126] R' 是氢或甲基;

[0127] R₁是氢、-C₁₋₃烷基或卤素;

[0128] Y是-C₁₋₅烷基、-C₃₋₅环烷基或-CF₃;和

[0129] Y' 是氢;

[0130] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

[0131] 在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:

[0132] R是氢或甲基;

[0133] R' 是氢或甲基;

[0134] R₁是氢、-C₁₋₃烷基或卤素;

[0135] Y是-C₁₋₅烷基、-C₃₋₅环烷基或-CF₃;和

[0136] Y' 是甲基;

[0137] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

[0138] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:

[0139] R是氢或甲基;

[0140] R' 是氢或甲基;

- [0141] R_1 是氢、甲基或氟；
- [0142] Y 是甲基、乙基、异丙基或 $-CF_3$ ；和
- [0143] Y' 是氢；
- [0144] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐，或其互变异构体，或其水合物。
- [0145] 在本发明的还另一个实施方案中，式 (I) 化合物如下所示：
- [0146] R 是氢或甲基；
- [0147] R' 是氢或甲基；
- [0148] R_1 是氢、甲基或氟；
- [0149] Y 是甲基、乙基、异丙基或 $-CF_3$ ；和
- [0150] Y' 是甲基；
- [0151] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐，或其互变异构体，或其水合物。
- [0152] 在本发明的又另一个实施方案中，式 (I) 化合物如下所示：
- [0153] R 是氢或甲基；
- [0154] R' 是氢或甲基；
- [0155] R_1 是氢；
- [0156] Y 是甲基、乙基、异丙基或 $-CF_3$ ；和
- [0157] Y' 是氢；
- [0158] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐，或其互变异构体，或其水合物。
- [0159] 在本发明的另一个实施方案中，式 (I) 化合物如下所示：
- [0160] R 是氢或甲基；
- [0161] R' 是氢或甲基；
- [0162] R_1 是氢；
- [0163] Y 是甲基、乙基、异丙基或 $-CF_3$ ；和
- [0164] Y' 是甲基；
- [0165] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐，或其互变异构体，或其水合物。
- [0166] 在本发明的还另一个实施方案中，式 (I) 化合物如下所示：
- [0167] R 是甲基；
- [0168] R' 是甲基；
- [0169] R_1 是氢；
- [0170] Y 是甲基、乙基、异丙基或 $-CF_3$ ；和
- [0171] Y' 是氢；
- [0172] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐，或其互变异构体，或其水合物。
- [0173] 在本发明的还另一个实施方案中，式 (I) 化合物如下所示：
- [0174] R 是甲基；
- [0175] R' 是甲基；
- [0176] R_1 是氢；
- [0177] Y 是甲基、乙基、异丙基或 $-CF_3$ ；和
- [0178] Y' 是甲基；
- [0179] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐，或其互变异构体，或其水合物。

- [0180] 在本发明的还另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0181] R是氢;
- [0182] R' 是氢;
- [0183] R₁是氢;
- [0184] Y是甲基、乙基、异丙基或-CF₃;和
- [0185] Y' 是氢;
- [0186] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0187] 在本发明的还另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0188] R是氢;
- [0189] R' 是氢;
- [0190] R₁是氢;
- [0191] Y是甲基、乙基、异丙基或-CF₃;和
- [0192] Y' 是甲基;
- [0193] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0194] 在本发明的又另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0195] R是甲基;
- [0196] R' 是甲基;
- [0197] R₁是氢;
- [0198] Y是甲基、乙基或异丙基;和
- [0199] Y' 是氢;
- [0200] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0201] 在本发明的又另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0202] R是甲基;
- [0203] R' 是甲基;
- [0204] R₁是氢;
- [0205] Y是甲基、乙基或异丙基;和
- [0206] Y' 是甲基;
- [0207] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0208] 在本发明的又另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0209] R是氢;
- [0210] R' 是氢;
- [0211] R₁是氢;
- [0212] Y是甲基、乙基或异丙基;和
- [0213] Y' 是氢;
- [0214] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0215] 在本发明的又另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0216] R是氢;
- [0217] R' 是氢;
- [0218] R₁是氢;

- [0219] Y是甲基、乙基或异丙基;和
- [0220] Y' 是甲基;
- [0221] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0222] 在本发明的还一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0223] R是甲基;
- [0224] R' 是甲基;
- [0225] R₁是氢;
- [0226] Y是甲基;和
- [0227] Y' 是氢;
- [0228] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0229] 在本发明的还一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0230] R是甲基;
- [0231] R' 是甲基;
- [0232] R₁是氢;
- [0233] Y是甲基;和
- [0234] Y' 是甲基;
- [0235] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0236] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0237] R是氢;
- [0238] R' 是氢;
- [0239] R₁是氢;
- [0240] Y是甲基;和
- [0241] Y' 是氢;
- [0242] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0243] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0244] R是氢;
- [0245] R' 是氢;
- [0246] R₁是氢;
- [0247] Y是甲基;和
- [0248] Y' 是甲基;
- [0249] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0250] 在本发明的还一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0251] R是甲基;
- [0252] R' 是甲基;
- [0253] R₁是氢;
- [0254] Y是乙基;和
- [0255] Y' 是氢;
- [0256] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0257] 在本发明的还一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:

- [0258] R是甲基;
- [0259] R' 是甲基;
- [0260] R₁是氢;
- [0261] Y是乙基;和
- [0262] Y' 是甲基;
- [0263] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0264] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0265] R是氢;
- [0266] R' 是氢;
- [0267] R₁是氢;
- [0268] Y是乙基;和
- [0269] Y' 是氢;
- [0270] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0271] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0272] R是氢;
- [0273] R' 是氢;
- [0274] R₁是氢;
- [0275] Y是乙基;和
- [0276] Y' 是甲基;
- [0277] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0278] 在本发明的还一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0279] R是甲基;
- [0280] R' 是甲基;
- [0281] R₁是氢;
- [0282] Y是异丙基;和
- [0283] Y' 是氢;
- [0284] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0285] 在本发明的还一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0286] R是甲基;
- [0287] R' 是甲基;
- [0288] R₁是氢;
- [0289] Y是异丙基;和
- [0290] Y' 是甲基;
- [0291] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0292] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0293] R是氢;
- [0294] R' 是氢;
- [0295] R₁是氢;
- [0296] Y是异丙基;和

- [0297] Y' 是氢;
- [0298] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0299] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物如下所示:
- [0300] R是氢;
- [0301] R' 是氢;
- [0302] R₁是氢;
- [0303] Y是异丙基;和
- [0304] Y' 是甲基;
- [0305] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。
- [0306] 应当理解,本发明涵盖了本文上述实施方案和特定组的所有组合。
- [0307] 本发明的化合物的具体实例包括以下:
- [0308] (R) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0309] (R) -3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0310] (R) -3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0311] (R) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0312] (R) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0313] (R) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0314] (R) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0315] (S) -3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0316] (S) -3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0317] (S) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0318] (S) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0319] (S) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;
- [0320] (S) -3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0321] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0322] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0323] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0324] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0325] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0326] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0327] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0328] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0329] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0330] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0331] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸;

[0332] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0333] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0334] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-2-乙基-7-羟

基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0335] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0336] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羟基-3'H-螺[环丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4'(5'H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;和

[0337] (R)-3-(3-(((R)-2-(叔丁基)-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0338] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

[0339] 因为本发明的化合物旨在用于药物组合物,所以容易理解它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更合适地至少75%纯并且优选至少85%,尤其是至少98%纯(%以重量计)。化合物的不纯制剂可用于制备用于药物组合物的更纯形式。

[0340] 化合物制备

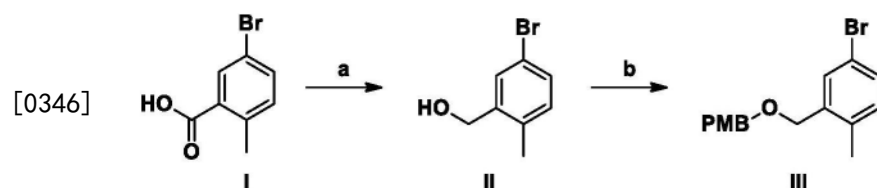
[0341] 技术人员将理解的是,如果本文所述的取代基与本文所述的合成方法不相容,则可以用对反应条件稳定的合适保护基保护该取代基。可以在反应顺序中的合适点去除保护基,得到期望的中间体或目标化合物。合适的保护基以及使用这种合适的保护基保护和去保护不同取代基的方法是本领域技术人员熟知的;其实例可见T.Greene和P.Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley&Sons, NY (1999)。在一些实例中,可以具体选择在所使用的反应条件下具有反应性的取代基。在这些情况下,反应条件将选定的取代基转化为另一种取代基,该另一种取代基可用作中间化合物或目标化合物中的期望的取代基。

[0342] 通式(I)的化合物及其药学上可接受的衍生物和盐的合成可以如以下方案A至F中所示完成。在以下描述中,除非另有说明,否则这些基团如上文对于式(I)化合物所定义。缩写如实施例部分中所定义。起始原料可商购获得或使用本领域技术人员已知的方法由商购的起始原料制备。

[0343] 一般合成方法

[0344] 化合物I和II可商购获得或可通过科学文献中描述的已知方法制备。在方案A中,化合物I可在还原剂(例如硼烷-四氢呋喃、硼烷-二甲硫醚或氢化铝锂)的存在下反应,得到化合物II,其用碱(例如氢化钠)处理后,随后用对甲氧基苄基氯进行烷基化,形成中间体III。

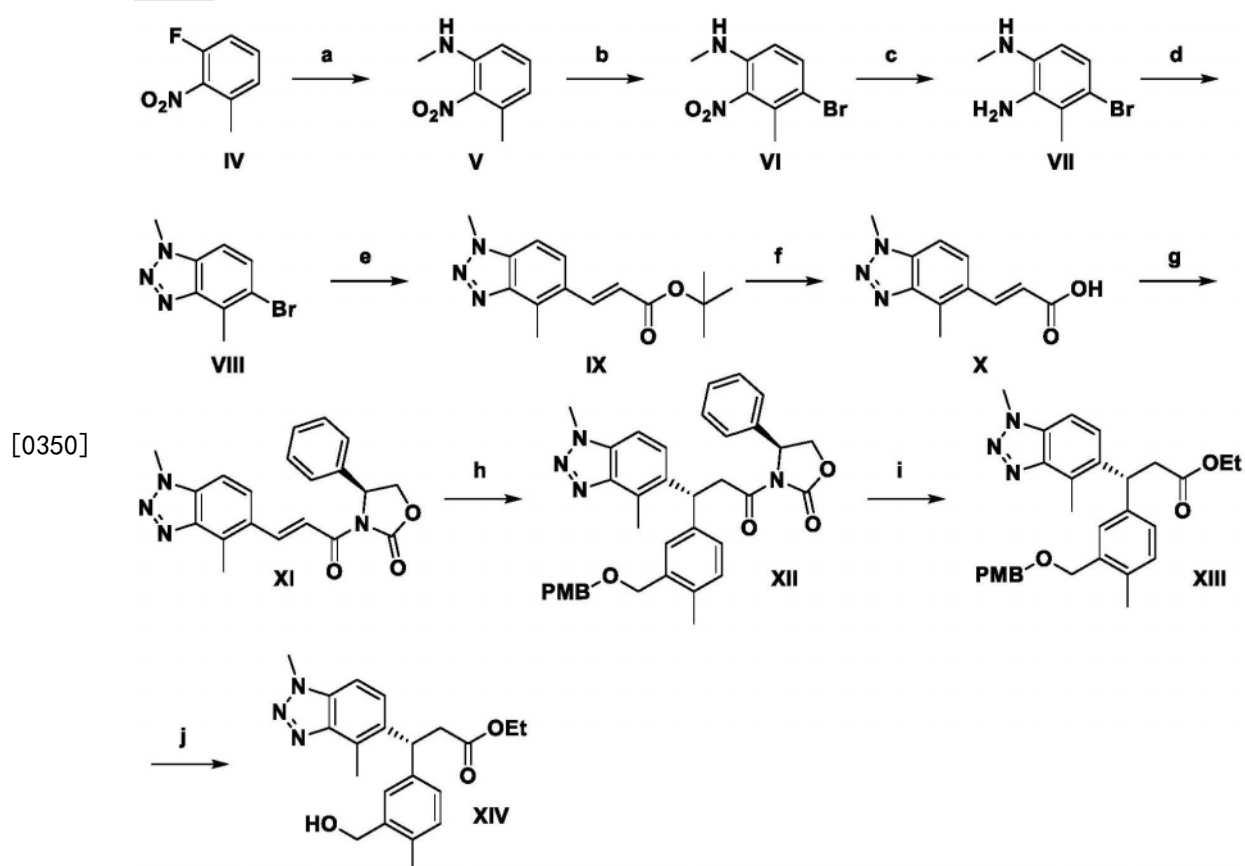
[0345] 方案A



[0347] 条件:a) BH_3 -DMS;b) NaH, PMB-Cl。

[0348] 方案B示出了式XIV化合物的合成路线。在极性质子溶剂中使用甲胺可以将化合物IV转变为化合物V。在N-溴代琥珀酰亚胺的存在下,化合物V可以经溴化以形成化合物VI。在酸(例如盐酸)的存在下,化合物VI可以用还原剂(例如铁)处理以形成式VII化合物,其又可在极性非质子溶剂中用亚硝酸叔丁酯和四氟硼酸处理以形成化合物VIII。在钯源(例如乙酸钯)的存在下,化合物VIII可以用丙烯酸酯(例如丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯或丙烯酸叔丁酯)处理,与膦配体(例如三苯基膦或三-邻甲苯基膦)组合,以形成化合物IX。化合物IX可用碱(例如氢氧化锂或氢氧化钠)或酸(例如三氟乙酸)处理,以形成化合物X。在碱(例如三乙胺或二异丙胺)的存在下,在降低的温度下在极性非质子溶剂中,化合物X用新戊酰氯处理,随后加入氯化锂和(S)-4-苯基噁唑烷-2-酮,以形成化合物XI。通过形成化合物III的格氏试剂,可以将化合物XI转变为化合物XII,使用金属镁、reike金属或turbo(异丙基氯化镁氯化锂复合物)试剂,用碘、二溴乙烷、甲基碘或二异丁基氢化铝形式的金属擦洗剂,而形成的格氏试剂随后可以在铜源(例如溴化铜、碘化铜或氰化铜)的存在下使用,以形成化合物XII。可以在极性质子溶剂(例如乙醇或甲醇)中使用溴化镁将化合物XII转变为化合物XIII,并且随后可以在氧化条件下使用DDQ在极性非质子溶剂中将化合物XIII脱保护为化合物XIV。

[0349] 方案B

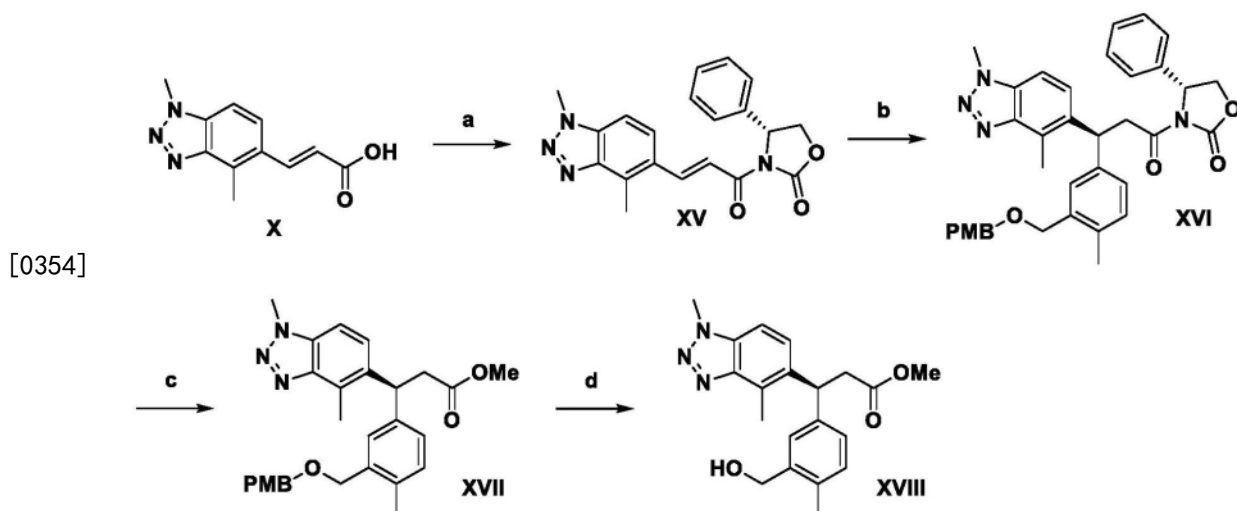


[0351] 条件:a) MeNH₂, EtOH; b) NBS; c) Fe, HCl; d) t-BuONO, HF-BF₃; e) t-Bu-丙烯酸酯, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃; f) TFA; g) THF, PivCl, TEA, -25°C; 2. LiCl, (S)-4-苯基噁唑烷-2-酮; h) 1. THF, Mg, III; 2. CuBr-DMS, -40至-30°C; i) EtOH, MgBr; j) DCM, DDQ。

[0352] 方案C示出了式XVIII化合物的合成路线。在碱(例如三乙胺或二异丙胺)的存在

下,在降低的温度下在极性非质子溶剂中使用新戊酰氯,随后加入氯化锂和(R)-4-苯基噁唑烷-2-酮,可以将化合物X转变为化合物XV。通过形成化合物III的格氏试剂,可以将化合物XV转化为化合物XVI,使用金属镁、reike金属或turbo试剂,用碘、二溴乙烷、甲基碘或氢化二异丁基铝形式的金属擦洗剂,而形成的格氏试剂随后可以在铜源(例如溴化铜、碘化铜或氰化铜)的存在下使用,以形成化合物XVI。可以在极性质子溶剂(例如乙醇或甲醇)中使用溴化镁将化合物XVI转变为化合物XVII,并且随后可以在氧化条件下使用DDQ在极性非质子溶剂中将化合物XVII脱保护为化合物XVIII。

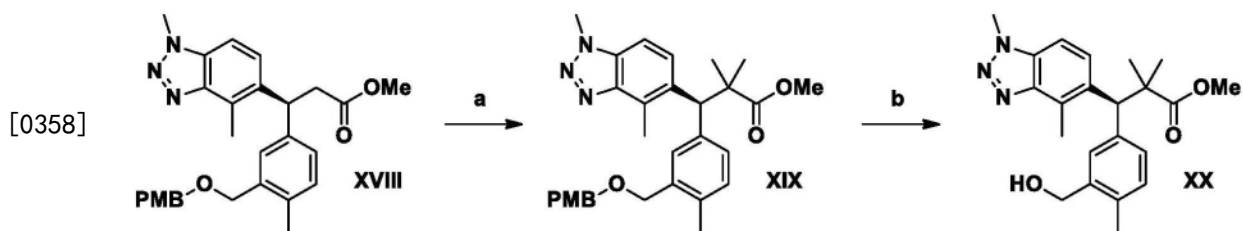
[0353] 方案C



[0355] 条件:a) 1. THF, PivCl, TEA, -25°C; 2. LiCl, (R)-4-苯基噁唑烷-2-酮;b) 1. THF, Mg, A3, 2. CuBr-DMS, -40 to -30°C;c) MeOH, MgBr;d) DCM, DDQ

[0356] 方案D示出了式XX化合物的合成路线。在甲基碘的存在下,在极性非质子溶剂中,可以使用强碱(例如双(三甲基甲硅烷基)氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基钠)将化合物XVIII转变为化合物XIX,随后可以在氧化条件下使用DDQ在极性非质子溶剂中将其转变为化合物XX。

[0357] 方案D

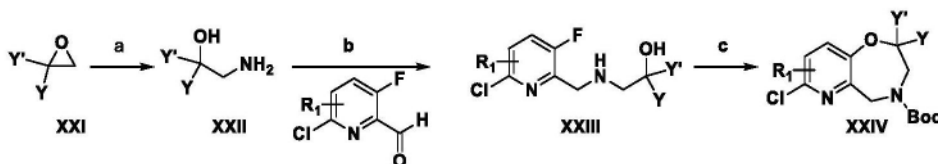


[0359] 条件:a) 1. THF, NaHMDS, MeI, RT; 2. NaHMDS, MeI, 5°C;b) DCM, H₂O, DDQ。

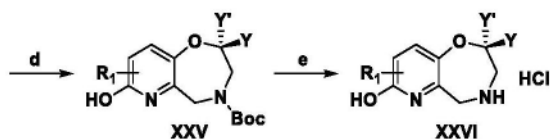
[0360] 在方案E中,化合物XXI和XXII可商购获得或可通过科学文献中所述的已知方法制备。在极性质子溶剂(例如甲醇或乙醇)中,化合物XXI可用胺源(例如氨)处理,得到式XXII化合物,其中Y如前所定义。使用还原剂(例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠),在极性非质子溶剂中,化合物XXII可用适当取代的吡啶基甲醛处理,得到化合物XXIII,其中R'如前所定义。可选地,在干燥剂(例如分子筛或硫酸镁)的存在下,在极性质子溶剂中,通过用吡啶基甲醛处理可将化合物XXII转变为化合物XXIII。在强碱(例如叔丁醇钾)的存在下,化合物XXIII在极性非质子溶剂中加热后,随后加入boc-酐,可以被环化为化

合物XXIV。如果每个Y均不相同,可以通过进行手性色谱法,随后在配体(例如bippypbos、XPhos或tBuXPhos)和氢氧化物源(例如氢氧化钾或氢氧化铯)的存在下,使用钯催化剂(例如双(二亚苄基丙酮)二钯(0)或三(二亚苄基丙酮)二钯(0))取代羟基,将化合物XXIV转变为化合物XXV。在酸性条件下,使用三氟乙酸或盐酸在非极性溶剂中,可将化合物XXV脱保护为化合物XXVI。

[0361] 方案E



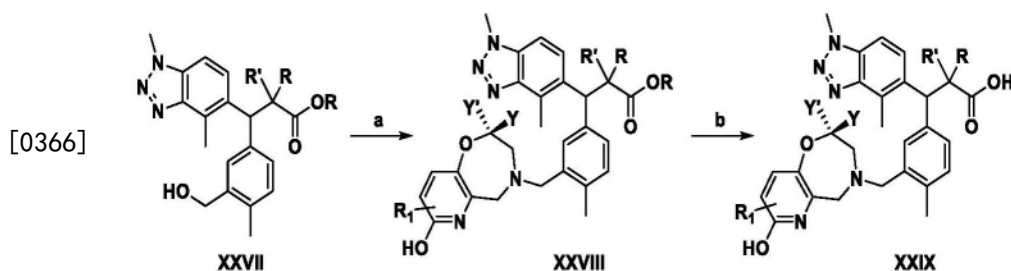
[0362]



[0363] 条件:a) NH_3 , MeOH; b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, THF或MeOH, MgSO_4 , NaBH_4 ; c) 1. KOtBu , DMSO, 100°C ; 2. Boc_2O ; d) 1. 手性色谱法; 2. CsOH , $\text{Pd}(\text{dba})_2$, Bippypbos, 90°C ; e) HCl /二噁烷。

[0364] 方案F示出了式XXIX化合物的合成路线,其中Y、R和R'如前所定义。在极性非质子溶剂的存在下,可以通过用氯化源(例如亚硫酸氯)处理,随后在碱(例如三乙胺或二异丙胺)的存在下,在极性非质子溶剂中在升高的温度下用XXVI烷基化,将XXVII化合物转变为化合物XXVIII。式XXIX化合物可以通过多种水解条件(根据R的性质待定)由化合物XXVIII制备。例如,如果R是H,水解条件是使用碱(例如氢氧化锂或氢氧化钠),在极性质子溶剂(例如甲醇或乙醇)中在升高的温度下进行。相反地,如果R是Me,水解条件是在高沸点非极性溶剂(例如二噁烷)中,使用碱(例如氢氧化锂或氢氧化钠)在高温下进行,或结合极性质子溶剂(例如甲醇和水)在微波照射下进行。

[0365] 方案F



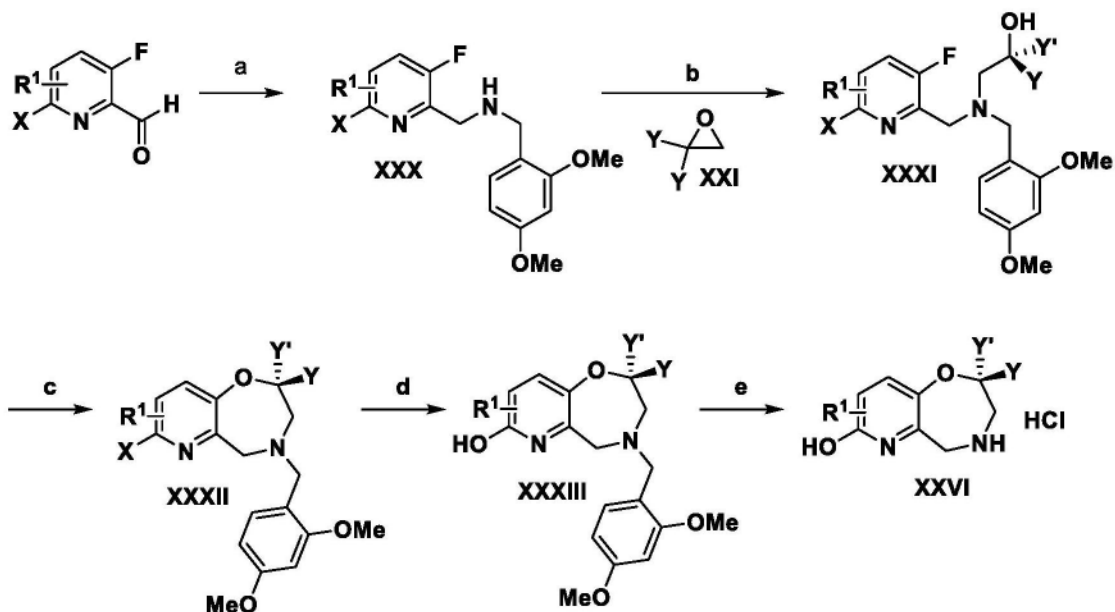
[0367] 条件:a) 1. DCM, $\text{S}(\text{O})\text{Cl}_2$; 2. MeCN, XXVI, DIEA, 55°C ; b) ROH, aq. NaOH , 55°C ($\text{R}=\text{H}$) 或二噁烷, 5N NaOH , 100°C ($\text{R}=\text{Me}$) 或MeOH, H_2O , LiOH , 120°C 。

[0368] 方案G

[0369] 在方案G中,吡啶基甲醛可商购获得或可通过科学文献中描述的已知方法制备。在极性非质子溶剂(例如二氯甲烷)中,使用还原剂(例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠),吡啶基甲醛可用胺源(用作保护基)、2-甲氧基苄胺、2,4-二甲氧基苄胺等处理,得到式XXX化合物,其中X是卤素,例如氯或溴,并且 R_1 如前所定义。可以在极性质子溶剂(例如甲醇)中用环氧化物XXI处理化合物XXX,其中Y如前所定义,得到化合物XXXI。在强碱(例如叔丁醇钾、氢化钠等)的存在下,在极性非质子溶剂中在加热下化合物XXXI可以环化

为化合物XXXII。在钯催化剂(例如双(二亚苄基丙酮)二钯(0)或三(二亚苄基丙酮)二钯(0))和配体(例如bippyphos、XPhos或tBuXPhos)的存在下,化合物XXXII可以用氢氧化物源(例如氢氧化钾或氢氧化铯)处理,得到化合物XXXIII。使用三氟乙酸或盐酸在非极性溶剂中,化合物XXXIII在酸性条件下可以脱保护为化合物XXVI。

[0370] 方案G

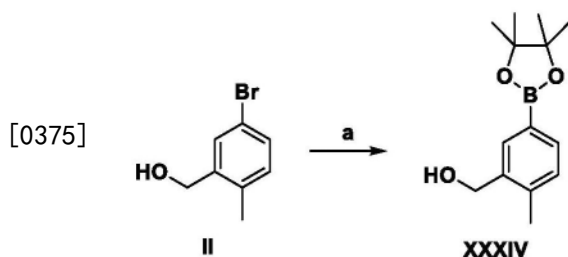


[0371]

[0372] 条件:a) NaBH(OAc)₃, DCM, HOAc; b) XXI, MeOH, 40°C; c) NaH, DMF; d) Pd₂(dba)₃, tBuXPhos, KOH, 二噁烷, H₂O, 100°C; e) 1. TFA, 80°C; 2. HCl, 二噁烷。

[0373] 在方案H中,在钯催化剂(例如PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物)和碱(例如乙酸钾)的存在下,化合物II可以与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)反应,得到式XXIV化合物。

[0374] 方案H



[0375]

[0376] 条件:a) 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物, KOAc, 二噁烷。

[0377] 生物活性

[0378] 如上所述,根据式I的化合物是Nrf2活化剂,可用于治疗Nrf2调节的疾病或病症。还一方面,Nrf2调节的疾病或病症是表现出氧化应激要素的人类疾病或病症,例如呼吸系统病症和非呼吸系统病症,选自COPD、哮喘、ALI、ARDS、纤维化、慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、α1抗胰蛋白酶疾病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、糖尿病肾病、慢性肾病、脓毒症引起的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综

合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、糖尿病性心肌病、SCD、早衰和CRS、帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、弗里德赖希共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病(HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病、致死性家族性失眠症、**Gerstmann-Sträussler-Scheinker**综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻痹、慢性创伤性脑病(CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病、色素性视网膜炎、皮克病、尼曼-皮克病、淀粉样变性、认知障碍、炎症性肠病、结肠癌、新生血管性(干型)AMD和新生血管性(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、毒素诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、辐射暴露引起的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0379] 根据式I的化合物的生物活性可以使用任何用于确定候选化合物作为Nrf2活化剂的活性的合适测定法以及组织和体内模型来确定。

[0380] 式(I)化合物的生物活性通过以下试验证明。

[0381] BEAS-2B NQO1 MTT测定

[0382] NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NQO1)也被称作DT心肌黄酶,其为含同型二聚FAD的酶,该酶催化醌的强制性NAD(P)H-依赖性两电子还原并且保护细胞免受由一电子还原产生的自由基和活性氧物质的毒性和赘生物作用。NQO1的转录受到NRF2的精细调节,因此NQO1活性是NRF2活化的良好标志物。在第一天,将冷冻的BEAS-2B细胞(ATCC)在水浴中解冻、计数并且以250,000个细胞/mL的浓度重悬。将50微升的细胞接种在384孔黑色透明底的板中。将板在37°C,5% CO₂培养过夜。第二天,将板离心并向细胞中加入50nL化合物或对照物。然后将板在37°C,5% CO₂培养48h。第四天,从板中吸出培养基,并通过以下方式制备粗制的细胞裂解物:添加13μL1×Cell Signaling Technologies裂解缓冲液,其中每10mL裂解缓冲液加入1片完全、迷你、无EDTA蛋白酶抑制剂片(Roche)。裂解后,将板在室温下孵育20分钟。取出2微升裂解液用于Cell Titer Glo测定(Promega)并且制备MTT混合物(MTT cocktail)(Prochaska等人1998),用于测量NQO1活性。向每个孔中加入50微升MTT混合物,将板离心并在Envision读板仪(Perkin Elmer)上使用吸光度570nm标签分析30分钟。动态测量产物形成,并且NQO1特异性活性诱导的pEC₅₀通过将吸光度的变化(ΔOD/min)相对于化合物浓度的对数作图然后进行3-参数拟合计算。

[0383] 除非另有说明,否则本文所述的所有实施例在BEAS-2B细胞测定中均具有活性(见表1)。EC₅₀<1nM(++++)、EC₅₀ 1nM-10nM(++++)、EC₅₀ 10nM-100nM(+++)、EC₅₀ 100nM-1μM(++)、EC₅₀ 1μM-10μM(+)。

[0384] 表1

[0385]

实 施 例	EC ₅₀	实 施 例	EC ₅₀	实 施 例	EC ₅₀
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	+++

[0386] 人PXR活化测定

[0387] PXR配体的反式活化活性在使用FuGENE™瞬时转染的人肝细胞癌细胞系 (HepG2) 批次中测量, 表达载体含有全长人PXR和驱动荧光素酶表达的人CYP3A4启动子。转染后, 将细胞冷冻直至需要进行测定。

[0388] 在测定当天, 回收细胞, 在CEDEX仪器上计数, 然后在补充有10% 木炭/葡聚糖处理的FBS的无酚红DMEM-F12中重悬至50,000个细胞/mL的密度。然后将20μl细胞悬浮液分配到白色Nunc 384孔板的每个孔中, 其中含有0.1mL在DMSO中的测试化合物。在化合物的存在下将细胞孵育24h, 然后将10mL Steady-Lite™荧光素酶底物加入每个孔中。荧光素酶活性通过Pherastar™成像仪上的测量进行定量, 活性表示为与10μM利福平诱导相比的最大诱导百分比。

[0389] 猴PK研究

[0390] 所有研究均在GSK的研究动物护理和使用委员会审查后并按照GSK关于实验动物护理、福利和处理的政策进行。在用于研究之前, 对动物进行研究前健康检查, 包括体格检查和全血细胞计数。在研究当天将导管暂时置于头静脉或隐静脉中用于样品采集。在给药前将动物禁食过夜; 采集4小时血样后提供食物。使用非交叉设计进行静脉内和口服溶液药代动力学研究; 总共使用四只雄性食蟹猴, 每种给药途径两只。

[0391] 本研究中使用的化合物为本文实施例1的化合物和化合物A (WO 2018/109646的实施例1的化合物)。

[0392] 静脉内给药的剂量被制备为在20% Cavitron™和5% DMSO中最多五种测试化合物的盒式给药。静脉内给药制剂在给药前通过0.22微米聚四氟乙烯 (PTFE) 过滤器过滤。口服溶液给药的剂量被制备为在6% Cavitron™和5% DMSO中最多五种化合物的盒式给药, 并在给药前通过0.22微米VWR PTFE过滤器过滤。

[0393] 每只动物以60分钟的静脉内输注或以口服灌胃接受标示剂量1mg/kg/化合物

(4mL/kg剂量体积)。从头静脉或隐静脉采集血样(各约0.25mL)。在给药前以及在开始静脉内输注后15、30、45、60(在输注终止前)、62、65、75、90、120、180、240、360、480、600和1440分钟的目标时间采集来自接受静脉内给药的动物的血样。对于接受口服给药的动物,在给药前以及在口服灌胃后5、15、30、45、60、90、120、180、240、360、480、600和1440分钟的目标时间采集血样。通过离心从血液中分离血浆,将30 μ L等分试样转移至非肝素化管中,在固体二氧化碳上快速冷冻并在约-80℃下储存直至通过液相色谱/串联质谱(LC/MS/MS)分析测试化合物浓度。

[0394] 小鼠PK研究

[0395] 所有研究均在GSK的研究动物护理和使用委员会审查后并按照GSK关于实验动物护理、福利和处理的政策进行。口服混悬液药代动力学研究在单个研究日进行;总共使用三只雄性CD1小鼠。

[0396] 本研究中使用的化合物为本文实施例1的化合物和化合物A(WO 2018/109646的实施例1的化合物)。

[0397] 口服混悬液在1%甲基纤维素水溶液中制备。每只动物以口服灌胃接受标示剂量30mg/kg(10mL/kg剂量体积)。从尾静脉采集血样(各约0.025mL)。在给药前以及口服灌胃后15、30、60、120、240、480和1440分钟的目标时间采集血样。将25 μ L等分试样加入含有25 μ L水的非肝素化管中,在固体二氧化碳中快速冷冻并在约-80℃下储存直至通过液相色谱/串联质谱(LC/MS/MS)分析测试化合物浓度。

[0398] 大鼠PK研究

[0399] 所有研究均在GSK的研究动物护理和使用委员会审查后并按照GSK关于实验动物护理、福利和处理的政策进行。本研究在两个研究日以交叉设计进行,每个研究日之间有一天的恢复期。在研究开始前至少三天,三只大鼠接受手术植入的股静脉、股动脉和胃导管,分别用于输注测试分子、采血和口服给药。给药前过滤给药溶液,并定量动物给药的剂量。所有PK参数均基于给药每只动物的实际剂量计算。从每只动物iv给药后0-24h采集尿液用于确定肾清除率。

[0400] 本研究中使用的化合物为本文实施例1的化合物和化合物A(WO 2018/109646的实施例1的化合物)。

[0401] 静脉内给药的剂量在20% Cavitron™和5% DMSO中制备。静脉内给药制剂在给药前通过0.22微米聚四氟乙烯(PTFE)过滤器过滤。口服溶液给药剂量在6% Cavitron™和5% DMSO中制备,并在给药前通过0.22微米VWRPTFE过滤器过滤。

[0402] 每只动物在研究第一天以30分钟静脉内输注接受标示剂量1mg/kg(4mL/kg剂量体积)。在研究的第二天,每只动物以口服灌胃接受标示剂量2mg/kg(16mL/kg剂量体积)。从股动脉导管采集血样(各约0.11mL)。在给药前以及在开始静脉输注后5、15、29、(输注终止前)、32、35、45、60、90、120、180、240、360、480、720、960、1200和1440分钟的目标时间采集来自接受静脉内给药的动物的血样。对于接受口服给药的动物,在给药前以及在口服灌胃后5、15、30、45、60、90、120、180、240、360、480、720、960、1200和1440分钟的目标时间采集血样。通过离心从血液中分离血浆,将30 μ L等分试样转移到非肝素化管中,在固体二氧化碳中快速冷冻并在约-80℃下储存直至通过液相色谱/串联质谱(LC/MS/MS)分析测试化合物浓度。

[0403] 所有体内PK研究的药代动力学参数均使用Phoenix WinNonlin 6.1.0版或8.1.0版的非隔室方法计算。使用每只动物的实际采血时间和实际剂量计算所有参数。外推的曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)使用视觉上评估为在终末消除斜率的线性部分上的至少三个对数转化浓度的未加权线性回归分析来确定。使用来自两只静脉内给药动物的平均静脉内剂量和 $AUC_{0-\infty}$ 值,以非交叉方式计算猴PK研究的口服溶液生物利用度,并且以交叉方式计算大鼠PK研究的口服溶液生物利用度。

[0404] 小鼠血浆蛋白结合研究

[0405] 在二甲亚砜(DMSO)中以1mg/mL的浓度制备本文实施例1的化合物和化合物A(WO 2018/109646的实施例1的化合物)的储备溶液。通过将储备溶液稀释到肝素化的小鼠血浆中至2000ng/mL的浓度来制备孵育混合物。DMSO的最终浓度为0.2%。将解冻的血浆离心以去除任何碎屑。如有必要,在使用前用1%磷酸水溶液将血浆样品的pH值调节至约7.5。制备孵育混合物。采集并分析每种孵育混合物的10 μ L等分试样,重复三份,以验证初始化合物浓度。将每种孵育混合物的四份等分试样置入单独的聚异质同晶体(polyallomer)超速离心管中。孵育混合物在Beckman Type 42.2Ti旋转仪中以42,000rpm($214,361\times g$)的速度在37 $^{\circ}$ C下以最大加速度和减速度离心3小时。离心后,从三个管中上清液的最上层采集一份50 μ L等分试样。将剩余管中的内容物混合直至均匀,并采集三份10 μ L等分试样以确定从离心管中回收的化合物。样品在固体二氧化碳中快速冷冻并在约-80 $^{\circ}$ C下储存直至通过液相色谱/串联质谱(LC/MS/MS)分析测试化合物浓度。超速离心管中化合物的总回收率使用下式计算:

[0406]
$$\text{回收率} = \frac{C_{\text{plas}}}{C_{\text{init}}} * 100,$$

[0407] 其中 C_{plas} 是离心后混合血浆化合物浓度, C_{init} 是平均初始(离心前)化合物浓度。

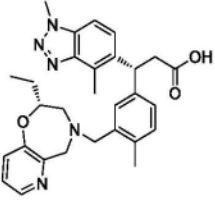
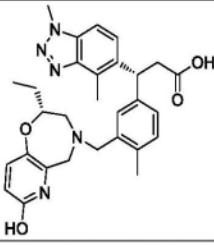
[0408] 通过超速离心的未结合百分比(F_u)使用下式计算:

[0409]
$$F_u = \frac{C_{\text{sup}}}{C_{\text{init}}} * 100,$$

[0410] 其中 C_{sup} 是离心后血浆上清液化合物浓度, C_{init} 是平均初始(离心前)化合物浓度。

[0411] 表2

[0412]

	化合物 A	实施例 1
化合物结构		
Nrf2 BEAS-2B NQO1 EC ₅₀	16 nM	13 nM
人 PXR EC ₅₀ / E _{max}	25,000 nM / 56%	> 50,000 nM / 10%
<u>大鼠药代动力学</u>		
总清除率	1.9 mL/min/kg	5.2 mL/min/kg
MRT	4.0 h	6.5 h
<u>猴药代动力学</u>		
总清除率	10.9 mL/min/kg	0.41 mL/min/kg
MRT	1.6 h	18 h
<u>小鼠药代动力学</u>		
清除率/生物利用度	31 mL/min/kg	15.6 mL/min/kg
血浆蛋白结合, 结合%	99.7%	91.6%

[0413] 如表2所示,实施例1 (EC₅₀ = 13nM) 和化合物A (EC₅₀ = 16nM) 在细胞中表现出相当的Nrf2通路活化,并在大鼠中表现出相似的药代动力学参数。然而,当在猴和小鼠药代动力学研究中评估时,与化合物A相比,实施例1显示出差异。

[0414] 食蟹猴的药代动力学 (PK) 参数是用于选择化合物以进入临床的关键标准,因为它们表明使用合适的给药方案实现对人体产生药理作用所需的药物暴露的可能性。本文实施例1化合物的总清除率 (CL) 降低为约27分之一,显示的CL为0.41mL/min/kg,而化合物A (WO 2018/109646的实施例1化合物) 在食蟹猴中显示的CL为10.9mL/min/kg。本文实施例1的化合物的平均停留时间 (MRT) 提高有约11倍的改善,其显示MRT为18h,而化合物A显示食蟹猴的MRT为1.6小时。降低的CL和更长的MRT提供了PK曲线,表明本文实施例1的化合物可以在临床中以较低的剂量以优选的每日一次方案给药。

[0415] 在小鼠中,实施例1 (清除率/生物利用度 = 15.6mL/min/kg) 和化合物A (清除率/生物利用度 = 31mL/min/kg) 在口服给药后在血液中产生相似暴露量。然而,发现化合物A与小鼠血浆蛋白高度结合 (99.7%),而实施例1显示出显著较低的血浆蛋白结合 (91.6%)。实施例1的降低的血浆蛋白结合表明它在给定剂量下将具有比化合物A更大的疗效。

[0416] 对人孕烷X受体 (PXR) 的活性是选择用于进入临床的化合物的另一个关键标准,因为PXR活化剂可能导致药物相互作用,从而使其他联合用药的药物无效。本文实施例1的化合物缺乏可测量的PXR活性 (EC₅₀ > 50,000nM),表明本发明的化合物出现临床药物-药物相互作用的风险降低。

[0417] 小鼠横主动脉缩窄 (TAC) 左心室压力超负荷模型

[0418] 雄性C57BLK/6J小鼠 (10-12周龄) 单独饲养并适应标准的啮齿动物粉状饲料1-3天。在整个研究过程中自由提供水。小鼠最初在使用含氧的3%异氟烷 (1.0L/min) 的小室中麻醉,然后通过鼻锥 (无插管) 维持在1.5%。在中线左侧和胸骨上切迹水平的肋架上方做一个小切口 (~5mm)。收缩肌肉组织以暴露胸膜腔上方的区域。胸腺叶被分离并缩回以暴露主动脉弓。带有钝头的精细手术钳用于暴露主动脉上方和下方的区域。用7-0丝外缝合线系上的微钝钩在主动脉下打圈,缝合线穿过。缝合线系在一小块钝的27G针上,然后取出针头,形成主动脉缩窄 (管腔收缩60-70%)。使用6-0丝线缝合肌肉层切口,然后用Medbond缝合皮肤。假手术程序相同但未结扎主动脉。根据个体研究设计,药物给药在手术当天或手术后1-2周开始 (详见图例) 并持续至研究结束。除非在图12的图例中另有说明,否则在小鼠饲料中进行化合物给药。TAC研究持续时间为6周或10周。在研究结束时采集所有TAC研究终点。心脏解剖后,样品在液氮中快速冷冻并在-80℃下储存或置于10%中性缓冲福尔马林中直至分析。

[0419] 超声心动图:对于小鼠TAC研究,超声心动图在Vevo 2100高频成像系统上进行。动物用2-3%异氟烷麻醉,用1%异氟烷保持镇静状态,将动物置于加热垫上。三个心动周期的B型成像用于评估射血分数 (EF)、舒张末期容积 (EDV)、收缩末期容积 (ESV)、LV质量和心率。ECG用于在超声心动图检查过程中测量心率。

[0420] NADPH脱氢酶[醌]-1 (NQO1) 活性:左心室 (LV) 组织NQO1活性使用NQO1检测试剂盒按照生产商 (Abcam, Cambridge MA) 的方案测定在重度血液动力学应激的10周小鼠TAC模型中评价KEAP1阻断剂/Nrf2活化剂, (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸的盐酸盐、或其互变异构体 (实施例1) (剂量-响应) 和 (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸 (实施例B)。这两种化合物,每日给药,持续八周,并在心脏功能下降后开始,根据射血分数评估引起心脏功能完全正常化, LV中NAD(P)H醌氧化还原酶1 (NQO1; 抗氧化酶和Nrf2靶基因产物) 发生显著剂量相关升高,并且不影响心脏肥大,也未因心脏去负荷 (即降低血压) 或增加心率而发生射血分数变化,机制为通过许多已建立的HF疗法 (ACEi/ARB、 β -阻断剂、强心剂 (inotropes)) 改善心脏功能但也增加低血压和心律失常风险。见图12。

[0421] 图12描绘了KEAP1-ke1ch结构域阻断剂/Nrf2活化剂 (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸的盐酸盐、或其互变异构体 (实施例1的化合物) 和 (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸 (化合物B) 在鼠10周TAC模型中对心脏功能、重塑和NQO1酶活性的作用。所有化合物均在TAC后2周开始在饲料中给药。图标记如下: Sh (假手术, n=6), V (TAC且饲料无药物, n=13), EX1 [TAC和 (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸的盐酸盐、或其互变异构体, 在饲料中以1.0mg/kg/d (n=11)、3.0mg/kg/d (n=12) 和10mg/kg/d (n

=10)], EXB[TAC和(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸,在饲料中以100mg/kg/d, n=7]。(12A)射血分数,左心室容积百分比;(12B)左心室NQ01酶活性,载体值设置为100%;(12C)心率,(bpm)每分钟心跳次数;和(12D)归一化为胫骨长度的左心室重量。数据表示为平均值(\pm s.e.m)。P值通过单因素ANOVA结合Dunnett多重比较检验确定。所有p值(柱上方)与载体相比。(EX 1结果以标记1、3和10的柱状图显示;EX B结果以标记100的柱状图显示)。

[0422] 使用方法

[0423] 本发明的化合物是NRF2活化剂,可用于治疗或预防呼吸系统病症和非呼吸系统疾病病症,选自COPD、哮喘、ALI、ARDS、纤维化、慢性哮喘和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、 α 1抗胰蛋白酶疾病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、糖尿病肾病、慢性肾病、脓毒症引起的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾移植过程中出现的肾病或肾功能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心肌修复、心脏重塑、心律失常、射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、糖尿病性心肌病、SCD、早衰和CRS、帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、弗里德赖希共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病(HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、克雅氏病、致死性家族性失眠症、**Gerstmann-Sträussler-Scheinker**综合征、以及相关的朊病毒疾病、进行性核上性麻痹、慢性创伤性脑病(CTE)、神经退行性疾病、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病、色素性视网膜炎、皮克病、尼曼-皮克病、淀粉样变性、认知障碍、炎症性肠病、结肠癌、新生血管性(干型)AMD和新生血管性(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、毒素诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、辐射暴露引起的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0424] 因此,一方面,本发明提供了治疗此类病状的方法。

[0425] 本发明的治疗方法包括向有需要的患者给药治疗有效量的根据式I的化合物或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

[0426] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗肺动脉高血压。在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗动脉粥样硬化。在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗高血压。在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗急性冠状动脉综合征。在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心肌梗塞。在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心肌修复。在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心脏重塑。在另一个实施方案中,本发明提供式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心律失常。在另一个实施方案中,本发明提

供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗糖尿病性心肌病。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗镰状细胞病。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗早衰和心肾综合征。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗帕金森病。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗阿尔茨海默病。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗弗里德赖希共济失调。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗肌萎缩侧索硬化。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗多发性硬化。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗亨廷顿病。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗脊髓损伤。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗创伤性脑损伤。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗缺血性中风。在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗中风。

[0427] 一方面,本发明提供了治疗COPD的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。具体地,本发明提供治疗COPD的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的 (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。

[0428] 一方面,本发明提供了治疗心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的式 (I) 化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在一个实施方案中,本发明提供了治疗心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的 (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶 (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基) 甲基) -4-甲基苯基) 丙酸(游离形式),或其互变异构体。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶 (R) -3- (1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基) 甲基) -

4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物。

[0429] 一方面,本发明涉及治疗射血分数降低的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在一个实施方案中,本发明涉及治疗射血分数降低的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗射血分数降低的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。在还一个实施方案中,本发明提供了治疗射血分数降低的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物。

[0430] 一方面,本发明涉及治疗射血分数保留的心力衰竭的方法,其包括向有需要的受试者给药治疗有效量的式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在一个实施方案中,本发明涉及治疗射血分数保留的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗射血分数保留的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。在还一个实施方案中,本发明提供了治疗射血分数保留的心力衰竭的方法,该方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物。

[0431] 一方面,本发明提供了改善或减轻非缺血性损伤导致的心力衰竭症状的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在一个实施方案中,本发明提供了改善或减轻非缺血性损伤导致的心力衰竭症状的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在还一个实施方案中,本发明提供了改善或减轻非缺血性损伤导致的心力衰竭症状的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形

式),或其互变异构体。在又一个实施方案中,本发明提供了改善或减轻非缺血性损伤导致的心力衰竭症状的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体。在这些实施方案的每一个中,非缺血性损伤导致的心力衰竭症状包括,但不限于,心率增加、低血压、脚踝肿胀、呼吸急促、疲劳、体液过多或体液滞留等。

[0432] 一方面,本发明提供了治疗缺血性损伤导致的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在一个实施方案中,本发明提供了治疗缺血性损伤导致的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗缺血性损伤导致的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体。在又一个实施方案中,本发明提供了治疗缺血性损伤导致的心力衰竭的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物或其互变异构体。

[0433] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗 and/或预防与Nrf2调节相关的病状。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗 and/或预防与Nrf2调节相关的病状。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于治疗与Nrf2调节相关的病状。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或互变异构体,或其水合物,用于治疗与Nrf2调节相关的病状。

[0434] 一方面,本发明提供了调节Nrf2的方法,该方法包括将细胞与式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物接触。在一个实施方案中,本发明提供了调节Nrf2的方法,该方法包括将细胞与(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物接触。在另一个实施方案中,本发明提供了调节Nrf2的方法,该方法包括将细胞与结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体接触。在还一个实施方案中,本发明提供了调节Nrf2的方法,该方法包括将细胞与结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物接触。

[0435] 一方面,本发明提供了用于治疗的本发明的化合物。在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗。在另一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于治疗。在还另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或互变异构体,或其水合物,用于治疗。

[0436] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用作Nrf2活化剂。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用作NRF2活化剂。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用作NRF2活化剂。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或互变异构体,或其水合物,用作Nrf2活化剂。

[0437] 一方面,本发明涉及式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗COPD的用途。具体地,本发明涉及(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗COPD的用途。

[0438] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心力衰竭的用途。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心力衰竭的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-

4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于治疗心力衰竭的用途。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心力衰竭的用途。

[0439] 一方面,本发明提供了式(I)化合物或其盐,特别是药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数降低的心力衰竭的用途。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数降低的心力衰竭的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于治疗射血分数降低的心力衰竭的用途。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数降低的心力衰竭的用途。

[0440] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是药学上可接受的盐的用途,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数保留的心力衰竭的用途。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数保留的心力衰竭的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于治疗射血分数保留的心力衰竭的用途。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数保留的心力衰竭的用途。

[0441] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是药学上可接受的盐的用途,或其互变异构体,或其水合物,用于制备治疗COPD的药物的用途。具体地,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于制备治疗COPD的药物的用途。

[0442] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。

[0443] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗射血分数降低的心力衰竭的药物中的用途。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗射血分数降低的心力衰竭的药物中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,在制备用于治疗射血分数降低的心力衰竭的药物中的用途。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗射血分数降低的心力衰竭的药物中的用途。

[0444] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗射血分数保留的心力衰竭的药物中的用途。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗射血分数保留的心力衰竭的药物中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,在制备用于治疗射血分数保留的心力衰竭的药物中的用途。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,在制备用于治疗射血分数保留的心力衰竭的药物中的用途。

[0445] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗COPD。具体地,本发明涉及(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗COPD。

[0446] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心力衰竭。在一个实施方案中,式(I)化合物是(R)-3-(1,

4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗心力衰竭。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,用于治疗心力衰竭。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,用于治疗心力衰竭。

[0447] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数降低的心力衰竭。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数降低的心力衰竭。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于治疗射血分数降低的心力衰竭。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,用于治疗射血分数降低的心力衰竭。

[0448] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数保留的心力衰竭。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗射血分数保留的心力衰竭。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于治疗射血分数保留的心力衰竭。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,用于治疗射血分数保留的心力衰竭。

[0449] 在射血分数降低的心力衰竭的情况下,式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,显示出心脏功能改善并恢复丢失的射血分数。一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于改善心脏功能和恢复丢失的射血分数。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别

是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于改善心脏功能和恢复丢失的射血分数。在另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于改善心脏功能和恢复丢失的射血分数。在又另一个方面,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,用于改善心脏功能和恢复丢失的射血分数。

[0450] 心力衰竭的治疗可以是对症治疗,也可以是疾病改善。在本发明的一方面,心力衰竭的治疗是指疾病改善。在本发明的另一方面,心力衰竭的治疗是指对症治疗。在本发明的还一方面,治疗是指改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者的症状。本领域技术人员将理解,高血压可能是非缺血性损伤中心力衰竭的原因。在本发明的另一方面,治疗是指改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状,这些症状包括,但不限于,心率增加、低血压、脚踝肿胀、呼吸急促、疲劳、体液过多或体液滞留等。

[0451] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状。在又另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,用于改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状。在这些实施方案的每一个中,因非缺血性损伤导致的心力衰竭症状包括,但不限于,心率增加、低血压、脚踝肿胀、呼吸急促、疲劳、体液过多或体液滞留等。

[0452] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状,这些症状包括,但不限于,心率加快、低血压、脚踝肿胀、呼吸急促、疲劳、体液过多或体液滞留等。在另一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,用于改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状,这些症状包括,但不限于,心率加快、低血压、脚踝肿胀、呼吸急促、疲劳、体液过多或体液滞留等。在又另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)

丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状,这些症状包括,但不限于,心率加快、低血压、脚踝肿胀、呼吸急促、疲劳、体液过多或体液潴留等。在还另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,用于改善或减轻因非缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者中存在的症状,这些症状包括,但不限于,心率加快、低血压、脚踝肿胀、呼吸急促、疲劳、体液过多或体液潴留等。

[0453] 一方面,本发明提供了式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗因缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者。在一个实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,用于治疗因缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者。在还一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,用于治疗因缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者。在又另一个实施方案中,本发明提供了结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物,或其互变异构体,用于治疗因缺血性损伤而患有心力衰竭的受试者。

[0454] 技术人员将理解,心力衰竭和充血性心力衰竭可互换使用。

[0455] 如本文所用,“治疗(treat、treating或treatment)”旨在至少表示:(1)改善、减轻或预防该病状或该病状的一种或多种生物学表现,(2)干扰(a)导致或负责该病状的生物级联中的一个或多个点,或(b)该病状的一种或多种生物学表现,(3)减轻与该病状相关的一种或多种症状或作用,或(4)减缓该病状或该病状的一种或多种生物学表现的进展。减轻疾病或病症的治疗方法包括以任何常规可接受的方式使用本发明的化合物,例如用于预防、延迟、防止、治疗或治愈Nrf2介导的疾病或病症,如上文所述。

[0456] 技术人员将理解“预防”不是绝对术语。在医学中,“预防”被理解为指预防性给药以显著降低病状的可能性或严重程度或其生物学表现,或延迟此类病状的发作或其生物学表现。

[0457] 如本文所用,关于本发明的化合物或其他药物活性剂的“治疗有效量”是指在合理的医学判断范围内足以治疗患者的病状但足够低以避免严重副反应(以合理的获益/风险比)的化合物的量。因此,例如,治疗有效量的式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,是一定量的本发明药剂,当给药有需要的受试者时,足以调节和/或激活Nrf2的活性,从而治疗由该活性介导的疾病病状,包括减少、减轻或预防。化合物的治疗有效量将随所选的具体化合物(例如,考虑化合物的效力、疗效和半衰期);选择的给药途径;正在治疗的病状;所治疗疾病的严重程度;接受治疗的患者的年龄、体型、体重和身体状况;接受治疗的患者的病史;治疗的持续时间;并行治疗的性质;预期的治疗效果;和类似因素而变化,但仍然可以由技术人员常规确定。

[0458] 如本文所用,“患者”或“受试者”是指人。

[0459] 本发明的化合物可以通过任何合适的给药途径给药,包括全身给药和局部给药。全身给药包括口服给药、肠胃外给药、透皮给药、直肠给药和吸入给药。肠胃外给药是指除肠内、透皮或吸入以外的给药途径,通常是注射或输注。肠胃外给药包括静脉内、肌内和皮下注射或输注。吸入是指通过口腔或鼻道吸入患者肺部。局部给药包括施用于皮肤以及眼内、耳内、阴道内和鼻内给药。

[0460] 本发明的化合物可以一次给药或根据给药方案给药,其中在给定的时间段内以不同的时间间隔多次给药。例如,可以每日给药一次、两次、三次或四次。可以给药直至达到期望的治疗效果或不定期给药以维持期望的治疗效果。本发明化合物的合适给药方案依赖于该化合物的药代动力学特性,例如吸收、分布和半衰期,其可由技术人员确定。此外,用于本发明的化合物的合适的给药方案(包括该给药方案的持续时间)依赖于待治疗的病状、待治疗疾病的严重程度、待治疗患者的年龄和身体状况、待治疗患者的病史、并行治疗的性质、期望的治疗效果以及技术人员的知识和专长范围内的类似因素。这些技术人员将进一步理解,考虑到个体患者对给药方案的反应或随个体患者需求的变化,合适的给药方案可能需要调整。

[0461] 常见的每日剂量可根据所选择的具体给药途径而变化。用于口服给药的常见剂量范围为每人1mg至1,000mg。在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物每日给药两次。在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,每日给药一次。在另一个实施方案中,式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,少于每日给药一次。

[0462] 组合物

[0463] 在给药患者前,本发明的化合物通常但不是必须配制成药物组合物。因此,在另一方面,本发明涉及包含本发明的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。根据一方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0464] 可制备本发明的药物组合物并以散装形式包装,其中可从中取出安全且有效量的本发明化合物,然后例如以粉末或糖浆的形式给药患者。可选地,可制备本发明的药物组合物并包装成单位剂量形式,其中每个物理学上离散的单元含有安全且有效量的本发明化合物。当以单位剂量形式制备时,本发明的药物组合物通常含有1mg至1000mg。因此,一方面,本发明提供了包含1-1000mg本发明化合物的药物组合物。

[0465] 本发明的药物组合物通常含有一种本发明的化合物。然而,在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含多于一种本发明的化合物。例如,在某些实施方案中,本发明的药物组合物含有两种本发明的化合物。此外,本发明的药物组合物可任选进一步包含一种或多种另外的药物活性化合物。

[0466] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”是指涉及提供药物组合物的形式或一致性的药学上可接受的材料、组合物或溶剂。在混合时,每种赋形剂必须与药物组合物的其他成分相容,从而避免相互作用,该相互作用将大大降低本发明化合物给药患者时的疗效,并且该相互作用将得到非药学上可接受的药物组合物。此外,每种赋形剂当然必须具有足够高的纯度以使其为药学上可接受的。

[0467] 本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂(一种或多种)通常被配制成适合通过期望的给药途径给药于患者的剂型。例如,剂型包括适合于以下的那些:(1)口服给药,例如片剂、胶囊、囊片、丸剂、锭剂、粉末、糖浆、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、药囊(sachet)和扁囊剂;(2)肠胃外给药,例如无菌溶液剂、混悬剂和用于复溶的粉末;(3)透皮给药,例如透皮贴剂;(4)直肠给药,例如栓剂;(5)吸入,例如干粉、气雾剂、混悬剂、溶液剂;(6)局部给药,例如乳膏剂、软膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0468] 合适的药学上可接受的赋形剂会根据所选择的具体剂型而变化。此外,合适的药学上可接受的赋形剂可针对它们在组合物中所发挥的具体功能进行选择。例如,某些药学上可接受的赋形剂被选择是由于它们具有促进均一剂型的产生的能力。某些药学上可接受的赋形剂被选择是由于它们具有促进稳定剂型的产生的能力。某些药学上可接受的赋形剂被选择是由于它们具有促进本发明化合物在给药于患者后从身体的一个器官或部位携带或转运到身体的另一个器官或部位的能力。某些药学上可接受的赋形剂被选择是由于它们具有增强患者依从性的能力。

[0469] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填料、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、助溶剂、悬浮剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、风味掩蔽剂、着色剂、抗结剂、湿润剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员将理解,某些药学上可接受的赋形剂可根据该赋形剂在制剂中存在多少和何种其他成分存在于该制剂中而发挥不止一种功能并且可发挥替代功能。

[0470] 技术人员掌握本领域的知识和技能,从而能使他们选择用在本发明中的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外,有许多描述药学上可接受的赋形剂的资料是技术人员可获得的并且可用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) 和 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0471] 本发明的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法制备。本领域常用的一些方法描述于Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)。

[0472] 一方面,本发明涉及固体口服剂型,例如片剂或胶囊。用于本发明化合物口服给药的合适的药学上可接受的赋形剂包括稀释剂或填料。合适的稀释剂和填料包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、山梨糖醇、淀粉(例如,玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉)、纤维素及其衍生物(例如,微晶纤维素)、硫酸钙和磷酸氢钙。口服固体剂型可以进一步包含粘合剂。合适的粘合剂包括淀粉(例如,玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉)、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、西黄蓍胶、瓜尔胶、聚维酮和纤维素及其衍生物(例如,微晶纤维素)。口服固体剂型可以进一步包含崩解剂。合适的崩解剂包括交聚维酮、羧基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素、海藻酸和羧甲基纤维素钠。口服固体剂型可以进一步包含润滑剂。合适的润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石粉。

[0473] 具体地,本发明提供了药物组合物,包含式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一个

实施方案中,本发明提供了(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在还另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0474] 一方面,本发明提供了药物组合物,包含式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于口服给药。在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于口服给药。在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于口服给药。在还一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于口服给药。

[0475] 一方面,本发明提供了用于治疗Nrf2调节的疾病或病症的药物组合物,其中该组合物包含式(I)化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物。在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗Nrf2调节的疾病或病症的药物组合物,其中该组合物包含(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其盐,特别是其药学上的可接受的盐,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在另一个实施方案中,本发明提供了用于治疗Nrf2调节的疾病或病症的药物组合物,其中该组合物包含结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式),或其互变异构体,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在还一个实施方案中,本发明提供了用于治疗Nrf2调节的疾病或病症的药物组合物,其中该组合物包含结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体,或其水合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0476] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含具有与图1的XRPD图基本上相同的XRPD图的结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体(游离形式),以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,或其互变异构体(游离形式),其具有与图1的XRPD图基本上相同的XRPD图,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于口服给药。

[0477] 另一方面,本发明涉及适合于肠胃外给药至患者的剂型,包括皮下、肌内、静脉内或皮内。适用于肠胃外给药的药物制剂包括水性和非水性无菌注射液,其中可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬剂,可以包括悬浮剂和增稠剂。制剂可存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以在仅需要添加无菌液体载体的冷冻干燥(冻干)条件下储存,例如注射用水,在使用前立即使用。临时注射溶液和混悬剂可由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0478] 另一方面,本发明涉及适于通过吸入给药于患者的剂型。例如,本发明的化合物可以干粉、气雾剂、混悬剂或溶液剂吸入到肺中。

[0479] 用于通过吸入递送至肺的干粉组合物通常包含微细粉碎粉末形式的本发明化合物和一种或多种微细粉碎粉末形式的药学上可接受的赋形剂。特别适于用在干粉中的药学上可接受的赋形剂是本领域技术人员公知的并且包括乳糖、淀粉、甘露醇和单糖、二糖和多糖。

[0480] 当与抑制细胞应激反应的疗法组合时,增强Nrf2靶基因表达的本发明化合物可提供额外获益。未折叠蛋白反应(UPR)和整合应激反应(ISR)是关键的保护途径,在慢性应激和衰老条件下可能变得不适应(Martinez等人,2017.Aging Cell,1-9.;Pakos-Zebrucka等人,2016.EMBO Reports.DOI 10.15252/embr.201642195;)。UPR和ISR途径均通过真核起始因子2(eIF2 α)的 α 亚基的磷酸化抑制全局蛋白质翻译,受四种eIF2 α 激酶家族(PERK、PKR、HRI和GCN2)的影响。在神经退行性疾病中广泛观察到eIF2 α 磷酸化增加和蛋白质合成相应减少,这将显著影响突触可塑性并导致认知能力下降(Moon等人2018.Trends Mol.Med.<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.04.001>;Trinh和Klann,2013.Neurobio Learning Memory,105,93-99)。此外,在脑样本中发现的UPR和ISR激活的病理特征通常与氧化应激以及衰老和神经退行性疾病有关(Hoozemans等人,2005.Acta Neuropathol 110,165-172;Scheper and Hoozemans,2016.Acta Neuropath,DOI 10.1007/s00401-015-1462-8;Stutzbach等人2013.Acta Neuropathol Comm,1,31,<http://www.actaneurocomms.org/content/1/1/31>)。因此,阻断应激反应信号传导和翻译抑制的化合物,例如UPR抑制剂、eIF2 α 激酶抑制剂或eIF2B活性增强剂,已成为神经退行性疾病和认知障碍的潜在疗法。(Smith和Mallucci,2016.Brain,doi:10.1093/brain/aww101;Freeman和Mallucci,2016.Brain Res.<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.029>;Sidrauski等人,2013.eLIFE,2:e00498,DOI:10.7554/eLife.00498)。

[0481] Nrf2是在UPR期间激活的保护性应激反应蛋白,据报道依赖于PERK激酶活性

(Cullinan等人,2003.Mol Cell Biol,23,7198-7209)。然而,在慢性应激和适应不良的UPR信号传导的疾病相关情况下,Nrf2功能可能会因核运输缺陷而耗竭或受损。例如,在阿尔茨海默病、路易体痴呆和早衰中已经报道了Nrf2定位缺陷的证据(Ramsey等人,2007.J Neuropathol Exp Neurol,66,75-85;Kubben等人,2016.Cell,165,1361-1374)。当蛋白质合成受到抑制时,慢性UPR和ISR激活过程中Nrf2靶基因转录的缺失可能会进一步增强或加速疾病的发病机制,使细胞和神经元更容易发生凋亡。因此,Nrf2活性的活化剂与应激反应抑制剂的组合可以通过恢复总体翻译来增加保护性抗氧化反应和维持突触可塑性,从而提供显著治疗获益。

[0482] 适当地,为了治疗哮喘,本发明的化合物或药物制剂可以与抗炎剂(例如皮质类固醇)或其药物制剂一起给药。例如,本发明的化合物可以与抗炎剂(例如皮质类固醇)一起在单一制剂中配制,例如用于吸入的干粉制剂。可选地,包含本发明化合物的药物制剂可以与包含抗炎剂(例如皮质类固醇)的药物制剂同时或序贯给药。在一个实施方案中,包含本发明化合物的药物制剂和包含抗炎剂(例如皮质类固醇)的药物制剂可以各自保持在适合通过吸入同时给药两种制剂的装置中。

[0483] 与本发明的化合物一起给药的合适的皮质类固醇包括,但不限于,糠酸氟替卡松、丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布地奈德、环索奈德、糠酸莫米松、曲安西龙、氟尼缩松和泼尼松龙。在本发明的一个实施方案中,与本发明化合物一起通过吸入给药的皮质类固醇包括糠酸氟替卡松、丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布地奈德、环索奈德、糠酸莫米松和氟尼缩松。

[0484] 适当地,为了治疗COPD,本发明的化合物或药物制剂可以与一种或多种支气管扩张剂或其药物制剂一起给药。例如,本发明的化合物可以与一种或多种支气管扩张剂一起在单一制剂中配制,例如用于吸入的干粉制剂。可选地,包含本发明化合物的药物制剂可以与包含一种或多种支气管扩张剂的药物制剂同时或序贯给药。在另一个替代方案中,包含本发明化合物和支气管扩张剂的制剂可以与包含其他支气管扩张剂的药物制剂联合给药。在一个实施方案中,包含本发明化合物的药物制剂和包含一种或多种支气管扩张剂的药物制剂可各自保持在适于通过吸入同时给药两种制剂的装置中。在另一个实施方案中,包含本发明的化合物和支气管扩张剂的药物制剂和包含另外的支气管扩张剂的药物制剂可各自保持在一个或多个适于通过吸入同时给药两种制剂的装置中。

[0485] 与本发明化合物一起给药的合适支气管扩张剂包括,但不限于, β_2 -肾上腺素受体激动剂和抗胆碱能剂。 β_2 -肾上腺素能受体激动剂的实例包括,例如,维兰特罗、沙美特罗、沙丁胺醇、福莫特罗、沙甲胺醇、非诺特罗卡莫特罗、依坦特罗、那明特罗、克仑特罗、吡布特罗、氟丁特罗(flerbuterol)、瑞普特罗、班布特罗、茚达特罗、特布他林及其盐类,例如沙美特罗的昔萘酸盐(1-羟基-2-萘甲酸盐)、沙丁胺醇的硫酸盐或福莫特罗的富马酸盐。合适的抗胆碱剂包括茛地溴铵(例如,以溴化物)、异丙托铵(例如,以溴化物)、氧托铵(例如,以溴化物)和噻托溴铵(例如,以溴化物)。在本发明的一个实施方案中,本发明的化合物可以与 β_2 -肾上腺素能受体激动剂(例如维兰特罗)和抗胆碱能药(例如茛地溴铵)一起给药。

[0486] 化合物还可与用于辅助移植的药剂(包括环孢菌素、他克莫司、霉酚酸酯、泼尼松、硫唑嘌呤、西罗莫司、达利珠单抗、巴利昔单抗和OKT3)联合用药。

[0487] 本发明的化合物可以与抗高血压药物(例如利尿剂、ACE抑制剂、 β 受体阻断剂、

ARBS、钙通道阻断剂和盐皮质激素受体拮抗剂(MRA))联合用药。

[0488] 本发明的化合物可以与另一种心力衰竭药物(例如脑啡肽酶)联合用药。

[0489] 本发明的化合物可以与抗糖尿病药物(例如SGLT2拮抗剂)联合用药。

[0490] 本发明的一个实施方案涵盖包含一种或两种其他治疗剂的组合。本领域技术人员清楚的是,在合适的情况下,其他治疗成分可以以盐的形式使用,例如以碱金属盐或胺盐或以酸加成盐,或前药,或以酯类,例如低级烷基酯,或以溶剂化物,例如水合物,以优化治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性,例如溶解度。还清楚的是,在适当的情况下,治疗成分可以光学纯的形式使用。

[0491] 上文提到的组合可以方便地以药物制剂的形式提供使用,因此包含如上定义的组合以及药学上可接受的稀释剂或载体的药物制剂代表了本发明的另一方面。

[0492] 此类组合的单个化合物可以在单独或组合的药物制剂中序贯或同时给药。在一个实施方案中,单独的化合物将在组合药物制剂中同时给药。因此,在另一方面,本发明提供包含本发明化合物与另一治疗活性剂的组合的药物组合物。

实施例

[0493] 以下实施例说明本发明。这些实施例并非旨在限制本发明的范围,而是为技术人员制备和使用本发明的化合物、组合物和方法提供指导。虽然描述了本发明的具体实施例,但是技术人员将理解在不背离本发明的精神和范围的情况下可以进行各种改变和修改。

[0494] 所有温度均以摄氏度为单位,所有溶剂均为最高可获得纯度,并且所有反应均在必要时在氩气(Ar)或氮气(N₂)气氛中在无水条件下进行。

[0495] Analtech Silica Gel GF和E.Merck Silica Gel 60F-254薄层板用于薄层色谱法。快速色谱法和重力色谱均在E.Merck Kieselgel 60(230-400目)硅胶上进行。本申请中用于纯化的CombiFlash®系统购自Isco, Inc. CombiFlash®纯化使用预装硅胶柱、UV波长在254nm的检测器和多种溶剂或溶剂组合进行。

[0496] 制备型HPLC使用具有可变波长UV检测器的Gilson制备系统或具有质量和可变波长UV检测器的Agilent Mass Directed AutoPrep (MDAP) 系统或具有UV/PDA检测器的Waters制备系统或Shimadzu PREP LC 20AP进行。各种反相色谱柱,例如Luna 5μm C18(2) 100Å、SunFire C18、XBridge C18、Atlantics T3、Kromasil C18、Xbridge Phenyl-Hexyl, 用于纯化,并根据纯化所用条件选择柱负载物。使用CH₃CN和水的梯度洗脱化合物。中性条件使用CH₃CN和水梯度,无额外的改性剂,酸性条件使用酸改性剂,0.1% TFA(加入CH₃CN和水中)或0.1%甲酸,碱性条件使用碱性改性剂,通常为0.1% NH₄OH(加入水中)或10mM碳酸氢铵(加入水中),或0.05% NH₄HCO₃(加入水中)。

[0497] 分析型HPLC使用Agilent系统Shimadzu/Sciex LCMS运行,具有可变波长UV检测,使用反相色谱法,使用CH₃CN和水梯度以及0.02或0.1% TFA改性剂(加入每种溶剂中)。LC-MS使用PE Sciex单四极杆150EX LC-MS、Waters ZQ单四极杆LC-MS或Agilent 1200系列SL(检测器:Agilent6140单四极杆和Agilent 1200MWD SL)仪器测定。使用反相柱(例如Thermo Hypersil Gold C18)分析化合物,使用CH₃CN和水梯度洗脱,其中含有低百分比的酸改性剂,例如0.02% TFA或0.1%甲酸,或碱改性剂,例如5mM碳酸氢铵(用氨水调节至pH值10)。指定时,“酸法”是指使用Waters Acquity UPLC HSS C18的0.1%甲酸水溶液和

CH₃CN梯度(1.8min.0.9mL/min流速);1.8 μ ;2.1x50mm,在50℃下;“基本方法”是指使用Waters Acquity UPLC BEH C18的95:5H₂O+0.1% NH₄OH:CH₃CN(pH=9.4)和水梯度(1.8min.0.9mL/min流速);1.7 μ ;2.1x50mm,在50℃下,以及“过夜基本方法”是指使用Waters Acquity UPLC BEH C18的95:5H₂O+0.1% NH₄OH:CH₃CN(pH=9.4)和水梯度(16min.0.8mL/min流量);1.7 μ ;2.1x50mm,在50℃下。

[0498] 制备型手性SFC使用Thar/Waters制备型SFC系统和单波长UV检测系统或PDA检测器进行。多种手性SFC柱,例如Chiralpak IA、IC、AY、AD、0D、0J、C2用于纯化。使用超临界流体CO₂和共溶剂(例如MeOH、EtOH、IPA以及这些溶剂根据化合物选择性以不同比例组合)洗脱化合物。将根据需要使用改性剂(0.1%的TFA、NH₄OH、DEA或DIA)。

[0499] 分析型手性SFC使用具有可变波长UV检测器或PDA检测器的Thar/Waters SFC系统运行。多种手性SF柱,例如Chiralpak IA、IB、IC、ID、AY、AD、AS、CCL4用于纯化。使用超临界流体CO₂和共溶剂(例如MeOH、EtOH、IPA以及这些溶剂根据化合物选择性以不同比例组合)洗脱化合物。将根据需要使用改性剂(0.1%的TFA、NH₄OH、DEA)。

[0500] **Celite®**是由酸洗硅藻土组成的助滤剂,是Manville Corp.,Denver,Colorado的注册商标。**Isolute®**是基于功能化硅胶的吸附剂,是Biotage AB Corp.,Sweden的注册商标。

[0501] 使用Bruker AVANCE 400或Brucker DPX400或Varian MR400 400MHz光谱仪在400MHz记录核磁共振谱。CHCl₃-d是氘代氯仿,DMSO-D₆是六氘代二甲基亚砜,甲醇-d₄是四氘代甲醇。化学位移以低于内标四甲基硅烷(TMS)的百万分之几(δ)为单位报告,或校准为NMR溶剂中的残留质子信号(例如,CDCl₃中的CHCl₃)。NMR数据的缩写如下所示:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,dd=双二重峰,dt=双三重峰,app=表观,br=峰宽。J表示以赫兹为单位测量的NMR耦合常数。

[0502] 用微波辐射加热反应混合物在Biotage Initiator®或CEM微波反应器上进行,通常采用高吸光度设置。

[0503] 装有基于官能团(酸、碱、金属螯合剂等)的聚合物的筒或柱可被用作化合物后处理的一部分。“胺”柱或筒被用于中和或碱化酸性反应混合物或产物。这些包括NH₂氨基丙基SPE-ed SPE柱(获自Applied Separations)和二乙基氨基SPE柱(获自United Chemical Technologies,Inc.)。

[0504] FT-拉曼光谱。拉曼光谱用配备1064nm Nd:YV04激发激光器、InGaAs和液氮冷却Ge检测器和MicroStage的Nicolet NXR9650或NXR 960光谱仪(Thermo Electron)采集。所有光谱均以4cm⁻¹分辨率、64次扫描、使用Happ-Genzel变迹函数和2级零填充获得。

[0505] 粉末X射线衍射(XRPD)PANalytical。XRPD衍射图是在PANalytical X'Pert Pro衍射仪上,使用Ni过滤的Cu Ka(45kV/40mA,1.5406 Å波长)辐射和0.03° 2 θ 步长和X'celerator™ RTMS(实时多条带)检测器获得的。入射光束侧的配置:可变发散狭缝(10毫米照射长度)、0.04rad Soller狭缝、固定防散射狭缝(0.50°)和10mm光束掩模。衍射光束侧的配置:可变反散射狭缝(10mm观察长度)和0.04索勒狭缝狭缝。样品平放在零背景硅晶片上。

[0506] 粉末X射线衍射(XRPD)Bruker。XRPD衍射图可以在Bruker D8Advance系统(SN:2631)上,使用Cu Ka(40kV/40mA)辐射和0.03° 2 θ 步长和LynxEye检测器获得。入射光束侧

的配置:Goebe1反射镜、反射镜出射狭缝(0.2mm)、2.5度索勒狭缝、光束刀。衍射光束侧配置:防散射狭缝(8mm)和2.5度。索勒狭缝。样品平放在零背景硅晶片上。

[0507] 差示扫描量热法(DSC)。DSC使用配备有自动进样器和冷冻冷却系统的TA Instruments Q100或Q2000差示扫描量热仪在40mL/min N₂吹扫下进行。除非另有说明,否则在卷曲的铝盘中以15°C/min获得DSC热谱图。

[0508] 缩略语表

[0509]

°C: 摄氏度
aq =水性
^t BuXPhos: 2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
CHCl ₃ : 氯仿
CH ₃ CN: 乙腈
DCM: 二氯甲烷
DDQ: 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DMF: <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO: 二甲基亚砷
TEA: 三乙胺
EtOAc: 乙酸乙酯

[0510]

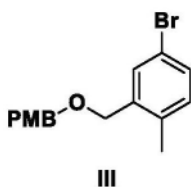
EtOH: 乙醇
g: 克
h: 小时
H ₂ SO ₄ : 硫酸
HCl: 盐酸
HOAc: 乙酸
HPLC: 高效液相色谱
IPA: 异丙醇
J: 耦合常数
KOAc: 乙酸钾
LC: 液相色谱
LC-MS: 液相色谱-质谱
NaHMDS: 六甲基二硅基胺基钠
L: 升
LiOH: 氢氧化锂
M: 摩尔
MeCN: 乙腈
MeI: 甲基碘
MeOH: 甲醇
mg: 毫克
Hz: 兆赫
min: 分钟
mL: 毫升
mmol: 毫摩尔
MS: 质谱
m/z: 质荷比
N: 当量浓度(Normality)
N ₂ : 氮气
NaBH(OAc) ₃ : 三乙酰氧基硼氢化钠
NaH: 氢化钠

[0511]

NaHMDS: 六甲基二硅氮烷钠
NaHSO ₃ : 硫酸氢钠
NaNO ₂ : 亚硝酸钠
NaOH: 氢氧化钠
NBS: <i>N</i> -溴代琥珀酰亚胺
NCS: <i>N</i> -氯琥珀酰亚胺
NH ₄ HCO ₃ : 碳酸氢铵
NH ₄ OH: 氢氧化铵
NMR: 核磁共振
PdCl ₂ (dppf): [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd ₂ (dba) ₃ : 三(二亚苺基丙酮)-二钯(0)
Pd(OAc) ₂ : 乙酸钯
P(<i>o</i> -tol) ₃ : 三(邻甲苯基)膦
[Rh(COD)Cl] ₂ : 氯(1,5-环辛二烯)铑(I)二聚体
RT: 室温
rt: 保留时间
TEA: 三乙胺
TFA: 三氟乙酸
THF: 四氢呋喃
UV: 紫外线
wt%: 重量百分比
XPhos: 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0512] 中间体

[0513]



[0514] 步骤A: (5-溴-2-甲基苯基) 甲醇 (II)

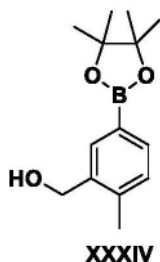
[0515] 5-溴-2-甲基苯甲酸 (100g, 465mmol) 在四氢呋喃 (1.2L) 中的搅拌溶液在冰浴中冷却至 0℃。在 90min 内通过加料漏斗逐滴加入在 THF 中的 2N 硼烷-甲基硫醚复合物 (302mL, 605mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌 24h。将反应混合物冷却至 0℃, 用甲醇 (200mL) 淬灭并搅拌 1h。在减压下除去溶剂并将所得油在乙醚 (1L) 和 1N HCl (1L) 之间分配。分离各层, 水层用乙醚 (2 × 500mL) 萃取。合并的有机萃取物用 1N HCl (2 × 500mL)、盐水洗涤, 经硫

酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物II,为黄色固体(97g,100%收率)。 ^1H NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7.54(s,1H), 7.33(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.05(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.66(s, 2H), 2.28(s, 3H), 1.99(br.s., 1H). LC-MS: $r_t=0.74\text{mins}$ (UPLC), m/z 183.0 $[\text{M-OH}]^+$

[0516] 步骤B: 4-溴-2-((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-1-甲基苯(III)

[0517] 将搅拌的60%氢化钠在矿物油(24.83g, 621mmol)中的四氢呋喃(800mL)悬浮液冷却至 0°C 。在90分钟内滴加化合物II(96g, 477mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液,然后搅拌15分钟。在10分钟内逐滴加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(71.5mL, 525mmol)。使所得物升温至室温并搅拌24h。3h后,将DMF(200mL)加入到反应混合物中。24h后,加入哌嗪(8.23g, 95mmol)并将混合物搅拌1h。将反应混合物冷却至 0°C ,用水(200mL)淬灭,然后用乙醚(1.5L)和水(1L)稀释,分离各层。水层用乙醚(500mL)萃取。用水($2\times 500\text{mL}$)、1N HCl($2\times 500\text{mL}$)、盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到黄色油状物。油状物通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到化合物III,为无色油状物(145g, 95%收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) 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: $r_t=2.93\text{mins}$ (UPLC), $m/z=321.0$ $[\text{M+H}]^+$

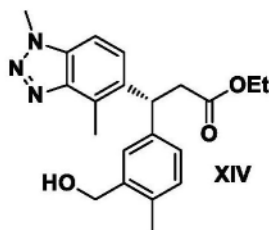
[0518]



[0519] 步骤A: (2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(XXXIV)

[0520] 向搅拌的化合物II(70g, 348mmol)在1,4-二噁烷(400mL)中的溶液中加入乙酸钾(34.2g, 348mmol),然后加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(80g, 315mmol)并将反应混合物用氩气脱气30min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(17.0g, 20.9mmol)加入反应混合物中,并将反应混合物在 100°C 下加热16h。使反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩滤液。油状物通过硅胶色谱法(4:1石油醚-EtOAc)纯化,得到化合物XXXIV,为黄色固体(60g, 64%收率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.80(d, $J=31.6\text{Hz}$, 1H), 7.64(dd, $J=16.3, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.08(m, 1H), 4.73(t, $J=92.0\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.23(m, 3H), 1.33(d, $J=6.4\text{Hz}$, 12H). LC-MS: $r_t=2.93\text{mins}$ (UPLC), m/z 231.3 $[\text{M-OH}]^+$

[0521]



[0522] 步骤A: N,3-二甲基-2-硝基苯胺(V)

[0523] 将1-氟-3-甲基-2-硝基苯(50g, 322mmol)溶解于乙醇(250mL)中并加入40%甲胺

的水溶液(98mL,1128mmol)。将反应混合物加热回流8h,然后冷却回室温。过滤反应混合物,得到化合物V,为橙色固体(47.9g,89%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.29(t,J=8.0Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),6.55(d,J=7.3Hz,1H),6.51(d,J=4.3Hz,1H),2.78(d,J=4.8Hz,3H),2.30(s,3H)。LC-MS:rt=1.47mins(UPLC),m/z 167.2[M+H]⁺

[0524] 步骤B:4-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺(VI)

[0525] 将化合物V(47.9g,288mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(250mL)中并将反应混合物冷却至5℃。经由加料漏斗逐滴加入溶解于N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的N-溴代琥珀酰亚胺(51.3g,288mmol)并在室温下搅拌24h。将反应混合物倒入水(1.5L)中并过滤,得到化合物VI,为橙色固体(73.5g,99%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.56(d,J=9.3Hz,1H),6.66(d,J=9.3Hz,1H),6.26(d,J=4.5Hz,1H),2.73(d,J=4.8Hz,3H),2.25(s,3H)。LC-MS:rt=1.47mins(UPLC),m/z 247.0[M+H]⁺

[0526] 步骤C:4-溴-N1,3-二甲基苯-1,2-二胺(VII)

[0527] 在0℃下,向化合物VI(78.4g,320mmol)在乙酸(500mL)和乙醇(500mL)中的溶液中加入铁粉(89g,1600mmol),然后加入2N HCl(320mL,640mmol)。将混合物搅拌1h,然后通过硅藻土过滤,浓缩滤液以除去大部分乙醇。残余物用乙酸乙酯(800mL)和水(800mL)稀释并分离各层。有机萃取物用水(500mL)、10%碳酸氢钠溶液(500mL)、盐水洗涤并在减压下浓缩,得到化合物VII,为红色油状物(67g,97%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:6.75(d,J=8.5Hz,1H),6.22(d,J=8.5Hz,1H),4.48-4.90(m,2H),2.69(s,3H),2.17(s,3H)。LC-MS:rt=0.38mins(UPLC),m/z=215.2[M+H]⁺

[0528] 步骤D:5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(VIII)

[0529] 将亚硝酸叔丁酯(61.5mL,467mmol,90%工业级)和四氟硼酸(97mL,623mmol,48%水溶液)溶解于50mL乙腈中并冷却至0℃。滴加溶解于乙腈(200mL)和四氟硼酸(97mL,623mmol,48%水溶液)溶液中的化合物VII(67g,311mmol)的溶液以保持内部温度低于5℃。将反应混合物在5℃下搅拌2h,然后在室温搅拌1h。将反应混合物倒入氢氧化钠(100g,2500mmol)在水(4L)中的搅拌溶液中。加入氯化钠直至溶液达到饱和。通过过滤收集所得固体并用水(2×3L)洗涤,风干并通过硅胶柱色谱法(25-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到化合物VIII,为淡黄色固体(61g,86%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.66(m,2H),4.30(s,3H),2.70(s,3H)。LC-MS:rt=1.03mins(UPLC),m/z=226.0[M+H]⁺

[0530] 步骤E:(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸叔丁酯(IX)

[0531] 化合物VIII(100g,443mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(1000mL)的溶液用氮气吹扫30min。加入三-邻甲苯基膦(27.0g,89mmol)、Pd(OAc)₂(9.95g,44.3mmol)、碳酸钾(184g,1330mmol)和丙烯酸叔丁酯(130mL,886mmol)并且在氮气氛下将反应混合物在100℃下加热24h。将反应混合物冷却至室温,用水(1L)和乙酸乙酯(1L)稀释并分离各层。水层用乙酸乙酯(2×1L)萃取,然后合并的有机萃取液用水(2X)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发溶剂。将深色粗固体与乙醚一起研磨、过滤并真空干燥,得到化合物IX,为浅棕色固体(109.3g,89%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.89-8.00(m,2H),7.67(m,1H),6.54(d,J=15.8Hz,1H),4.29(s,3H),2.79(s,3H),1.51(s,9H)。LCMS:rt=1.45mins(UPLC),m/z 274.2[M+H]⁺

[0532] 步骤F:(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸(X)

[0533] 向化合物IX (107g, 391mmol) 在二氯甲烷 (300mL) 中的溶液中加入冷三氟乙酸 (250mL) 并将反应混合物在室温下搅拌2h。减压蒸发溶剂, 然后与氯仿共沸。将所得固体与乙醚一起研磨, 得到化合物X, 为米色固体 (80g, 94% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.90-8.02 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 6.55 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)。LC-MS: rt=0.66mins (UPLC), m/z 218.2 [M+H]⁺

[0534] 步骤G: (S,E)-3-(3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酰基)-4-苯基-噁唑烷-2-酮 (XI)

[0535] 向化合物X (82g, 376mmol) 在四氢呋喃 (1.5L) 中的悬浮液中加入三乙胺 (131mL, 939mmol)。将反应混合物冷却至-25℃并滴加新戊酰氯 (46mL, 376mmol) 并在-25℃下搅拌30min。以一份加入氯化锂 (17.52g, 413mmol), 然后加入(S)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (58.8g, 361mmol), 使反应混合物升温至室温并搅拌1h。将混合物重新冷却至-25℃, 滴加额外的新戊酰氯 (12mL, 98mmol), 再搅拌1h。加入THF (300mL), 然后加入(S)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (10g, 61mmol) 和新戊酰氯 (18mL, 147mmol), 并将混合物在10℃下搅拌1h, 然后在室温下搅拌18h。反应混合物用乙酸乙酯 (1L) 稀释并用5% NaHSO₃ (1L) 洗涤。过滤收集所得固体并用水和乙醚洗涤, 得到化合物XI, 为淡黄色固体 (104.4g, 77% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.05 (d, J=15.8Hz, 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=1.29mins (UPLC), m/z 363.2 [M+H]⁺

[0536] 步骤H: (S)-3-((R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-4-甲基苄基)丙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (XII)

[0537] 将镁 (4.87g, 200mmol) 和碘 (0.141g, 0.556mmol) 的混合物加热至75℃持续5min。在15min内分批加入化合物III (50.0g, 156mmol) 在THF (200mL) 中的溶液, 并将混合物回流搅拌1h, 然后冷却至室温, 得到溶液A。单独地, 将溴化铜(I)-二甲硫醚复合物 (16.0g, 78mmol) 在四氢呋喃 (150mL) 中的混合物冷却至-40℃并用二甲硫醚 (41.1mL, 556mmol) 处理。反应混合物在-40℃下搅拌25min。在1h内滴加冷却的溶液A, 保持温度在-35至-45℃之间。使反应混合物升温至-20℃, 然后以一份加入化合物XI (20.2g, 55.6mmol)。所得混合物在-20℃下搅拌30min, 然后升温至-10℃并搅拌30min。加入氯化铵饱和水溶液, 随后加入乙酸乙酯 (1.5L) 并分离各层。有机萃取物用水 (4×500mL)、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到油状物, 将其通过硅胶色谱法 (0-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到化合物XII, 为白色泡沫 (24.5g, 73% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) 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=1.81mins (UPLC), m/z 605.2 [M+H]⁺

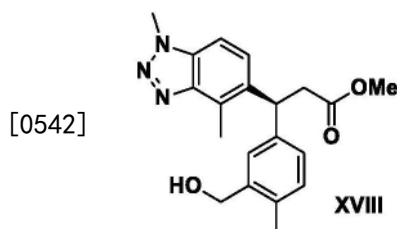
[0538] 步骤I: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-4-甲基苄基)丙酸乙酯 (XIII)

[0539] 向化合物XII (2.140g, 3.54mmol) 在乙醇 (30mL) 中的溶液中加入溴化镁 (1.629g, 8.85mmol) 并将反应混合物搅拌4h。加入另外的溴化镁 (0.81g, 4.5mmol) 并将混合物搅拌18h。加入氯化铵饱和水溶液, 收集所得白色沉淀, 用乙醇洗涤, 得到化合物XIII, 为粘稠油状物 (1.46g, 85% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) 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: $rt=1.77\text{mins}$ (UPLC), $m/z=488.2[M+H]^+$

[0540] 步骤J: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基-甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯 (XIV)

[0541] 向化合物XIII (53.6g, 110mmol) 在二氯甲烷 (700mL) 中的溶液中加入水 (35mL) 并将反应混合物冷却至0℃。加入DDQ (37.4g, 165mmol) 并将反应混合物在0℃下搅拌2h。反应混合物用10%碳酸氢钠溶液 (1L) 和二氯甲烷 (750mL) 稀释并过滤。分离滤液, 水层用二氯甲烷 (3×750mL) 萃取。用水、盐水洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱法 (0-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到化合物XIV, 为橙色油状物 (38.1g, 94% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) 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: $rt=1.20\text{mins}$ (UPLC), $m/z=368.2[M+H]^+$



[0543] 步骤A: (R,E)-3-(3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酰基)-4-苯基-噁唑烷-2-酮 (XV)

[0544] 根据方案B, 步骤G, 用(R)-4-苯基噁唑烷-2-酮代替(S)-4-苯基噁唑烷-2-酮制备化合物XV, 得到黄色固体 (195g, 81% 收率)。¹H NMR (CDCl₃-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 $m/z=363.0[M+H]^+$

[0545] 步骤B: (R)-3-((S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-((4-甲氧基-苄基)氧基)甲基)-4-甲基苯基)丙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (XVI)

[0546] 根据方案B, 步骤H制备化合物XVI, 用化合物XV代替化合物XI, 得到白色固体 (104g, 59% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) 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: $rt=1.81\text{mins}$ (UPLC), $m/z=605.2[M+H]^+$

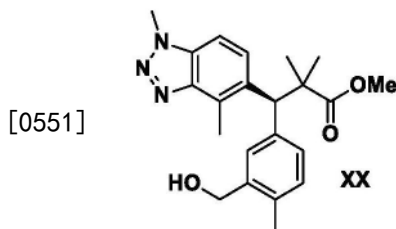
[0547] 步骤C: 甲基(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-甲氧基苄基)氧基)-甲基)-4-甲基苯基)丙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (XVII)

[0548] 根据方案B, 步骤I制备化合物XVII, 用化合物XVI代替化合物XII并将乙醇替换为甲醇, 得到白色固体 (148g, 92% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) 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: $rt=1.66\text{mins}$ (UPLC), $m/z=474.2[M+H]^+$

[0549] 步骤D: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟甲基)-4-

甲基苯基)-丙酸甲酯(XVIII)

[0550] 根据方案B,步骤J制备化合物XVIII,用化合物XVII代替化合物XIII,得到白色固体(5.2g,67%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.46-7.61(m,2H),7.26(d,J=1.5Hz,1H),7.08-7.14(m,1H),7.01-7.07(m,1H),5.01(t,J=5.4Hz,1H),4.85(t,J=7.9Hz,1H),4.41(d,J=5.3Hz,2H),4.25(s,3H),3.49(s,3H),3.17(dd,J=7.9,2.8Hz,2H),2.76(s,3H),2.17(s,3H)。LC-MS:rt=0.82mins(UPLC),m/z=354.2[M+H]⁺

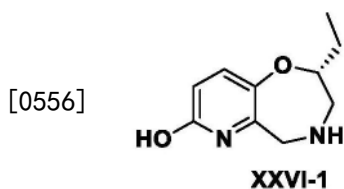


[0552] 步骤A:(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-甲氧基苄基)-氧基)-甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XIX)

[0553] 向用N₂吹扫的化合物XVIII(21.5g,45.4mmol)在THF(175mL)中的溶液中,以一份加入NaHMDS在THF(91mL,91mmol)中的1M溶液。将反应混合物在RT下搅拌25min,向其中一次加入MeI(1.35mL,21.5mmol)并将反应混合物搅拌25min。将反应混合物在减压下浓缩成稠油状物,向其中加入1M NaHMDS在THF中的溶液(363mL,363mmol),并将反应混合物在RT下搅拌25min,在冰浴中冷却至5℃,缓慢加入MeI(28.4mL,454mmol)。移除冰浴,并将反应混合物搅拌1h。将反应混合物在冰浴中冷却5℃,用饱和氯化铵淬灭,用EtOAc(5×)萃取,合并有机萃取液,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂。通过硅胶色谱法(0-40%乙酸乙酯/己烷)将多批次纯化为一批次,得到化合物XIX,为白色泡沫(13.4g,59%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) 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=1.79mins(UPLC),m/z=502.2[M+H]⁺

[0554] 步骤B:(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XX)

[0555] 向化合物XIX(26.4g,52.6mmol)在二氯甲烷(400mL)溶液中加入水(20mL)并将反应混合物冷却至0℃。以两等份加入DDQ(17.9g,79mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌1.5h。将反应混合物倒入10%碳酸氢钠溶液(1L)中,过滤黑色固体,用水和DCM洗涤。分离合并的有机相,水相用DCM(3×750mL)萃取。合并有机萃取物,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物与多批合并并通过硅胶色谱法(20-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到化合物XX,为白色固体(48.5g,57%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.55-7.68(m,2H),7.27(s,1H),6.98-7.13(m,2H),4.99(t,J=5.4Hz,1H),4.78(s,1H),4.42(d,J=5.3Hz,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=1.25mins(UPLC),m/z=382.2[M+H]⁺



[0557] 步骤A: (R)-1-氨基丁-2-醇 (XXII-1)

[0558] 向含有 (R)-乙基环氧乙烷 (74.4g, 1.03mol) 的 2L 圆底烧瓶中加入 7M 氨在甲醇中的溶液 (1L, 6.99mol) 并将反应混合物冷却至 5℃, 通过该烧瓶通入气泡氨气 30min, 然后将反应密封并搅拌 48h。将反应混合物重新冷却至 5℃, 通入氨气 30min, 将反应密封并在 RT 下再搅拌 72h。在减压下浓缩反应混合物, 将所得油溶于 DCM 并蒸发 (3×) 并在真空下干燥, 得到 XXII-1, 为透明油状物 (101g, 62% 收率, 56% 纯度)。¹H NMR (METHANOL-*d*₄) δ: 3.44-3.47 (tdd, *J* = 8.0, 4.5, 3.6Hz, 1H), 2.68-2.72 (dd, *J* = 13.1, 3.5Hz, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 2H), 0.97-1.00 (t, 3H)。

[0559] 步骤B: (R)-1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)丁-2-醇 (XXIII-1)

[0560] 向化合物 XXII-1 (17.6g, 197mmol) 在 THF (200mL) 中的溶液中加入 6-氯-3-氟吡啶-2-甲醛 (10.5g, 65.8mmol), 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (34.9g, 165mmol) 且反应混合物在 RT 下搅拌 4h。反应混合物用 10% 碳酸氢钠溶液淬灭, 用 EtOAc 萃取, 有机相用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。通过硅胶色谱法 (0-70% 3:1 EtOAc-EtOH/己烷) 纯化粗品, 得到化合物 XXIII-1, 为米色固体 (6.73g, 44% 收率)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.81 (t, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.6, 3.3Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 4.8Hz, 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* = 7.5Hz, 3H)。LC-MS: rt = 0.32mins (UPLC), *m/z* = 233.1/235.1 [M+H]⁺

[0561] 步骤C: (R)-7-氯-2-乙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-1)

[0562] 向化合物 XXIII-1 (6.73g, 28.9mmol) 的 DMSO (55mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (4.87g, 43.4mmol) 并将反应混合物在 90℃ 下搅拌 3h。将反应混合物冷却至 RT, 用 EtOAc (600mL) 稀释, 用水 (3×)、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。将残余物溶解于 DCM (200mL) 中, 向其中加入 TEA (6.05mL, 43.4mmol), 然后加入 boc-酐 (7.58g, 34.7mmol), 并将反应混合物搅拌 5h。用水洗涤反应混合物, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。通过硅胶色谱法 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化粗残余物, 得到化合物 XXIV-1, 为黄色固体 (4.71g, 52% 收率)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.45 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6Hz, 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* = 6.7Hz, 3H)。LC-MS: rt = 1.15mins (UPLC), *m/z* = 313.1/315.1 [M+H]⁺

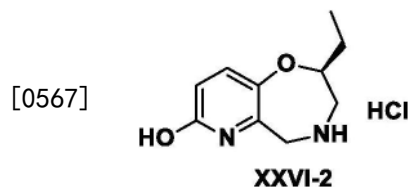
[0563] 步骤D: (R)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXV-1)

[0564] 向用 N₂ 吹扫的化合物 XXIV-1 (8.32g, 26.6mmol) 在二噁烷 (120mL) 中的溶液中加入 Pd(dba)₂ (0.612g, 1.064mmol)、5-(二叔丁基膦基(phosphanyl))-1',3',5'-三苯基-1H-1,4'-联吡啶 (Bippyphos) (1.078g, 2.128mmol) 和氢氧化铯一水合物 (13.40g, 80mmol) 并将反应混合物在 100℃ 下搅拌 5h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。加入水 (20mL) 并用 5N HCl 调整水相的 pH 值至 ~ pH 7, 水相用 EtOAc (2×300mL) 萃取, 合并萃取物, 经硫酸钠干燥,

过滤并减压蒸发溶剂。将粗残余物溶解于DCM中并通过硅胶色谱法(0-60%3:1EtOAc-EtOH/庚烷)纯化,得到化合物XXV-1,为米色固体(5.5g,70%收率)。¹H NMR(METHANOL-d₄) δ:7.41(d, J=9.6Hz, 1H), 6.41(d, J=9.4Hz, 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=7.4Hz, 3H)。LC-MS:rt=0.76mins(UPLC), m/z=295.1[M+H]⁺

[0565] 步骤E: (R)-2-乙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇二盐酸盐, (XXVI-1)

[0566] 向化合物XXV-1(5.50g, 18.7mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入4N HCl在二噁烷中的溶液(75mL, 2.46mol), 并将反应混合物在RT下搅拌5h。减压蒸发反应混合物, 将固体用乙醚研制, 过滤, 用乙醚洗涤并用氮气流真空干燥, 得到化合物XXVI-1, 为白色固体(4.79g, 91%收率)。¹H NMR(METHANOL-d₄) δ:7.93(d, J=9.4Hz, 1H), 7.06(d, J=9.4Hz, 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, 10.4Hz, 1H), 1.69-1.91(m, 2H), 1.17(t, J=7.4Hz, 3H)。LC-MS:rt 0.24mins(UPLC), m/z=177.0[M-H₂O]⁺



[0568] 步骤A: (S)-1-氨基丁-2-醇(XXII-2)

[0569] 根据方案E, 步骤A, 用(S)-乙基环氧乙烷代替(R)-乙基环氧乙烷制备化合物XXII-2, 得到透明油状物(28.9g, 71%收率, 75%纯度)。¹H NMR(METHANOL-d₄) δ:3.46(tdd, J=8.0, 4.6, 3.7Hz, 1H), 2.70(dd, J=12.9, 3.5Hz, 1H), 2.54(dd, J=13.1, 8.0Hz, 1H), 1.35-1.60(m, 2H), 0.93-1.06(m, 3H)。

[0570] 步骤B: (S)-1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)丁-2-醇(XXIII-2)

[0571] 根据方案E, 步骤B, 用化合物XXII-2代替化合物XXII-1制备化合物XXIII-2, 得到透明油状物(7.4g, 48%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.81(t, J=8.7Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.6, 3.3Hz, 1H), 4.49(d, J=5.1Hz, 1H), 3.74-3.88(m, 2H), 3.42(td, J=7.5, 4.3Hz, 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=7.5Hz, 3H)。LC-MS:rt=0.37mins(UPLC), m/z=233.2[M+H]⁺

[0572] 步骤C: (S)-7-氯-2-乙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXIV-2)

[0573] 根据方案E, 步骤C, 用化合物XXIII-2代替化合物XXIII-1, 制备化合物XXIV-2, 得到透明油状物(5.2g, 53%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.45(d, J=8.62Hz, 1H), 7.33(d, J=8.36Hz, 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=6.72Hz, 3H)。LC-MS:rt=1.24mins(UPLC), m/z=257.2/259.2[M+H]⁺

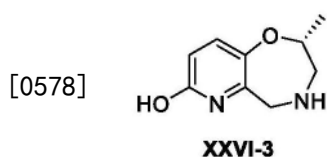
[0574] 步骤D: (S)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXV-2)

[0575] 根据方案E, 步骤D, 用化合物XXIV-2代替化合物XXIV-1, 制备化合物XXV-2, 得到透明油状物(0.80g, 34%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:11.12(br.s., 1H), 7.23(d, J=9.1Hz, 1H),

6.26 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 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, $J=17.5\text{Hz}$, 9H), 1.00 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $r_t=0.77\text{mins}$ (UPLC), $m/z=295.3$ $[M+H]^+$

[0576] 步骤E: (S)-2-乙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇二盐酸盐, (XXVI-2)

[0577] 根据方案E, 步骤E, 用化合物XXV-2代替化合物XXV-1, 制备化合物XXVI-2, 得到透明油状物 (0.63g, 82% 收率). ^1H NMR (METHANOL- d_4) δ : 7.99 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.72 (m, 2H), 4.22 (tdd, $J=8.3, 4.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.75 (dd, $J=13.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J=13.8, 10.5\text{Hz}$, 1H), 1.69-1.92 (m, 2H), 1.17 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $r_t=0.29\text{mins}$ (UPLC), $m/z=195.3$ $[M+H]^+$



[0579] 步骤A: (R)-1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)丙-2-醇 (XXIII-3)

[0580] 根据方案E, 步骤B, 用(R)-1-氨基丙-2-醇代替化合物XXII-2, 制备化合物XXIII-3, 得到橙色油状物 (36.0g, >100% 收率). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.82 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=8.6, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.83 (dd, $J=5.7, 1.9\text{Hz}$, 2H), 3.69 (dd, $J=11.4, 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 1.03 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H). LC-MS: r_t $m/z=219.1$ $[M+H]^+$

[0581] 步骤B: (R)-7-氯-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-3)

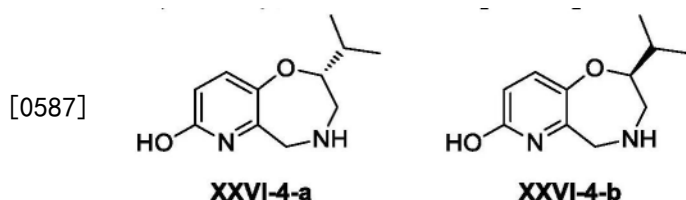
[0582] 根据方案E, 步骤C, 用化合物XXIII-3代替化合物XXIII-1, 制备化合物XXIV-3, 得到透明油状物 (9.5g, 23% 收率). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.38-7.45 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 4.43-4.69 (m, 2H), 4.20-4.42 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 2H), 1.15-1.46 (m, 12H). LC-MS: $r_t=1.05\text{mins}$ (UPLC), $m/z=299.0$ $[M+H]^+$

[0583] 步骤C: (R)-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXV-3)

[0584] 根据方案E, 步骤D, 用化合物XXIV-3代替化合物XXIV-1, 制备化合物XXV-3, 得到橙色固体 (6.8g, 73% 收率). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.13 (br. s., 1H), 7.21 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 1H), 3.89-4.08 (m, 1H), 3.70 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 1.36 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 9H), 1.21 (br. s., 3H). LC-MS: $r_t=0.65\text{mins}$ (UPLC), $m/z=281.1$ $[M+H]^+$

[0585] 步骤D: (R)-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇二盐酸盐 (XXVI-3)

[0586] 根据方案E, 步骤E, 用化合物XXV-3代替化合物XXV-1, 制备化合物XXVI-3, 得到米色固体 (6.2g, 96% 收率). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.44 (br. s., 2H), 7.47 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.29 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.18 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 1.33 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $r_t=0.15\text{mins}$ (UPLC), $m/z=181.1$ $[M+H]^+$



[0588] 步骤A: 1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-甲基丁-2-醇 (XXIII-4)

[0589] 根据方案E, 步骤B, 用1-氨基-3-甲基丁-2-醇代替化合物XXII-1, 制备化合物XXIII-4, 得到灰白色固体 (14.4g, 88% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.81 (t, J=8.87Hz, 1H), 7.50 (dd, J=3.30, 8.62Hz, 1H), 4.45 (d, J=5.07Hz, 1H), 3.74-3.88 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 1H), 2.57 (dd, J=3.55, 11.66Hz, 1H), 2.44 (dd, J=8.24, 11.53Hz, 1H), 2.17 (br. s., 1H), 1.52-1.63 (m, 1H), 0.83 (dd, J=3.68, 6.72Hz, 6H). LC-MS: rt=0.41mins (UPLC), m/z=247.2 [M+H]⁺

[0590] 步骤B: 7-氯-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-4)

[0591] 根据方案E, 步骤C, 用化合物XXIII-4代替化合物XXII-1, 制备化合物XXIV-4, 得到透明油状物 (22.1g, 84% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.43 (d, J=8.36Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.36Hz, 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, 13.18Hz, 1H), 1.18-1.42 (m, 9H), 1.01 (dd, J=6.59, 18.00Hz, 6H). LC-MS: rt=1.25mins (UPLC), m/z=271.1 [(M-tBu)+H]⁺. 将化合物XXIII-4溶解于EtOH (70mL) 中, 通过SCF手性纯化 (Chiralpak IG, 30x250mm, 5μ) 分离对映异构体, 用20% EtOH洗脱, 得到黄色油状化合物XXIV-4-a (10.3g, 46%) 和黄色油状化合物XXIV-4-b (10.3g, 46%)。

[0592] (R)-7-氯-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-4-a)

[0593] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.44 (d, J=8.62Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.36Hz, 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, 13.18Hz, 1H), 1.17-1.43 (m, 9H), 1.01 (dd, J=6.84, 18.00Hz, 6H). LC-MS: rt=1.25mins (UPLC), m/z=271.1 [(M-tBu)+H]⁺

[0594] (S)-7-氯-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-4-b)

[0595] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.44 (d, J=8.36Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.36Hz, 1H), 4.61-4.72 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.36 (t, J=5.07Hz, 1H), 3.78 (dd, J=5.83, 11.15Hz, 1H), 3.57-3.74 (m, 2H), 3.45 (dq, J=5.20, 6.97Hz, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.18-1.42 (m, 9H), 0.94-1.10 (m, 6H). LC-MS: rt=1.25mins (UPLC), m/z=271.1 [(M-tBu)+H]⁺

[0596] 步骤C: (R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXV-4-a)

[0597] 根据方案E, 步骤D, 用化合物XXIV-4-a代替化合物XXIV-1, 制备化合物XXV-4-a, 得到白色固体 (4.4g, 46% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.86-11.34 (m, 1H), 7.22 (d, J=9.12Hz, 1H), 6.24 (d, J=9.12Hz, 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=0.86mins (UPLC), m/z=309.2 [M+H]⁺

[0598] (S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXV-4-b)

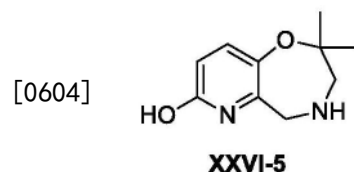
[0599] 根据方案E,步骤D,用化合物XXIV-4-b代替化合物XXIV-1,制备化合物XXV-4-b,得到米色固体(2.9g,72%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :11.06(br.s.,1H),7.22(d,J=9.29Hz,1H),6.25(d,J=9.03Hz,1H),4.43-4.62(m,1H),4.20-4.36(m,1H),3.70-3.91(m,1H),3.34-3.54(m,2H),1.72-1.90(m,1H),1.35(d,J=18.57Hz,9H),0.90-1.10(m,6H).LC-MS:rt=0.87mins(UPLC),m/z=309.3[M+H] $^+$

[0600] 步骤D:(R)-2-异丙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇二盐酸盐(XXVI-4-a)

[0601] 根据方案E,步骤E,用化合物XXV-4-a代替化合物XXV-1,制备化合物XXVI-4-a,得到白色固体(1.0g,94%收率)。 ^1H NMR(METHANOL- d_4) δ :7.79(d,J=9.38Hz,1H),6.93(d,J=9.38Hz,1H),4.54(d,J=7.60Hz,2H),3.99(ddd,J=2.53,5.39,8.05Hz,1H),3.69-3.80(m,1H),3.57(dd,J=10.77,13.56Hz,1H),2.03(d,J=5.58Hz,1H),1.13(t,J=6.59Hz,6H).LC-MS:rt=0.35mins(UPLC),m/z=209.3[M+H] $^+$

[0602] (S)-2-异丙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇,二盐酸盐(XXVI-4-b)

[0603] 根据方案E,步骤E,用化合物XXV-4-b代替化合物XXV-1,制备化合物XXVI-4-b,得到白色固体(2.4g,86%收率)。 ^1H NMR(甲醇- d_4) δ :7.89(d,J=9.12Hz,1H),7.03(d,J=9.38Hz,1H),4.60(s,2H),4.07(ddd,J=2.03,5.32,10.65Hz,1H),3.77(dd,J=2.15,13.56Hz,1H),3.59(dd,J=10.77,13.56Hz,1H),1.95-2.14(m,1H),1.03-1.23(m,6H).LC-MS:rt=0.36mins(UPLC),m/z=209.0[M+H] $^+$



[0605] 步骤A:1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(XXIII-5)

[0606] 根据方案E,步骤B,用1-氨基-2-甲基丙-2-醇代替化合物XXII-1,制备化合物XXIII-5,得到灰白色固体(38.2g,85%收率)。 ^1H NMR(CDCl $_3$) δ :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=0.83mins(UPLC),m/z=233.2[M+H] $^+$

[0607] 步骤B:7-氯-2,2-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXIV-5)

[0608] 根据方案E,步骤C,用化合物XXIII-5代替化合物XXIII-1,制备化合物XXIV-5,得到黄色固体(3.0g,65%收率)。 ^1H NMR(CDCl $_3$) δ :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=1.13mins(UPLC),m/z=313.0[M+H] $^+$

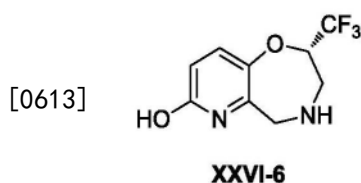
[0609] 步骤C:7-羟基-2,2-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXV-5)

[0610] 根据方案E,步骤D,用化合物XXIV-5代替化合物XXIV-1,制备化合物XXV-5,得到淡黄色固体(2.5g,53%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) 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=0.82mins (UPLC), m/z=295.2 [M+H]⁺

[0611] 步骤D: 2,2-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇, 二盐酸盐 (XXVI-5)

[0612] 根据方案E, 步骤E, 用化合物XXV-5代替化合物XXV-1, 制备化合物XXVI-5, 得到白色固体 (9.4g, 93% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.19 (s, 2H), 10.26 (s, 2H), 7.46 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.30 (s, 6H). LC-MS: rt=0.62mins (UPLC), m/z=195.0 [M+H]⁺



[0614] 步骤A: (S)-3-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (XXIII-6)

[0615] 根据方案E, 步骤B, 用 (S)-3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇代替化合物XXII-1, 制备化合物XXIII-6, 得到白色固体 (5.5g, 87% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.82 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.6, 3.3Hz, 1H), 6.31 (d, J=6.3Hz, 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=0.36mins (UPLC), m/z=273.1/275.1 [M+H]⁺

[0616] 步骤B: (S)-7-氯-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-6)

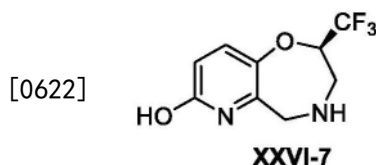
[0617] 根据方案E, 步骤C, 用化合物XXIII-6代替化合物XXIII-1, 制备化合物XXIV-6, 得到黄色固体 (2.7g, 38% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.58 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.05 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 4.52-4.65 (m, 1H), 3.85-4.04 (m, 2H), 1.11-1.49 (m, 9H). LC-MS: rt=1.20mins (UPLC), m/z=353.2/355.2 [M+H]⁺

[0618] 步骤C: (S)-7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXV-6)

[0619] 根据方案E, 步骤D, 用化合物XXIV-6代替化合物XXIV-1, 制备化合物XXV-6, 得到灰白色固体 (0.54g, 30% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.27 (br. s., 1H), 7.31 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.33 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.53-4.75 (m, 2H), 4.36-4.47 (m, 1H), 3.98 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.74 (d, J=9.4Hz, 1H), 1.37 (d, J=19.8Hz, 9H). LC-MS: rt=0.85mins (UPLC), m/z=335.3 [M+H]⁺

[0620] 步骤D: (S)-2-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇, 二盐酸盐 (XXVI-6)

[0621] 根据方案E, 步骤E, 用化合物XXV-6代替化合物XXV-1, 制备化合物XXVI-6, 得到米色固体 (0.33g, 66% 收率)。¹H NMR (METHANOL-d₄) δ: 7.56 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 3.99 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.76 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.73 (s, 1H). LC-MS: rt=0.30mins (UPLC), m/z=235.2 [M+H]⁺



[0623] 步骤A: (R) -3-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (XXIII-7)

[0624] 根据方案E,步骤B,用(R) -3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇代替化合物XXII-1,制备化合物XXIII-7,得到无色固体(16.6g,97%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.69-7.77 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 6.29 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.07 (td, J=11.3, 3.3Hz, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.34 (d, J=1.7Hz, 1H)。LC-MS: rt=0.41mins (UPLC), m/z=319.0 [M+H]⁺

[0625] 步骤B: (R) -7-溴-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-7)

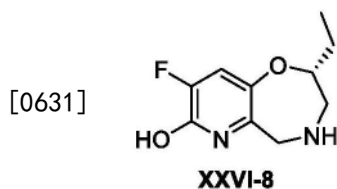
[0626] 根据方案E,步骤D,用化合物XXIII-7代替化合物XXIII-1,制备化合物XXIV-7,得到黄色油状物(3.79g,18%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.51-7.56 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.59 (br. s., 1H), 3.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 1.15-1.48 (m, 9H)。LC-MS: rt=1.22mins (UPLC), m/z=342.9 [M-^tBu]⁺

[0627] 步骤C: (R) -7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXV-7)

[0628] 根据方案E,步骤D,用化合物XXIV-7代替化合物XXIV-1,制备化合物XXV-7,得到米色固体(2.66g,83%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.81-11.85 (m, 1H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.52-4.75 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 1H), 3.98 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.72 (br. s., 1H), 1.36 (d, J=18.3Hz, 9H)。LC-MS: rt=0.84mins (UPLC), m/z=335.1 [M+H]⁺

[0629] 步骤D: (R) -2-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇,二盐酸盐 (XXVI-7)

[0630] 根据方案E,步骤E,用化合物XXV-7代替化合物XXV-1,制备化合物XXVI-7,得到米色固体(2.24g,92%收率)。¹H NMR (METHANOL-d₄): 7.61 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.82 (ddd, J=10.9, 6.2, 2.2Hz, 1H), 4.39-4.67 (m, 2H), 3.97 (dd, J=13.6, 2.1Hz, 1H), 3.77 (dd, J=13.7, 11.0Hz, 1H), 3.68 (s, 2H)。LC-MS: rt=0.31mins (UPLC), m/z=235.1 [M+H]⁺



[0632] 步骤A: (R) -1-(((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)氨基)丁-2-醇 (XXIII-8)

[0633] 根据方案E,步骤B,用6-氯-3,5-二氟吡啶-2-甲醛代替6-氯-3-氟吡啶-2-甲醛,制备化合物XXIII-8,得到黄色固体(2.3g,31%收率)。¹H NMR (CDCl₃): 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: rt=0.78mins (UPLC), m/z=251.0 [M+H]⁺

[0634] 步骤B: (R)-7-氯-2-乙基-8-氟-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXIV-8)

[0635] 根据方案E,步骤D,用化合物XXIII-8代替化合物XXIII-1,制备化合物XXIV-8,得到棕色油状物(1.43g,62%收率)。 ^1H NMR(CDCl_3): 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:rt=1.95mins(UPLC), m/z=275.1[M- ^tBu] $^+$

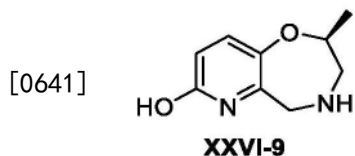
[0636] 步骤C: (R)-2-乙基-8-氟-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXV-8)

[0637] 根据方案E,步骤D,用化合物XXIV-8代替化合物XXIV-1,制备化合物XXV-8,得到白色固体(1.1g,90%收率)。 ^1H NMR(CDCl_3): 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:rt=1.24mins(UPLC), m/z=313.1[M+H] $^+$

[0638] 步骤D: (R)-2-乙基-8-氟-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇,二盐酸盐(XXVI-8)

[0639] 根据方案E,步骤E,用化合物XXV-8代替化合物XXV-1,制备化合物XXVI-8,得到白色固体(0.70g,96%收率)。 ^1H NMR(METHANOL- d_4) δ : 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

[0640] -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=0.58mins(UPLC), m/z=213.1[M+H] $^+$



[0642] 步骤A: (S)-1-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)丙-2-醇(XXIII-9)

[0643] 根据方案E,步骤B,用6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛代替6-氯-3-氟吡啶-2-甲醛,用(S)-1-氨基丙-2-醇代替XXII-1,制备化合物XXIII-9,得到无色固体(22.6克,收率70%)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-\text{d}_6$): 7.68-7.74(m,1H), 7.59-7.65(m,1H), 4.49(d, J=4.4Hz, 1H), 3.81(d, J=3.7Hz, 2H), 3.62-3.72(m,1H), 2.39-2.47(m,3H), 1.03(d, J=6.4Hz, 3H)。LC-MS:rt=0.31mins(UPLC), m/z=263.1/265.1[M+H] $^+$

[0644] 步骤B: (S)-7-溴-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXIV-9)

[0645] 根据方案E,步骤D,用化合物XXIII-9代替化合物XXIII-1,制备化合物XXIV-9,得到黄色油状物(1.3g,4%收率)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-\text{d}_6$): 7.45(d, J=8.3Hz, 1H), 7.32(d, J=8.3Hz, 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=1.09mins(UPLC), m/z=345.1[M+H] $^+$;

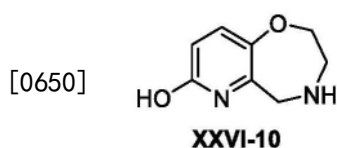
[0646] 步骤C: (S)-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯(XXV-9)

[0647] 根据方案E,步骤D,用化合物XXIV-9代替化合物XXIV-1,制备化合物XXV-9,得到米色固体(0.64g,60%收率)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-\text{d}_6$): 11.19(br.s., 1H), 7.21(d, J=9.3Hz, 1H),

6.24(d, J=8.1Hz, 1H), 4.42-4.55(m, 1H), 4.24-4.41(m, 1H), 3.88-4.09(m, 1H), 3.69(d, J=13.9Hz, 1H), 3.40(d, J=10.5Hz, 1H), 1.35(d, J=15.9Hz, 9H), 1.20(br. s., 3H). LC-MS: rt=0.67mins (UPLC), m/z=281.2[M+H]⁺

[0648] 步骤D: (S)-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇, 盐酸盐 (XXVI-9)

[0649] 根据方案E, 步骤E, 用化合物XXV-9代替化合物XXV-1, 制备化合物XXVI-9, 得到米色固体 (0.45g, 92% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.94(br. s., 1H), 9.59(br. s., 1H), 7.36(d, J=9.0Hz, 1H), 6.50(d, J=9.0Hz, 1H), 4.30(dd, J=14.4, 9.0Hz, 1H), 4.04-4.18(m, 2H), 3.52(br. s., 1H), 3.13-3.27(m, 1H), 1.33(d, J=6.4Hz, 3H). LC-MS: rt=0.21mins (UPLC), m/z=181.0[M+H]



[0651] 步骤A: 1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)乙-2-醇 (XXIII-10)

[0652] 根据方案E, 步骤B, 用2-氨基丙-1-醇代替XXII-1, 制备化合物XXIII-10, 得到黄色固体 (3.37g, 52% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.81(t, J=8.74Hz, 1H), 7.50(dd, J=3.30, 8.62Hz, 1H), 4.53(t, J=5.07Hz, 1H), 3.82(d, J=2.03Hz, 2H), 3.46(q, J=5.32Hz, 2H), 2.61(t, J=5.70Hz, 2H), 2.19(br. s., 1H). LC-MS: rt=0.17mins (UPLC), m/z=205.3[M+H]⁺

[0653] 步骤B: 7-氯-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-10)

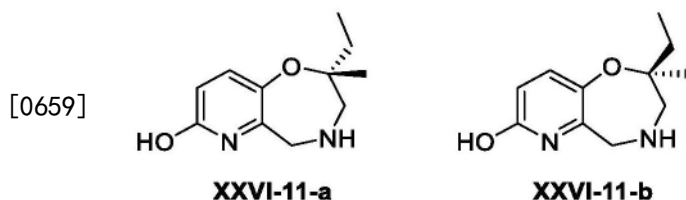
[0654] 根据方案E, 步骤D, 用化合物XXIII-10代替化合物XXIII-1, 制备化合物XXIV-10, 得到淡黄色固体 (2.09g, 43% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.43(d, J=8.62Hz, 1H), 7.31-7.36(m, 1H), 4.63(d, J=19.77Hz, 2H), 4.25(br. s., 2H), 3.74(br. s., 2H), 1.13-1.48(m, 9H). LC-MS: rt=0.97mins (UPLC), m/z=229.2[(M-tBu)+].

[0655] 步骤C: 7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXV-10)

[0656] 根据方案E, 步骤D, 用化合物XXIV-10代替化合物XXIV-1, 制备化合物XXV-10, 得到米色固体 (1.16g, 63% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.13(br. s., 1H), 7.22(d, J=9.3Hz, 1H), 6.25(d, J=9.0Hz, 1H), 4.43(br. s., 2H), 4.00(br. s., 2H), 3.66(br. s., 2H), 1.35(d, J=15.4Hz, 9H). LC-MS: rt=0.58mins (UPLC), m/z=267.2[M+H]⁺

[0657] 步骤D: 2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇, 二盐酸盐 (XXVI-10)

[0658] 根据方案E, 步骤E, 用化合物XXV-10代替化合物XXV-1, 制备化合物XXVI-10, 得到白色固体 (1.03g, 96% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 6.96(d, J=9.3Hz, 1H), 6.10(d, J=9.3Hz, 1H), 3.99-4.19(m, 5H), 3.55(dt, J=4.5, 2.4Hz, 2H), 2.90(dt, J=4.5, 2.4Hz, 2H). LC-MS: rt=0.09mins (UPLC), m/z=167.2[M+H]⁺



[0660] 步骤A: 1-(((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基丁-2-醇 (XXIII-11)

[0661] 根据方案E, 步骤B, 用1-氨基-2-甲基丁-2-醇代替化合物XXII-1, 制备化合物XXIII-11, 得到棕色油状物 (12g, 83% 收率)。¹H NMR (CDCl₃) 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=0.72mins (UPLC), m/z=247.0 [M+H]⁺

[0662] 步骤B: 7-氯-2-乙基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-11)

[0663] 根据方案E, 步骤C, 用化合物XXIII-11代替化合物XXII-1, 制备化合物XXIV-11, 得到棕色油状物 (8.0g, 66% 收率)。化合物XXIV-11原样用于步骤C。

[0664] 步骤C: 2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXV-11)

[0665] 根据方案E, 步骤D, 用化合物XXIV-11代替化合物XXIV-1, 制备化合物XXV-11, 得到黄色固体 (0.64g, 26% 收率)。¹H NMR (CDCl₃) 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=0.92mins (UPLC), m/z=309.1 [M+H]⁺。将化合物XXIV-11溶解于MeOH中, 通过手性HPLC (Lux 5μCelluloses-3, AXIA) 分离对映体, 用己烷-MeOH梯度洗脱, 得到黄色固体化合物XXIV-11-a (0.27g, 42%) 和黄色固体化合物XXIV-11-b (0.265g, 41%)。

[0666] (R)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-11-a)

[0667] ¹H NMR (CDCl₃) 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=0.98mins (UPLC), m/z=253.2 [M-tBu+H]⁺

[0668] (S)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV-11-b)

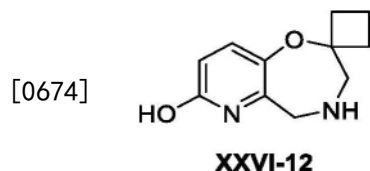
[0669] ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.22-7.27 (m, 1H), 6.47-6.49 (d, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 3.65-3.85 (dd, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.10-1.11 (m, 3H), 0.99-1.03 (t, 3H). LC-MS: rt=0.98mins (UPLC), m/z=253.2 [M-tBu+H]

[0670] 步骤D: (R)-2-乙基-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇, 二盐酸盐 (XXVI-11-a)

[0671] 根据方案E, 步骤E, 用化合物XXV-11-a代替化合物XXV-1, 制备化合物XXVI-11-a, 得到白色固体 (0.173g, 81% 收率)。¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.78 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=4.0Hz, 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=0.54mins (UPLC), m/z=209.1 [M+H]⁺

[0672] (S)-2-乙基-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇,二盐酸盐(XXVI-11-b)

[0673] 根据方案E,步骤E,用化合物XXV-11-b代替化合物XXV-1,制备化合物XXVI-11-b,得到白色固体(0.179g,81%收率)。¹H NMR(CD₃OD):7.88(d,J=4.0Hz,1H),7.06(d,J=4.0Hz,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=0.54mins(UPLC),m/z=209.1[M+H]⁺



[0675] 步骤A:1-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(XXX)

[0676] 向(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(10.6g,63.4mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中加入6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛(11.7g,57.6mmol),然后加入乙酸(3.30mL,57.6mmol),将反应混合物在冰浴中冷却,向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(18.3g,86mmol)。移除冰浴,并将反应混合物在RT下搅拌2h。用饱和Na₂CO₃小心地淬灭反应混合物直到达到pH 7,分离各层,用DCM萃取水相,合并有机物,用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(100%己烷至50% EtOAc)纯化粗固体,得到化合物XXX,为淡黄色油状物(12.6g,62%)。¹H NMR(DMSO-d₆):7.63-7.69(m,1H),7.56-7.60(m,1H),7.18(d,J=8.3Hz,1H),6.50(d,J=2.4Hz,1H),6.45(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),3.71-3.78(m,9H),3.62(s,2H),2.39(br.s.,1H).LC-MS:rt=0.59mins(UPLC),m/z=355.1[M+H]⁺

[0677] 步骤B:1-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-甲基)环丁-1-醇(XXXI-1)

[0678] 向化合物XXX(1.99g,5.60mmol)在甲醇(9mL)中的溶液中加入1-氧杂螺[2.3]己烷(0.66g,7.84mmol),并将反应混合物在60℃下搅拌3h。在减压下蒸发溶剂并将残余物在高真空中干燥过夜,得到化合物XXXI-1,为淡黄色油状物(2.3g,93%)。¹H NMR(DMSO-d₆):7.58-7.68(m,2H),7.30(d,J=8.3Hz,1H),6.46-6.49(m,1H),6.45(d,J=2.4Hz,1H),4.84(s,1H),3.78(d,J=1.2Hz,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=10.6,8.9Hz,1H).LC-MS:rt=0.78mins(UPLC),m/z=441.1[M+H]⁺

[0679] 步骤C:7'-溴-4'-(2,4-二甲氧基苄基)-4',5'-二氢-3'H-螺[环丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯](XXXII-1)

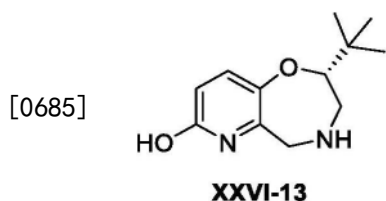
[0680] 将化合物XXXI-1(2.30g,5.24mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液冷却至0℃,向其中以一份加入60%氢化钠(0.314g,7.85mmol),移除冰浴,并将反应混合物在RT下搅拌24h。用H₂O淬灭反应混合物,用EtOAc(2×)萃取,合并有机萃取物,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(100%己烷至100% EtOAc)纯化粗残余物,得到化合物XXXII-1,为黄色油状物(1.61g,73%)。¹H NMR(DMSO-d₆):7.35-7.50(m,2H),7.23(d,J=8.3Hz,1H),6.57(d,J=2.2Hz,1H),6.52(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),3.77(d,J=4.6Hz,6H),3.67(s,4H),2.91(s,2H),1.88-2.03(m,4H),1.75-1.87(m,1H),1.51(dt,J=10.9,8.7Hz,1H).LC-MS:rt=0.72mins(UPLC),m/z=421.3[M+H]⁺

[0681] 步骤D: 4'-(2,4-二甲氧基苄基)-4',5'-二氢-3'H-螺[环丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯]-7'-醇(XXXIII-1)

[0682] 向用N₂吹扫的100mL烧瓶中加入Pd₂(dba)₃(0.176g, 0.192mmol)和tBuXPhos(0.326g, 0.768mmol), 然后加入化合物XXXII-1(1.610g, 3.84mmol)在二噁烷(15mL)中的溶液和KOH(0.646g, 11.52mmol)在水(15mL)中的溶液, 并将反应混合物在N₂和100℃下加热18h。将反应混合物冷却至RT, 减压浓缩, 用水稀释, 并用1N HCl将水相的pH值调节至~6。水相用EtOAc(3×)萃取, 合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(100%己烷至100%3:1EtOAc-EtOH/庚烷)纯化粗残余物, 得到化合物XXXIII-1, 为棕褐色固体(311.7mg, 23%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.06(br.s., 1H), 7.15-7.29(m, 2H), 6.46-6.61(m, 2H), 6.22(d, J=9.0Hz, 1H), 3.77(d, J=2.7Hz, 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=0.55mins(UPLC), m/z=357.2[M+H]⁺

[0683] 步骤E: 4',5'-二氢-3'H-螺[环丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯]-7'-醇, 二盐酸盐(XXVI-12)

[0684] 向化合物XXXIII-1(300mg, 0.842mmol)加入三氟乙酸(3mL)并将反应混合物在80℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩并与CHCl₃(2×)共沸。将粗紫色固体在EtOAc和6N HCl之间分配, 将悬浮液过滤, 用H₂O和EtOAc洗涤, 分层, 并在减压下蒸发水相。将紫色固体溶解于MeOH中, 减压蒸发2×, 将固体溶解于最小量的MeOH中, 向其中加入乙醚, 减压蒸发溶剂, 真空干燥泡沫, 得到化合物XXVI-12, 为紫色固体(237mg, 101%)。¹H NMR(METHANOL-d₄): 7.86(d, J=9.3Hz, 1H), 6.95(d, J=9.3Hz, 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=0.30mins(UPLC), m/z=207.2[M+H]⁺



[0686] 步骤A: (R)-1-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3,3-二甲基丁-2-醇(XXXI-2)

[0687] 根据方案G, 步骤B, 用(R)-2-(叔丁基)环氧乙烷代替化合物1-氧杂螺[2.3]己烷, 制备化合物XXXI-2, 得到化合物XXXI-2, 为白色固体(13.4g, 92%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 7.58-7.70(m, 2H), 7.21(d, J=8.3Hz, 1H), 6.50(d, J=2.4Hz, 1H), 6.45(dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 4.03(d, J=2.0Hz, 1H), 3.76-3.82(m, 1H), 3.72(d, J=13.2Hz, 6H), 3.52-3.69(m, 3H), 3.21-3.27(m, 1H), 2.60(dd, J=12.8, 2.8Hz, 1H), 2.36(dd, J=12.8, 9.9Hz, 1H), 0.75(s, 9H)。LC-MS: rt=0.78mins(UPLC), m/z=457.3[M+H]⁺

[0688] 步骤B: (R)-7-溴-2-(叔丁基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯(XXXII-2)

[0689] 根据方案G, 步骤C, 用化合物XXXI-2代替化合物XXXI-1, 制备化合物XXXII-2, 得到化合物XXXII-2, 为黄色油状物(4.69g, 22%), 被25%的化合物XXXI-2污染。¹H NMR(DMSO-

d_6) : 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]⁺

[0690] 步骤C: (R)-2-(叔丁基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇 (XXXIII-2)

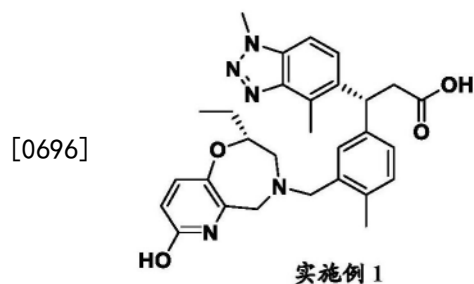
[0691] 根据方案G, 步骤D, 用化合物XXXII-2代替化合物XXXII-1, 制备化合物XXXIII-2, 得到化合物XXXIII-2, 为黄色固体 (1.78g, 45%)。¹H NMR (METHANOL- d_4) : 7.43 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.50-6.58 (m, 2H), 6.41 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.69 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.58 (dd, $J=10.1, 1.3$ Hz, 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]⁺

[0692] 步骤D: (R)-2-(叔丁基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-醇 (XXVI-13)

[0693] 根据方案G, 步骤E, 用化合物XXXIII-2代替化合物XXXIII-1, 制备化合物XXVI-13, 得到化合物XXVI-13, 为淡粉色泡沫 (1.20g, 92%)。¹H NMR (甲醇- d_4) : 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]⁺

[0694] 实施例

[0695] 实施例1: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0697] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯 (XXVIII-1)

[0698] 向化合物XIV (2.64g, 7.18mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯 (1.05mL, 14.3mmol) 并将反应混合物在RT下搅拌4h。减压蒸发溶剂并使用氯仿 (3×) 共沸。将残余物溶解于乙腈 (20mL) 中, 向其中加入XXVI-1 (2.32g, 10.06mmol), 然后加入二异丙胺 (6.27mL, 35.9mmol), 并将反应混合物在60℃下搅拌48h。将反应混合物冷却至室温并减压蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯, 用水 (2×) 和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发

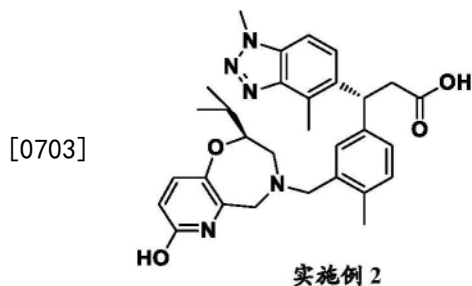
溶剂。将残余物溶解于DCM中,吸附到硅胶预装柱上并通过快速色谱法(SiO_2 , 120g, Gold)纯化,用50%己烷-3:1EtOAc/EtOH至100%3:1EtOAc/EtOH梯度(20min)洗脱,得到化合物XXVIII-1,为白色泡沫(3.70g, 95%收率)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.13(br.s., 1H), 7.42-7.57(m, 2H), 7.26(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.04-7.08(m, 1H), 6.25(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.83(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.24(s, 3H), 3.92(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.87(d, $J=14.7\text{Hz}$, 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, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.80(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $r_t=0.74\text{mins}$ (UPLC), $m/z=544.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[0699] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0700] 向化合物XXVIII-1(3.70g, 6.81mmol)在乙醇(30mL)中的溶液中加入5M NaOH溶液(5.44mL, 27.2mmol)并将反应混合物在60°C下搅拌24h。使反应混合物冷却至室温并减压蒸发溶剂。将所得固体溶解于 H_2O (约20mL)中,冷却至5°C,并使用6N HCl溶液(滴加)将pH值调节至pH 5-6。过滤固体,用水洗涤,真空干燥,得到实施例1,为白色固体(3.21g, 91%收率)。 ^1H NMR($\text{METHANOL}-d_4$): 7.52(q, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.45(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.23(m, 3H), 6.48(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.96(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.30(s, 3H), 4.08(d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.83(d, $J=4.8\text{Hz}$, 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, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $r_t=0.62\text{mins}$ (UPLC), $m/z=516.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[0701] 按照上述实施例1的程序并替换本领域技术人员已知的合适的试剂、原料和纯化方法,制备本发明的以下化合物:

[0702] 实施例2: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0704] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-4)

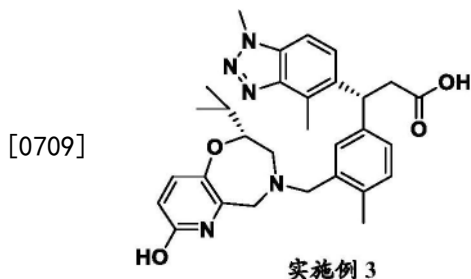
[0705] 根据方案F,步骤A,用XXVI-4-b代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-4,得到黄色固体(0.181g, 68%收率)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.45-7.59(m, 2H), 7.24(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.14(m, 3H), 6.25(br.s., 1H), 4.80(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.24(s, 3H), 3.65-3.96(m, 4H), 3.44-3.57(m, 3H), 3.13(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.59-2.77(m, 5H), 2.21(s, 3H), 1.41-1.53(m, 1H), 1.00(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.65-0.88(m, 6H). LCMS: $r_t=1.16\text{mins}$ (UPLC), $m/z=558.3$

[M+H]⁺

[0706] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0707] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-4代替化合物XXVIII-1,制备实施例2,得到黄色固体(0.057g,60%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.63 (br. s., 2H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.25 (d, J=9.29Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.07 (br. s., 2H), 6.24 (d, J=9.29Hz, 1H), 4.78 (t, J=7.78Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66-3.90 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 3H), 3.04 (d, J=7.53Hz, 2H), 2.60-2.76 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.47 (dd, J=6.27, 12.80Hz, 1H), 0.82 (d, J=6.78Hz, 3H), 0.69 (d, J=6.78Hz, 3H). LC-MS: rt=0.950mins (UPLC), m/z=530.2 [M+H]⁺

[0708] 实施例3: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0710] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯 (XXVIII-5)

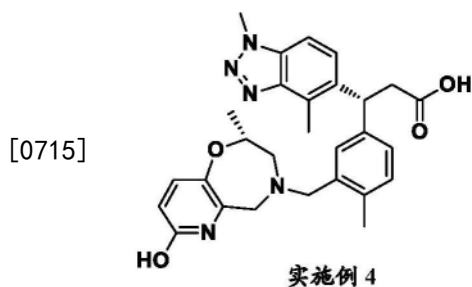
[0711] 根据方案F,步骤A,用XXVI-4-a代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-5,得到白色固体(0.104g,70%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.30 (br. s., 1H), 7.40-7.57 (m, 2H), 7.24 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.03-7.15 (m, 3H), 6.24 (br. s., 1H), 4.82 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.92 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.86 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.44-3.57 (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=6.5Hz, 1H), 1.00 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.66 (d, J=6.8Hz, 3H). LC-MS: rt=1.14mins (UPLC), m/z=558.2 [M+H]⁺

[0712] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0713] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-5代替化合物XXVIII-1,制备实施例3,得到黄色固体(0.054g,54%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.66 (br. s., 2H), 7.39-7.57 (m, 2H), 7.24 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 6.24 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.80 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.64-3.90 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 3H), 3.03 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (br. s., 2H), 2.22 (s, 3H), 1.29-1.41 (m, 1H), 0.78 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.65 (d, J=6.5Hz, 3H). LC-MS: rt=0.877mins (UPLC), m/z=504.2 [M+H]⁺

[0714] 实施例4: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基

基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



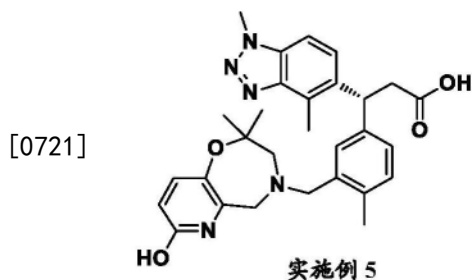
[0716] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-6)

[0717] 根据方案F,步骤A,用XXVI-3代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-6,得到淡橙色泡沫(0.196g,100%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.47-7.58(m,2H),7.26(d,J=9.4Hz,1H),7.15(s,1H),7.03-7.11(m,2H),6.24(d,J=7.6Hz,1H),4.83(t,J=8.0Hz,1H),4.24(s,3H),3.96-4.08(m,1H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.86(d,J=14.7Hz,1H),3.68(d,J=14.7Hz,1H),3.52(s,2H),3.15(dd,J=8.0,3.4Hz,2H),2.75(s,3H),2.55-2.73(m,2H),2.20(s,3H),0.98-1.05(m,6H)。LC-MS:rt=0.69mins(UPLC),m/z=530.2[M+H]⁺

[0718] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0719] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-6代替化合物XXVIII-1,制备实施例4,得到橙色油状物(0.136g,95%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:11.65(br.s.,1H),7.53-7.57(m,1H),7.45-7.49(m,1H),7.27(d,J=9.4Hz,1H),7.14(s,1H),7.03-7.11(m,2H),6.25(d,J=9.1Hz,1H),4.81(t,J=7.9Hz,1H),4.24(s,3H),3.96-4.06(m,1H),3.87(d,J=15.0Hz,1H),3.67(d,J=14.7Hz,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=14.2,9.4Hz,1H),2.20(s,3H),1.02(d,J=6.3Hz,3H)。LC-MS:rt=0.57mins(UPLC),m/z=502.2[M+H]⁺

[0720] 实施例5: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0722] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)

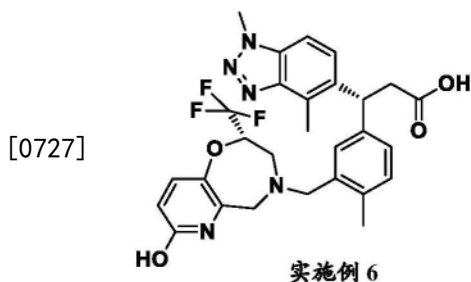
丙酸乙酯 (XXVIII-12)

[0723] 根据方案F,步骤A,用XXVI-5代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-12,得到橙色油状物 (0.152g, 100% 收率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 4H), 3.15 (dd, $J=10.0, 8.2\text{Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.93-1.05 (m, 9H)。LC-MS: $r_t=0.81\text{mins}$ (UPLC), $m/z=544.3[\text{M}+\text{H}]^+$

[0724] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0725] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-12代替化合物XXVIII-1,制备实施例5,得到淡橙色固体 (0.140g, 76% 收率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.58 (br. s., 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.16 (m, 4H), 6.24 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.81 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.53 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 3.35 (br. s., 2H), 2.93-3.14 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 6H)。LC-MS: $r_t=0.66\text{mins}$ (UPLC), $m/z=516.4[\text{M}+\text{H}]^+$

[0726] 实施例6: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0728] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯 (XXVIII-16)

[0729] 根据方案F,步骤A,用XXVI-6代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-16,得到黄色油状物 (0.159g, 83% 收率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.32 (br. s., 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.39 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 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, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.79 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 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, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: $r_t=1.06\text{mins}$ (UPLC), $m/z=584.4[\text{M}+\text{H}]^+$

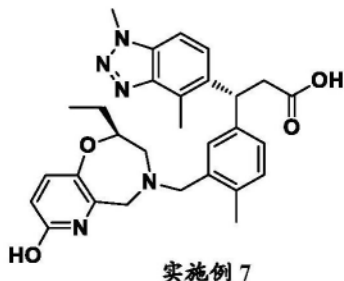
[0730] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0731] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-16代替化合物XXVIII-1,制备实施例6,得到白色固体 (0.072g, 49% 收率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.80 (br. s., 2H), 7.53 (q, $J=8.79\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=9.38\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 6.33 (d, $J=9.38\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.92 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.06 (d, $J=15.21\text{Hz}$, 1H), 3.78 (d, $J=14.95\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.64 (m, 2H),

2.92-3.10 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: rt=0.94mins (UPLC), m/z=556.4 [M+H]⁺

[0732] 实施例7: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0733]



[0734] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯 (XXVIII-18)

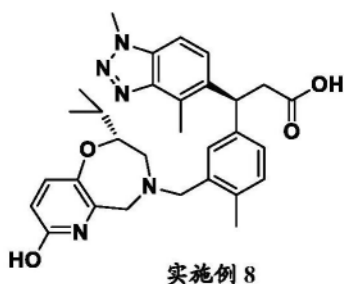
[0735] 根据方案F,步骤A,用XXVI-2代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-18,得到无色泡沫(0.250g,84%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.53-7.57 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.25 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 6.24 (br. s., 1H), 4.81 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.92 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.86 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.68 (d, J=13.7Hz, 2H), 3.51 (d, J=4.3Hz, 2H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.14 (d, J=7.9Hz, 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=7.1Hz, 3H), 0.85 (t, J=5.8Hz, 3H). LC-MS: rt=0.75mins (UPLC), m/z=544.5 [M+H]⁺

[0736] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0737] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-18代替化合物XXVIII-1,制备实施例7,得到棕褐色固体(0.182g,77%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.77 (br. s., 2H), 7.54 (d, J=8.62Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.38Hz, 1H), 6.96-7.13 (m, 3H), 6.24 (d, J=9.12Hz, 1H), 4.79 (t, J=7.86Hz, 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=0.62mins (UPLC), m/z=516.5 [M+H]⁺

[0738] 实施例8: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0739]



[0740] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-9)

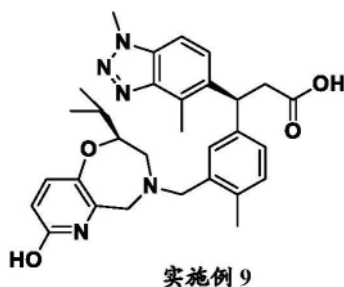
[0741] 根据方案F,步骤A,用XVIII代替化合物XIV,用XXVI-4-a代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-9,得到白色固体(0.263g,92%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.51-7.56(m,1H), 7.43-7.49(m,1H), 7.23(d,J=9.1Hz,1H), 7.08-7.13(m,1H), 7.02-7.08(m,2H), 6.14-6.33(m,1H), 4.80(t,J=7.9Hz,1H), 4.16-4.28(m,3H), 3.85(d,J=15.0Hz,1H), 3.69(d,J=14.7Hz,1H), 3.43-3.56(m,6H), 3.14(d,J=8.1Hz,2H), 2.59-2.74(m,5H), 2.13-2.26(m,3H), 1.39-1.53(m,1H), 0.82(d,J=6.8Hz,3H), 0.69(d,J=6.6Hz,3H). LC-MS:rt=0.76mins(UPLC), m/z=544.5[M+H]⁺

[0742] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0743] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-9代替化合物XXVIII-1,制备实施例8,得到棕褐色固体(0.178g,66%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:11.56-11.84(m,2H), 7.53(d,J=8.6Hz,1H), 7.45(d,J=8.6Hz,1H), 7.23(d,J=9.1Hz,1H), 7.10(dd,J=7.9,1.8Hz,1H), 7.02-7.07(m,2H), 6.23(d,J=9.1Hz,1H), 4.78(t,J=7.9Hz,1H), 4.17-4.29(m,3H), 3.84(d,J=14.7Hz,1H), 3.68(d,J=14.7Hz,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=6.6Hz,3H), 0.70(d,J=6.8Hz,3H). LC-MS:=0.68mins(UPLC), m/z=530.5[M+H]⁺

[0744] 实施例9: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0745]



[0746] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-10)

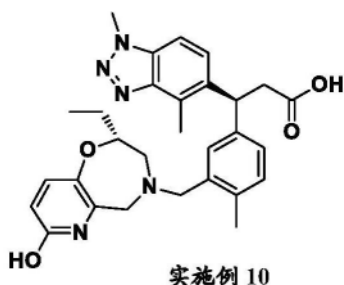
[0747] 根据方案F,步骤A,用XVIII代替化合物XIV,用XXVI-4-b代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-10,得到白色固体(0.267g,90%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ:7.52 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.10-6.36 (m, 1H), 4.82 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.16-4.29 (m, 3H), 3.85 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.68 (br d, J=15.2Hz, 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=6.6Hz, 3H), 0.65 (br d, J=6.6Hz, 3H). LC-MS:rt=0.74mins (UPLC), m/z=544.5[M+H]⁺

[0748] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0749] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-10代替化合物XXVI-1,制备实施例9,得到棕褐色固体(0.198g,72%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ:11.53-11.92 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.23 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.79 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.68 (d, J=15.0Hz, 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=6.6Hz, 3H), 0.65 (d, J=6.8Hz, 3H). LC-MS:rt=0.67mins (UPLC), m/z=530.5[M+H]⁺

[0750] 实施例10: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0751]



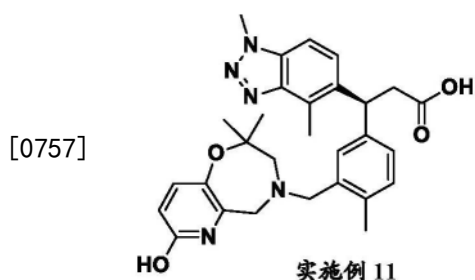
[0752] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-11)

[0753] 根据方案F,步骤A,用XVIII代替化合物XIV,并用XXV1-2代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-11,得到白色泡沫(0.150g,95%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ:7.47-7.58 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 6.25 (br. s., 1H), 4.81 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.87 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.4Hz, 2H), 3.51 (d, J=4.8Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.17 (d, J=8.1Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.47 (d, J=1.8Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (dd, J=14.6, 7.2Hz, 1H), 1.12 (br. s., 1H), 0.85 (t, J=7.2Hz, 3H). LC-MS:rt=0.71mins (UPLC), m/z=530.3[M+H]⁺

[0754] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0755] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-11代替化合物XXVIII-1,制备实施例10,得到白色固体(0.091g,61%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :11.63(br.s.,2H),7.46-7.58(m,2H),7.26(d,J=9.1Hz,1H),7.03-7.14(m,3H),6.25(d,J=9.4Hz,1H),4.79(t,J=7.9Hz,1H),4.24(s,3H),3.86(d,J=15.0Hz,1H),3.69(d,J=14.4Hz,2H),3.45-3.57(m,2H),3.05(dd,J=7.7,2.9Hz,2H),2.72(s,3H),2.54-2.70(m,2H),2.47(d,J=1.8Hz,1H),2.21(s,3H),1.29-1.43(m,1H),1.12(ddd,J=13.9,7.4,4.3Hz,1H),0.85(t,J=7.4Hz,3H).LC-MS:rt=0.63mins(UPLC),m/z=516.2[M+H] $^+$

[0756] 实施例11: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0758] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-13)

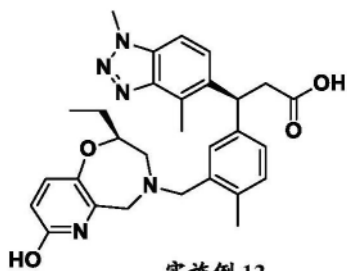
[0759] 根据方案F,步骤A,用XVIII代替化合物XIV,并用XXV1-5代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-13,得到橙色油状物(0.202g,100%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :7.49-7.55(m,1H),7.40-7.45(m,1H),7.04-7.16(m,4H),6.24(br.s.,1H),4.84(t,J=7.9Hz,1H),4.23(s,3H),3.53(d,J=7.4Hz,4H),3.48(s,3H),3.29-3.33(m,1H),3.10-3.25(m,2H),2.71(s,3H),2.54(s,1H),2.21(s,3H),1.25(br.s.,1H),0.97(d,J=11.4Hz,6H).LC-MS:rt=0.76mins(UPLC),m/z=530.3[M+H] $^+$

[0760] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0761] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-13代替化合物XXVIII-1,制备实施例11,得到淡橙色固体(0.165g,86%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :11.61(br.s.,2H),7.49-7.54(m,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.03-7.16(m,4H),6.24(d,J=9.4Hz,1H),4.81(t,J=7.9Hz,1H),4.23(s,3H),3.53(d,J=6.8Hz,4H),2.97-3.14(m,2H),2.71(s,3H),2.54(s,2H),2.21(s,3H),0.97(d,J=13.2Hz,6H).LC-MS:rt=0.67mins(UPLC),m/z=516.4[M+H] $^+$

[0762] 实施例12: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0763]



实施例 12

[0764] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯 (XXVIII-19)

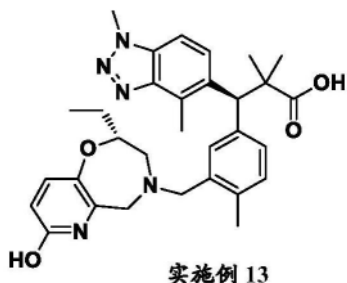
[0765] 根据方案F,步骤A,用XVIII代替化合物XIV,并用XXVI-2代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-19,得到无色泡沫(0.300g,80%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.54 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.03-7.15 (m, 3H), 6.24 (br.s., 1H), 4.83 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.86 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.40-3.57 (m, 5H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (dd, J=14.1, 7.0Hz, 1H), 0.79 (t, J=7.2Hz, 3H). LC-MS: rt=0.70mins (UPLC), m/z=530.6 [M+H]⁺

[0766] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0767] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-19代替化合物XXVIII-1,制备实施例12,得到棕褐色固体(0.152g,56%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.65 (br.s., 2H), 7.54 (d, J=8.62Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.62Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.12Hz, 1H), 7.00-7.14 (m, 3H), 6.24 (d, J=9.38Hz, 1H), 4.80 (t, J=7.73Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.86 (d, J=14.70Hz, 1H), 3.67 (d, J=14.45Hz, 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, 14.60Hz, 1H), 1.04-1.13 (m, 1H), 0.74-0.83 (m, 3H). LC-MS: rt=0.63mins (UPLC), m/z=516.5 [M+H]⁺

[0768] 实施例13: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0769]



实施例 13

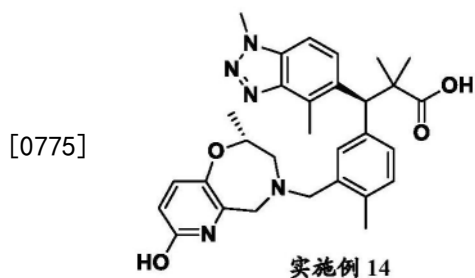
[0770] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (XXVIII-2)

[0771] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,制备化合物XXVIII-2,得到黄色泡沫(0.187g,63%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.01-7.15 (m, 3H), 6.24 (br. s., 1H), 4.73 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.88 (d, J=14.8Hz, 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=18.1Hz, 6H), 1.10 (t, J=7.0Hz, 2H), 0.83 (t, J=6.7Hz, 3H). LC-MS: rt=1.15mins (UPLC), m/z=558.2 [M+H]⁺

[0772] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0773] 向化合物XXVIII-2(0.167g,0.29mmol)在甲醇(2mL)中的悬浮液中加入氢氧化锂(0.143g,5.97mmol)在水(1mL)中的溶液,并将反应混合物在120℃下在微波照射下加热1h。冷却反应混合物,蒸发溶剂至干,将残余固体溶解于水(10mL)中并用1N HCl将溶液的pH值调节至pH 5-6。白色沉淀用乙酸乙酯(3×)萃取,合并萃取物,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发溶剂。将粗固体溶解于二氯甲烷中,预吸附到硅胶填充的预装柱上并通过硅胶色谱法(0-100%3:1EtOAc/EtOH-己烷)纯化,得到实施例13,为白色固体(0.143g,84%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.77 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.01-7.12 (m, 3H), 6.26 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.88 (d, J=14.8Hz, 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, 4.0Hz, 1H), 0.83 (t, J=7.3Hz, 3H). LC-MS: rt=0.83mins (UPLC), m/z=544.6 [M+H]⁺

[0774] 实施例14: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



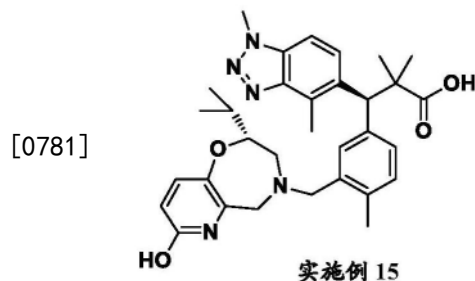
[0776] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-3)

[0777] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,并用化合物XXVI-3代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-3,得到橙色泡沫(7.43g,99%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.11 (br. s., 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.26 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01-7.11 (m, 2H), 6.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.71 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.53 (d, J=1.8Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.66 (s, 4H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (d, J=17.2Hz, 6H), 0.97 (d, J=6.1Hz, 3H). LC-MS: rt=0.75mins (UPLC), m/z=544.2 [M+H]⁺

[0778] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0779] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-3代替化合物XXVIII-1,制备实施例14,得到橙黄色泡沫(2.65g,36%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:11.78(br.s.,2H),7.73(d,J=8.9Hz,1H),7.58(d,J=8.9Hz,1H),7.28(d,J=9.1Hz,1H),7.13(s,1H),7.02-7.11(m,2H),6.26(d,J=9.1Hz,1H),4.75(s,1H),4.26(s,3H),3.91-4.00(m,1H),3.88(d,J=14.7Hz,1H),3.69(d,J=14.7Hz,1H),3.52(d,J=1.5Hz,2H),2.65(s,4H),2.53-2.61(m,1H),2.21(s,3H),1.24(d,J=17.7Hz,6H),0.96(d,J=6.3Hz,3H).LC-MS:rt=0.69mins(UPLC),m/z=530.3[M+H]⁺

[0780] 实施例15: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



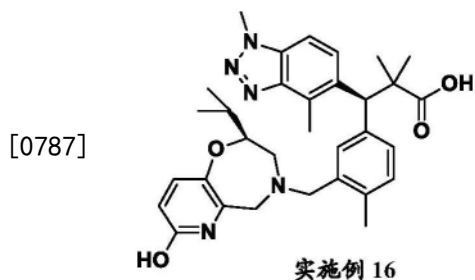
[0782] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-7)

[0783] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,并用化合物XXVI-4-a代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-7,得到米色固体(0.284g,93%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:7.60-7.65(m,1H),7.54-7.59(m,1H),7.25(d,J=9.4Hz,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=14.7Hz,1H),3.53(s,2H),3.46(d,J=5.1Hz,1H),3.41(s,3H),3.34(s,2H),2.66(s,5H),2.22(s,3H),1.42(d,J=5.8Hz,1H),1.21-1.32(m,6H),0.84-0.90(m,3H),0.81(d,J=6.6Hz,3H),0.67(d,J=6.6Hz,3H).LC-MS:rt=0.82mins(UPLC),m/z=572.5[M+H]⁺

[0784] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0785] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-7代替化合物XXVIII-1,制备实施例15,得到白色固体(0.201g,69%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:11.54-11.97(m,2H),7.69(d,J=8.9Hz,1H),7.56(d,J=8.6Hz,1H),7.26(d,J=9.1Hz,1H),7.10-7.17(m,1H),7.00-7.10(m,2H),6.26(d,J=9.4Hz,1H),4.69-4.81(m,1H),4.19-4.31(m,3H),3.86(d,J=15.0Hz,1H),3.70(d,J=15.0Hz,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=6.8Hz,3H),0.67(d,J=6.8Hz,3H).LC-MS:rt=0.77mins(UPLC),m/z=558.5[M+H]⁺

[0786] 实施例16: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



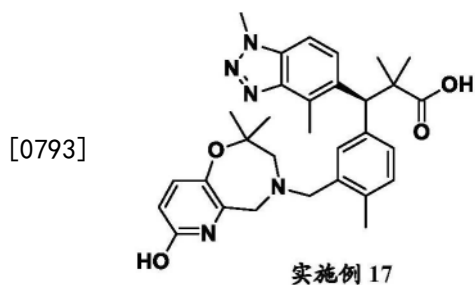
[0788] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-8)

[0789] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,并用化合物XXVI-4-b代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-8,得到米色固体(0.305g,100%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.49-7.58 (m, 2H), 7.23 (d, J=9.1Hz, 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=14.7Hz, 1H), 3.70 (br d, J=14.7Hz, 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=6.6Hz, 3H), 0.69 (br d, J=6.6Hz, 3H). LC-MS: rt=0.82mins (UPLC), m/z=572.5 [M+H]⁺

[0790] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-异丙基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0791] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-8代替化合物XXVIII-1,制备实施例16,得到白色固体(0.222g,71%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.69-11.90 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.25 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.24 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.18-4.30 (m, 3H), 3.85 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.67 (d, J=15.0Hz, 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=6.6Hz, 3H), 0.69 (d, J=6.8Hz, 3H). LC-MS: rt=0.77mins (UPLC), m/z=558.5 [M+H]⁺

[0792] 实施例17: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



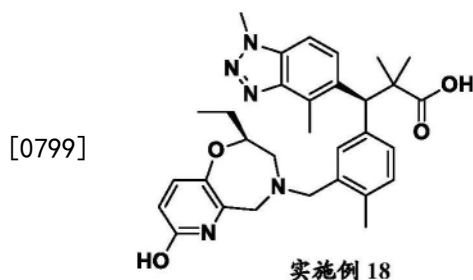
[0794] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7-羟基-2,2-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-14)

[0795] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,并用化合物XXVI-5代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-14,得到淡橙色固体(0.185g,96%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 7.57-7.61(m, 1H), 7.50-7.55(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.11(d, $J=9.1\text{Hz}$, 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: $r_t=0.85\text{mins}$ (UPLC), $m/z=558.3[\text{M}+\text{H}]^+$

[0796] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0797] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-14代替化合物XXVIII-1,制备实施例17,得到淡橙色固体(0.121g,65%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.66(br.s., 2H), 7.64(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.19(m, 4H), 6.23(d, $J=9.1\text{Hz}$, 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, $J=19.0\text{Hz}$, 6H). LC-MS: $r_t=0.79\text{mins}$ (UPLC), $m/z=544.4[\text{M}+\text{H}]^+$

[0798] 实施例18: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



[0800] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(XXVIII-15)

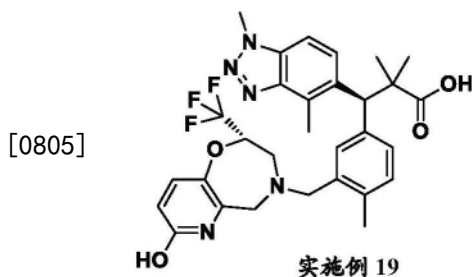
[0801] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,并用化合物XXVI-2代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-15,得到米色固体(0.079g,38%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 7.52-7.67(m, 2H), 7.27(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.16(m, 3H), 6.25(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.76(s, 1H), 4.25(s, 3H), 3.89(d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.75(m, 2H), 3.40-3.60(m, 5H), 2.69(s, 3H), 2.54-2.66(m, 2H), 2.21(s, 3H), 1.21-1.40(m, 7H), 0.85(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $r_t=0.79\text{mins}$ (UPLC), $m/z=558.5[\text{M}+\text{H}]^+$

[0802] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0803] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-15代替化合物XXVIII-1,制备实施例18,得到白色固

体 (0.035g, 36% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.77 (br. s., 2H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.29 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.16 (m, 3H), 6.26 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.90 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 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, $J=15.0, 7.4\text{Hz}$, 1H), 1.18-1.30 (m, 6H), 1.05-1.16 (m, 1H), 0.84 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). LC-MS: rt=0.74mins (UPLC), $m/z=544.4[\text{M}+\text{H}]^+$

[0804] 实施例19: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸



[0806] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (XXVIII-17)

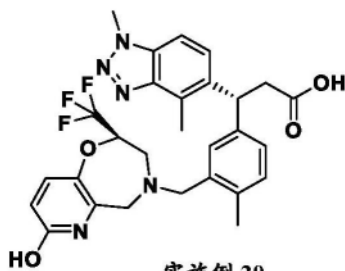
[0807] 根据方案F, 步骤A, 用XX代替化合物XIV, 并用化合物XXVI-6代替化合物XXVI-1, 制备化合物XXVIII-17, 得到白色固体 (0.221g, 66% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.67 (d, $J=8.87\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=9.38\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=1.27\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 6.34 (br. s., 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.07 (d, $J=15.21\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=15.21\text{Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J=3.80\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.95 (d, $J=5.58\text{Hz}$, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.27 (d, $J=4.82\text{Hz}$, 6H). LC-MS: rt=1.19mins (UPLC), $m/z=598.4[\text{M}+\text{H}]^+$

[0808] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0809] 根据方案F, 步骤B, 用XXVIII-17代替化合物XXVIII-1, 制备实施例19, 得到白色固体 (0.091g, 42% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.78 (br. s., 2H), 7.73 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.87\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=9.38\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 6.33 (d, $J=9.13\text{Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.06 (d, $J=15.21\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J=14.95\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J=4.56\text{Hz}$, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.24 (d, $J=4.82\text{Hz}$, 6H). LC-MS: rt=1.11mins (UPLC), $m/z=584.4[\text{M}+\text{H}]^+$

[0810] 实施例20: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0811]



实施例 20

[0812] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯 (XXVIII-20)

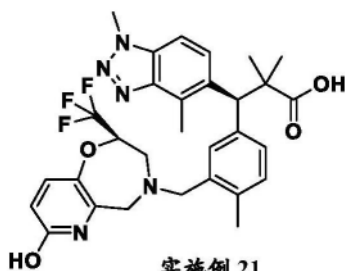
[0813] 根据方案F,步骤A,用XXVI-7代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-20,得到米色泡沫(0.600g,77%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.42-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.33 (br. s., 1H), 4.82 (t, J=7.9Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.91 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.80 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.59 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.14 (d, J=8.1Hz, 2H), 2.94 (br. s., 2H), 2.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 1H), 0.99 (t, J=7.1Hz, 3H). LC-MS: rt=1.06mins (UPLC), m/z=584.4 [M+H]⁺

[0814] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0815] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-20代替化合物XXVIII-1,制备实施例20,得到棕褐色固体(0.420g,74%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.70 (br. s., 2H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.33 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.73-4.90 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.04-4.11 (m, 1H), 3.80 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.96 (d, J=5.9Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: rt=0.92mins (UPLC), m/z=556.4 [M+H]⁺

[0816] 实施例21: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0817]



实施例 21

[0818] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (XXVIII-21)

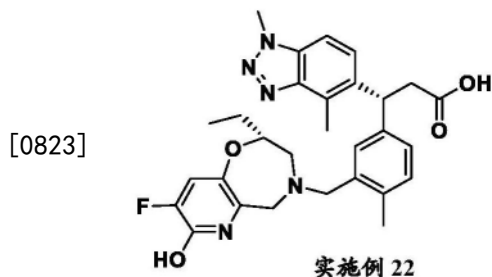
[0819] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,并用化合物XXVI-7代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-21,得到米色泡沫(0.270g,86%收率)。LC-MS: rt=1.09mins (UPLC), m/z

=598.4[M+H]⁺

[0820] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0821] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-21代替化合物XXVIII-1,制备实施例21,得到无色固体(0.235g,89%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ: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=9.3Hz,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=14.7Hz,1H),3.53-3.61(m,2H),2.95(br d,J=5.9Hz,2H),2.63(s,3H),2.22(s,3H),1.23(d,J=16.1Hz,6H)。LC-MS:rt=1.12mins(UPLC),m/z=584.4[M+H]⁺

[0822] 实施例22: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0824] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯(XXVIII-22)

[0825] 根据方案F,步骤A,用XXV1-8代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-22,得到淡黄色固体(0.157g,81%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:12.02(br.s.,1H),7.42-7.56(m,3H),7.34(d,J=11.2Hz,1H),7.04-7.14(m,3H),4.82(t,J=7.9Hz,1H),4.23(s,3H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.64-3.88(m,3H),3.45-3.56(m,2H),3.13(dd,J=8.1,2.4Hz,2H),2.74(s,3H),2.61(br.s.,2H),2.20(s,4H),1.24-1.40(m,1H),1.00(t,J=7.1Hz,3H),0.77(t,J=7.1Hz,3H)。LC-MS:rt=0.78mins(UPLC),m/z=562.4[M+H]⁺

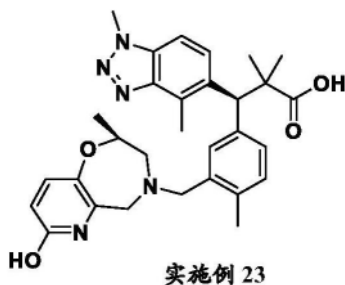
[0826] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-2-乙基-8-氟-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0827] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-22代替化合物XXVIII-1,制备实施例22,得到淡黄色固体(0.114g,76%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:12.00(br.s.,2H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.34(d,J=11.2Hz,1H),7.03-7.14(m,3H),4.80(t,J=7.8Hz,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=7.2Hz,3H)。LC-MS:rt=0.65mins(UPLC),m/z=534.3[M+H]⁺

[0828] 实施例23: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)

基)-2,2-二甲基丙酸

[0829]



[0830] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (XXVIII-23)

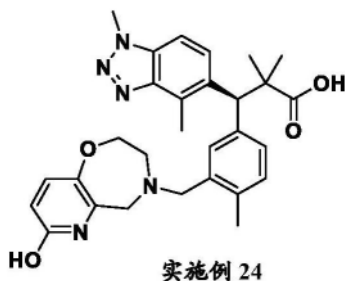
[0831] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,并用化合物XXVI-9代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-23,得到无色油状物(0.330g,100%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.52-7.65 (m, 2H), 7.27 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.24 (br. s., 1H), 4.75 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.03 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.89 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.7Hz, 1H), 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=0.74mins (UPLC), m/z=544.4[M+H]⁺

[0832] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0833] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-23代替化合物XXVIII-1,制备实施例23,得到无色固体(0.230g,72%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.78 (br s, 2H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 6.25 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 1H), 3.90 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.67 (d, J=15.2Hz, 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=6.4Hz, 3H). LC-MS: rt=0.68mins (UPLC), m/z=530.5[M+H]⁺

[0834] 实施例24: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0835]



[0836] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (XXVIII-24)

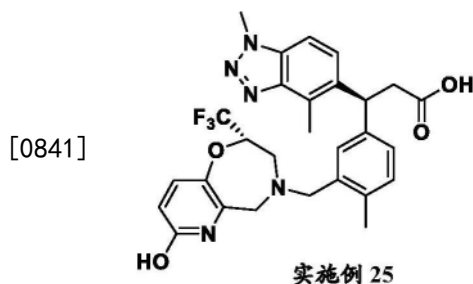
[0837] 根据方案F,步骤A,用XX代替化合物XIV,并用化合物XXVI-10代替化合物XXVI-1,

制备化合物XXVIII-24,得到淡黄色固体(0.128g,98%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :7.53-7.66(m,2H),7.28(d, J =9.0Hz,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=0.69mins(UPLC), m/z =530.4[M+H] $^+$

[0838] 步骤B:(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[0839] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-24代替化合物XXVIII-1,制备实施例24,得到白色固体(0.071g,64%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :11.78(br.s,2H),7.69(d, J =8.80Hz,1H),7.57(d, J =8.80Hz,1H),7.30(d, J =9.29Hz,1H),7.19(s,1H),7.01-7.09(m,2H),6.27(d, J =9.29Hz,1H),4.77(s,1H),4.25(s,3H),3.89-3.93(m,2H),3.79(q, J =14.80Hz,2H),3.54(q, J =13.5Hz,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=0.64mins(UPLC), m/z =516.3[M+H] $^+$

[0840] 实施例25:(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0842] 步骤A:(S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯(XXVIII-25)

[0843] 根据方案F,步骤A,用XVIII代替化合物XIV,并用XXVI-6代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-25,得到灰白色固体(0.248g,98%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) 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 =14.9Hz,1H),3.80(d, J =15.2Hz,1H),3.53-3.66(m,2H),3.46(s,3H),3.16(d, J =7.8Hz,2H),2.95(d, J =5.6Hz,2H),2.76(s,3H),2.22(s,3H).LC-MS:rt=1.00mins(UPLC), m/z =570.3[M+H] $^+$

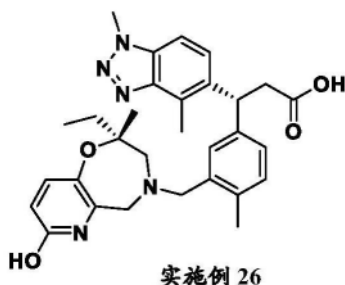
[0844] 步骤B:(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((S)-7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0845] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-25代替化合物XXVIII-1,制备实施例25,得到白色固体(0.092g,38%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) 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 =9.3Hz,1H),4.72-4.92(m,2H),4.23(s,3H),3.99-4.09(m,1H),3.78(d, J =15.2Hz,1H),3.52-3.65(m,2H),2.91-3.13(m,4H),2.75

(s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: rt=0.90mins (UPLC), m/z=556.3 [M+H]⁺

[0846] 实施例26: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0847]



[0848] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯 (XXVIII-26)

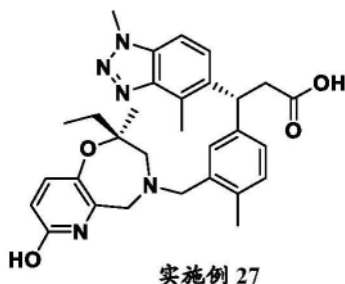
[0849] 根据方案F, 步骤A, 用XXVI-11-a代替化合物XXVI-1, 制备化合物XXVIII-26, 得到淡米色固体 (0.177g, 77% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.61-11.63 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 6.98-7.18 (m, 4H), 6.23 (br. s., 1H), 4.83 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.45-3.58 (m, 4H), 3.06-3.23 (m, 2H), 2.70 (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=7.1Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.53 (t, J=7.3Hz, 3H). LC-MS: rt=0.84mins (UPLC), m/z=558.4 [M+H]⁺

[0850] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0851] 根据方案F, 步骤B, 用XXVIII-26代替化合物XXVIII-1, 制备实施例26, 得到淡黄色固体 (0.072g, 46% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.60 (br. s., 2H), 7.36-7.54 (m, 2H), 7.04-7.15 (m, 4H), 6.22 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.80 (t, J=7.9Hz, 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=7.5Hz, 3H). LC-MS: rt=0.70mins (UPLC), m/z=530.4 [M+H]⁺

[0852] 实施例27: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((S)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0853]



[0854] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((S)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

基苯基)丙酸乙酯 (XXVIII-27)

[0855] 根据方案F,步骤A,用XXVI-11-b代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-27,得到淡米色固体 (0.161g, 77%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.40-7.55 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 4H), 6.23 (br. s., 1H), 4.82 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (q, J=7.1Hz, 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=7.1Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.53 (t, J=7.3Hz, 3H). LC-MS: rt=0.84mins (UPLC), m/z=558.4 [M+H]⁺

[0856] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((S)-2-乙基-7-羟基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0857] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-27代替化合物XXVIII-1,制备实施例27,得到米色固体 (0.067g, 46%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.58 (br. s., 2H), 7.38-7.56 (m, 2H), 7.03-7.16 (m, 4H), 6.22 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.80 (t, J=7.7Hz, 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=7.5Hz, 3H). LC-MS: rt=0.70mins (UPLC), m/z=530.4 [M+H]⁺

[0858] 实施例28: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸



[0860] 步骤A: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯 (XXVIII-28)

[0861] 根据方案F,步骤A,用XVIII代替化合物XIV,并用XXVI-7代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-28,得到灰白色固体 (0.228g, 90%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.37 (br. s., 1H), 7.47-7.59 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.2Hz, 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=15.2Hz, 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=1.00mins (UPLC), m/z=570.3 [M+H]⁺

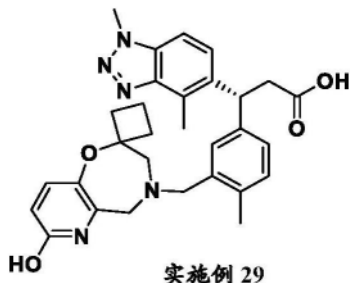
[0862] 步骤B: (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-7-羟基-2-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0863] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-28代替化合物XXVIII-1,制备实施例28,得到白色固体 (0.051g, 28%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.71 (br. s., 2H), 7.53 (q, J=8.7Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.32 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.75-4.89 (m,

2H), 4.23 (s, 3H), 3.73-4.10 (m, 2H), 3.58 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.89-3.15 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: $rt=0.74\text{mins}$ (UPLC), $m/z=556.3[M+H]^+$

[0864] 实施例29: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羟基-3'-H-螺[环丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4'(5'H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0865]



[0866] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羟基-3'-H-螺[环丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4'(5'H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯 (XXVIII-29)

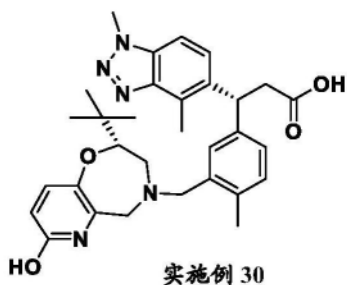
[0867] 根据方案F, 步骤A, 用XXVI-12代替化合物XXVI-1, 制备化合物XXVIII-29, 得到淡米色固体 (0.117g, 47% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.20 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42-7.57 (m, 2H), 7.23 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.24 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.84 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 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, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $rt=0.80\text{mins}$ (UPLC), $m/z=556.4[M+H]^+$

[0868] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((7'-羟基-3'-H-螺[环丁烷-1,2'-吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4'(5'H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0869] 根据方案F, 步骤B, 用XXVIII-29代替化合物XXVIII-1, 制备实施例29, 得到淡黄色固体 (0.028g, 24% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.52 (br. s., 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.23 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 6.24 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.82 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.55 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 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: $rt=0.66\text{mins}$ (UPLC), $m/z=528.4[M+H]^+$

[0870] 实施例30: (R)-3-(3-(((R)-2-(叔丁基)-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0871]



[0872] 步骤A: (R)-3-(3-((R)-2-(叔丁基)-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙酯 (XXVIII-30)

[0873] 根据方案F,步骤A,用XXVI-13代替化合物XXVI-1,制备化合物XXVIII-30,得到米色固体(0.155g,83%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.26 (br.s., 1H), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.24 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.02-7.15 (m, 3H), 6.23 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.81 (t, J=8.1Hz, 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=9.5Hz, 1H), 3.12 (d, J=8.1Hz, 2H), 2.80 (d, J=13.9Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (dd, J=13.8, 10.1Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.74 (s, 9H)。LC-MS: rt=0.84mins (UPLC), m/z=572.4[M+H]⁺

[0874] 步骤B: (R)-3-(3-((R)-2-(叔丁基)-7-羟基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0875] 根据方案F,步骤B,用XXVIII-30代替化合物XXVIII-1,制备实施例30,得到白色固体(0.105g,95%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.66 (br.s., 2H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.24 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.24 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.79 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.91-3.68 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.01 (d, J=7.8Hz, 2H), 2.81 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dd, J=10.3, 13.7Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.74 (s, 9H)。LC-MS: rt=0.74mins (UPLC), m/z=544.2[M+H]⁺

[0876] 实施例31: 结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0877] 步骤A: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙酯, 无定形

[0878] 根据实施例1步骤A制备化合物XXVIII-31, 乙酯, 得到米色固体(143.8g, 65%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.9-11.7 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.25 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.0-7.2 (m, 3H), 6.2-6.3 (m, 1H), 4.82 (t, 1H, J=8.0Hz), 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, 7.9Hz), 2.74 (s, 3H), 2.62 (br d, 2H, J=10.9Hz), 2.20 (s, 3H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.2 (m, 1H), 1.01 (t, 3H, J=7.1Hz), 0.79 (t, 3H, J=7.4Hz)。LCMS: rt=0.75mins (UPLC), m/z=544.5[M+H]⁺

[0879] 步骤B: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸, 无定形

[0880] 根据实施例1步骤B制备化合物XXVIII-31, 游离酸, 得到米色固体(122.9g, 90%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.5-11.9 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.26 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.0-7.1 (m, 3H), 6.24 (d, 1H, J=9.3Hz), 4.80 (t, 1H, J=7.8Hz), 4.23 (s, 3H), 3.87 (d, 1H, J=14.7Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.03 (dd, 2H, J=7.8, 12.2Hz), 2.74 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (dd, 1H, J=7.1, 15.4Hz), 1.0-1.1 (m, 1H), 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz)。LCMS: rt=0.63mins (UPLC), m/z=516.5[M+H]⁺

[0881] 步骤C: (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸, 结晶

[0882] 将XXVIII-31, 游离酸, 无定形 (3.02g, 5.58mmol) 和乙腈 (30mL) 的混合物在50℃下加热20min, 然后在4h内冷却至25℃。通过过滤收集固体, 用乙腈 (3×10mL) 冲洗并在真空烘箱中在50℃下干燥过夜, 得到实施例31, 为结晶白色固体 (2.55g, 84% 收率)。¹H NMR (METHANOL-d₄) δ: 7.5-7.5 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J=9.8Hz), 7.1-7.1 (m, 3H), 6.41 (d, 1H, J=9.8Hz), 4.93 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.90 (d, 1H, J=15.2Hz), 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=7.6Hz)。LCMS: rt=0.64mins (UPLC), m/z=516.4[M+H]⁺

[0883] 该材料的XRPD如图1所示并且相应的衍射数据在表3中提供。

[0884] 实施例31至34的粉末X射线衍射图在PANalytical X'Pert Pro衍射仪上获得, 使用Ni过滤的Cu Ka (45kV/40mA, 1.5406 Å 波长) 辐射和0.03°2θ步长, X'celerator™ RTMS (实时多条) 检测器。入射光束侧的配置: 可变发散狭缝 (10mm辐照长度)、0.04rad索勒狭缝、固定防散射狭缝 (0.50°) 和10mm光束掩模。衍射光束侧的配置: 可变反散射狭缝 (10mm观察长度) 和0.04rad索勒狭缝。样品平放在零背景硅晶片上。

[0885] 表3:

衍射角(°2θ)	d-间距(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

[0887] 结晶 (R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(游离形式)或其互变异构体的其他鉴定谱如图2(DSC和TGA)和图3(FT-拉曼)所示。

[0888] 实施例32: 结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物

[0889] 实施例32-1: 将实施例31(39.1mg, 0.076mmol)加入1mL的20:80乙醇水中。将所得悬浮液连续搅拌,同时使温度在40-5℃之间循环48h(以2℃/分钟加热和冷却,在40℃和5℃下保持1h)。48h后,从保持5℃开始,将悬浮液在20℃搅拌下平衡,在室温下通过过滤收集所得固体并风干3h。通过XRPD确定固体为结晶实施例32-1,见图4,并用作以下描述的更大批量放大的晶种。

[0890] 实施例32-2: 将实施例31(300.8mg, 0.583mmol)与乙醇:水(20:80)(95:5v:v, 10mL)混合。将浆液在RT下搅拌1h,然后进行实施例32-1(6mg, 0.011mmol)种晶。搅拌悬浮液同时使温度在40-5℃之间循环2h,然后在RT下搅拌2天。通过在布氏漏斗上真空过滤分离固体并风干3h,得到实施例32-2(305.4mg, 68%)。¹H NMR(METHANOL-d₄) δ 7.5-7.6(m, 2H), 7.43(d, 1H, J=9.3Hz), 7.0-7.1(m, 3H), 6.42(d, 1H, J=9.3Hz), 4.94(t, 1H, J=7.8Hz), 4.29(s, 3H), 3.90(d, 1H, J=15.2Hz), 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, 8.3Hz), 1.24(ddd, 1H, J=4.4, 7.5, 14.1Hz), 0.91(t, 3H, J=7.3Hz)。LCMS:rt=0.77mins(UPLC), m/z=516.4[M+H]⁺

[0891] 该材料的XRPD如图4所示并且相应的衍射数据在表4中提供。

[0892] 表4:

[0893]	衍射角(°2θ)	d-间距(Å)
	7.86	11.24
	9.58	9.22
	10.97	8.06
[0894]	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

[0895] 结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸水合物或其互变异构体的其他鉴定谱如图5(FT-拉曼)和图6(DSC和TGA)所示。

[0896] 实施例33: 结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐

[0897] 实施例33-1: 将化合物XXVIII-31, 游离酸(19.2mg, 0.037mmol)分配到2mL小瓶中, 向其中加入2-丙醇(400 μ L), 随后加入3M苯磺酸水溶液(12.4 μ L)。将所得混合物连续搅拌, 同时使温度在40-5 $^{\circ}$ C之间循环48h(以2 $^{\circ}$ C/分钟加热和冷却, 在40 $^{\circ}$ C和5 $^{\circ}$ C下保持1h)。48h后, 从保持5 $^{\circ}$ C开始, 将悬浮液在20 $^{\circ}$ C搅拌下平衡30min, 在室温下通过过滤收集所得固体并风干4h, 得到实施例33-1, 苯磺酸盐, 通过XRPD具有1:1的化学计量, 见图8。

[0898] 实施例33-2: 向化合物XXVIII-31, 游离酸(738mg; 1.43mmol)中加入加入2-丙醇(14.8mL; 20vol), 然后加入3M苯磺酸水溶液(477 μ L, 1.43mmol)和实施例33-1的晶种。将混合物加热至40 $^{\circ}$ C并保持2h, 然后以0.1 $^{\circ}$ C/分钟的速度缓慢冷却至20 $^{\circ}$ C并搅拌数小时。混合物非常稀薄, 因此将温度降低至5 $^{\circ}$ C并搅拌过夜(~20h)。过滤浆液/胶的等分试样并通过XRPD确定为无定形。停止搅拌, 使浆液/胶液沉降到小瓶底部, 然后倒出淡黄色上清液。将新鲜的2-丙醇(14.8mL)加入浆液/胶液中, 将混合物加热至40 $^{\circ}$ C, 观察到大部分固体已溶解。将混合物在1h内从40-5 $^{\circ}$ C温度循环过夜, 产生浓稠的混合物。过滤浆液的第二等分试样并通过XRPD匹配期望的苯磺酸盐。将固体过滤并风干30min, 然后在真空烘箱中在40 $^{\circ}$ C下干燥并通氮气2h, 得到实施例33-2, 苯磺酸盐(609mg, 63%收率), 通过XRPD分析与苯磺酸盐一致。¹H NMR (METHANOL-d₄) δ 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=8.8Hz), 5.03 (t, 1H, J=8.1Hz), 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=7.3Hz)。LCMS: rt=0.76mins (UPLC), m/z=516.3[M+H]⁺

[0899] 该材料的XRPD如图8所示并且相应的衍射数据在表5中提供。

[0900] 表5:

	衍射角(°2θ)	d-间距(Å)
[0901]	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
[0902]	24.72	3.60
	25.18	3.53
	27.04	3.29

[0903] 结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸苯磺酸盐或其互变异构体的其他鉴定谱如图7(FT-拉曼)所示。

[0904] 实施例34: 结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物

[0905] 实施例34-1: 将化合物XXVIII-31, 游离酸(19.5mg; 0.038mmol)分配到2mL小瓶中, 向其中加入乙酸乙酯(400μL), 随后加入3M甲磺酸水溶液(12.6μL, 0.042mmol)。将所得浆液连续搅拌, 同时使温度在40-5℃之间循环48h(以2℃/分钟加热和冷却, 在40℃和5℃下保持1h)。48h后, 从5℃保持开始, 悬浮液在20℃搅拌下平衡30min, 并且在室温下通过过滤收集所得固体并风干4h, 得到实施例34-1, 甲磺酸盐水合物, 通过NMR确定具有1:1的API: 甲磺酸盐化学计量。

[0906] 实施例34-2: 向化合物XXVIII-31, 游离酸(623mg; 1.21mmol)加入乙酸乙酯(12.5mL; 20vol), 随后加入3M甲磺酸水溶液(403μL, 1.34mmol)和实施例34-1的晶种。将混

合物加热至40℃持续2h,然后以0.1℃/分钟的速度缓慢冷却至20℃并搅拌过夜(~20h)。将固体在真空烘箱中在40℃下干燥并通氮气2h,得到实施例34-2,甲磺酸盐水合物(710mg, 90%收率),通过XRPD分析与甲磺酸盐水合物一致。¹H NMR (METHANOL-d₄) δ7.4-7.6(m, 4H), 7.4-7.4(m, 1H), 7.3-7.4(m, 1H), 6.65(d, 1H, J=8.8Hz), 5.04(t, 1H, J=8.1Hz), 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, 6.1Hz), 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, 14.9Hz), 1.56(br d, 1H, J=3.9Hz), 1.09(t, 3H, J=7.3Hz). LCMS:rt=0.77mins(UPLC), m/z=516.4[M+H]⁺

[0907] 该材料的XRPD如图9所示并且相应的衍射数据在表6中提供。

[0908] 表6:

[0909]

衍射角(°2θ)	d-间距(Å)
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

[0910] 结晶(R)-3-(1,4-二甲基-1H-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]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲磺酸盐水合物或其互变异构体的其他鉴定谱如图10(FT-拉曼)和图11(DSC和TGA)所示。

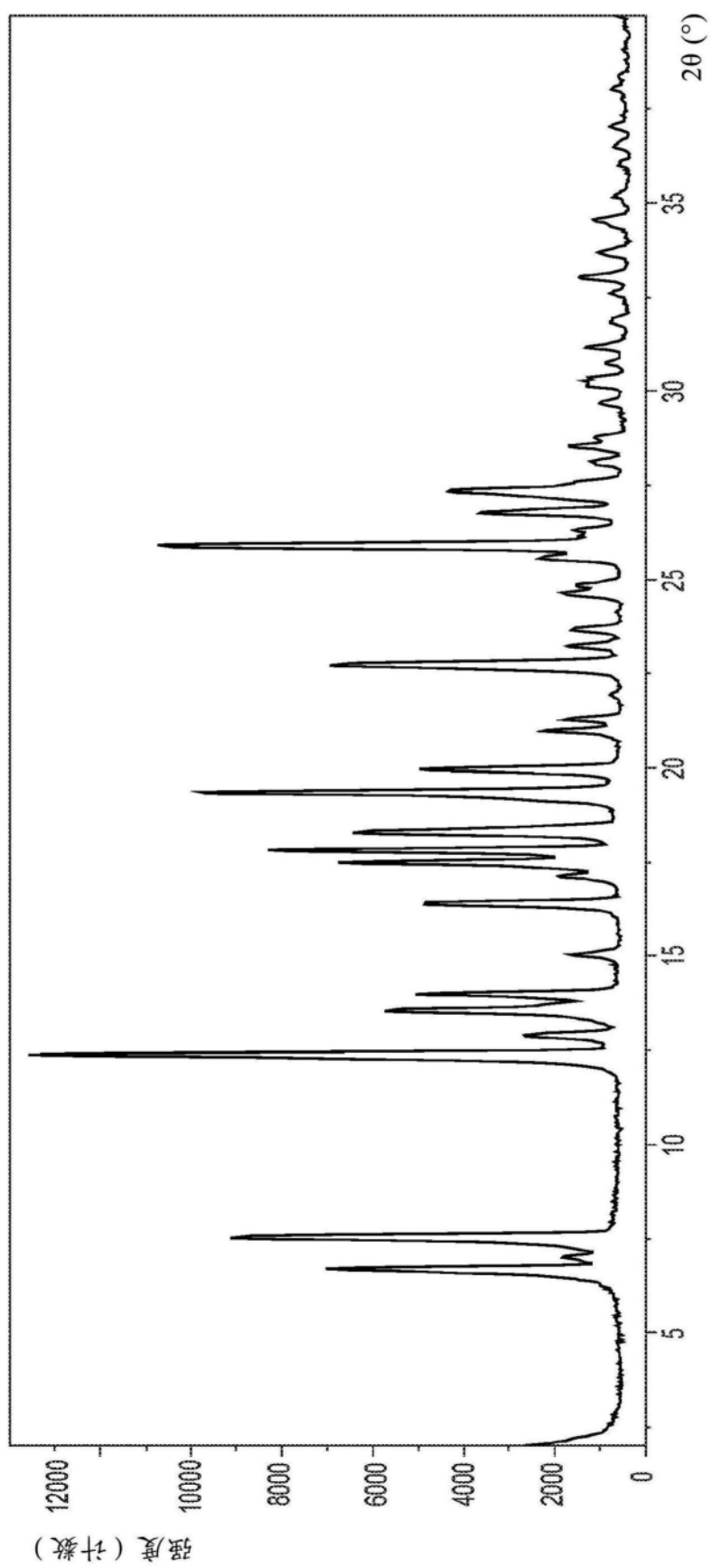


图1

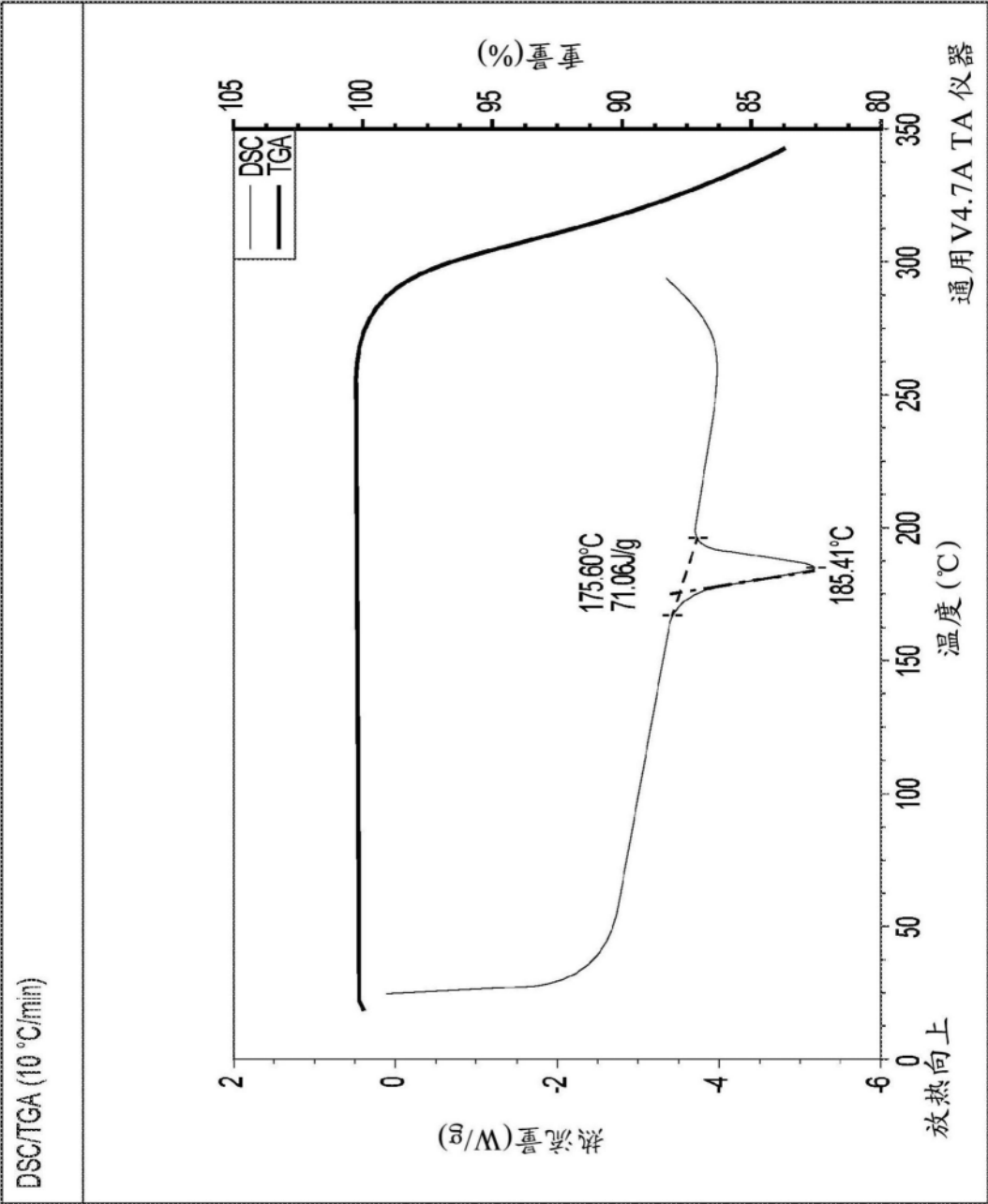


图2

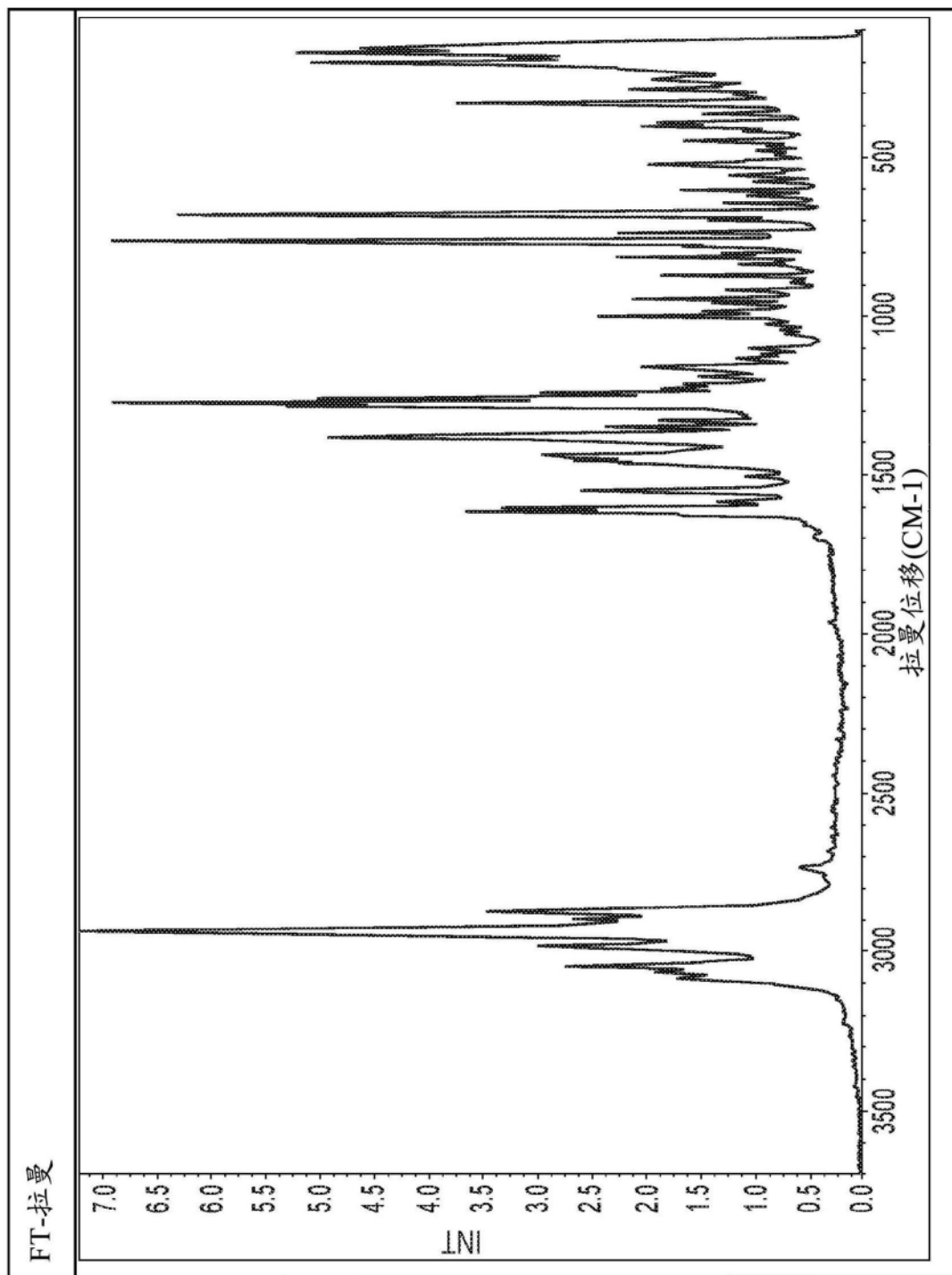


图3

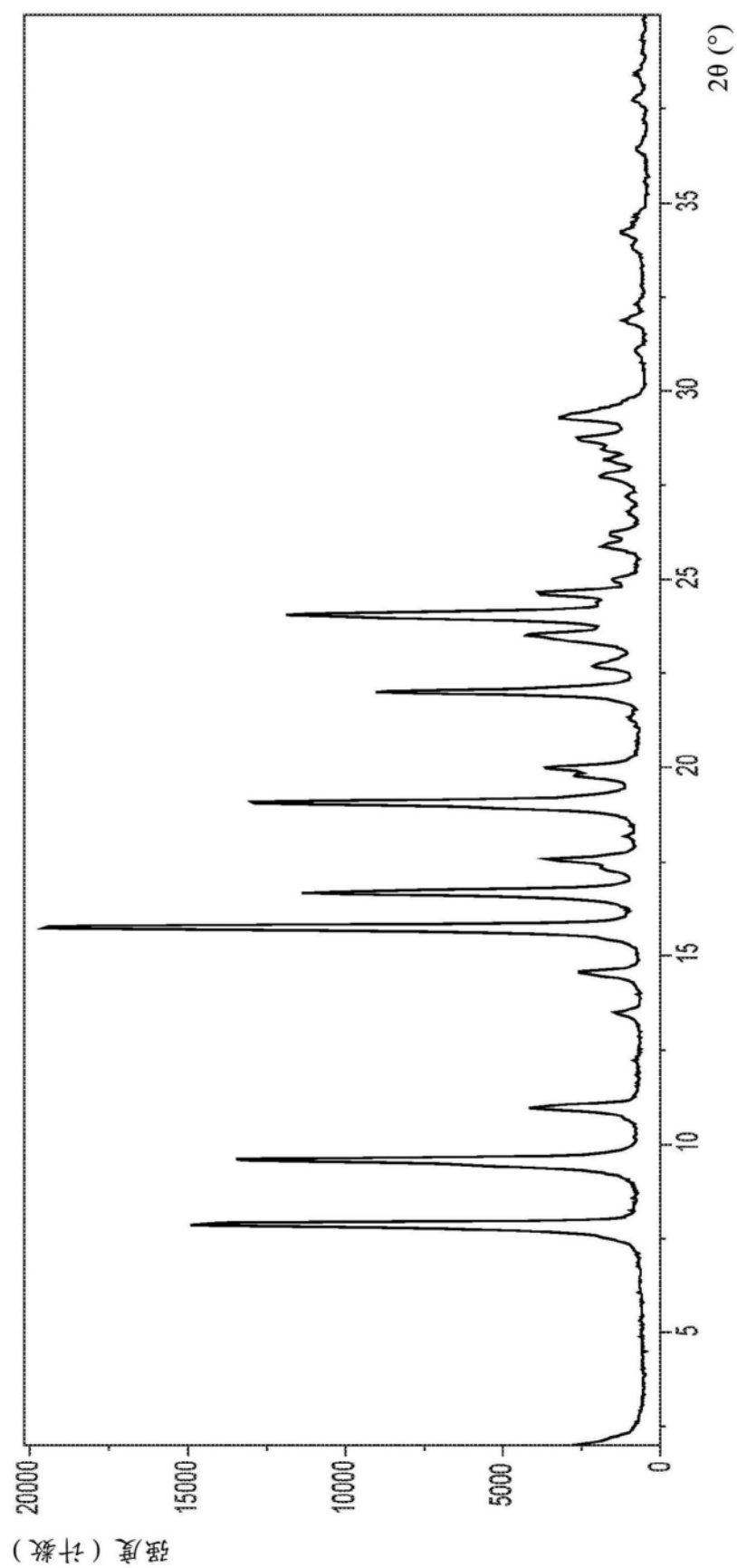


图4

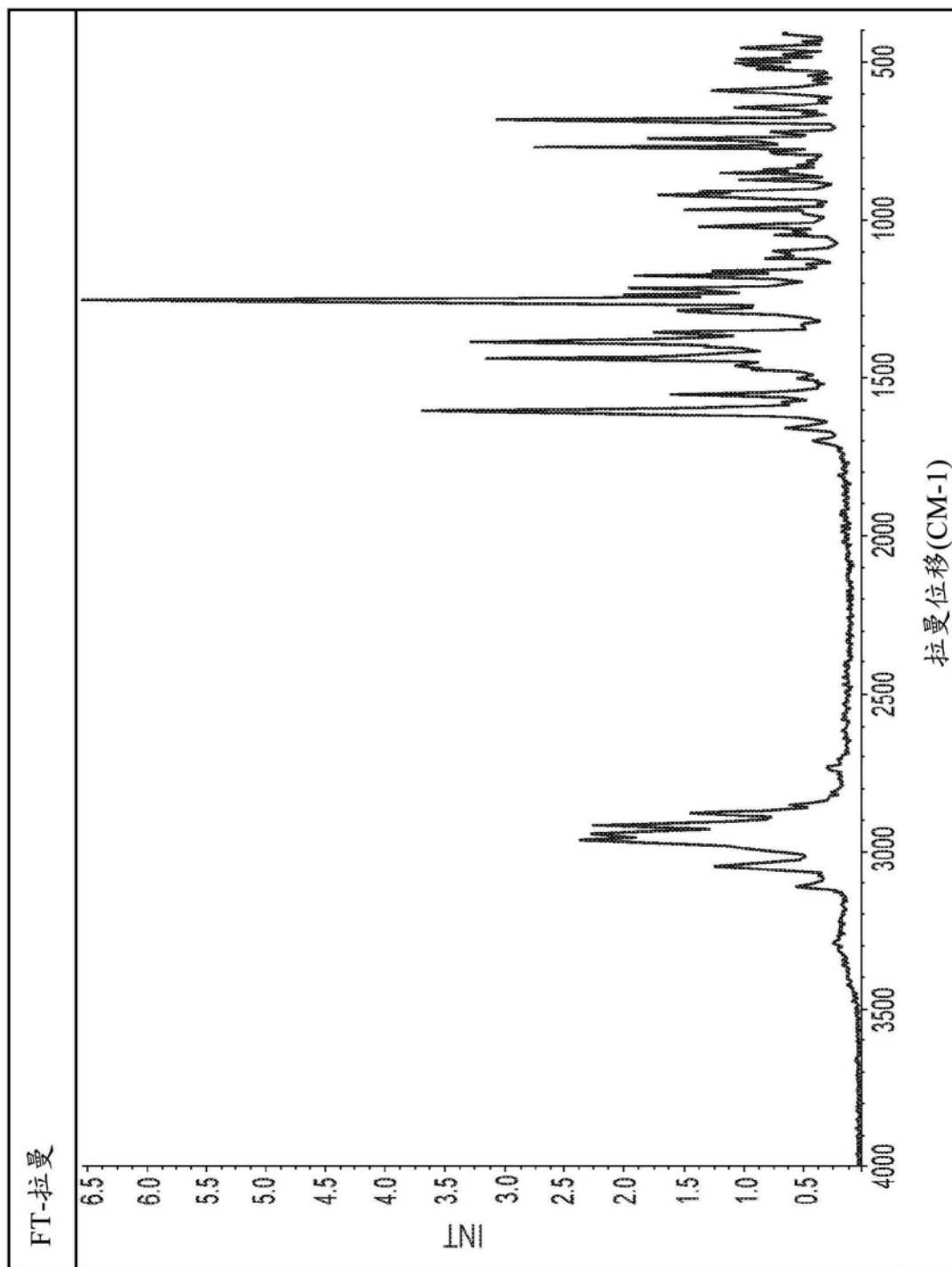


图5

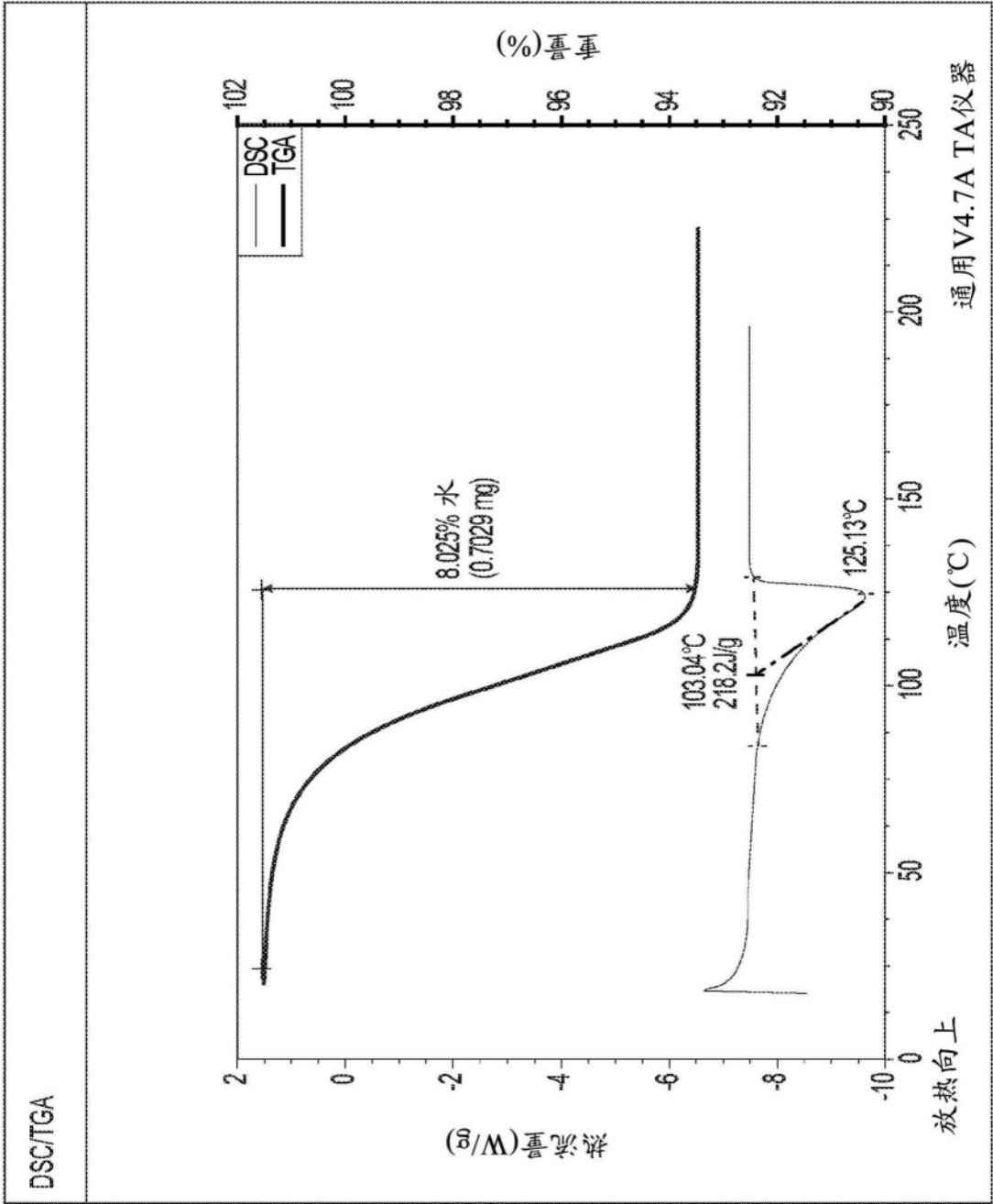


图6

FT-拉曼光谱

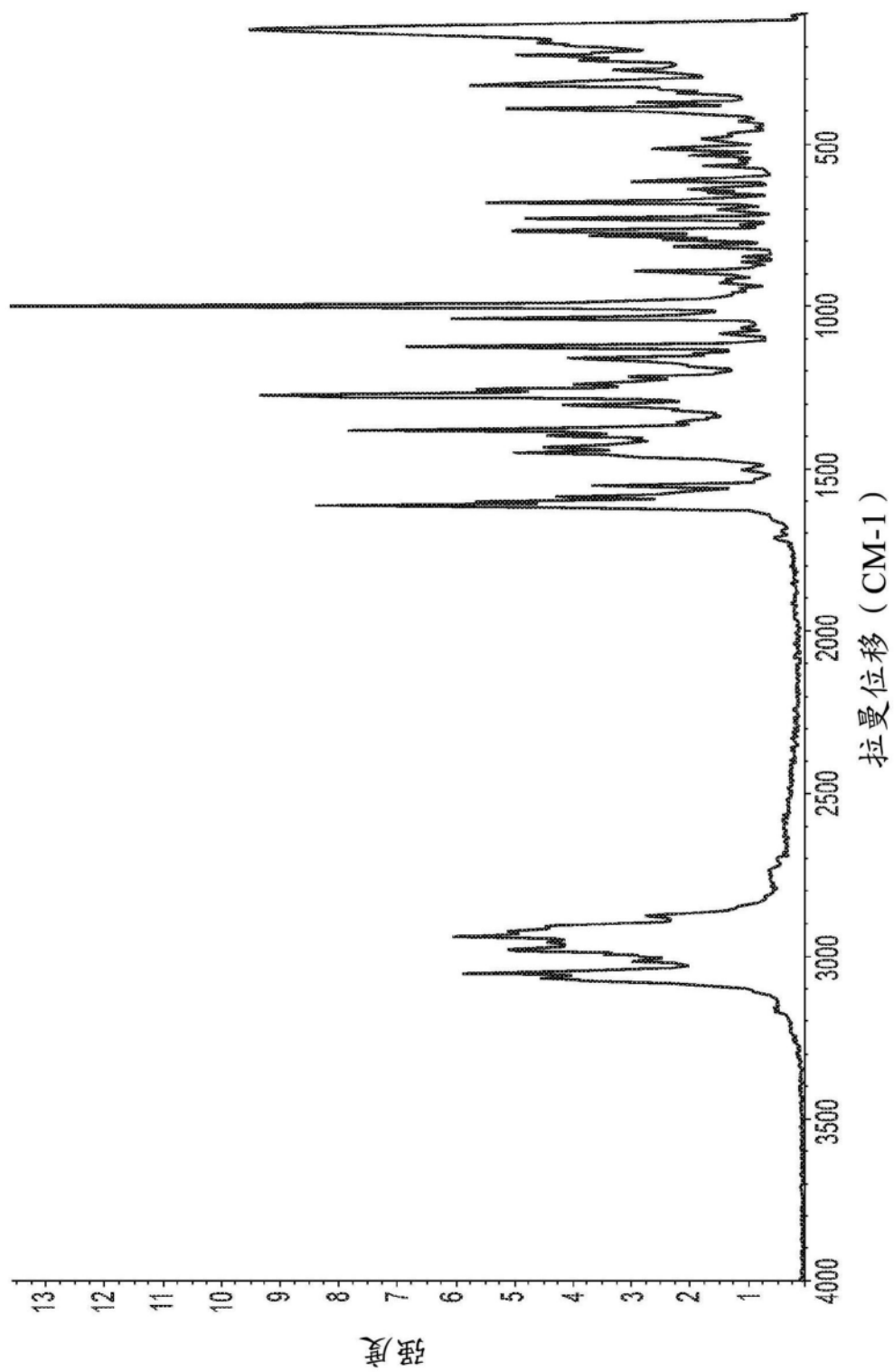


图7

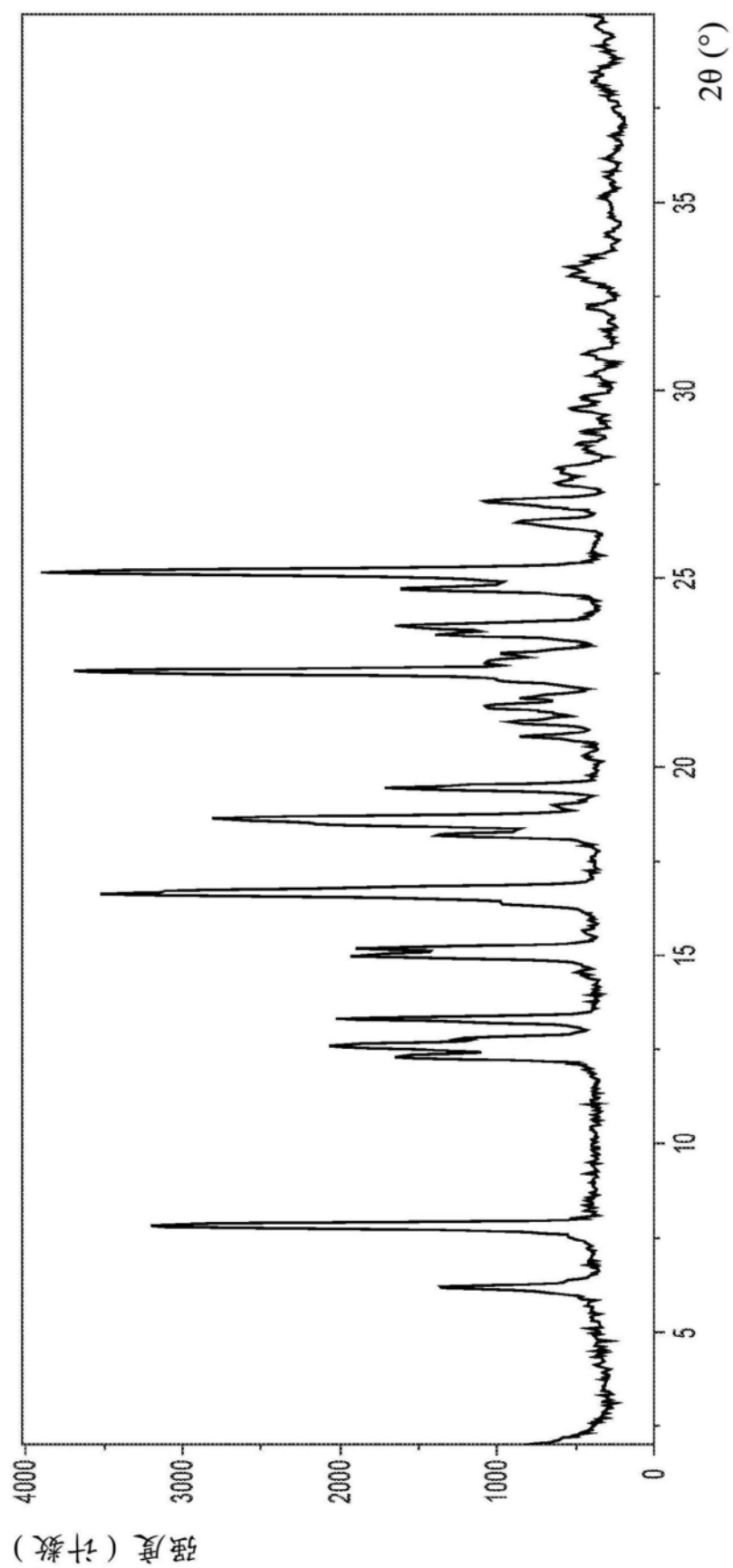


图8

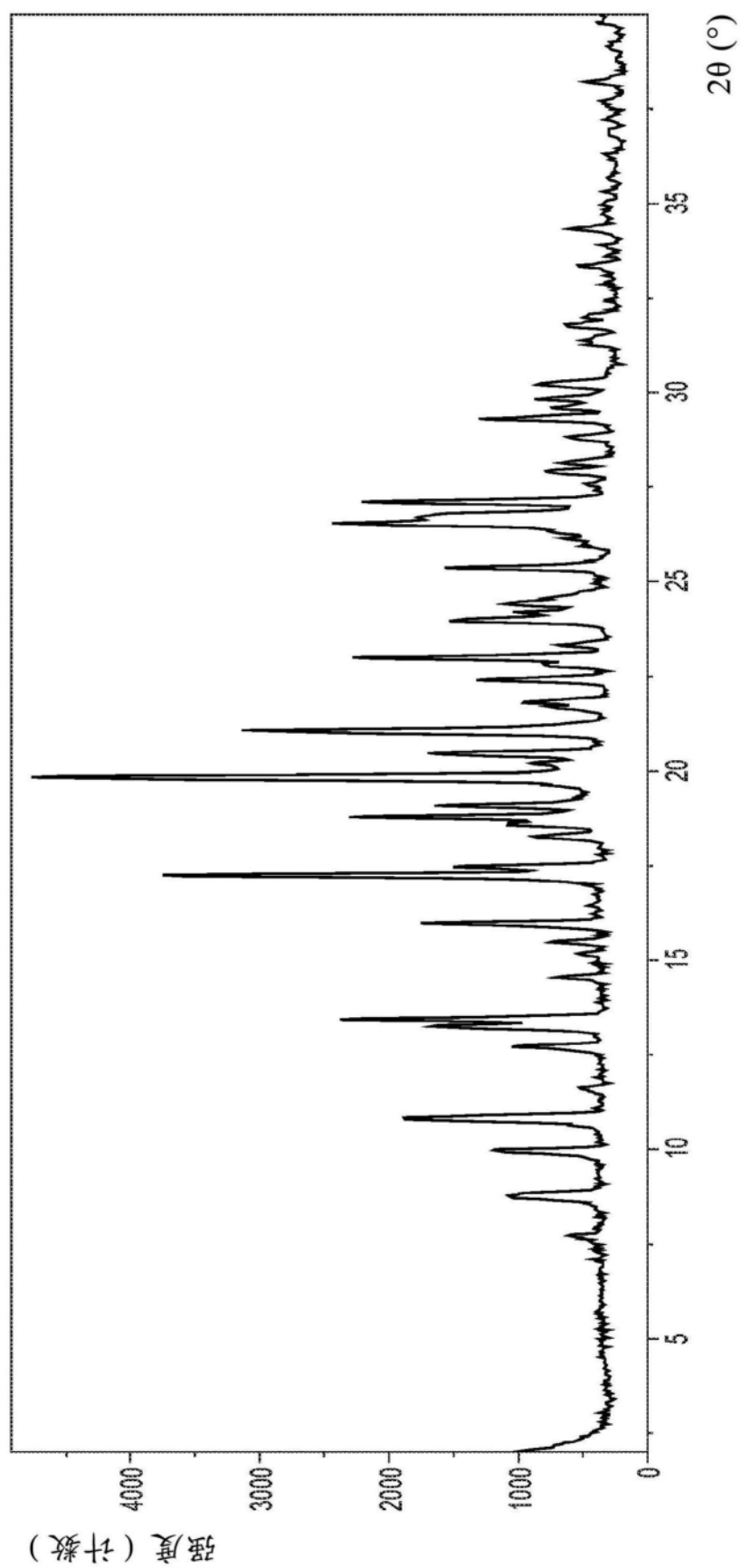


图9

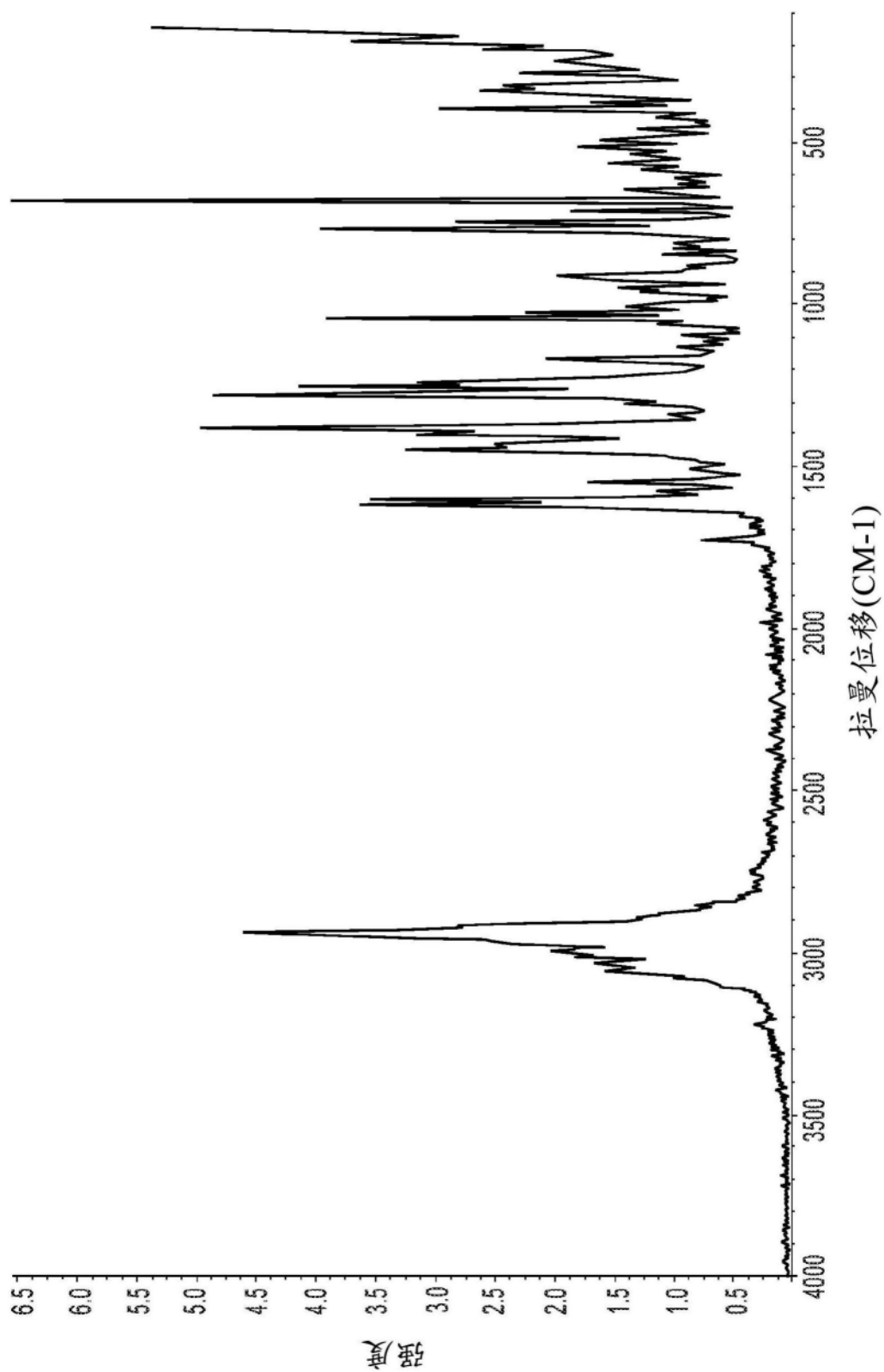


图10

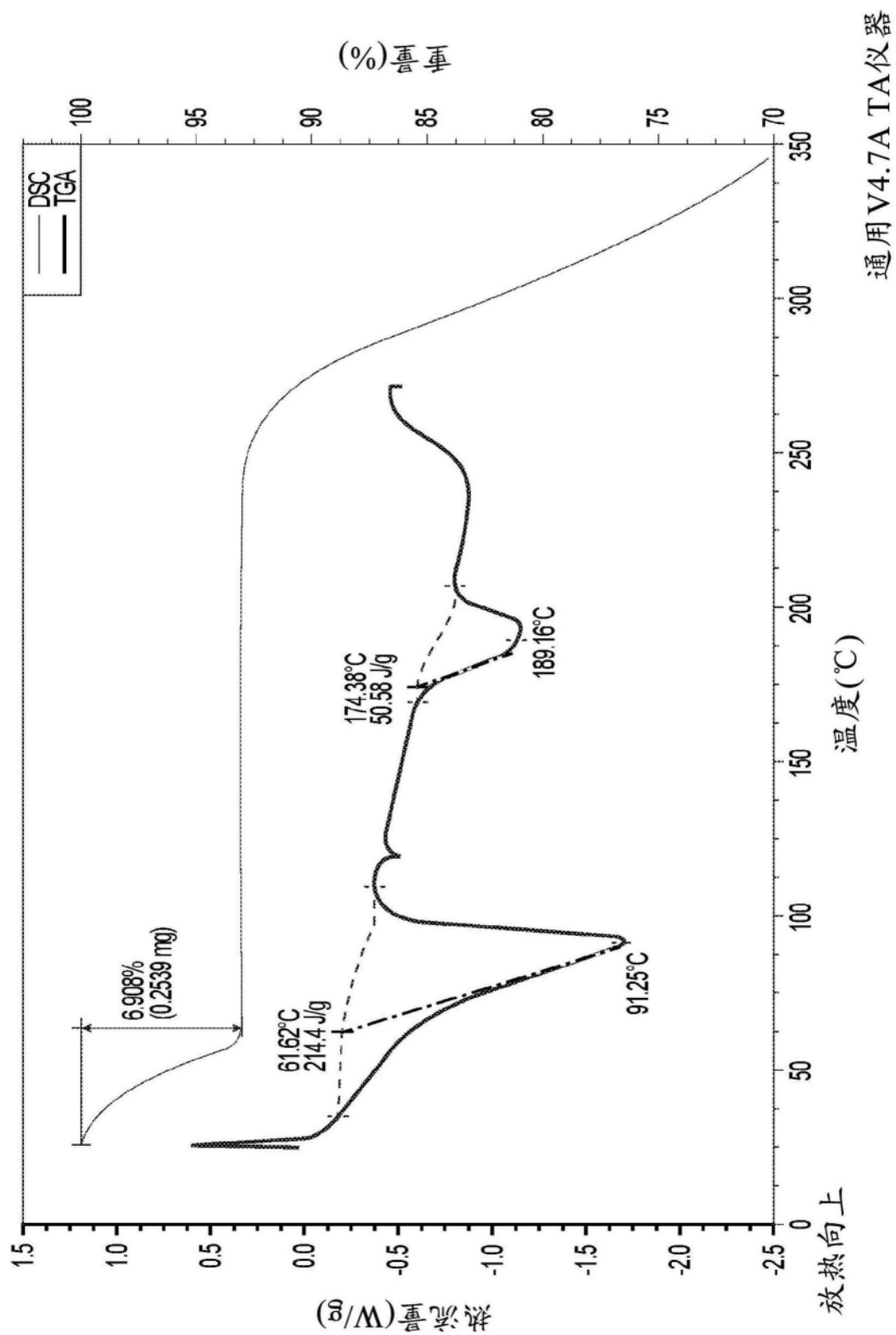


图11

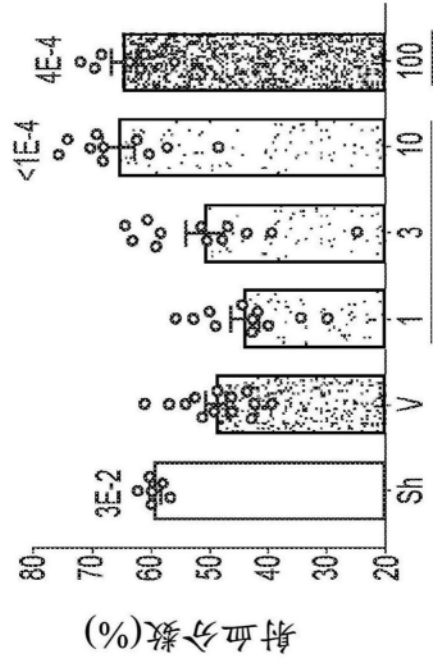


图12A

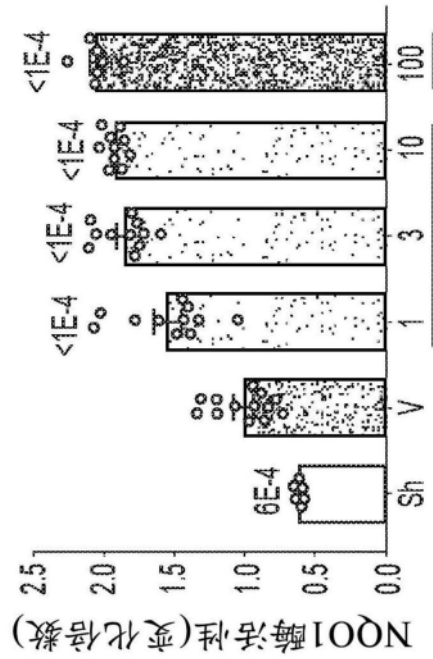


图12B

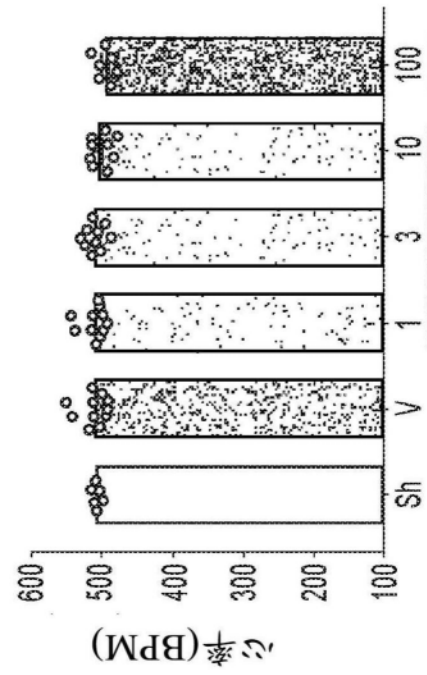


图12C

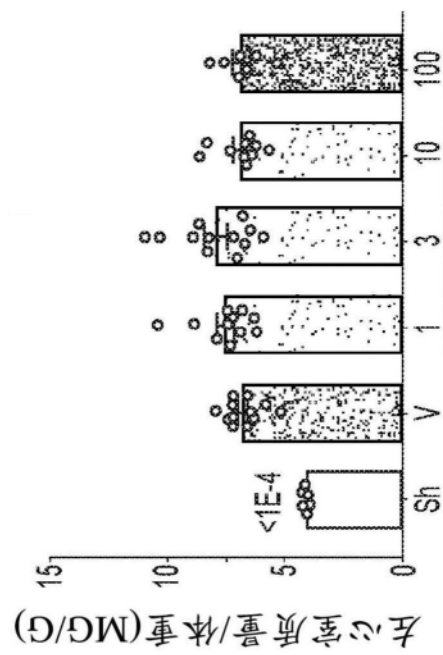


图12D