



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201741307 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：106105526

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 20 日

(51) Int. Cl. :

C07D413/12 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

A61K31/5383 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

(30) 優先權：2016/02/22 美國

62/298,218

(71) 申請人：艾洛斯生物製藥公司 (美國) ALIOS BIOPHARMA, INC. (US)

美國

(72) 發明人：王 廣義 WANG, GUANGYI (US)；貝奇曼 里歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)

(74) 代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 68 頁

(54) 名稱

F X R 調節劑及其使用方法

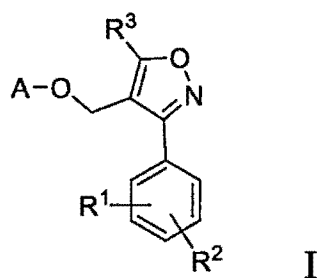
FXR MODULATORS AND METHODS OF THEIR USE

(57) 摘要

本揭露係關於法尼酯(farnesoid)X 受體的調節劑。亦敘述製造及使用該等調節劑的方法。

The present disclosure is directed to modulators of farnesoid X receptor. Methods of making and using these modulators is also described.

特徵化學式：



## 發明摘要

※ 申請案號：

106105526

※ 申請日：

106/02/20

※IPC 分類：

*C07D 413/12* (2006.01)*C07D 471/04* (2006.01)*C07D 498/04* (2006.01)*A61K 31/422* (2006.01)*A61K 31/437* (2006.01)*A61K 31/4709* (2006.01)*A61K 31/4725* (2006.01)*A61K 31/5383* (2006.01)*A61P 1/16* (2006.01)

## 【發明名稱】 (中文/英文)

FXR調節劑及其使用方法

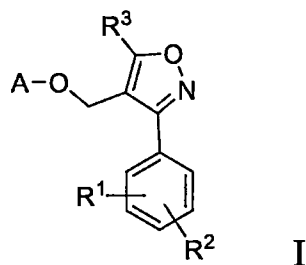
FXR MODULATORS AND METHODS OF THEIR USE

## 【中文】

本揭露係關於法尼酯(farnesoid) X 受體的調節劑。亦敘述製造及使用該等調節劑的方法。

## 【英文】

The present disclosure is directed to modulators of farnesoid X receptor. Methods of making and using these modulators is also described.

**【代表圖】****【本案指定代表圖】**：無**【本代表圖之符號簡單說明】**：無**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】 (中文/英文)

FXR調節劑及其使用方法

FXR MODULATORS AND METHODS OF THEIR USE

## 【技術領域】

本揭露係關於法尼酯(farnesoid) X受體的調節劑。亦敘述製造及使用該等調節劑的方法。

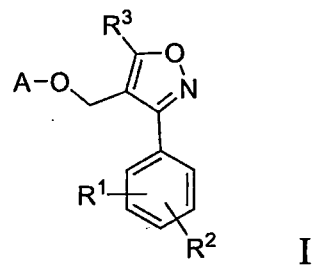
## 【先前技術】

【0001】 法尼酯(farnesoid) X 受體(FXR)係已知表現於肝、腎、及腸。Lundquist, IV, J.T.等人於 *J. Med.Chem.* 2010, 53,1774-1787。FXR 的天然配體係膽酸，例如鵝去氧膽酸(chenodeoxycholic acid)。*Id.*在齧齒動物模型中，藉由 FXR 促效劑活化 FXR 導致有益的代謝作用，例如葡萄糖下降、胰島素敏感化、三酸甘油酯下降、及膽固醇下降。Abel, U.等人於 *Bioorg.& Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 4911-4917；Richter, H.G.F.等人於 *Bioorg.& Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 1134-1140。FXR 促效劑也已經顯示出藉由預防脂質堆積、減少纖維化、及減少在肝中之發炎而具有保肝作用。Abel, U.等人在 4911。

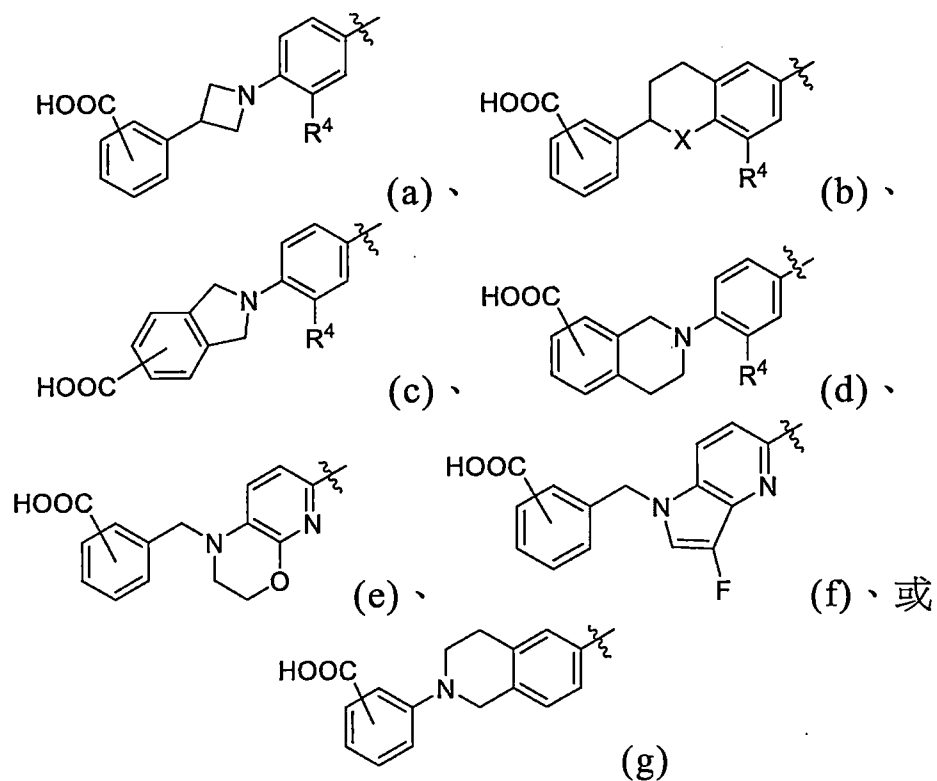
【0002】 FXR 的調節劑（即促效劑或部分促效劑）有多種適應症，包括例如異常血脂症、肝病、糖尿病、糖尿病性腎病變、維生素 D 相關疾病、藥物引起的副作用、肝炎、炎症性腸病、高三酸甘油脂血症、膽結石、非酒精性脂肪肝炎、動脈粥樣硬化、及原發性膽汁肝硬化之治療。Lundquist, IV, J.T.等人在 1774；Richter, H.G.F.等人在 1134；Abel, U.等人在 4911。因此需要 FXR 的調節劑。

## 【發明內容】

【0003】 本揭露係關於式 I 化合物，



其中  $R^1$  係 H、F、Cl、Br、或 I； $R^2$  係 F、Cl、Br、或 I； $R^3$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；A 係



X 係 O、-NH-、或 -N(CH<sub>3</sub>)-；且  $R^4$  係 H、F、Cl、或 CN；以及其醫藥上可接受之鹽。亦描述製造及使用式 I 化合物之方法。

## 【圖式簡單說明】

無

## 【實施方式】

【0004】 藉由參照下列描述，包括下列用語彙編及總結實例，可更充分地理解本揭露。應當理解的是，為了清楚起見在本文中於不同態樣的內文中描述的所揭露之組成物及方法的某些特徵亦可於單一態樣中組合提供。相反地，為了簡潔起見於單一態樣的內文中所述之組成物及方法的各種特徵亦可單獨或以任何次組合來提供。

【0005】 用語「烷基(alkyl)」，當單獨使用或作為取代基的一部分使用時，是指在鏈中具有 1 至 12 個碳原子(「C<sub>1-12</sub>」)，較佳 1 至 6 個碳原子(「C<sub>1-6</sub>」)之直鏈或支鏈烷基。烷基的實例包括甲基(Me、C<sub>1</sub> 烷基)、乙基(Et、C<sub>2</sub> 烷基)、正丙基(C<sub>3</sub> 烷基)、異丙基(C<sub>3</sub> 烷基)、丁基(C<sub>4</sub> 烷基)、異丁基(C<sub>4</sub> 烷基)、二級丁基(C<sub>4</sub> 烷基)、三級丁基(C<sub>4</sub> 烷基)、戊基(C<sub>5</sub> 烷基)、異戊基(C<sub>5</sub> 烷基)、三級戊基(C<sub>5</sub> 烷基)、己基(C<sub>6</sub> 烷基)、異己基(C<sub>6</sub> 烷基)、及根據所屬技術領域中具有通常知識者及本文所提供之技術所能思及之上述實例任一者的等同物的基團。

【0006】 用語「環烷基(cycloalkyl)」，當單獨使用或作為取代基的一部分使用時，是指具有至少一個環的烷基。較佳地，本揭露的環烷基具有 3 至 6 個碳原子(「C<sub>3-6</sub>」)。環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲基-環丙基、甲基-環丁基、甲基-環戊基、及類似物。

【0007】 當碳原子的範圍用於本文時，例如 C<sub>1-6</sub>，涵蓋所有範圍以及碳原子的個別數目。例如「C<sub>1-3</sub>」包括 C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、及 C<sub>3</sub>。

【0008】 用語「鹵素(halogen)」表示氯、氟、溴、或碘。用語「鹵基(halo)」表示氯基、氟基、溴基、或碘基。

【0009】 如用於本文時，用語「式 I 化合物(compound(s) of formula I)」包括該等「式 I」化合物以及任何式 I 亞屬的化合物。

【0010】 「FXR 調節劑(FXR modulator)」係指一種化合物，其係 FXR 之促效劑或部分促效劑。

【0011】 用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」係指經美國聯邦或州政府主管機關或美國以外國家的對應機關核准或可核准者，或為列在美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他一般公認藥典中用於動物（特別是人類）中者。

【0012】 「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指本揭露之化合物的鹽，其為醫藥上可接受者並且具有母化合物所欲的藥理活性。具體而言，所述鹽類是無毒的，並可為無機或有機的酸加成鹽和鹼加成鹽。具體而言，此等鹽包括：(1)酸加成鹽，其藉由無機酸來形成，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及類似物；或以有機酸所形成，例如乙酸、丙酸、己酸、環戊基丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似物；或(2)當母化合物中的酸性質子經金屬離子置換時所形成的鹽，例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子；或該酸性質子與有機鹼配位所形成的鹽，例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺及其類似物。僅用於舉例說明，鹽類可進一步包

含鈉、鉀、鈣、鎂、鋁、四烷基鋁及其類似物；且當化合物含有鹼性官能性時，無毒的有機或無機酸的鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽、及類似物。

【0013】 「醫藥上可接受的媒劑(pharmaceutically acceptable vehicle)」係指與本揭露之化合物一起投予的稀釋劑、佐劑、賦形劑、或載劑。「藥學上可接受的賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」係指一無毒、具生物耐受性或生物學上適合用於投予至一個體之物質，例如一被加入一醫藥組合物或作為一媒劑、載體或稀釋劑以促進藥劑投予且與其相容之惰性物質。賦形劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖類及各種類型的澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油、及聚乙二醇。

【0014】 「個體(subject)」包含人。用語「人(human)」、「患者(patient)」和「個體(subject)」在本文中可互換使用。

【0015】 在一實施例中，「治療(treating 或 treatment)」任何疾病或病症係指改善該疾病或病症（即阻止或減少疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一實施例中，「治療(treating 或 treatment)」係指改善至少一種身體參數，可能是個體無法辨別之參數。在又另一實施例中，「治療(treating 或 treatment)」係指調節疾病或病症，不論該疾病或病症是身體上（例如可辨別症狀之穩定）、生理上（例如身體參數的穩定）、或兩者之疾病或病症。在又另一實施例中，「治療(treating 或 treatment)」係指延緩疾病或病症的發生。

【0016】 「本揭露的化合物(compound of the present disclosure)」和均等表述旨在涵蓋本文所述之式(I)之化合物，當上下文允許時，該表述包括醫藥上可接受的鹽及溶劑合物，例如水合物。

同樣地，當上下文允許時，提及中間體旨在涵蓋其鹽及溶劑合物，無論彼等是否經請求保護。

**【0017】** 如本文中所使用，用語「同位素變體 (isotopic variant)」係指一種化合物，其在構成此化合物的一或多個原子上包含非天然比例的同位素。例如，化合物的「同位素變體」可以被放射性標記，也就是含有一或多種非放射性同位素，舉例而言，例如氘 ( $^2\text{H}$  或  $\text{D}$ )、碳-13 ( $^{13}\text{C}$ )、氮-15 ( $^{15}\text{N}$ )、或類似物。可以理解的是，在發生此種同位素取代的化合物中，以下原子若存在時可能會發生改變，因此，舉例來說，任何氫可以是  $^2\text{H}/\text{D}$ ，任何碳可以是  $^{13}\text{C}$ ，或任何氮可以是  $^{15}\text{N}$ ，而且在本領域的技術範圍內可以測定這類原子的存在及位置。同樣地，本揭露可包括具有放射性同位素的同位素變體之製備，例如在所得到的化合物可用於藥物及/或受質組織分布研究的情形中。本揭露之放射性標記的化合物可以在診斷方法中使用，例如單光子發射電腦斷層掃描(SPECT)。放射性同位素氫 (即  $^3\text{H}$ ) 及碳-14 (即  $^{14}\text{C}$ ) 是特別適用者，因其容易併入，且具有現成的偵測方法。此外，可製備經正子發射的同位素 (例如  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  及  $^{13}\text{N}$ ) 取代的化合物，其並可用於正子斷層掃描(PET)研究，以檢查受質受體的佔有情形。

**【0018】** 本揭露之化合物的所有同位素變體，無論其是否具有放射性，均包含在本揭露之範疇內。

**【0019】** 亦應當理解，具有相同分子式但其原子鍵結的本質或順序或其原子在空間中的排列有所不同的化合物被稱為「異構物 (isomer)」。他們的原子在空間中排列不同之異構物稱為「立體異構物 (stereoisomer)」，例如非鏡像異構物及鏡像異構物。

【0020】彼此非為鏡像的立體異構物稱為「非鏡像異構物(diastereomer)」，而彼此為不可重疊鏡像之立體異構物稱為「鏡像異構物(enantiomer)」。當化合物具有不對稱中心時，例如該中心係鍵結到四個不同基團，其可能有一對鏡像異構物。鏡像異構物可藉由其不對稱中心的絕對組態來表徵，其係由 Cahn 及 Prelog 的 R 及 S 順序法則來描述，或是由分子旋轉偏振光平面的方式來指定為右旋或左旋（即分別為(+)或(-)異構物）。掌性化合物可存在為個別的鏡像異構物或為彼等之混合物。含有相同比例之鏡像異構物的混合物稱為「外消旋混合物(racemic mixture)」。

【0021】「互變異構物(tautomer)」係指具有可互相轉變之特定化合物結構形式的化合物，其差異在於氫原子及電子的轉位。因此，兩個結構可透過  $\pi$  電子及原子（通常為 H）的移動而處於平衡狀態。例如，烯醇及酮係互變異構物，因為彼等可藉由酸或鹼之處理而快速地互相轉換。互變異構現象的另一實例係苯基硝基甲烷的酸及硝基形式，同樣藉由酸或鹼之處理形成。

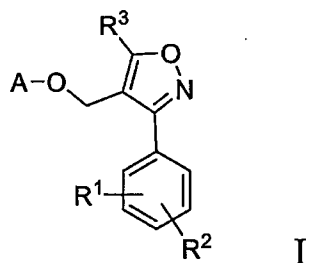
【0022】互變異構形式可能與達成所欲化合物的最佳化學反應性與生物活性有關。

【0023】本揭露之化合物可具有一或多個不對稱中心；該等化合物可因此經生產為個別的(R)或(S)立體異構物或為彼等之混合物。

【0024】除非另有說明，本說明書及申請專利範圍中對特定化合物之描述或命名係意欲包括兩種個別的鏡像異構物、及彼等之外消旋混合物或其他混合物。在本揭露內，出現在本文所述的任何結構的碳、氧、或氮原子的任何開放價表示氫原子的存在。當結構中存在掌性中心，但該中心沒有顯示具體的立體化學時，該結構涵蓋兩種鏡像

異構物，係分開或以混合物之形式。用於判定立體化學及分離立體異構物的方法在本技術領域中為習知。

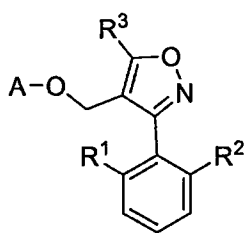
【0025】 本揭露係關於式 I 化合物，



根據本揭露， $R^1$  係 H、F、Cl、Br、或 I。在一些態樣中， $R^1$  係 H。在其它態樣中， $R^1$  係 F。在較佳態樣中， $R^1$  係 Cl。在其它態樣中， $R^1$  係 Br。在又其它態樣中， $R^1$  係 I。

【0026】 根據本揭露， $R^2$  係 F、Cl、Br、或 I。在一些態樣中， $R^2$  係 F。在較佳態樣中， $R^2$  係 Cl。在其它態樣中， $R^2$  係 Br。在又其它態樣中， $R^2$  係 I。

【0027】 在本揭露之較佳態樣中， $R^1$  及  $R^2$  係位在彼等所附接之苯環的 2 位及 6 位：

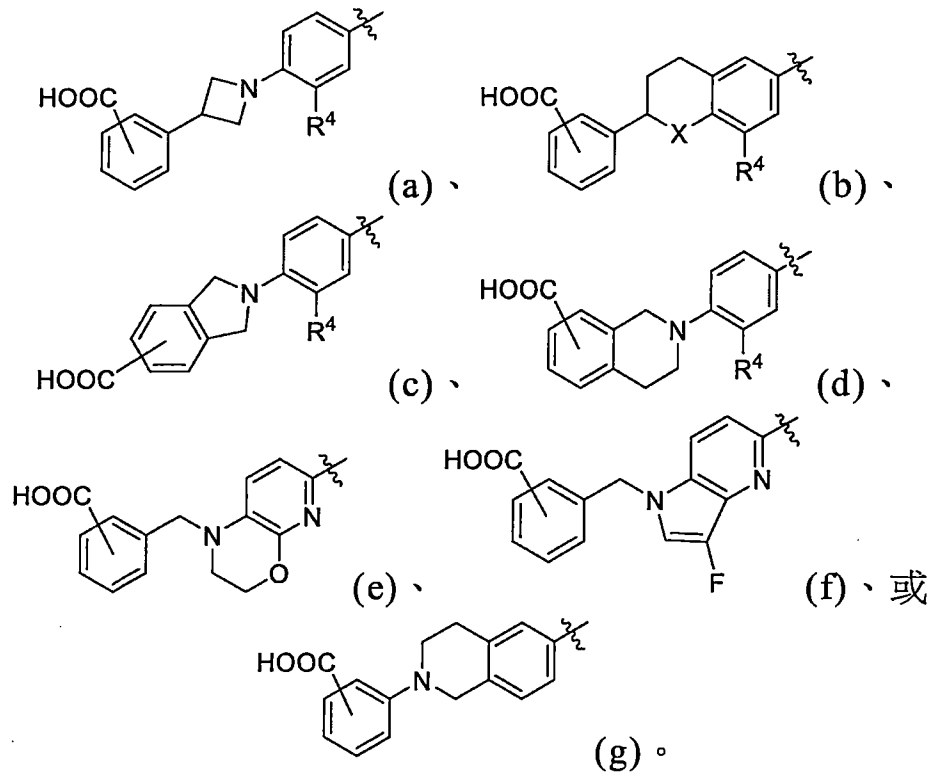


在本揭露之較佳實施例中， $R^1$  及  $R^2$  兩者皆係 Cl。

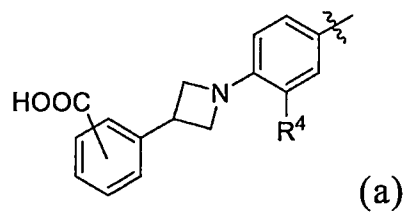
【0028】 根據本揭露， $R^3$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基。在一些態樣中， $R^3$  係  $C_{1-6}$  烷基，例如  $C_1$  烷基、 $C_2$  烷基、 $C_3$  烷基、 $C_4$  烷基、 $C_5$  烷基、或  $C_6$  烷基。在較佳態樣中， $R^3$  係  $C_{3-6}$  環烷基，例如  $C_3$  環烷

基、C<sub>4</sub>環烷基、C<sub>5</sub>環烷基、或 C<sub>6</sub>環烷基。在例示性實施例中，R<sub>3</sub>係環丙基。

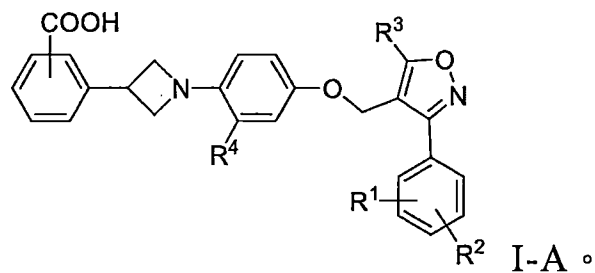
【0029】 根據本揭露，A 係



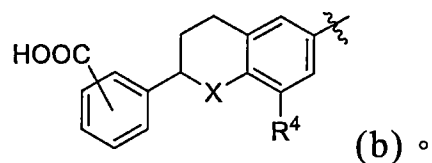
【0030】 在一些態樣中，A 係：



在採用(a)之較佳態樣中，式 I 化合物係式 I-A 化合物：

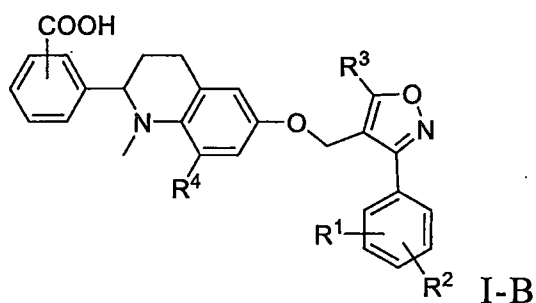


【0031】 在其它態樣中，A 係：

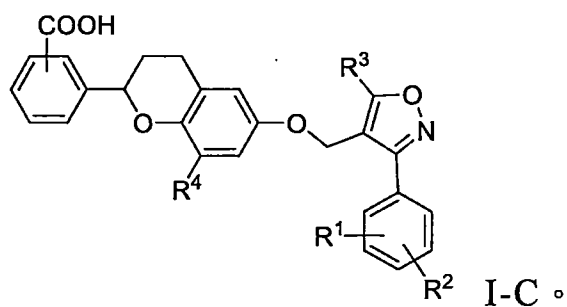


【0032】 在 A 係(b)之實施例中，X 係 O、-NH-、或-N(CH<sub>3</sub>)-。在一些態樣中，X 係 O。在其它態樣中，X 係-NH-。在又其它態樣中，X 係-NH(CH<sub>3</sub>)-。

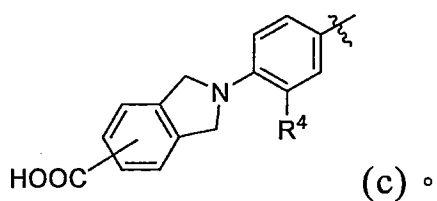
【0033】 在採用(b)之較佳態樣中，式 I 化合物係式 I-B 化合物：



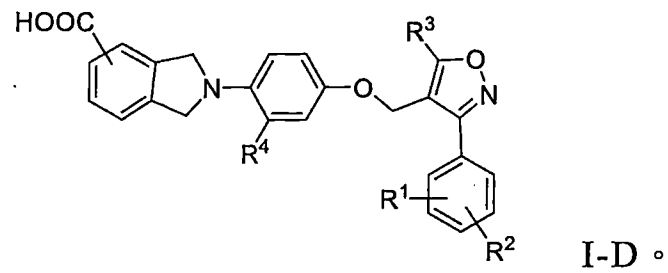
在採用(b)之其它較佳態樣中，式 I 化合物係式 I-C 化合物：



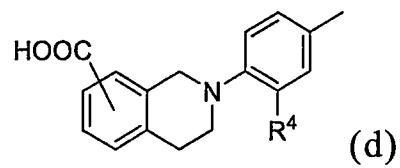
【0034】 在一些態樣中，A 係：



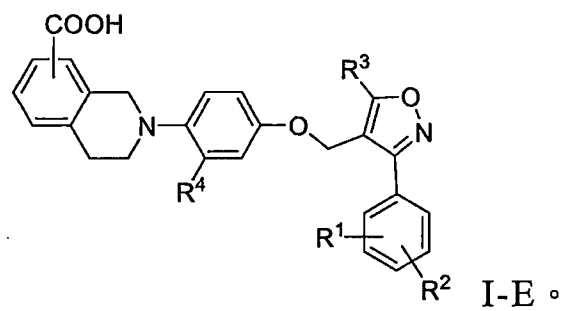
【0035】 在採用(c)之較佳態樣中，式 I 化合物係式 I-D 化合物：



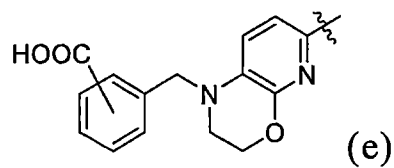
【0036】 在又其它態樣中，A 係：



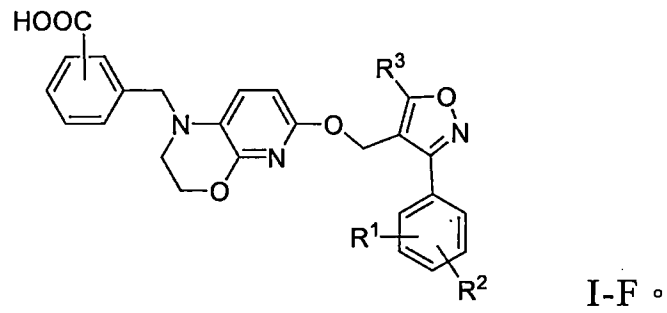
在採用(d)之較佳態樣中，式 I 化合物係式 I-E 化合物：



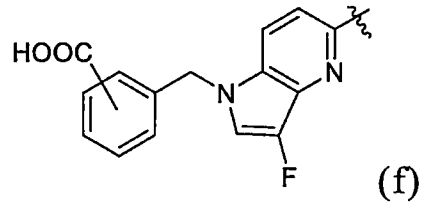
【0037】 在其它態樣中，A 係：



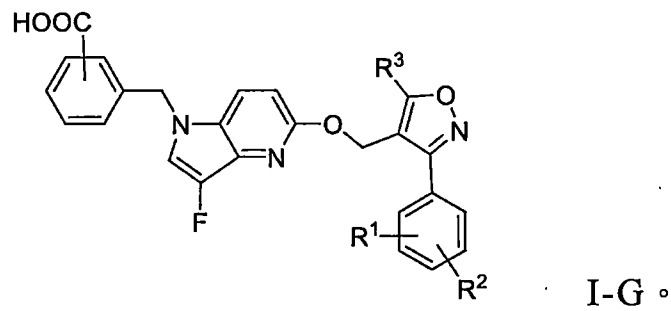
在採用(e)之較佳態樣中，式 I 化合物係式 I-F 化合物：



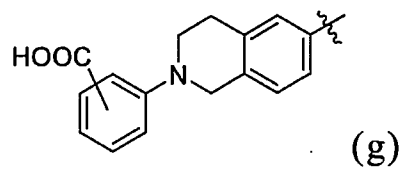
【0038】 在一些態樣中，A 係：



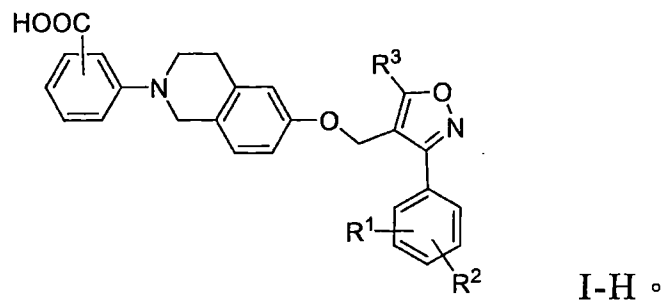
在採用(f)之較佳態樣中，式 I 化合物係式 I-G 化合物：



【0039】 在其它態樣中，A 係：



在採用(g)之較佳態樣中，式 I 化合物係式 I-H 化合物：



【0040】 根據本揭露， $R^4$  係 H、F、Cl、或 CN。在較佳態樣中， $R^4$  係 H。在其它態樣中， $R^4$  係 F。在又其它態樣中， $R^4$  係 Cl。在其它態樣中， $R^4$  係 CN。

【0041】 本揭露亦關於使用本文所述之化合物以治療經診斷有或患有藉由法尼酯 X 受體(FXR)所介導之疾病、病症、或病況的個體之方法。本揭露的化合物係 FXR 促效劑或 FXR 部分促效劑。所揭示之方法係藉由向個體投予足以調節 FXR 的量之本揭露的化合物來實現。

【0042】 在一些態樣中，本文所述之化合物適用於治療慢性膽汁鬱滯病況，例如原發性膽汁肝硬化(PBC)或原發性硬化性膽管炎(PSC)。Rizzo 等人於 *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2005, 5(3), 289-303；Zollner, *Mol. Pharm.* 2006, 3(3), 231-51；Cai 等人於 *Expert Opin. Ther. Targets* 2006, 10(3) 409-421。本文所述之化合物亦適用於治療進行性家族性膽汁鬱滯症(progressive familial cholestasis (PFIC))、酒精引起的肝硬化及相關的膽汁鬱滯、及肝纖維化。本揭露的化合物可用於治療肝脂肪變性及相關症候群，例如非酒精性脂肪肝炎(NASH)。本揭露的化合物可用於治療膽汁鬱滯及/或與肝硬化（酒精引起的肝硬化）或病毒性肝炎相關的纖維化作用。

【0043】 在其他態樣中，本文所述之化合物適用於膽結石之治療，例如預防膽固醇膽結石之形成或預防手術切除或碎石術後膽結石之再形成。Doggrell, S. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2006, 7(4), 344-348。

【0044】 在又其他態樣中，本文所述之化合物適用於減少血清三酸甘油酯及/或減少總血清膽固醇。Kast 等人於 *Mol. Endocrinol.* 2001, 15(10), 1720-1728；Urizar 等人於 *Science* 2002, 296 (5573), 1703-1706；Lambert 等人於 *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 2563-2570；Watanabe 等人於 *J. Clin. Invest.* 2004, 113(10), 1408-1418；Figge 等人於 *J. Biol. Chem.* 2004, 279(4), 2790-2799；Bilz 等人於 *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006, 290(4), E716-22。也就是說，本文所述之化合物可用於降低總膽固醇量、降低 LDL 膽固醇量、降低 VLDL 膽固醇量、提高 HDL 膽固醇量、及/或降低三酸甘油酯量。本文所述之化合物亦可用於治療異常血脂症。

【0045】 本揭露的化合物可用於治療脂質及脂蛋白病症，例如高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症、及動脈粥狀硬化(atherosclerosis)。Hanniman 等人於 *J. Lipid Res.* 2005, 46(12), 2595-2604。在一些態樣中，本揭露的化合物可用於治療心血管病症，例如急性心肌梗塞、急性中風、或血栓。

【0046】 在其他態樣中，本文所述之化合物適用於改善胰島素敏感性及葡萄糖耐受性。本文所述之化合物亦適用於治療代謝病症，例如第 II 型糖尿病及糖尿病併發症（例如糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、外周動脈閉塞性疾病）。Stayrook 等人於 *Endocrinology* 2005, 146(3), 984-91；Zhang 等人於 *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA 2006, 103(4), 1006-1011 ; Cariou 等人於 J. Biol. Chem. 2006, 281, 11039-11049 ; Ma et al., J. Clin. Invest. 2006.116(4).1102-1109 ; Duran-Sandoval 等人於 Biochimie 2005, 87(1), 93-98 , Holt 等人於 Genes Dev. 2003, 17(13), 1581-1591 。本文所述之化合物可適用於治療肥胖。

**【0047】** 本揭露的化合物適用於治療癌症，例如乳癌、大腸癌、或前列腺癌。Niesor 等人於 Curr. Pharm. Des. 2001, 7(4), 231-59 ; Silva, J. Lipid Res. 2006, 47(4), 724-733 ; De Gottardi 等人於 Dig. Dis. Sci. 2004, 49(6), 982-989 。

**【0048】** 在又其他態樣中，本文所述之化合物適用於治療與膳食脂肪及脂溶性膳食維生素（例如維生素 D）之減少攝取相關的腸胃病況，其可藉由增加腸的膽酸及磷脂質量而克服。

**【0049】** 在其他態樣中，本揭露的化合物適用於治療炎症性腸病，諸如，例如克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎。Inagaki 等人於 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006, 103(10), 3920-3905 。

**【0050】** 在其他態樣中，本揭露的化合物適用於治療 B 型肝炎病毒(HBV)。參見例如 WO 2015/036442 。

**【0051】** 在根據本揭露之治療方法中，向患有或經診斷有該疾病、病症、或病況之個體投予有效量的根據本揭露之藥劑。「有效量(effective amount)」係指一量或劑量，其足以在需要該指定疾病、病症、或病況的治療之患者身上一般性地得到所欲之治療效益。本揭露之化合物的有效量或劑量可藉由常規方法（例如模型實驗、劑量遞增研究、或臨床試驗），以及藉由考量常規因素（例如投予或藥物遞送

的模式或途徑、化合物藥物動力學、疾病、病症、或病況的嚴重程度和病程、個體先前或進行中的療法、個體的健康狀況和對藥物的反應、以及主治醫師的判斷) 來確認。劑量實例係介於每天每公斤個體體重自約 0.001 至約 200 mg 化合物之範圍內，較佳地為約 0.05 至 100 mg/kg/天，或約 1 至 35 mg/kg/天；為單次劑量單位或分次劑量單位(例如 BID、TID、QID)。對於 70 公斤的人來說，合適劑量之例示範圍係自約 0.05 至約 7 g/天，或約 0.2 至約 2.5 g/天。

**【0052】** 此外，本揭露之化合物可與額外的活性成分組合使用以治療上述病況。其他活性成分可與本揭露之化合物分開共投，或將該藥劑包括在根據本揭露之醫藥組成物之中。在例示性實施例中，額外的活性成分是那些已知或被發現在治療本文所述的任何疾病或病症有效的。該組合可用於增加療效(例如，藉由於該組合中包括增強根據本揭露之活性劑之效力或有效性之化合物)、減低一或多種副作用、或減低根據本揭露之活性劑之所需劑量。

**【0053】** 本揭露之化合物係單獨使用或與一或多種其他活性成分組合使用，以配製本揭露之醫藥組成物。本揭露之醫藥組成物包含：  
(a)有效量之至少一種根據本揭露的化合物；及(b)醫藥上可接受的賦形劑。

**【0054】** 含有一或多個劑量單位的活性劑之醫藥組成物的遞送形式可使用所屬技術領域中具有通常知識者習知或可得之合適的醫藥賦形劑及化合技術來製備。在本發明之方法中，組成物可藉由合適遞送途徑投予，例如經口、非經腸、直腸、局部、或經眼途徑、或藉由吸入。

【0055】 製劑之形式可為錠劑、膠囊、囊劑(sachet)、糖衣錠(dragee)、粉劑、粒劑、口含錠(lozenge)、重構用粉劑、液體製劑、或栓劑。較佳的是，組成物係配製用於靜脈內輸液、局部投予、或口服投予。

【0056】 針對口服投予，本揭露之化合物可以錠劑或膠囊之形式提供，或以溶液、乳液、或懸浮液之形式提供。為製備口服組成物，化合物可經配製以得到例如每天約 0.05 至約 100 mg/kg、或每天約 0.05 至約 35 mg/kg、或每天約 0.1 至約 10 mg/kg 的劑量。例如，每天約 5 mg 至 5 g 的每日總劑量可藉由每天投藥一次、兩次、三次、或四次來完成。

【0057】 口服錠劑可包括與醫藥上可接受的賦形劑（例如惰性稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑、及保存劑）混合之根據本揭露之化合物。合適的惰性填料包括碳酸鈉、碳酸鈣、磷酸鈉、磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨糖醇、及類似物。例示性液體口服賦形劑包括乙醇、甘油、水、及類似物。澱粉、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、羥乙酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)、微晶纖維素、及藻酸係合適的崩解劑。黏合劑可包括澱粉及明膠。潤滑劑（若存在的話）可為硬脂酸鎂、硬脂酸、或滑石。若有需要，錠劑可經例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之材料塗佈以延遲在胃腸道的吸收，或可經腸溶衣塗佈。

【0058】 用於口服投予之膠囊包括硬明膠膠囊及軟明膠膠囊。為製備硬明膠膠囊，本揭露之化合物可與固體、半固體、或液體稀釋劑混合。軟明膠膠囊可藉由將本揭露之化合物與水、油（例如花生油或

橄欖油)、液體石蠟、短鏈脂肪酸之單甘油酯與雙甘油酯之混合物、聚乙二醇 400、或丙二醇混合來製備。

**【0059】** 用於口服投予之液體可為懸浮液、溶液、乳液、或糖漿之形式，或可經凍乾或呈現為使用前用於以水或其他合適媒劑重構之乾燥產物。該等液體組成物可能可選地含有：醫藥上可接受的賦形劑，例如懸浮劑（例如山梨糖醇、甲基纖維素、藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠、及類似物）；非水性媒劑，例如油（例如杏仁油、或分餾椰子油）、丙二醇、乙醇、或水；防腐劑（例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、或山梨酸）；潤溼劑，例如卵磷脂；以及（若需要的話）調味劑、或著色劑。

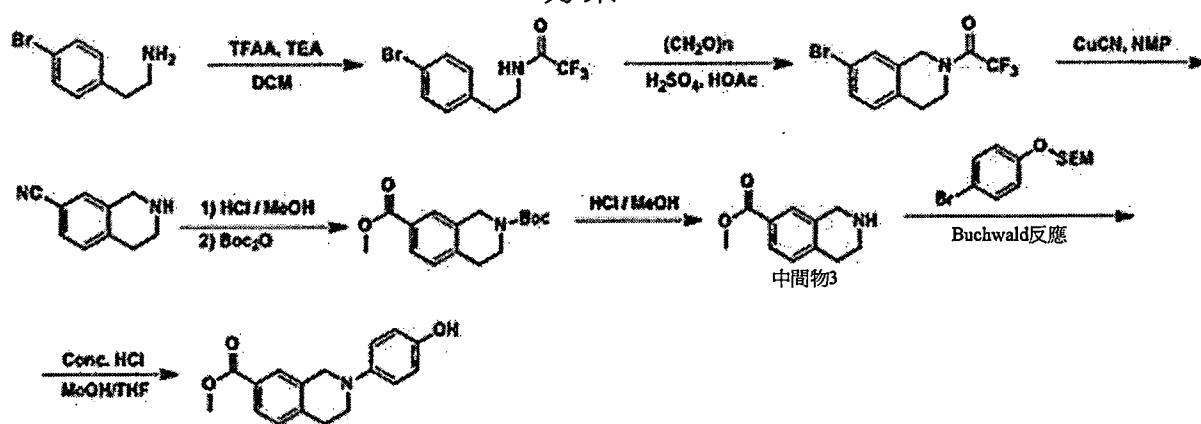
**【0060】** 本揭露之活性劑亦可由非口服途徑投予。例如，組成物可經配製為用於直腸投予之栓劑。針對非經腸用途（包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、或皮下途徑），本揭露之化合物可被提供於經緩衝至適當 pH 值及等滲性的無菌水性溶液或懸浮液中，或被提供於非經腸可接受的油中。合適水性媒劑包括林格氏液及等滲氯化鈉。該等形式將呈現為單位劑量形式（例如安瓿或一次性注射裝置）、多劑量形式（例如可自其中抽取適當劑量之小瓶）、或可用來製備注射用配方之固體形式或預濃縮形式。化合物之例示性輸注劑量範圍可為約 1 至 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分鐘}$ ，並在數分鐘至數天之期間內與醫藥載劑混合。

**【0061】** 針對局部投予，化合物可與醫藥載劑混合為約 0.1% 至約 10% 之藥物對媒劑的濃度。另一投予本揭露之化合物之模式可利用貼片配方來達成經皮遞送。

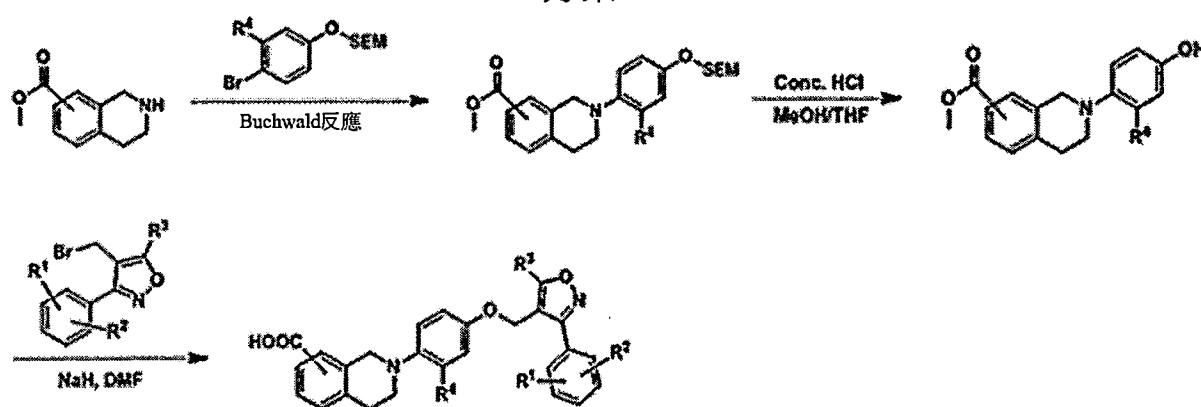
**【0062】** 或者在本揭露之方法中，本揭露之化合物可經由鼻腔或口腔途徑藉由吸入投予，例如在亦含有合適載劑的噴霧配方中。

【0063】 現在將參照以下一般性製備的說明性合成方案和隨後的具體實例來描述可用於本揭露之方法的例示性化合物。該領域之熟習技藝者將能夠瞭解，為獲得本文之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得透過反應方案將會帶有最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護下）以產生所欲產物。或者，在最終所欲取代基的位置可能需要或希望採用合適基團，該合適基團可在整個反應方案中攜帶，並在適當時經所欲取代基取代。除非另有指明，該變量係參考如上述式(I)之定義。反應可在介於熔點及溶劑之回流溫度間進行，較佳係介於 0°C 至溶劑之回流溫度間。可採用習知加熱法或微波加熱來使反應加熱。反應亦可在高於溶劑之正常回流溫度下於密封的壓力容器內進行。

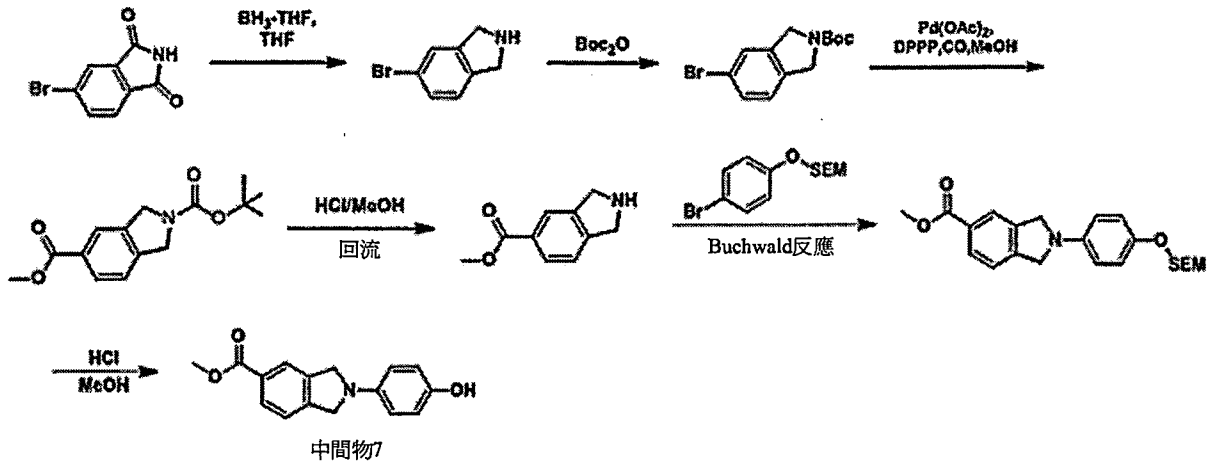
## 方案 1.1



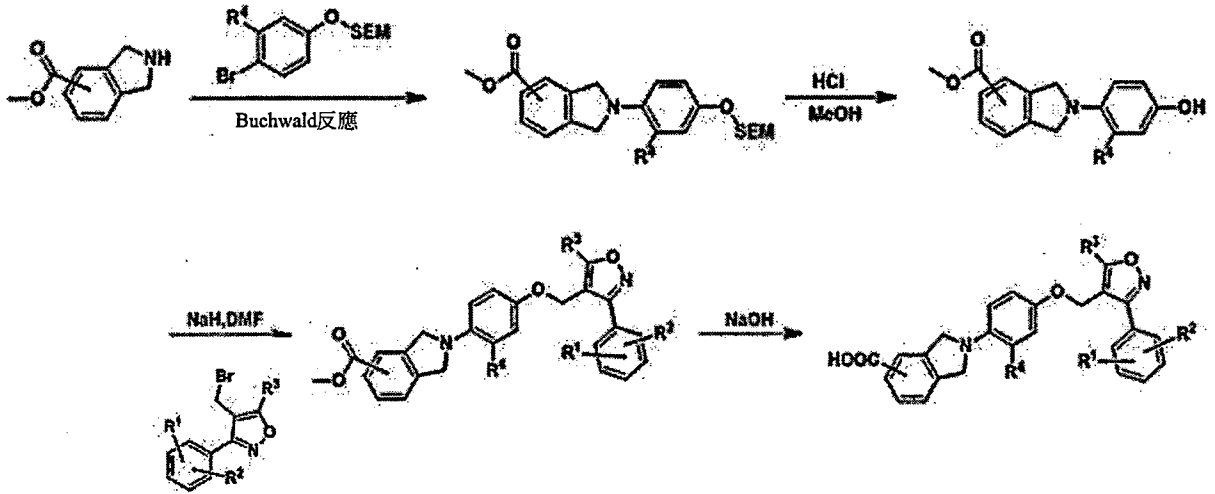
## 方案 1.2



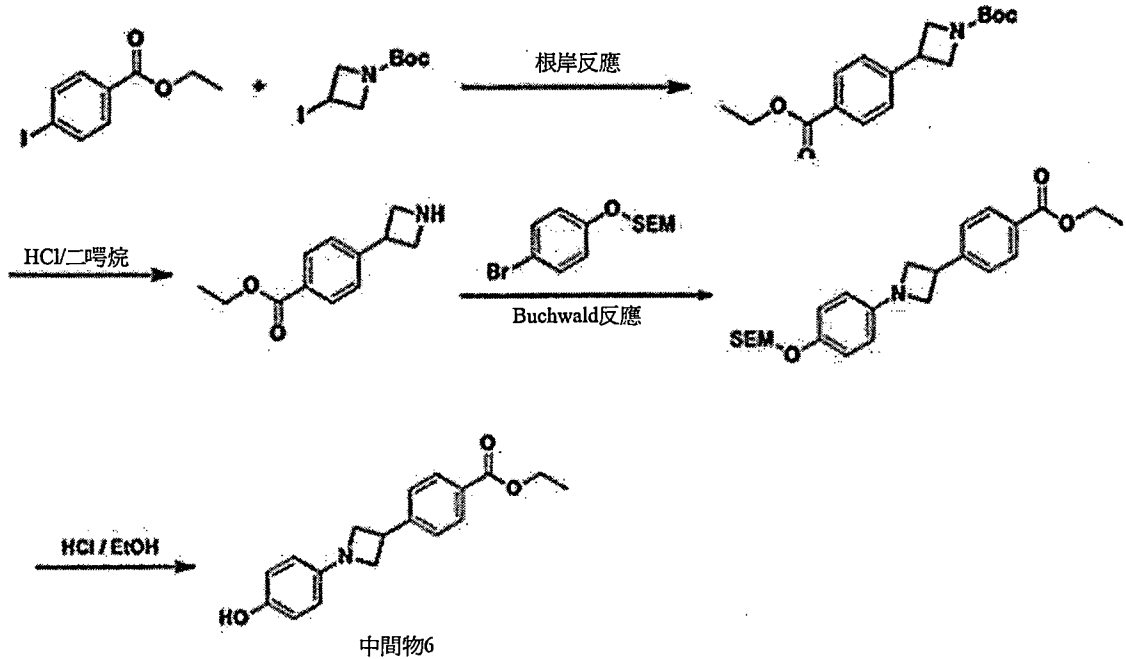
方案 2



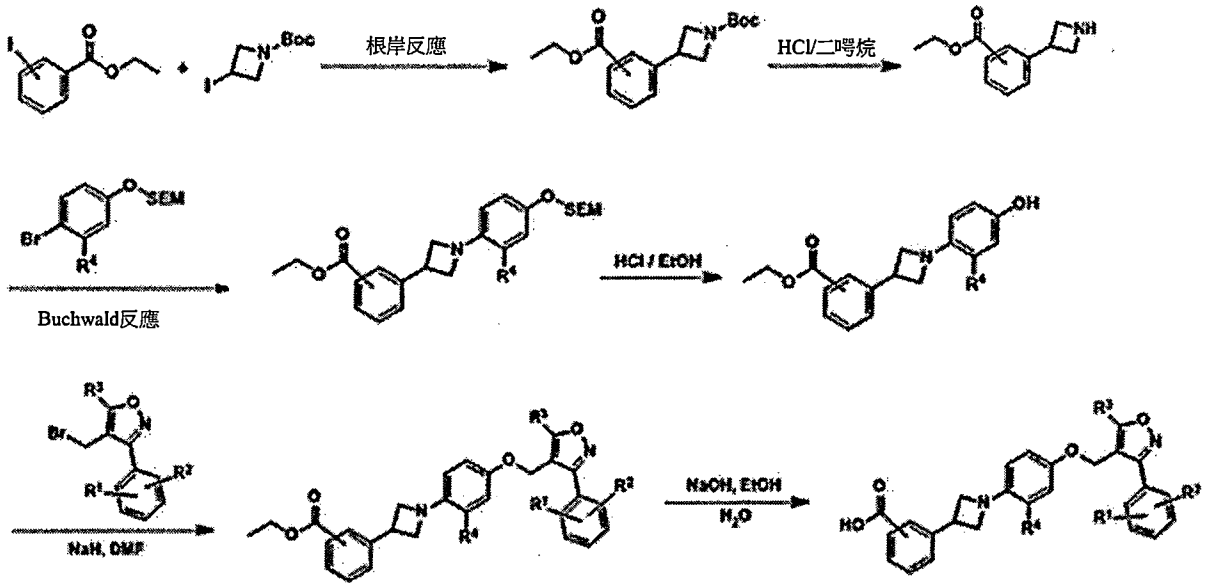
方案 2.2



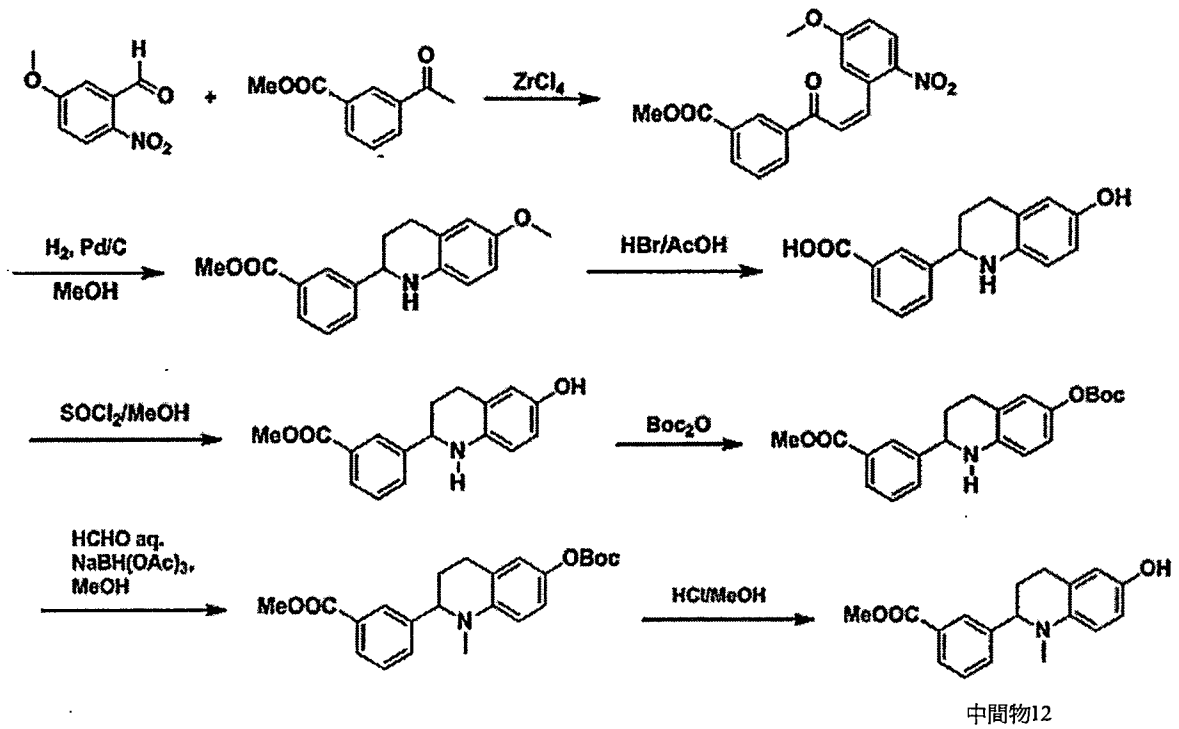
方案 3.1



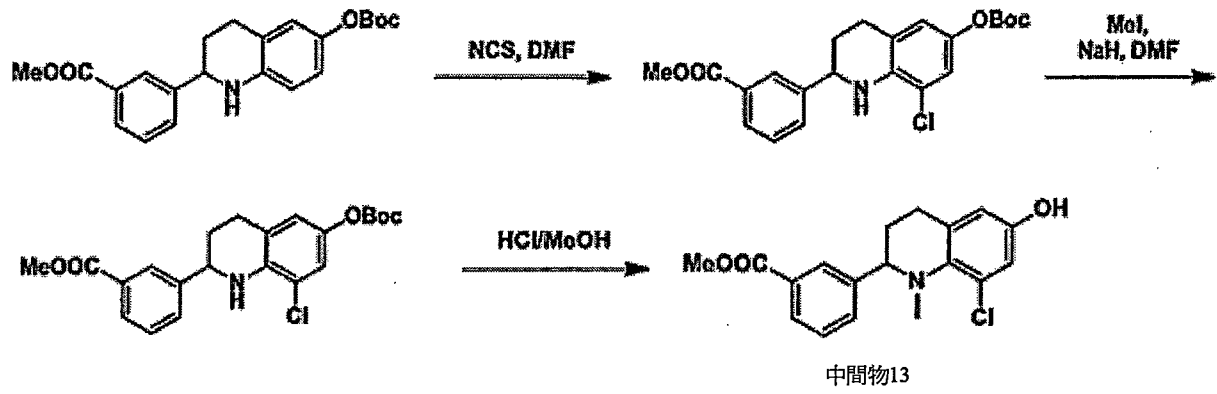
## 方案 3.2



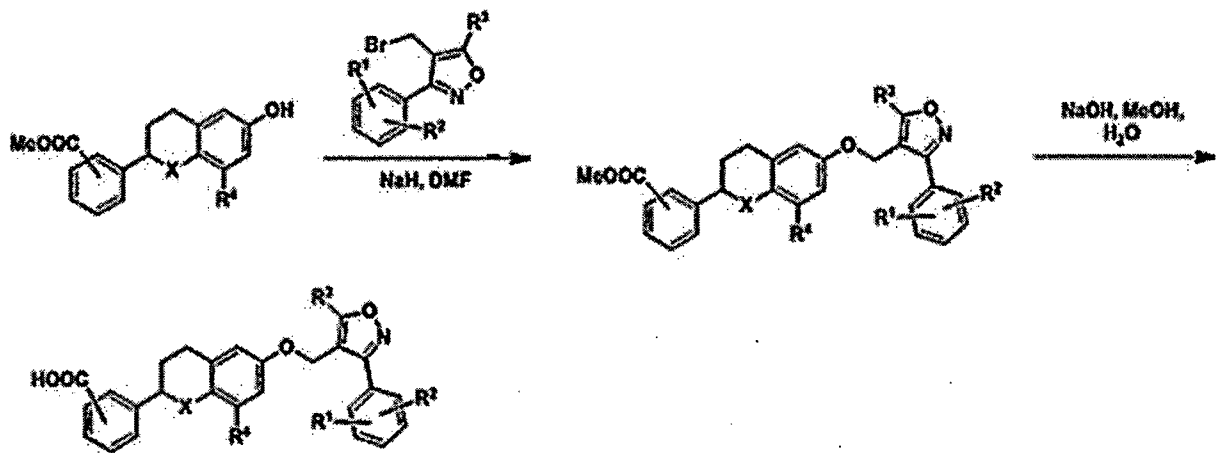
## 方案 4.1



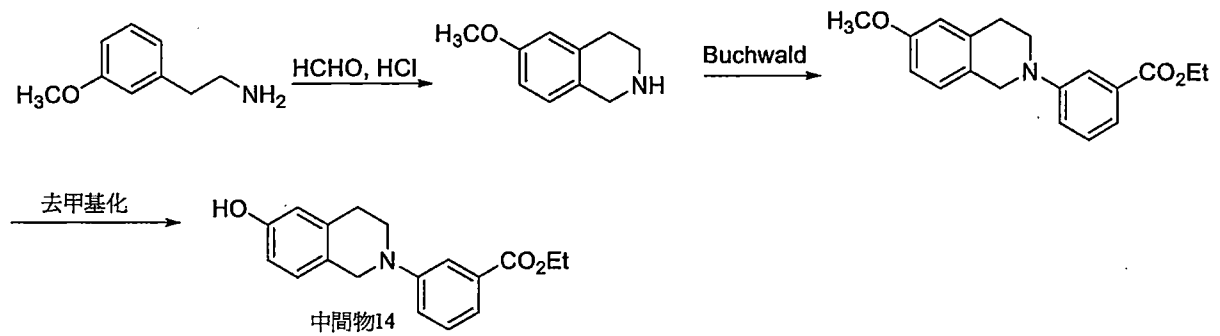
## 方案 4.2



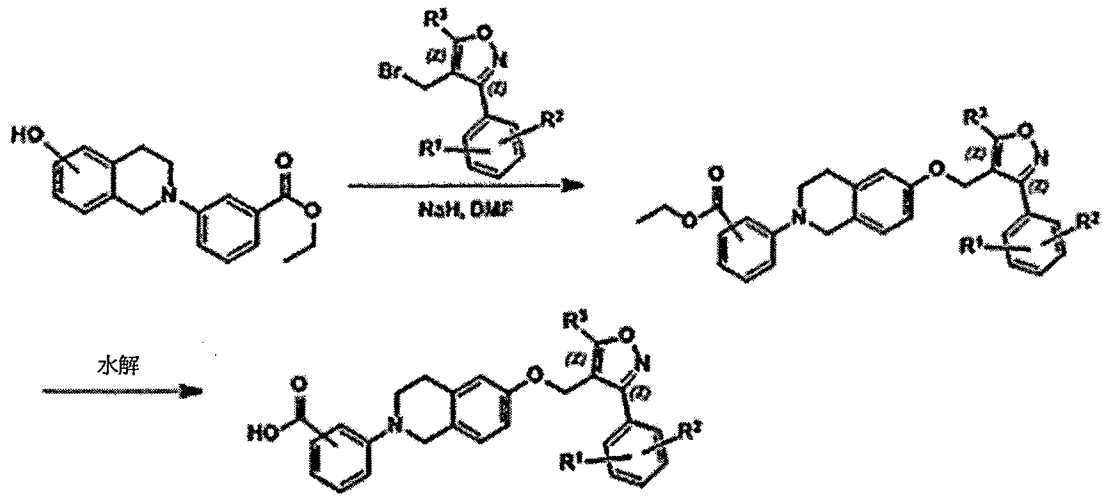
## 方案 4.2



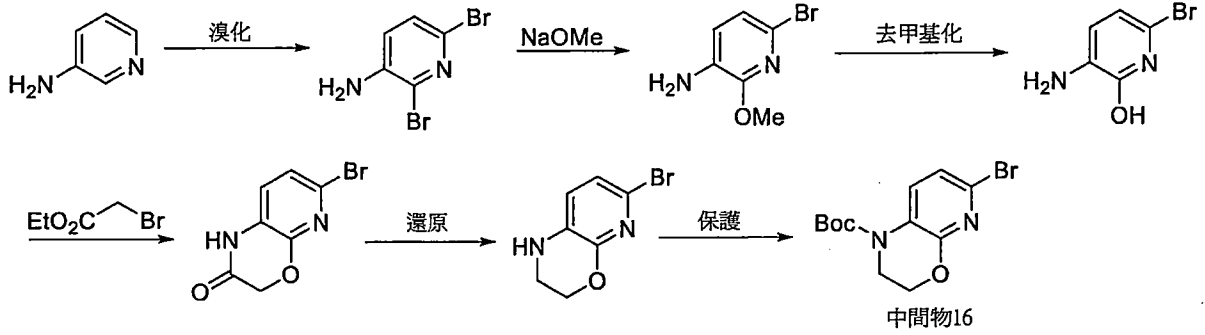
## 方案 5.1



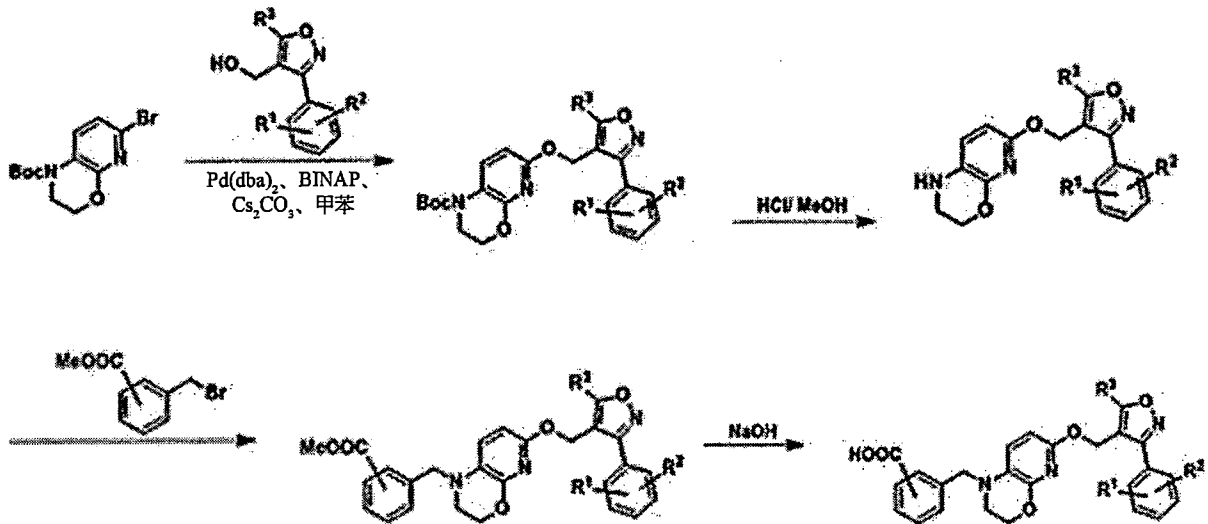
方案 5.2



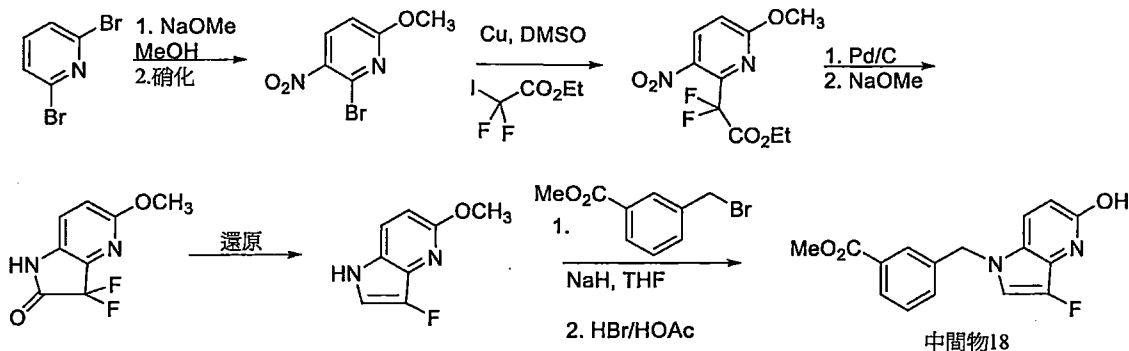
方案 6.1



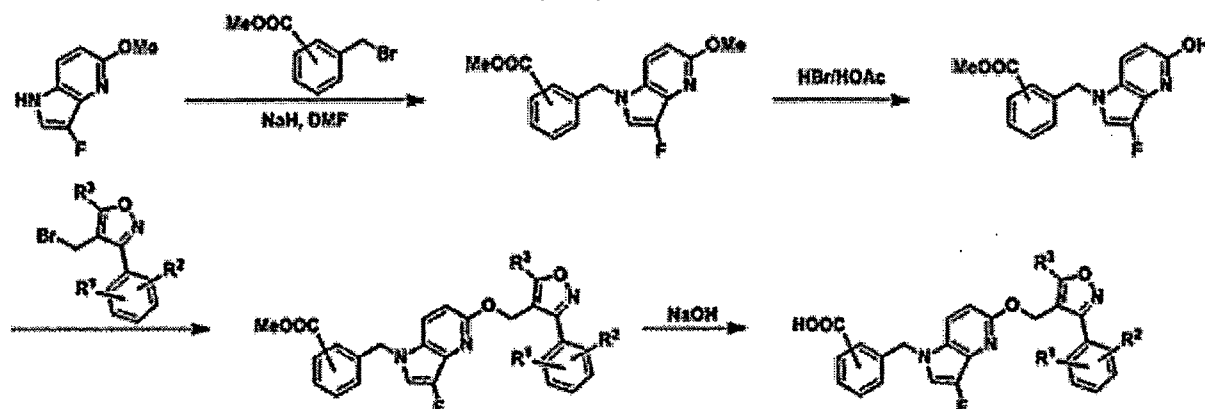
方案 6.2



## 方案 7.1

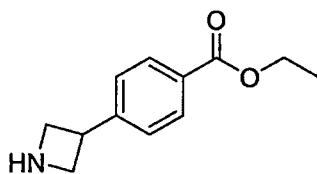


## 方案 7.2



## 實例

中間物 1：4-(氮唑-3-基)苯甲酸乙酯。

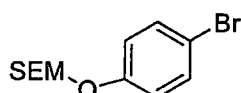


【0064】 步驟 1：3-(4-(乙氧羰基)苯基)氮唑-1-羧酸三級丁酯。  
標題化合物係使用根岸(Negishi)反應來製備，該反應係如所屬技術領域中已知的且如美國專利申請案公開第 20140235614 號 (2014 年 8 月 21 日) 中所述。

【0065】 步驟 2：4-(氮唑-3-基)苯甲酸乙酯。在 3-(4-(乙氧羰基)苯基)氮唑-1-羧酸三級丁酯(1.53 g, 4.92 mmol)於 THF (20.00 mL)中之

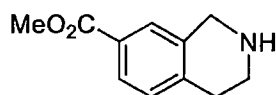
溶液中逐滴加入 HCl / 二噁烷(dioxane) (4.0 M, 30.00 mL)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。TLC (PE / EA = 3 / 1) 顯示反應已完成。將反應混合物濃縮以供呈紅色油液之標題化合物 (802 mg, 粗品)，其未經進一步純化即用於下一個步驟。+ESI-MS: m/z 205.9 [M + H]<sup>+</sup>

中間物 2：(2-((4-溴苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷。



【0066】 標題化合物係如 *Tetrahedron Letters*, 42(9), 1611-1613; 2001 中所述製備。

中間物 3：1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸甲酯。

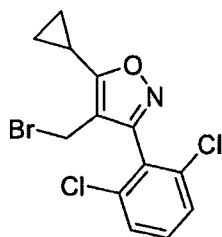


【0067】 步驟 1：1-(7-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮。標題化合物係以如美國專利申請案公開第 20080081803 號 (2008 年 4 月 03 日) 中所述之方式製備並且製備自 2-(4-溴苯基)乙-1-胺。

【0068】 步驟 2：1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲腈。標題化合物係以如 PCT 國際專利申請案第 9850364 號 (1998 年 11 月 12 日) 中所述之方式製備並且製備自 1-(7-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮。

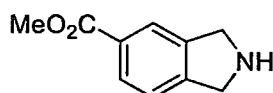
【0069】 步驟 3：1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸甲酯。標題化合物係以如 *PCT* 國際專利申請案第 2006117549 號（2006 年 11 月 09 日）中所述之方式製備並且製備自 1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲腈。

中間物 4：4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(4-(bromomethyl)-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazole)。



【0070】 標題化合物可如所屬技術領域中已知者製備並參考 *PCT* 國際專利申請案第 2009012125 號（2009 年 1 月 22 日）。

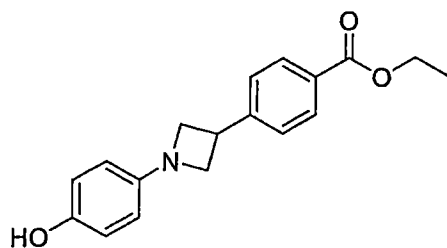
中間物 5：異吲哚啉-5-羧酸甲酯。



【0071】 步驟 1：5-溴異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯。標題化合物可製備自異吲哚啉-1,3-二酮並如 *PCT* 國際專利申請案第 2014089324 號（2014 年 6 月 12 日）中所述製備。

【0072】 步驟 2：異吲哚啉-5-羧酸甲酯。標題化合物可製備自 5-溴異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯，如 *PCT* 國際專利申請案第 2005095403 號（2005 年 10 月 13 日）中所述。

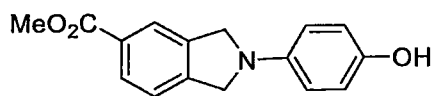
中間物 6：4-(1-(4-羥苯基)氮坦-3-基)苯甲酸乙酯。



**【0073】** 步驟 1：4-(1-(4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)氮坦-3-基)苯甲酸乙酯。於氮氣中在 4-(氮坦-3-基)苯甲酸乙酯（中間物 1，802 mg，3.87 mmol，1.0 *eq*）及(2-((4-溴苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷（中間物 2，1.54 g，5.07 mmol，1.30 *eq*）於甲苯(30.00 mL)中之溶液中加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.54 g, 7.80 mmol, 2.00 *eq*)、Pd(dba)<sub>2</sub> (448 mg, 0.78 mmol, 0.20 *eq*)及 X-phos (558 mg, 1.17 mmol, 0.30 *eq*)。將混合物除氣然後用氮氣再充填三次。將反應物在 110°C 下攪拌 10 小時。TLC (PE / EA = 3 / 1)顯示反應已完成。將反應混合物濃縮至乾。藉由矽膠將殘餘物純化（使用在 PE 中之 2~10% EA 作為洗提液），以給出呈黃色油液之標題化合物（1.1 g，66%產率）。+ESI-MS: m/z 428.2 [M + H]<sup>+</sup>。

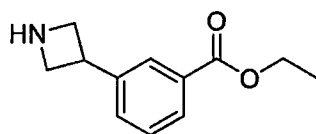
**【0074】** 步驟 2：4-(1-(4-羥苯基)氮坦-3-基)苯甲酸乙酯。在 4-(1-(4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)氮坦-3-基)苯甲酸乙酯(1.1 g, 2.58 mmol, 1.0 *eq*)於 EtOH (40.00 mL)中之溶液中加入 HCl (1.0 M, 20.6 mL, 8.0 *eq*)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。TLC (PE / EA = 3 / 1)顯示起始材料已完全消耗。將反應混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(100 mL)淬熄然後用 EA (100 mL X 3)萃取。將合併之有機層以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥然後濃縮至乾。藉由矽膠將殘餘物純化（PE:EA=15:1 至 5:1）以給出呈黃色油液之標題化合物（682 mg，89%產率）。

中間物 7：2-(4-羥苯基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯。



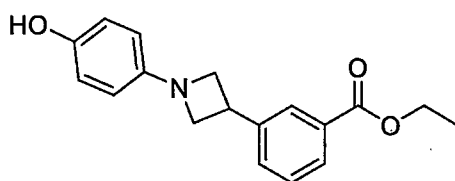
【0075】 標題化合物係以類似於中間物 6、步驟 1 至 2 之方式，在步驟 1 中使用異吲哚啉-5-羧酸甲酯（中間物 5）來製備。

中間物 8：3-(氮坦-3-基)苯甲酸乙酯。



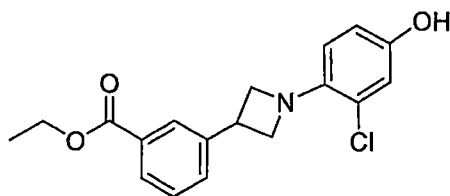
【0076】 標題化合物係以類似於中間物 1 之方式，在步驟 1 中使用 3-碘苯甲酸乙酯來製備。

中間物 9：3-(1-(4-羥苯基)氮坦-3-基)苯甲酸乙酯。



【0077】 標題化合物係以類似於中間物 6、步驟 1 至 2 之方式，在步驟 1 中使用 3-(氮坦-3-基)苯甲酸乙酯（中間物 8）來製備。

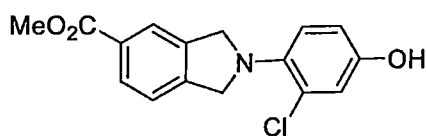
中間物 10：3-(1-(2-氯-4-羥苯基)氮坦-3-基)苯甲酸乙酯。



【0078】 步驟 1：(2-((4-溴-3-氯苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷。標題化合物係以如 *Tetrahedron Letters*, 42(9), 1611-1613; 2001 中所述之方式製備。

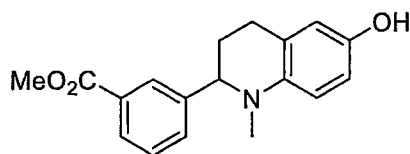
【0079】 步驟 2：3-(1-(2-氯-4-羥苯基)氮唑-3-基)苯甲酸乙酯。標題化合物係以類似於中間物 6、步驟 1 至 2 之方式，在步驟 1 中使用 3-(氮唑-3-基)苯甲酸乙酯（中間物 8）及(2-((4-溴-3-氯苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷來製備。

中間物 11：2-(2-氯-4-羥苯基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯。



【0080】 標題化合物係以類似於中間物 6、步驟 1 至 2 之方式，在步驟 1 中使用異吲哚啉-5-羧酸甲酯（中間物 5）及(2-((4-溴-3-氯苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷來製備。

中間物 12：3-(6-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。



【0081】 步驟 1：(Z)-3-(3-(5-甲氧基-2-硝苯基)丙烯醯基)苯甲酸甲酯。在 5-甲氧基-2-硝苯甲醛（參見例如，PCT 國際專利申請案第 2012109108 號，2012 年 8 月 16 日；PCT 國際專利申請案第 2004094420 號，2004 年 11 月 04 日）(3.26 g, 18.0 mmol)及 3-乙醯苯甲酸甲酯（參見例如，Asian Journal of Chemistry, 19(7), 5093-5097; 2007；PCT 國際專利申請案第 2006067445 號，2006 年 6 月 29 日）(3.21 g, 18.0 mmol)於 DCM (70 mL)中之溶液中在室溫下一次性加入  $ZrCl_4$  (1.68 g, 7.2 mmol)。接著將所得混合物在 40°C 下攪拌 17 小時。LC-MS 顯示反應物 5-甲氧基-2-硝苯甲醛已完全消耗。將反應混合物過濾，然後將濾液濃縮至乾。藉由管柱層析術在矽膠上將殘餘物純化（使用在 PE 中之 5~50% EA 作為洗提液），以給出呈黃色固體之標題化合物(5.10 g, 83%)。+ESI-MS: m/z 342.1 [M +H]<sup>+</sup>

【0082】 步驟 2：3-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。於氫氣中在(Z)-3-(3-(5-甲氧基-2-硝苯基)丙烯醯基)苯甲酸甲酯 (1.0 g, 2.9 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中加入 Pd/C (10 mg)。於真空中將懸浮液除氣然後用氫氣吹掃三次。於氫氣(15 psi)中在 20°C 下，將混合物攪拌 17 小時。LC-MS 顯示(Z)-3-(3-(5-甲氧基-2-硝苯基)丙烯醯基)苯甲酸甲酯已完全消耗且觀察到一個具有所欲 MS 之主峰。將反應混合物過濾，然後將濾液濃縮至乾。藉由管柱層析術在矽膠上將殘餘物純化（使用在 PE 中之 10% EA），以給出呈無色油液之標題化合物(608 mg, 69.8%)。+ESI-MS: m/z 297.9 [M +H]<sup>+</sup>

【0083】 步驟 3：3-(6-羥基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸。將 3-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯(1.5 g, 5.04 mmol)於 HBr/AcOH (50 mL, 40%w)中之溶液在 100°C 下攪拌 12 小時。LCMS

指出反應物 3-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯已完全消耗。將反應混合物在 EA (50 mL)及鹽水(50 mL)之間分配。將有機相以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後在減壓下濃縮。獲得呈白色固體之標題化合物(1.3 g, 95.8%)，其未經進一步純化即用在下一個步驟中。

+ESI-MS: m/z 269.9 [M +H]<sup>+</sup>

【0084】 步驟 4：3-(6-羥基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。在 3-(6-羥基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸(1.3 g, 4.8 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中加入 SOCl<sub>2</sub> (3.4 g, 28.8 mmol)。將混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。LC-MS 顯示 3-(6-羥基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸已完全消耗且觀察到一個具有所欲 MS 之主峰。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。粗品標題化合物 (1.37 g, 粗品) 未經進一步純化即用在下一個步驟中。

+ESI-MS: m/z 283.9 [M +H]<sup>+</sup>

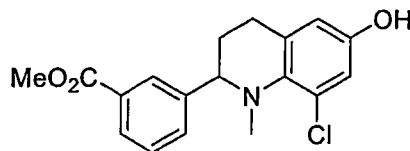
【0085】 步驟 5：3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。在 3-(6-羥基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯(1.35 g, 4.76 mmol)及 Et<sub>3</sub>N (1.45 g, 14.3 mmol)於 DCM (5.0 mL)中之溶液中加入 Boc<sub>2</sub>O (3.12 g, 14.3 mmol)。將所得混合物在 20°C 下攪拌 1 小時。TLC (PE / EA = 1 / 1)顯示反應物 3-(6-羥基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯已完全消耗。將反應混合物過濾然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析術在矽膠上將殘餘物純化 (使用在 PE 中之 5~15% EA)，以給出呈白色固體之標題化合物(1.7 g, 93.1%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.56 - 6.48 (m, 1H), 4.49 (dd, J=3.1, 9.3 Hz, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 2.93

(ddd,  $J=5.3, 10.7, 16.2$  Hz, 1H), 2.72 (td,  $J=4.7, 16.5$  Hz, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)。

**【0086】** 步驟 6：3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。在 3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯(0.5 g, 1.3 mmol)及 HCHO (0.9 mL)於 MeOH (10 mL)中之溶液中加入一滴乙酸。將反應混合物攪拌 5 分鐘，接著將  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (246 mg, 3.9 mmol)一次性加入。將所得混合物在 25°C 下攪拌 24 小時。LC-MS 顯示反應已完成。將反應混合物用水 (20 mL)淬熄，然後用 EA (20 mL  $\times$  3)萃取。將合併之有機相用鹽水 (20 mL)洗滌、以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥然後濃縮至乾。獲得呈無色油液之粗品標題化合物 (470 mg, 粗品)。+ESI-MS:  $m/z$  398.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$

**【0087】** 步驟 7：3-(6-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。在 3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯(470 mg, 1.18 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中加入 HCl/MeOH (4 M, 1.5 mL)。將混合物在 20°C 下攪拌 3 小時。LC-MS 顯示 3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯已完全消耗且偵測到一個具有所欲 MS 之主峰。將反應混合物在減壓下濃縮以給出棕色固體。將棕色固體用 EA/PE=5/1 (30 mL)洗滌以給出白色固體。獲得呈白色固體之標題化合物(284 mg, 81.3%)。+ESI-MS:  $m/z$  297.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$

中間物 13：3-(8-氯-6-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。



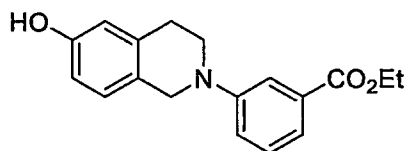
**【0088】** 步驟 1：3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-8-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。在 3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯（中間物 12，來自步驟 5 之產物，466 mmol，1.22 mmol）於無水 DMF (3 mL)之溶液中一次性加入 NCS (162.28 mg, 1.22 mmol)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 1 小時。TLC (PE / EA = 4 / 1)顯示反應已完成。將反應混合物在 EA(30 mL)及水 (30 mL)之間分配。將有機相分離，然後將水相用 EA (10 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌、以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後在減壓下濃縮。獲得呈白色固體之粗品標題化合物 (505 mg，粗品)。+ESI-MS: m/z 440.0 [M +Na]<sup>+</sup>

**【0089】** 步驟 2：3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯。在 3-(6-((三級丁氧基羰基)氧基)-8-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯(505 mg, 1.21 mmol)及 MeI (0.3 mL, 4.84 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中一次性加入氫化鈉(49 mg, 1.21 mmol)。將所得混合物在 20°C 下攪拌 16 小時。HPLC/LCMS 顯示偵測到 19%之所欲化合物。將反應混合物用水(50 mL)稀釋，然後用 EA (30 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL × 1)洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後在低壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (FA 條件) 將殘餘物純化。獲得呈無色油液之標題化合物(52 mg, 9.95%)。

【0090】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 8.01$  (s, 1H), 7.89 - 1.87 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.57 - 7.55 (d,  $J=7.6$  Hz 1H), 7.06 - 7.05 (d,  $J=2.4$  Hz 1H), 6.71 - 6.70 (d,  $J=2.4$  Hz 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.80 - 2.77 (m, 1 H), 2.55 - 2.51 (m, 1 H), 2.29 - 2.26 (m, 1 H), 1.91 - 1.88 (m, 1 H), 1.52 (s, 9H)。

【0091】 步驟 3：3-(8-氯-6-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基) 苯甲酸甲酯。標題化合物係以類似於中間物 1、步驟 2 之方式製備。

中間物 14：3-(6-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基) 苯甲酸乙酯。



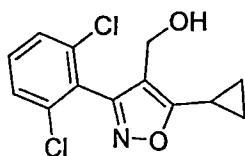
【0092】 步驟 1：6-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉。標題化合物可如所屬技術領域中已知者且如 *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(8), 3414-3418; 2013 中所述製備。

【0093】 步驟 2：3-(6-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基) 苯甲酸乙酯。將 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.0 g, 6.13 mmol)、3-碘苯甲酸乙酯(2.03 g, 7.35 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (352 mg, 0.61 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.98 g, 24.5 mmol) 及 X-phos (584 mg, 1.23 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之混合物除氣然後用氮氣吹掃三次。將所得混合物在  $100^\circ\text{C}$  下於氮氣中攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並用  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) 稀釋，然後用 EA (20 mL  $\times$  2) 萃取。將合併之有機層以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥、過濾然後濃縮至乾。藉由層析術在矽膠上將殘餘物純化 (使用在 PE 中之

5~10% EA 作為洗提液) ，以給出呈黃色液體之標題化合物(1.12 g, 58.7%) 。+ESI-MS: m/z 311.7 [M + H]<sup>+</sup> 。

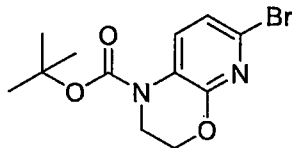
【0094】 步驟 3：3-(6-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯甲酸乙酯。在 0°C 下在 3-(6-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯甲酸乙酯(1.0 g, 3.2 mmol)於 DCM (5.00 mL)中之溶液中加入 BBr<sub>3</sub> (1.6 g, 6.4 mmol) 。將所得混合物在 25°C 下攪拌 4 小時。將反應混合物以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液淬熄。將所得混合物用 DCM (10 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後濃縮至乾。藉由層析術在矽膠上將殘餘物純化(使用在 PE 中之 10~20% EA 作為洗提液) ，以給出呈黃色液體之所欲標題化合物(0.49 g, 51.6%) 。+ESI-MS: m/z 297.8 [M + H]<sup>+</sup> 。

中間物 15：(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methanol) 。



【0095】 標題化合物可如所屬技術領域中已知者且如 PCT 國際專利申請案第 2009012125 號 (2009 年 1 月 22 日) 中所述製備。

中間物 16：6-溴-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-羧酸三級丁酯 (tert-butyl 6-bromo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazine-1-carboxylate) 。



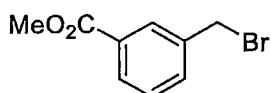
【0096】 步驟 1：2,6-二溴吡啶-3-胺。標題化合物可製備自吡啶-3-胺且如 PCT 國際專利申請案第 2010111483 號（2010 年 9 月 30 日）中所述製備。

【0097】 步驟 2：6-溴-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉-2(3H)-酮。標題化合物可製備自 2,6-二溴吡啶-3-胺且如 PCT 國際專利申請案第 2013003383 號（2013 年 1 月 03 日）中所述製備。

【0098】 步驟 3：6-溴-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉。標題化合物可製備自 6-溴-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉-2(3H)-酮且如 PCT 國際專利申請案第 2010107768 號（2010 年 9 月 23 日）中所述製備。

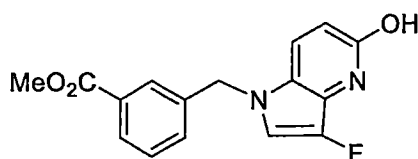
【0099】 步驟 4：6-溴-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉-1-羧酸三級丁酯。在 6-溴-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉(3.5 g, 17.2 mmol)、DMAP (1.05 g, 8.6 mmol)及 TEA (7.16 mL)於 DCM (30.00 mL)中之溶液中加入  $\text{Boc}_2\text{O}$  (7.52 g, 34.5 mmol)。將所得混合物在 40 °C 下攪拌 5 小時。TLC 顯示反應已完成。將反應物用水(100 mL)稀釋然後用 EA (200 mL)萃取。將有機層分離、以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥然後濃縮至乾。藉由層析術在矽膠上將殘餘物純化（使用在 PE 中之 10~25% EA 作為洗提液），以給出呈白色固體之所欲標題化合物(4.5 g, 87.8%)。

中間物 17：3-(溴甲基)苯甲酸甲酯



【0100】 標題化合物可如所屬技術領域中已知者且如 *PCT* 國際專利申請案第 2012006475 號 (2012 年 1 月 12 日) 中所述製備。

中間物 18 : 3-((3-氟-5-羥基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(methyl 3-((3-fluoro-5-hydroxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)methyl)benzoate)。



【0101】 步驟 1 : 2-溴-6-甲氧基-3-硝吡啶。標題化合物可如所屬技術領域中已知者且如 *Huaxue Tongbao*, 68(8), w096/1-w096/4; 2005 中所述之方式製備。

【0102】 步驟 2 : 2,2-二氟-2-(6-甲氧基-3-硝吡啶-2-基)乙酸乙酯。在 25°C 下在 Cu (1.47 g, 23.2 mmol) 於 DMSO (15 mL) 中之溶液中分批加入 2,2-二氟-2-碘乙酸乙酯(3.86 g, 15.4 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 1 小時然後將 2-溴-6-甲氧基-3-硝吡啶(1.8 g, 7.7 mmol) 於 DMSO (5.00 mL) 中之溶液逐滴加入，在加入後，將所得混合物在 25°C 下攪拌 15 小時。LCMS 顯示反應已完成。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (30 mL) 稀釋，然後用 EA (30 mL × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析術在矽膠上將殘餘物純化 (使用在 PE 中之 5~10% EA 作為洗提液)，以給出呈黃色油液之標題化合物(1.98 g, 93%)。+ESI-MS: m/z 277 [M + H]<sup>+</sup>

**【0103】** 步驟 3：3,3-二氟-5-甲氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮。於氫氣中在 2,2-二氟-2-(6-甲氧基-3-硝吡啶-2-基)乙酸乙酯 (1.98 g, 7.17 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中加入 Pd/C (200 mg, 10%)。於真空中將懸浮液除氣然後用氫氣吹掃數次。將混合物於氫氣 (15 psi)中在 25°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾。將 NaOMe (774 mg, 14.3 mmol, 2.0 eq)加至濾液中然後在 25°C 下攪拌 10 小時。將混合物在減壓下濃縮。藉由管柱層析術將殘餘物純化（使用在 PE 中之 10~30% EA 作為洗提液），以給出呈黃色固體之標題化合物(550 mg, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 7.80$  (br. s., 1H), 7.19 - 7.17 (d,  $J=8.8$  Hz 1H), 6.80 -6.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.9 (s, 3H),

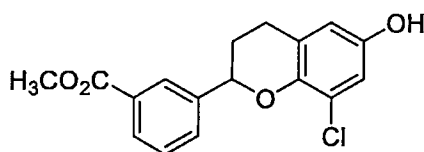
**【0104】** 步驟 4：3-氟-5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。在 25°C 下於氫氣中在 3,3-二氟-5-甲氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮(550 mg, 2.75 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中加入  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (1.1 mL, 11 mmol)。將所得混合物在 50°C 下攪拌 1 小時。藉由在 0°C 下逐滴加入 MeOH(7 mL)來將反應混合物淬熄。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由管柱層析術將殘餘物純化（使用在 PE 中之 15~25% EA 作為洗提液），以供呈白色固體之標題化合物(409 mg, 89.7%)。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO),  $\delta = 10.91$  (br. s., 1H), 7.68 - 7.65 (dd,  $J=2.2$ , 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.44 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.6 - 6.58 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。

**【0105】** 步驟 5：3-((3-氟-5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯。在 0°C 下在 NaH (137 mg, 3.4 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物中加入 3-氟-5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(380 mg, 2.29

mmol)然後攪拌 5 分鐘。在 0°C 下將反應混合物用 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(630 mg, 2.75 mmol)處理然後在 25°C 下攪拌 1 小時。以 TLC (PE / EA = 3 / 1)監測反應。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL)淬熄，然後用 EA (10 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析術將殘餘物純化(使用在 PE 中之 10~25% EA 作為洗提液)，以給出呈黃色固體之標題化合物(490 mg, 68%產率)。

【0106】 步驟 6：3-((3-氟-5-羥基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯。標題化合物係以類似於中間物 12、步驟 3 之方式製備。

中間物 19：3-(8-氯-6-羥吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(methyl 3-(8-chloro-6-hydroxychroman-2-yl)benzoate)。



【0107】 步驟 1：3-氯-2-羥基-5-甲氧基苯甲醛。標題化合物可如所屬技術領域中已知者且如 *Organic Letters*, 16(13), 3544-3547; 2014 中所述之方式製備。

【0108】 步驟 2：3-乙醯苯甲酸乙酯。標題化合物可如所屬技術領域中已知者且參考 *Asian Journal of Chemistry*, 19(7), 5093-5097; 2007 ; PCT 國際專利申請案第 2006067445 號 (2006 年 6 月 29 日) 中所述製備。

**【0109】** 步驟 3：(E)-3-(3-(3-氯-2-羥基-5-甲氧苯基)丙烯醯基)苯甲酸。在 25°C 下在 3-氯-2-羥基-5-甲氧苯甲醛(2.0, 10.7 mol)及 3-乙醯苯甲酸乙酯(2.68 g, 13.9 mmol)於 EtOH (60 mL)中之溶液中逐滴加入 NaOH (640 mg, 16 mmol)於 H<sub>2</sub>O (60 mL)中之溶液。將所得混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。LC-MS 顯示反應已完成。將混合物濃縮並用 1N HCl 溶液酸化至 pH=3，然後用 EA (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後濃縮，以給出呈黃色固體之粗品標題化合物 (2.5 g, 粗品)。+ESI-MS: m/z 333.1 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0110】** 步驟 4：(E)-3-(3-(3-氯-2-羥基-5-甲氧苯基)丙烯醯基)苯甲酸甲酯。在 25°C 下在(E)-3-(3-(3-氯-2-羥基-5-甲氧苯基)丙烯醯基)苯甲酸(2.5 g, 7.5 mmol)於無水 DMF (20 mL)中之溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.15 g, 22.5 mmol)及 MeI (4.20 g, 30 mmol)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。LC-MS 顯示反應已完成。將混合物用 H<sub>2</sub>O (100 mL)稀釋，然後用 EA (100 mL × 2)萃取。將合併之有機層以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後濃縮至乾。藉由矽膠將殘餘物純化 (使用在 PE 中之 5~10% EA 作為洗提液)，以給出呈黃色固體之標題化合物(2.5 g, 92%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 8.64 (s, 1H), 8.27 -8.25 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (d, *J* =15.6 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.10 - 7.09 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 7.02 - 7.01 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 6H)。+ESI-MS: m/z 361.1 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0111】** 步驟 5：3-(3-(3-氯-2-羥基-5-甲氧苯基)丙醯基)苯甲酸甲酯。於氮氣中在(E)-3-(3-(3-氯-2-羥基-5-甲氧苯基)丙烯醯基)苯甲酸甲酯(2.5 g, 9.7 mmol)於 MeOH (60 mL)中之溶液中加入 RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

(2.69 g, 2.91 mmol)。於真空中將懸浮液除氣然後用氫氣吹掃數次。將反應混合物於氫氣(45 psi)中在 40°C 下攪拌 3 小時。TLC (PE/EA = 5/1) 顯示(E)-3-(3-(3-氯-2-羥基-5-甲氧苯基)丙醯基)苯甲酸甲酯已耗盡。將混合物濃縮至乾。藉由矽膠將殘餘物純化(使用在 PE 中之 10% EA 作為洗提液)，以給出呈淡黃色油液之標題化合物(2.1 g, 85%)。

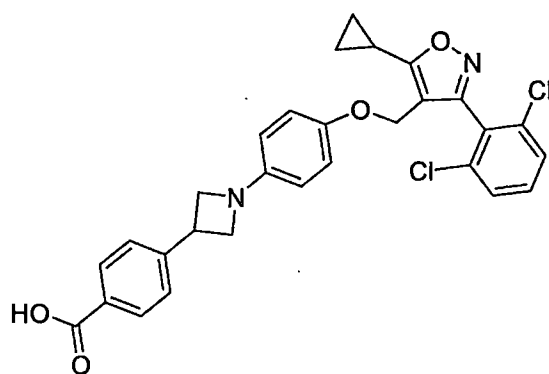
**【0112】** 步驟 6：3-(3-(3-氯-2,5-二羥苯基)丙醯基)苯甲酸甲酯。在 3-(3-(3-氯-2-羥基-5-甲氧苯基)丙醯基)苯甲酸甲酯(1.8 g, 4.96 mmol) 於 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴加入 BBr<sub>3</sub> (1.6 mL)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 10 分鐘。TLC (PE/EA = 5/1)顯示 3-(3-(3-氯-2-羥基-5-甲氧苯基)丙醯基)苯甲酸甲酯已耗盡。將混合物用 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)水溶液淬熄然後用 EA (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後濃縮至乾。藉由矽膠將殘餘物純化(使用在 PE 中之 20~30% EA 作為洗提液)，以給出呈白色固體之標題化合物(608 mg, 36%)。

**【0113】** 步驟 7：3-(3-(3-氯-2,5-二羥苯基)羥丙基)苯甲酸甲酯。在 3-(3-(3-氯-2,5-二羥苯基)丙醯基)苯甲酸甲酯(601 mg, 1.8 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中一次性加入 NaBH<sub>4</sub> (206 mg, 5.4 mmol)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 10 分鐘。以 TLC (PE/EA = 1/1)監測反應。將混合物用 H<sub>2</sub>O (50 mL)淬熄，然後用 EA (50 mL × 3)萃取。將有機層以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾然後濃縮至乾。藉由矽膠將殘餘物純化(使用在 PE 中之 20~50% EA)，以給出呈紅色固體之標題化合物(520 mg, 83.1%)。

**【0114】** 步驟 8：3-(8-氯-6-羥吡啶-2-基)苯甲酸甲酯。在 25°C 下在 3-(3-(3-氯-2,5-二羥苯基)-1-羥丙基)苯甲酸甲酯(508 mg, 1.49 mmol)及

PPh<sub>3</sub> (467 mg, 1.78 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中加入 DIAD (600 mg, 2.98 mmol)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。LC-MS 顯示反應已完成。將反應混合物濃縮至乾。藉由快速管柱將殘餘物純化（使用在 PE 中之 20~30% EA），以給出呈紅色油液之標題化合物(353 mg, 75%)。+ESI-MS: m/z 319.1 [M + H]<sup>+</sup>。

化合物 1.4-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮唑-3-基)苯甲酸。

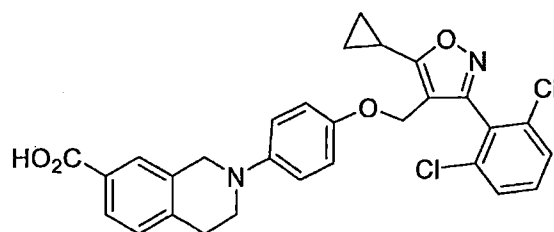


**【0115】** 步驟 1：4-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮唑-3-基)苯甲酸乙酯。在 25°C 下在氫化鈉(120 mg, 3.0 mmol, 2.0 eq)於無水 DMF (15 mL)中之溶液中加入 4-(1-(4-羥苯基)氮唑-3-基)苯甲酸乙酯（中間物 6，450 mg，1.5 mmol，1.0 eq）。在 25°C 下攪拌 10 分鐘後，將 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑（中間物 4，524 mg，1.5 mmol，1.0 eq）中之溶液中加入然後將混合物在 25°C 下攪拌 20 分鐘。TLC (PE / EA = 3 / 1)顯示反應已完成。將混合物用 H<sub>2</sub>O (50 mL)淬熄，然後用 EA (50 mL × 2)萃取。將合併之有機層以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥然後濃縮至乾。藉由矽膠將殘餘物純

化（使用在 PE 中之 10~20% EA），以給出呈黃色油液之標題化合物（619 mg, 69.3%產率）。+ESI-MS:  $m/z$  563.2  $[M + H]^+$ 。

【0116】 步驟 2：4-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮坦-3-基)苯甲酸。在 4-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮坦-3-基)苯甲酸乙酯(203 mg, 0.355 mmol)於 EtOH (5.00 mL)中之溶液中加入在 H<sub>2</sub>O (5.00 mL)中之 NaOH (71 mg, 1.77 mmol, 5.0 eq)。將混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。LCMS 顯示反應已完成。將混合物濃縮然後將殘餘物用 1.0 M HCl 溶液酸化，直到 pH=2~3。將反應混合物用 EA (30 mL × 3)萃取，並將有機層以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥然後在低壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (HCl 條件) 將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物(69 mg, 36.8%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz),  $\delta$  = 7.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 4H)。ESI-MS:  $m/z$  535.0  $[M + H]^+$ 。

化合物 2.2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸。



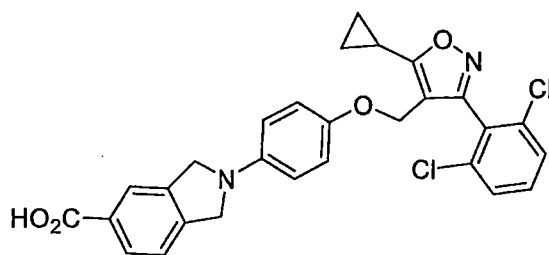
**【0117】** 步驟 1：2-(4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸甲酯。將 Pd(dba)<sub>2</sub> (241 mg, 0.42 mmol, 0.1 eq)、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸甲酯 (中間物 3, 800 mg, 4.18 mmol, 1.0 eq) (HCl 鹽)、(2-((4-溴苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (中間物 2, 2.54 g, 8.36 mmol, 2.0 eq) 及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.81 g, 20.9 mmol, 5.0eq)之混合物除氣然後用氫氣再充填三次。將無水 DMF (20 mL)加入然後將混合物在 100°C 下於氫氣中攪拌 12 小時。TLC (PE / EA = 6 / 1)顯示反應已完成。將混合物過濾然後將揮發物在減壓下移除。藉由層析術在矽膠上將殘餘物純化 (使用在 PE 中之 0~3% EA)，以給出呈黃色油液之標題化合物(676 mg, 39.1%產率)。+ESI-MS: m/z 413.9 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0118】** 步驟 2：2-(4-羥苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸甲酯。在 2-(4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸甲酯(476 mg, 1.15 mmol, 1.0eq)於 THF (2 mL)及 MeOH (2 mL)中之溶液中加入 HCl (2 mL, 12 M, 20.8 eq)。將反應物在 25°C 下攪拌 2 小時。TLC (DCM / MeOH = 10 / 1)顯示反應已完成。將反應物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中和至 pH = 6~7。將所得混合物以 EA (10 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥然後濃縮至乾。藉由層析術在矽膠上將殘餘物純化 (使用在 PE 中之 5~25% EA)，以給出呈黃色油液之標題化合物(230 mg, 70.6%產率)。+ESI-MS: m/z 283.8 [M +H]<sup>+</sup>

**【0119】** 步驟 3：2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸。在 2-(4-羥苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸甲酯(230.00 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq)於無水 DMF (4

mL)中之溶液中一次性加入氫化鈉(39 mg, 0.97 mmol, 1.2 eq)。在攪拌一會後，將 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑 (中間物 4, 310 mg, 0.89 mmol, 1.1 eq) 加入然後將溶液在 25°C 下攪拌 2 小時。TLC (DCM / MeOH = 10 / 1)顯示反應已完成。將反應物用 H<sub>2</sub>O (30 mL)淬熄，然後用 HCl 溶液(1.0 M)酸化至 pH=2~3。將反應混合物用 EA (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥然後濃縮至乾。使用製備型 HPLC (HCl 條件) 將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物(38 mg, 7.96%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.85 (br. s., 2H), 4.00 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.41 (br. s., 2H), 2.37 (quin, *J*=6.7 Hz, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 4H)。+ESI-MS: *m/z* 535.1 [M + H]<sup>+</sup>

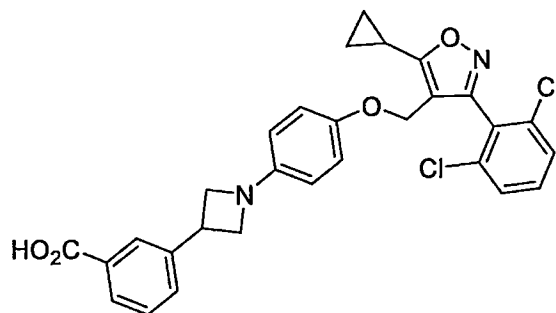
化合物 3.2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)異吲哚啉-5-羧酸。



【0120】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，使用 2-(4-羥苯基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯 (中間物 7) 來製備。獲得呈黃色固體之標題化合物(48 mg)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.55 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.76 (s,

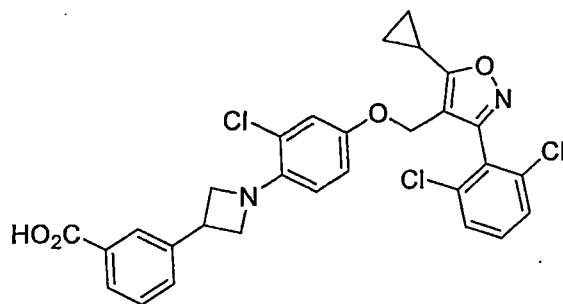
2H), 4.56 (s, 5H), 2.40 (br. s., 1H), 1.18 - 1.08 (m, 4H) 。 +ESI-MS:  
m/z 520.9 [M + H]<sup>+</sup>

化合物 4.3-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮坦-3-基)苯甲酸。



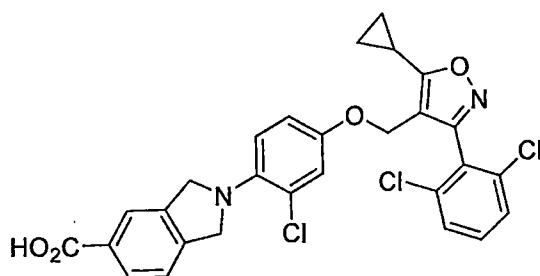
【0121】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，使用 3-(1-(4-羥苯基)氮坦-3-基)苯甲酸乙酯（中間物 9）來製備。獲得呈白色固體的標題化合物(130 mg)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz),  $\delta$  = 7.95 (br, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 4H) 。 +ESI-MS: m/z 535.1 [M + H]<sup>+</sup>。

化合物 5.3-(1-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮坦-3-基)苯甲酸。



【0122】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，使用 3-(1-(2-氯-4-羥苯基)氮唑-3-基)苯甲酸乙酯（中間物 10）來製備。獲得呈白色固體之標題化合物(113 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 8.05 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$ =7.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 6.73 - 6.65 (m, 2H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 4H)。+ESI-MS:  $m/z$  570.8 [M + H]<sup>+</sup>。

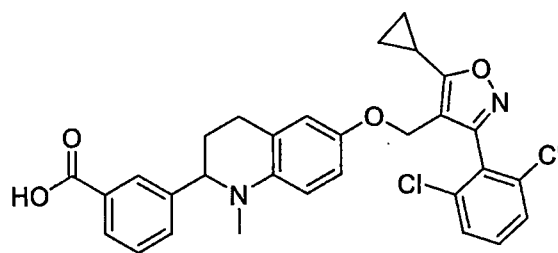
化合物 6.2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)異吡啶啉-5-羧酸。



【0123】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，在步驟 1 中使用 2-(2-氯-4-羥苯基)異吡啶啉-5-羧酸甲酯（中間物 11）來製備。獲得呈黃色固體之標題化合物(11 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 7.89 (s, 1H), 7.86-7.84 (d,  $J$ =8 Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J$ =7.1 Hz, 2H), 7.53 (dd,  $J$ =6.8, 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 7.14 (d,

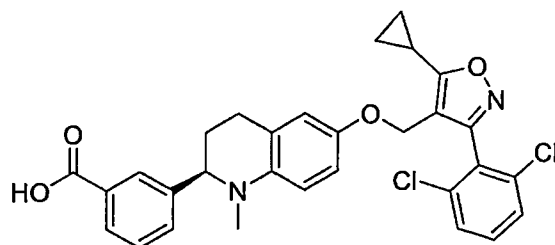
$J=9.3$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J=2.6, 8.8$  Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.59 (d,  $J=4.4$  Hz, 4H), 2.42 (br. s., 1H), 1.18 - 1.14 (m, 2H), 1.10 (d,  $J=3.1$  Hz, 2H) 。 +ESI-MS:  $m/z$  556.9  $[M + H]^+$  。

化合物 7.3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸。



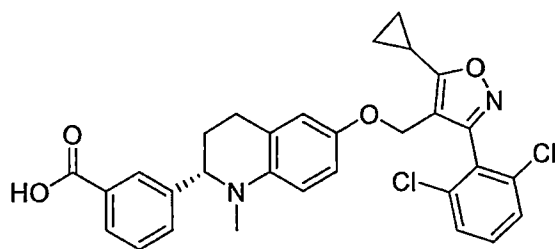
【0124】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，使用 3-(6-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯（中間物 12）來製備。獲得呈粉紅色固體之標題化合物(321 mg)。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 8.11$  (br. s., 1H), 8.07 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=6.2$  Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 6.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 4.92 - 4.69 (m, 3H), 2.92 (br. s., 5H), 2.53 (br. s., 1H), 2.42 (br. s., 1H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H) 。 +ESI-MS:  $m/z$  548.9  $[M + H]^+$

化合物 8.((R)-3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)。



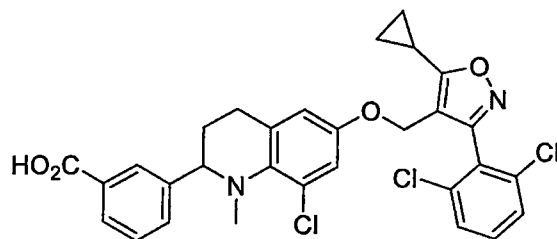
【0125】 將外消旋化合物 7 (200 mg)送交進行 SFC 分離，並且藉由使用下列方法來分離出兩種異構物：「管柱：Chiralcel OJ-3 150 x4.6 mm I.D.，3  $\mu$ m 動相：A：CO<sub>2</sub> B：甲醇(0.05% DEA)梯度：在 5 分鐘內從 5%至 40%的 B 然後保持 40%歷時 2.5 分鐘，接著 5%的 B 歷時 2.5 分鐘流率：2.5 mL/min 管柱溫度：35°C 波長：220 nm」獲得呈黃色固體之化合物 8 (60 mg)及化合物 9 (63 mg)。(R)-3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ = 7.88 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.60 - 6.49 (m, 2H), 6.40 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 3H), 4.45 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.26 (q, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 4H)。<sup>+</sup>ESI-MS: *m/z* 548.9 [M + H]<sup>+</sup>

化合物 9.((S)-3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)。



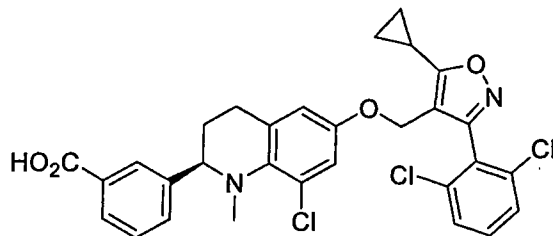
【0126】 ((S)-3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸) -  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ = 7.88 (d,  $J$ =6.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.60 - 6.49 (m, 2H), 6.40 (d,  $J$ =2.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 3H), 4.45 (t,  $J$ =5.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.26 (quin,  $J$ =6.7 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 4H)。 $+\text{ESI-MS}$ :  $m/z$  548.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$

化合物 10.3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸。



【0127】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，使用 3-(8-氯-6-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸甲酯（中間物 13）來製備。獲得呈白色固體之標題化合物(39 mg)。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  = 8.04 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 6.71 (d,  $J$ =2.6 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J$ =2.6 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 2H), 4.53 - 4.35 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.17 (d,  $J$ =2.6 Hz, 2H), 1.16 (s, 2H)。 $+\text{ESI-MS}$ :  $m/z$  583.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

化合物 11.((R)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)。

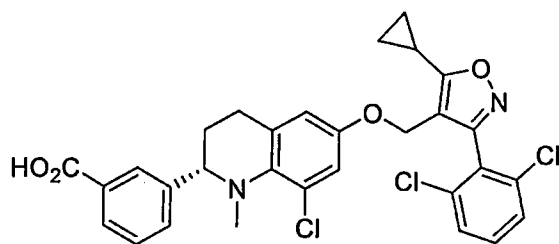


【0128】 將外消旋 3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸 (化合物 10) (35 mg)送交進行 SFC 分離，並且藉由使用下列方法來分離出兩種異構物：「管柱：Chiralcel OJ-3 150×4.6 mm I.D. 3 μm；動相：A：CO<sub>2</sub> B：甲醇(0.05% DEA)；梯度：在 5.0 分鐘內從 5%至 40%的 B 然後保持 40%歷時 2.5 分鐘，接著 5%的 B 歷時 2.5 分鐘；流率：2.5 mL/min；管柱溫度：35C 波長：220 nm」

【0129】 獲得呈黃色固體之((R)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸) (13.2 mg)及((S)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸) (13.6 mg)。((R)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)係 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ= 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.28 (m, 1H), 6.65 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.25 (dd, J=4.0, 7.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.80 - 2.67 (m,

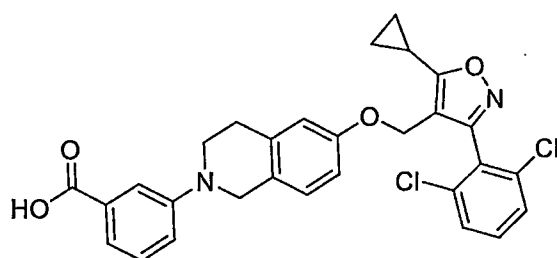
1H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 4H)。+ESI-MS:  $m/z$  582.9  $[M + H]^+$

化合物 12.((S)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)。



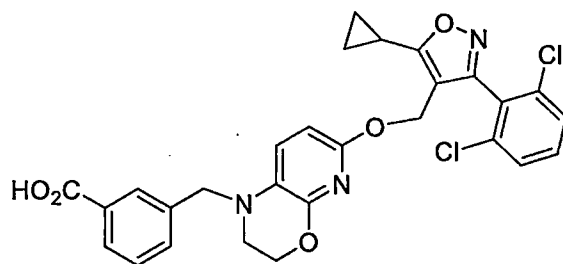
【0130】 ((S)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)-  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ = 8.06 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.37 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.25 (dd,  $J=4.0, 7.5$  Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.51 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 4H)。+ESI-MS:  $m/z$  583.1  $[M + H]^+$

化合物 13.3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯甲酸。



【0131】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，在步驟 1 中使用 3-(6-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯甲酸乙酯來製備。獲得呈白色固體之標題化合物(79 mg)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  = 8.05 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.83 (m., 1H), 7.51 (m., 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (d,  $J$ =7.1 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$ =7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 2H), 1.16 (d,  $J$ =7.5 Hz, 2H)。+ESI-MS:  $m/z$  534.8 [M + H]<sup>+</sup>。

化合物 14.3-((6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異喹啉-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘓啉-1-基)甲基)苯甲酸。



【0132】 步驟 1：6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異喹啉-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘓啉-1-羧酸三級丁酯。於氮氣中在 6-溴-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘓啉-1-羧酸三級丁酯（中間物 16，2.0 g，6.35 mmol）及(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異喹啉-4-基)甲醇（中間物 15，3.61 g，12.7 mmol）於甲苯(20 mL)中之溶液中加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.14 g, 12.7 mmol)、Pd(dba)<sub>2</sub> (182 mg, 0.32 mmol)及 BINAP (198 mg, 0.32 mmol)。將所得混合物在 110°C 下攪拌 12 小時。將混合物冷卻至室溫然後濃縮至乾。藉由管柱層析術在矽膠上將殘餘物純化

(使用在 PE 中之 5~20% EA 作為洗提液)，以給出呈淡黃色油液之所欲化合物(1.1 g, 33.4%)。+ESI-MS: m/z 518.1 [M +H]<sup>+</sup>

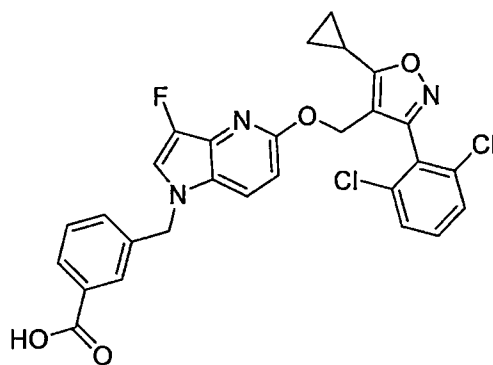
**【0133】** 步驟 2：6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉。將 6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉-1-羧酸三級丁酯(1.0 g, 1.93 mmol)於 HCl/MeOH (4 M, 10 mL)中之混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。將反應物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液淬熄然後用 EA (50 mL × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥然後濃縮至乾。藉由管柱層析術在矽膠上將殘餘物純化(使用在 PE 中之 20~100% EA 作為洗提液)，以給出呈綠色油液之標題化合物(0.78 g, 97%)。

**【0134】** 步驟 3：3-((6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉-1-基)甲基)苯甲酸甲酯。將 6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉(400 mg, 0.96 mmol)、3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(438 mg, 1.92 mmol)及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265 mg, 1.92 mmol)於 DMF (25 mL)中之混合物在 70°C 下攪拌 2 小時。將混合物用 EA (50 mL) 及水 (50 mL) 稀釋。藉由加入 HCl (2M) 溶液將水層中和至 pH=6-7。將有機相用鹽水(20 mL)洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、然後濃縮至乾。藉由管柱層析術在矽膠上將殘餘物純化(使用在 PE 中之 10~25% EA 作為洗提液)，以給出呈黃色油液之標題化合物(410 mg, 76%)。

**【0135】** 步驟 4：3-((6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘔啉-1-基)甲基)苯甲酸。在 3-((6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡

啖并[2,3-b][1,4]嘔咩-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(200 mg, 0.35 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中加入在 H<sub>2</sub>O (2 mL)中之 NaOH (28 mg, 0.7 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。將混合物用 1N HCl 酸化至 pH=1-2 然後用 EA (50 mL)萃取。將有機層用鹽水(10 mL)洗滌、以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥然後濃縮至乾。藉由製備型 HPLC (HCl 條件) 將殘餘物純化以給出呈白色固體之標題化合物(19 mg, 9.8%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  = 8.68 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.64 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.23 (m, 5H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 6.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.09 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 4.01 (br. s., 2H), 3.27 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 6H) +ESI-MS: *m/z* 552.0 [M +H]<sup>+</sup>

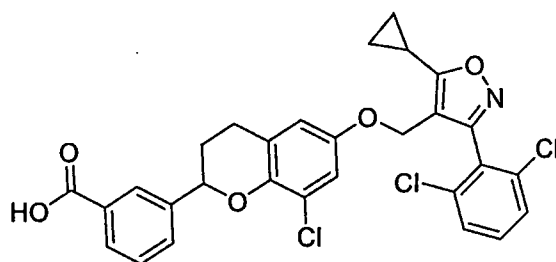
化合物 15.3-(((5-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異嘔咩-4-基)甲氧基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸。



【0136】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，使用 3-((3-氟-5-羥基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (中間物 18) 來製備。獲得呈白色固體之標題化合物(2.03 mg)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  = 7.80 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H),

7.48 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 6H), 6.29 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 5.24 (t,  $J=4.6$  Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 1.2 - 1.05 (m, 4 H) 。 +ESI-MS:  $m/z$  552.0  $[M + H]^+$

化合物 16.3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯甲酸。



【0137】 標題化合物係以類似於化合物 1、步驟 1 至 2 之方式，使用 3-(8-氯-6-羥吡啶-2-基)苯甲酸甲酯（中間物 19）來製備。獲得呈白色固體之標題化合物(185 mg)。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO),  $\delta = 13.0$  (br. s., 0.1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 3H), 7.57-7.51 (m, 2H), 6.75 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 4H) 。 +ESI-MS:  $m/z$  572.1  $[M + H]^+$  。

### 法尼酯 X 受體檢定

【0138】 法尼酯 X 受體(FXR)檢定是由 Indigo Biosciences(cat# IB00601-32)作為一套組販售的基於細胞之報告子檢定。簡言之，化合物在細胞回收培養基(CRM)中以 2 倍的最終濃度稀釋。將 Indigo 的

FXR 報告子細胞解凍並以每孔 100  $\mu\text{L}$  加到 96 孔盤。在具有 8 點稀釋曲線（點與點間係 3 倍稀釋）之 100  $\mu\text{M}$  的最高濃度下測試化合物。使用鵝去氧膽酸(CDCA)作為陽性對照組，最高濃度為 1200  $\mu\text{M}$ 。將 100  $\mu\text{L}$  的稀釋化合物加到每個接種有細胞的孔。接著將經處理之細胞在 37°C、5%  $\text{CO}_2$  下培養 22 至 25 小時。第二天，從細胞將培養基移除並將螢光素酶(Luciferase)偵測試劑加到孔(100  $\mu\text{l}$ /孔)中。使檢定盤在室溫、無振盪地靜置 25 分鐘。在 Victor X3 多重標記盤讀取器(Perkin Elmer, Waltham, MA)上讀取發光，該讀取器係設定為每孔在 0.5 秒時讀取。某些本揭露的例示性化合物的結果係顯示於表 1。

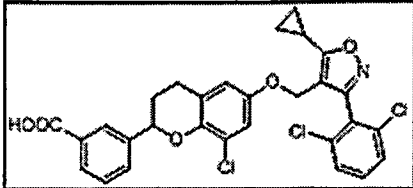
### TR-FRET FXR 檢定

【0139】 於無細胞 FXR 共活化檢定中測試 FXR 促效劑。使用 LanthaScreen® TR-FRET FXR Coactivator Kit (ThermoFisher Scientific)實施 FXR 活化檢定以判定  $\text{EC}_{50}$ 。總而言之，在含有不同濃度促效劑、5nM FXR/LBD、500nM 螢光劑及 5nM AntiGST 抗體的 384 孔盤中執行 20  $\mu\text{L}$  反應。將盤在 37°C 下培養 90 分鐘。使用 Victor X3 多標記盤讀取器(PerkinElmer)監測螢光的變化。所有結合曲線係藉由繪製發射比率對配體濃度而產生，及活化%係報導為隨 CDCA%活化變動。某些本揭露的例示性化合物的結果係顯示於表 1。

表 1

化合物編號	名稱	化合物	FRET檢定, EC <sub>50</sub> , μM	基於細胞之檢定, μM
1	4-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮坦-3-基)苯甲酸		0.33	1.05
7	3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸		0.17	0.41
2	2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸		0.64	4.07
3	2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)異吲哚啉-5-羧酸		0.34	0.93
4	3-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮坦-3-基)苯甲酸		0.31	1.01
13	3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯甲酸		0.26	1.16
8	((R)-3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)		0.26	3.08
9	((S)-3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯		0.079	0.19

化合物編號	名稱	化合物	FRET檢定, EC <sub>50</sub> , μM	基於細胞之檢定, μM
	甲酸)			
5	3-(1-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮唑-3-基)苯甲酸		0.19	0.51
6	2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)異吲哚啉-5-羧酸		0.16	0.91
10	3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸		0.14	0.14
11	((R)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)		0.48	0.4
12	((S)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)		0.12	0.21
14	3-((6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]嘓啉-1-基)甲基)苯甲酸		0.61	6.68
15	3-((5-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸		10.7	>10

化合物 編號	名稱	化合物	FRET 檢定， EC <sub>50</sub> ， μM	基於細 胞之檢 定， μM
16	3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯甲酸		0.057	0.07

**【符號說明】**

無

**【生物材料寄存】**

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

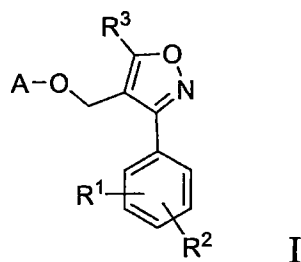
無

**【序列表】** (請換頁單獨記載)

無

## 申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



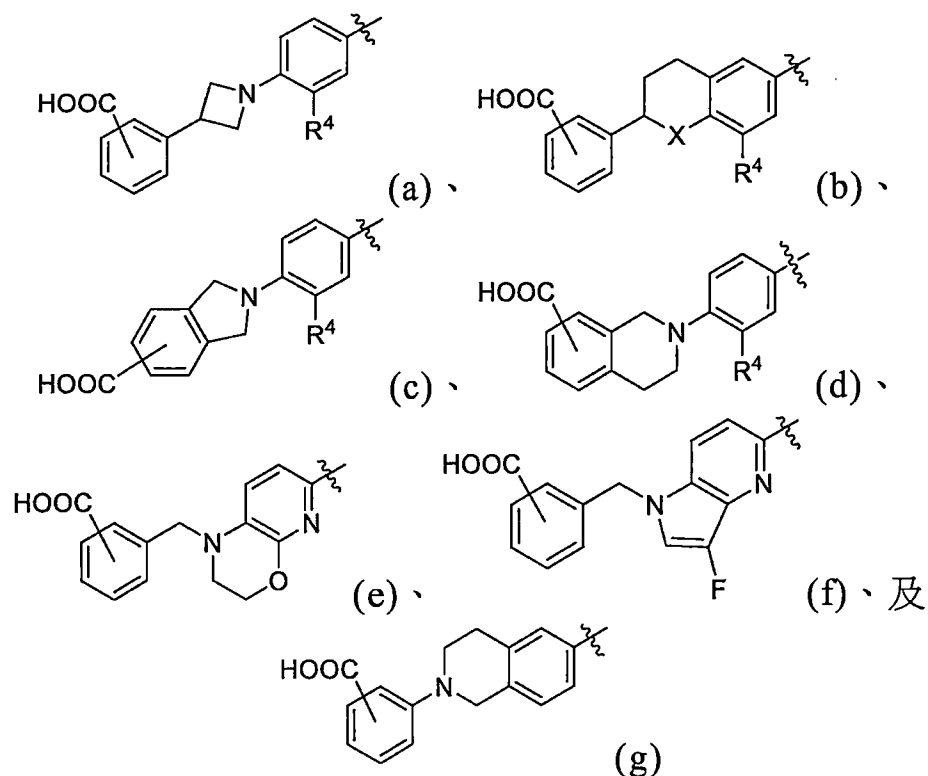
其中

$R^1$  係選自由 H、F、Cl、Br、及 I 所組成之群組；

$R^2$  係選自由 F、Cl、Br、及 I 所組成之群組；

$R^3$  係選自由  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-6}$  環烷基所組成之群組；

A 係選自由下列所組成之群組：

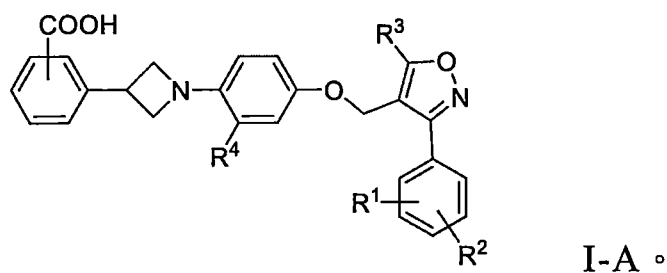


X 係選自由 O、-NH-、及 -N(CH<sub>3</sub>)- 所組成之群組；且

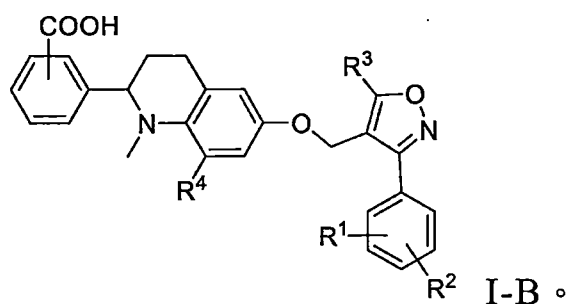
$R^4$  係選自由 H、F、Cl、及 CN 所組成之群組；

或其醫藥上可接受之鹽。

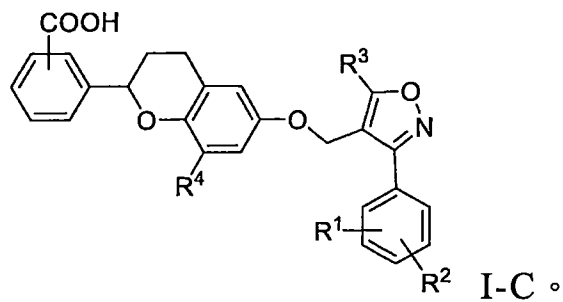
2. 如請求項 1 所述之化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  各自係 Cl。
3. 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中  $R^2$  係  $C_{3-6}$  環烷基。
4. 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中  
 $R^1$  係 Cl；  
 $R^2$  係 Cl；  
 $R^3$  係  $C_3$  環烷基；  
X 係選自由 O 及  $-N(CH_3)-$  所組成之群組；且  
 $R^4$  係選自由 H 及 Cl 所組成之群組。
5. 如請求項 1 所述之化合物，其具有式 I-A：



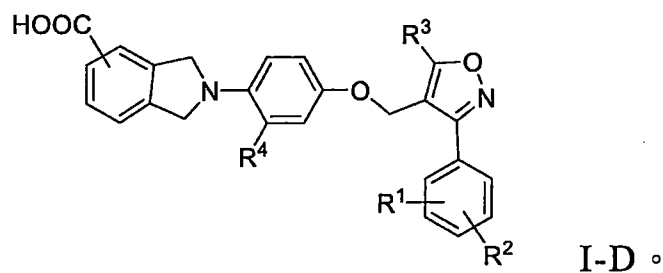
6. 如請求項 1 所述之化合物，其具有式 I-B：



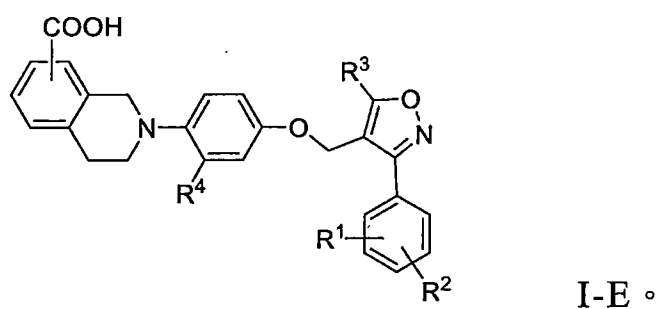
7. 如請求項 1 所述之化合物，其具有式 I-C：



8. 如請求項 1 所述之化合物，其具有式 I-D：



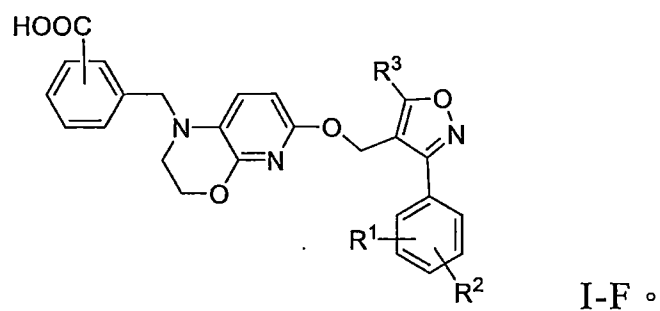
9. 如請求項 1 所述之化合物，其具有式 I-E：



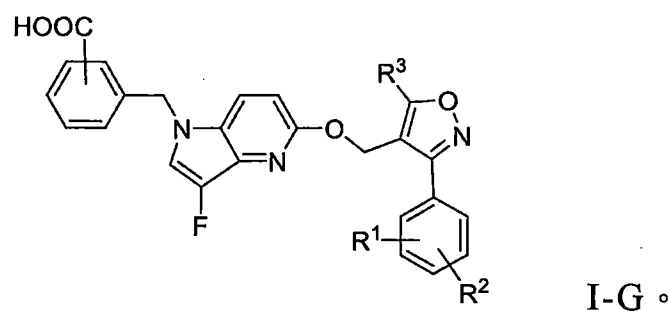
10. 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中  $R^4$  係 H。

11. 如請求項 1 至 9 中任一項所述之化合物，其中  $R^4$  係 Cl。

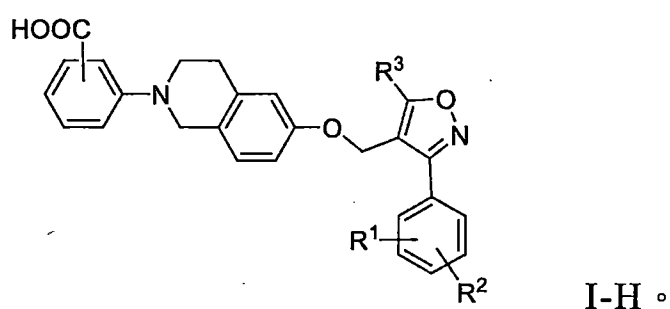
12. 如請求項 1 所述之化合物，其具有式 I-F：



13. 如請求項 1 所述之化合物，其具有式 I-G：



14. 如請求項 1 所述之化合物，其具有式 I-H：



15. 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中

$R^1$  係 Cl；

$R^2$  係 Cl；且

$R^3$  係  $C_3$  環烷基。

16. 如請求項 1 所述之化合物，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

4-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)氮唑-3-基)苯甲酸、

3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸、

2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-羧酸、

2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)異  
吲哚啉-5-羧酸、

3-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)  
氮唑-3-基)苯甲酸、

3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-3,4-二  
氫異喹啉-2(1H)-基)苯甲酸、

((R)-3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-  
甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)、

((S)-3-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-  
甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)、

3-(1-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)  
苯基)氮唑-3-基)苯甲酸、

2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯  
基)異吲哚啉-5-羧酸、

3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-1-  
甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸、

((R)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧  
基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)、

((S)-3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧  
基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)苯甲酸)、

3-((6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二  
氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4] 噁吡-1-基)甲基)苯甲酸、

3-((5-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-3-氟-  
1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸、及

3-(8-氯-6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯甲酸。

17. 一種如於表 1 所示之化合物。
18. 一種醫藥組成物，其包含如前述請求項中任一項所述之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的賦形劑。
19. 一種調節法尼酯(farnesoid) X 受體的方法，其包含使該受體與如請求項 1 至 17 中任一項所述之化合物接觸。
20. 一種治療經診斷有由法尼酯 X 受體調節之疾病或病症的患者的方法，其包含投予該患者有效量的如請求項 1 至 17 中任一項所述之化合物。
21. 如請求項 20 所述之方法，其中該疾病或病症係非酒精性脂肪肝炎。
22. 一種製造式 I 之化合物的方法。