



(21) 申請案號：109142680 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 03 日

(51) Int. Cl. : C07D498/10 (2006.01) C07D487/10 (2006.01)
 A61K31/438 (2006.01) A61K31/444 (2006.01)
 A61K31/506 (2006.01) A61P3/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/12/03 美國 62/943,099

(71) 申請人：美商克力歐普股份有限公司 (美國) KALLYOPE, INC. (US)
 美國

(72) 發明人：沙伯哈特 伊亞蘇 SEBHAT, IYASSU (US)；何恕文 HE, SHUWEN (CN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：51 項 圖式數：0 共 148 頁

(54) 名稱

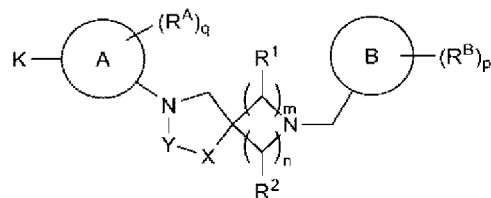
SSTR5 拮抗劑

(57) 摘要

本發明至少部分係關於適用於治療涉及腸-腦軸之病況或病症的 SSTR5 拮抗劑。在一些實施例中，該等 SSTR5 拮抗劑為腸限制性化合物。在一些實施例中，該病況或病症為代謝病症，諸如糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪變性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis；NASH) 或諸如短腸症候群之營養失調。

This disclosure is directed, at least in part, to SSTR5 antagonists useful for the treatment of conditions or disorders involving the gut-brain axis. In some embodiments, the SSTR5 antagonists are gut-restricted compounds. In some embodiments, the condition or disorder is a metabolic disorder, such as diabetes, obesity, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), or a nutritional disorder such as short bowel syndrome.

特徵化學式：



式(I)



202134248

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

SSTR5拮抗劑

【英文發明名稱】

SSTR5 ANTAGONISTS

【中文】

本發明至少部分係關於適用於治療涉及腸-腦軸之病況或病症的SSTR5拮抗劑。在一些實施例中，該等SSTR5拮抗劑為腸限制性化合物。在一些實施例中，該病況或病症為代謝病症，諸如糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪變性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis；NASH)或諸如短腸症侯群之營養失調。

【英文】

This disclosure is directed, at least in part, to SSTR5 antagonists useful for the treatment of conditions or disorders involving the gut-brain axis. In some embodiments, the SSTR5 antagonists are gut-restricted compounds. In some embodiments, the condition or disorder is a metabolic disorder, such as diabetes, obesity, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), or a nutritional disorder such as short bowel syndrome.

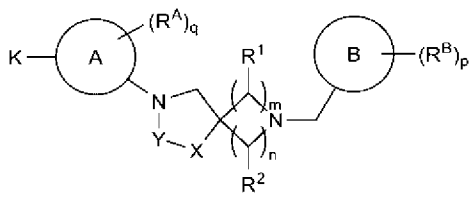
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

SSTR5拮抗劑

【英文發明名稱】

SSTR5 ANTAGONISTS

【技術領域】

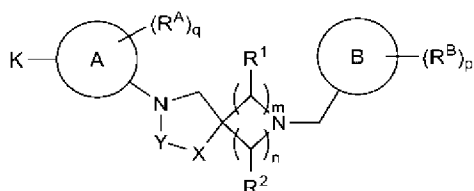
【先前技術】

【發明內容】

【0001】 在某些實施例中，本文揭示適用於治療涉及腸-腦軸之病況或病症的生長抑素受體5 (SSTR5)拮抗劑。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑為腸限制性的或選擇性地調節位於腸道中之SSTR5。在一些實施例中，病況係選自由以下組成之群：中樞神經系統(CNS)病症，包括情緒障礙、焦慮、抑鬱、情感障礙、精神分裂症、不適、認知障礙、成癮、自閉症、癲癇、神經退化性病況、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)、路易體性癡呆(Lewy Body dementia)、間歇性叢集性頭痛、偏頭痛、疼痛；代謝病況，包括糖尿病及其併發症，諸如慢性腎病/糖尿病腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變及心血管疾病、代謝症候群、肥胖、血脂異常及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；飲食及營養失調，包括暴食、惡病質、神經性厭食症、短腸症候群、腸衰竭、腸功能不全及其他飲食失調；發炎症病症及自體免疫疾病，諸如發炎症腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、牛皮癬及乳糜瀉；壞死性小腸結腸炎；由諸如輻射或化學療法之毒性損傷引起的胃腸損傷；胃腸壁功能障礙之疾病/病症，包括環境性腸道功能障礙、自發性細菌性腹膜炎；功能性胃腸病症，諸如大腸急躁症、功能性消化不良、功能

性腹脹(functional abdominal bloating/distension)、功能性腹瀉、功能性便秘及類鴉片誘導之便秘；胃輕癱；噁心及嘔吐；與微生物菌群失調相關之病症，及涉及腸-腦軸之其他病況。

【0002】 在某些實施例中，本文揭示一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

X為-O-、-NR³-或-C(R⁴)₂-；

Y為-C(=O)-或-S(=O)₂-；

環A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

環B為芳基或雜芳基；

K為-(CH₂)_j-G；

G為-S(=O)₂OH、-S(=O)OH或-S(=O)₂NH₂；

j為0-4；

各R¹及R²獨立地為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆氟烷基；

或一個R¹及一個R²一起形成環；

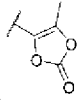
R³為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基或C₃₋₆環烷基；

各R⁴獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基或C₃₋₆環烷基；

各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、3員至8員雜環烷基，其中各烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷

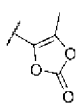
基及3員至6員雜環烷基；

各R^B獨立地為鹵素、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烯基、3員至8員雜環烷基、3員至8員雜環烯基、芳基、雜芳基、-CN、-OR⁹、-OCH₂R⁹、-CO₂R⁹、-CH₂CO₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)₂、-NR⁹C(=O)R⁹、-NR⁹C(=O)OR¹⁰、-OC(=O)NR⁹、-NR⁹C(=O)N(R⁹)₂、-C(R⁹)=N-OR⁹、-SR⁹、-S(=O)R¹⁰、-S(=O)₂R¹⁰、-S(=O)₂N(R⁹)₂、-P(=O)(OR⁹)₂、-P(=O)(OR⁹)R¹⁰或-P(=O)(R¹⁰)₂，其中各烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-CO₂-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；且其中各環烷基、環烯基、雜環烷基及雜環烯基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、=O、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；

各R⁹係獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₃-C₆環烷基、3員至8員雜環烷基、苯基及單環雜芳基，其中各烷基、氟烷基、環烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基、3員至6員雜環烷基及 ；

或同一N原子上之兩個R⁹與其所連接之N原子一起形成含N雜環，該含N雜環未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆

烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；

各R¹⁰係獨立地選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₃-C₆環烷基、3員至8員雜環烷基、苯基及單環雜芳基，其中各烷基、氟烷基、環烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基、3員至6員雜環烷基及 ；

m為1或2；

n為1或2；

p為0-4；及

q為0-4。

【0003】 在某些實施例中，本文揭示醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0004】 在某些實施例中，本文揭示治療有需要之個體之涉及腸-腦軸之病況或病症的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，該病況或病症與SSTR5活性相關。在一些實施例中，該病況或病症為代謝病症。在一些實施例中，該病況或病症為2型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖、高膽固醇血症、非酒精性脂肪變性肝炎或高血壓。在一些實施例中，該病況或病症為營養失調。在一些實施例中，該病況或病症為短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。

【0005】 在一些實施例中，該病況或病症為由諸如輻射或化學療法之毒性損傷引起的胃腸損傷。

【0006】 在一些實施例中，本文揭示增加體重減輕或防止體重增加或體重恢復之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，該個體已進行減肥手術。

【0007】 在一些實施例中，本文所揭示之該化合物為腸限制性的。在一些實施例中，本文所揭示之該化合物具有低全身性暴露。

【0008】 在一些實施例中，本文所揭示之該等方法進一步包含向該個體投與一或多種額外治療劑。在一些實施例中，該一或多種額外治療劑係選自TGR5促效劑、GPR40促效劑、GPR119促效劑、CCK1促效劑、PDE4抑制劑、DPP-4抑制劑、GLP-1受體促效劑、二甲雙胍或其組合。在一些實施例中，該TGR5促效劑、GPR40促效劑、GPR119促效劑或CCK1促效劑為腸限制性的。

【0009】 在某些實施例中，本文亦揭示本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥的用途，其用於製備用於治療有需要之個體之涉及腸-腦軸之病況或病症的藥劑。

【0010】 在某些實施例中，本文亦揭示治療有需要之個體之涉及腸-腦軸之病況或病症的方法，方法包含向個體投與治療有效量之腸限制性SSTR5調節劑。

【0011】 在某些實施例中，本文亦揭示腸限制性SSTR5調節劑之用途，其用於製備用於治療有需要之個體之涉及腸-腦軸之病況或病症的藥劑。

【實施方式】

相關申請案

【0012】本申請案主張2019年12月3日申請之美國臨時專利申請案第62/943,099號的權益，其以全文引用之方式併入本文中。

【0013】本發明至少部分係關於適用於治療涉及腸-腦軸之病況或病症的SSTR5拮抗劑。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑為腸限制性化合物。

定義

【0014】除非上下文另外明確指示，否則如本文中及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。因此，舉例而言，對「一種藥劑」之參考包括複數種此類藥劑，且對「該細胞」之參考包括參考一或多個細胞(或參考複數個細胞)及熟習此項技術者已知之其等效物等。當在本文中針對諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性使用範圍時，意欲包括範圍的全部組合及子組合以及其中之特定實施例。

【0015】術語「約」在參考數值或數值範圍時意謂所參考之數值或數值範圍係在實驗變化性內(或在實驗統計誤差內)的近似值，且因此在一些情況下，數值或數值範圍將在所陳述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。

【0016】術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise/comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)不意欲排除在其他某些實施例中，例如本文所描述之任何物質組成、組合物、方法或製程或類似者之實施例「由所描述之特徵組成」或「基本上由所描述之特徵組成」。

【0017】除非相反地規定，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所使用，以下術語具有下文所指示之含義：

【0018】如本文所使用， C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x 。僅藉助於實例，表示為「 C_1-C_4 」之基團指示在部分中存在一至四個碳原子，亦即，含有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子或4個碳原子之基團。因此，僅藉助於實例，「 C_1-C_4 烷基」指示在烷基中存在一至四個碳原子，亦即，烷基係選自以下之中：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

【0019】「烷基」係指視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈飽和烴單價基團，其具有一至約十個碳原子，或更佳地一至六個碳原子，其中烷基殘基之 sp^3 -雜化碳係藉由單鍵連接至分子之其餘部分。實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基及己基，以及更長的烷基，諸如庚基、辛基及類似者。不論其何時出現在本文中時，諸如「 C_1-C_6 烷基」之數值範圍意謂烷基由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋術語「烷基」之存在，其中未指定數值範圍。在一些實施例中，烷基為 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_9 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_7 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_2 烷基或 C_1 烷基。除非本說明書中另外特別陳述，否則烷基如下文所描述視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、-

$N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

【0020】 「烯基」係指視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈烴單價基團，其具有一或多個碳-碳雙鍵且具有二至約十個碳原子，更佳地二至約六個碳原子，其中烯基殘基之 sp^2 -雜化碳或 sp^3 -雜化碳係藉由單鍵連接至分子之其餘部分。基團可圍繞雙鍵呈順式或反式構形，且應理解為包括兩種異構體。實例包括(但不限於)乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、異丙烯基($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、丁烯基、1,3-丁二烯基及類似者。不論其何時出現在本文中，諸如「 C_2 - C_6 烯基」之數值範圍意謂烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋術語「烯基」之存在，其中未指定數值範圍。在一些實施例中，烯基為 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_7 烯基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_3 烯基或 C_2 烯基。除非本說明書中另外特別陳述，否則烯基如下文所描述視情況經例如以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者。除非本說明書中另外特別陳述，否則烯基如下文所描述視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC(O)-R}^f$ 、 $-\text{OC(O)-OR}^f$ 、 $-\text{N(R}^a)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}^a)_3$ 、 $-\text{C(O)R}^a$ 、 $-\text{C(O)OR}^a$ 、 $-\text{C(O)N(R}^a)_2$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(O)OR}^f$ 、 $-\text{OC(O)-N(R}^a)_2$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^f$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^f$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S(O)}_t\text{OR}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S(O)}_t\text{R}^f$ (其中 t

為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

【0021】 「炔基」係指視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈烴單價基團，其具有一或多個碳-碳三鍵且具有二至約十個碳原子，更佳地二至約六個碳原子，其中炔基殘基之 sp -雜化碳或 sp^3 -雜化碳係藉由單鍵連接至分子之其餘部分。實例包括(但不限於)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及類似者。不論其何時出現在本文中，諸如「 C_2 - C_6 炔基」之數值範圍意謂炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋術語「炔基」之存在，其中未指定數值範圍。在一些實施例中，炔基為 C_2 - C_{10} 炔基、 C_2 - C_9 炔基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_7 炔基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_5 炔基、 C_2 - C_4 炔基、 C_2 - C_3 炔基或 C_2 炔基。除非本說明書中另外特別陳述，否則炔基如下文所描述視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

【0022】 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、不含不飽和基團且具有一至十二個碳原子之直鏈

或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及類似者。伸烷基鏈係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及與基團的連接點係經由伸烷基鏈中之一個碳或經由鏈內之任何兩個碳。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸烷基如下文所描述視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

【0023】 「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸烯基鏈係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸烯基如下文所描述視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^f$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳

烷基。

【0024】 「伸炔基」或「伸炔基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳參鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸炔基鏈係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸炔基如下文所描述視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

【0025】 「烷氧基(Alkoxy/alkoxyl)」係指經由式-O-烷基之氧原子鍵結的基團，其中烷基為如上文所定義之烷基鏈。

【0026】 「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而衍生自芳族單環或多環烴環系統之基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及碳(6至18個碳原子)，其中環系統中之環中之至少一者為完全不飽和的，亦即根據休克爾理論(Hückel theory)，其含有環非定域 $(4n+2)$ π 電子系統。衍生芳基之環系統包括(但不限於)諸如苯、萘、茛烷、茛、四氫萘及萘之基團。在一些實施例中，芳基為 C_6 - C_{10} 芳基。在一些實施例中，芳基為苯基。除非本說明書中另外特別陳述，否則術語「芳基」或字首「ar-」(諸如在「芳烷基」中)意謂包括如下文所描述視情況經一或多個獨立地選自以下

之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^f$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N^+(R^a)_3$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基， R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0027】 「伸芳基」係指如上文所描述將分子之其餘部分連接至基團的衍生自「芳基」之二價基團。伸芳基係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。在一些實施例中，伸芳基為伸苯基。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸芳基如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0028】 「環烷基」係指穩定、部分或完全飽和的單環或多環碳環，其可包括稠合(當與芳基或雜芳環稠合時，環烷基經由非芳族環原子鍵結)或橋接環系統。代表性環烷基包括(但不限於)具有三至十五個碳原子(C_3-C_{15} 環烷基)、三至十個碳原子(C_3-C_{10} 環烷基)、三至八個碳原子(C_3-C_8 環烷基)、三至六個碳原子(C_3-C_6 環烷基)、三至五個碳原子(C_3-C_5 環烷基)或三至四個碳原子(C_3-C_4 環烷基)之環烷基。在一些實施例中，環烷基為3員至6員環烷基。在一些實施例中，環烷基為5員至6員環烷基。單環環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多

環環烷基或碳環包括例如金剛烷基、降冰片烷基、十氫萘基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順式-十氫萘、反式-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及類似者。除非本說明書中另外特別陳述，否則術語「環烷基」意謂包括如下文所描述視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的環烷基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^f$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N^+(R^a)_3$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基， R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，各 R^b 獨立地為直接鏈或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0029】 「伸環烷基」係指如上文所描述將分子之其餘部分連接至基團的衍生自「環烷基」之二價基團。伸環烷基係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸環烷基如上文針對環烷基所描述視情況經取代。

【0030】 「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素為氟或氯。在一些實施例中，鹵素為氟。

【0031】 「鹵烷基」係指經一或多個鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及類似者。

【0032】 「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及類似者。

【0033】 「鹵烷氧基(Haloalkoxy/haloalkoxyl)」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代的如上文所定義之烷氧基。

【0034】 「氟烷氧基(Fluoroalkoxy/fluoroalkoxyl)」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如上文所定義之烷氧基，例如三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基及類似者。

【0035】 「羥烷基」係指經一或多個如上文所定義之羥基取代的如上文所定義之烷基，例如羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1,2-二羥乙基、2,3-二羥丙基、2,3,4,5,6-五羥己基及類似者。

【0036】 「雜環烷基」係指穩定的3員至24員部分或完全飽和的環基，其包含2至23個碳原子及1至8個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子。除非本說明書中另外特別陳述，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與芳基或雜芳環稠合時，雜環烷基經由非芳族環原子鍵結)或橋接環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。在一些實施例中，雜環烷基為3員至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為5員至6員雜環烷基。此類雜環烷基之實例包括(但不限於)吡啶基、吡嗪基、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、咪唑啉基、八

氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、嘔啞啶基、哌啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡啞啶基、吡啞啶基、噻啞啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代咪啶基、噻咪啶基、1-側氧基-硫代咪啶基、1,1-二側氧基-硫代咪啶基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，包括(但不限於)單醣、雙醣及寡醣。更佳地，雜環烷基在環中具有2至10個碳。應理解，當提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與構成雜環烷基之原子(包括雜原子)(亦即，雜環烷基環之骨架原子)的總數不相同。除非本說明書中另外特別陳述，否則術語「雜環烷基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜環烷基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^f$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N^+(R^a)_3$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基， R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，各 R^b 獨立地為直接鏈或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0037】 「*N*-雜環烷基」係指如上文所定義之雜環烷基，其含有至少一個氮，且其中雜環烷基與分子之其餘部分的連接點係經由雜環烷基中之氮原子。*N*-雜環烷基如上文針對雜環烷基所描述視情況經取代。

【0038】 「*C*-雜環烷基」係指如上文所定義之雜環烷基，且其中雜環烷基與分子之其餘部分的連接點係經由雜環烷基中之碳原子。*C*-雜環烷基如上文針對雜環烷基所描述視情況經取代。

【0039】 「伸雜環烷基」係指如上文所描述將分子之其餘部分連接至基團的衍生自「雜環烷基」之二價基團。伸雜環烷基係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸雜環烷基如上文針對雜環烷基所描述視情況經取代。

【0040】 「雜芳基」係指衍生自5員至18員芳族環基之基團，該基團包含一至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文所使用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環環系統，其中環系統中之環中之至少一者為完全不飽和的，亦即根據休克爾理論，其含有環非定域($4n+2$) π 電子系統。在一些實施例中，雜芳基為5員至10員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為單環雜芳基或單環5員或6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為6,5-稠合雙環雜芳基。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級銨化。雜芳基係經由環之任何原子連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另外特別陳述，否則術語「雜芳基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^f$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N^+(R^a)_3$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-$

$C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基， R^f 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0041】 「伸雜芳基」係指如上文所描述將分子之其餘部分連接至基團的衍生自「雜芳基」之二價基團。伸雜芳基係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

【0042】 術語「視情況選用之」或「視情況」意謂隨後所描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生的情況。舉例而言，「視情況經取代之烷基」意謂如上文所定義之「烷基」或「經取代之烷基」。此外，視情況經取代之基團可未經取代(例如， $-CH_2CH_3$)、經完全取代(例如， $-CF_2CF_3$)、經單取代(例如， $-CH_2CH_2F$)或在經完全取代與經單取代之間以任何程度經取代(例如， $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CFHCHF_2$ 等)。熟習此項技術者將理解，關於含有一或多個取代基之任何基團，此類基團並不意欲引入空間上不切實際及/或合成上不可行的任何取代或取代模式(例如，經取代之烷基包括視情況經取代之環烷基，該視情況經取代之環烷基又定義為包括視情況經取代之烷基，可能為無窮的)。

【0043】 術語「調節(modulate/modulating/modulation)」係指特定

活性、功能或分子之量、品質或效果的增加或減少。藉助於說明而非限制，G蛋白偶聯受體之促效劑、部分促效劑、反向促效劑、拮抗劑及異位調節劑為受體之調節劑。

【0044】 如本文所使用，術語「促效作用」係指藉由調節劑或促效劑活化受體或酶以產生生物反應。

【0045】 如本文所使用，術語「促效劑」係指與受體或目標酶結合且活化受體或酶以產生生物反應之調節劑。藉助於實例，「GPR119促效劑」可用於指相對於GPR119活性展現不超過約100 μM 之 EC_{50} 的化合物，如在肌醇磷酸酯積累分析中所量測。在一些實施例中，術語「促效劑」包括完全促效劑或部分促效劑。

【0046】 術語「完全促效劑」係指以促效劑可在受體或酶處引發之最大反應而與受體或目標酶結合且活化受體或目標酶的調節劑。

【0047】 術語「部分促效劑」係指與受體或目標酶結合且活化受體或目標酶之調節劑，但相對於完全促效劑，其在受體或酶處具有部分功效，即小於最大反應。

【0048】 術語「正向立體異位調節劑」係指與不同於正位結合位點之位點結合且增強或放大促效劑之效果的調節劑。

【0049】 如本文所使用，術語「拮抗作用」係指藉由調節劑或拮抗劑使受體或目標酶失活。舉例而言，受體之拮抗作用係在分子與受體或目標酶結合時進行，且不允許活性出現。

【0050】 如本文所使用，術語「拮抗劑」或「中性拮抗劑」係指與受體或目標酶結合且阻斷生物反應之調節劑。藉助於實例，「SSTR5拮抗劑」可用於指相對於SSTR5活性展現不超過約100 μM 之 IC_{50} 的化合物，如在肌醇磷酸酯積累分析中所量測。在不存在促效劑或反向促效劑之情況

下，拮抗劑不具有活性，但可阻斷任一者的活性，從而不引起生物反應之變化。

【0051】 術語「反向促效劑」係指結合至與促效劑相同的受體或目標酶但誘導與彼促效劑相反的藥理學反應(亦即，生物反應降低)之調節劑。

【0052】 術語「負向異位調節劑」係指與不同於正位結合位點之位點結合且減小或減弱促效劑之效果的調節劑。

【0053】 如本文所使用，「 EC_{50} 」意欲指生物過程之50%活化或增強所需的物質(例如，化合物或藥物)之濃度。在一些情況下， EC_{50} 係指在活體外分析中引起基線與最大反應之間的一半反應的促效劑之濃度。在一些實施例中，如本文所使用， EC_{50} 係指受體或目標酶(例如，GPR119)之50%活化所需的促效劑(例如，GPR119促效劑)之濃度。

【0054】 如本文所使用，「 IC_{50} 」意欲指生物過程之50%抑制所需的物質(例如，化合物或藥物)之濃度。舉例而言， IC_{50} 係指如在適合分析中測定之物質之半最大(50%)抑制濃度(IC)。在一些情況下，在活體外分析系統中測定 IC_{50} 。在一些實施例中，如本文所使用， IC_{50} 係指受體或目標酶(例如，SSTR5)之50%抑制所需的調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)之濃度。

【0055】 術語「個體(subject)」、「個體(individual)」及「患者」可互換地使用。此等術語涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別之任何成員：人類、非人類靈長類動物(諸如黑猩猩以及其他猿及猴物種)；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠，及類似者。

【0056】如本文所使用，術語「腸限制性」係指主要在胃腸系統中具有活性之化合物，例如SSTR5拮抗劑。在一些實施例中，腸限制性化合物(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)之生物活性受限於胃腸系統。在一些實施例中，腸限制性調節劑(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)之胃腸濃度高於腸限制性調節劑對其受體或目標酶(例如，SSTR5)的 IC_{50} 值或 EC_{50} 值，而該腸限制性調節劑(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)之血漿水準低於腸限制性調節劑對其受體或目標酶(例如，SSTR5)的 IC_{50} 值或 EC_{50} 值。在一些實施例中，腸限制性化合物(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)為非全身性的。在一些實施例中，腸限制性化合物(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)為非吸收性化合物。在其他實施例中，腸限制性化合物(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)經吸收，但快速代謝為相較於調節劑自身對目標受體或酶具有顯著更低活性之代謝物，亦即「軟性藥物」。在其他實施例中，腸限制性化合物(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)經最低限度地吸收，且快速代謝為相較於調節劑自身對目標受體或酶具有顯著更低活性之代謝物。

【0057】在一些實施例中，腸限制性調節劑(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)為非全身性的，但代替地定位於胃腸系統。舉例而言，調節劑(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)可以較高含量存在於腸中，但以較低含量存在於血清中。在一些實施例中，腸限制性調節劑(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)之全身性暴露例如在血清中小於100、小於50、小於20、小於10或小於5 nM (結合或未結合)。在一些實施例中，腸限制性調節劑(例如，腸限制性SSTR5拮抗劑)之腸暴露例如大於1000、5000、10000、50000、100000或500000 nM。在一些實施例中，歸因於調節劑自身之不良吸收，或由於在血清中快速代謝而導致低全身循環的調節劑之吸收，或歸因於在血清中之不良吸收及快速代謝兩者，調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)為腸限

制性的。在一些實施例中，調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)視情況經由連接子共價鍵結至藥動團，其改變了調節劑之藥物動力學概況。

【0058】 在特定實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑為軟性藥物。如本文所使用，術語「軟性藥物」係指具有生物活性但快速代謝為相較於化合物自身對目標受體具有顯著更低活性之代謝物的化合物。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑為在血液中快速代謝為具有顯著更低活性之代謝物的軟性藥物。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑為在肝臟中快速代謝為具有顯著更低活性之代謝物的軟性藥物。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑為在血液及肝臟中快速代謝為具有顯著更低活性之代謝物的軟性藥物。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑為具有低全身性暴露之軟性藥物。在一些實施例中，代謝物之生物活性比軟性藥物腸限制性SSTR5拮抗劑之生物活性低10倍、20倍、50倍、100倍、500倍或1000倍。

【0059】 如本文所使用，術語「藥動團」係指視情況經由連接子系留至小分子調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)之結構單元，其使得整個分子更大且增加了極性表面積，同時維持小分子調節劑之生物活性。藥動團影響小分子調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)之藥物動力學特性(例如，溶解度、吸收、分佈、消除速率及類似者)，且對與受體或目標酶之結合或締合具有最小改變。藥動團之定義特徵不為其與目標(例如，受體)之相互作用，而係其對其所連接之調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)之特定生理化學特性的影響。在一些情況下，藥動團用於將調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)限制於腸。

【0060】 如本文所使用，術語「連接」係指調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)與藥動團之間的共價連接。該連接可經由共價鍵或經由「連接子」

進行。如本文所使用，「連接子」係指可用於共價鍵結至調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)及藥動團之一或多個雙官能分子。在一些實施例中，連接子連接至調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)之任何部分，只要連接點不干擾調節劑與其受體或目標酶之結合即可。在一些實施例中，連接子為不可裂解的。在一些實施例中，連接子為可裂解的。在一些實施例中，連接子在腸中為可裂解的。在一些實施例中，裂解連接子在腸中釋放生物活性調節劑，例如SSTR5拮抗劑。

【0061】 如本文所使用，術語「胃腸系統」(GI系統)或「胃腸道」(GI道)係指參與消化過程之器官及系統。胃腸道包括食道、胃、小腸(其包括十二指腸、空腸及回腸)及大腸(其包括盲腸、結腸及直腸)。在本文中之一些實施例中，GI系統係指「腸」，其意謂胃、小腸及大腸；或係指小腸及大腸，包括例如十二指腸、空腸及/或結腸。

腸-腦軸

【0062】 腸-腦軸係指經由周邊神經系統(PNS)以及內分泌、免疫及代謝路徑連接胃腸道(GI道)與中樞神經系統(CNS)之雙向生物化學信號傳導。

【0063】 在一些情況下，腸-腦軸包含GI道；PNS，包括背根神經節(DRG)及包括腸神經系統及迷走神經之自主神經系統的交感神經及副交感神經臂；CNS；及神經內分泌及神經免疫系統，包括下丘腦-垂體-腎上腺軸(HPA軸)。腸-腦軸對於維持身體之體內平衡至關重要，且受調控，且經由中樞及周邊神經系統以及內分泌、免疫及代謝路徑來調節生理機能。

【0064】 腸-腦軸調節生理機能及行為之若干重要態樣。藉由腸-腦軸進行之調節係經由激素及神經迴路來進行。腸-腦軸之此等激素及神經迴路的關鍵組分包括釋放激素之高度專用分泌性腸細胞(腸內分泌細胞或

EEC)、自主神經系統(包括迷走神經及腸神經系統)及中樞神經系統。此等系統以高度協調的方式一起工作以調節生理機能及行為。

【0065】 腸-腦軸中之缺陷與許多疾病相關，包括高度未滿足需要之彼等疾病。受腸-腦軸影響之疾病及病況包括中樞神經系統(CNS)病症，包括情緒障礙、焦慮、抑鬱、情感障礙、精神分裂症、不適、認知障礙、成癮、自閉症、癲癇、神經退化性病變、阿茲海默氏病及帕金森氏病、路易體性癡呆、間歇性叢集性頭痛、偏頭痛、疼痛；代謝病況，包括糖尿病及其併發症，諸如慢性腎病/糖尿病腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變及心血管疾病、代謝症候群、肥胖、血脂異常及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；飲食及營養失調，包括暴食、惡病質、神經性厭食症、短腸症候群、腸衰竭、腸功能不全及其他飲食失調；發炎性病變及自體免疫疾病，諸如發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、牛皮癬及乳糜瀉；壞死性小腸結腸炎；由諸如輻射或化學療法之毒性損傷引起的胃腸損傷；胃腸壁功能障礙之疾病/病症，包括環境性腸道功能障礙、自發性細菌性腹膜炎；功能性胃腸病症，諸如大腸急躁症、功能性消化不良、功能性腹脹、功能性腹瀉、功能性便秘及類鴉片誘導之便秘；胃輕癱；噁心及嘔吐；與微生物菌群失調相關之病症，及涉及腸-腦軸之其他病況。

腸-腦軸中之SSTR5

【0066】 生長抑素在多個部位處起作用以抑制多種激素及其他分泌蛋白之釋放。生長抑素主要以兩種形式表現：胃及胰臟 δ 細胞及神經元中之SST-14及腸黏膜細胞中之SST-28。在一些情況下，生長抑素之生物作用係由以組織特異性方式表現之G蛋白偶聯受體家族介導。SSTR5為受體超家族之成員且在胰島之 β 細胞、GI上皮及腸內分泌細胞及心肌組織上表現。在一些情況下，結合至SSTR5之生長抑素抑制腸內分泌細胞中GLP-

1、GLP-2、GIP、PYY或其他激素之釋放。SSTR5拮抗劑可適用於治療諸如糖尿病及肥胖之代謝障礙及涉及腸-腦軸之其他疾病。

【0067】 在一些情況下，抑制SSTR5活性導致腸內分泌細胞中GLP-1、GLP-2、GIP、PYY及其他激素之水準升高。在一些情況下，SSTR5之調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)藉由阻斷生長抑素之活性來促進腸內分泌細胞中GLP-1、GLP-2、GIP、PYY及其他激素之釋放。在一些情況下，SSTR5之調節劑(例如，SSTR5拮抗劑)藉由阻斷生長抑素之活性而導致cAMP水準增加。在一些情況下，在結合生長抑素後，SSTR5活性抑制胞內cAMP產生及GLP-1、GLP-2、GIP、PYY及其他激素分泌。在一些情況下，抑制SSTR5活性導致胞內cAMP水準升高及GLP-1、GIP、PYY或其他激素分泌升高。在一些情況下，抑制SSTR5活性導致胞內cAMP水準升高及GLP-1分泌升高。

【0068】 本文描述一種治療有需要之個體之涉及腸-腦軸之病況或病症的方法，方法包含向個體投與SSTR5受體拮抗劑。在其他實施例中，方法包含向個體投與SSTR5反向促效劑。

【0069】 在一些實施例中，涉及腸-腦軸之病況或病症係選自由以下組成之群：中樞神經系統(CNS)病症，包括情緒障礙、焦慮、抑鬱、情感障礙、精神分裂症、不適、認知障礙、成癮、自閉症、癲癇、神經退化性病況、阿茲海默氏病及帕金森氏病、路易體性癡呆、間歇性叢集性頭痛、偏頭痛、疼痛；代謝病況，包括糖尿病及其併發症，諸如慢性腎病/糖尿病腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變及心血管疾病、代謝症候群、肥胖、血脂異常及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；飲食及營養失調，包括暴食、惡病質、神經性厭食症、短腸症候群、腸衰竭、腸功能不全及其他飲食失調；發炎性病況及自體免疫疾病，諸如發炎性腸病、潰

瘍性結腸炎、克羅恩氏病、牛皮癬及乳糜瀉；壞死性小腸結腸炎；由諸如輻射或化學療法之毒性損傷引起的胃腸損傷；胃腸壁功能障礙之疾病/病症，包括環境性腸道功能障礙、自發性細菌性腹膜炎；功能性胃腸病症，諸如大腸急躁症、功能性消化不良、功能性腹脹、功能性腹瀉、功能性便秘及類鴉片誘導之便秘；胃輕癱；噁心及嘔吐；與微生物菌群失調相關之病症，及涉及腸-腦軸之其他病況。在一些實施例中，病況為代謝病症。在一些實施例中，代謝病症為2型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖、高膽固醇血症、非酒精性脂肪變性肝炎或高血壓。在一些實施例中，代謝病症為糖尿病。在其他實施例中，代謝病症為肥胖。在其他實施例中，代謝病症為非酒精性脂肪變性肝炎。在一些實施例中，涉及腸-腦軸之病況為營養失調。在一些實施例中，營養失調為短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。在一些實施例中，營養失調為短腸症候群。在一些實施例中，涉及腸-腦軸之病況為胃腸損傷。在一些實施例中，涉及腸-腦軸之病況為由諸如輻射或化學療法之毒性損傷引起的胃腸損傷。在一些實施例中，涉及腸-腦軸之病況為體重減輕或防止體重增加或體重恢復。在一些實施例中，涉及腸-腦軸之病況為體重減輕或防止體重增加或減肥手術後之體重恢復。在一些實施例中，涉及腸-腦軸之病況為體重減輕或防止體重增加或體重恢復，其中個體已進行減肥手術。

腸限制性拮抗劑

【0070】 在一些情況下，將SSTR5拮抗劑之全身性作用與有益的腸驅動作用區分開將對於研發用於治療疾病之SSTR5拮抗劑至關重要。

【0071】 在一些實施例中，SSTR5拮抗劑為腸限制性的。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑在血流中經設計為實質上非滲透性的或實質上非生物可用的。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑在腸中經設計以抑制SSTR5活

性且為實質上非全身性的。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑具有低全身性暴露。

【0072】 在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑具有低口服生物可用性。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑具有< 10%口服生物可用性、< 8%口服生物可用性、< 5%口服生物可用性、< 3%口服生物可用性或< 2%口服生物可用性。

【0073】 在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑之未結合血漿水準比針對SSTR5之SSTR5拮抗劑的IC₅₀值低。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑之未結合血漿水準顯著比針對SSTR5之腸限制性SSTR5拮抗劑的IC₅₀值低。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑之未結合血漿水準比針對SSTR5之腸限制性SSTR5拮抗劑的IC₅₀值低2倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或100倍。

【0074】 在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑具有低全身性暴露。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑之全身性暴露在血清中例如小於500、小於200、小於100、小於50、小於20、小於10或小於5 nM (結合或未結合)。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑之全身性暴露在血清中例如小於500、小於200、小於100、小於50、小於20、小於10或小於5 ng/mL (結合或未結合)。

【0075】 在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑具有低滲透率。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑具有低腸滲透率。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑之滲透率例如小於 5.0×10^{-6} cm/s、小於 2.0×10^{-6} cm/s、小於 1.5×10^{-6} cm/s、小於 1.0×10^{-6} cm/s、小於 0.75×10^{-6} cm/s、小於 0.50×10^{-6} cm/s、小於 0.25×10^{-6} cm/s、小於 0.10×10^{-6} cm/s 或小於 0.05×10^{-6} cm/s。

【0076】 在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑具有低吸收率。在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑之吸收率小於20%、或小於10%、小於5%或小於1%。

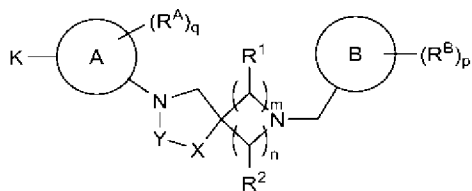
【0077】 在一些實施例中，腸限制性SSTR5拮抗劑具有高血漿清除率。在一些實施例中，在小於8小時、小於6小時、小於4小時、小於3小時、小於120 min、小於90 min、小於60 min、小於45 min、小於30 min或小於15 min內，腸限制性SSTR5拮抗劑在血漿中為不可偵測的。

【0078】 在本文所描述之方法的一些實施例中，SSTR5拮抗劑為腸限制性的。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑共價鍵結至藥動團。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑經由連接子共價鍵結至藥動團。在一些實施例中，SSTR5拮抗劑為軟性藥物。

【0079】 在其他實施例中，本文所描述之方法包含投與SSTR5反向促效劑。在一些實施例中，SSTR5反向促效劑為腸限制性的。在一些實施例中，SSTR5反向促效劑共價鍵結至藥動團。在一些實施例中，SSTR5反向促效劑經由連接子共價鍵結至藥動團。在一些實施例中，SSTR5反向促效劑為軟性藥物。

化合物

【0080】 在某些實施例中，本文揭示一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

X為-O-、-NR³-或-C(R⁴)₂-；

Y為-C(=O)-或-S(=O)₂-；

環A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

環B為芳基或雜芳基；

K為-(CH₂)_j-G；

G為-S(=O)₂OH、-S(=O)OH或-S(=O)₂NH₂；

j為0-4；

各R¹及R²獨立地為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆氟烷基；

或一個R¹及一個R²一起形成環；

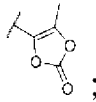
R³為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基或C₃₋₆環烷基；

各R⁴獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基或C₃₋₆環烷基；

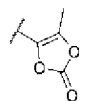
各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、3員至8員雜環烷基，其中各烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；

各R^B獨立地為鹵素、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烯基、3員至8員雜環烷基、3員至8員雜環烯基、芳基、雜芳基、-CN、-OR⁹、-OCH₂R⁹、-CO₂R⁹、-CH₂CO₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)₂、-NR⁹C(=O)R⁹、-NR⁹C(=O)OR¹⁰、-OC(=O)NR⁹、-NR⁹C(=O)N(R⁹)₂、-C(R⁹)=N-OR⁹、-SR⁹、-S(=O)R¹⁰、-S(=O)₂R¹⁰、-S(=O)₂N(R⁹)₂、-P(=O)(OR⁹)₂、-P(=O)(OR⁹)R¹⁰或-P(=O)(R¹⁰)₂，其中各烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-CO₂-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜

環烷基；且其中各環烷基、環烯基、雜環烷基及雜環烯基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、=O、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；

各R⁹係獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₃-C₆環烷基、3員至8員雜環烷基、苯基及單環雜芳基，其中各烷基、氟烷基、環烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基、3員至6員雜環烷基及 ；

或同一N原子上之兩個R⁹與其所連接之N原子一起形成含N雜環，該含N雜環未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；

各R¹⁰係獨立地選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₃-C₆環烷基、3員至8員雜環烷基、苯基及單環雜芳基，其中各烷基、氟烷基、環烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基、3員至6員雜環烷基及 ；

m為1或2；

n為1或2；

p為0-4；及

q為0-4。

【0081】 在一些實施例中，G為-S(=O)₂OH或-S(=O)OH。在一些實施例中，G為-S(=O)₂OH。在一些實施例中，G為-S(=O)OH。在一些實施例中，G為-S(=O)₂NH₂。

【0082】 在一些實施例中，各R¹及R²獨立地為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆氟烷基。在一些實施例中，各R¹及R²獨立地為氫或C₁₋₆烷基。在一些實施例中，各R¹及R²獨立地為-H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃。在一些實施例中，各R¹及R²獨立地為-H、-CH₃、-CH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₃。在一些實施例中，各R¹及R²為-H。

【0083】 在一些實施例中，一個R¹及一個R²一起形成環。在一些實施例中，一個R¹及一個R²一起形成3員至6員雜環烷基環。

【0084】 在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，m為1且n為1。在一些實施例中，m為1且n為2。在一些實施例中，m為2且n為1。在一些實施例中，m為2且n為2。

【0085】 在一些實施例中，環B為苯基、萘基、單環6員雜芳基、單環5員雜芳基或雙環雜芳基。

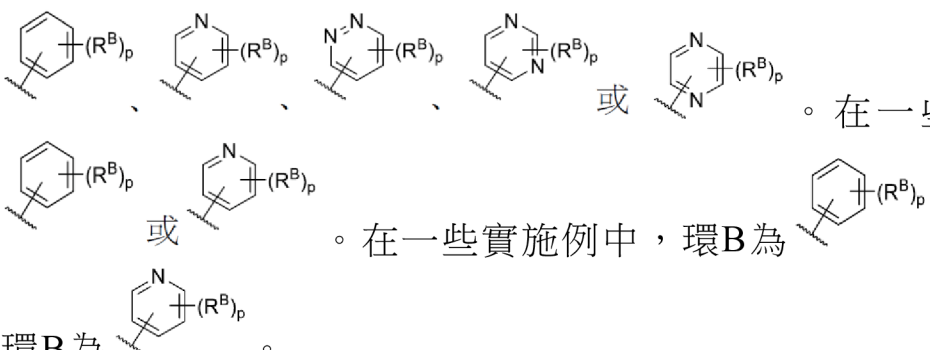
【0086】 在一些實施例中，環B為苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，環B為苯基、單環6員雜芳基或單環5員雜芳基。在一些實施例中，環B為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、三嗪基、呋喃基、噁吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異噁

唑基、異噻唑基、噁二唑基或噻二唑基。

【0087】 在一些實施例中，環B為苯基或6員雜芳基。在一些實施例中，環B為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噁嗪基。

【0088】 在一些實施例中，環B為苯基或吡啶基。

【0089】 在一些實施例中，環B為



。在一些實施例中，環B為

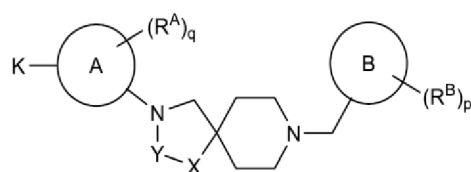
。在一些實施例中，環B為

。在一些實施例中，環B為

【0090】 在一些實施例中，環B為 ，其中D為CH或N。

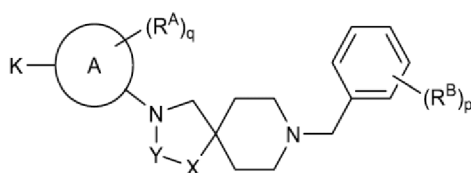
【0091】 在一些實施例中，環B為苯基或6員雜芳基；各R¹及R²獨立地為氫或C₁₋₆烷基；m為2；且n為2。

【0092】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ia)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



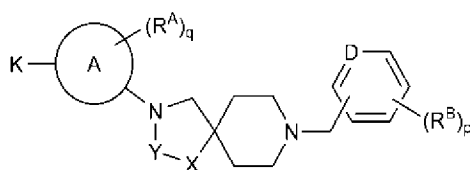
式(Ia)。

【0093】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ia-1)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ia-1)。

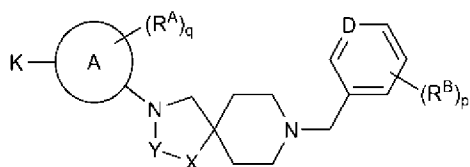
【0094】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ia-2)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ia-2)，

其中D為CH或N。

【0095】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ia-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ia-3)，

其中D為CH或N。

【0096】 在一些實施例中，X為-O-。在一些實施例中，X為-NR³-。在一些實施例中，X為-C(R⁴)₂-。

【0097】 在一些實施例中，Y為-C(=O)-。在一些實施例中，Y為-S(=O)₂-。

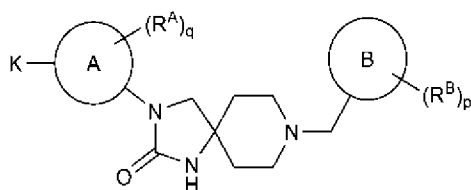
【0098】 在一些實施例中，X為-O-，且Y為-C(=O)-。在一些實施例中，X為-NR³-，且Y為-C(=O)-。在一些實施例中，X為-C(R⁴)₂-；且Y為-C(=O)-。在一些實施例中，X為-O-，且Y為-S(=O)₂-。在一些實施例中，X為-NR³-，且Y為-S(=O)₂-。在一些實施例中，X為-C(R⁴)₂-；且Y為-S(=O)₂-。

【0099】 在一些實施例中，X為-O-，且Y為-C(=O)-；或X為-NR³-，且Y為-C(=O)-；或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-C(=O)-；或X為-O-，且Y

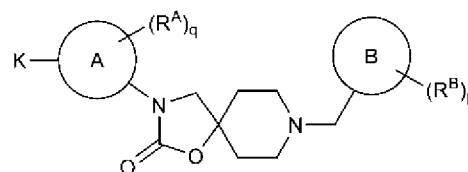
為-S(=O)₂-；或X為-NR³-，且Y為-S(=O)₂-；或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-S(=O)₂-。在一些實施例中，X為-O-，且Y為-C(=O)-；或X為-NR³-，且Y為-C(=O)-；或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-C(=O)-；或X為-NR³-，且Y為-S(=O)₂-。

【0100】 在一些實施例中，X為-NR³-，且Y為-C(=O)-；或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-C(=O)-；或X為-O-，且Y為-S(=O)₂-；或X為-NR³-，且Y為-S(=O)₂-；或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-S(=O)₂-。

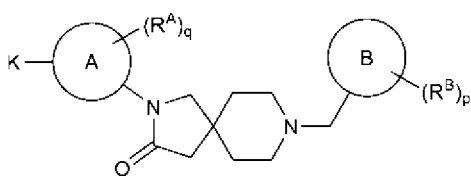
【0101】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ib)、式(Ic)、式(Id)或式(Ie)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



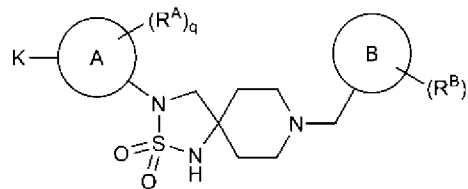
式(Ib)



式(Ic)

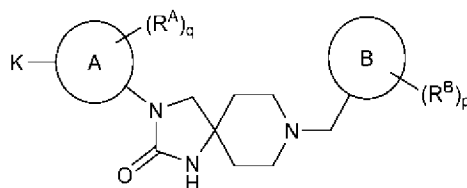


式(Id)



式(Ie)。

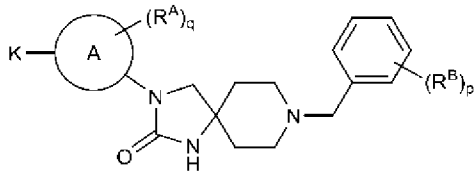
【0102】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ib)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



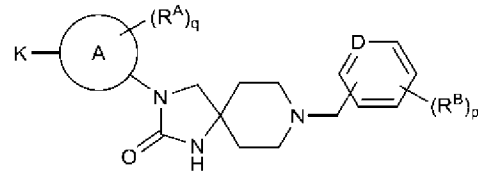
式(Ib)。

【0103】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ib-1)、(Ib-2)或(Ib-

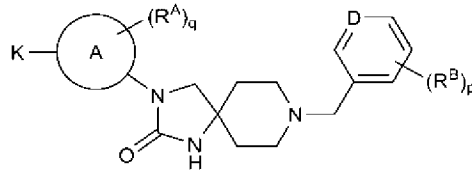
3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ib-1)



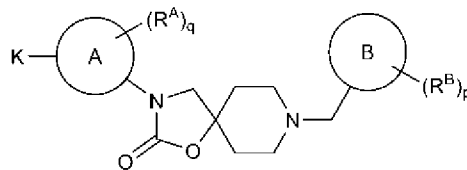
式(Ib-2)



式(Ib-3)，

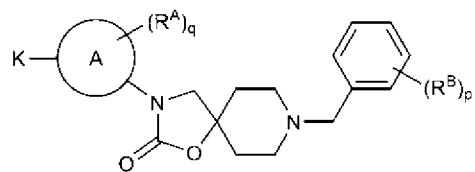
其中D為CH或N。

【0104】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ic)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：

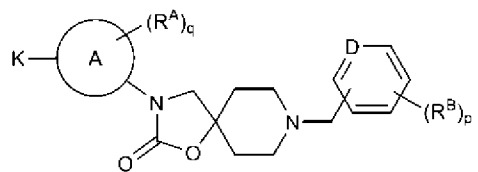


式(Ic)。

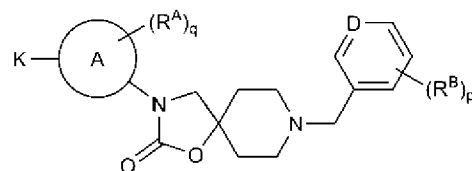
【0105】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ic-1)、(Ic-2)或(Ic-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ic-1)



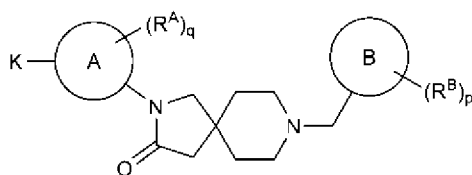
式(Ic-2)



式(Ic-3)，

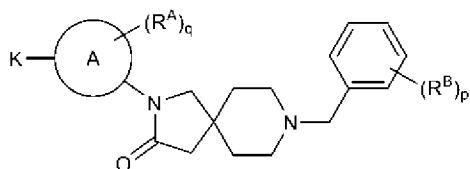
其中D為CH或N。

【0106】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Id)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：

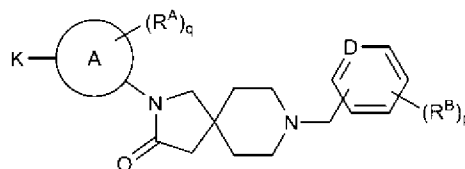


式(Id)。

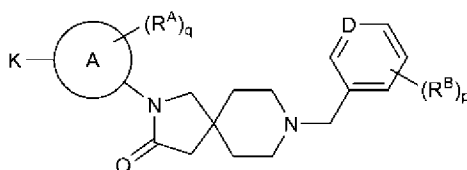
【0107】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Id-1)、(Id-2)或(Id-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Id-1)



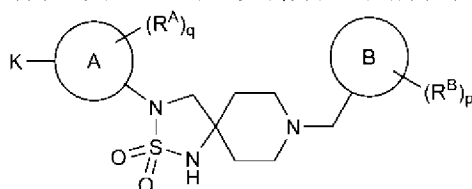
式(Id-2)



式(Id-3)，

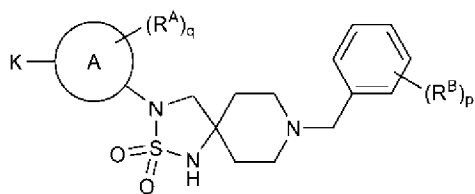
其中D為CH或N。

【0108】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ie)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：

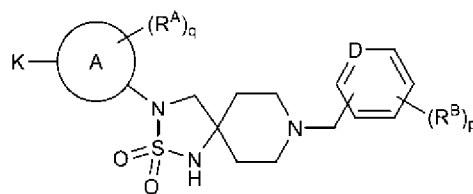


式(Ie)。

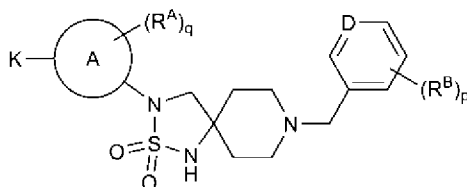
【0109】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ie-1)、(Ie-2)或(Ie-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ie-1)



式(Ie-2)



式(Ie-3) ,

其中D為CH或N。

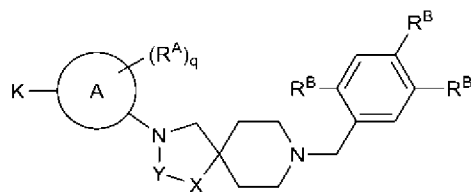
【0110】 在一些實施例中，各 R^B 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、苯基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至6員雜環烷基、3員至6員雜環烯基、5員雜芳基、6員雜芳基、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-CH_2CO_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 或 $-P(=O)(R^{10})_2$ ，其中各烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 氟烷基)、 C_3-C_6 環烷基及3員至6員雜環烷基；且其中各環烷基、雜環烷基及雜環烯基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 氟烷基)、 C_3-C_6 環烷基及3員至6員雜環烷基。在一些實施例中，各 R^B 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、苯基、 C_3 - C_6 環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-CH_2CO_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 或 $-S(=O)_2R^{10}$ ，其中各烷基、環烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基。在一些實施例中，各 R^B 獨立地為苯

基、噁二唑基、吡啶基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ ，其中苯基、噁二唑基或吡啶基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 及 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{氟烷基}$ 。

【0111】 在一些實施例中， p 為0。在一些實施例中， p 為1。在一些實施例中， p 為2。在一些實施例中， p 為3。在一些實施例中， p 為4。在一些實施例中， p 為1-4。在一些實施例中， p 為2或3。

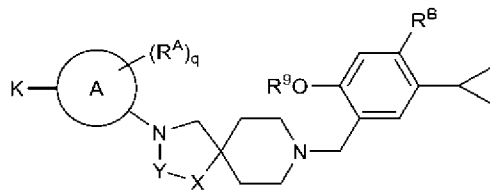
【0112】 在一些實施例中，各 R^B 獨立地為鹵素、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、 C_3-C_6 環烷基、 C_3-C_6 環烯基、3員至8員雜環烷基、3員至8員雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OCH}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^9)=\text{N}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)\text{R}^{10}$ 或 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{10})_2$ ，其中各烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{羥烷基}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{氟烷基})$ 、 C_3-C_6 環烷基及3員至6員雜環烷基；且其中各環烷基、環烯基、雜環烷基及雜環烯基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{羥烷基}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{氟烷基})$ 、 C_3-C_6 環烷基及3員至6員雜環烷基；且 p 為1-4。

【0113】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(If)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(If)。

【0114】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ig)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ig)。

【0115】 在一些實施例中， R^B 為苯基、噁二唑基、吡啶基、 $-CN$ 、 $-CH_2CO_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 或 $-S(=O)_2R^{10}$ ，其中苯基、噁二唑基或吡啶基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{氟烷基}$ 。

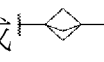

【0116】 在一些實施例中，環A為苯基、萘基、單環6員雜芳基、單環5員雜芳基、雙環雜芳基、單環 C_3-C_8 環烷基、橋接 C_5-C_{10} 環烷基、螺 C_5-C_{10} 環烷基、單環 C_2-C_8 雜環烷基、橋接 C_5-C_{10} 雜環烷基或螺 C_5-C_{10} 雜環烷基。

【0117】 在一些實施例中，環A為苯基、單環雜芳基、單環環烷基、螺環環烷基、橋接環烷基、單環雜環烷基、螺環雜環烷基或橋接雜環烷基。在一些實施例中，環A為苯基、單環6員雜芳基、單環5員雜芳基、單環 C_3-C_8 環烷基、橋接 C_5-C_{10} 環烷基、螺 C_5-C_{10} 環烷基、單環 C_2-C_8 雜環烷基、橋接 C_5-C_{10} 雜環烷基或螺 C_5-C_{10} 雜環烷基。

【0118】 在一些實施例中，環A為苯基或雜芳基。在一些實施例中，環A為苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，環A為苯基、單環6員雜

芳基或單環5員雜芳基。在一些實施例中，環A為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、三吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異呋唑基、異噻唑基、呋二唑基或噻二唑基。

【0119】 在一些實施例中，環A為苯基或6員雜芳基。在一些實施例中，環A為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻吩基。

【0120】 在一些實施例中，環A為苯基、單環C₃-C₆環烷基或橋接環烷基。在一些實施例中，環A為苯基、單環C₃-C₈環烷基或橋接C₅-C₁₀環烷基。在一些實施例中，環A為苯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或橋接C₅-C₁₀環烷基。在一些實施例中，環A為苯基、環己基或。在一些實施例中，環A為苯基。在一些實施例中，環A為環己基。在一些實施例中，環A為.

【0121】 在一些實施例中，環A為苯基、萘基、二氫萘基、萘基、四氫萘基、環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、螺[2.2]戊基、螺[3.3]庚基、螺[3.5]壬基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、降萘基、降萘烯基、雙環[1.1.1]戊基、金剛烷基或十氫萘基。


【0122】 在一些實施例中，環A為單環環烷基、螺環環烷基、橋接環烷基、單環雜環烷基、螺環雜環烷基或橋接雜環烷基。在一些實施例中，環A為環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、螺[2.2]戊基、螺[3.3]庚基、螺[3.5]壬基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、降萘基、降萘烯基、雙環[1.1.1]戊基、金剛烷基或十氫萘基。在一些實施例中，環A為單環C₃-C₆環烷基或橋接環烷基。在一些實施例中，環A為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或橋接C₅-C₁₀環烷基。

(C₁-C₆烷基)或C₁-C₆烷基。在一些實施例中，各R^A獨立地為-F、-Cl、-Br、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)或-C(CH₃)₃。在一些實施例中，各R^A獨立地為C₁-C₆烷基。在一些實施例中，各R^A獨立地為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)或-C(CH₃)₃。

【0128】 在一些實施例中，q為0。在一些實施例中，q為1-4。在一些實施例中，q為0-2。在一些實施例中，q為0-1。在一些實施例中，q為1。在一些實施例中，q為2。在一些實施例中，q為3。在一些實施例中，q為4。

【0129】 在一些實施例中，環A為苯基、單環雜芳基、單環環烷基、螺環環烷基、橋接環烷基、單環雜環烷基、螺環雜環烷基或橋接雜環烷基；各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基，其中各烷基及環烷基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氟烷基；且q為0-2。


【0130】 在一些實施例中，環A為苯基、單環C₃-C₆環烷基或橋接環烷基；各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)或C₁-C₆烷基；且q為0-2。

【0131】 在一些實施例中，環A為苯基、環己基或；各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)或C₁-C₆烷基；且q為0-2。

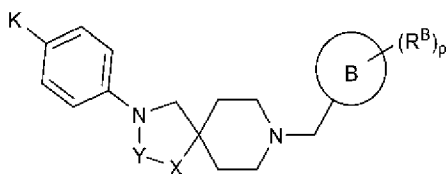
【0132】 在一些實施例中，環A為苯基；且q為0。

【0133】 在一些實施例中，當X為-O-，且Y為-C(=O)-時，環A為苯

基或雜芳基。在一些實施例中，環A為苯基。

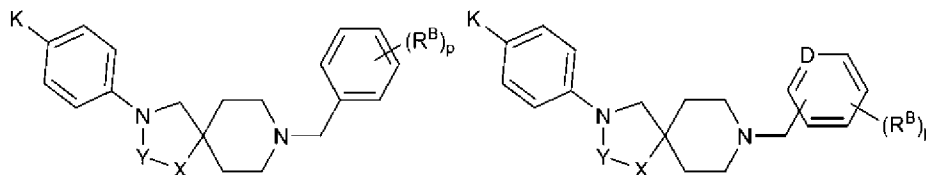
【0134】 在一些實施例中，當X為-O-，且Y為-C(=O)-時，環A為單環環烷基、螺環環烷基、橋接環烷基、單環雜環烷基、螺環雜環烷基或橋接雜環烷基。在一些實施例中，環A為單環C₃-C₆環烷基或橋接環烷基。在一些實施例中，環A為環己基或。在一些實施例中，各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基，其中各烷基及環烷基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氟烷基；且q為0-2。在一些實施例中，各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)或C₁-C₆烷基；且q為0-2。在一些實施例中，各R^A獨立地為C₁-C₆烷基；且q為0-2。在一些實施例中，q為0。

【0135】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ih)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



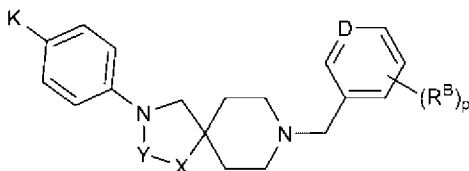
式(Ih)。

【0136】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ih-1)、(Ih-2)或(Ih-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ih-1)

式(Ih-2)

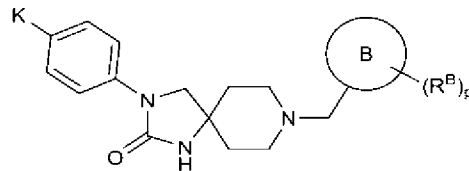


式(Ih-3)，

其中D為CH或N。

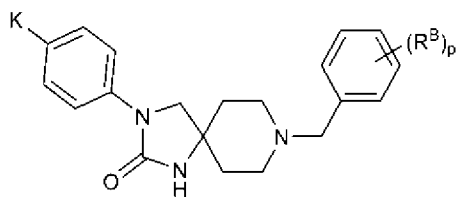
【0137】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ih-1)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ih-2)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ih-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

【0138】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ii)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：

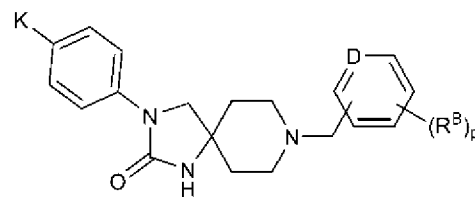


式(Ii)。

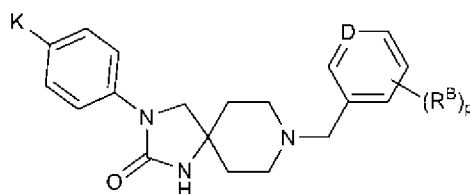
【0139】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ii-1)、(Ii-2)或(Ii-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ii-1)



式(Ii-2)

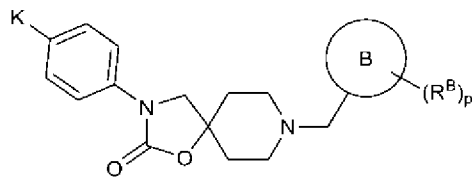


式(Ii-3)，

其中D為CH或N。

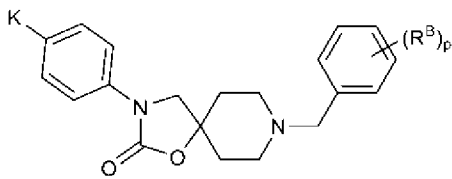
【0140】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij)之結構，或其醫

藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：

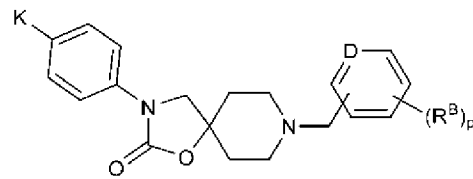


式(Ij)。

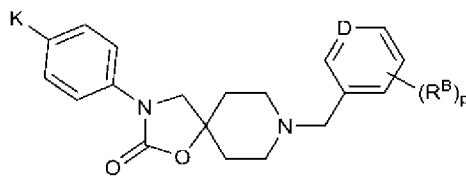
【0141】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-1)、(Ij-2)或(Ij-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ij-1)



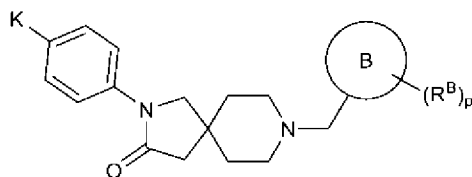
式(Ij-2)



式(Ij-3)。

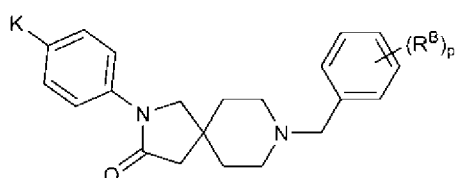
其中D為CH或N。

【0142】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ik)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：

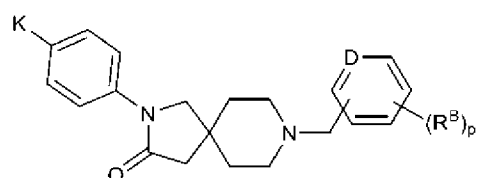


式(Ik)。

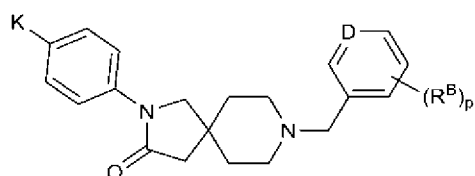
【0143】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ik-1)、(Ik-2)或(Ik-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ik-1)



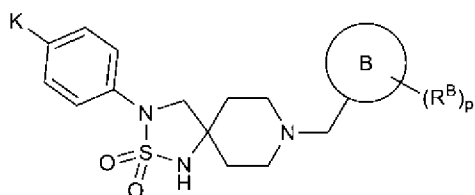
式(Ik-2)



式(Ik-3) ,

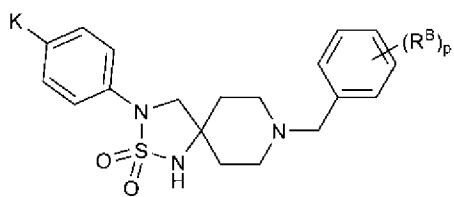
其中D為CH或N。

【0144】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(II)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：

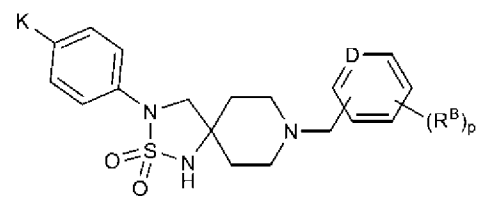


式(II)。

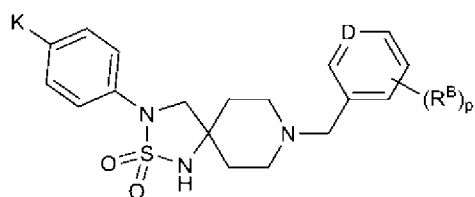
【0145】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(II-1)、(II-2)或(II-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(II-1)



式(II-2)



式(II-3) ,

其中D為CH或N。

【0146】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ii)、式(Ij)、式(Ik)或式(II)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

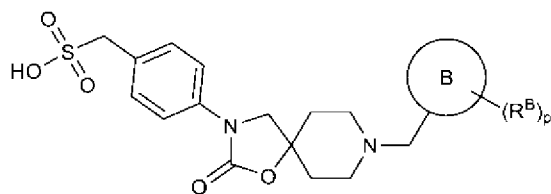
【0147】 在一些實施例中，K為 $-(CH_2)_j-G$ 。在一些實施例中，K為 $-CH_2S(=O)_2(OH)$ 、 $-CH_2S(=O)OH$ 、 $-CH_2S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2(OH)$ 、 $-S(=O)OH$ 或 $-S(=O)_2NH_2$ 。在一些實施例中，K為 $-CH_2S(=O)_2(OH)$ 、 $-CH_2S(=O)OH$ 、 $-S(=O)_2(OH)$ 或 $-S(=O)OH$ 。在一些實施例中，K為 $-CH_2S(=O)_2(OH)$ 、 $-S(=O)_2(OH)$ 、 $-S(=O)OH$ 或 $-S(=O)_2NH_2$ 。在一些實施例中，K為 $-CH_2S(=O)_2(OH)$ 、 $-S(=O)_2(OH)$ 或 $-S(=O)OH$ 。在一些實施例中，K為 $-CH_2S(=O)_2(OH)$ 或 $-CH_2S(=O)OH$ 。在一些實施例中，K為 $-S(=O)_2(OH)$ 或 $-S(=O)OH$ 。在一些實施例中，K為 $-S(=O)_2(OH)$ 。在一些實施例中，K為 $-S(=O)(OH)$ 。在一些實施例中，K為 $-S(=O)_2NH_2$ 。在一些實施例中，K為 $-CH_2S(=O)_2(OH)$ 。在一些實施例中，K為 $-CH_2S(=O)(OH)$ 。在一些實施例中，K為 $-CH_2S(=O)_2NH_2$ 。在一些實施例中，K為 $-(CH_2)_j-G$ 且j為0或1。在一些實施例中，K為 $-(CH_2)_jS(=O)_2(OH)$ 且j為0或1。

【0148】 在一些實施例中，j為0或1。在一些實施例中，j為0。在一些實施例中，j為1。在一些實施例中，j為2。在一些實施例中，j為3。在一些實施例中，j為4。

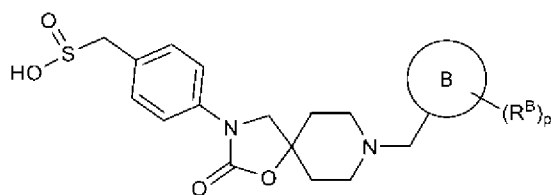
【0149】 在一些實施例中，G為 $-S(=O)_2(OH)$ 或 $-S(=O)OH$ 。在一些實施例中，G為 $-S(=O)_2(OH)$ 。在一些實施例中，G為 $-S(=O)(OH)$ 。在一些實施例中，G為 $-S(=O)_2NH_2$ 。在一些實施例中，G為 $-S(=O)_2(OH)$ 且j為0或1。在一些實施例中，G為 $-S(=O)(OH)$ 且j為0或1。在一些實施例中，

G為-S(=O)₂NH₂且j為0或1。

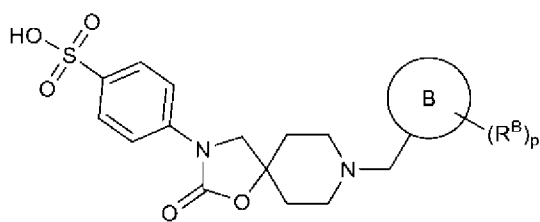
【0150】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-a)、式(Ij-b)、式(Ij-c)或式(Ij-d)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



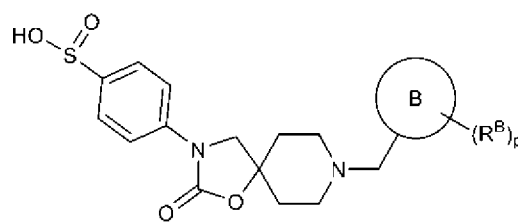
式(Ij-a)



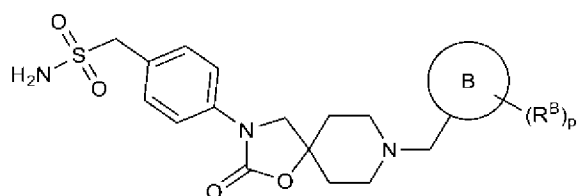
式(Ij-b)



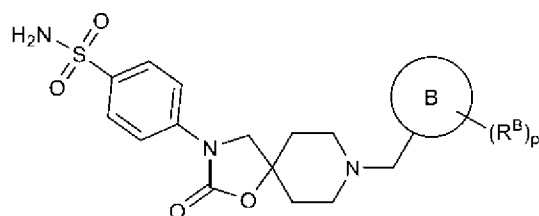
式(Ij-c)



式(Ij-d)



式(Ij-e)

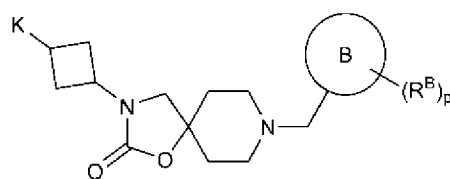


式(Ij-f)。

【0151】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-a)或式(Ij-b)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-c)或式(Ij-d)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-e)或式(Ij-f)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-a)、式(Ij-c)、式

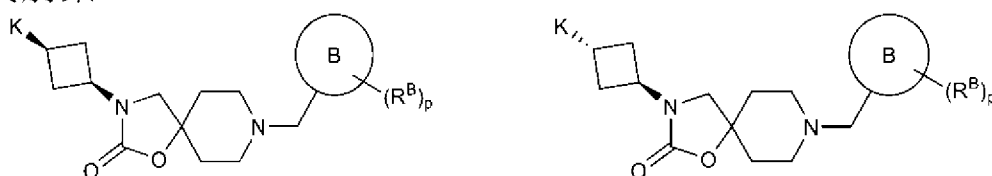
(Ij-d)或式(Ij-f)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-a)、式(Ij-c)或式(Ij-d)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-a)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-b)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-c)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-d)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-e)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ij-f)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

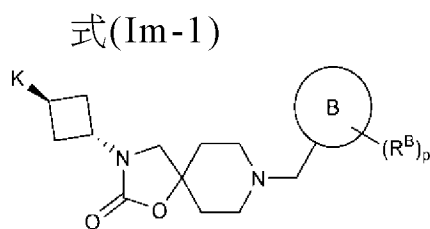
【0152】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



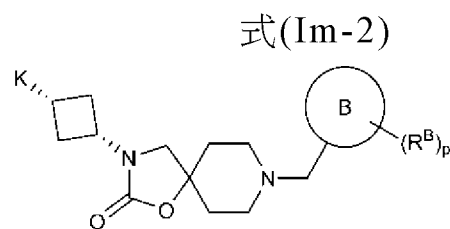
式(Im)。

【0153】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-1)、式(Im-2)、式(Im-3)或式(Im-4)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：





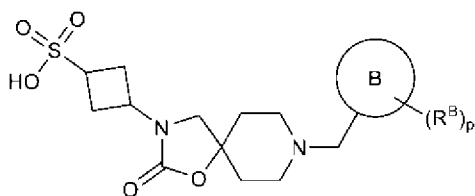
式(Im-3)



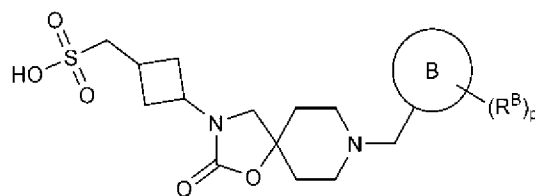
式(Im-4)。

【0154】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-1)或式(Im-2)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-3)或式(Im-4)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-1)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-2)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-4)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

【0155】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-a)或式(Im-b)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



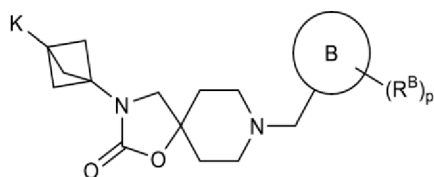
式(Im-a)



式(Im-b)。

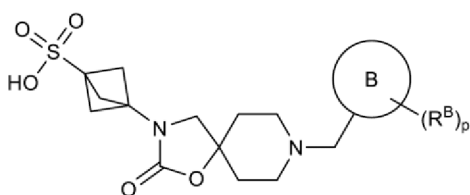
【0156】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-a)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Im-b)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

【0157】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(In)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：

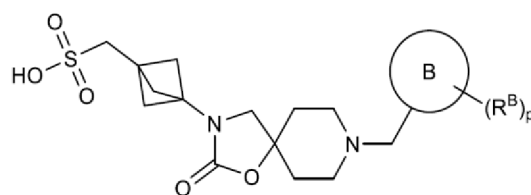


式(In)。

【0158】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(In-a)或式(In-b)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



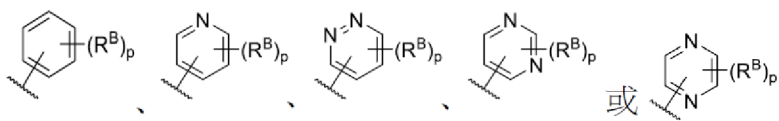
式(In-a)



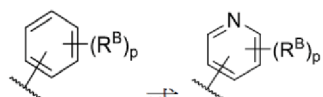
式(In-b)。

【0159】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(In-a)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物具有式(In-b)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

【0160】 在一些實施例中，環B為

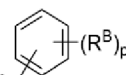


。在一些實施例中，環B為

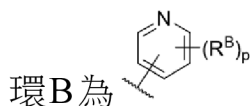


或

。在一些實施例中，環B為



。在一些實施例中，



。在一些實施例中，環B為苯基或吡啶基。

【0161】 在一些實施例中，環B為 ，其中D為CH或N。

【0162】 在一些實施例中，各R^B獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、芳基、雜芳基、-OR⁹、-CO₂R⁹或-S(=O)₂R¹⁰，其中各烷基、芳基及

雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、-CO₂-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；且p為1-4。在一些實施例中，各R^B獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、芳基、雜芳基、-OR⁹、-CO₂R⁹或-S(=O)₂R¹⁰，其中各烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1個鹵素或C₁-C₆烷基取代。在一些實施例中，至少一個R^B為未經取代或經1、2或3個鹵素取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒咭基或吡咭基。在一些實施例中，至少一個R^B為氟苯基、氟吡啶基或氟嘧啶基。在一些實施例中，至少一個R^B為C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，至少一個R^B為甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、第三丁基、第二丁基、異丁基或環丁基。在一些實施例中，至少一個R^B為乙基、異丙基、環丙基、第三丁基、異丁基或環丁基。在一些實施例中，至少一個R^B為異丙基、環丙基或環丁基。在一些實施例中，至少一個R^B為-OR⁹。在一些實施例中，至少一個R^B為-OR⁹。在一些實施例中，至少一個R^B為-S(=O)₂R¹⁰。在一些實施例中，至少一個R^B為-CO₂R⁹。在一些實施例中，R⁹為C₁-C₆烷基。

【0163】 本文涵蓋上文針對各種變數所描述之基團之任何組合。在整個說明書中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

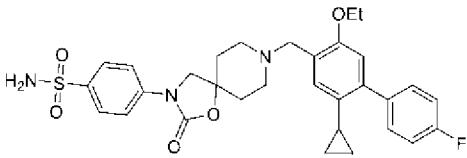
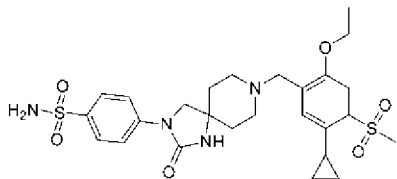
【0164】 例示性式(I)化合物包括描述於下表中之化合物。

表1.

實例 編號	結構	名稱
1		4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯 苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮 雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
2		4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯 苯]-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺 [4.5]癸-2-基)苯磺酸
3		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2- 基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜 螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
4		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯 甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3- 基)苯磺酸
5		4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯 苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺 [4.5]癸-3-基)苯磺酸
6		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯 甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5] 癸-3-基)苯磺酸
7		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲氧羰基)苯 甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2- 基)苯磺酸
8		(4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯 苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮 雜螺[4.5]癸-3-基)苯基)甲磺酸
9		3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯 苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮 雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
10		(3-(8-((5-環丙基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基) 吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二 氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)

實例 編號	結構	名稱
		甲磺酸
11		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
12		4-(8-(5-環丁基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
13		4-(8-((5-環丁基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
14		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(異丙氧基羰基)苯甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸
15		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸
16		4-(8-((5-乙氧基-4'-氟-2-異丙基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
17		4-(8-(5-環丙基-4-(5-氟吡啶-2-基)-2-羥基苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
18		4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
19		4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
20		4-(8-((5-環丙基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸

實例 編號	結構	名稱
21		4-(8-((2-環丁基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
22		4-(8-(5-環丙基-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-乙氧基苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
23		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
24		4-(8-((5-(苯甲氧基)-2-環丙基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
25		4-(8-((2-環丙基-4'-氟-5-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸
26		4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯亞磺酸
27		((1s,3s)-3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸
28		((1r,3r)-3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸
29		(3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸
30		(3-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸

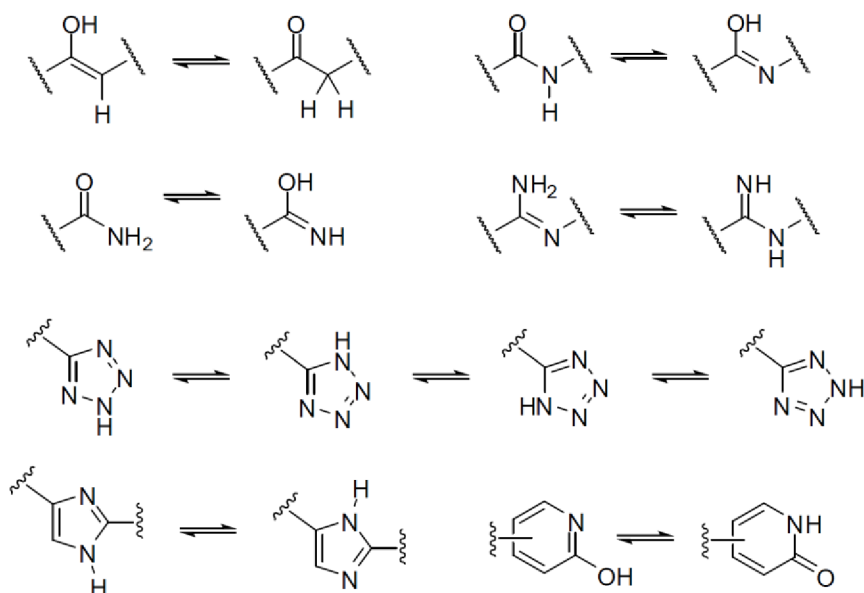
實例 編號	結構	名稱
31		4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺
32		4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺

【0165】 在一些實施例中，以醫藥學上可接受之鹽形式提供表1之化合物。

化合物之其他形式

【0166】 此外，在一些實施例中，本文所描述之化合物以「幾何異構體」形式存在。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文所呈現之化合物包括所有順式、反式、同側、反側、異側(entgegen, *E*)及同側(zusammen, *Z*)異構體以及其對應混合物。在一些情況下，化合物以互變異構體形式存在。

【0167】 「互變異構體」係指其中質子有可能自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子的分子。在某些實施例中，本文所呈現之化合物以互變異構體形式存在。在可能發生互變異構化之情況下，將存在互變異構體之化學平衡。互變異構體之精確比率視若干因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



【0168】 在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心，且各中心以(*R*)-構型或(*S*)-構型存在。本文所描述之化合物包括所有非對映異構、對映異構及差向異構形式以及其對應混合物。在本文所提供之化合物及方法的額外實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化產生之對映異構體及/或非對映異構體之混合物適用於本文所描述之應用。在一些實施例中，藉由外消旋混合物之對掌性層析解析，以光學純對映異構體形式製備本文所描述之化合物。在一些實施例中，本文所描述之化合物如下以其個別立體異構體形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非對映異構化合物對、分離非對映異構體且回收光學純對映異構體。在一些實施例中，可離解複合物為較佳的(例如，結晶非對映異構鹽)。在一些實施例中，非對映異構體具有不同的物理特性(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)且藉由利用此等不同點來進行分離。在一些實施例中，非對映異構體係藉由對掌性層析分離或較佳地藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，接著藉由任何不會造成外消旋化之實用手段回收光學純對映異構體以及解析劑。

【0169】 術語「位置異構體」係指圍繞中心環之結構異構體，諸如

圍繞苯環之鄰位、間位及對位異構體。

【0170】 本文所描述之方法及調配物包括使用本文所描述之化合物的*N*-氧化物(適當時)、結晶形式(亦稱為多晶型物)或醫藥學上可接受之鹽，以及具有相同類型之活性的此等化合物之活性代謝物。

【0171】 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。本文所描述之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥學上適合之鹽形式。本文所描述之化合物的較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

【0172】 「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，不在生物學上或其他方面為非所需的，且由無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及類似者)形成的彼等鹽。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似者。因此，例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及類似者。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人，

「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足量的所需酸接觸以產生鹽來製備。

【0173】 「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，不在生物學上或其他方面為非所需的彼等鹽。此等鹽係由無機鹼或有機鹼與游離酸加成來製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係由金屬或胺形成，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及類似者。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、伸乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基還原葡萄糖胺、可可豆鹼(theobromine)、嘌呤、哌啶、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及類似者。參見Berge等人，見上文。

【0174】 「前藥」意謂指示一種化合物，在一些實施例中，該化合物在生理條件下或藉由溶劑分解作用轉化為本文所描述之活性化合物。因此，術語前藥係指醫藥學上可接受之活性化合物之前驅體。當向個體投與時，前藥通常無活性，但例如藉由水解而活體內轉化為活性化合物。前藥化合物通常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優勢(參見例如Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9、21-24頁(Elsevier, Amsterdam))。

【0175】前藥之論述提供於Higuchi, T.等人, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series, 第14卷及Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中。

【0176】術語「前藥」亦意謂包括任何共價鍵結之載劑, 當向哺乳動物個體投與此類前藥時, 其活體內釋放活性化合物。如本文所描述之活性化合物的前藥係藉由修飾活性化合物中存在之官能基來製備, 以此方式使得修飾在常規操作中或在活體內裂解為親本活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基、羧基或巰基鍵結至任何基團之化合物, 當向哺乳動物個體投與活性化合物之前藥時, 該基團裂解以分別形成游離羥基、游離胺基、游離羧基或游離巰基。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之醇或胺官能基之乙酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽衍生物及類似者。

【0177】「醫藥學上可接受之溶劑合物」係指作為溶劑加成形式之物質組成。在一些實施例中, 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑, 且在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似者)一起製備的過程中形成。「水合物」在溶劑為水時形成, 或「醇合物」在溶劑為醇時形成。本文所描述之化合物的溶劑合物宜在本文所描述之過程期間製備或形成。本文所提供之化合物視情況以非溶劑化以及溶劑化形式存在。

【0178】在一些實施例中, 本文所揭示之化合物係以不同的富集同位素形式使用, 例如以 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及/或 ^{14}C 之含量富集。在一些實施例中, 化合物在至少一個位置中經氘化。可藉由美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所描述之程序來製備此類氘化形式。如美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所描述, 氘化可改良代謝穩定性及/或功效, 因此增加藥物作用之持續時間。

【0179】 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構意欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素富集原子之化合物。舉例而言，除氫經氘或氚置換，或碳經¹³C或¹⁴C富集之碳置換以外，具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

【0180】 本發明之化合物視情況在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經同位素標記，諸如(例如)氘(²H)、氚(³H)、碘-125 (¹²⁵I)或碳-14 (¹⁴C)。經²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵C、¹²N、¹³N、¹⁵N、¹⁶N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁴F、¹⁵F、¹⁶F、¹⁷F、¹⁸F、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、³⁵Cl、³⁷Cl、⁷⁹Br、⁸¹Br、¹²⁵I同位素取代均涵蓋在內。本發明之化合物的所有同位素變體無論是否具有放射性均涵蓋於本發明之範疇內。

【0181】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物中之一些或所有¹H原子經²H原子置換。用於含氘化合物之合成方法為此項技術中已知的。在一些實施例中，使用諸如描述於以下中之各種方法來合成經氘取代之化合物：Dean, Dennis C.編. *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development*. [In: *Curr., Pharm. Des.*, 2000; 6(10)] 2000, 第110頁；George W.; Varma, Rajender S. *The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates*, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21；及Evans, E. Anthony. *Synthesis of radiolabeled compounds*, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32。

【0182】 在一些實施例中，本文所描述之化合物係藉由其他方式標記，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

【0183】 在某些實施例中，本文所描述之化合物或如本文所描述之其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥為實質上純的，此係因為其含有小於約5%、或小於約1%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如例如在合成方法之步驟中之一或多者中產生的污染性中間物或副產物。

製備化合物

【0184】 使用標準合成技術或使用此項技術中已知之方法以及本文所描述之方法來合成本文所描述之化合物。

【0185】 除非另外指示，否則採用習知的質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之方法。

【0186】 使用諸如例如March's Advanced Organic Chemistry，第6版，John Wiley and Sons, Inc中所描述之彼等標準有機化學技術的標準有機化學技術來製備化合物。可採用用於本文所描述之合成性轉化的替代反應條件，諸如溶劑變化、反應溫度、反應時間以及不同化學試劑及其他反應條件。

【0187】 在一些實施例中，如實例中所概述，如所描述來製備本文所描述之化合物。

醫藥組合物

【0188】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其包含本文所描述之SSTR5拮抗劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，及一種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，將SSTR5拮抗劑與基於所選投藥途徑(例如，經口投藥)及如描述於例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))中之標準醫藥實踐所選擇的醫藥學上適合(或可接受)之

載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合(或可接受)之賦形劑、生理學上適合(或可接受)之賦形劑或生理學上適合(或可接受)之載劑)組合。

【0189】 因此，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，以及一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0190】 用於醫藥組合物中之適合的水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及類似者)及其適合之混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)以及環糊精。舉例而言，藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料，藉由在分散液之情況下維持所需粒度且藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

組合療法

【0191】 在某些實施例中，投與至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥以及一或多種其他治療劑為適當的。在一些實施例中，本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥係與以下組合投與：TGR5促效劑、GPR40促效劑、GPR119促效劑、CCK1促效劑、PDE4抑制劑、DPP-4抑制劑、GLP-1受體促效劑、二甲雙胍或其組合。在某些實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種抗糖尿病藥劑。在某些實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種抗肥胖藥劑。在某些實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種治療營養失調之藥劑。

【0192】 待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥組合使用的TGR5促效劑之實例包括：INT-777、XL-475、SRX-1374、RDX-8940、RDX-98940、SB-756050，及揭示於以下中之彼等：WO-2008091540、WO-2010059853、WO-

2011071565、WO-2018005801、WO-2010014739、WO-2018005794、
WO-2016054208、WO-2015160772、WO-2013096771、WO-
2008067222、WO-2008067219、WO-2009026241、WO-2010016846、
WO-2012082947、WO-2012149236、WO-2008097976、WO-
2016205475、WO-2015183794、WO-2013054338、WO-2010059859、
WO-2010014836、WO-2016086115、WO-2017147159、WO-
2017147174、WO-2017106818、WO-2016161003、WO-2014100025、
WO-2014100021、WO-2016073767、WO-2016130809、WO-
2018226724、WO-2018237350、WO-2010093845、WO-2017147137、
WO-2015181275、WO-2017027396、WO-2018222701、WO-
2018064441、WO-2017053826、WO-2014066819、WO-2017079062、
WO-2014200349、WO-2017180577、WO-2014085474。

【0193】 待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑
合物、立體異構體或前藥組合使用的GPR40促效劑之實例包括：法斯利方
(fasiglifam)、MR-1704、SCO-267、SHR-0534、HXP-0057-SS、LY-
2922470、P-11187、JTT-851、ASP-4178、AMG-837、ID-11014A、
HD-C715、CNX-011-67、JNJ-076、TU-5113、HD-6277、MK-8666、
LY-2881835、CPL-207-280、ZYDG-2，及描述於以下中之彼等：US-
07750048、WO-2005051890、WO-2005095338、WO-2006011615、
WO-2006083612、WO-2006083781、WO-2007088857、WO-
2007123225、WO-2007136572、WO-2008054674、WO-2008054675、
WO-2008063768、WO-2009039942、WO-2009039943、WO-
2009054390、WO-2009054423、WO-2009054468、WO-2009054479、
WO-2009058237、WO-2010085522、WO-2010085525、WO-

2010085528、WO-2010091176、WO-2010123016、WO-2010123017、
WO-2010143733、WO-2011046851、WO-2011052756、WO-
2011066183、WO-2011078371、WO-2011161030、WO-2012004269、
WO-2012004270、WO-2012010413、WO-2012011125、WO-
2012046869、WO-2012072691、WO-2012111849、WO-2012147518、
WO-2013025424、WO-2013057743、WO-2013104257、WO-
2013122028、WO-2013122029、WO-2013128378、WO-2013144097、
WO-2013154163、WO-2013164292、WO-2013178575、WO-
2014019186、WO-2014073904、WO-2014082918、WO-2014086712、
WO-2014122067、WO-2014130608、WO-2014146604、WO-
2014169817、WO-2014170842、WO-2014187343、WO-2015000412、
WO-2015010655、WO-2015020184、WO-2015024448、WO-
2015024526、WO-2015028960、WO-2015032328、WO-2015044073、
WO-2015051496、WO-2015062486、WO-2015073342、WO-
2015078802、WO-2015084692、WO-2015088868、WO-2015089809、
WO-2015097713、WO-2015105779、WO-2015105786、WO-
2015119899、WO-2015176267、WO-201600771、WO-2016019587、
WO-2016022446、WO-2016022448、WO-2016022742、WO-
2016032120、WO-2016057731、WO-2017025368、WO-2017027309、
WO-2017027310、WO-2017027312、WO-2017042121、WO-
2017172505、WO-2017180571、WO-2018077699、WO-2018081047、
WO-2018095877、WO-2018106518、WO-2018111012、WO-
2018118670、WO-2018138026、WO-2018138027、WO-2018138028、
WO-2018138029、WO-2018138030、WO-2018146008、WO-

2018172727、WO-2018181847、WO-2018182050、WO-2018219204、
WO-2019099315及WO-2019134984。

【0194】待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑
合物、立體異構體或前藥組合使用的GPR119促效劑之實例包括：DS-
8500a、HD-2355、LC34AD3、PSN-491、HM-47000、PSN-821、
MBX-2982、GSK-1292263、APD597、DA-1241，及描述於以下中之彼
等：WO-2009141238、WO-2010008739、WO-2011008663、WO-
2010013849、WO-2012046792、WO-2012117996、WO-2010128414、
WO-2011025006、WO-2012046249、WO-2009106565、WO-
2011147951、WO-2011127106、WO-2012025811、WO-2011138427、
WO-2011140161、WO-2011061679、WO-2017175066、WO-
2017175068、WO-2015080446、WO-2013173198、US-20120053180、
WO-2011044001、WO-2010009183、WO-2012037393、WO-
2009105715、WO-2013074388、WO-2013066869、WO-2009117421、
WO-201008851、WO-2012077655、WO-2009106561、WO-
2008109702、WO-2011140160、WO-2009126535、WO-2009105717、
WO-2013122821、WO-2010006191、WO-2009012275、WO-
2010048149、WO-2009105722、WO-2012103806、WO-2008025798、
WO-2008097428、WO-2011146335、WO-2012080476、WO-
2017106112、WO-2012145361、WO-2012098217、WO-2008137435、
WO-2008137436、WO-2009143049、WO-2014074668、WO-
2014052619、WO-2013055910、WO-2012170702、WO-2012145604、
WO-2012145603、WO-2011030139、WO-2018153849、WO-
2017222713、WO-2015150565、WO-2015150563、WO-2015150564、

WO-2014056938、WO-2007120689、WO-2016068453、WO-2007120702、WO-2013167514、WO-2011113947、WO-2007003962、WO-2011153435、WO-2018026890、WO-2011163090、WO-2011041154、WO-2008083238、WO-2008070692、WO-2011150067及WO-2009123992。

【0195】待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物、立體異構體或前藥組合使用的CCK1促效劑之實例包括：A-70874、A-71378、A-71623、A-74498、CE-326597、GI-248573、GSKI-181771X、NN-9056、PD-149164、PD-134308、PD-135158、PD-170292、PF-04756956、SR-146131、SSR-125180，及描述於以下中之彼等：EP-00697403、US-20060177438、WO-2000068209、WO-2000177108、WO-2000234743、WO-2000244150、WO-2009119733、WO-2009314066、WO-2009316982、WO-2009424151、WO-2009528391、WO-2009528399、WO-2009528419、WO-2009611691、WO-2009611940、WO-2009851686、WO-2009915525、WO-2005035793、WO-2005116034、WO-2007120655、WO-2007120688、WO-2008091631、WO-2010067233、WO-2012070554及WO-2017005765。

【0196】待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物、立體異構體或前藥組合使用的PDE4抑制劑之實例包括：阿普司特(apremilast)、西洛司特(cilomilast)、克里博羅(crisaborole)、地西洋(diazepam)、葉黃酮(luteolin)、吡拉米司特(piclamilast)及羅氟司特(roflumilast)。

【0197】待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑

合物、立體異構體或前藥組合使用的DPP-4抑制劑之實例包括：西格列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奧格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)、果格列汀(gosogliptin)及度格列汀(dutogliptin)。

【0198】 待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥組合使用的GLP-1受體促效劑之實例包括：阿必魯肽(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、艾塞那肽(exenatide)、緩釋艾塞那肽、利拉魯肽(liraglutide)、利司那肽(lixisenatide)及索馬魯肽(semaglutide)。

【0199】 待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥組合使用的抗糖尿病藥劑之實例包括：GLP-1受體促效劑，諸如艾塞那肽、利拉魯肽、他司魯肽(taspoglutide)、利司那肽、阿必魯肽、度拉糖肽、索馬魯肽、OWL833及ORMD 0901；SGLT2抑制劑，諸如達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、恩格列淨(empagliflozin)、埃格列淨(ertugliflozin)、伊格列淨(ipragliflozin)、魯格列淨(luseogliflozin)、瑞格列淨(remogliflozin)、舍格列淨(sergliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)及托格列淨(tofogliflozin)；雙胍類，諸如二甲雙胍；胰島素及胰島素類似物。

【0200】 待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥組合使用的抗肥胖藥劑之實例包括：GLP-1受體促效劑，諸如利拉魯肽、索馬魯肽；SGLT1/2抑制劑，諸如LIK066、普蘭林肽(pramlintide)及其他澱粉素類似物，諸如AM-833、AC2307及BI 473494；PYY類似物，諸如NN-9747、NN-9748、AC-162352、AC-

163954、GT-001、GT-002、GT-003及RHS-08；GIP受體促效劑，諸如APD-668及APD-597；GLP-1/GIP共促效劑，諸如泰帕肽(tirzepatide) (LY329176)、BHM-089、LBT-6030、CT-868、SCO-094、NNC-0090-2746、RG-7685、NN-9709及SAR-438335；GLP-1/升糖素共促效劑，諸如可妥度肽(cotadutide) (MEDI0382)、BI 456906、TT-401、G-49、H&D-001A、ZP-2929及HM-12525A；GLP-1/GIP/升糖素三重促效劑，諸如SAR-441255、HM-15211及NN-9423；GLP-1/胰泌素共促效劑，諸如GUB06-046；瘦素類似物，諸如美曲普汀(metreleptin)；GDF15調節劑，諸如描述於WO2012138919、WO2015017710、WO2015198199、WO-2017147742及WO-2018071493中之彼等；FGF21受體調節劑，諸如NN9499、NGM386、NGM313、BFKB8488A (RG7992)、AKR-001、LLF-580、CVX-343、LY-2405319、BIO89-100及BMS-986036；MC4促效劑，諸如塞替米拉諾肽(setmelanotide)；MetAP2抑制劑，諸如ZGN-1061；胃內激素受體調節劑，諸如HM04及AZP-531；胃內激素O-醯基轉移酶抑制劑，諸如T-3525770 (RM-852)及GLWL-01；及催產素類似物，諸如卡貝托辛(carbetocin)。

【0201】 待與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥組合使用的用於營養失調之藥劑之實例包括：GLP-2受體促效劑，諸如特達魯肽(tedaglutide)、格來魯肽(glepaglutide) (ZP1848)、艾司魯肽(elsiglutide) (ZP1846)、阿普拉魯肽(apraglutide) (FE 203799)、HM-15912、NB-1002、GX-G8、PE-0503、SAN-134，及描述於以下中之彼等：WO-2011050174、WO-2012028602、WO-2013164484、WO-2019040399、WO-2018142363、WO-2019090209、WO-2006117565、WO-2019086559、WO-2017002786、WO-

2010042145、WO-2008056155、WO-2007067828、WO-2018229252、WO-2013040093、WO-2002066511、WO-2005067368、WO-2009739031、WO-2009632414及WO2008028117；及GLP-1/GLP-2受體共促效劑，諸如ZP-GG-72及描述於以下中之彼等：WO-2018104561、WO-2018104558、WO-2018103868、WO-2018104560、WO-2018104559、WO-2018009778、WO-2016066818及WO-2014096440。

【0202】 在一個實施例中，本文所描述之化合物中之一者的治療有效性係藉由投與佐劑來增強(亦即，佐劑本身具有最小治療效益，但與另一治療劑組合會增強對患者之整體治療效益)。或者，在一些實施例中，患者所經歷之效益係藉由投與本文所描述的化合物中之一者與亦具有治療效益之另一藥劑(其亦包括治療方案)而增加。

【0203】 在一個特定實施例中，本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥係與一或多種額外治療劑一起共投與，其中本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥及額外治療劑調節所治療疾病、病症或病況之不同態樣，藉此提供比單獨投與任一種治療劑更大的整體益處。在一些實施例中，額外治療劑為TGR5促效劑、GPR40促效劑、GPR119促效劑、CCK1促效劑、PDE4抑制劑、DPP-4抑制劑、GLP-1受體促效劑、二甲雙胍或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為抗糖尿病藥劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗肥胖藥劑。在一些實施例中，額外治療劑為治療營養失調之藥劑。

【0204】 在組合療法中，多種治療劑(其中之一者為本文所描述的化合物中之一者)係以任何次序或甚至同時投與。若同時投藥，則多種治療劑僅藉助於實例以單一、統一形式或以多種形式(例如，以單一丸劑或以

兩種獨立丸劑形式)提供。

【0205】 本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥以及組合療法係在疾病或病況出現之前、期間或之後投與，且投與含有化合物之組合物的時序不同。因此，在一個實施例中，將本文所描述之化合物用作防治性的，且向傾向於顯現病況或疾病之個體連續投與以便預防疾病或病況出現。在另一實施例中，在症狀發作期間或在症狀發作之後儘快向個體投與化合物及組合物。在特定實施例中，在所偵測到或所懷疑之疾病或病況發作之後在可行之情況下儘快投與本文所描述之化合物，且持續治療疾病所需之時長。

【0206】 在一些實施例中，本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合投與：抗炎劑、抗癌劑、免疫抑制劑、類固醇、非類固醇抗炎劑、抗組胺劑、鎮痛劑、激素阻斷療法、放射療法、單株抗體或其組合。

實例

縮寫之清單

【0207】 如上文及本發明之說明書通篇中所使用，除非另外指示，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

ACN或MeCN	乙腈
AcOH	乙酸
Boc或BOC	第三丁氧基羰基
Bn	苯甲基
BnBr	苯甲基溴
Cbz	羧基苯甲基
CbzCl	氯甲酸苯甲酯

CDI	1,1'-羰基二咪唑
Cy	環己基
DCC	N,N'-二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷(CH ₂ Cl ₂)
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DIPEA或DIEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMEDA	1,2-二甲基乙二胺
DMEM	達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)
DMF	二甲基甲醯胺
DMFDMA	二甲基甲醯胺二甲基縮醛
DMSO	二甲亞砜
DPPF	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
eq	當量
Et	乙基
EtI	乙基碘化物
EtOH	乙醇
EtOAc或EA	乙酸乙酯
FA	甲酸
FBS	胎牛血清
h、hr(s)	小時

HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化六氟磷酸酯
HPLC	高效液相層析
HTRF	均相時間解析螢光
i-pr或ipr	異丙基
iPrMgCl	氯化異丙基鎂
i-PrOH	異丙醇
LCMS	液相層析質譜法
Me	甲基
MeOH	甲醇
MS	質譜法
Ms	甲磺醯基(methanesulfonyl/mesyl)
MsCl	甲磺醯氯(methanesulfonyl chloride/mesyl chloride)
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NMR	核磁共振
PCy ₃	三環己基膦
Pd(dba) ₂	雙(二亞苺基丙酮)鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
PE	石油醚
PMB	對甲氧基苯甲基
psi	磅/平方吋
Py	吡啶
Rt或RT	室溫
SFC	超臨界流體層析

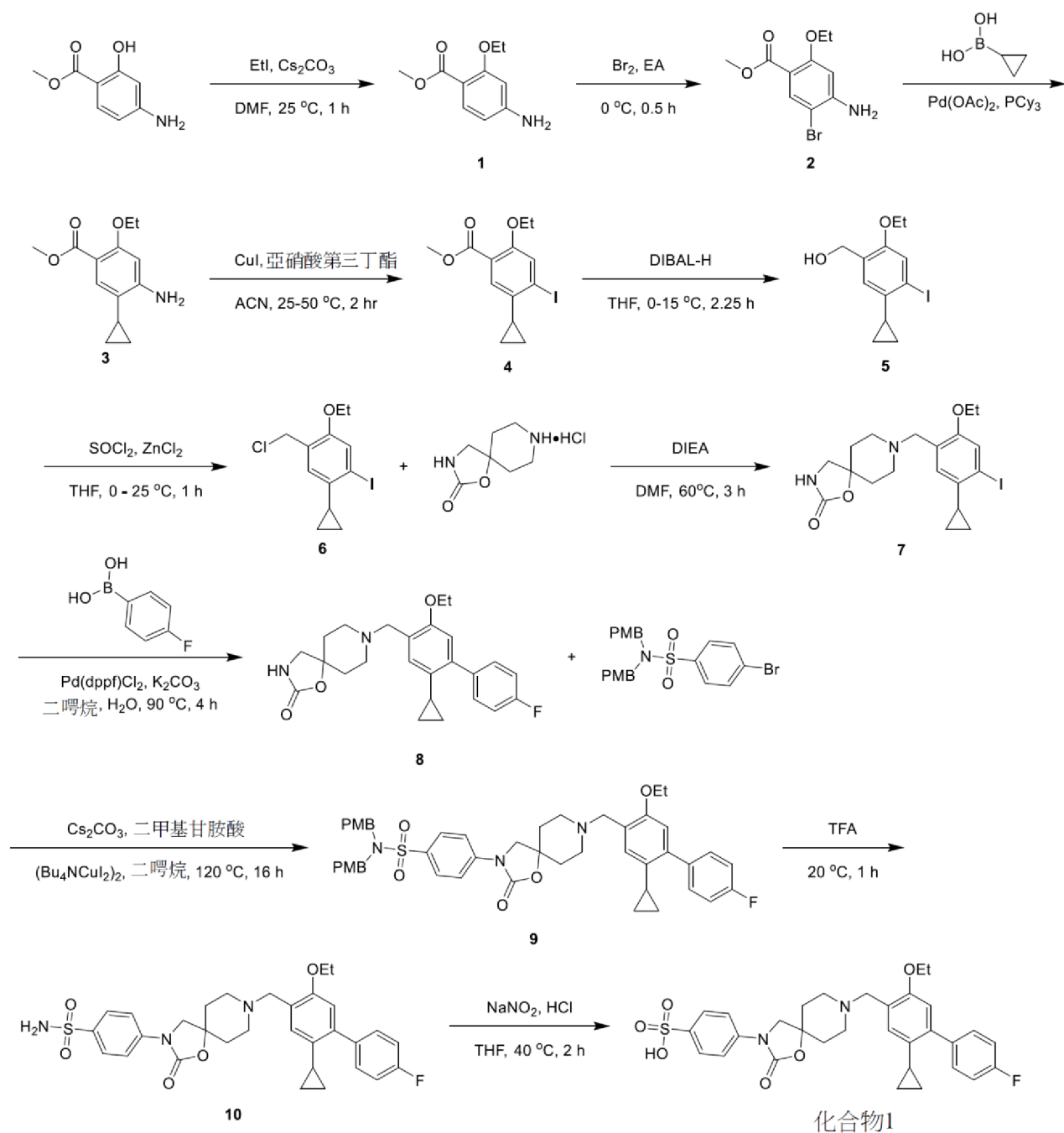
SPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯
SPhos-Pd-G2	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
t-Bu	第三丁基
t-Bu ₃ P-Pd-G2	氯[(三-第三丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II)
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺醯基(trifluoromethylsulfonyl/triflyl)
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
Tol或tol	甲苯
TR-FRET	時間解析福斯特共振能量轉移(time-resolved Förster resonance energy transfer)
Ts	甲苯磺醯基(toluenesulfonyl/tosyl)
TsOH	對甲苯磺酸
XPhos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯
XPhos-Pd-G2	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)

I. 化學合成

【0208】 除非另外指出，否則試劑及溶劑按來自商業供應商之原樣使用。無水溶劑及烘乾的玻璃器皿用於對水分及/或氧氣敏感之合成轉化。產率未經最佳化。反應時間為大致的且未經最佳化。除非另外指出，否則在矽膠上進行管柱層析及薄層層析(TLC)。

實例1： 4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基

-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物1)



【0209】 步驟1：4-胺基-2-乙氧基苯甲酸甲酯(1)：向4-胺基-2-羥基-苯甲酸甲酯(50 g, 299 mmol, 1當量)及 EtI (47 g, 299 mmol, 24 mL, 1當量)於 DMF (300 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (117 g, 359 mmol, 1.2當量)，且將混合物在 25°C 下攪拌2小時。將混合物倒入水(400 mL)中且接著用乙酸乙酯(300 mL \times 3)萃取，且將合併之有機層用飽和鹽水(200 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油

醚:乙酸乙酯, 5:1至1:1)純化以得到呈黃色固體狀之**1** (26 g, 45%產率)。

LCMS : (ES⁺) m/z (M-31)⁺ = 196.1。

【0210】 步驟2 : 4-胺基-5-溴-2-乙氧基苯甲酸甲酯(**2**) : 向**1** (26 g, 133 mmol, 1當量)於DMF (200 mL)中之溶液中添加NBS (25 g, 140 mmol, 1.05當量), 接著將混合物在70°C下攪拌3小時。將混合物倒入冰水中, 且所分離出之固體藉由過濾分離。在減壓下乾燥濾餅以得到粗產物, 該粗產物藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯, 5:1至1:1)純化以得到呈棕色固體狀之**2** (25 g, 68%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.06-4.01 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 1.42-1.39 (m, J=6.8 Hz, 3 H)。

【0211】 步驟3 : 4-胺基-5-環丙基-2-乙氧基苯甲酸甲酯(**3**) : 向**2** (18 g, 67 mmol, 1當量)、環丙基硼酸(cyclopropylboronic acid) (17 g, 202 mmol, 3當量)、三環己基磷(3.8 g, 13 mmol, 4.4 mL, 0.2當量)及K₃PO₄ (43 g, 202 mmol, 3當量)於甲苯(180 mL)及H₂O (18 mL)中之溶液中添加Pd(OAc)₂ (1.5 g, 6.7 mmol, 0.1當量)。接著將混合物在110°C下攪拌16小時。將反應混合物用H₂O (100 mL)稀釋且用EA (80 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(80 mL × 2)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯, 50/1至5/1)純化以得到呈黃色固體狀之**3** (16 g, 95%產率)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 235.9。

【0212】 步驟4 : 5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯甲酸甲酯(**4**) : 在25°C下, 向**3** (8.0 g, 34 mmol, 1當量)於ACN (350 mL)中之溶液中添加CuI (9.7 g, 51 mmol, 1.5當量)且逐滴添加亞硝酸第三丁酯(7.0 g, 68 mmol, 8.1 mL, 2當量), 且將混合物在25°C下攪拌1小時, 接著加熱至

50°C 持續1小時。將混合物倒入至150 mL之H₂O中且用EA (100 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水(80 mL × 2)及鹽水(80 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 80 g SepaFlash® 矽石急驟管柱，0-6%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化以得到呈黃色固體狀之**4** (5.6 g, 45%產率)。LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 346.9。

【0213】 步驟5: (5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯基)甲醇(**5**): 在0°C下，在15 min內向**4** (5.6 g, 16 mmol, 1當量)於THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (1 M, 49 mL, 3當量)。在添加之後，將所得混合物在25°C下攪拌2小時。藉由在0°C下添加H₂O來淬滅反應混合物，接著用6 M HCl水溶液調節至pH 4，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (60 mL × 3)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(40 mL × 2)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體狀之**5** (4.3 g, 粗物質)。

【0214】 步驟6: 1-(氯甲基)-5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯(**6**): 在0°C下，向**5** (4.3 g, 14 mmol, 1當量)於THF (40 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (2.4 g, 20 mmol, 1.5 mL, 1.5當量)及ZnCl₂ (184 mg, 1.4 mmol, 0.1當量)。將混合物在0-25°C下攪拌1小時。在攪拌下藉由緩慢添加飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)來將溶液混合物淬滅且用EA (40 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈黃色固體狀之**6** (4.6 g, 粗物質)。

【0215】 步驟7: 8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯甲基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**7**): 向1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮鹽酸鹽(150 mg, 779 μmol, 1當量, HCl鹽)及**6** (262 mg, 779 μmol, 1當量)於DMF (3 mL)中之混合物中添加DIEA (503 mg, 3.9 mmol, 678 μL, 5當量)。

將所得反應混合物在60°C下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中且用EtOAc (20 mL)萃取。將有機層分離，經鹽水(10 mL)洗滌，濃縮以得到呈黃色油狀物之**7** (350 mg, 粗物質)，其未經純化即用於下一步驟中。

LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 457.1。

【0216】 步驟8：8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**8**)：向**7** (300 mg, 657 μmol, 1當量)及(4-氟苯基)酞酸(276 mg, 2.0 mmol, 3當量)於二噁烷(5 mL)及H₂O (0.5 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 66 μmol, 0.1當量)及K₂CO₃ (273 mg, 2.0 mmol, 3當量)。將所得反應混合物在90°C下於N₂下攪拌4小時。將反應混合物濃縮，溶解於EtOAc (10 mL)中，且用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機層濃縮以得到殘餘物，該殘餘物藉由製備型TLC (SiO₂, EtOAc:MeOH, 10:1, R_f = 0.3)純化以得到呈白色固體狀之**8** (300 mg, 粗物質)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 425.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.02 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83 - 0.73 (m, 2H), 0.59 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H)。

【0217】 步驟9：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)苯磺醯胺(**9**)：向**8** (50 mg, 118 μmol, 1當量)及4-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)苯磺醯胺(56 mg, 118 μmol, 1當量)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (77 mg, 236 μmol, 2當量)、碘化亞銅；四丁基銨；二碘化物(26 mg, 24 μmol, 0.2當量)及2-(二甲胺基)乙酸(4.9 mg, 47 μmol,

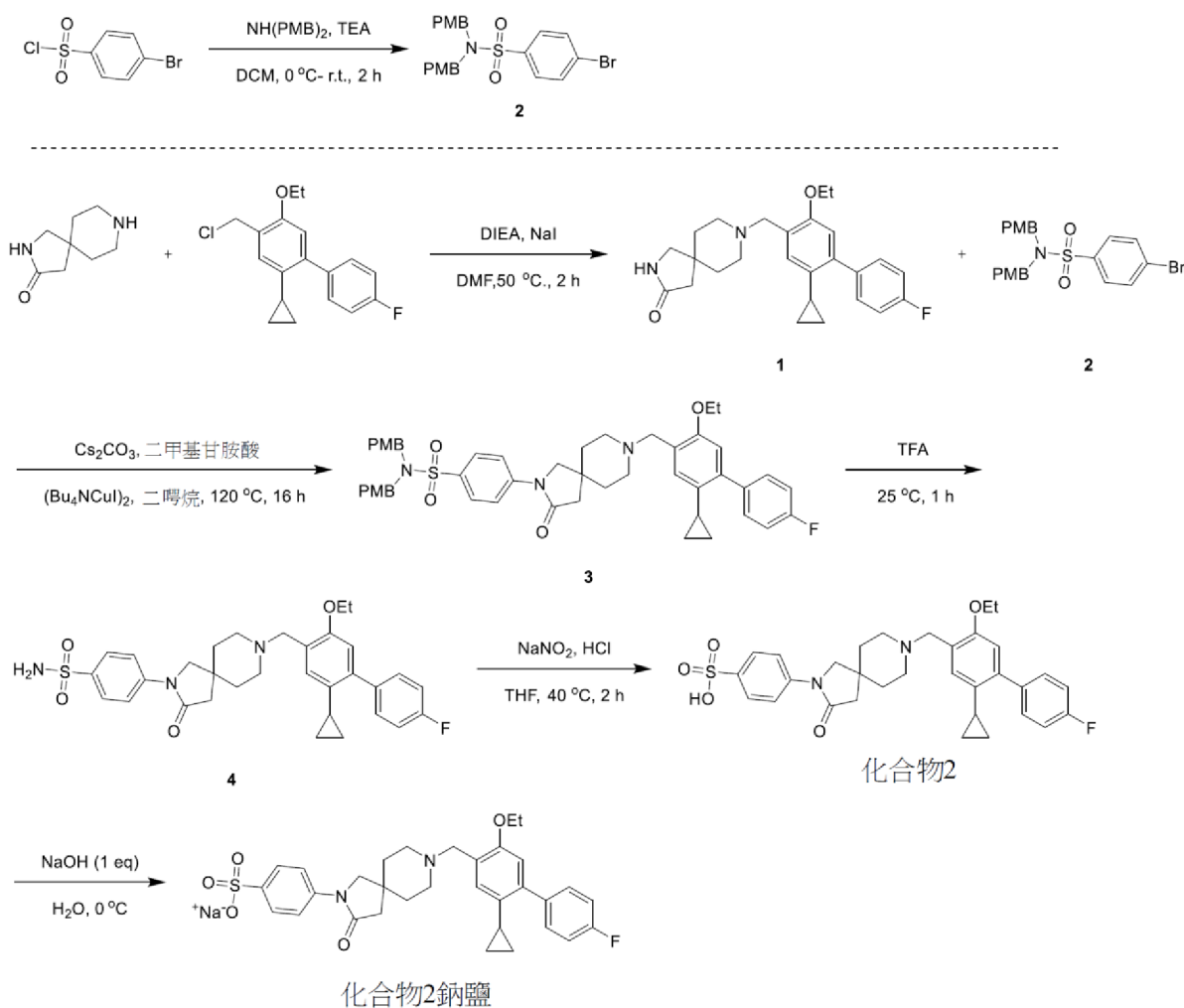
0.4當量)。將所得反應混合物在120°C下攪拌16小時。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中且用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機層濃縮以得到粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱層析(EtOAc:石油醚，4:1)純化以得到呈黃色油狀物之**9** (280 mg, 96.64%產率)。LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =820.4。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.96 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 8H), 3.58 (s, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.28 (s, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.88 (br d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.75 - 0.67 (m, 2H), 0.56 - 0.49 (m, 2H)。

【0218】步驟10：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺(**10**)：將**9** (230 mg, 281 μmol, 1當量)之混合物溶解於TFA (5 mL)中且在20°C下攪拌1小時。濃縮反應混合物。將殘餘物在飽和NaHCO₃水溶液(3 mL)中研磨10 min且過濾，且將濾餅用H₂O (10 mL)及石油醚(10 mL)洗滌且乾燥以得到呈灰色固體狀之**10** (180 mg, 粗物質)。LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =580.2。

【0219】步驟11：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物**1**)：向**10** (60 mg, 104 μmol, 1當量)於濃HCl水溶液(1 mL)及THF (0.5 mL)中之溶液中添加NaNO₂ (14 mg, 207 μmol, 2當量)。將所得反應混合物在40°C下攪拌2小時。濃縮反應混合物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 150×30mm×5μm；行動相：[A：水(0.04% HCl

v/v), B : ACN] ; B% : 35%-65% , 歷經10 min) 純化以得到呈白色固體狀之化合物1 (20.9 mg , 32%產率 , 96.73%純度 , HCl鹽) 。 LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =581.2 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (br s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.31 (br t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.25 (br s, 4H), 2.33 (br s, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.77 (br s, 1H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.64 (br d, J = 4.4 Hz, 2H) 。

實例2 : 4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸鈉(化合物2)



【0220】 步驟1 : 4-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)苯磺醯胺(2) : 在

0°C 下，向1-(4-甲氧基苯基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]甲胺(201 mg, 783 μmol , 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (145 mg, 1.4 mmol, 0.2 mL, 1.8當量)及4-溴苯磺醯氯(200 mg, 783 μmol , 1當量)，且將混合物在20°C下攪拌2小時。將殘餘物倒入水(50 mL)中，且用乙酸乙酯(30 mL \times 3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(30 mL \times 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮，收集以得到呈白色固體狀之**2** (250 mg, 67%產率)。LCMS: $(\text{ES}^+) m/z (\text{M}+\text{Na})^+ = 498.0$ 。

【0221】 步驟2：8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(**1**)：在25°C下，向1-(氟甲基)-5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯(0.1 g, 328 μmol , 1當量)及2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(61 mg, 394 μmol , 1.2當量)於DMF (2 mL)中之混合物中添加DIEA (212 mg, 1.6 mmol, 286 μL , 5當量)及NaI (4.9 mg, 33 μmol , 0.1當量)。將混合物在50°C下攪拌2小時。將混合物添加至 H_2O (50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL \times 2)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 mL \times 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (乙酸乙酯:甲醇= 10:1, $R_f = 0.14$)純化以得到呈無色油狀物之**1** (0.1 g, 62%產率)。LCMS: $(\text{ES}^+) m/z (\text{M}+\text{H})^+ = 423.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48 (br dd, $J=8.4, 5.6$ Hz, 3H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 3.31 (br s, 1H), 3.03 (br s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.34 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (br d, $J=1.6$ Hz, 4H), 2.02 (br s, 2H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.56 (br s, 4H) 1.30 (br t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.76 (br d, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.50 (br s, 2H)。

【0222】 步驟3：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)苯磺

醯胺(3)：將1 (80 mg, 189 μmol , 1當量)、2 (135 mg, 284 μmol , 1.5當量)、 Cs_2CO_3 (123 mg, 379 μmol , 2當量)、2-(二甲胺基)乙酸(7.8 mg, 76 μmol , 0.4當量)及碘化亞銅；四丁基銨；二碘化物(106 mg, 95 μmol , 0.5當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物在120°C下攪拌16小時。將混合物添加至 H_2O (50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL \times 2)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 mL \times 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (EtOAc, $R_f = 0.4$)純化以得到呈無色油狀物之3 (70 mg, 45%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 - 7.86 (m, 4H), 7.42 (dd, $J=8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 - 7.04 (m, 5H), 6.77 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 6.72 (s, 1H), 4.23 (s, 4H) 4.03 (q, $J=6.8$ Hz, 2H) 3.79 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.49 (br s, 1H), 1.6 (br s, 4H), 1.24 - 1.30 (m, 4H), 0.75 - 0.83 (m, 2H), 0.61 (br d, $J=4.4$ Hz, 2H)。

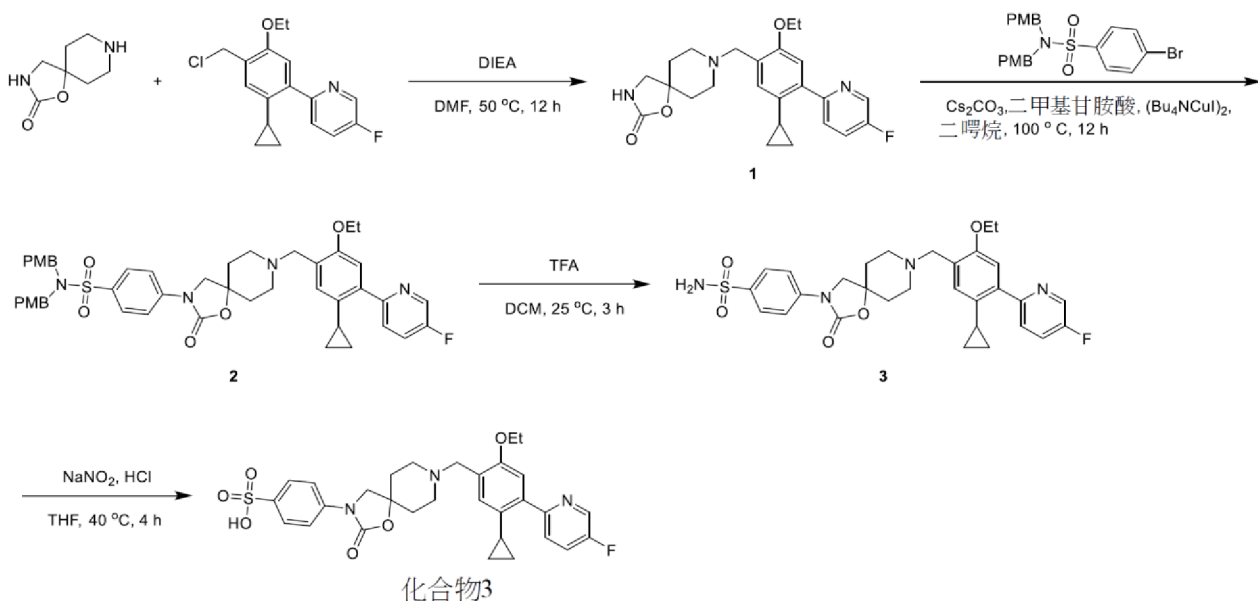
【0223】 步驟4：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺醯胺(4)：將3 (60 mg, 73 μmol , 1當量)於TFA (3 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。藉由 N_2 移除溶劑。接著添加飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)及EtOAc (50 mL)，且用乙酸乙酯(50 mL \times 2)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(50 mL \times 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈淺紅色固體狀之4 (40 mg, 94%產率)。LCMS：(ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =578.2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J=8.4, 5.6$ Hz, 2H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.03 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.53 - 3.83 (m, 6H), 2.40 - 2.73 (m, 5H), 2.02 (s, 1H), 1.78 (br s, 3H), 1.41 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.76 - 0.82 (m, 2H), 0.61

(br d, $J=5.2$ Hz, 2H)。

【0224】 步驟5：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸(化合物2)：在25°C下，向4 (40 mg, 69 μmol , 1當量)於THF (2 mL)中之混合物中添加 NaNO_2 (14 mg, 208 μmol , 3當量)及HCl水溶液(2 M, 4 mL)，且將混合物在40°C下攪拌2小時。濃縮混合物以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100 \times 30mm \times 10 μm ；行動相：A：水(10 mM NH_4HCO_3)，B：ACN；B%：30%-60%，10 min)純化以得到呈白色固體狀之化合物2 (13.36 mg, 33%產率)。

【0225】 步驟6：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸鈉(化合物2鈉鹽)：在0°C下，向化合物2 (13 mg, 23 μmol , 1當量)於 H_2O (2 mL)中之混合物中添加NaOH (0.92 mg, 23 μmol , 1當量)，且將混合物在0°C下攪拌5分鐘。接著將混合物凍乾以得到呈淺黃色固體狀之化合物2鈉鹽(14 mg, 88%產率, 90.38%純度, 鈉鹽)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 579.3。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.14 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.04 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.53 (s, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 5H), 1.40 (t, $J=6.97$ Hz, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 2H), 0.62 - 0.56 (m, 2H)。

實例3：4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物3)



【0226】 步驟1：8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(1)：向2-(4-(氯甲基)-2-環丙基-5-乙氧基苯基)-5-氟吡啶(0.2 g, 0.65 mmol, 1當量)及1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(0.1 g, 0.63 mmol, 0.81當量, HCl鹽)於DMF (5 mL)中之溶液中添加DIEA (0.25 g, 2.0 mmol, 3當量), 且將混合物在50°C下攪拌12小時。將反應混合物倒入H₂O (30 mL)中, 且用DCM (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL × 2)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 接著在真空中濃縮以得到呈黃色油狀物之**1** (0.21 g, 76%產率)。LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 426.0。

【0227】 步驟2：4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)-N,N-雙(4-甲氧基苯基)苯磺醯胺(2)：在N₂下, 向**1** (0.21 g, 0.49 mmol, 1當量)及4-溴-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]苯磺醯胺(0.24 g, 0.49 mmol, 1當量)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (0.32 g, 0.99 mmol, 2當量)、二甲基甘胺酸(25 mg, 0.25 mmol, 0.5當量)及(Bu₄NCuI)₂ (0.27 g, 0.25 mmol, 0.5當量), 且接著將混合物在100°C下攪拌12小時。將殘餘物倒入水(30 mL)中

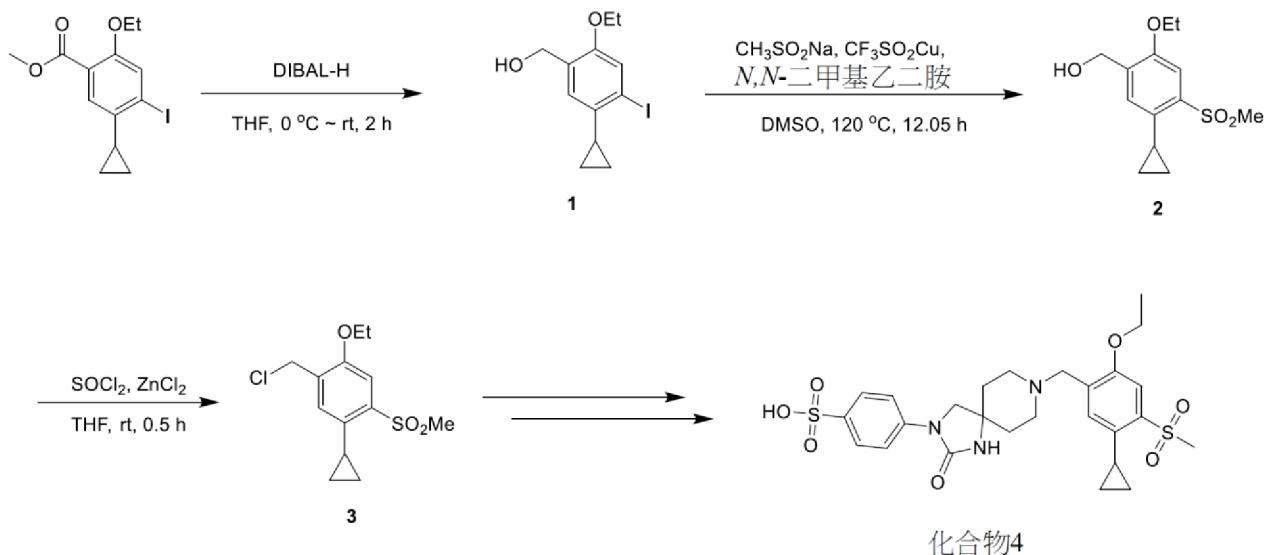
且接著用EA (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水(20 mL × 3)及鹽水(20 mL × 3)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯，1:2)純化以得到呈黃色油狀物之**2** (0.16 g，38%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 821.2。

【0228】 步驟3：4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺(**3**)：將**2** (0.16 g，0.2 mmol，1當量)及TFA (2.4 mL，32 mmol，166當量)於DCM (6 mL)中之溶液在25°C下攪拌5小時。將反應混合物在真空中濃縮，經二氯甲烷置換以移除TFA，接著在真空中濃縮以得到呈紅色油狀物之**3** (0.13 g，96%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 581.1。

【0229】 步驟4：4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物**3**)：向**3** (0.13 g，0.19 mmol，1當量，TFA)於THF (10 mL)中之溶液中添加NaNO₂ (39 mg，0.56 mmol，3當量)及HCl水溶液(2 M，10 mL，107當量)，且將混合物在40°C下於N₂下攪拌4小時。將反應混合物倒入H₂O (30 mL)中且用EA (30 mL × 3)萃取，且接著將水相在真空中濃縮。混合物藉由逆相MPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×20mm×10μm；行動相：A：水(0.1% NH₃·H₂O，v/v)，B：ACN；B%：5%-40%梯度歷經30 min)純化以得到呈灰色固體狀之化合物**3** (43 mg，40%產率)。LCMS：(ES⁻) m/z (M-H)⁻ = 580.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.11 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 4H), 2.14 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 1.44 (t, *J*=5.2 Hz, 3H), 0.80 - 0.76 (m, 2H), 0.59 - 0.57 (m,

2H)。

實例4：4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物4)



【0230】步驟1：(5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯基)甲醇(**1**)：在0°C下，向5-環丙基-2-乙氧基-4-碘-苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.9 mmol, 1當量)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (1 M, 4.3 mL, 1.5當量)。將混合物在0°C下攪拌2小時。藉由添加水(20 mL)來淬滅反應混合物，接著用20 mL乙酸乙酯稀釋，且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250×50 mm×10μm；行動相：A：水(0.225% FA)，B：ACN；B%：33%-63%梯度歷經22 min)純化以得到呈白色固體狀之**1** (0.30 g, 0.94 mmol, 33%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M-17)⁺ = 300.9。

【0231】步驟2：(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯基)甲醇(**2**)：向**1** (0.27 g, 0.85 mmol, 1當量)及甲亞磺酸鈉(0.11 g, 1.1 mmol, 1.32當量)於DMSO (2.7 mL)中之溶液中添加CF₃SO₂Cu (21 mg, 42 μmol, 0.05當量)，且將混合物在25°C下攪拌5分鐘，且接著添加N,N'-二甲基乙

烷-1,2-二胺(82 mg, 0.93 mmol, 0.10 mL, 1.1當量)。將混合物在110°C下攪拌12小時。將殘餘物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯，5:1至3:1)純化殘餘物。收集R_f = 0.2之樣點，且將所得溶液濃縮以得到呈白色固體狀之**2** (0.12 g, 52%產率)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 271.2。

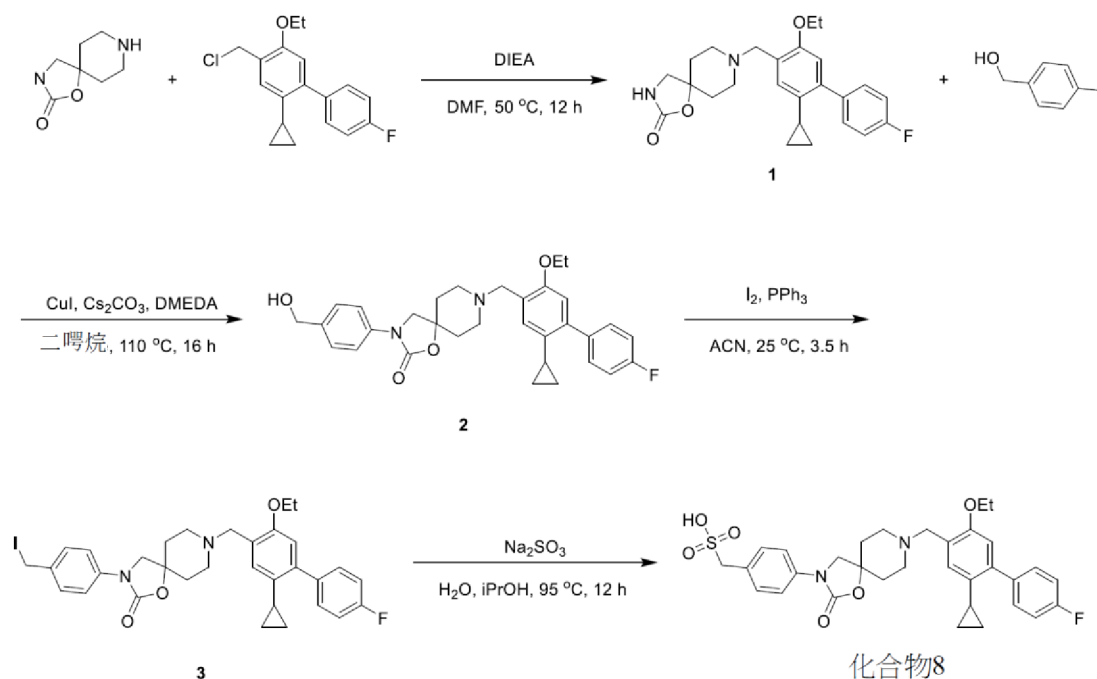
【0232】 步驟3：1-(氯甲基)-5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯**(3)**：向**2** (0.12 g, 0.44 mmol, 1當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (79 mg, 0.67 mmol, 48 μL, 1.5當量)及ZnCl₂ (6.1 mg, 44 μmol, 0.1當量)。將混合物在25°C下攪拌0.5小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈白色固體狀之**3** (0.13 g, 粗物質)。

【0233】 步驟4：遵循上述程序，自**3**及其他起始材料及中間物獲得4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物**4**)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 564.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (br s, 1H), 7.59-7.43 (m, 5H), 7.30 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.29 (br d, *J*=18.4 Hz, 2H), 4.18 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.87-3.67 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H) 3.35-3.34 (m, 1H), 3.34 (br s, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.13 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 0.88 (br s, 2H)。

【0234】 根據上述程序使用適當之中間物製備以下化合物。

化合物	表徵資料
5	(ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 580.3。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.05 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.58 (br d, J=2.0 Hz, 2H), 1.94-1.82 (m, 5H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.41 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H)。
6	(ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 565.2。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (br s, 1H), 7.60 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 3H), 7.32 (br s, 1H), 4.46 - 4.02 (m, 4H), 3.94 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.40 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 1.80 (m, 3H), 1.40 (br s, 3H), 1.20 - 1.04 (m, 2H), 0.87 (br s, 2H)。
7	(ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 543.2。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.11 (br s, 1H), 7.59 (br s, 4H), 7.40 - 7.07 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.15 (br s, 2H), 2.67 (br s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.05 - 1.69 (m, 4H), 1.37 (br s, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 1H), 0.93 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 0.65 (br s, 2H)。

實例5：[4-[8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]苯基]甲磺酸(化合物8)



【0235】 步驟1：8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯基]甲基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(1)：將1-(氯甲基)-5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯(600 mg, 1.97 mmol, 1當量)、1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(455 mg, 2.36 mmol, 1.20當量, HCl鹽)及DIPEA (1.02 g, 7.87

mmol, 1.37 mL, 4當量)於DMF (6 mL)中之溶液在50°C下攪拌12小時。將反應混合物用H₂O (20 mL)稀釋且用EA (20 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(10 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯= 20/1至0/1)純化以得到呈黃色油狀物之**1** (800 mg, 96%產率)。LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 425.2。

【0236】 步驟2：8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯基]甲基]-3-[4-(羥甲基)苯基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**2**)：向**1** (1.0 g, 2.36 mmol, 1當量)、(4-碘苯基)甲醇(662 mg, 2.83 mmol, 1.2當量)、CuI (449 mg, 2.36 mmol, 1當量)及Cs₂CO₃ (3.07 g, 9.42 mmol, 4當量)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(208 mg, 2.36 mmol, 0.25 mL, 1當量)。接著將混合物在110°C下攪拌16小時。將反應混合物用NH₄•H₂O (50 mL)調節至pH 8且用EA (20 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(10 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體狀之**2** (800 mg, 64%產率)。LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 531.2。

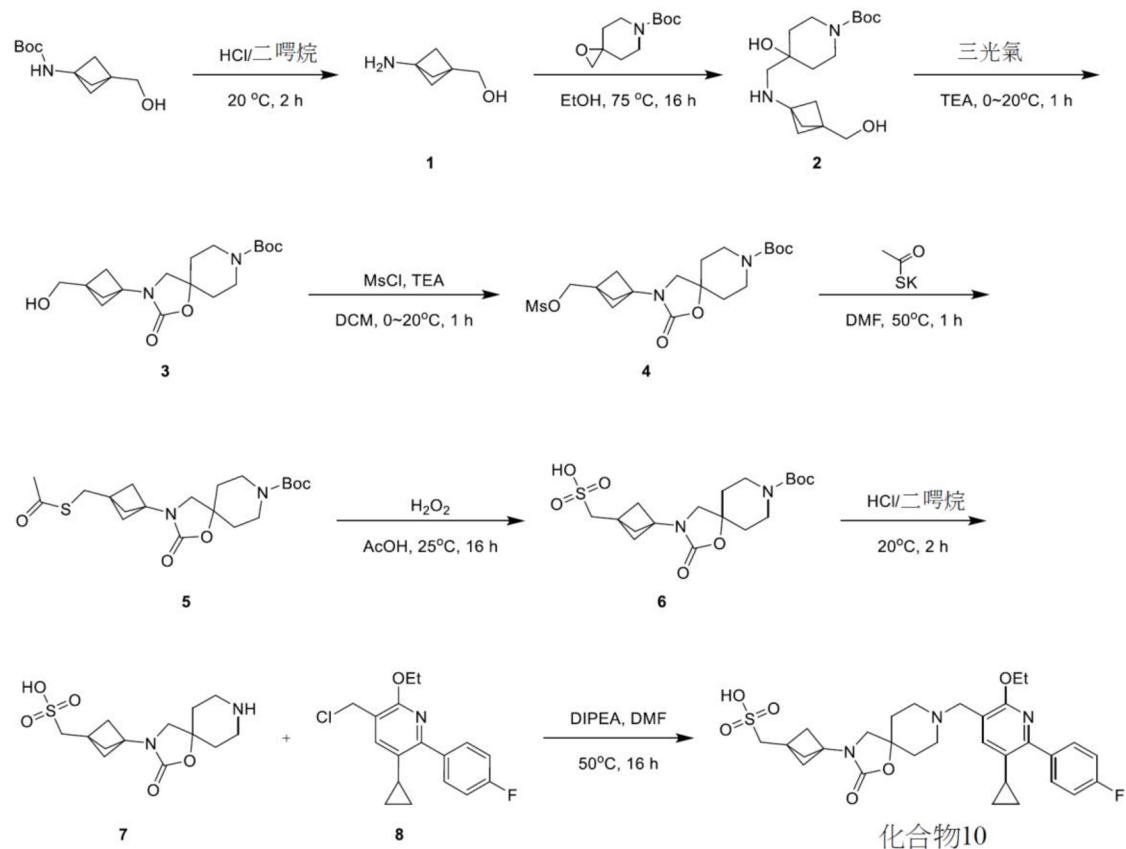
【0237】 步驟3：8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯基]甲基]-3-[4-(碘甲基)苯基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**3**)：將I₂ (239 mg, 942 μmol, 190 μL, 1當量)及PPh₃ (247 mg, 942 μmol, 1當量)於ACN (7 mL)中之溶液在25°C下攪拌0.5小時。接著向混合物中添加**2** (500 mg, 942 μmol, 1當量)，且將反應混合物在25°C下攪拌3小時。將反應混合物用H₂O (30 mL)稀釋且用EA (20 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(10 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈黃色油狀物之**3** (450 mg, 75%產率)。LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 641.1。

【0238】 步驟4：[4-[8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]苯基]甲磺酸(化合物8)：向**3** (400 mg, 624 μmol , 1當量)於 H_2O (4 mL)及異丙醇(4 mL)中之溶液中添加 Na_2SO_3 (807 mg, 6.4 mmol, 10.2當量)。接著將混合物在 95°C 下攪拌12小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150 \times 50mm \times 10 μm ；行動相：[A：水(0.05%氫氧化氨v/v)，B：ACN]；B%：18%-48%，11.5 min)純化以得到呈灰白色固體狀之化合物**8** (14.38 mg, 93.6%純度)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 594.9。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.55 - 7.42 (m, 6H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.96 - 3.77 (m, 4H), 3.07 - 2.75 (m, 4H), 2.11 - 1.90 (m, 4H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.42 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.86 - 0.76 (m, 2H), 0.70 - 0.60 (m, 2H)。

【0239】 根據描述於**實例5**中之程序使用適當之中間物製備以下化合物。

化合物	表徵資料
9	LCMS：(ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 581.1。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (s, 1 H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.31 (br s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.50-3.31 (m, 4H), 2.31-2.14 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.46 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.84-0.77 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2 H)。

實例6：(3-(8-((5-環丙基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸(化合物**10**)



【0240】步驟1：(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(**1**)：將N-[1-(羥甲基)-3-雙環[1.1.1]戊基]胺基甲酸第三丁酯(0.9 g, 4.2 mmol, 1當量)於HCl/二噁烷(4 M, 15 mL, 14.22當量)中之溶液在20°C下攪拌2小時。在完成後，將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑。添加MeOH (20 mL)，且藉由鹼性樹脂將混合物鹼化至pH 9。經由矽藻土墊過濾混合物，且濃縮濾液以得到呈黃色油狀物之產物**1** (600 mg, 粗物質)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.62 - 5.33 (m, 1H), 4.74 - 4.24 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 1.68 (s, 6H)。

【0241】步驟2：4-羥基-4-(((3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**2**)：將**1** (150 mg, 1.3 mmol, 1當量)及1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(283 mg, 1.3 mmol, 1當量)於EtOH (8 mL)中之溶液在75°C下攪拌16小時。在完成後，將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑。殘餘物藉由製備型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=5:1, R_f

= 0.3)純化以得到呈黃色油狀物之產物**2** (250 mg, 58%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-*d*) δ 3.85 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.16 (br t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.54 - 1.36 (m, 14H)。

【0242】 步驟3：3-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(**3**)：向**2** (80 mg, 245 μmol, 1當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (124 mg, 1.2 mmol, 0.17 mL, 5當量)。將混合物冷卻至0°C。向此混合物中添加三光氣(73 mg, 245 μmol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液。將混合物在20°C下攪拌1小時。在完成後，藉由H₂O (10 mL)淬滅混合物且用DCM (10 mL × 2)萃取。將合併之有機相經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 0:1, R_f = 0.4)純化以得到呈黃色固體狀之**3** (50 mg, 58%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-*d*) δ 3.82 (br s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 6H), 1.90 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0243】 步驟4：3-(3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(**4**)：在0°C下，向**3** (110 mg, 312 μmol, 1當量)及TEA (63 mg, 624 μmol, 87 μL, 2當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加MsCl (43 mg, 375 μmol, 29 μL, 1.2當量)。將混合物在20°C下攪拌1小時。在完成後，藉由NaHCO₃ (10 mL)淬滅混合物且用DCM (10 mL × 2)萃取。將合併之有機相經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 0:1, R_f = 0.6)純化以得到呈黃色固體狀之**4** (70 mg, 52%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-*d*) δ 4.34 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.34 - 3.22 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.89 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.71 - 1.61

(m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0244】 步驟5：3-(3-((乙醯硫基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(**5**)：向**4** (70 mg, 163 μmol , 1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加硫代乙酸鉀(22 mg, 195 μmol , 1.2當量)。將混合物在50°C下攪拌1小時。在完成後，將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋且用NaHCO₃ (20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。呈黃色固體狀之粗產物**5** (65 mg, 158.3 μmol , 97%產率)未經純化即直接用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-*d*) δ 3.82 (br s, 2H), 3.34 - 3.20 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.88 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

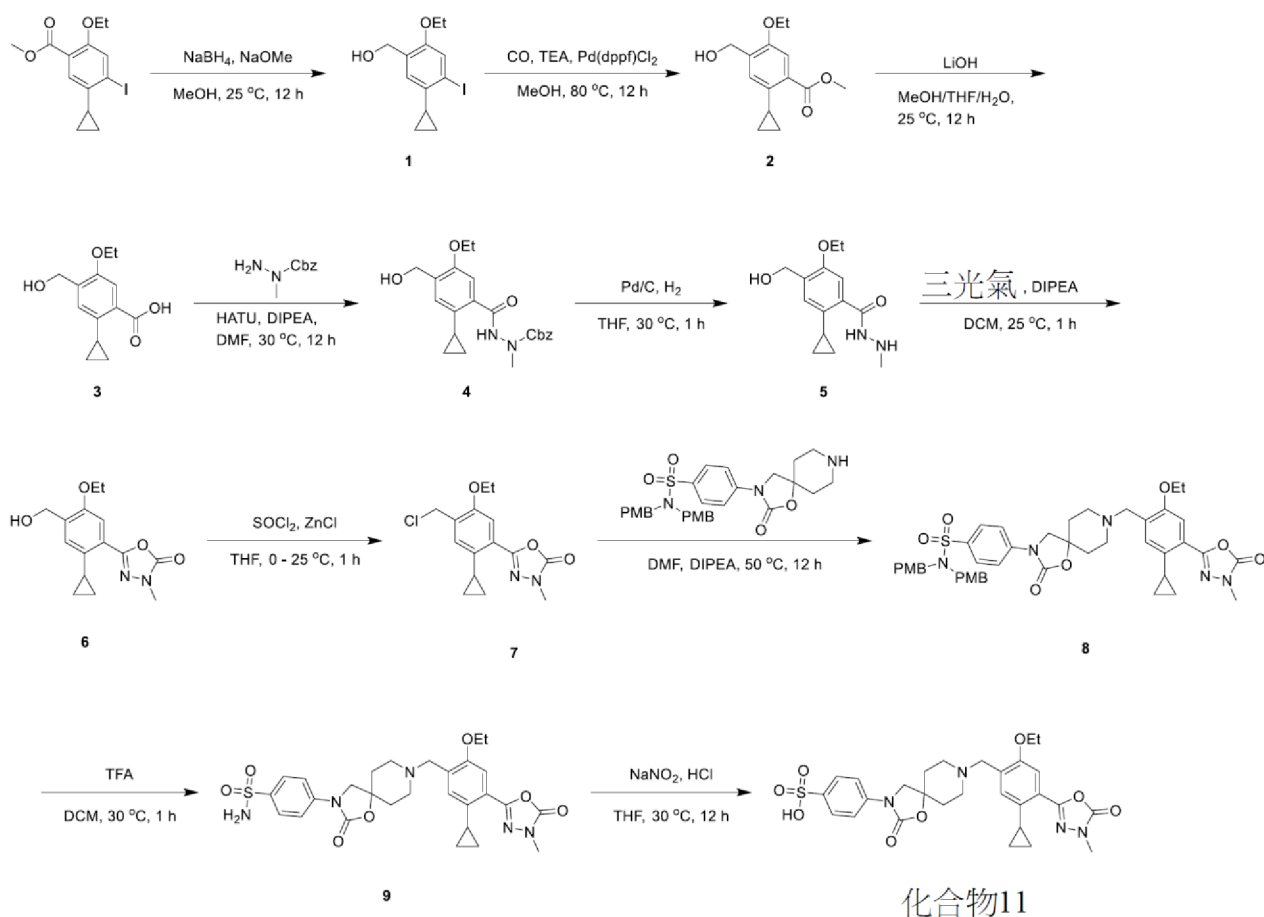
【0245】 步驟6：(3-(8-(第三丁氧基羰基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸(**6**)：向**5** (120 mg, 292 μmol , 1當量)於AcOH (3 mL)中之溶液中添加30% H₂O₂水溶液(331 mg, 2.9 mmol, 0.28 mL, 10當量)及AcOH (295 mg, 4.9 mmol, 0.28 mL, 16.8當量)。將混合物在25°C下攪拌16小時。在完成後，將白色固體自水中凍乾。呈白色固體狀之粗產物**6** (120 mg, 粗物質)未經純化即直接用於下一步驟中。

【0246】 步驟7：(3-(2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸(**7**)：將**6** (120 mg, 288.12 μmol , 1當量)於HCl/二噁烷(4 M, 5 mL, 69當量)中之溶液在20°C下攪拌2小時。在完成後，將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑。呈黃色油狀物之粗產物**7** (100 mg, 粗物質, HCl鹽)未經純化即直接用於下一步驟中。

【0247】 步驟8：(3-(8-((5-環丙基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶-3-

基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸(化合物10)：向7 (100 mg, 283 μmol , 1當量, HCl鹽)及3-(氯甲基)-5-環丙基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶(69 mg, 227 μmol , 0.8當量)於DMF (3 mL)中之溶液中添加DIEA (293 mg, 2.3 mmol, 0.4 mL, 8當量)及NaI (8.5 mg, 57 μmol , 0.2當量)。將混合物在50°C下攪拌16小時。在完成後，將混合物在減壓下濃縮以移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10 μm ；行動相：[A：水(10 mM NH_4HCO_3)，B：ACN]；B%：25%-55%，8 min)純化殘餘物。將白色固體自水中凍乾且接著添加 H_2O (10 mL)及 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mL)。將混合物自水中凍乾以得到呈白色固體狀之化合物10 (52.80 mg, 76%產率, 99.7%純度, 銨鹽)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 586.3。¹H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.74 (dd, J = 5.5, 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.83 (br s, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.04 - 1.87 (m, 5H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.65 - 0.59 (m, 2H)。

實例7：4-[8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]苯磺酸(化合物11)



【0248】 步驟1：(5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯基)甲醇(**1**)：向5-環丙基-2-乙氧基-4-碘-苯甲酸甲酯(1 g, 2.9 mmol, 1當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (219 mg, 5.8 mmol, 2當量)及NaOMe (1.6 mg, 29 μmol, 0.01當量)。接著將混合物在25°C下攪拌12小時。藉由在0°C下添加H₂O (30 mL)來淬滅反應混合物且用EA (40 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(30 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯= 100/1至10/1)純化以得到呈黃色固體狀之**1** (1.0 g, 100%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 319.0。

【0249】 步驟2：2-環丙基-5-乙氧基-4-(羥甲基)苯甲酸甲酯(**2**)：在N₂氛圍下，向**1** (1.0 g, 3.1 mmol, 1當量)及TEA (1.3 g, 12.6 mmol, 1.75 mL, 4當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (230 mg,

314 μmol ，0.1當量)。將懸浮液脫氣且用CO吹掃3次。將混合物在80°C下在CO (50 Psi)下攪拌12小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯= 20/1至3/1)純化以得到呈白色固體狀之**2** (780 mg，99.1%產率)。

【0250】 步驟3：2-環丙基-5-乙氧基-4-(羥甲基)苯甲酸(**3**)：向**2** (780 mg，3.1 mmol，1當量)於THF (6 mL)、MeOH (6 mL)及 H_2O (6 mL)中之溶液中添加LiOH (373 mg，15.6 mmol，5當量)。接著將混合物在25°C下攪拌12小時。藉由添加HCl水溶液(1 M，50 mL)將反應混合物調節至pH 5且用EA (40 mL \times 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(30 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈黃色油狀物之**3** (690 mg，94%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 237.2。

【0251】 步驟4：N-[[2-環丙基-5-乙氧基-4-(羥甲基)苯甲醯基]胺基]-N-甲基-胺基甲酸苯甲酯(**4**)：向**3** (650 mg，2.7 mmol，1當量)及N-胺基-N-甲基-胺基甲酸苯甲酯(496 mg，2.7 mmol，1當量)於DMF (6 mL)中之溶液中添加HATU (1.0 g，2.7 mmol，1當量)及DIPEA (356 mg，2.7 mmol，479.2 μL ，1當量)，接著將混合物在30°C下攪拌12小時。將反應混合物用 H_2O (30 mL)稀釋且用EA (40 mL \times 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(30 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯= 20/1至5/1)純化以得到呈黃色油狀物之**4** (300 mg，粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1 H), 7.43 - 7.32 (m, 4 H), 7.01 (br s, 1 H), 6.69 (br s, 1 H), 5.26 - 5.10 (m, 2 H), 4.58 (br s, 2 H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.81 (br d, $J=6.4$ Hz, 1 H), 3.29 (s, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 2.01 (s, 2 H), 1.39 - 1.30 (m, 2 H)。

【0252】 步驟5：2-環丙基-5-乙氧基-4-(羥甲基)-N'-甲基苯甲醯肼(5)：在N₂氛圍下，向4 (900 mg, 2.2 mmol, 1當量)於THF (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (483.4 mg, 226 μmol, 5%純度, 0.1當量)。將懸浮液脫氣且用H₂吹掃3次。將混合物在30°C下在H₂ (15 Psi)下攪拌1小時。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮以得到呈無色油狀物之6 (500 mg, 84%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 265.2。

【0253】 步驟6：5-(2-環丙基-5-乙氧基-4-(羥甲基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(6)：將5 (150 mg, 568 μmol, 1當量)及三光氣 (168 mg, 568 μmol, 1當量)於DCM (4 mL)中之溶液在25°C下攪拌0.5小時。添加DIPEA (220 mg, 1.7 mmol, 297 μL, 3當量)，接著將混合物在40°C下攪拌0.5小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到呈白色固體狀之6 (170 mg, 97%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 291.2。

【0254】 步驟7：5-(4-(氯甲基)-2-環丙基-5-乙氧基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(7)：在0°C下，向6 (170 mg, 586 μmol, 1當量)於THF (4 mL)中之混合物中添加SOCl₂ (105 mg, 879 μmol, 1.5當量)及ZnCl₂ (6 mg, 59 μmol, 3.1 μL, 0.1當量)。將混合物在25°C下攪拌1小時。在攪拌下藉由緩慢添加飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)來將溶液混合物淬滅且用EA (40 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以得到呈黃色油狀物之7 (90 mg, 50%產率)。

【0255】 步驟8：4-[8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]苯磺醯胺(8)：將7 (80 mg, 259 μmol, 1當量)、N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺

[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺(143 mg, 259 μmol , 1當量)及DIPEA (100 mg, 777 μmol , 135 μL , 3當量)於DMF (2 mL)中之溶液在50°C下攪拌12小時。將反應混合物用H₂O (30 mL)稀釋且用EA (40 mL \times 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(30 mL \times 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯= 3/1至0/1)純化以得到呈黃色油狀物之**8** (170 mg, 80%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 824.4。

【0256】 步驟9：4-[8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]苯磺醯胺(**9**)：將**8** (170 mg, 206 μmol , 1當量)及TFA (3.0 g, 27 mmol, 2 mL, 131當量)於DCM (2 mL)中之溶液在30°C下攪拌1小時。藉由添加飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)將反應混合物調節至pH 8且用EA (40 mL \times 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(30 mL \times 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈黃色油狀物之**9** (100 mg, 83%產率)。

【0257】 步驟10：4-[8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]苯磺酸(化合物**11**)：將**9** (100 mg, 171 μmol , 1當量)、NaNO₂ (35 mg, 514 μmol , 3當量)及HCl水溶液(2 M, 8.3 mL, 97當量)於THF (10 mL)中之溶液在25°C下攪拌12小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150 \times 25mm \times 10 μm ；行動相：[A：水(0.225% FA)，B：ACN]；B%：22%-52%，8.5 min)純化殘餘物。接著藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 250 \times 50mm \times 10 μm ；行動相：[A：水(0.05%氫氧化銨(30%氨水溶液) v/v)，B：ACN]；B%：15%-45%梯度歷經15 min)進一步

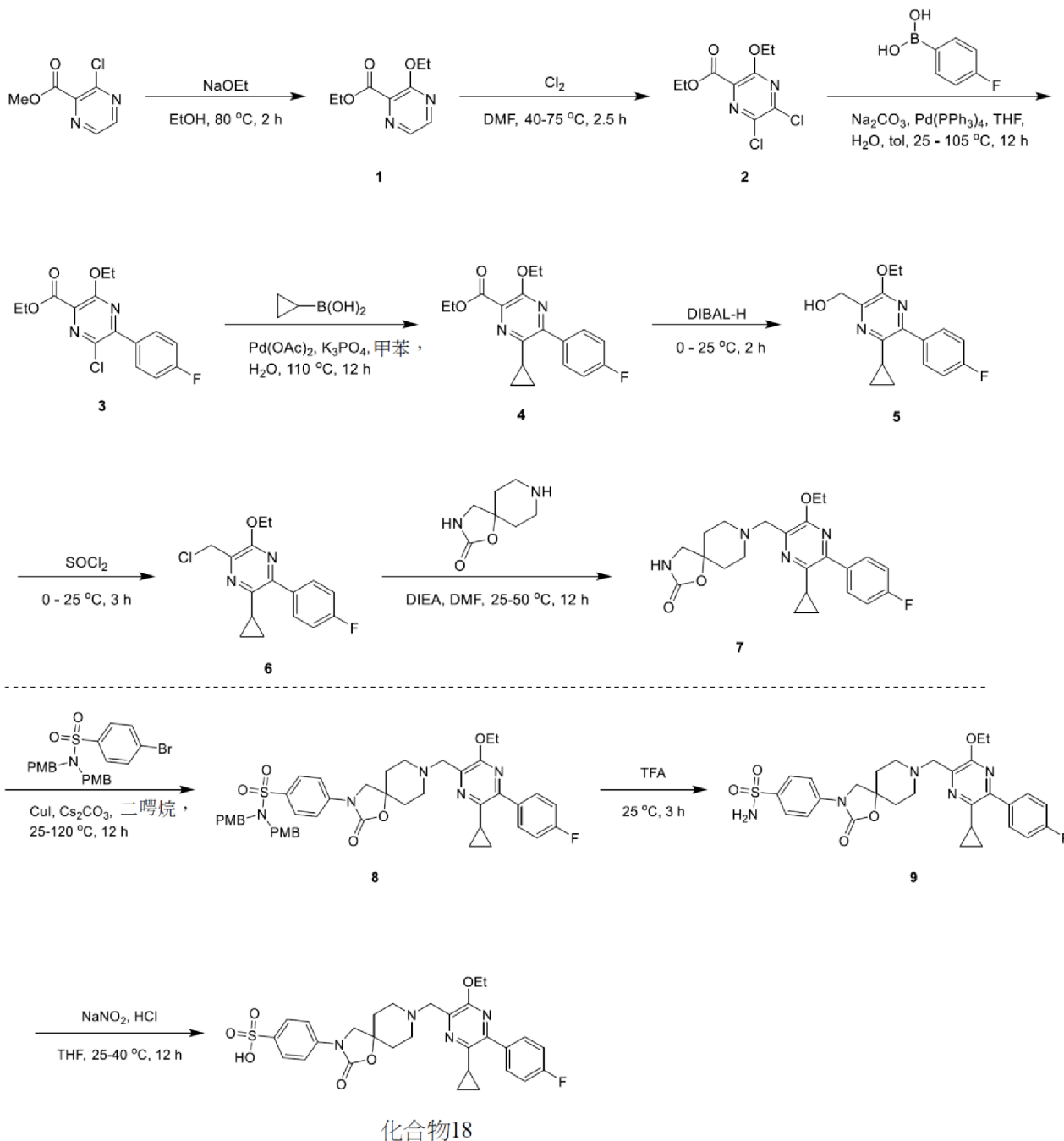
純化產物以得到呈白色固體狀之**化合物11** (14.6 mg, 14%產率, 97%純度, 銨鹽)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 585.4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 - 7.77 (m, 1 H), 7.40 - 7.57 (m, 1 H), 7.27 - 7.02 (m, 4 H), 4.18 - 3.97 (m, 3 H), 3.91 - 3.61 (m, 2 H), 3.56 - 3.48 (m, 3 H), 3.13 - 2.82 (m, 2 H), 2.80 - 2.70 (m, 1 H), 2.53 - 2.31 (m, 2 H), 2.30 - 1.89 (m, 3 H), 1.48 - 1.40 (m, 3 H), 1.26 (br s, 1 H), 1.02 - 0.89 (m, 2 H), 0.79 - 0.61 (m, 2 H)。

【0258】 根據描述於**實例7**中之程序使用適當之中間物製備以下化合物。

化合物	表徵資料
12	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 596.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.30 (br d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.46-3.32 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.33-2.08 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。
13	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 596.1。 ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 6H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.00 (brs, 4H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.65-3.54 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.09-1.74 (m, 10H), 1.31-1.27 (m, 3H)。
14	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 571.1。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 - 8.84 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.28 - 5.05 (m, 1H), 4.27 (br s, 2H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.85 (br s, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.28 - 3.03 (m, 2H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 2H), 1.93 (br d, <i>J</i> = 18.8 Hz, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 9H), 0.92 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.65 (br s, 2H)。
15	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 580.5。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.74-7.68 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.24-4.13 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.31-3.02 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 1.95-1.88 (m, 5H), 1.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H)。
16	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 583.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.30 - 3.06 (m, 4H), 2.96 (dt, <i>J</i> ₁ = 13.6, <i>J</i> ₂ = 6.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 4H), 1.45 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)。

化合物	表徵資料
17	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 554.2 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.24-2.89 (m, 4H), 2.22-2.07 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.57-0.49 (m, 2H) 。

實例8：4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物18)



【0259】 步驟1：3-乙氧基吡啶-2-甲酸乙酯(1)：在25°C下於N₂下，

向3-氯吡啶-2-甲酸甲酯(5.0 g, 28 mmol, 1.0當量)於EtOH (25 mL)中之混合物中一次性添加EtONa (3.9 g, 57 mmol, 2.0當量)。將混合物在80°C下攪拌2小時。將混合物在40°C下減壓濃縮。將殘餘物溶解於DCM (30 mL)中且攪拌30 min。將混合物過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 50/1, 5/1)純化以得到呈黃色油狀物之**1** (2.5 g, 43%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.23 (m, 2H), 4.54-4.46 (m, 4H), 1.49-1.43 (m 6H)。

【0260】 步驟2：5,6-二氯-3-乙氧基吡啶-2-甲酸乙酯(**2**)：使氯氣(50 g, 0.7 mol, 69當量)在40°C下通過**1** (2.0 g, 10 mmol, 1.0當量)於DMF (15 mL)中之溶液持續0.5小時且接著在75°C下持續2小時。在冷卻後，將反應混合物倒入50 mL之冰水中且用NaHCO₃水溶液調節至pH 7。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1, 5/1)純化以得到呈黃色固體狀之化合物**2** (1.7 g, 62%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.45-4.34 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 6H)。

【0261】 步驟3：6-氯丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-甲酸乙酯(**3**)：在25°C下於N₂下，向化合物**2** (1.2 g, 4.5 mmol, 1.0當量)及(4-氟苯基)酰胺(0.63 g, 4.5 mmol, 1.0當量)於THF (15 mL)、H₂O (15 mL)及甲苯(60 mL)中之混合物中一次性添加Na₂CO₃ (0.95 g, 9.0 mmol, 2.0當量)及Pd(PPh₃)₄ (261 mg, 226 μmol, 0.05當量)。將混合物在105°C下攪拌12小時。過濾混合物。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1, 3/1)純化以得到呈黃色固體狀之化合物**3** (1.05 g, 71%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.90 (m,

2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.56-4.44 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 6H)。

【0262】 步驟4：6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-甲酸乙酯(4)：在25°C下於N₂下，向化合物3 (1.0 g, 3.0 mmol, 1.0當量)及環丙基脞酸(0.79 g, 9.2 mmol, 3.0當量)於甲苯(15 mL)及H₂O (5 mL)中之混合物中一次性添加K₃PO₄ (1.96 g, 9.2 mmol, 3.0當量)、三環己基磷烷(0.17 g, 0.61 mmol, 0.20當量)及Pd(OAc)₂ (69 mg, 0.3 mol, 0.10當量)。將混合物在110°C下攪拌12小時。過濾混合物。將殘餘物倒入冰水(10 mL)中。用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1, 3/1)純化以得到呈黃色固體狀之化合物4 (0.61 g, 59%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.06 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.88-0.85 (m 2H)。

【0263】 步驟5：[6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]甲醇(5)：在0°C下於N₂保護下，向化合物4 (0.50 g, 1.5 mmol, 1.0當量)於THF (15 mL)中之混合物中逐滴添加DIBAL-H (1.0 M, 4.5 mL, 3.0當量)。將反應混合物在25°C下攪拌2小時。將混合物用H₂O (20 mL)淬滅且過濾。用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(25 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈黃色油狀物之粗化合物5 (0.43 g, 98%產率)，其直接用於下一步驟中。

【0264】 步驟6：2-(氯甲基)-6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶(6)：在0°C下於N₂下，向5 (0.43 g, 1.4 mmol, 1.0當量)於DCM (5.0 mL)中之混合物中逐滴添加SOCl₂ (0.35 g, 2.9 mmol, 2.0當量)。將混合物在25°C下攪拌3小時。用NaHCO₃水溶液將混合物調節至pH 7。用DCM (10

mL × 3) 萃取殘餘物。將合併之有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 50/1至5/1)純化以得到呈黃色油狀物之化合物**6** (0.35 g, 76%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.72 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.48-4.43 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 3H)。

【0265】 步驟7：8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**7**)：在25°C下，向化合物**6** (0.30 g, 0.97 mmol, 1.0當量)及1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(0.20 g, 1.0 mmol, 1.1當量)於DMF (10 mL)中之混合物中添加DIEA (0.63 g, 4.8 mmol, 5.0當量)及NaI (29 mg, 0.19 mmol, 0.20當量)，接著將混合物加熱至50°C且攪拌12小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中。用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(25 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 15/1至5/1)純化以得到呈黃色固體狀之化合物**7** (0.40 g, 95%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.80-2.74 (m, 3H), 2.11-1.83 (m, 6H), 1.40-1.36 (m, 3H), 1.05 (s, 2H), 0.88 (s, 2H)。

【0266】 步驟8：4-[8-[[6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]苯磺醯胺(**8**)：在手套工作箱中，將**7** (0.40 g, 0.93 mmol, 1.0當量)、4-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯基)苯磺醯胺(0.49 g, 1.0 mmol, 1.1當量)、Cs₂CO₃ (611 mg, 1.88 mmol, 2當量)、2-(二甲胺基)乙酸(38 mg, 0.37 mmol, 0.40當量)及碘化亞銅；四丁基銨；二碘化物(0.21 g, 0.18

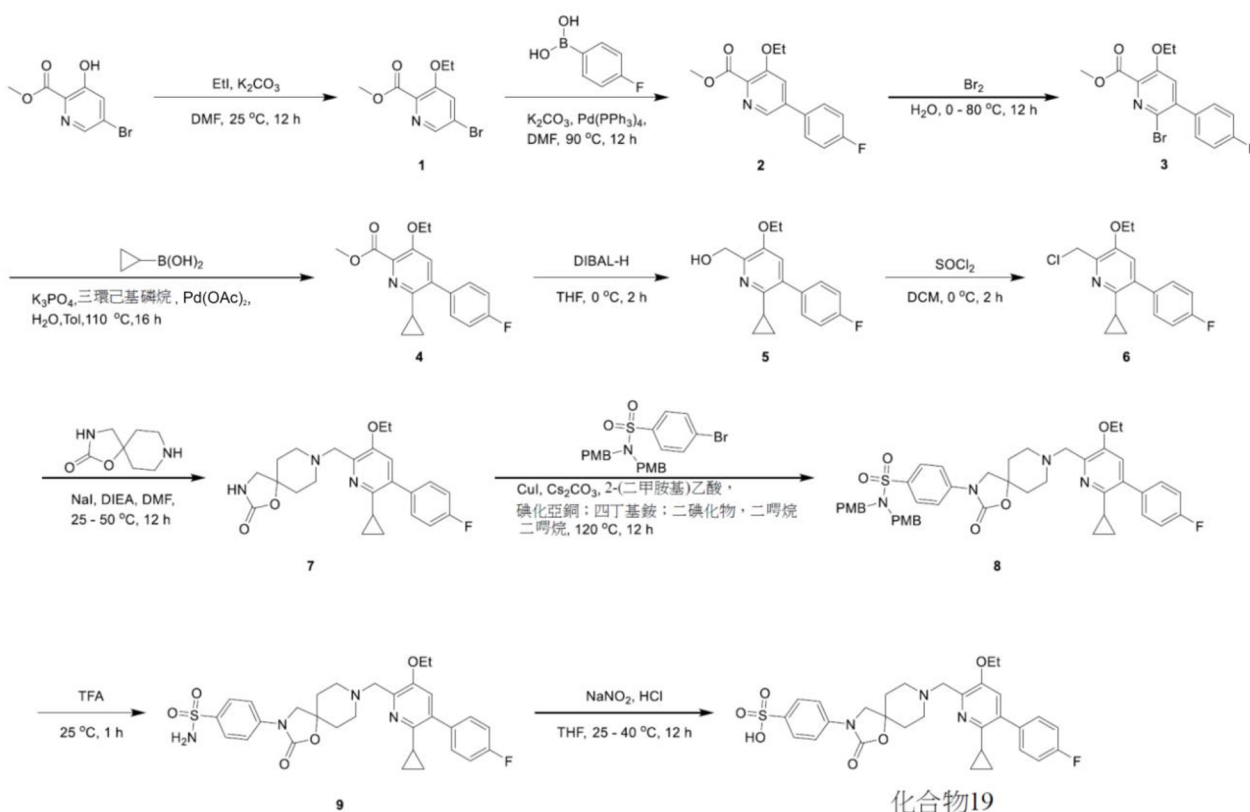
mmol, 0.2當量)於二噁烷(10 mL)中之混合物在120°C下攪拌12小時。過濾混合物。將殘餘物倒入水(10 mL)中。用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1至0/1)純化以得到呈黃色固體狀之**8** (0.40 g, 0.48 mmol, 51%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.73 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.93-6.91 (m, 4H), 6.70-6.68 (m, 4H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.74-3.66 (m, 10H), 2.81-2.73 (m, 4H), 1.34-1.31 (m, 3H), 1.10-0.98 (m, 2H), 0.84-0.81 (m, 2H)。

【0267】 步驟9：4-[8-[[6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]苯磺醯胺(**9**)：將**8** (0.35 g, 0.42 mmol, 1.0當量)於TFA (3.0 mL)中之混合物在25°C下攪拌3小時。用N₂氣流移除TFA，接著添加NaHCO₃水溶液以將pH調整至8。將混合物過濾且在真空中濃縮以得到呈黃色固體狀之粗化合物**9** (0.34 g, 粗物質)，其直接用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.70 (m, 6H), 7.39-7.35 (m, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 7H), 2.31-2.11 (m, 5H), 1.38-1.35 (m, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.96 (m, 2H)。

【0268】 步驟10：4-[8-[[6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]苯磺酸(化合物**18**)：在25°C下，向化合物**9** (0.14 g, 0.24 mmol, 1.0當量)於THF (3.0 mL)及HCl水溶液(2.0 M, 6.0 mL, 49當量)中之混合物中一次性添加NaNO₂ (49 mg, 0.72 mmol, 3.0當量)。將混合物在40°C下攪拌12小時。將混合物在減壓下在40°C下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex

Gemini-NX C18 75×30mm×3μm；行動相：[A：水(0.05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)，B：ACN]；B%：25%-50%，6 min)純化且凍乾以得到呈黃色固體狀之化合物**18** (39 mg，27%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 583.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.07 (brs, 3H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.96-3.67 (m, 4H), 2.87-2.53 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.35-1.31 (m, 3H), 0.97-0.90 (m, 4H)。

實例9：4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物19)



【0269】步驟1：5-溴-3-乙氧基吡啶甲酸甲酯(1)：在25°C下於N₂下，向5-溴-3-羥基-吡啶-2-甲酸甲酯(4.8 g，21 mmol，1.0當量)及K₂CO₃ (8.6 g，62 mmol，3.0當量)於DMF (72 mL)中之混合物中一次性添加碘乙烷(6.5 g，41 mmol，3.3 mL，2.0當量)。將混合物在25°C下攪拌12小

時。過濾反應混合物，且將濾液用EA (50 mL)及水(50 mL)稀釋。分離有機相，且用EA (100 mL × 2)洗滌水相。將合併之有機層用鹽水(150 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 10:1至5:1)純化以得到呈白色固體狀之**1** (4.2 g, 78%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0270】 步驟2：3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(**2**)：向**1** (1.0 g, 3.8 mmol, 1.0當量)及(4-氟苯基)酰胺(0.8 g, 5.8 mmol, 1.5當量)於DMF (8.0 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.6 g, 12 mmol, 3.0當量)及Pd(PPh₃)₄ (0.1 g, 87 μmol, 0.02當量)。將混合物在90°C下攪拌12小時。將反應混合物在減壓下濃縮以移除DMF。將殘餘物用H₂O (20 mL)稀釋且接著用EA (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用NaCl (20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 10:1至3:1)純化以得到呈白色固體狀之**2** (0.76 g, 71%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (br t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0271】 步驟3：6-溴-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(**3**)：在0°C下，向**2** (2.0 g, 7.3 mmol, 1.0當量)於H₂O (50 mL)中之溶液中添加Br₂ (2.3 g, 15 mmol, 0.76 mL, 2.0當量)。將混合物在80°C下攪拌12小時。藉由在25°C下添加飽和次硫酸鈉水溶液(10 mL)來淬滅反應混合物，接著用H₂O (10 mL)稀釋且用EA (50 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘

物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯= 10:1至2:1)純化以得到呈白色固體狀之**3** (1.7 g, 67%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.37 (s, 1H), 8.15 (br dd, $J = 6.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (br dd, $J = 5.2, 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (br t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0272】 步驟4：6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯 (**4**)：將**3** (1.0 g, 2.8 mmol, 1.0當量)、環丙基酮酸(0.72 g, 8.5 mmol, 3.0當量)、 K_3PO_4 (1.8 g, 8.5 mmol, 3.0當量)及三環己基磷烷(0.16 g, 0.56 mol, 0.2當量)於甲苯(7.5 mL)及 H_2O (2.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (63 mg, 0.3 mmol, 0.1當量)，且將混合物在 110°C 下在 N_2 氛圍下攪拌16小時。用 EtOAc (50 mL \times 3)萃取反應混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯= 10:1至3:1)純化以得到呈黃色固體狀之**4** (0.87 g, 98%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.09 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H)。

【0273】 步驟5：(6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲醇 (**5**)：向**4** (0.78 g, 2.5 mmol, 1當量)於THF (20 mL)中之溶液中添加DIBAL-H (1.0 M, 7.4 mL, 3.0當量)。將混合物在 0°C 下攪拌2小時。藉由在 25°C 下添加 H_2O (10 mL)來淬滅反應混合物且接著用 EtOAc (20 mL \times 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。將粗產物在 25°C 下用PE研磨以得到呈黑色固體狀之**5** (0.80 g, 98%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7.37 -

7.31 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H)。

【0274】 步驟6：2-(氯甲基)-6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶(6)：向5 (0.71 g, 2.5 mol, 1當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (0.59 g, 5.0 mmol, 0.36 mL, 2當量)。將混合物在0°C下攪拌2小時。藉由在25°C下添加飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)來淬滅反應混合物，且接著用DCM (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。將粗產物在25°C下用PE研磨以得到呈白色固體狀之6 (0.75 g, 99%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 (br s, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H), 0.08 (s, 1H)。

【0275】 步驟7：8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(7)：在25°C下，向6 (0.3 g, 0.98 mmol, 1.0當量)及1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(0.2 g, 1.1 mmol, 1.1當量, HCl鹽)於DMF (18 mL)中之溶液中添加DIEA (0.64 g, 4.9 mmol, 0.85 mL, 5.0當量)及NaI (29 mg, 0.20 mol, 0.20當量)。將混合物在50°C下攪拌12小時。將反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且用EA (10 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇= 20:1至10:1)純化以得到呈黃色固體狀之7 (0.37 g, 89%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.6$ Hz,

2H), 6.86 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.94 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.74 (br s, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (br dd, $J = 2.4, 4.8$ Hz, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 2H)。

【0276】 步驟8：4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)苯磺醯胺(**8**)：在手套工作箱中，將**7** (0.27 g, 0.63 mmol, 1.0當量)、4-溴-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]苯磺醯胺(0.33 g, 0.69 mol, 1.1當量)、Cs₂CO₃ (0.41 g, 1.3 mmol, 2.0當量)、2-(二甲胺基)乙酸(26 mg, 0.25 μmol, 0.40當量)及碘化亞銅；四丁基銨；二碘化物(0.14 g, 0.13 mol, 0.2當量)於二噁烷(5.0 mL)中之混合物在120°C下攪拌12小時。過濾反應混合物，且將濾液用H₂O (10 mL)稀釋且用EA (10 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇= 20:1至10:1)純化以得到呈白色固體狀之**8** (0.40 g, 77%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 4.14 (s, 4H), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 4H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 4H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H)。

【0277】 步驟9：4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺(**9**)：將**8** (0.26 g, 0.32 mmol, 1.0當量)於TFA (6.0 mL)中之溶液在25°C下攪拌1小

時。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。將粗產物在25°C下用ACN研磨以得到呈白色固體狀之**9** (0.17 g, 93%產率)。

【0278】 步驟10：4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸(化合物**19**)：在25°C下，向**9** (0.17 mg, 0.29 mmol, 1.0當量)於THF (3.2 mL)中之溶液中添加NaNO₂ (0.060 g, 0.88 mmol, 3.0當量)及HCl水溶液(3.0 M, 2.1 mL, 21當量)。將混合物在40°C下攪拌12小時。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (基本條件：管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3μm；行動相：[A：水(0.05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)，B：ACN]；B%：20%-50%，8 min)純化以得到呈白色固體狀之化合物**19** (31 mg, 18%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 582.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 - 7.54 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 4.56 (br s, 2H), 4.19 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (br s, 2H), 3.76 - 3.55 (m, 2H), 3.44 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.33 (br d, *J* = 16 Hz, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 1.95 (br s, 1H), 1.37 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (br d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 0.87 (br s, 2H)。

【0279】 根據描述於**實例9**中之程序使用適當之中間物製備以下化合物。

化合物	表徵資料
20	LCMS (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 582.2 ° ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.76 (dd, <i>J</i> = 5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (br s, 3H), 4.34 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 2.55 (br s, 4H), 2.01 - 1.82 (m, 5H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.57 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H) °
21	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 595.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1 H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.12-1.97 (m, 8H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H) °
22	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ =600.1 ° ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.39 - 0.61 (m, 2 H), 0.65 - 0.80 (m, 2 H), 1.26 - 1.42 (m, 3 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 1.78 - 2.30 (m, 4 H), 2.51 - 2.54 (m, 2 H), 3.27 - 3.32 (m, 2 H), 3.36 - 3.74 (m, 2 H), 3.81 - 4.00 (m, 2 H), 4.02 - 4.15 (m, 2 H), 4.22 - 4.50 (m, 1 H), 6.81 - 7.32 (m, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.99 - 8.17 (m, 1 H), 8.58 - 8.72 (m, 1 H) °
23	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ =583.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.57-0.55 (m, 2H) °
24	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ =643.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 6H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.13-2.65 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1H), 0.84-0.75 (m, 2H), 0.67-0.58 (m, 2H) °
25	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ =553.1 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88-7.80 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (br s, 2H), 3.09-2.77 (m, 4H), 2.17-2.03 (m, 4H), 1.78-1.68 (m, 1H), 0.78-0.70 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H) °

實例10：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯亞磺酸，氨鹽(化合物26)

3H), 0.82 - 0.72 (m, 2H), 0.59 (q, J=5.2 Hz, 2H)。

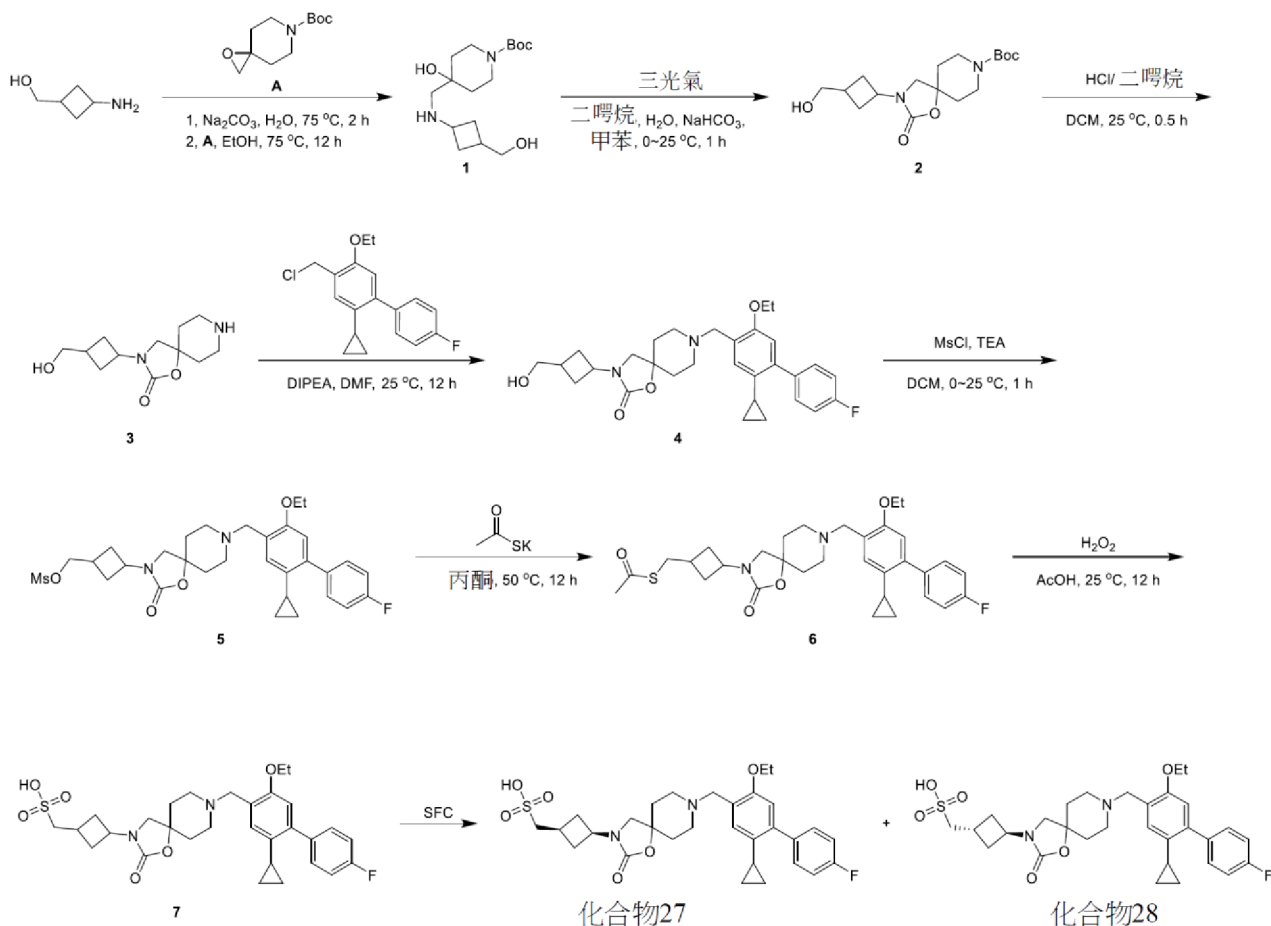
【0281】 步驟2：4-[8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]苯磺醯胺(**2**)：在手套工作箱中，在25°C下，向**1** (0.28 g, 0.66 mmol, 1.0當量)及4-溴-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]苯磺醯胺(0.38 g, 0.79 mmol, 1.2當量)於二噁烷(5.0 mL)中之混合物中添加Cs₂CO₃ (0.43 g, 1.3 mmol, 2.0當量)、2-(二甲氨基)乙酸(27 mg, 0.26 mmol, 0.4當量)及碘化亞銅；四丁基銨；二碘化物(0.15 g, 0.13 mmol, 0.2當量)，接著將混合物在120°C下攪拌16小時。將反應混合物用水(20 mL)淬滅，接著用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚：乙酸乙酯= 100:1至1:1)純化以得到呈白色固體狀之**2** (0.45 g, 83%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43 (dd, J=5.6, 7.9 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 4H), 6.96 (br s, 1H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.04 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.66 (br s, 2H), 2.72 (br s, 4H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.78 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 1.42 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.79 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 0.61 (br d, J=4.0 Hz, 2H)。

【0282】 步驟3：4-[8-[[5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯基]甲基]-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基]苯磺醯胺(**3**)：將**2** (0.45 g, 0.55 mmol, 1.0當量)於TFA (10 mL)中之混合物在20°C下攪拌2小時。將反應混合物在減壓下濃縮且接著用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)研磨。過濾混合物，且將濾餅用水(10 mL)洗滌且在減壓下乾燥。藉由管柱層析

(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 1:1至0:1)純化得到呈白色固體狀之**3** (0.28 g，88%產率)。

【0283】 步驟4：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯亞磺酸，銨鹽(化合物**26**)：在N₂下，向**3** (0.28 g，0.48 mmol，1.0當量)及苯甲醛(55 mg，0.52 mmol，52 μL，1.2當量)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.12 g，0.86 mmol，2當量)及2-(2,4,6-三甲基苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-4-氯化銨(11 mg，43 μmol，0.1當量)。將混合物在80℃下攪拌18小時。將反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Kromasil C18 (250×50mm×10 μm)；行動相：[A：水(0.05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)，B：ACN]；B%：30%-50%，10 min)純化以得到呈白色固體狀之化合物**26** (40 mg，68 μmol，16%產率，96%純度，銨鹽)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 565.3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.80 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.34 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 7.14 (br t, J=8.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.06 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.39 (br s, 4H), 2.91 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 1.90 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 3H), 1.42 (br t, J=6.8 Hz, 3H), 0.85 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 0.78 (br d, J=4.0 Hz, 2H)。

實例11：((1s,3s)-3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸(化合物**27**)
((1r,3r)-3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸(化合物**28**)



【0284】 步驟1：4-羥基-4-(((3-(羥甲基)環丁基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**1**)：向(3-胺基環丁基)甲醇(2 g, 15 mmol, 1當量, HCl 鹽)於 H_2O (15 mL)中之溶液中添加 Na_2CO_3 (3.08 g, 29 mmol, 42 μL , 2當量), 且將反應混合物在 75°C 下攪拌2小時。接著添加含1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(3.10 g, 15 mmol, 1當量)之 EtOH (15 mL)。將混合物在 75°C 下攪拌12小時。將混合物在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO^\circledR ; 40 g $\text{SepaFlash}^\circledR$ 矽石急驟管柱, 80至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化以得到呈黃色油狀物之**1** (2.6 g, 56%產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.82-3.71 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.11-1.85 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

【0285】 步驟2：3-(3-(羥甲基)環丁基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮

雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(**2**)：在0°C下，經由注射器向**1** (2.6 g, 8.1 mmol, 1當量)於二噁烷(30 mL)、H₂O (30 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)中之溶液中逐滴添加含三光氣(1.8 g, 6.1 mmol, 0.75當量)之甲苯(60 mL)。將所得雙相溶液在25°C下劇烈攪拌1小時。接著將反應混合物冷卻至0°C，且添加飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)。將此混合物逐漸升溫至室溫且用CH₂Cl₂ (30 mL)反覆萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®矽石急驟管柱，35%至80%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化以得到呈黃色固體狀之**2** (1.5 g, 54%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.59-4.26 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.41-2.19 (m, 3H), 2.14-1.86 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0286】 步驟3：3-(3-(羥甲基)環丁基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**3**)：向**2** (650 mg, 1.9 mmol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(4 M, 14 mL, 30當量)。將混合物在25°C下攪拌0.5小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到呈白色固體狀之**3** (530 mg, 粗物質, HCl鹽)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.37-4.21 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 4.01 (br s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.46-3.32 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.33-2.12 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 6H)。

【0287】 步驟4：8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-3-(3-(羥甲基)環丁基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**4**)：向**3** (250 mg, 903.31 μmol, 1當量, HCl鹽)及1-(氟甲基)-5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-氟苯基)苯(248 mg, 813 μmol, 0.9當量)於DMF (8 mL)中之溶液中添加DIEA (350 mg, 2.7 mmol, 472 μL, 3當量)。將混合物在25°C下攪拌

12小時。過濾反應混合物。粗產物藉由逆相HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 80 g；行動相：[A：水(0.1% FA)，B：ACN]；B%：50%-65%，60 min)純化以得到呈白色固體狀之**4** (400 mg，87%產率，100%純度)。LCMS：(ES+) m/z (M+H)⁺ = 509.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.56-4.23 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.03 (br t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.47-2.21 (m, 5H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H)。

【0288】 步驟5：(3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸甲酯 (**5**)：在0°C下於N₂下，向**4** (400 mg，786 μ mol，1當量)及TEA (159 mg，1.6 mmol，219 μ L，2當量)於DCM (4 mL)中之溶液中逐滴添加MsCl溶液 (90 mg，786 μ mol，61 μ L，1當量)。將反應混合物升溫至25°C且在25°C下攪拌1小時。藉由在0°C下添加飽和NaHCO₃水溶液來淬滅反應混合物，接著用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (60 mL \times 3)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(40 mL \times 2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®矽石急驟管柱，90%至100% MeOH/DCM梯度之溶離劑)純化以得到呈黃色固體狀之**5** (430 mg，93%產率)。LCMS：(ES+) m/z (M+H)⁺ = 587.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.58-4.32 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.63 (br s, 2H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 3H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.48-2.12 (m, 4H), 2.01-1.81 (m, 4H), 1.79-1.72 (m, 1H),

1.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H)。

【0289】 步驟6：S-((3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲基)硫乙酸酯(**6**)：向**5** (430 mg, 733 μmol , 1當量)於丙酮(10 mL)中之溶液中添加硫乙酸鉀(142 mg, 1.3 mmol, 1.7當量)。將混合物在50°C下攪拌12小時。藉由在0°C下添加飽和NaClO₂水溶液(10 mL)來淬滅反應混合物且在減壓下濃縮以移除丙酮。將混合物倒入40 mL H₂O中且用EA (30 mL \times 3)萃取。將合併之有機層用水(40 mL \times 2)及鹽水(40 mL \times 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®矽石急驟管柱，70%至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化以得到呈黃色油狀物之**6** (300 mg, 72%產率，100%純度)。LCMS：(ES+) m/z (M+H)⁺ = 567.4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.62-4.20 (m, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.38-2.15 (m, 6H), 2.03-1.90 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.81-0.73 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H)。

【0290】 步驟7：(3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸(**7**)：向**6** (300 mg, 529 μmol , 1當量)於AcOH (10 mL)中之溶液中添加H₂O₂ (1.7 g, 17 mmol, 1.4 mL, 30%純度，32當量)。將混合物在25°C下攪拌12小時。在0°C下藉由添加飽和Na₂SO₃水溶液來淬滅反應混合物直至碘化鉀澱粉試紙沒有殘留H₂O₂為止。將混合物倒入20 mL之H₂O中且用THF (3 \times 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150 \times 25mm \times 5 μm ；行動相：

[A : 水(0.05%氫氧化氨v/v), B : ACN] ; B% : 17%-47% , 10 min)純化以得到呈白色固體狀之**7** (260 mg , 82%產率 , 98%純度 , NH₃)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 573.3。

【0291】 步驟8 : ((1s,3s)-3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸(化合物**27**)及((1r,3r)-3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸(化合物**28**) : **7** (260 mg , 454 μmol , 1當量)藉由SFC (管柱 : DAICEL CHIRALPAK IG (250×30mm×10μm) ; 行動相 : [A : CO₂ ; B : 0.1% NH₃·H₂O/EtOH] ; B% : 45%)分離以得到呈白色固體狀之化合物**28** (79.52 mg , 30%產率 , 98%純度)及不純的化合物**27** , 該化合物**27**藉由製備型HPLC (管柱 : Welch Xtimate C18 150×30mm×5μm ; 行動相 : [A : 水(0.05%氫氧化氨v/v) , B : ACN] ; B% : 22%-52% , 11.5 min)再純化以得到呈白色固體狀之化合物**27** (24.76 mg , 43 μmol , 9.4%產率 , 99%純度)。

化合物**27** : LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 573.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.48-7.40 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.18-3.99 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.29-2.98 (m, 4H), 2.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.52-2.35 (m, 3H), 2.16-1.96 (m, 6H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85-0.75 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H)。

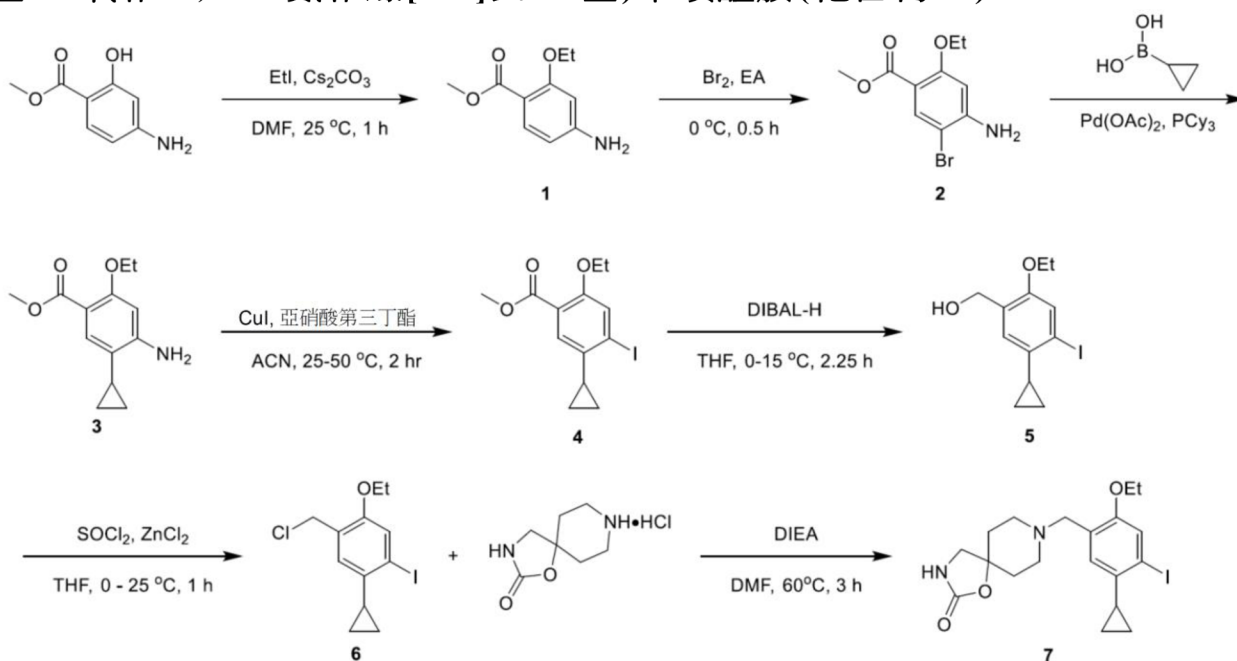
化合物**28** : LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 573.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49-7.40 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.24-2.94 (m,

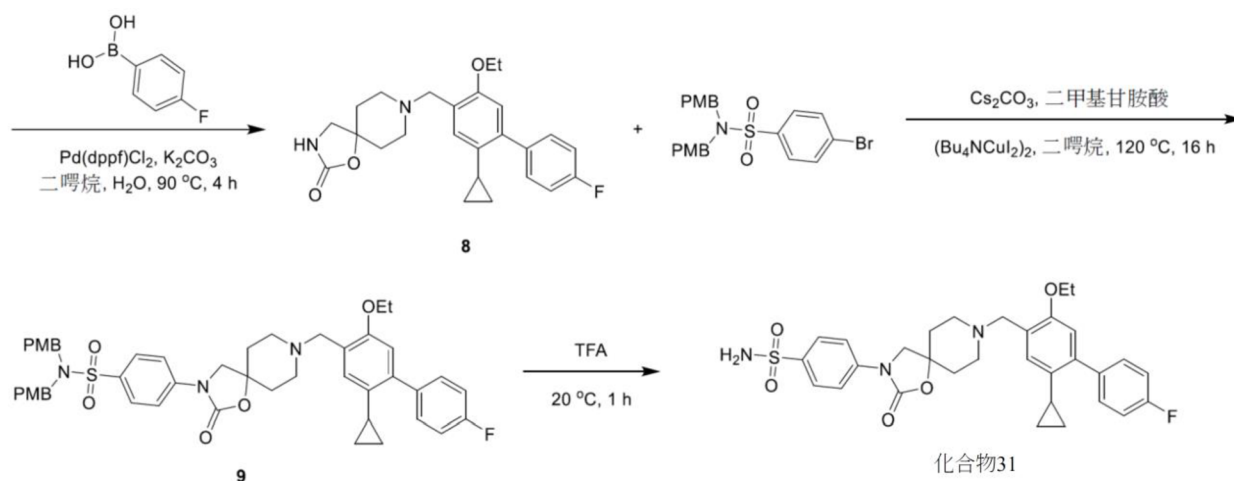
6H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.83-0.76 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H)。

【0292】 根據描述於實例11中之程序使用適當之中間物製備以下化合物。

化合物	表徵資料
29	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 585.3。 ¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.14 - 1.95 (m, 4H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 - 0.74 (m, 2H), 0.67 - 0.58 (m, 2H)。
30	LCMS : (ES ⁺) m/z (M+H) ⁺ = 586.2。 ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.48-3.32 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.20-2.12 (m, 10H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.82 - 0.80 (m, 2H), 0.61 - 0.59 (m, 2H)。

實例12：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺(化合物31)





【0293】 步驟1：4-胺基-2-乙氧基苯甲酸甲酯(**1**)：向4-胺基-2-羥基苯甲酸甲酯(50 g, 299 mmol, 1當量)及EtI (47 g, 299 mmol, 24 mL, 1當量)於DMF (300 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (117 g, 359 mmol, 1.2當量)，且將混合物在25°C下攪拌2小時。將混合物倒入水(400 mL)中且接著用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取，且將合併之有機層用飽和鹽水600 mL (200 mL × 3)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯，5:1至1:1)純化以得到呈黃色固體狀之**1** (26 g, 45%產率)。LCMS：(ES+) m/z (M-31)⁺ = 196.1。

【0294】 步驟2：4-胺基-5-溴-2-乙氧基苯甲酸甲酯(**2**)：向**1** (26 g, 133 mmol, 1當量)於DMF (200 mL)中之溶液中添加NBS (25 g, 140 mmol, 1.05當量)，接著將混合物在70°C下攪拌3小時。將混合物倒入冰水中，且所分離出之固體藉由過濾分離。在減壓下乾燥濾餅以得到粗產物，該粗產物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯，5:1至1:1)純化以得到呈棕色固體狀之**2** (25 g, 68%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.06-4.01 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 1.42-1.39 (m, J=6.8 Hz, 3 H)。

【0295】 步驟3：4-胺基-5-環丙基-2-乙氧基苯甲酸甲酯(**3**)：向**2** (18 g, 67 mmol, 1當量)、環丙基酰胺(17 g, 202 mmol, 3當量)、三環

己基膦(3.8 g, 13 mmol, 4.4 mL, 0.2當量)及 K_3PO_4 (43 g, 202 mmol, 3當量)於甲苯(180 mL)及 H_2O (18 mL)中之溶液中添加 $Pd(OAc)_2$ (1.5 g, 6.7 mmol, 0.1當量)。接著將混合物在 $110^\circ C$ 下攪拌16小時。將反應混合物用 H_2O (100 mL)稀釋且用EA (80 mL \times 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(80 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯, 50/1至5/1)純化以得到呈黃色固體狀之**3** (16 g, 95%產率)。LCMS: (ES^+) m/z $(M+H)^+ = 235.9$ 。

【0296】 步驟4：5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯甲酸甲酯(**4**)：在 $25^\circ C$ 下，向**3** (8.0 g, 34 mmol, 1當量)於ACN (350 mL)中之溶液中添加CuI (9.7 g, 51 mmol, 1.5當量)且逐滴添加亞硝酸第三丁酯(7.0 g, 68 mmol, 8.1 mL, 2當量)，且將混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌1小時，接著加熱至 $50^\circ C$ 持續1小時。將混合物倒入150 mL H_2O 中且用EA (100 mL \times 3)萃取。將合併之有機層用水(80 mL \times 2)及鹽水(80 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 80 g SepaFlash®矽石急驟管柱, 0-6%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化以得到呈黃色固體狀之**4** (5.6 g, 45%產率)。LCMS: (ES^+) m/z $(M+H)^+ = 346.9$ 。

【0297】 步驟5：(5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯基)甲醇(**5**)：在 $0^\circ C$ 下，在15 min內向**4** (5.6 g, 16 mmol, 1當量)於THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (1 M, 49 mL, 3當量)。在添加之後，將所得混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌2小時。藉由在 $0^\circ C$ 下添加 H_2O 來淬滅反應混合物，接著用6 M HCl水溶液調節至pH 4，用30 mL水稀釋且用EtOAc (60 mL \times 3)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(40 mL \times 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾

且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體狀之**5** (4.3 g, 粗物質)。

【0298】 步驟6：1-(氯甲基)-5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯(**6**)：在0°C下，向**5** (4.3 g, 14 mmol, 1當量)於THF (40 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (2.4 g, 20 mmol, 1.5 mL, 1.5當量)及ZnCl₂ (184 mg, 1.4 mmol, 0.1當量)。將混合物在0-25°C下攪拌1小時。在攪拌下藉由緩慢添加飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)來將溶液混合物淬滅且接著用EA (40 mL × 3)萃取。將合併之有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈黃色固體狀之**6** (4.6 g, 粗物質)。

【0299】 步驟7：8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯甲基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**7**)：向1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮鹽酸鹽(150 mg, 779 μmol, 1當量, HCl鹽)及**6** (262 mg, 779 μmol, 1當量)於DMF (3 mL)中之混合物中添加DIEA (503 mg, 3.9 mmol, 678 μL, 5當量)。將所得反應混合物在60°C下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中且用EtOAc (20 mL)萃取。將有機層分離，用鹽水(10 mL)洗滌，且濃縮以得到呈黃色油狀物之**7** (350 mg, 粗物質)，其未經純化即用於下一步驟中。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 457.1。

【0300】 步驟8：8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮(**8**)：向**7** (300 mg, 657 μmol, 1當量)及(4-氟苯基)醯酸(276 mg, 2.0 mmol, 3當量)於二噁烷(5 mL)及H₂O (0.5 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 66 μmol, 0.1當量)及K₂CO₃ (273 mg, 2.0 mmol, 3當量)。將所得反應混合物在90°C下於N₂下攪拌4小時。將反應混合物濃縮，溶解於EtOAc (10 mL)中，且依序用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機層濃縮以得到殘餘物，該殘餘物藉由製備型TLC (SiO₂, EtOAc:MeOH, 10:1, R_f = 0.3)純化以得到呈白色固

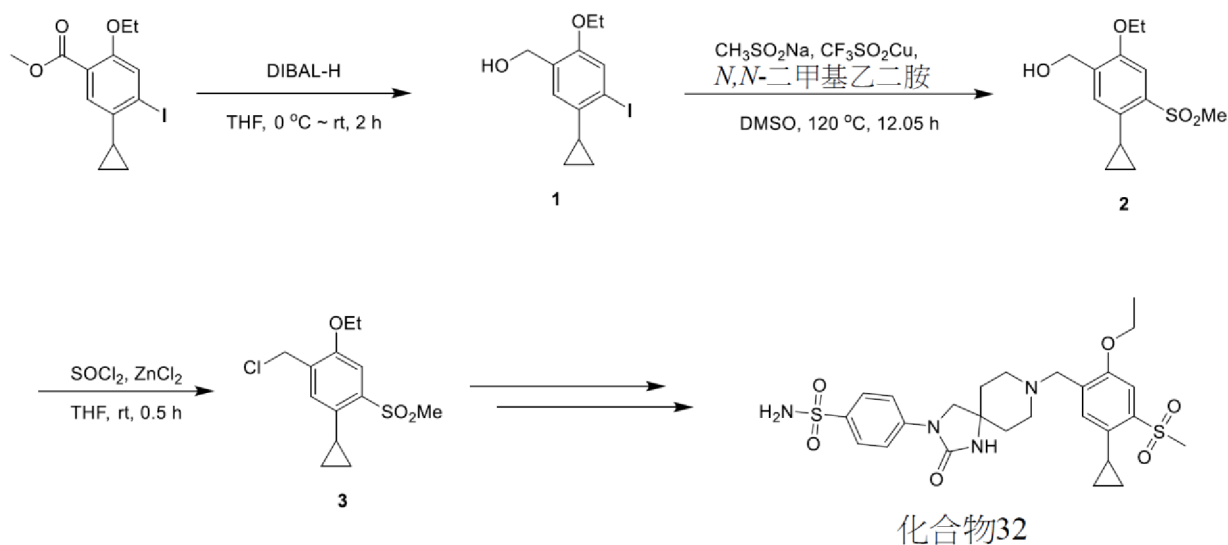
體狀之**8** (300 mg, 粗物質)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =425.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, *J*=5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.02 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.83 - 0.73 (m, 2H), 0.59 (q, *J*=5.2 Hz, 2H)。

【0301】 步驟9：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)苯磺醯胺(**9**)：向**8** (50 mg, 118 μmol, 1當量)及4-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)苯磺醯胺(56 mg, 118 μmol, 1當量)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (77 mg, 236 μmol, 2當量)、碘化亞銅；四丁基銨；二碘化物(26 mg, 24 μmol, 0.2當量)及2-(二甲胺基)乙酸(4.9 mg, 47 μmol, 0.4當量)。將所得反應混合物在120°C下攪拌16小時。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中且依序用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機層濃縮以得到粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱層析(EtOAc:石油醚, 4:1)純化以得到呈黃色油狀物之**9** (280 mg, 96.64%產率)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =820.4。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.96 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 8H), 3.58 (s, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.28 (s, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.88 (br d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.75 - 0.67 (m, 2H), 0.56 - 0.49 (m, 2H)。

【0302】 步驟10：4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-

基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺(化合物31)：將9 (230 mg, 281 μmol , 1當量)於TFA (5 mL)中之溶液在20°C下攪拌1小時。濃縮反應混合物。將殘餘物用飽和NaHCO₃水溶液(3 mL)研磨10 min且接著過濾。將濾餅用H₂O (10 mL)及石油醚(10 mL)洗滌且乾燥以得到呈灰色固體狀之產物10 (180 mg, 粗物質)。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 150×30mm×5 μm ；行動相：[A：水(0.04%濃HCl水溶液v/v)，B：ACN]；B%：35%-65%，歷經10 min)純化以得到化合物31。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺ =580.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) = 8.16 (s, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.18 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.03 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 - 0.70 (m, 2H), 0.60 - 0.44 (m, 2H)。

實例13：4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺(化合物32)



【0303】步驟1：(5-環丙基-2-乙氧基-4-碘苯基)甲醇(1)：在0°C下，向5-環丙基-2-乙氧基-4-碘-苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.9 mmol, 1當量)於

THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (1 M, 4.3 mL, 1.5當量)。將混合物在0°C下攪拌2小時。藉由添加水(20 mL)來淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250×50mm×10μm；行動相：A：水(0.225% FA)，B：ACN；B%：33%-63%梯度歷經22 min)純化以得到呈白色固體狀之**1** (0.30 g, 0.94 mmol, 33%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M-17)⁺=300.9。

【0304】 步驟2：(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯基)甲醇(**2**)：向**1** (0.27 g, 0.85 mmol, 1當量)及甲亞磺酸鈉(0.11 g, 1.1 mmol, 1.32當量)於DMSO (2.7 mL)中之溶液中添加CF₃SO₂Cu (21 mg, 42 μmol, 0.05當量)，且將混合物在25°C下攪拌5分鐘，且接著添加N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(82 mg, 0.93 mmol, 0.10 mL, 1.1當量)。將混合物在110°C下攪拌12小時。將殘餘物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯，5:1至3:1)純化殘餘物。收集R_f = 0.2之樣點以得到呈白色固體狀之**2** (0.12 g, 52%產率)。LCMS：(ES⁺) m/z (M+H)⁺=271.2。

【0305】 步驟3：1-(氯甲基)-5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯(**3**)：向**2** (0.12 g, 0.44 mmol, 1當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (79 mg, 0.67 mmol, 48 μL, 1.5當量)及ZnCl₂ (6.1 mg, 44 μmol, 0.1當量)。將混合物在25°C下攪拌0.5小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓

下濃縮以得到呈白色固體狀之**3** (0.13 g, 粗物質)。

【0306】 遵循上述程序，自**3**及其他起始材料及中間物獲得4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺(化合物**32**)。LCMS : (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 563.2。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.06 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.12 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.78 - 2.62 (m, 3H), 2.51 (br d, *J*=9.6 Hz, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 4H), 1.41 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.88 - 0.78 (m, 2H)。

II. 生物評估

實例A-1：活體外活性分析

肌醇磷酸酯積累分析

【0307】 使用Thermo-Fisher之Jump-In技術研發出穩定地共表現人類SSTR5與Gqi5之CHO-K1細胞。Gqi5為小鼠G α q蛋白，其經修飾以與如先前所描述之Gi偶聯GPCR相互作用(Coward, P.; Chan, S. D.; Wada, H. G.; Humphries, G. M.; Conklin, B. R. Chimeric G proteins Allow a High-Throughput Signaling Assay of Gi-Coupled Receptors. Anal Biochem. 1999, 270(2), 242-248)。

【0308】 Gqi5與SSTR5之共表現允許藉由遵循IP1積累來監測SSTR5活性。使用來自Cis-Bio之IP1分析套組以拮抗劑模式以384孔盤格式進行分析，亦即與拮抗劑預培育，隨後藉由產生90%全部活化之濃度的促效劑進行受體活化。將表現人類SSTR5之冷凍細胞解凍、洗滌，且接著接種於補充有10% FBS及非必需胺基酸之DMEM中。將40 μL之2.5×10⁵個細胞/毫升接種於塗覆聚D-離胺酸之384孔白色培養盤上。接著將細胞在

37°C/5% CO₂下培育16小時。在16小時之後，移除培養基，且將10 µL之刺激緩衝液添加至細胞中。將測試化合物以最終分析濃度之2000倍的濃度溶解於DMSO中。使用Labcyte Echo®聲學液體處理器將7.5 nL化合物溶液轉移至細胞培養盤中。接著將培養盤在37°C/5% CO₂下培育15分鐘。在第一次培育之後，將5 µL之30 nM SST28添加至細胞中，且將細胞在37°C/5% CO₂下培育90分鐘。將5 µL之偵測緩衝液(如IP-1套組中所描述來製備)添加至各孔中，且將培養盤在室溫下培育1小時。

【0309】 使用ClarioSTAR盤讀取器量測TR-FRET，從而計算在665 nm與620 nm處之發射之間的比率(HTRF比率)。陽性(最大值)對照及陰性(最小值)對照之HTRF比率用於歸一化HTRF資料且生成抑制%之值。使用標準4參數擬合測定IC₅₀及最大抑制值。

【0310】 下表概述代表性化合物所獲得之分析資料。

化合物	SSTR5 IC ₅₀ ^a
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++

化合物	SSTR5 IC ₅₀ ^a
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+++
31	+++
32	+++

^a +++ ≤ 100 nM < ++ ≤ 1000 nM < + ≤ 5000 nM < - 。

實例A-2：大鼠口服給藥後化合物之口服生物可用性

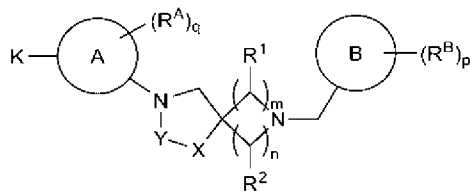
【0311】 在史泊格多利大白鼠(Sprague Dawley rat)中測定化合物之口服生物可用性。下表概述結果。各化合物係使用下文所列舉之各別媒劑以1 mg/kg靜脈內(IV)給藥及以5 mg/kg經口(PO)給藥。化合物顯示低(< 10%)口服生物可用性(F%)。

化合物	F%	IV媒劑	PO媒劑
1	4.6%	5%DMSO+30%PEG400+ 65%水	0.5%甲基纖維素/水
2	2.1%	5%DMSO+30%PEG400+ 65%水	0.5%甲基纖維素/水
3	1.2%	5%DMSO+30%PEG400+ 65%水	0.5%甲基纖維素/水

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

X為-O-、-NR³-或-C(R⁴)₂-；

Y為-C(=O)-或-S(=O)₂-；

環A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

環B為芳基或雜芳基；

K為-(CH₂)_j-G；

G為-S(=O)₂OH、-S(=O)OH或-S(=O)₂NH₂；

j為0至4；

各R¹及R²獨立地為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆氟烷基；

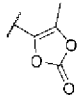
或一個R¹及一個R²一起形成環；

R³為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基或C₃₋₆環烷基；

各R⁴獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基或C₃₋₆環烷基；

各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、3員至8員雜環烷基，其中各烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；

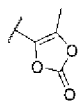
各 R^B 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烯基、3員至8員雜環烷基、3員至8員雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-OCH_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CH_2CO_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NR^9C(=O)R^9$ 、 $-NR^9C(=O)OR^{10}$ 、 $-OC(=O)NR^9$ 、 $-NR^9C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-C(R^9)=N-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-P(=O)(OR^9)_2$ 、 $-P(=O)(OR^9)R^{10}$ 或 $-P(=O)(R^{10})_2$ ，其中各烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CO_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 氟烷基)、 C_3-C_6 環烷基及3員至6員雜環烷基；且其中各環烷基、環烯基、雜環烷基及雜環烯基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 氟烷基)、 C_3-C_6 環烷基及3員至6員雜環烷基；

各 R^9 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至8員雜環烷基、苯基及單環雜芳基，其中各烷基、氟烷基、環烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 氟烷基)、 C_3-C_6 環烷基、3員至6員雜環烷基及 ；

或同一 N 原子上之兩個 R^9 與其所連接之 N 原子一起形成含 N 雜環，該含 N 雜環未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 氟烷基)、 C_3-C_6 環烷基及3

員至6員雜環烷基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至8員雜環烷基、苯基及單環雜芳基，其中各烷基、氟烷基、環烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、-O-(C_1 - C_6 氟烷基)、 C_3 -

C_6 環烷基、3員至6員雜環烷基及  ；

m為1或2；

n為1或2；

p為0至4；及

q為0至4。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

環B為苯基或6員雜芳基；

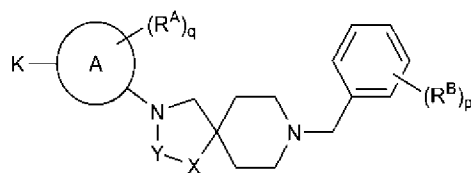
各 R^1 及 R^2 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

m為2；及

n為2。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中該化合物具有式(Ia-1)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ia-1)。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

- X為-O-，且Y為-C(=O)-；
- 或X為-NR³-，且Y為-C(=O)-；
- 或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-C(=O)-；
- 或X為-O-，且Y為-S(=O)₂-；
- 或X為-NR³-，且Y為-S(=O)₂-；
- 或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-S(=O)₂-。

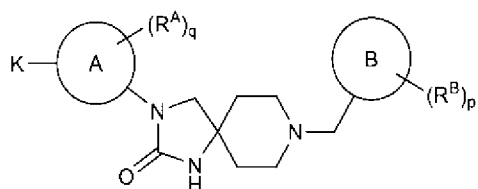
【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

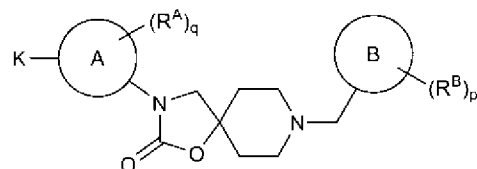
- X為-O-，且Y為-C(=O)-；
- 或X為-NR³-，且Y為-C(=O)-；
- 或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-C(=O)-；
- 或X為-NR³-，且Y為-S(=O)₂-。

【請求項6】

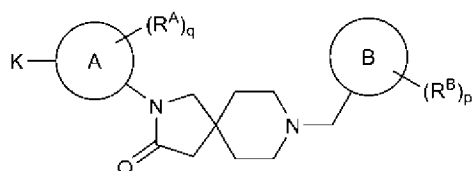
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中該化合物具有式(Ib)、式(Ic)、式(Id)或式(Ie)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



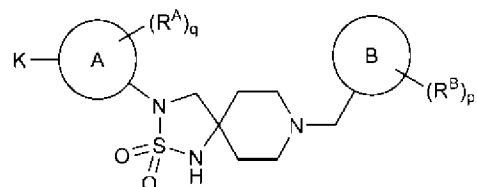
式(Ib)



式(Ic)



式(Id)



式(Ie)。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

各 R^B 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烯基、3員至8員雜環烷基、3員至8員雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-OCH_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CH_2CO_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NR^9C(=O)R^9$ 、 $-NR^9C(=O)OR^{10}$ 、 $-OC(=O)NR^9$ 、 $-NR^9C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-C(R^9)=N-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-P(=O)(OR^9)_2$ 、 $-P(=O)(OR^9)R^{10}$ 或 $-P(=O)(R^{10})_2$ ，其中各烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CO_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 氟烷基)、 C_3-C_6 環烷基及3員至6員雜環烷基；且其中各環烷基、環烯基、雜環烷基及雜環烯基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 氟烷基)、 C_3-C_6 環烷基及3員至6員雜環烷基；及

p為1至4。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

各R^B獨立地為鹵素、C₁-C₆烷基、苯基、C₃-C₆環烷基、3員至6員雜環烷基、3員至6員雜環烯基、5員雜芳基、6員雜芳基、-CN、-OR⁹、-CH₂CO₂R⁹、-CO₂R⁹、-C(=O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)₂、-S(=O)₂R¹⁰、-S(=O)₂N(R⁹)₂或-P(=O)(R¹⁰)₂，其中各烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基；且其中各環烷基、雜環烷基及雜環烯基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、=O、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆羥烷基、-O-(C₁-C₆氟烷基)、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環烷基。

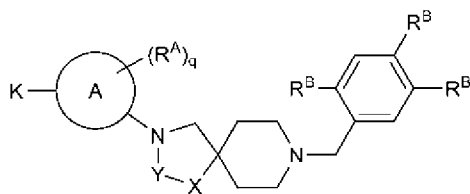
【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

各R^B獨立地為鹵素、C₁-C₆烷基、苯基、C₃-C₆環烷基、5員雜芳基、6員雜芳基、-CN、-OR⁹、-CH₂CO₂R⁹、-CO₂R⁹、-C(=O)N(R⁹)₂或-S(=O)₂R¹⁰，其中各烷基、環烷基、苯基及雜芳基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-CH₂OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氟烷基。

【請求項10】

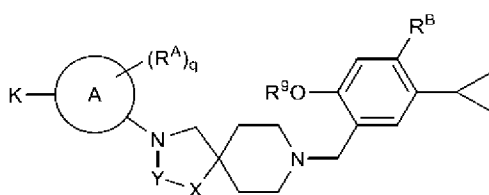
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中該化合物具有式(I_f)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(I_f)。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中該化合物具有式(I_g)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(I_g)。

【請求項12】

如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

R^B 為苯基、噁二唑基、吡啶基、-CN、-CH₂CO₂R⁹、-CO₂R⁹或-S(=O)₂R¹⁰，其中該苯基、噁二唑基或吡啶基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-CH₂OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物、立體異構體或前藥，其中：

環A為苯基、單環雜芳基、單環環烷基、螺環環烷基、橋接環烷基、單環雜環烷基、螺環雜環烷基或橋接雜環烷基；

各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基，其中各烷基及環烷基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氟烷基；及

q為0至2。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：


環A為苯基、單環C₃-C₆環烷基或橋接環烷基；

各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)或C₁-C₆烷基；及

q為0至2。

【請求項15】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

環A為苯基、環己基或；

各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)或C₁-C₆烷基；及

q為0至2。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

環A為苯基；及

q為0。

【請求項17】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

X為-O-，且Y為-C(=O)-。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

環A為苯基或雜芳基。

【請求項19】

如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

環A為苯基。

【請求項20】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

環A為單環環烷基、螺環環烷基、橋接環烷基、單環雜環烷基、螺環雜環烷基或橋接雜環烷基。


【請求項21】

如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

環A為單環C₃-C₆環烷基或橋接環烷基。

【請求項22】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

環A為環己基或。

【請求項23】

如請求項17至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基，其中各烷基及環烷基未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氟烷基；及
q為0至2。

【請求項24】

如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

各R^A獨立地為鹵素、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)或C₁-C₆烷基。

【請求項25】

如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

各R^A獨立地為C₁-C₆烷基。

【請求項26】

如請求項17至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

q為0。

【請求項27】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

X為-NR³-，且Y為-C(=O)-；

或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-C(=O)-；

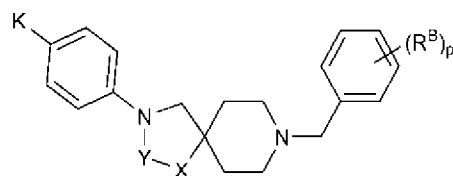
或X為-O-，且Y為-S(=O)₂-；

或X為-NR³-，且Y為-S(=O)₂-；

或X為-C(R⁴)₂-；且Y為-S(=O)₂-。

【請求項28】

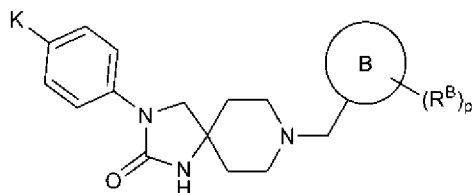
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中該化合物具有式(Ih-1)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



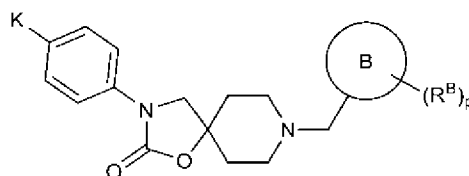
式(Ih-1)。

【請求項29】

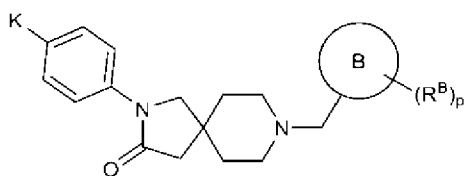
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中該化合物具有式(Ii)、式(Ij)、式(Ik)或式(II)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



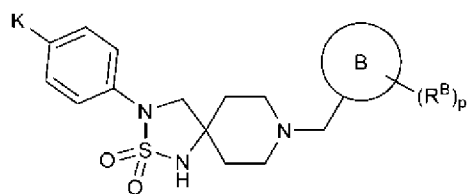
式(Ii)



式(Ij)



式(Ik)



式(II)。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

K為 $-(\text{CH}_2)_j\text{-G}$ ；

且j為0或1。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

G為 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{OH})$ 或 $-\text{S}(=\text{O})\text{OH}$ 。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

G為 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{OH})$ ；及

j為0或1。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

K為 $-(\text{CH}_2)_j\text{S}(=\text{O})_2(\text{OH})$ ；及

j為0或1。

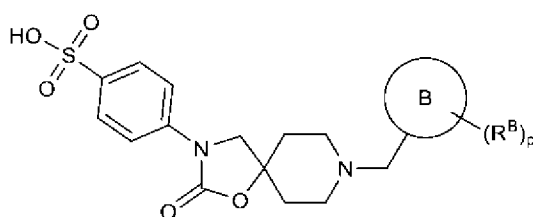
【請求項34】

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中：

K為-S(=O)₂(OH)。

【請求項35】

如請求項34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，其中該化合物具有式(Ij-c)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥：



式(Ij-c)。

【請求項36】

如請求項1之化合物，其中該化合物為：

4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲氧羰基)苯甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸；

(4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯基)甲磺酸；

3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

(3-(8-((5-環丙基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丁基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((5-環丁基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(異丙氧基羰基)苯甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)苯磺酸；

4-(8-((5-乙氧基-4'-氟-2-異丙基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-4-(5-氟吡啶-2-基)-2-羥基苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-

3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((6-環丙基-3-乙氧基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((5-環丙基-2-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((2-環丁基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-乙氧基苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((5-(苯甲氧基)-2-環丙基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((2-環丙基-4'-氟-5-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺酸；

4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯亞磺酸；

((1s,3s)-3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸；

((1r,3r)-3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)環丁基)甲磺酸；

(3-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸；

(3-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲磺酸；

4-(8-((2-環丙基-5-乙氧基-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺；

4-(8-(5-環丙基-2-乙氧基-4-(甲磺醯基)苯甲基)-2-側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯磺醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

【請求項37】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項38】

一種治療有需要之個體中涉及腸-腦軸之病況或病症的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該病況或病症與SSTR5活性相關。

【請求項40】

如請求項38或39之方法，其中該病況或病症為代謝病症。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中該病況或病症為2型糖尿病、高血糖症、代

謝症候群、肥胖、高膽固醇血症、非酒精性脂肪變性肝炎或高血壓。

【請求項42】

如請求項38或39之方法，其中該病況或病症為營養失調。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中該病況或病症為短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。

【請求項44】

一種增加體重減輕或防止體重增加或體重恢復之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該個體已進行減肥手術。

【請求項46】

一種治療有需要之個體中由諸如輻射或化學療法之毒性損傷引起之胃腸損傷的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構體或前藥。

【請求項47】

如請求項38至46中任一項之方法，其中該化合物為腸限制性的。

【請求項48】

如請求項47之方法，其中該化合物具有低全身性暴露。

【請求項49】

如請求項38至48中任一項之方法，其進一步包含向該個體投與一或

多種額外治療劑。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中該一或多種額外治療劑係選自TGR5促效劑、GPR40促效劑、GPR119促效劑、CCK1促效劑、PDE4抑制劑、DPP-4抑制劑、GLP-1受體促效劑、二甲雙胍或其組合。

【請求項51】

如請求項50之方法，其中該TGR5促效劑、GPR40促效劑、GPR119促效劑或CCK1促效劑為腸限制性的。