



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202342014 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112104838

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61K31/34 (2006.01)

A61K31/357 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/02/10

美國

63/308,843

2022/03/24

美國

63/323,401

2022/04/11

世界智慧財產權組織

PCT/IB2022/053367

2022/10/07

美國

63/378,749

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：艾倫 馬丁 ALLAN, MARTIN (CA)；卡森 馬修 CARSON, MATTHEW (US)；

卡亞 湯瑪斯 CAYA, THOMAS (US)；法茲 提茲那 FAZAL, TANZINA (US)；

史密斯 特洛伊 SMITH, TROY (US)；蘇 連勝 SU, LIANSHENG (US)；楊 麗

華 YANG, LIHUA (US)；張萍 ZHANG, PING (CN)；錢明 QIAN, MING (CN)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

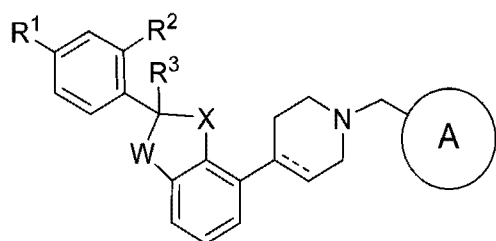
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 150 頁

(54)名稱

1, 3- 苯并二氧戊環衍生物

(57)摘要

本發明關於具有式 (I) 的化合物：

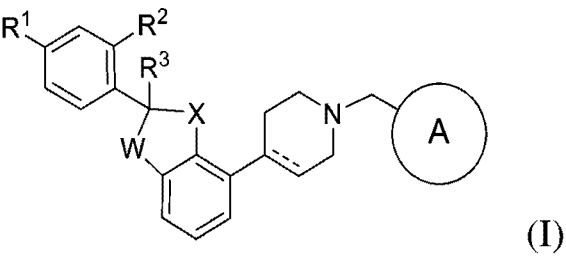


(I)

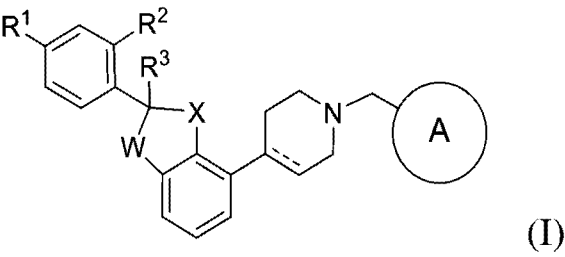
,

或其藥學上可接受的鹽，包含該等化合物的藥物組成物，以及該等化合物在治療疾病中之方法和用途。

The present invention relates to compounds of formula (I):



,
or pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions comprising these compounds, as well as methods and uses of these compounds in the treatment of diseases.
特徵化學式：





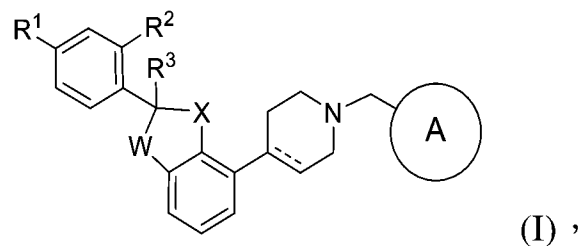
【發明摘要】

【中文發明名稱】 1,3-苯并二氧戊環衍生物

【英文發明名稱】 1,3-BENZODIOXOLE DERIVATIVES

【中文】

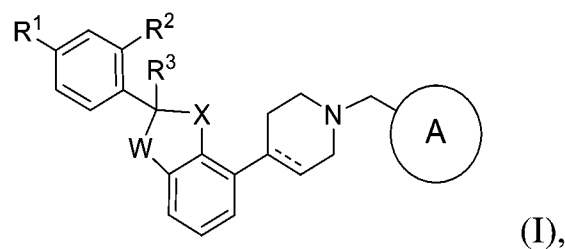
本發明關於具有式 (I) 的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，包含該等化合物的藥物組成物，以及該等化合物在治療疾病中之方法和用途。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I):

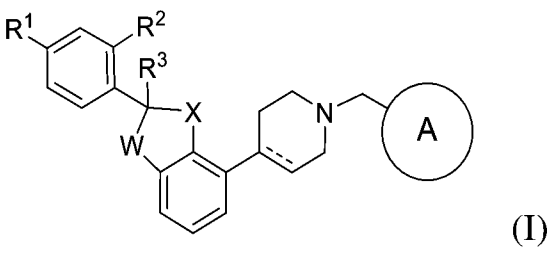


or pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions comprising these compounds, as well as methods and uses of these compounds in the treatment of diseases.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 1,3-苯并二氧戊環衍生物

【英文發明名稱】 1,3-BENZODIOXOLE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明關於1,3-苯并二氧戊環衍生物、其製備、包含其的藥物組成物以及其在治療可藉由活化類升糖素肽1受體（GLP1R）治療的病症、疾病和障礙中之用途。

【先前技術】

【0002】 類升糖素肽1受體（GLP1R）屬於G蛋白偶聯受體（GPCR）的B1家族並且在包括胰腺、心臟、腸道和腦的許多組織中都有表現（Kieffer T. J.和Habener, J. F. Endocrin.Rev [內分泌評論]. 20:876-913 (1999)；Drucker, D. J., Endocrinology [內分泌學] 142:521-7 (2001)；Hoist, J. J., Diabetes Metab. Res. Rev. [糖尿病代謝研究與評論] 18:430-41 (2002)；Regard J.B., Cell [細胞] 135:561-71 (2008)）。GLP1R天然促效劑配體係GLP-1（7-36，30 aa）和胃泌酸調節素（OXM，37 aa），兩者均衍生自升糖素原。活化後，GLP1R與G_{as}蛋白偶聯，隨後腺苷酸環化酶活化且細胞內cAMP水平升高，從而增強作用於胰腺β細胞的葡萄糖刺激的胰島素分泌。因此，GLP1R係降低糖尿病患者血糖的有吸引力的治療性靶標。正在開發若干種GLP1R促效劑肽（例如，利拉魯肽（liraglutide）、阿必魯肽（albiglutide）、艾塞那肽（exenatide）、利西拉肽（lixisenatide）、度拉糖肽

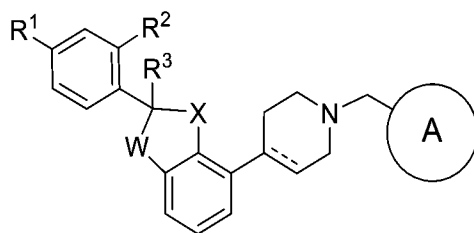
(dulaglutide)、索馬魯肽(semaglutide))以治療患有糖尿病、NASH和/或肥胖症的患者。

【0003】肥胖症係現代社會中高度流行的慢性疾病，並與許多合併症相關，該等合併症包括高血壓、高膽固醇血症和冠心病。其進一步與2型糖尿病(T2DM)和胰島素抗性高度相關，其中後者通常伴有高胰島素血症或高血糖、或兩者。此外，T2DM與冠狀動脈疾病的風險增加兩倍至四倍相關。目前，最有效的肥胖症治療係肥胖症治療外科手術，然而，這對患者來說既昂貴又具有風險。因此，肥胖症治療外科手術的藥理學替代係有吸引力的替代方案。即便如此，用於治療肥胖症的藥理學干預已證明不如肥胖症治療外科手術有效，並且也與副作用相關。在已上市的GLP1R促效劑肽中，利拉魯肽已被批准為用於肥胖症的每日一次的治療。索馬魯肽目前作為用於肥胖症的每週一次的治療正處於3期臨床試驗中。目前，對於因胰島素抗性而不能利用抗糖尿病藥和/或胰島素維持正常的血糖控制的成人的2型糖尿病的緩解，無獲批的藥物療法，並且對於射血分數保留的心臟衰竭(HFpEF)，無獲批的藥物療法。替代性地，GLP1R促效劑可以用於T2DM緩解的有效療法。GLP1R受體促效劑可降低慢性HFpEF患者的心血管死亡和住院的風險。

【0004】因此，代謝失調潛在地可以用GLP1R的小分子促效劑治療。

【發明內容】

【0005】本發明尤其提供了具有式(I)的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中組分成員係如本文所定義的。

【0006】如本文所定義的，具有式 (I) 的化合物及其藥學上可接受的鹽係 GLP1R 促效劑。因此，該等化合物可用於治療代謝疾病、障礙和病症，如肥胖症、2 型糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、葡萄糖耐受不良、高血糖、一種或多種糖尿病併發症（包括但不限於慢性腎臟疾病）、糖尿病腎病、血脂異常和心血管疾病。該等化合物還可用於治療進行性肝病和神經病變。

【0007】本文還提供了藥物組成物，該等藥物組成物包含具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽、以及一種或多種藥學上可接受的載劑。

【0008】本文提供了激動或活化類升糖素肽 1 受體 (GLP1R) 之方法，所述方法包括使該 GLP1R 與具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽接觸。

【0009】本文提供了治療、預防、或改善可藉由活化或激動患者中的 GLP1R 治療的病症、疾病、或障礙之方法，所述方法包括向該患者施用（例如治療有效量的）具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0010】本文提供了治療、預防、或改善患者中疾病、障礙、或病症之方法，該等疾病、障礙、或病症選自代謝和相關的障礙，包括肥胖症和 2 型糖尿病、心血管疾病如心臟衰竭（例如射血分數保留的心臟衰竭 (HFpEF)）、和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)，所述方法包括向該患者施用（例如治療有效量的）具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0011】本文還提供了具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在本文所述之任一方法中使用。

【0012】 本文還提供了具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於在本文所述之任一方法中使用。

【0013】 本發明的化合物可以展現出有利的ADME（吸收、分佈、代謝和排泄）特性，例如，體內暴露（特別地，當口服給藥時），例如，如藉由測量某些藥物動力學參數如血漿中最高濃度（ C_{max} ）和/或總暴露（曲線下面積（AUC）值）而展示的。

【圖式簡單說明】

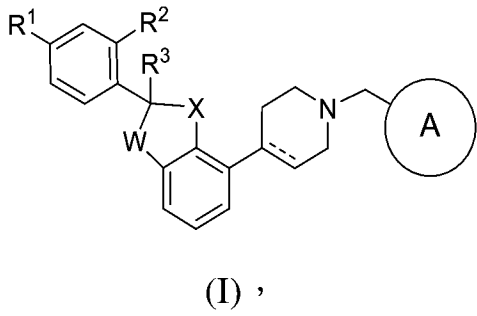
【0014】 無

【實施方式】

【0015】 本文描述了本發明的各個方面和實施方式。將認識到的是，為了清楚（和/或簡潔），在單獨的實施方式的上下文中指定了某些特徵，然而，此類實施方式可以與其他指定的特徵組合（例如，以任何合適的子組合）以提供本發明的另外的實施方式。

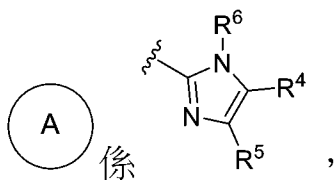
【0016】 取代基的定義適用於本文提供的具有任何式，例如式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的化合物（視情況而定）。取代基的定義適用於最終產物以及相應的中間體（視情況而定）。

【0017】 在一方面，本文提供了具有式 (I) 的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中，

 係單鍵或雙鍵；



其中

 指示與該分子的其餘部分的附接點；

W係O或CH₂；

X係O或CH₂；

R¹和R²各自獨立地選自H、C₁₋₃-烷基、鹵素和CN；

R³選自H和C₁₋₃-烷基；

R⁴ (a) 選自H、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₃-烷基-、苯基-C₁₋₃-烷基-、鹵素、CN、NO₂、OR^{4a}、SR^{4a}、C(O)R^{4b}、C(O)NR^{4c}R^{4d}、C(O)NR^{4c}(OR^{4a})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}OR^{4a}、NR^{4c}R^{4d}、NR^{4c}(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)OR^{4a})、N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))、NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b}))、OC(O)R^{4b}、OC(O)NR^{4c}R^{4d}、ONR^{4c}(C(O)R^{4b})、OS(O)₂R^{4b}、OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、S(O)OR^{4a}、S(O)R^{4b}、S(O)₂R^{4b}、S(O)₂NR^{4c}R^{4d}、S(O)₂OR^{4a}、S(=NR^{4g})(O)R^{4b}、S(=NR^{4g})(O)NR^{4c}NR^{4d}、P(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、和P(O)(OR^{4e})(R^{4f})，其中R⁴的C₁₋₆-烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₃-烷基-、和苯基-C₁₋₃-烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、NO₂、OR^{4A}、SR^{4A}、C(O)R^{4B}、C(O)NR^{4C}R^{4D}、C(O)NR^{4C}(OR^{4A})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、

$C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}OR^{4A}$ 、 $NR^{4C}R^{4D}$ 、 $NR^{4C}(C(O)R^{4B})$ 、
 $NR^{4C}(C(O)OR^{4A})$ 、 $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})$ 、
 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))$ 、 $NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ 、
 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B}))$ 、 $OC(O)R^{4B}$ 、 $OC(O)NR^{4C}R^{4D}$ 、 $ONR^{4C}(C(O)R^{4B})$ 、
 $OS(O)_2R^{4B}$ 、 $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、 $S(O)OR^{4A}$ 、 $S(O)R^{4B}$ 、 $S(O)_2R^{4B}$ 、 $S(O)_2NR^{4C}R^{4D}$ 、
 $S(O)_2OR^{4A}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、 和
 $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ ，或者

R^4 係 (b) 5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和
(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $C(O)OR^{4A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、
2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{4A} ， SR^{4A} ， C_{1-3} -烷基，
被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)R^{4B}$ ， $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $C(O)NR^{4C}(OR^{4A})$ ，
 $C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}OR^{4A}$ ， $NR^{4C}R^{4D}$ ，
 $NR^{4C}(C(O)R^{4B})$ ， $NR^{4C}(C(O)OR^{4A})$ ， $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})$ ，
 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))$ ， $NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ，
 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B}))$ ， $OC(O)R^{4B}$ ， $OC(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $ONR^{4C}(C(O)R^{4B})$ ，
 $OS(O)_2R^{4B}$ ， $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ ， $S(O)OR^{4A}$ ， $S(O)R^{4B}$ ， $S(O)_2R^{4B}$ ， $S(O)_2NR^{4C}R^{4D}$ ，
 $S(O)_2OR^{4A}$ ， $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ ， $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ ， $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ ，和
 $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ ；

R^5 (a) 選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷
基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、苯基- C_{1-3} -烷基
-、鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{5a} 、 SR^{5a} 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、
 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}OR^{5a}$ 、 $NR^{5c}R^{5d}$ 、 $NR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、
 $NR^{5c}(C(O)OR^{5a})$ 、 $N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})$ 、
 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、

$\text{NR}^{5c}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5c}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}))$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $\text{ONR}^{5c}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b})$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{5e})(\text{OR}^{5f})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{5a}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{5a}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^{5g})(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^{5g})(\text{O})\text{NR}^{5c}\text{NR}^{5d}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5e})(\text{OR}^{5f})$ 、和 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5e})(\text{R}^{5f})$ ，其中 R^5 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、和苯基- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、 CN 、 NO_2 、 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{OR}^{5A})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5B})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ 、 $\text{NR}^{5C}\text{OR}^{5A}$ 、 $\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ 、 $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B})$ 、 $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5A})$ 、 $\text{N}(\text{OR}^{5A})(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B})$ 、 $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ 、 $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B}))$ 、 $\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5B})$ 、 $\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ 、 $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5B}))$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5B}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ 、 $\text{ONR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B})$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{5B}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{5E})(\text{OR}^{5F})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{5A}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{5B}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5B}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{5A}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^{5G})(\text{O})\text{R}^{5B}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^{5G})(\text{O})\text{NR}^{5C}\text{NR}^{5D}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5E})(\text{OR}^{5F})$ 、和 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5E})(\text{R}^{5F})$ ，或者

R^5 係 (b) 5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素， CN ， NO_2 ， OR^{5A} ， SR^{5A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B}$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{OR}^{5A})$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5B})$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ ， $\text{NR}^{5C}\text{OR}^{5A}$ ， $\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5A})$ ， $\text{N}(\text{OR}^{5A})(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B}))$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5B})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5B}))$ ， $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5B}$ ， $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ ， $\text{ONR}^{5C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5B})$ ， $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{5B}$ ， $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{5E})(\text{OR}^{5F})$ ， $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{5A}$ ， $\text{S}(\text{O})\text{R}^{5B}$ ， $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5B}$ ， $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ ，

$S(O)_2OR^{5A}$, $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$, $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$, $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$, 和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$;

R^6 選自(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基- , 其中 R^6 的(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基, 其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH和鹵素的基團取代; 並且 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 的 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代;

R^{4e} 、 R^{4f} 、和 R^{4g} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基;

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、和 R^{4D} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基- C_{1-3} -烷基-、5-10員雜芳基、和苯基, 其中 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、和 R^{4D} 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH、鹵素和-OC(O)- C_{1-15} -烷基的基團取代; 並且 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、和 R^{4D} 的 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基- C_{1-3} -烷基-、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代;

R^{4E} 、 R^{4F} 、和 R^{4G} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基, 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH和鹵素的基團取代; 並且 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 的 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10

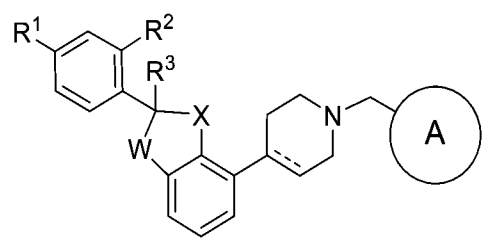
員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自C₁₋₆-烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{5e}、R^{5f}、和R^{5g}各自獨立地選自H和C₁₋₆-烷基；

R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、和R^{5D}各自獨立地選自H、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基-C₁₋₃-烷基-、5-10員雜芳基、和苯基，其中R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、和R^{5D}的C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、和C₂₋₆-炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH、鹵素和-OC(O)-C₁₋₁₅-烷基的基團取代；並且R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、和R^{5D}的C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基-C₁₋₃-烷基-、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自C₁₋₆-烷基、-OH、和鹵素的基團取代；並且

R^{5E}、R^{5F}、和R^{5G}各自獨立地選自H和C₁₋₆-烷基。

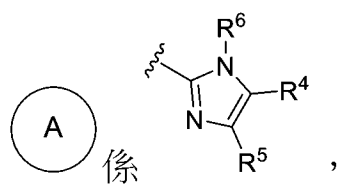
【0018】 在本發明的較佳的實施方式中，本文提供了一種具有式 (I) 的化合物：



(I) ,

或其藥學上可接受的鹽，其中，

≡係單鍵或雙鍵；



其中

指示與該分子的其餘部分的附接點；

W係O或CH₂；

X係O或CH₂；

R¹和R²各自獨立地選自H、C₁₋₃-烷基、鹵素和CN；

R³選自H和C₁₋₃-烷基；

R⁴和R⁵選自：

(aa) R⁴選自H、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₃-烷基-、苯基-C₁₋₃-烷基-、鹵素、CN、NO₂、OR^{4a}、SR^{4a}、C(O)R^{4b}、C(O)NR^{4c}R^{4d}、C(O)NR^{4c}(OR^{4a})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}OR^{4a}、NR^{4c}R^{4d}、NR^{4c}(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)OR^{4a})、N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))、NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b}))、OC(O)R^{4b}、OC(O)NR^{4c}R^{4d}、ONR^{4c}(C(O)R^{4b})、OS(O)₂R^{4b}、OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、S(O)OR^{4a}、S(O)R^{4b}、S(O)₂R^{4b}、S(O)₂NR^{4c}R^{4d}、S(O)₂OR^{4a}、S(=NR^{4g})(O)R^{4b}、S(=NR^{4g})(O)NR^{4c}NR^{4d}、P(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、和P(O)(OR^{4e})(R^{4f})，其中R⁴的C₁₋₆-烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₃-烷基-、和苯基-C₁₋₃-烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、NO₂、OR^{4A}、SR^{4A}、C(O)R^{4B}、C(O)NR^{4C}R^{4D}、C(O)NR^{4C}(OR^{4A})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}OR^{4A}、NR^{4C}R^{4D}、NR^{4C}(C(O)R^{4B})、NR^{4C}(C(O)OR^{4A})、N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))、NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B}))、OC(O)R^{4B}、OC(O)NR^{4C}R^{4D}、ONR^{4C}(C(O)R^{4B})、OS(O)₂R^{4B}、OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})、S(O)OR^{4A}、S(O)R^{4B}、S(O)₂R^{4B}、S(O)₂NR^{4C}R^{4D}、

$S(O)_2OR^{4A}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、和 $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ ，並且

R^5 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $C(O)OR^{5A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{5A} ， SR^{5A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)R^{5B}$ ， $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}OR^{5A}$ ， $NR^{5C}R^{5D}$ ， $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ ， $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ ， $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ ， $OC(O)R^{5B}$ ， $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $OS(O)_2R^{5B}$ ， $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ， $S(O)OR^{5A}$ ， $S(O)R^{5B}$ ， $S(O)_2R^{5B}$ ， $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ ， $S(O)_2OR^{5A}$ ， $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ ， $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ ， $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ，和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ；或者

(bb) R^4 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $C(O)OR^{4A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{4A} ， SR^{4A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)R^{4B}$ ， $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $C(O)NR^{4C}(OR^{4A})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}OR^{4A}$ ， $NR^{4C}R^{4D}$ ， $NR^{4C}(C(O)R^{4B})$ ， $NR^{4C}(C(O)OR^{4A})$ ， $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))$ ， $NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B}))$ ， $OC(O)R^{4B}$ ， $OC(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $ONR^{4C}(C(O)R^{4B})$ ， $OS(O)_2R^{4B}$ ， $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ ， $S(O)OR^{4A}$ ， $S(O)R^{4B}$ ， $S(O)_2R^{4B}$ ， $S(O)_2NR^{4C}R^{4D}$ ， $S(O)_2OR^{4A}$ ， $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ ， $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ ， $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ ，和 $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ ，並且

R^5 選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、
苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、苯基- C_{1-3} -烷基-、鹵
素、CN、 NO_2 、 OR^{5a} 、 SR^{5a} 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、
 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}OR^{5a}$ 、 $NR^{5c}R^{5d}$ 、 $NR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、
 $NR^{5c}(C(O)OR^{5a})$ 、 $N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})$ 、
 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、
 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b}))$ 、 $OC(O)R^{5b}$ 、 $OC(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $ONR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、
 $OS(O)_2R^{5b}$ 、 $OP(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、 $S(O)OR^{5a}$ 、 $S(O)R^{5b}$ 、 $S(O)_2R^{5b}$ 、 $S(O)_2NR^{5c}R^{5d}$ 、
 $S(O)_2OR^{5a}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)R^{5b}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)NR^{5c}NR^{5d}$ 、 $P(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、和
 $P(O)(OR^{5e})(R^{5f})$ ，其中 R^5 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜
環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、和苯基- C_{1-3} -
烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、 NO_2 、
 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、
 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}OR^{5A}$ 、 $NR^{5C}R^{5D}$ 、 $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、
 $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ 、
 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、
 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ 、 $OC(O)R^{5B}$ 、 $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、
 $OS(O)_2R^{5B}$ 、 $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、 $S(O)OR^{5A}$ 、 $S(O)R^{5B}$ 、 $S(O)_2R^{5B}$ 、 $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ 、
 $S(O)_2OR^{5A}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ 、 $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、和
 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ；

R^6 選自(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中 R^6 的
(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3
個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基，其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH和鹵素的基團取代；並且 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 的 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{4e} 、 R^{4f} 、和 R^{4g} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基；

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、和 R^{4D} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基- C_{1-3} -烷基-、5-10員雜芳基、和苯基，其中 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、和 R^{4D} 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH、鹵素和-OC(O)- C_{1-15} -烷基的基團取代；並且 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、和 R^{4D} 的 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基- C_{1-3} -烷基-、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{4E} 、 R^{4F} 、和 R^{4G} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基，其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH和鹵素的基團取代；並且 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 的 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{5e} 、 R^{5f} 、和 R^{5g} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基；

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、和 R^{5D} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基- C_{1-3} -烷基-、5-10員雜芳基、和苯基，

其中 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、和 R^{5D} 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH、鹵素和-OC(O)- C_{1-15} -烷基的基團取代；並且 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、和 R^{5D} 的 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基- C_{1-3} -烷基-、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；並且

R^{5E} 、 R^{5F} 、和 R^{5G} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基。

【0019】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^1 係鹵素。

【0020】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^1 係CN。

【0021】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^2 係鹵素。

【0022】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^1 係氯、氟或CN；並且 R^2 係氯或氟。

【0023】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^1 係氯；並且 R^2 係氟。

【0024】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^1 係CN；並且 R^2 係氯或氟。

【0025】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^1 係CN；並且 R^2 係氟。

【0026】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^3 係H或-CH₃。

【0027】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^3 係-CH₃。

【0028】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^4

(a) 選自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、苯基- C_{1-3} -烷基-、鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $C(O)R^{4b}$ 、 $C(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $C(O)NR^{4c}(OR^{4a})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}OR^{4a}$ 、 $NR^{4c}R^{4d}$ 、 $NR^{4c}(C(O)R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(C(O)OR^{4a})$ 、 $N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b}))$ 、 $OC(O)R^{4b}$ 、 $OC(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $ONR^{4c}(C(O)R^{4b})$ 、 $OS(O)_2R^{4b}$ 、 $OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})$ 、 $S(O)OR^{4a}$ 、 $S(O)R^{4b}$ 、 $S(O)_2R^{4b}$ 、 $S(O)_2NR^{4c}R^{4d}$ 、 $S(O)_2OR^{4a}$ 、 $S(=NR^{4g})(O)R^{4b}$ 、 $S(=NR^{4g})(O)NR^{4c}NR^{4d}$ 、 $P(O)(OR^{4e})(OR^{4f})$ 、和 $P(O)(OR^{4e})(R^{4f})$ ，其中 R^4 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、和苯基- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{4A} 、 SR^{4A} 、 $C(O)R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ 、 $C(O)NR^{4C}(OR^{4A})$ 、 $C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}OR^{4A}$ 、 $NR^{4C}R^{4D}$ 、 $NR^{4C}(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(C(O)OR^{4A})$ 、 $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))$ 、 $NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B}))$ 、 $OC(O)R^{4B}$ 、 $OC(O)NR^{4C}R^{4D}$ 、 $ONR^{4C}(C(O)R^{4B})$ 、 $OS(O)_2R^{4B}$ 、 $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、 $S(O)OR^{4A}$ 、 $S(O)R^{4B}$ 、 $S(O)_2R^{4B}$ 、 $S(O)_2NR^{4C}R^{4D}$ 、 $S(O)_2OR^{4A}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、和 $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ ，或者 R^4 係 (b) 5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $C(O)OR^{4A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{4A} ， SR^{4A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)R^{4B}$ ， $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $C(O)NR^{4C}(OR^{4A})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}OR^{4A}$ ，

$\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}})$, $\text{N}(\text{OR}^{4\text{A}})(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}})$,
 $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}))$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}})$,
 $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}))$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$,
 $\text{ONR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}})$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$, $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{4\text{A}}$, $\text{S}(=\text{NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S}(=\text{NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{NR}^{4\text{D}}$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$, 和 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{R}^{4\text{F}})$,

其中 $\text{R}^{4\text{a}}$ 、 $\text{R}^{4\text{b}}$ 、 $\text{R}^{4\text{c}}$ 、 $\text{R}^{4\text{d}}$ 、 $\text{R}^{4\text{e}}$ 、 $\text{R}^{4\text{f}}$ 、 $\text{R}^{4\text{g}}$ 、 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $\text{R}^{4\text{E}}$ 、 $\text{R}^{4\text{F}}$ 和 $\text{R}^{4\text{G}}$ 係如本文所定義的。

【0029】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^4 (a) 選自 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、和鹵素，其中 R^4 的 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自鹵素和 C_{1-3} -烷基的基團取代，或者 R^4 係 (b) 5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素， C_{1-3} -烷基和被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基；其中 $\text{R}^{4\text{A}}$ 選自H和 C_{1-3} -烷基。

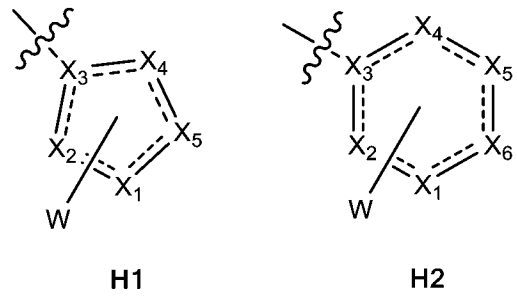
【0030】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^4 係 C_{1-3} -烷基或被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基。

【0031】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^4 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， $\text{OR}^{4\text{A}}$ ， $\text{SR}^{4\text{A}}$ ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{OR}^{4\text{A}})$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}})$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}\text{OR}^{4\text{A}}$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$ ，

$\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}})$, $\text{N}(\text{OR}^{4\text{A}})(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$,
 $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}))$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$,
 $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}))$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$, $\text{ONR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}})$,
 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$, $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{4\text{A}}$, $\text{S}(=\text{NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S}(=\text{NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{NR}^{4\text{D}}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$, 和
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{R}^{4\text{F}})$, 其中 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $\text{R}^{4\text{E}}$ 、 $\text{R}^{4\text{F}}$ 和 $\text{R}^{4\text{G}}$ 係如本文所定義的。

【0032】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^4 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素， C_{1-3} -烷基和被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基；其中 $\text{R}^{4\text{A}}$ 選自H和 C_{1-3} -烷基。

【0033】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^4 具有式H1或H2的結構：



其中：

X_1 係C或N，並且 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、和 X_6 中的每一者獨立地是 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{CR}^{4\text{h}}$ 、 $\text{NR}^{4\text{i}}$ 、O、或S；

W係 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}}$ 或羧酸電子等排體；

每個 -- 係單鍵或雙鍵；

每個 $\text{R}^{4\text{h}}$ 獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -

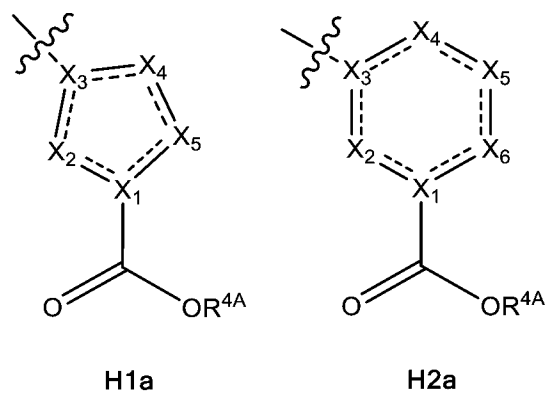
烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-、苯基-C₁₋₃-烷基-、鹵素、CN、NO₂、OR^{4a}、SR^{4a}、C(O)OR^{4a}、C(O)R^{4b}、C(O)NR^{4c}R^{4d}、C(O)NR^{4c}(OR^{4a})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}OR^{4a}、NR^{4c}R^{4d}、NR^{4c}(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)OR^{4a})、N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))、NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b}))、OC(O)R^{4b}、OC(O)NR^{4c}R^{4d}、ONR^{4c}(C(O)R^{4b})、OS(O)₂R^{4b}、OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、S(O)OR^{4a}、S(O)R^{4b}、S(O)₂R^{4b}、S(O)₂NR^{4c}R^{4d}、S(O)₂OR^{4a}、S(=NR^{4g})(O)R^{4b}、S(=NR^{4g})(O)NR^{4c}NR^{4d}、P(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、和P(O)(OR^{4e})(R^{4f})，其中該C₁₋₆-烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、苯基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₃-烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-、和苯基-C₁₋₃-烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN，NO₂，OR^{4A}，SR^{4A}，C₁₋₃-烷基，被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，C(O)OR^{4A}，C(O)R^{4B}，C(O)NR^{4C}R^{4D}，C(O)NR^{4C}(OR^{4A})，C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})，C(O)NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})，NR^{4C}OR^{4A}，NR^{4C}R^{4D}、NR^{4C}(C(O)R^{4B})，NR^{4C}(C(O)OR^{4A})，N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})，NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})，NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))，NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})，NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})，NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B}))，OC(O)R^{4B}，OC(O)NR^{4C}R^{4D}，ONR^{4C}(C(O)R^{4B})，OS(O)₂R^{4B}，OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})，S(O)OR^{4A}，S(O)R^{4B}，S(O)₂R^{4B}，S(O)₂NR^{4C}R^{4D}，S(O)₂OR^{4A}，S(=NR^{4G})(O)R^{4B}，S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}，P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})，和P(O)(OR^{4E})(R^{4F})；

每個R⁴ⁱ獨立地選自H、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、苯基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₃-烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-、苯基-C₁₋₃-烷基-、CN、C(O)OR^{4a}、C(O)R^{4b}、C(O)NR^{4c}R^{4d}、C(O)NR^{4c}(OR^{4a})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、和C(O)NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})，其中該C₁₋₆-烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜

芳基、苯基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₃-烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-、和苯基-C₁₋₃-烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、NO₂、OR^{4A}、SR^{4A}、C(O)OR^{4A}、C(O)R^{4B}、C(O)NR^{4C}R^{4D}、C(O)NR^{4C}(OR^{4A})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}OR^{4A}、NR^{4C}R^{4D}、NR^{4C}(C(O)R^{4B})、NR^{4C}(C(O)OR^{4A})、N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))、NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B}))、OC(O)R^{4B}、OC(O)NR^{4C}R^{4D}、ONR^{4C}(C(O)R^{4B})、OS(O)₂R^{4B}、OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})、S(O)OR^{4A}、S(O)R^{4B}、S(O)₂R^{4B}、S(O)₂NR^{4C}R^{4D}、S(O)₂OR^{4A}、S(=NR^{4G})(O)R^{4B}、S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}R^{4D}、P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})、和P(O)(OR^{4E})(R^{4F})；或者

R^{4h}和R⁴ⁱ可以一起形成C₃₋₆-環烷基、苯基、4-10員雜環烷基、或5-10員雜芳基，其可以進一步被獨立地選自C₁₋₆-烷基、-OH、和鹵素的基團取代，
其中R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}、R^{4g}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{4E}、R^{4F}和R^{4G}係如本文所定義的。

【0034】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，R⁴具有式H1a或H2a的結構：



其中該環係芳香族的；其中
X₁係C，並且X₂、X₃、X₄、X₅、和X₆中的每一者獨立地是C=O、CR^{4h}、NR⁴ⁱ、O、或S，其中X₂-X₆中的至少一者係N、O、或S；

R^{4A} 選自H和 C_{1-3} -烷基；並且

如果存在，則 R^{4h} 係鹵素， C_{1-3} -烷基或被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基，並且 R^{4i} 係 C_{1-3} -烷基。

【0035】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^4 選自由以下組成之群組：



其中 Ra 、 Rb 和 Rc 獨立地選自H， C_{1-3} -烷基和被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基，並且 R^{4A} 選自H和 C_{1-3} -烷基。

在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 (a) 選自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、苯基- C_{1-3} -烷基-、鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{5a} 、

SR^{5a} 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}OR^{5a}$ 、 $NR^{5c}R^{5d}$ 、 $NR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)OR^{5a})$ 、 $N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b}))$ 、 $OC(O)R^{5b}$ 、 $OC(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $ONR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $OS(O)_2R^{5b}$ 、 $OP(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、 $S(O)OR^{5a}$ 、 $S(O)R^{5b}$ 、 $S(O)_2R^{5b}$ 、 $S(O)_2NR^{5c}R^{5d}$ 、 $S(O)_2OR^{5a}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)R^{5b}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)NR^{5c}NR^{5d}$ 、 $P(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、和 $P(O)(OR^{5e})(R^{5f})$ ，其中 R^5 的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、和苯基- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}OR^{5A}$ 、 $NR^{5C}R^{5D}$ 、 $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ 、 $OC(O)R^{5B}$ 、 $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $OS(O)_2R^{5B}$ 、 $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、 $S(O)OR^{5A}$ 、 $S(O)R^{5B}$ 、 $S(O)_2R^{5B}$ 、 $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ 、 $S(O)_2OR^{5A}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ 、 $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ，或者 R^5 係 (b) 5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $C(O)OR^{5A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{5A} ， SR^{5A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)R^{5B}$ ， $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}OR^{5A}$ ， $NR^{5C}R^{5D}$ ， $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ ， $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ ， $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ ， $OC(O)R^{5B}$ ， $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ ，

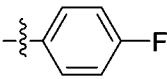
$\text{ONR}^{5\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}})$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{B}}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{E}})(\text{OR}^{5\text{F}})$, $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{5\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{D}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{5\text{A}}$, $\text{S}(=\text{NR}^{5\text{G}})(\text{O})\text{R}^{5\text{B}}$, $\text{S}(=\text{NR}^{5\text{G}})(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}\text{NR}^{5\text{D}}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{E}})(\text{OR}^{5\text{F}})$, 和 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{E}})(\text{R}^{5\text{F}})$,

其中 $\text{R}^{5\text{a}}$ 、 $\text{R}^{5\text{b}}$ 、 $\text{R}^{5\text{c}}$ 、 $\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{R}^{5\text{e}}$ 、 $\text{R}^{5\text{f}}$ 、 $\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $\text{R}^{5\text{A}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $\text{R}^{5\text{E}}$ 、 $\text{R}^{5\text{F}}$ 和 $\text{R}^{5\text{G}}$ 係如本文所定義的。

【0036】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 (a) 選自 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、和鹵素，其中該 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自鹵素和 C_{1-3} -烷基的基團取代，或者 R^5 係 (b) 5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5\text{A}}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素， C_{1-3} -烷基和被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基；其中 $\text{R}^{5\text{A}}$ 選自 H 和 C_{1-3} -烷基。

【0037】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 選自鹵素、 C_{1-3} -烷基、和苯基，其中該 C_{1-3} -烷基和苯基各自視需要被1、2、或3個鹵素取代。

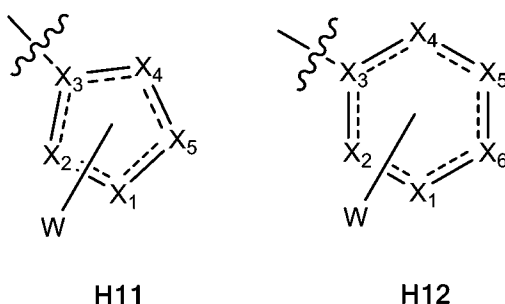
【0038】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 選自 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} 烯基、和 C_{3-6} -環烷基，其中 R^5 的 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} 烯基、和 C_{3-6} -環烷基各自視需要被1、2、或3個鹵素取代。

【0039】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 F 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、和 。

【0040】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 係 C_{1-3} -烷基或被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基。

【0041】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $C(O)OR^{5A}$ 或被羧酸電子等排體、視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{5A} ， SR^{5A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} - 烷基， $C(O)R^{5B}$ ， $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}OR^{5A}$ ， $NR^{5C}R^{5D}$ ， $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ ， $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ ， $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ ， $OC(O)R^{5B}$ ， $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $OS(O)_2R^{5B}$ ， $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ， $S(O)OR^{5A}$ ， $S(O)R^{5B}$ ， $S(O)_2R^{5B}$ ， $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ ， $S(O)_2OR^{5A}$ ， $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ ， $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ，和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ，其中 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{5E} 、 R^{5F} 和 R^{5G} 係如本文所定義的。

【0042】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 具有式H11或H12的結構：



其中：

X_1 係C或N，並且 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、和 X_6 中的每一者獨立地是 $C=O$ 、 CR^{5h} 、 NR^{5i} 、O、或S；

W係 $C(O)OR^{5A}$ 或羧酸電子等排體；

每個 --- 係單鍵或雙鍵；

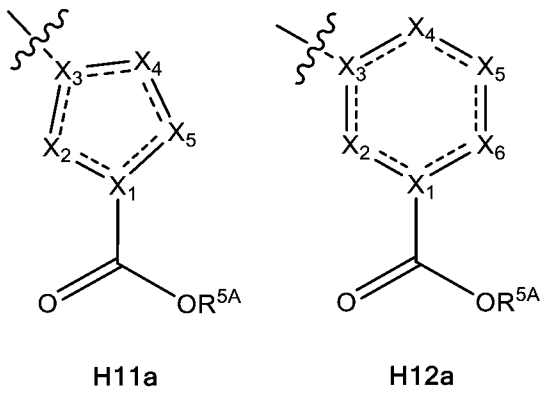
每個 R^{5h} 獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基、苯基- C_{1-3} -烷基、鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{5a} 、 SR^{5a} 、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}OR^{5a}$ 、 $NR^{5c}R^{5d}$ 、 $NR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)OR^{5a})$ 、 $N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b}))$ 、 $OC(O)R^{5b}$ 、 $OC(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $ONR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $OS(O)_2R^{5b}$ 、 $OP(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、 $S(O)OR^{5a}$ 、 $S(O)R^{5b}$ 、 $S(O)_2R^{5b}$ 、 $S(O)_2NR^{5c}R^{5d}$ 、 $S(O)_2OR^{5a}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)R^{5b}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)NR^{5c}NR^{5d}$ 、 $P(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、和 $P(O)(OR^{5e})(R^{5f})$ ，其中該 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基、和苯基- C_{1-3} -烷基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{5A} ， SR^{5A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)OR^{5A}$ ， $C(O)R^{5B}$ ， $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}OR^{5A}$ ， $NR^{5C}R^{5D}$ ， $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ ， $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ ， $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ ， $OC(O)R^{5B}$ ， $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $OS(O)_2R^{5B}$ ， $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ， $S(O)OR^{5A}$ ， $S(O)R^{5B}$ ， $S(O)_2R^{5B}$ ， $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ ， $S(O)_2OR^{5A}$ ， $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ ， $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ ， $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ，和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ；

每個 R^{5i} 獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基、苯基- C_{1-3} -烷基、CN、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $C(O)R^{5b}$ 、

$C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ ，其中該 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-、和苯基- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $C(O)OR^{5A}$ 、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}OR^{5A}$ 、 $NR^{5C}R^{5D}$ 、 $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ 、 $OC(O)R^{5B}$ 、 $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $OS(O)_2R^{5B}$ 、 $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、 $S(O)OR^{5A}$ 、 $S(O)R^{5B}$ 、 $S(O)_2R^{5B}$ 、 $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ 、 $S(O)_2OR^{5A}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ 、 $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ；或者 R^{5h} 和 R^{5i} 可以一起形成 C_{3-6} -環烷基、苯基、4-10員雜環烷基、或5-10員雜芳基，其可以進一步被獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代，

其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{5E} 、 R^{5F} 和 R^{5G} 係如本文所定義的。

【0043】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 具有式H11a或H12a的結構：



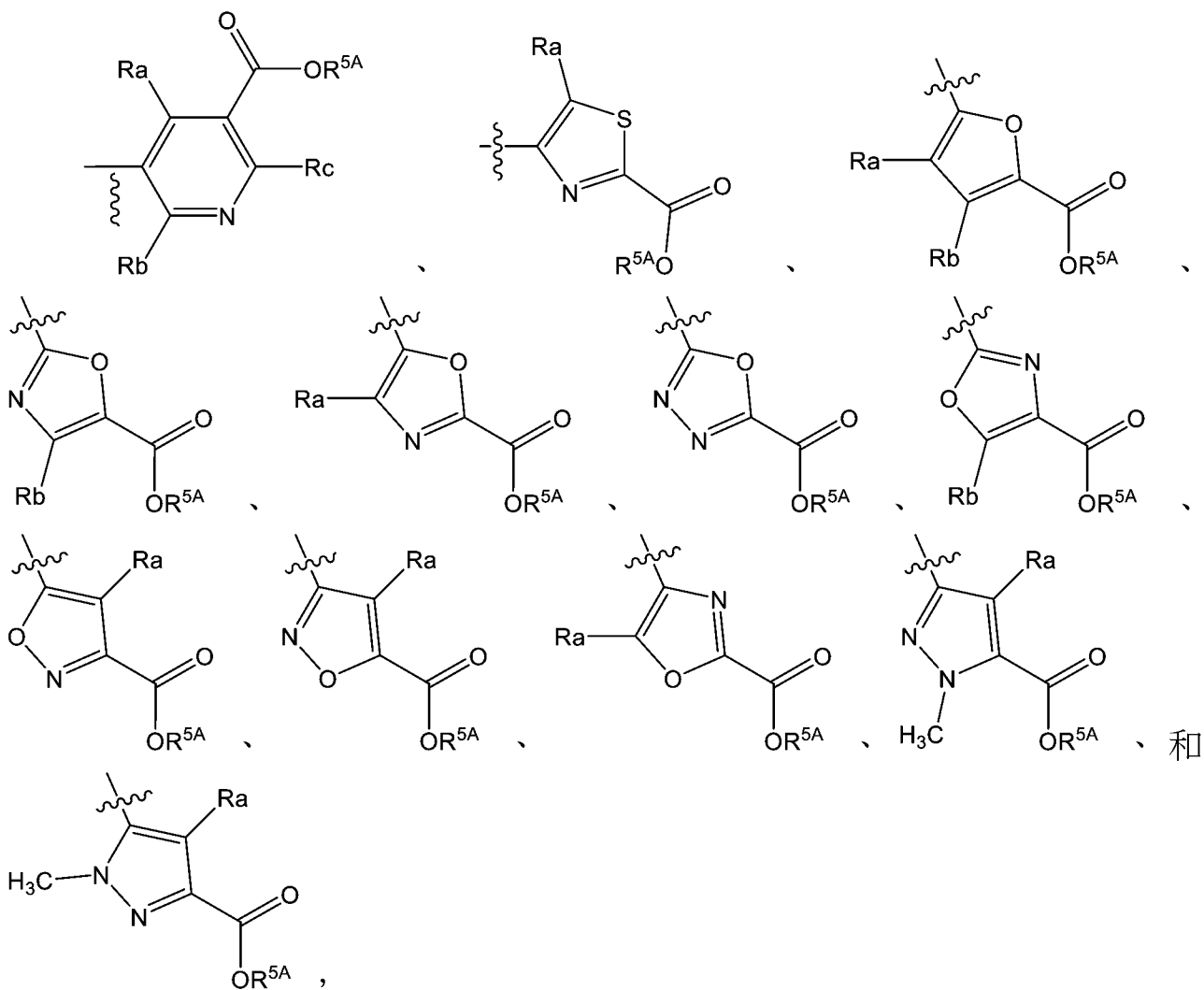
其中該環係芳香族的；其中

X₁係C，並且X₂、X₃、X₄、X₅、和X₆中的每一者獨立地是C=O、CR^{5h}、NR⁵ⁱ、O、或S，其中X₂-X₆中的至少一者係N、O、或S；

R^{5A}選自H和C₁₋₃-烷基；並且

如果存在，則R^{5h}係鹵素，C₁₋₃-烷基或被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，並且R⁵ⁱ係C₁₋₃-烷基。

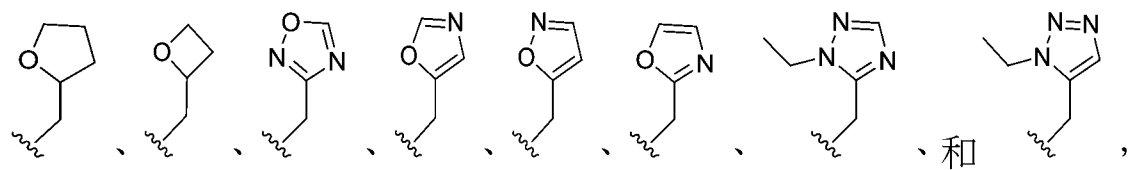
【0044】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 具有式H11a的結構，例如其中 R^5 選自由以下組成之群組：



其中Ra、Rb和Rc獨立地選自H，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，並且R^{5A}選自H和C₁₋₃-烷基。

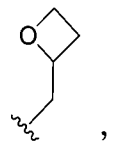
【0045】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，R⁶ 選自(4-6員雜環烷基)-CH₂-和(5-6員雜芳基)-CH₂-，其中R⁶的該(4-6員雜環烷基)-CH₂-和(5-6員雜芳基)-CH₂-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自C₁₋₆-烷基、-OH、和鹵素的基團取代。

【0046】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，R⁶ 選自由以下組成之群組：



其中  指示與該分子的其餘部分的附接點。

【0047】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，R⁶ 具有下式：



其中  指示與該分子的其餘部分的附接點。

【0048】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，R⁶ 具有下式：



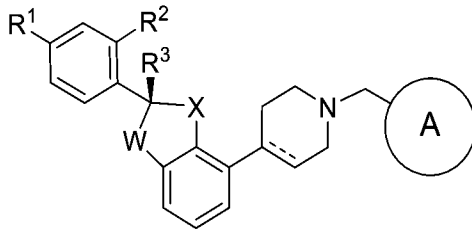
其中  指示與該分子的其餘部分的附接點。

【0049】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，X係O。

【0050】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，W係O。

【0051】 在具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， 係單鍵。

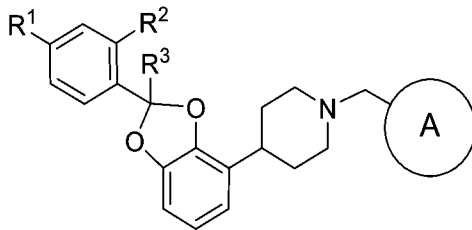
【0052】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (Ia) 的化合物：



(Ia) ,

其中A、W、X、R¹、R²和R³係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

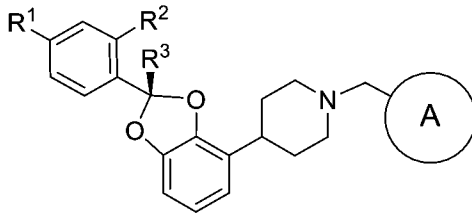
【0053】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (II) 的化合物：



(II) ,

其中A、R¹、R²和R³係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

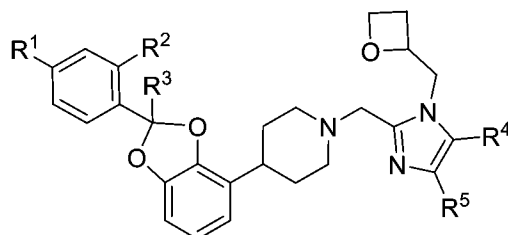
【0054】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (IIa) 的化合物：



(IIa) ,

其中A、R¹、R²和R³係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

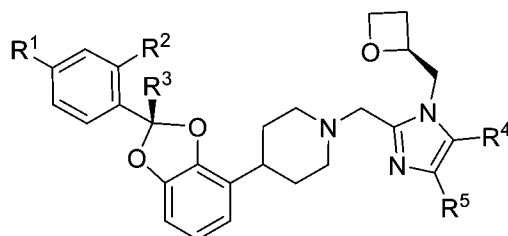
【0055】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (III) 的化合物：



(III) ,

其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

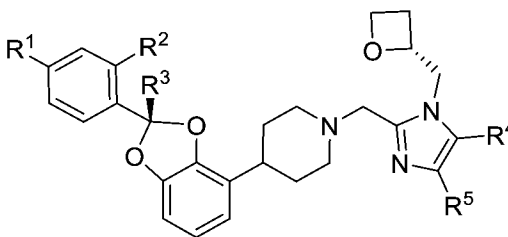
【0056】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (IIIa) 的化合物：



(IIIa) ,

其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

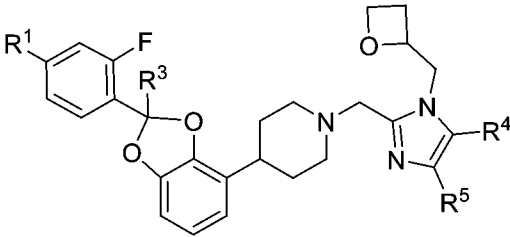
【0057】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (IIIb) 的化合物：



(IIIb) ,

其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

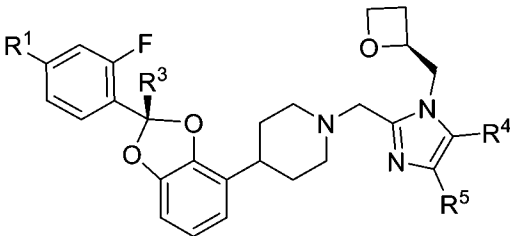
【0058】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (IV) 的化合物：



(IV) ,

其中R¹係氯或CN，並且R³、R⁴和R⁵係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

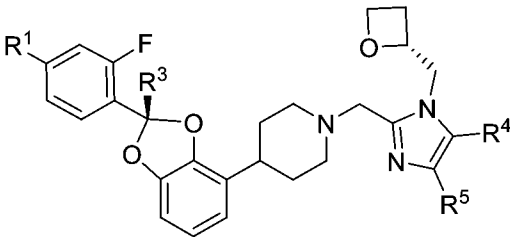
【0059】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (IVa) 的化合物：



(IVa) ,

其中R¹係氯或CN，並且R³、R⁴和R⁵係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

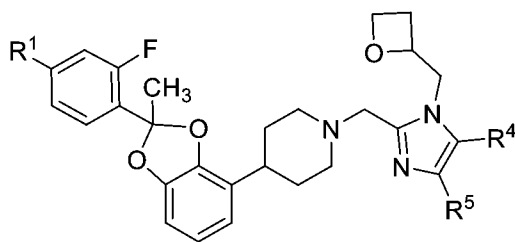
【0060】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (IVb) 的化合物：



(IVb) ,

其中R¹係氯或CN，並且R³、R⁴和R⁵係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

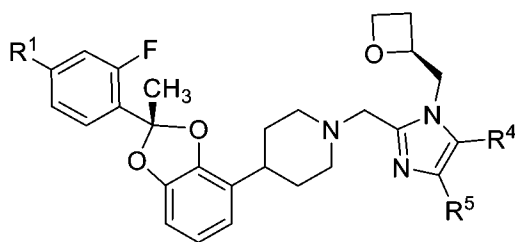
【0061】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (V) 的化合物：



(V) ,

其中 R^1 係氯或CN，並且 R^4 和 R^5 係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

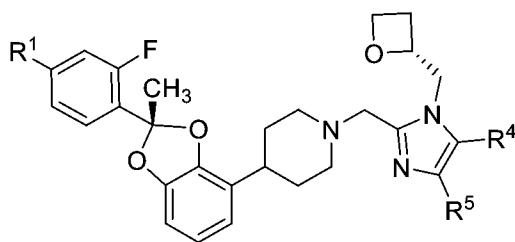
【0062】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (Va) 的化合物：



(Va) ,

其中 R^1 係氯或CN，並且 R^4 和 R^5 係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

【0063】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽係具有式 (Vb) 的化合物：



(Vb) ,

其中 R^1 係氯或CN，並且 R^4 和 R^5 係如本文所定義的，或其藥學上可接受的鹽。

【0064】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^4 係如本文所定義的。

【0065】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中， R^5 係如本文所定義的。

【0066】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，

R^4 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $C(O)OR^{4A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素， C_{1-3} -烷基和被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基；其中 R^{4A} 選自H和 C_{1-3} -烷基；並且

R^5 係 C_{1-3} -烷基或被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基。

【0067】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，

R^4 具有如本文所定義的式H1或H2的結構；並且

R^5 係 C_{1-3} -烷基或被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基。

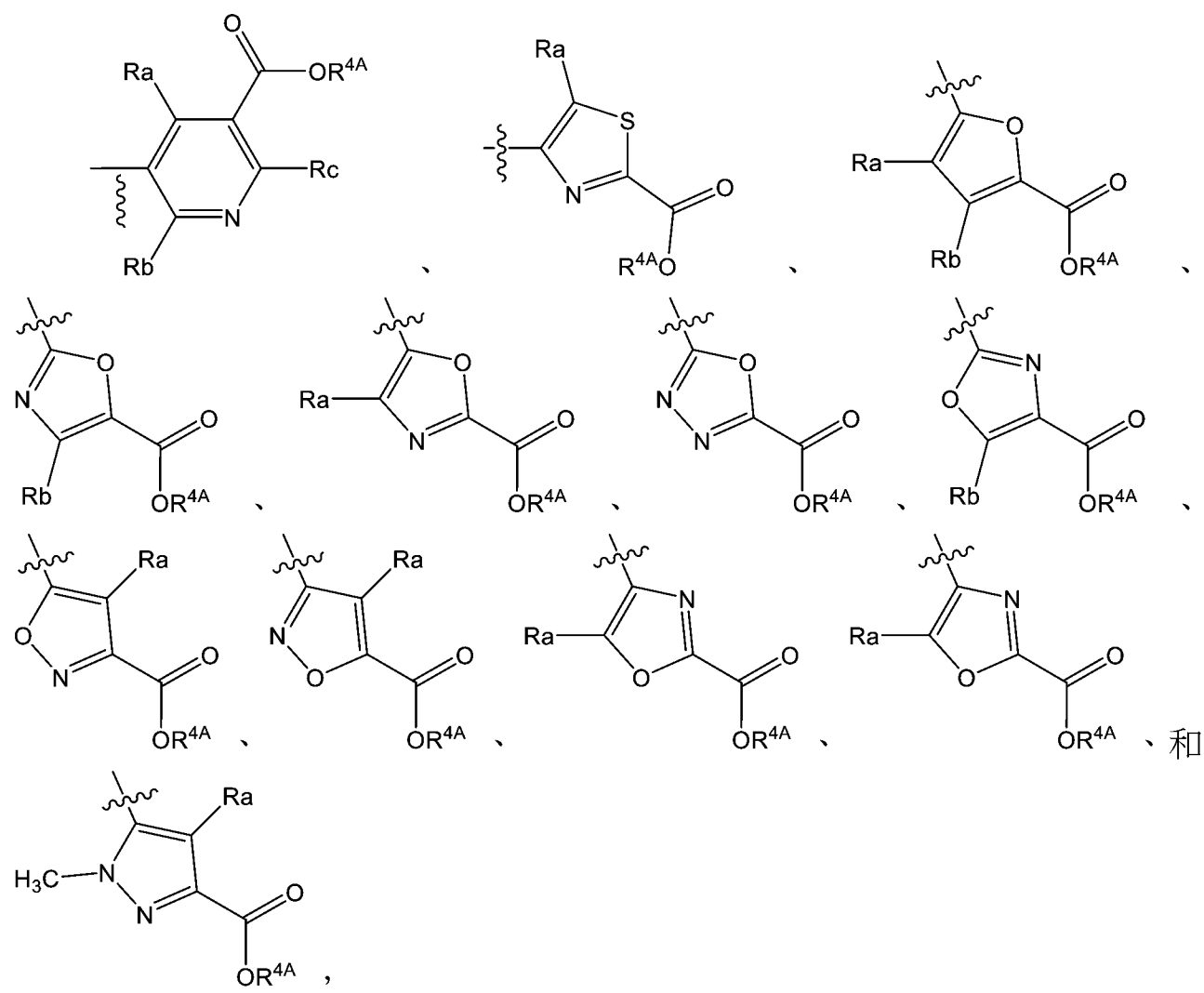
【0068】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，

R^4 具有如本文所定義的式H1a或H2a的結構；並且

R^5 係 C_{1-3} -烷基或被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基。

【0069】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，

R^4 選自由以下組成之群組：



其中Ra、Rb和Rc獨立地選自H，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，並且R^{4A}選自H和C₁₋₃-烷基，並且

R⁵係C₁₋₃-烷基或被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基。

【0070】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，

R⁴係C₁₋₃-烷基或被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基，並且

R⁵係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-各自被C(O)OR^{5A}或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、

或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基；其中R^{5A}選自H和C₁₋₃-烷基。

【0071】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，

R⁴係C₁₋₃-烷基或被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基，並且

R⁵具有如本文所定義的式H11或H12的結構。

【0072】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，

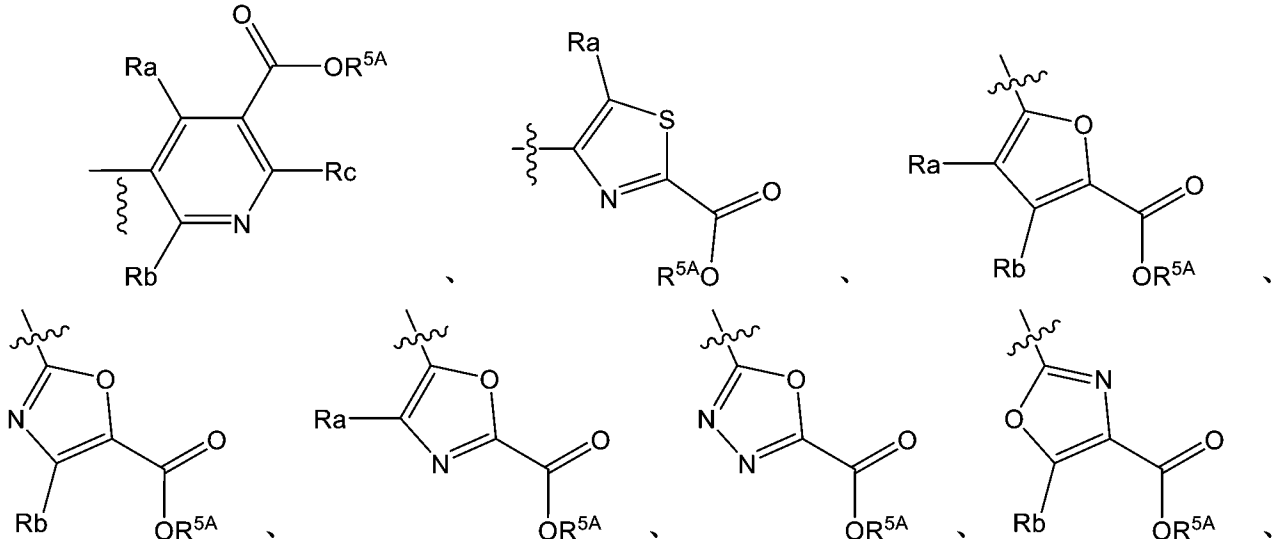
R⁴係C₁₋₃-烷基或被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基，並且

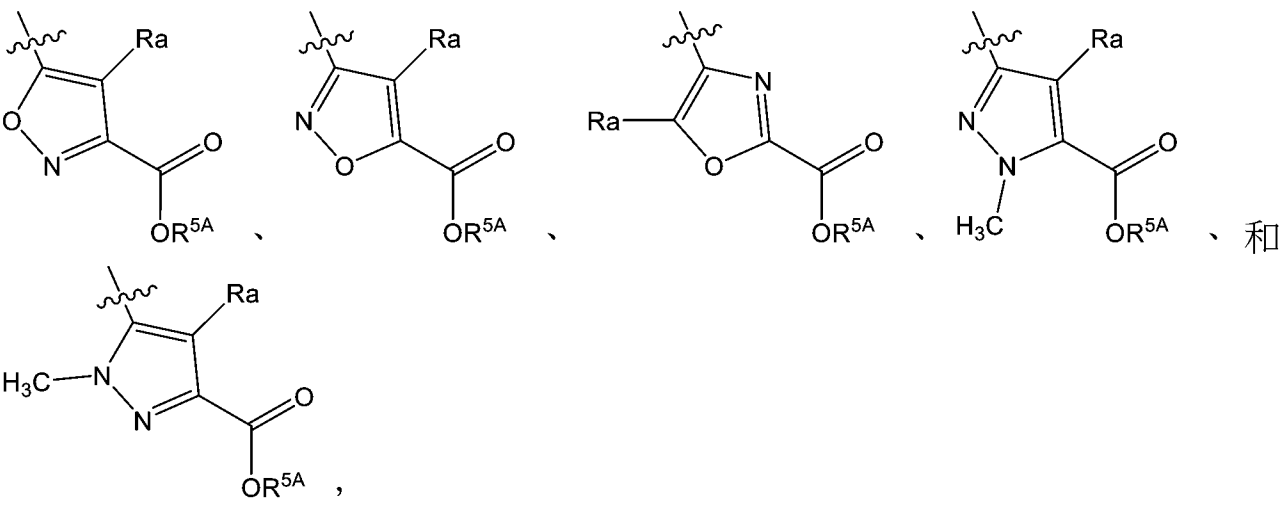
R⁵具有如本文所定義的式H11a或H12a的結構。

【0073】 在具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的任一化合物或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，

R⁴係C₁₋₃-烷基或被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，例如甲基、乙基或三氟甲基，並且

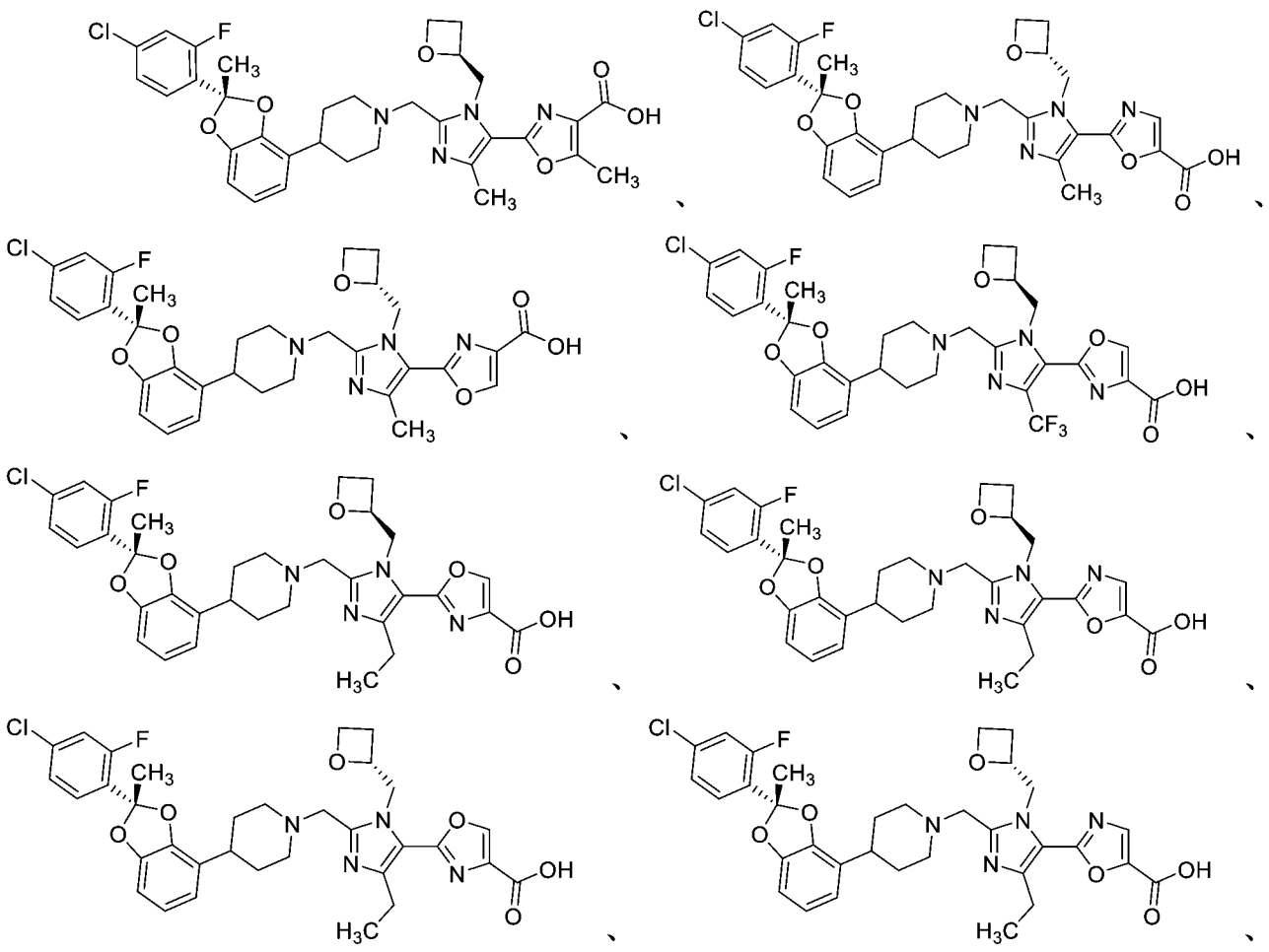
R⁵選自由以下組成之群組：

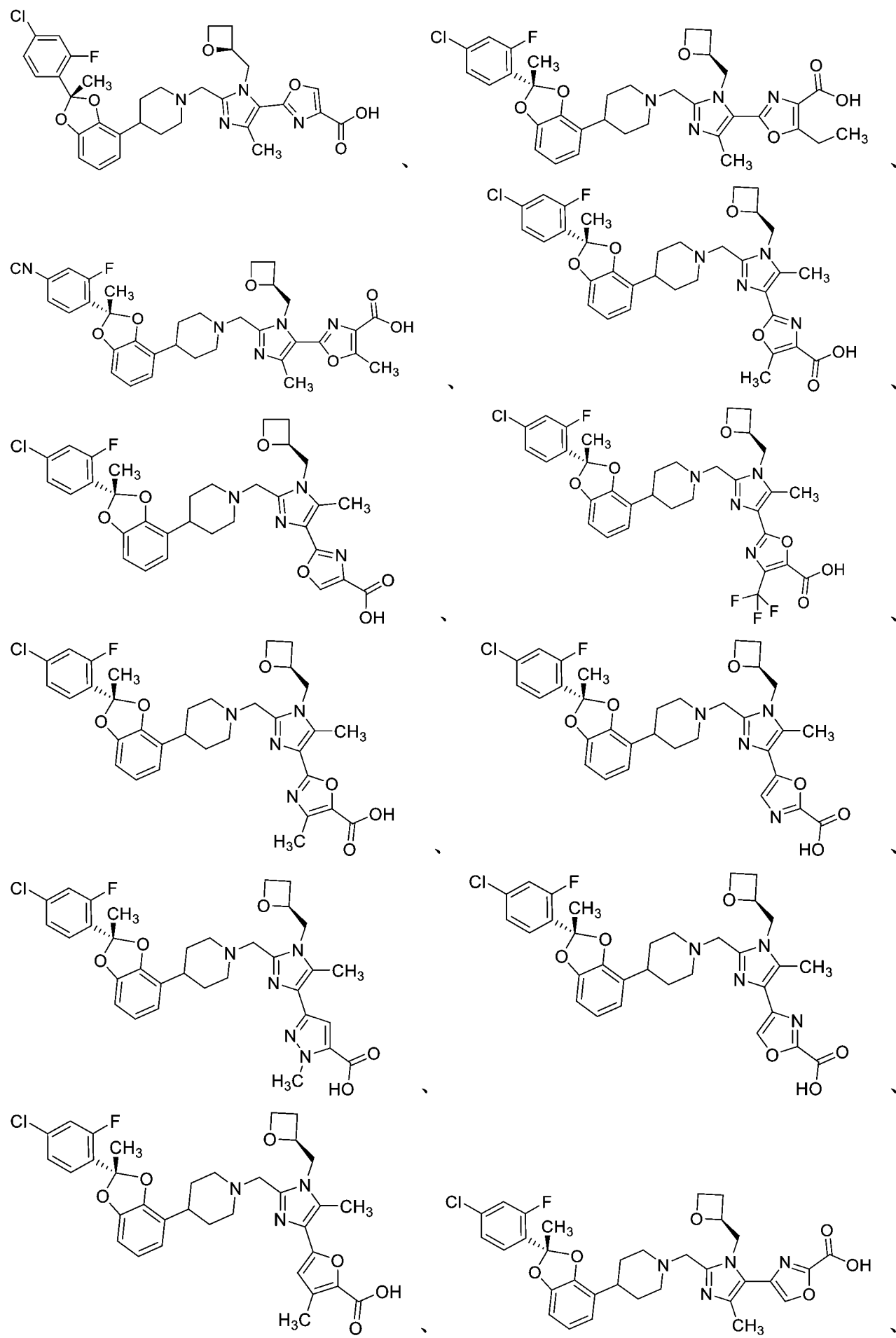


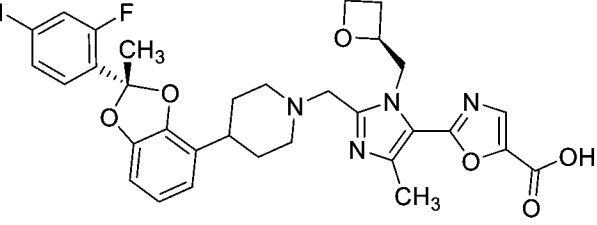


其中Ra、Rb和Rc獨立地選自H，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，並且R^{5A}選自H和C₁₋₃-烷基。

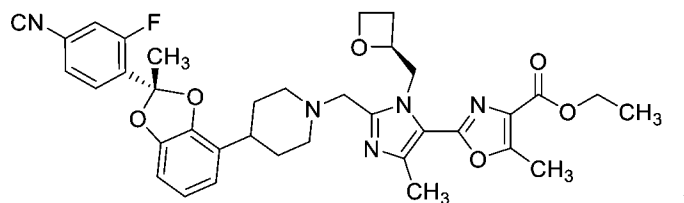
【0074】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物選自由以下組成之群組：







第 37 頁，共 131 頁(發明說明書)



或其藥學上可接受的鹽。

【0075】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物選自由以下組成之群組：

- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸，
- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸，
- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，
- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，
- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，
- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸，
- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，
- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸，
- 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-乙基噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氟基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-甲基噁唑-5-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-2-甲酸，

3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸，

4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-2-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲基呋喃-2-甲酸，

4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-2-甲酸，

3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)呋喃-2-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)呋喃-2-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-5-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)異噁唑-3-甲酸，

3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)異噁唑-5-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)酸，

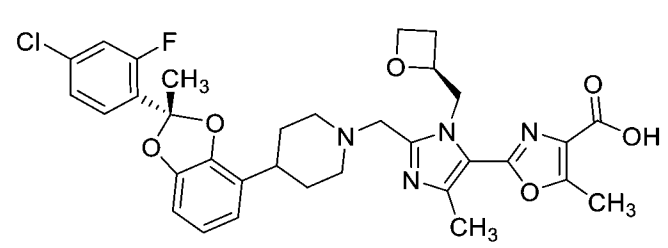
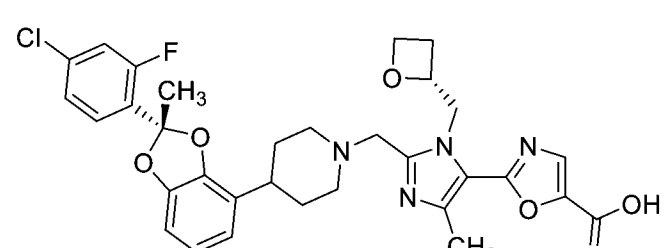
4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噻唑-2-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸，以及

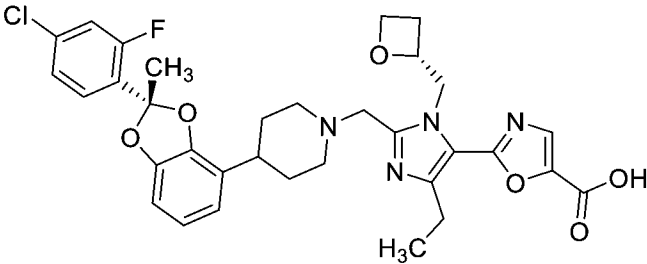
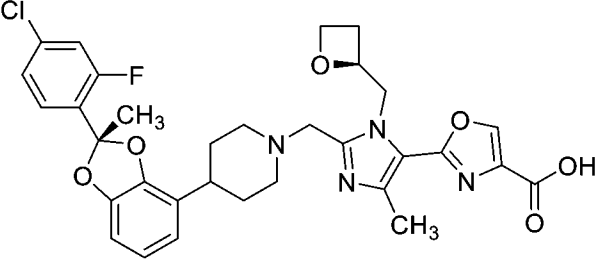
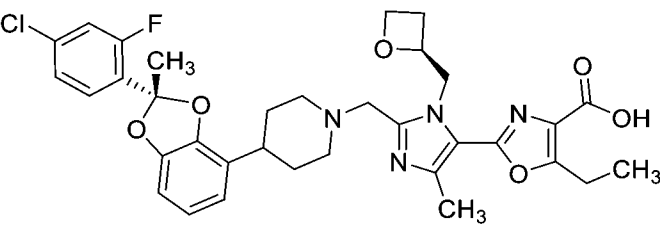
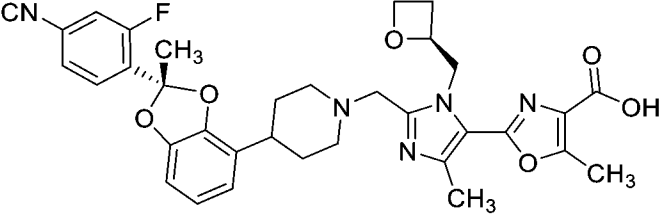
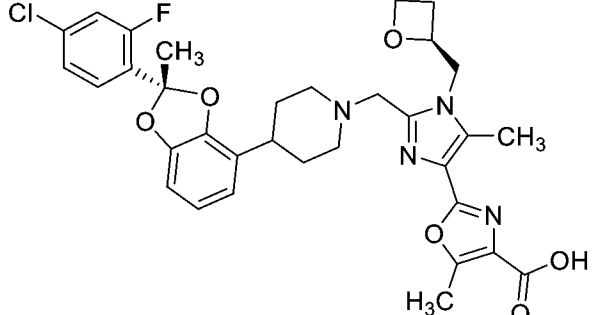
2-(2-((4-((S)-2-(4-氟基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸乙酯，

或其藥學上可接受的鹽。

【0076】 在實施方式中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽選自表A：

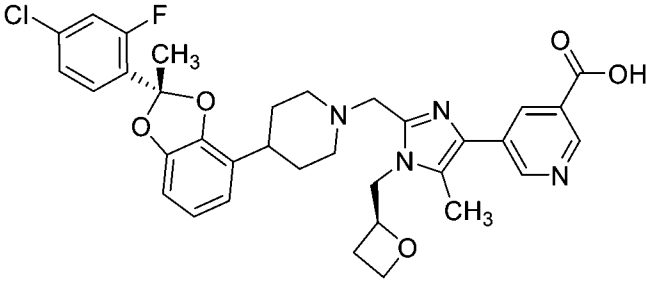
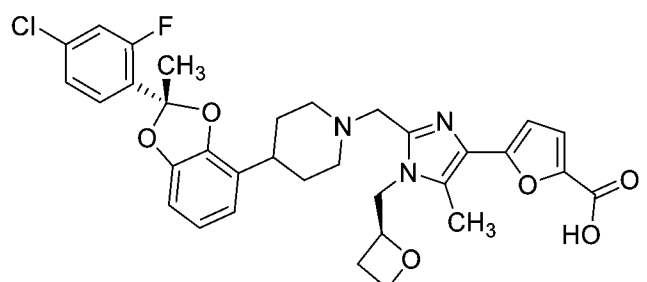
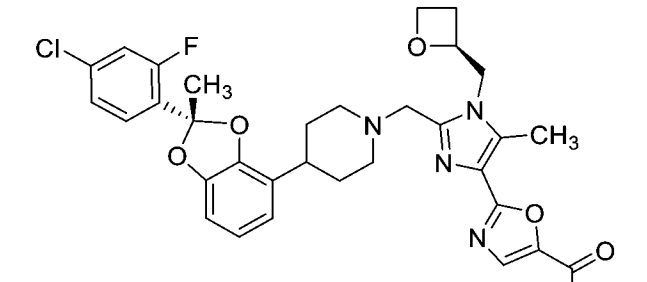
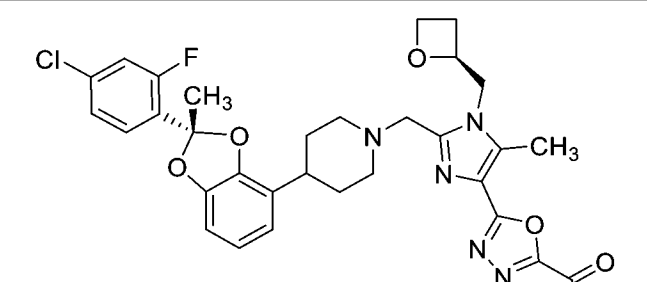
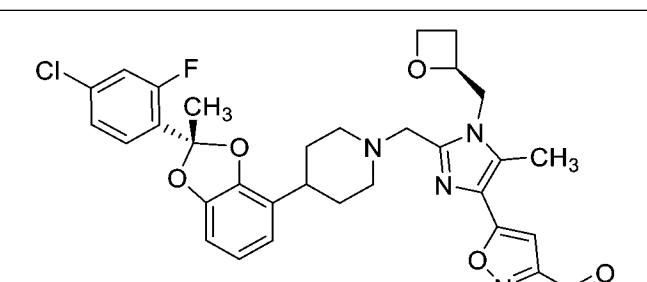
[表A]		
編號	化合物	名稱
C-1		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸
C-2		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸

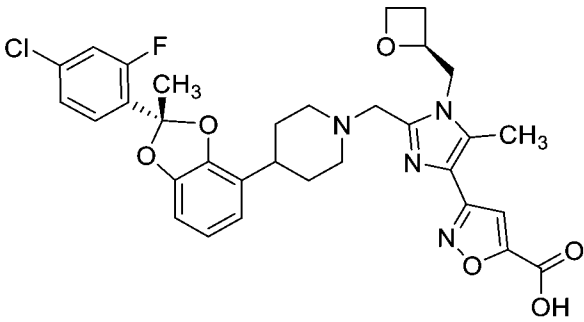
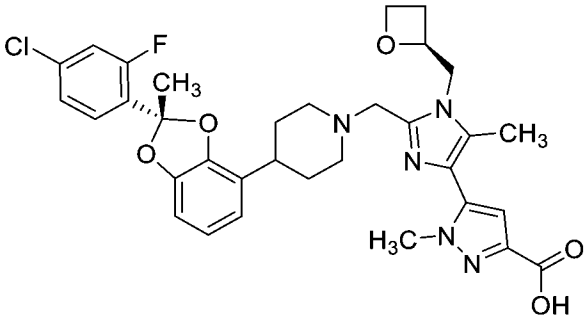
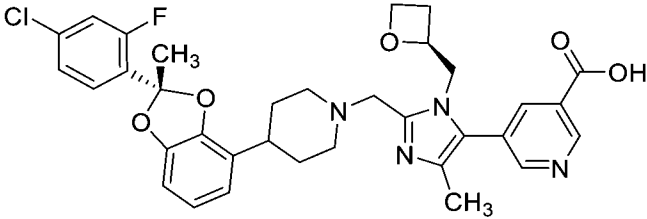
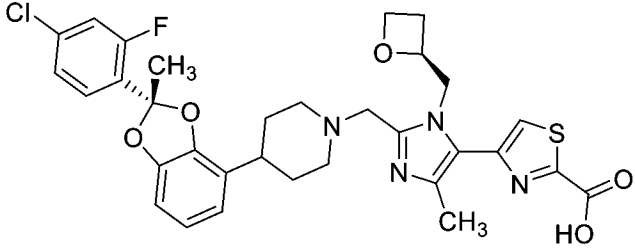
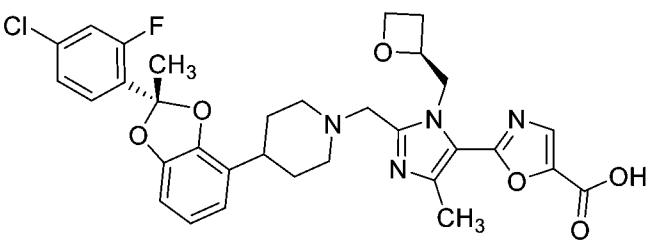
編號	化合物	名稱
C-3		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸
C-4		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸
C-5		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸
C-6		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸
C-7		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸

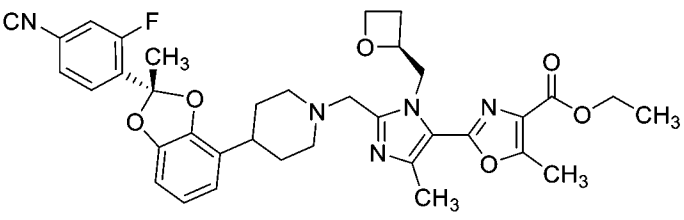
編號	化合物	名稱
C-8		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘔唑-5-甲酸
C-9		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘔唑-4-甲酸
C-10		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-乙基嘔唑-4-甲酸
C-11		2-(2-((4-((S)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基嘔唑-4-甲酸
C-12		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基嘔唑-4-甲酸

編號	化合物	名稱
C-13		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-4-甲酸
C-14		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸
C-15		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-甲基噁唑-5-甲酸
C-16		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-2-甲酸
C-17		3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

編號	化合物	名稱
C-18		4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)呔唑-2-甲酸
C-19		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲基呔喃-2-甲酸
C-20		4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)呔唑-2-甲酸
C-21		3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸
C-22		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)呔喃-2-甲酸

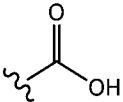
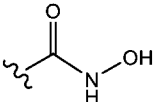
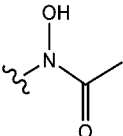
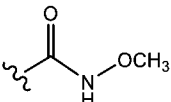
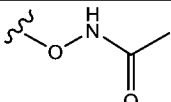
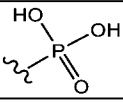
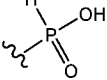
編號	化合物	名稱
C-23		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)酸
C-24		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)呋喃-2-甲酸
C-25		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-5-甲酸
C-26		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酸
C-27		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)異噁唑-3-甲酸

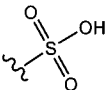
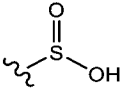
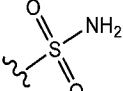
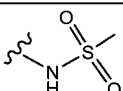
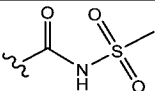
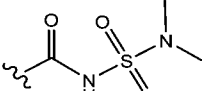
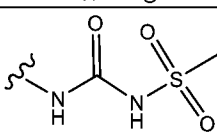
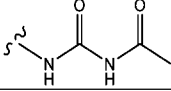
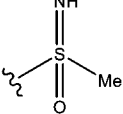
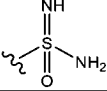
編號	化合物	名稱
C-28		3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)異噁唑-5-甲酸
C-29		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸
C-30		5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)酸
C-31		4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噻唑-2-甲酸
C-32		2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸

編號	化合物	名稱
C-33		2-(2-((4-((S)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基呋唑-4-甲酸乙酯

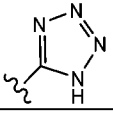
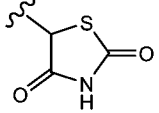
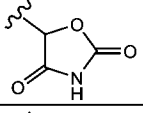
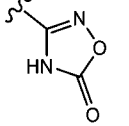
【0077】 在本文提供的任一式或其藥學上可接受的鹽的實施方式中，視需要取代的變數 R^4 和 R^5 中的一個或兩個變數包含羧酸、羧酸衍生物（例如，羧酸酯衍生物如羧酸甲酯或羧酸乙酯）或羧酸電子等排體（參見例如，*J. Med. Chem. [藥物化學雜誌]* 2016, 59, 3183-3203）。在較佳的實施方式中， R^4 和 R^5 不相同。例如，在較佳的實施方式中， R^4 和 R^5 中僅一個包含羧酸、羧酸衍生物（例如，羧酸酯衍生物如羧酸甲酯或羧酸乙酯）或羧酸電子等排體。

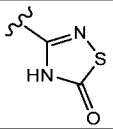
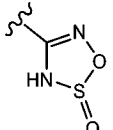
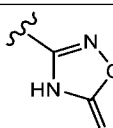
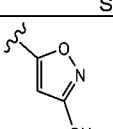
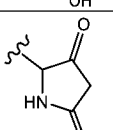
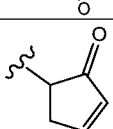
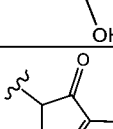
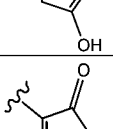
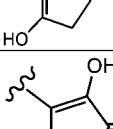
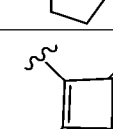
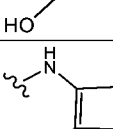
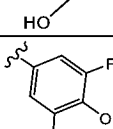
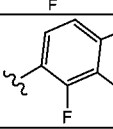
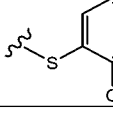
【0078】 示例非環狀羧酸電子等排體的非限制性列表如下：

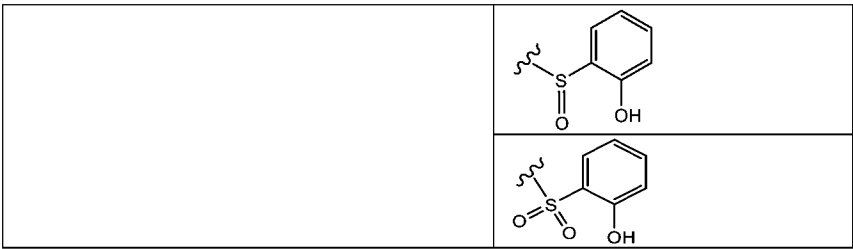
名稱	樣本結構	樣本式：
羧酸		COOH
異脛肪酸		C(O)NH(OH)
		N(OH)(C(O)CH ₃)
異脛肪酸酯		C(O)NH(OCH ₃)
		ONH(C(O)CH ₃)
膦酸		P(O)(OH) ₂
次膦酸		P(O)(OH)(H)

名稱	樣本結構	樣本式：
磺酸		$\text{S(O)}_2\text{OH}$
亞磺酸		S(O)OH
磺醯胺		$\text{S(O)}_2\text{NH}_2$
		$\text{NH(S(O)}_2\text{CH}_3)$
醯基-磺醯胺		$\text{C(O)NH(S(O)}_2\text{CH}_3)$
		$\text{C(O)NH(S(O)}_2\text{N(CH}_3)_2)$
磺醯脒		$\text{NH(C(O)NH(S(O)}_2\text{CH}_3))$
醯基脒		$\text{NH(C(O)NH(C(O)CH}_3))$
亞胺基磺胺酮		S(=NH)(O)CH_3
磺醯亞胺醯胺		S(=NH)(O)NH_2

【0079】 環狀羧酸電子等排體的非限制性列表如下：

名稱	樣本結構
四唑	
四氫噻唑二酮	
噁唑啉二酮	
噁二唑-5(4H)-酮	

噻二唑-5(4H)-酮	
噁噻二唑-2-氧化物	
噁噻二唑-5(4H)-硫酮	
異噁唑	
特胺酸 (tetramic acid)	
環戊烷1,3-二酮	
	
	
環戊烷1,2-二酮	
方酸 (squaric acid) 衍生物	
	
取代的酚	
	
	



【0080】 除非另有說明，否則術語「本發明的化合物（compounds of the present invention、compound of the present invention、compound of the invention或compounds of the invention）」係指具有式(I)、其子式（例如，式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)和(Vb)）的化合物和示例性化合物及其鹽，以及所有立體異構物（包括非鏡像異構物和鏡像異構物）、旋轉異構物、互變異構物和同位素標記的化合物（包括氘取代物），以及固有形成的部分。

【0081】 根據起始材料和程序的選擇，化合物可以呈可能的立體異構物之一的形式或作為其混合物（例如作為純的光學異構物或作為立體異構物混合物，如外消旋物和非鏡像異構物混合物）存在，這取決於不對稱碳原子的數目。本發明旨在包括所有此類可能的立體異構物，包括外消旋混合物、非鏡像異構物混合物和光學純的形式。光學活性(R)-和(S)-立體異構物可以使用手性合成子或手性試劑製備，或使用常規技術拆分。如果化合物含有雙鍵，則取代基可以是E或Z構型。如果化合物含有二取代的環烷基，則環烷基取代基可以具有順式或反式構型。所有互變異構形式也旨在包括在內。

【0082】 短語「視需要取代」意指未被取代或被取代。取代基係獨立地選擇的，並且取代可以在任何化學上可接近的位置處。術語「取代」意指氫原子被除去並被取代基替換。單個二價取代基（例如，側氧基）可以替換兩個氫原子。應理解的是，給定原子處的取代受化合價的限制。

【0083】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用的「 C_{n-m} 烷基」係指可以是直鏈或支鏈的、具有 n 至 m 個碳的飽和烴基。在一些實施方式中，烷基基團含有從1至6個碳原子、從1至4個碳原子、從1至3個碳原子、或從1至2個碳原子。

【0084】如本文所用，「 C_{n-m} 烯基」係指具有一個或多個碳-碳雙鍵並具有 n 至 m 個碳的烷基基團。在一些實施方式中，烯基基團含有從2至6個碳原子、從2至4個碳原子、或從2至3個碳原子。

【0085】如本文所用，「 C_{n-m} 炔基」係指具有一個或多個碳-碳三鍵並具有 n 至 m 個碳的烷基基團。在一些實施方式中，炔基基團含有從2至6個碳原子、從2至4個碳原子、或從2至3個碳原子。

【0086】如本文所用，「芳基」係指芳香族烴基，其可以是單環的或多環的（例如，具有2、3或4個稠環）。術語 C_{n-m} 芳基係指具有從 n 至 m 個環碳原子的芳基基團。在一些實施方式中，芳基基團具有從5至10個碳原子。在一些實施方式中，芳基基團係苯基。

【0087】如本文所用，「環烷基」係指包括環化烷基和烯基基團的非芳香族環狀烴。環烷基基團可包括單環或多環（例如，具有兩個稠環）基團、螺環和橋環。環烷基的成環碳原子可以被側氧基基或硫離子基（sulfido）（例如， $C(O)$ 或 $C(S)$ ）視需要取代。在一些實施方式中，環烷基基團具有3、4、5、6、7、8、9、或10個成環碳原子（即， C_{3-10} 環烷基）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3、4、5、或6個成環碳原子（即， C_{3-6} 環烷基）。

【0088】如本文所用，「雜芳基」係指具有至少一個選自N、O和S的雜原子環成員的單環或多環（例如，具有2個稠環）芳香族雜環。在一些實施方式中，雜芳基基團中的成環N可以是N-氧化物。在一些實施方式中，雜芳基係具有1、2、3、或4個獨立地選自N、O和S的雜原子環成員的5-10員單環或雙環雜芳基。

在一些實施方式中，雜芳基係具有1、2、3、或4個獨立地選自N、O和S的雜原子環成員的5-10員單環或雙環雜芳基。

【0089】 如本文所用，「雜環烷基」係指具有至少一個非芳香族環（飽和或部分不飽和環）的單環或多環雜環，其中雜環烷基的一個或多個成環碳原子被選自N、O、S和B的雜原子替換，並且其中雜環烷基基團的成環碳或雜原子可被一個或多個側氧基基或硫離子基（例如，C(O)、S(O)、C(S)、S(O)₂等）視需要取代。在一些實施方式中，雜環烷基基團含有4至10個成環原子（即，為4-10員的），其中1至4個原子係獨立地選自N、O和S的雜原子。

【0090】 如本文所用，「C_{o-p}-環烷基-C_{n-m}-烷基」係指具有式環烷基-伸烷基的基團，其中環烷基具有o至p個碳原子並且伸烷基連接基團具有n至m個碳原子。

【0091】 如本文所用，「雜環烷基-C_{n-m}-烷基」係指具有式雜環烷基-伸烷基的基團，其中伸烷基連接基團具有n至m個碳原子。

【0092】 如本文所用，「雜芳基-C_{n-m}-烷基」係指具有式雜芳基-伸烷基的基團，其中伸烷基連接基團具有n至m個碳原子。

【0093】 如本文所用，「芳基-C_{n-m}-烷基」（例如，「苯基-C_{n-m}-烷基」）係指具有式芳基-伸烷基的基團，其中伸烷基連接基團具有n至m個碳原子。

【0094】 如本文所用，術語「鹽（salt或salts）」係指本文提供的化合物的酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」特別地包括「藥學上可接受的鹽」。術語「藥學上可接受的鹽」係指保留本文提供的化合物的生物有效性和特性的鹽，並且該等鹽典型地不是生物學上或其他方面不希望的。在多種情況下，本文提供的化合物能夠借助於鹼性氮原子（例如見於胺基和吡啶基團或與其相似的其他基團中）和/或酸性質子（例如見於羧酸或與其相似的其他基團中）的存在形成酸和/或鹼鹽。

【0095】 可以用無機酸和有機酸形成藥學上可接受的酸加成鹽。

【0096】 可以衍生出鹽的無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

【0097】 可以衍生出鹽的有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸等。

【0098】 可以用無機鹼和有機鹼形成藥學上可接受的鹼加成鹽。

【0099】 可以衍生出鹽的無機鹼包括例如銨鹽和來自元素週期表第I至XII列的金屬。在某些實施方式中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅和銅；特別合適的鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽和鎂鹽。

【0100】 可以衍生出鹽的有機鹼包括例如一級胺、二級胺和三級胺；取代胺（包括天然存在的取代胺）；環胺；鹼性離子交換樹脂等。某些有機胺包括異丙胺、苄星、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啶和胺丁三醇。

【0101】 在另一方面，本文提供的化合物呈以下形式：鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅、銅、異丙胺、苄星、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啶或胺丁三醇鹽。

【0102】 在另一方面，本文提供的化合物呈以下形式：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯脲鎂酸鹽（chlortheophyllonate）、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂

酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三苯乙酸鹽（trifenatate）、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。

【0103】本文中給出的任何式還旨在代表該等化合物的非標記形式以及同位素標記形式。除了一個或多個原子被具有選定原子量或質量數的原子替換以外，同位素標記的化合物具有本文中給出的式所描述的結構。可以摻入本發明的化合物中的同位素包括例如氫的同位素。

【0104】此外，摻入某些同位素，特別是氘（即 ^2H 或D）可以提供由更大代謝穩定性產生的某些治療優點，例如增加的體內半衰期或減少的劑量要求或治療指數或耐受性的改善。應當理解，在此背景中的氘被認為係本發明化合物的取代基。氘的濃度可以由同位素富集因子定義。如本文所用，術語「同位素富集因子」意指同位素豐度與指定同位素的天然豐度之間的比率。如果本發明的化合物中的取代基指示為氘，則這種化合物具有的針對每個指定的氘原子的同位素富集因子為至少3500（在每個指定的氘原子上52.5%氘摻入）、至少4000（60%氘摻入）、至少4500（67.5%氘摻入）、至少5000（75%氘摻入）、至少5500（82.5%氘摻入）、至少6000（90%氘摻入）、至少6333.3（95%氘摻入）、至少6466.7（97%氘摻入）、至少6600（99%氘摻入）、或至少6633.3（99.5%氘摻入）。應理解，術語「同位素富集因子」能夠以與對氘描述的相同方式應用於任何同位素。

【0105】可以摻入本發明的化合物的同位素的其他實例包括氫、碳、氮、氧、氟和硫的同位素，如分別是 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 。因此，應理解，本發明包括摻入一種或多種任何前述同位素（包括例如放射性同位素（如 ^3H 和 ^{14}C ））的化合物，或其中存在非放射性同位素（如 ^2H 和 ^{13}C ）的化合物。這種同位素標記的化合物可用於代謝研究（用 ^{14}C ）、反應動力學研究（例如用 ^2H 或 ^3H ）、檢測或成像技術，例如正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或底物組織分佈測定，或用於患者的放射治療。特

別地， ^{18}F 或標記的化合物對於PET或SPECT研究可能是特別期望的。同位素標記的本發明的化合物通常可以藉由熟悉該項技術者已知的常規技術或藉由與所附實例和製備中所述之那些類似之方法，使用適當的同位素標記的試劑代替先前採用的未標記的試劑來製備。

【0106】如本文所用，術語「藥物組成物」係指呈適於口服或腸胃外施用的形式的本發明的化合物、或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的載劑。

【0107】如本文所用，術語「藥學上可接受的載劑」係指可用於製備或使用藥物組成物的物質，並且包括例如合適的稀釋劑、溶劑、分散介質、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑、等滲劑、緩衝劑、乳化劑、吸收延遲劑、鹽、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、潤濕劑、甜味劑、調味劑、染料及其組合，如熟悉該項技術者已知的（參見，例如，Remington The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥劑學科學與實踐]，第22版，Pharmaceutical Press [藥物出版社]，2013，第1049-1070頁）。

【0108】術語本發明化合物的「治療有效量」係指本發明化合物的會引發受試者的生物學或醫學響應（例如，激動GLP1R活性，改善症狀，減輕病症，減慢或延遲疾病、障礙或病症的進展，或預防疾病、障礙或病症）的量。在一個實施方式中，術語「治療有效量」係指當被施用於受試者時，本發明化合物有效地至少部分減輕、預防和/或改善對提高或激動GLP1R活性具有回應性的病症、或障礙或疾病的量。在另一實施方式中，術語「治療有效量」係指當被施用於受試者、細胞、或組織、或非細胞生物材料、或介質時，本發明化合物有效地部分或完全激動GLP1R的活性的量。在另一實施方式中，術語「治療有效量」係指當被施用於受試者時，本發明化合物有效地引起一種或多種希望的生物學或醫學回應的可觀察水平的量，該等希望的生物學或醫學回應例如選自：降低葡萄糖水平

（或改善葡萄糖穩態）、增加胰島素敏感性、降低甘油三酯或膽固醇水平、減輕體重、減少食物攝入和減少身體脂肪量（如外周脂肪和/或內臟脂肪）。

【0109】如本文所用，術語「受試者」係指靈長類動物（例如，人（男性或女性））、狗、兔、豚鼠、豬、大鼠和小鼠。在某些實施方式中，受試者係靈長類動物。在又其他實施方式中，受試者係人。

【0110】如本文所用，術語「激動（agonize、agonism和agonizing）」係指增加GLP1R的傳訊和/或活性，例如，如藉由細胞內環磷酸腺苷（cAMP）的增加所測量的。

【0111】如本文所用，任何疾病、障礙或病症的術語「治療（treat、treating或treatment）」係指減輕或改善疾病、障礙或病症（即，減緩或阻止疾病、障礙或病症或其至少一種臨床症狀的發展或進展）；或者減輕或改善與該疾病、障礙或病症相關的至少一種物理參數或生物標誌物，包括患者可能無法辨別的那些物理參數或生物標誌物。

【0112】如本文所用，任何疾病、障礙或病症的術語「預防（prevent、preventing或prevention）」係指疾病、障礙或病症的預防性治療；或延遲疾病、障礙或病症的發作或進展。

【0113】如本文所用，如果受試者將在生物學上、在醫學上或在生活品質上從治療中獲益，則這種受試者係「需要」這種治療的。

【0114】如本文所用，術語「一個/一種（a，an）」、「該（the）」以及在本發明的上下文中（尤其是在請求項的上下文中）使用的類似術語應被解釋為涵蓋單數和複數兩者，除非本文另外指示或與上下文明顯矛盾。

【0115】本文所描述的所有方法能夠以任何合適順序進行，除非本文另外指示或另外與上下文明顯矛盾。本文提供的任何和所有實例或示例性語言（例如

「如」)的使用僅旨在更好地說明本發明，而不對另外要求保護的本發明範圍做出限制。

【0116】 本發明的一種或多種化合物的任何非對稱原子（例如，碳等）可以以外消旋或鏡像異構物富集的形式存在，例如(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)-組態。在某些實施方式中，每個非對稱原子具有至少50%鏡像異構物過量、至少60%鏡像異構物過量、至少70%鏡像異構物過量、至少80%鏡像異構物過量、至少90%鏡像異構物過量、至少95%鏡像異構物過量、或至少99%鏡像異構物過量的(*R*)-或(*S*)-組態。

【0117】 據此，如本文所用，本發明的化合物可以呈以下之一的形式：可能的立體異構物、旋轉異構物、阻轉異構物、互變異構物或其混合物，例如，作為基本上純的非鏡像異構物、光學異構物（對映體）、外消旋物或其混合物。

【0118】 可以基於組分的物理化學差異，例如藉由層析法和/或分步結晶將任何所得的立體異構物混合物分離成純的或基本上純的幾何或光學異構物、非鏡像異構物、外消旋物。

【0119】 可以藉由已知方法將任何所得的本發明化合物或中間體的外消旋物拆分成旋光對映體，例如藉由將用光學活性酸或鹼獲得的其非鏡像異構物鹽進行分離，並釋放出光學活性的酸性或鹼性化合物。特別地，因此鹼性部分可被用於將本發明化合物拆分成其旋光對映體，例如藉由分級結晶用旋光活性的酸例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對-甲苯醯酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸形成的鹽來拆分。本發明的外消旋化合物或外消旋中間體還可以藉由手性層析法（例如，使用手性吸附劑的高壓液相層析法（HPLC））拆分。

【0120】 本文提供的化合物（例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的化合物及其藥學上可接受的鹽）

能以有機合成領域技術人員熟知的多種方式製備。舉例來說，本文提供的化合物可以使用實例中所述之方法、以及合成有機化學領域中已知的合成方法或熟悉該項技術者所理解的其變體來合成。

【0121】 很好理解的是，根據一般化學原理，在必要時採用敏感基團或反應性基團的保護基團。根據有機合成的標準方法（如例如在Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團], 第3版, John Wiley & Sons [約翰威立父子出版公司]: 紐約, 1999或Protecting Groups [保護基團], 第3版, Thieme [蒂梅出版社], Stuttgart [斯圖加特], 2004中所描述的）操作保護基團。使用熟悉該項技術者顯而易見之方法，在化合物合成的方便階段去除保護基團。

【0122】 熟悉該項技術者將認識到本文揭露的化合物中是否存在立構中心。最終產物、中間體或起始材料的拆分可受到本領域已知的任何合適方法的影響。參見例如「Stereochemistry of Organic Compounds [有機化合物的立體化學]」作者E. L. Eliel, S. H. Wilen, 和L. N. Mander（Wiley-Interscience [威利科學出版社], 1994）。

【0123】 根據本發明的具有式 (I) 的化合物和具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物及其藥學上可接受的鹽能以有機合成領域技術人員熟知的多種方式製備。舉例來說，本文提供的化合物可以使用通用合成方案A和B中的任一個或實例中所述之方法、以及合成有機化學領域中已知的合成方法或如熟悉該項技術者所理解的其變體來合成。

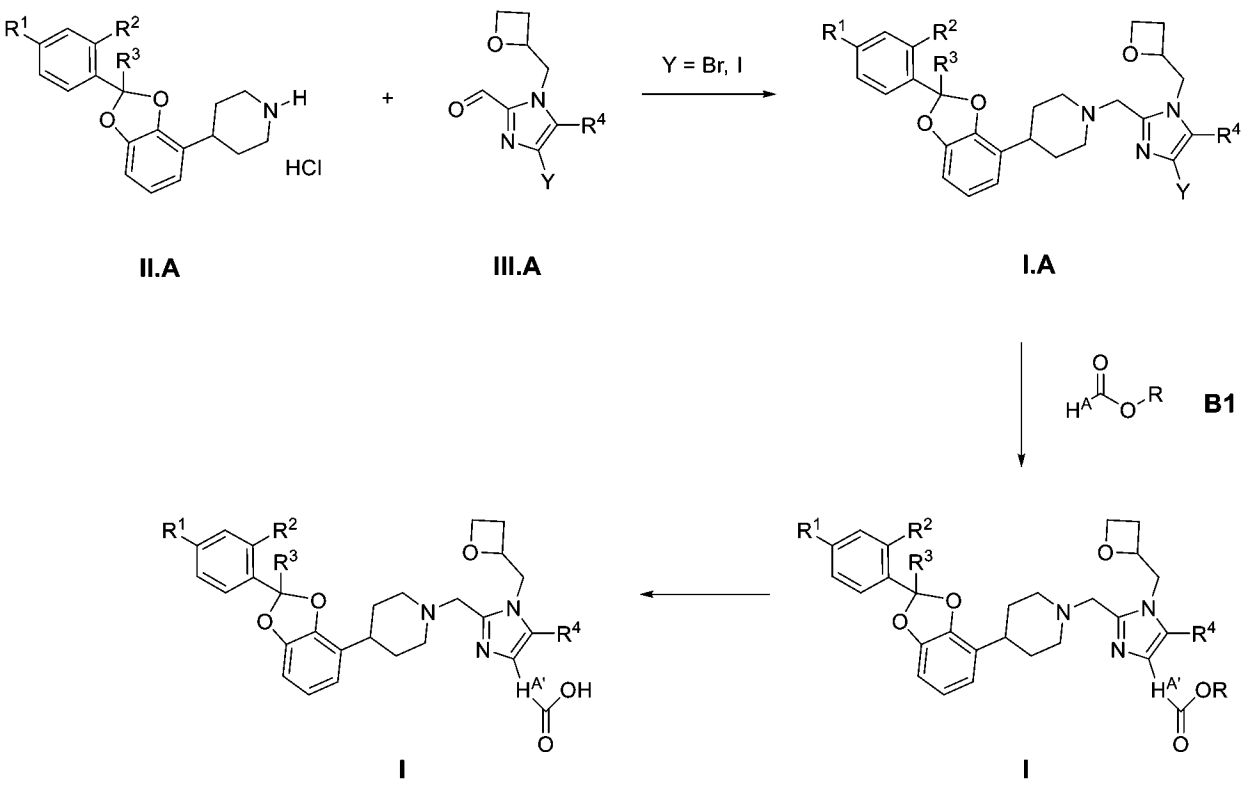
【0124】 如方案A中所述，使中間體II.A（其中R¹、R²和R³如本文所定義）與中間體III.A（其中Y係Br或I，並且R⁴如本文所定義）反應，以提供中間體I.A。然後使中間體I.A（其中Y係Br或I，並且R¹、R²、R³和R⁴如本文所定義）與羧酸酯衍生物B1在Pd催化劑（例如，Xphos Pd G2）和鹼的存在下在溶劑（例如，甲

苯) 中反應以提供具有式 (I) 的化合物。在此實施方式的羧酸酯衍生物**B1**中，R係C₁₋₃-烷基並且H^A係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN，NO₂，OR^{5A}，SR^{5A}，C₁₋₃-烷基，被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，C(O)R^{5B}，C(O)NR^{5C}R^{5D}，C(O)NR^{5C}(OR^{5A})，C(O)NR^{5C}(S(O)₂R^{5B})，C(O)NR^{5C}(S(O)₂NR^{5C}R^{5D})，NR^{5C}OR^{5A}，NR^{5C}R^{5D}，NR^{5C}(C(O)R^{5B})，NR^{5C}(C(O)OR^{5A})，N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})，NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})，NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))，NR^{5C}(S(O)₂R^{5B})，NR^{5C}(S(O)₂NR^{5C}R^{5D})，NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)₂R^{5B}))，OC(O)R^{5B}，OC(O)NR^{5C}R^{5D}，ONR^{5C}(C(O)R^{5B})，OS(O)₂R^{5B}，OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})，S(O)OR^{5A}，S(O)R^{5B}，S(O)₂R^{5B}，S(O)₂NR^{5C}R^{5D}，S(O)₂OR^{5A}，S(=NR^{5G})(O)R^{5B}，S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}，P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})，和P(O)(OR^{5E})(R^{5F})，其中R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{5E}、R^{5F}和R^{5G}係如本文所定義的。

【0125】 在另一實施方式中，使中間體**I.A**（其中Y係Br或I，並且R¹、R²、R³和R⁴如本文所定義）與羧酸酯衍生物**B1**（其中R係C₁₋₃-烷基並且H^A係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)-C₁₋₃-烷基-各自被硼酸或二氧雜環戊硼烷保護基團（例如，4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基）、並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN，NO₂，OR^{5A}，SR^{5A}，C₁₋₃-烷基，被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，C(O)R^{5B}，C(O)NR^{5C}R^{5D}，C(O)NR^{5C}(OR^{5A})，C(O)NR^{5C}(S(O)₂R^{5B})，C(O)NR^{5C}(S(O)₂NR^{5C}R^{5D})，NR^{5C}OR^{5A}，NR^{5C}R^{5D}，NR^{5C}(C(O)R^{5B})，NR^{5C}(C(O)OR^{5A})，N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})，NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})，NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))，NR^{5C}(S(O)₂R^{5B})，NR^{5C}(S(O)₂NR^{5C}R^{5D})，NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)₂R^{5B}))，OC(O)R^{5B}，OC(O)NR^{5C}R^{5D}，ONR^{5C}(C(O)R^{5B})，OS(O)₂R^{5B}，OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})，S(O)OR^{5A}，S(O)R^{5B}，S(O)₂R^{5B}，S(O)₂NR^{5C}R^{5D}，S(O)₂OR^{5A}，S(=NR^{5G})(O)R^{5B}，S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}，

$P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ，和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ，其中 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{5E} 、 R^{5F} 和 R^{5G} 如本文所定義)反應。

【0126】 在一個實施方式中，如此獲得的具有式 (I) 的化合物係羧酸酯衍生物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如本文所定義的，並且 H^A 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -伸烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -伸烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{5A} ， SR^{5A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)R^{5B}$ ， $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}OR^{5A}$ ， $NR^{5C}R^{5D}$ ， $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ ， $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ ， $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ ， $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ ， $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ ， $OC(O)R^{5B}$ ， $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ ， $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ ， $OS(O)_2R^{5B}$ ， $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ， $S(O)OR^{5A}$ ， $S(O)R^{5B}$ ， $S(O)_2R^{5B}$ ， $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ ， $S(O)_2OR^{5A}$ ， $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ ， $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ ， $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ ，和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ，其中 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{5E} 、 R^{5F} 和 R^{5G} 係如本文所定義的，其中所述羧酸酯衍生物可以藉由在一種或多種氫氧化物源（例如，MeOH和/或LiOH）的存在下在水中使羧酸酯部分水解為羧酸部分而轉化為另外的具有式 (I) 的化合物。



方案A

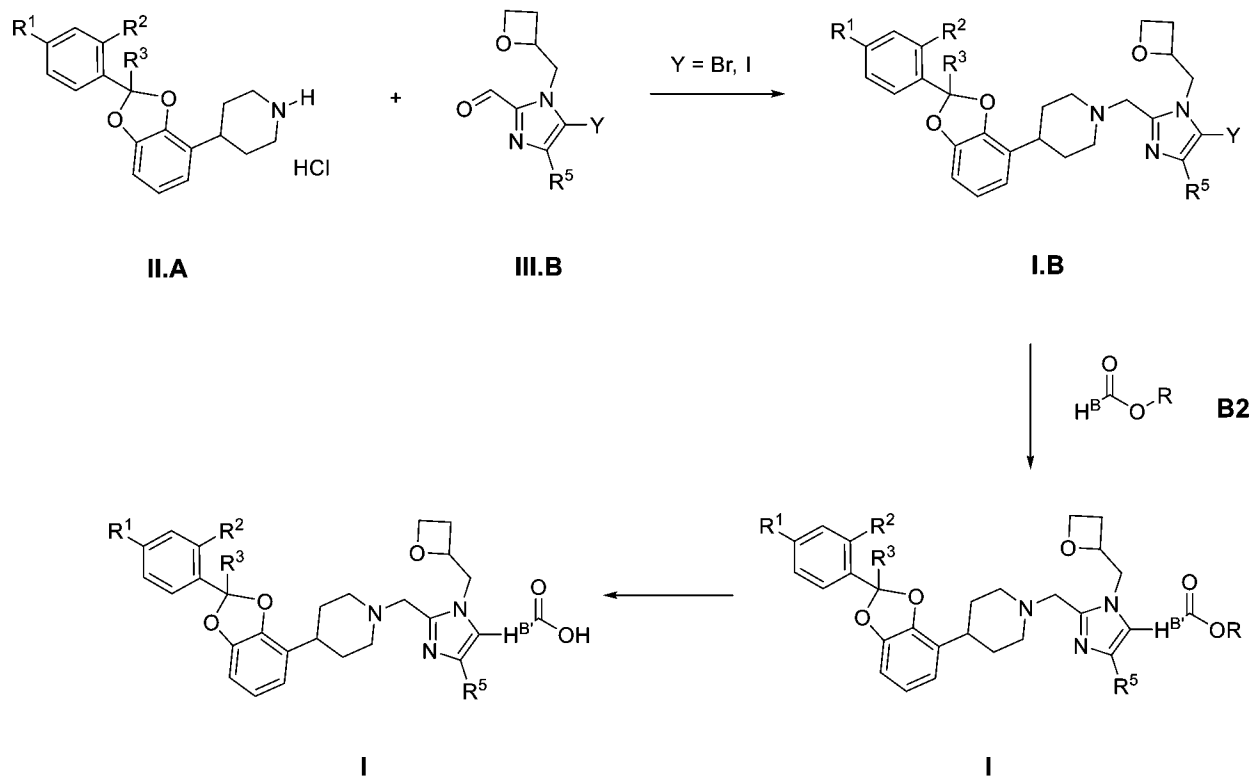
【0127】 如方案B中所述，使中間體**II.A**（其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定義）與中間體**III.B**（其中Y係Br或I，並且 R^5 如本文所定義）反應，以提供中間體**I.B**。然後使中間體**I.B**（其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 如本文所定義並且Y係Br或I）與羧酸酯衍生物**B2**在Pd催化劑（例如，Xphos Pd G2）和鹼的存在下在溶劑（例如，甲苯）中反應以提供具有式(I)的化合物。在此實施方式的羧酸酯衍生物**B2**中，R係 C_{1-3} -烷基並且 H^B 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{4A} ， SR^{4A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)R^{4B}$ ， $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $C(O)NR^{4C}(OR^{4A})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}OR^{4A}$ ， $NR^{4C}R^{4D}$ ， $NR^{4C}(C(O)R^{4B})$ ， $NR^{4C}(C(O)OR^{4A})$ ， $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))$ ， $NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B}))$ ， $OC(O)R^{4B}$ ， $OC(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $ONR^{4C}(C(O)R^{4B})$ ，

$\text{OS(O)}_2\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{OP(O)}(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$, $\text{S(O)}\text{OR}^{4\text{A}}$, $\text{S(O)}\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$, $\text{S(O)}_2\text{OR}^{4\text{A}}$, $\text{S(=NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S(=NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{NR}^{4\text{D}}$, $\text{P(O)}(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$, 和 $\text{P(O)}(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{R}^{4\text{F}})$, 其中 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $\text{R}^{4\text{E}}$ 、 $\text{R}^{4\text{F}}$ 和 $\text{R}^{4\text{G}}$ 係如本文所定義的。

【0128】 在另一實施方式中，使中間體**I.B**（其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 如本文所定義並且Y係Br或I）與羧酸酯衍生物**B2**（其中R係 C_{1-3} -烷基並且 H^{B} 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被硼酸或二氧雜環戊硼烷保護基團（例如，4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基））並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， $\text{OR}^{4\text{A}}$ ， $\text{SR}^{4\text{A}}$ ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $\text{C(O)}\text{R}^{4\text{B}}$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}(\text{OR}^{4\text{A}})$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S(O)}_2\text{R}^{4\text{B}})$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S(O)}_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}\text{OR}^{4\text{A}}$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{R}^{4\text{B}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{OR}^{4\text{A}})$ ， $\text{N}(\text{OR}^{4\text{A}})(\text{C(O)}\text{R}^{4\text{B}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{R}^{4\text{B}}))$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S(O)}_2\text{R}^{4\text{B}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S(O)}_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S(O)}_2\text{R}^{4\text{B}}))$ ， $\text{OC(O)}\text{R}^{4\text{B}}$ ， $\text{OC(O)}\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$ ， $\text{ONR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{R}^{4\text{B}})$ ， $\text{OS(O)}_2\text{R}^{4\text{B}}$ ， $\text{OP(O)}(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$ ， $\text{S(O)}\text{OR}^{4\text{A}}$ ， $\text{S(O)}\text{R}^{4\text{B}}$ ， $\text{S(O)}_2\text{R}^{4\text{B}}$ ， $\text{S(O)}_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$ ， $\text{S(O)}_2\text{OR}^{4\text{A}}$ ， $\text{S(=NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$ ， $\text{S(=NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{NR}^{4\text{D}}$ ， $\text{P(O)}(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$ ，和 $\text{P(O)}(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{R}^{4\text{F}})$ ，其中 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $\text{R}^{4\text{E}}$ 、 $\text{R}^{4\text{F}}$ 和 $\text{R}^{4\text{G}}$ 係如本文所定義的）反應。

【0129】 在一個實施方式中，如此獲得的具有式 (I) 的化合物係羧酸酯衍生物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 係如本文所定義的，並且 H^{B} 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -伸烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -伸烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， $\text{OR}^{4\text{A}}$ ， $\text{SR}^{4\text{A}}$ ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $\text{C(O)}\text{R}^{4\text{B}}$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}(\text{OR}^{4\text{A}})$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S(O)}_2\text{R}^{4\text{B}})$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S(O)}_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}\text{OR}^{4\text{A}}$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{R}^{4\text{B}})$ ， $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C(O)}\text{OR}^{4\text{A}})$ ， $\text{N}(\text{OR}^{4\text{A}})(\text{C(O)}\text{R}^{4\text{B}})$ ，

$\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}))$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}})$, $\text{NR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}))$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$, $\text{ONR}^{4\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}})$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$, $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{D}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{4\text{A}}$, $\text{S}(=\text{NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{S}(=\text{NR}^{4\text{G}})(\text{O})\text{NR}^{4\text{C}}\text{NR}^{4\text{D}}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{OR}^{4\text{F}})$, 和 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4\text{E}})(\text{R}^{4\text{F}})$, 其中 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $\text{R}^{4\text{E}}$ 、 $\text{R}^{4\text{F}}$ 和 $\text{R}^{4\text{G}}$ 係如本文所定義的, 其中所述羧酸酯衍生物可以藉由在一種或多種氫氧化物源 (例如, MeOH 和/或 LiOH) 的存在下在水中使羧酸酯部分水解為羧酸部分而轉化為另外的具有式 (I) 的化合物。

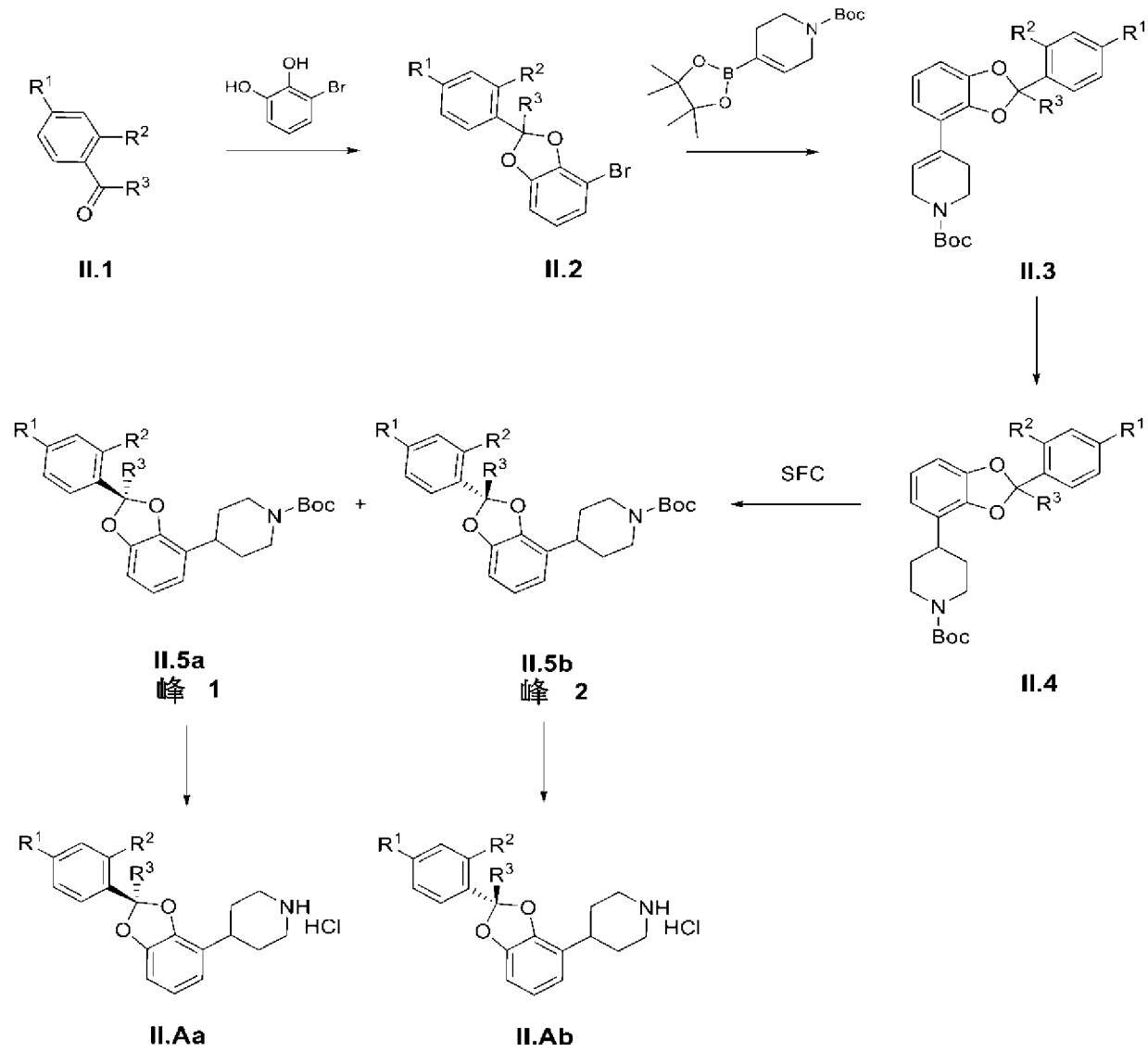


方案B

【0130】 中間體**II.A**係可商購的或者可以藉由熟悉該項技術者已知的有機合成方法來生產。例如, 中間體**II.A**可以如以下方案C中所述之製備。

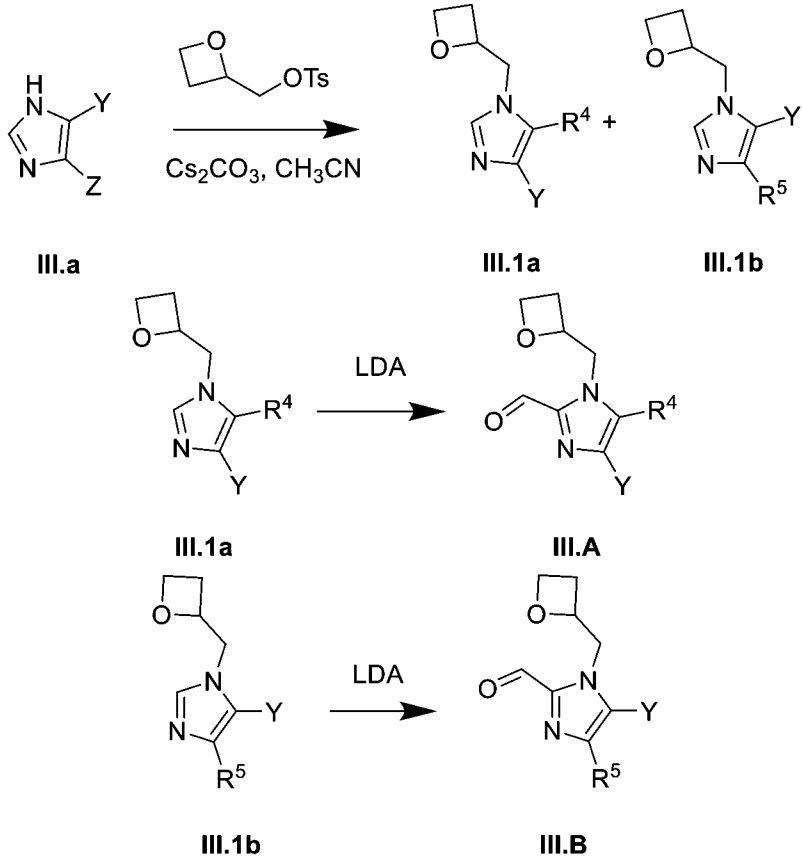
【0131】 如方案C中所示, 使中間體**II.1** (其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定義) 與3-溴苯-1,2-二酚在p-TsOH存在下在溶劑 (例如, 甲苯) 中反應以提供中間體**II.2**。然後使中間體**II.2** (其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定義) 與4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯在Pd催化劑和鹼（例如， Na_2CO_3 ）的存在下在溶劑（例如，二噁咻）中反應以提供中間體**II.3**。使中間體**II.3**（其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定義）在 H_2 下在催化劑（例如， $((\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P})_3\text{RhCl}$ ）的存在下轉化為中間體**II.4**。然後將中間體**II.4**（其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定義）藉由SFC純化為中間體**II.5a**和**II.5b**。使中間體**II.5a**和**II.5b**（其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定義）在HCl存在下在溶劑（例如，二噁咻）中分別轉化為中間體**II.Aa**和**II.Ab**（其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定義）。



方案C

【0132】 中間體**III.A**和**III.B**係可商購的或者可以藉由熟悉該項技術者已知的有機合成方法來生產。例如，中間體**III.A**和**III.B**可以如以下方案D中所述之製備。



方案D

【0133】 如方案 D 中所示，使中間體 **III.a**（其中 Z 係如本文所定義的 R⁴ 或 R⁵ 並且 Y 係 Br 或 I）與氧雜環丁烷-2-基甲基 4-甲基苯磺酸酯在碳酸鉀存在下在溶劑（例如，乙腈）中反應。將殘餘物經由層析法純化以分離異構物，以提供中間體 **III.1a** 和 **III.1b**（其中 R⁴ 或 R⁵ 如本文所定義並且 Y 係 Br 或 I）。使中間體 **III.1a** 和 **III.1b**（其中 R⁴ 或 R⁵ 如本文所定義並且 Y 係 Br 或 I）獨立地與 LDA 在溶劑（例如，THF/庚烷/乙苯）中反應以分別提供中間體 **III.A** 和 **III.B**。

【0134】 在另一方面，本文提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽以及藥學上可接受的載劑。

【0135】在另一方面，本文提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽以及藥學上可接受的載劑。

【0136】在另外的實施方式中，組成物包含至少兩種藥學上可接受的載劑（如本文所描述的那些）。該藥物組成物可以被配製用於特定的施用途徑，如口服施用、腸胃外施用（例如，藉由注射、輸注、經皮或局部施用）和直腸施用。局部施用還可以涉及吸入或鼻內應用。本發明的藥物組成物能夠以固體形式（包括但不限於膠囊、片劑、丸劑、顆粒、粉末或栓劑）、或以液體形式（包括但不限於溶液、懸浮液或乳液）製成。片劑可以根據本領域已知之方法進行薄膜包衣或腸溶包衣。典型地，藥物組成物係包含活性成分及以下中的一種或多種的片劑或明膠膠囊：

a) 稀釋劑，例如，乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素和/或甘胺酸；

b) 潤滑劑，例如，二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽和/或聚乙二醇；就片劑而言還包含

c) 黏合劑，例如，矽酸鋁鎂、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和/或聚乙烯吡咯啉酮；如果需要

d) 崩解劑，例如，澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或泡騰混合物；以及

e) 吸附劑、著色劑、調味劑及甜味劑。

【0137】呈游離形式或藥學上可接受的鹽形式的本發明的化合物（例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 的化合物及其藥學上可接受的鹽）展現出有價值的藥理學特性，例如作為 GLP1R 的促效劑，例如，如在下一個部分中提供的體外和體內測試中所指示的，並且因此指示用於療法或用於作為研究化學品使用，例如作為工具化合物。

【0138】 本發明的化合物(例如,具有式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)和(Vb)的化合物及其藥學上可接受的鹽)可用於治療代謝和相關的疾病、障礙和病症。特別地,本發明的化合物可用於治療選自以下的代謝和相關的疾病、障礙和病症:肥胖症、2型糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、葡萄糖耐受不良、高血糖、一種或多種糖尿病併發症(包括但不限於慢性腎臟疾病)、糖尿病腎病、血脂異常、代謝綜合症、進行性肝病、心血管疾病和神經病變(特別是例如與糖尿病相關的周圍神經病變)。

【0139】 進行性肝病可以是例如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、或例如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0140】 例如,心血管疾病可以選自:高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病、中風、心肌病、心房顫動、心臟衰竭(例如射血分數降低的心臟衰竭(HFrEF)、射血分數中間值的心臟衰竭(HFmrEF)和射血分數保留的心臟衰竭(HFpEF))、冠心病和心律不整(例如房性心律不整和室性心律不整)。

【0141】 本發明的化合物可用於治療在受試者中同時發生的幾種疾病、障礙或病症(稱為「合併症」)。

【0142】 例如,合併症可以是患有2型糖尿病並且另外地肥胖和/或另外展現出心臟衰竭和/或NASH的受試者中的那些。例如,肥胖受試者也可能展現出2型糖尿病和/或展現出心血管疾病(例如心臟衰竭)。此類受試者也可能展現出進行性肝病(例如NASH)。例如,肥胖受試者也可能展現出2型糖尿病和/或展現出心血管疾病(例如心臟衰竭)和/或展現出進行性肝病(例如NASH)。受試者也可能有高血壓和/或高血膽固醇水平。受試者也可能患有周圍神經病變。

【0143】 因此,本文提供的化合物可用於治療選自以下的疾病、障礙或病症:肥胖症、2型糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、葡萄糖耐受不良、高血糖、一種或多種糖尿病併發症(包括但不限於慢性腎臟疾病)、糖尿病腎病、血

脂異常、非酒精性脂肪肝病（NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病、中風、心肌病、心房顫動、心臟衰竭（特別是射血分數降低的心臟衰竭（HFrEF）、射血分數中間值的心臟衰竭（HFmrEF）和射血分數保留的心臟衰竭（HFpEF））、冠心病、心律不整（特別是房性心律不整和室性心律不整）和神經病變（特別是周圍神經病變）。

【0144】在實施方式中，該疾病、障礙或病症選自肥胖症、2型糖尿病、動脈粥樣硬化、心臟衰竭（特別是HFpEF）和NASH。

【0145】在實施方式中，該疾病、障礙或病症選自肥胖症、2型糖尿病、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是HFpEF）。

【0146】因此，作為另外的方面，本文提供了具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）在療法中之用途。在另外的實施方式中，療法係對可以藉由GLP1R的激動而治療的疾病、障礙或病症的治療。在另一實施方式中，療法係對疾病、障礙或病症的治療，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自肥胖症、2型糖尿病、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者和/或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者和/或患有2型糖尿病、同時患有NASH的受試者中的合併症存在的情況。

【0147】因此，作為另外的方面，本文提供了一種具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽），用於在療法中使用。在另外的實施方式中，療法係對可以藉由GLP1R的激動而治療的疾病、障礙或病症的治療。在另一實施方式中，療法係對疾病、障礙或病症的治療，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自肥胖症、2型糖尿病、

動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者和/或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者和/或患有2型糖尿病、同時患有NASH的受試者中的合併症存在的情況。

【0148】 在另一方面，本文提供了一種治療可藉由GLP1R的激動而治療的疾病、障礙或病症之方法，該方法包括施用治療可接受量的具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(Iva)、(Ivb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）。在另一實施方式中，本發明提供了一種在有需要的受試者中治療疾病、障礙或病症之方法，該方法包括向該受試者施用治療有效量的具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自肥胖症、2型糖尿病、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者和/或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者和/或患有2型糖尿病、同時患有NASH的受試者中的合併症存在的情況。

【0149】 在另外的方面，本文提供了具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）用於製造藥物之用途。在另外的實施方式中，該藥物用於治療可以藉由GLP1R的激動而治療的疾病。在另一實施方式中，該疾病選自前述列表，適當地選自肥胖症、2型糖尿病、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者和/或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者和/或患有2型糖尿病、同時患有NASH的受試者中的合併症存在的情況。

【0150】術語「代謝失調或疾病」係指一組相關的特徵，該等特徵包括但不限於葡萄糖耐受不良，胰島素抗性，高胰島素血症，肥胖症，過度內臟肥胖，高血壓，以高甘油三酯、低高密度脂蛋白(HDL)-膽固醇和高低密度脂蛋白(LDL)膽固醇為特徵的血脂異常。患有代謝疾病或障礙的受試者有患上2型糖尿病和例如動脈粥樣硬化的風險。

【0151】術語「2型糖尿病」係以空腹和進食狀態下持續高葡萄糖水平為特徵的病症，這係由於葡萄糖利用受損和葡萄糖產生過多共同導致的。這可能是由於胰腺產生的胰島素不足或外周胰島素抗性所致。

【0152】如本文所用，術語「胰島素抗性」係指正常量的胰島素不能誘導預期的生理回應並且不能活化下游通路的病症。在多個實例中，內源性產生或外源性施用的超出生理範圍的胰島素足以誘導完全或部分生物回應以誘導預期的生理回應。

【0153】術語「高胰島素血症」係指可以在血液中檢測到過量胰島素的病症。

【0154】術語「葡萄糖耐受不良」包括以受試者中相對於健康個體與基礎或餐後葡萄糖水平升高和/或胰島素水平升高或葡萄糖刺激的胰島素釋放異常或HOMA-IR（胰島素抗性的穩態模型評估）相關的臨床症狀或臨床症狀組合為特徵的任何障礙。葡萄糖和/或胰島素的水平升高可表現在以下疾病、障礙和病症中：肥胖症、代謝綜合症、糖耐量減低、II型糖尿病、妊娠糖尿病、I型糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、脂肪營養不良、脂肪萎縮和各種MODY（青年成熟期發病型糖尿病）突變。本文提供的GLP1R促效劑及其組成物可用於例如實現和/或維持葡萄糖穩態，例如降低血流中的葡萄糖水平和/或將胰島素水平降低至健康受試者的範圍。

【0155】如本文所用，術語「高血糖」係指相對於健康個體而言升高量的葡萄糖在受試者的血漿中循環的病症。可以使用本領域已知之方法診斷高血糖，包括如本文所述測量空腹血糖水平。

【0156】術語「糖尿病併發症」係由持續高血糖水平引起的問題，該等問題會損害其他器官，包括腎臟、外周肢體和眼睛（例如視網膜病變）或誘發血管疾病和神經病變。血管功能受損會導致勃起功能障礙，並可能導致皮膚感染風險增加。糖尿病還會增加心臟病以及骨骼和關節障礙的風險。糖尿病的其他長期併發症包括癌症風險過高，該癌症包括肝細胞癌、子宮內膜癌、乳腺癌、和胰臟癌。

【0157】術語「糖尿病腎病」係由糖尿病引起的病症並且是由腎臟中的血管和其他細胞受損導致腎功能降低而引起的。

【0158】術語「肥胖症」在人類成年人中係指體質指數（BMI）為30或更高（疾病控制和預防中心（Centers for Disease Control and Prevention））。這種受試者也可以被稱為肥胖。這被稱為I類肥胖症。II類肥胖症包括個體的BMI為35-39.9，並且III類肥胖症係指個體的BMI大於40。體質指數（BMI）係基於身高和體重的體脂肪量度。計算公式為 $BMI = \text{體重（千克）} / \text{身高（米}^2\text{）}$ 。

【0159】在實施方式中，患有肥胖症的人受試者具有 ≥ 30 或 ≥ 35 的BMI或在 ≥ 35 至 < 40 或 ≥ 30 至 < 40 範圍內的BMI。例如， < 40 的量可以是39.9。在一些實施方式中，肥胖症係嚴重肥胖症或病態肥胖症，其中人受試者具有 ≥ 40 的BMI。

【0160】術語「血脂異常」係指脂蛋白代謝的複雜障礙，包括脂蛋白過度產生或代謝異常。血脂異常可能表現為總膽固醇升高、低密度脂蛋白（LDL）膽固醇和甘油三酯濃度升高、以及血液中高密度脂蛋白（HDL）膽固醇濃度降低。

【0161】術語「動脈粥樣硬化」係指血管疾病，其特徵在於大動脈和中動脈的內膜中不規則分佈的脂質沈積，有時導致動脈腔變窄並最終進展成纖維化

和鈣化。病變通常是局灶性的，並且進展緩慢且間歇地。血流的限制係大多數臨床表現的原因，其隨病變的分佈和嚴重程度而變化。

【0162】術語「進行性肝病」係指從肝脂肪變性的良性狀態進展，顯示纖維化和肝硬化，這使得易患肝細胞癌。肥胖症相關的非酒精性脂肪肝（NAFL）向NASH、纖維化和肝硬化的進展已得到充分證明。

【0163】術語「非酒精性脂肪肝病（FLD）」也稱為NAFLD，它係其中脂質在肝細胞中過度蓄積的病症，其可由肝臟中過度的從頭脂肪生成或脂肪酸的異常清除和氧化所致。NAFLD被排除在其他肝病（包括酒精性肝病和病毒性肝病）的病因之外。NAFLD包括三個反映疾病進展的組織學實體：脂肪肝、肝脂肪變性和纖維化或肝硬化。NAFLD最常見的病因係肥胖症，儘管NAFLD也可見於瘦的個體。脂肪的蓄積可使炎症進展，伴隨巨噬細胞的浸潤和肝細胞組織學的變化，包括氣球樣變性，其被稱為脂肪性肝炎，並被稱為非酒精性脂肪性肝炎（NASH）。NASH可進展為伴有小葉間橋接纖維化的纖維化或肝硬化。如本文所用，術語NASH可涵蓋脂肪性肝炎、肝細胞氣球樣變性和小葉炎症。

【0164】術語「代謝綜合症」係指一組增加心血管疾病（包括冠狀動脈疾病、射血分數降低的心臟衰竭、射血分數保留的心臟衰竭、腦血管疾病和外周血管疾病）風險的危險因素。該等風險因素包括：腹部脂肪、空腹後的高血糖（至少110毫克/分升（mg/dl））；血流中的高甘油三酯（至少150 mg/dL）；低HDL（小於40 mg/dl）；以及130/85 mmHg或更高的血壓（世界衛生組織（World Health Organization））。

【0165】術語「心血管疾病」係指與心臟或血管有關的疾病。

【0166】術語「外周動脈疾病」係指動脈中脂肪沈積物的堆積限制了腿部肌肉的血液供應的情況。

【0167】術語「中風」係指部分腦的血液供應被切斷的情況。

【0168】術語「心臟衰竭」係指心臟具有降低的泵血能力的情況，並且可包括射血分數保留的心臟衰竭（HFpEF）、射血分數降低的心臟衰竭（HFrEF）和射血分數中間值的心臟衰竭（HFmrEF）。

【0169】術語「冠心病」，也稱為冠狀動脈疾病，係向心臟供血的動脈變窄。

【0170】術語「心律不整」係指異常的心律，並且可以包括房性心律不整、心房顫動和室性心律不整。

【0171】術語「神經病變」係指神經受損的情況。該術語包括當手、腳和手臂等四肢中的神經受損時發生的周圍神經病變。糖尿病係周圍神經病變的常見病因。

【0172】術語「心肌病」被定義為心房或心室心肌的獲得性或先天性結構異常，這可能影響心臟功能或生理學和傳導。

【0173】本文提供的藥物組成物或組合針對約50-70 kg的受試者可以呈約1-1000 mg的一種或多種活性成分的單位劑量。化合物、藥物組成物、或其組合的治療有效劑量取決於受試者的物種、體重、年齡及治療中的個別病症、障礙或疾病或其嚴重程度。

【0174】本發明的化合物（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）可以與一種或多種其他治療劑同時、或在其之前、或在其之後施用。本發明化合物可以藉由與其他藥劑相同或不同的施用途徑分開施用，或在相同的藥物組成物中一起施用。治療劑係例如化學化合物、肽、肽軛合物和融合物、抗體、抗體片段或核酸，當將該治療劑與本發明的化合物組合施用於受試者時，該治療劑具有治療活性或增強治療活性。

【0175】 因此，在另一方面，本文提供了一種組合（特別是藥物組合），該組合包含（例如，治療有效量的）具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）、以及一種或多種其他治療活性劑。

【0176】 在一個實施方式中，本文提供了一種產品，該產品包含具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽），以及至少一種其他治療劑，作為用於在療法中同時、分開或依序使用的組合製劑。在一個實施方式中，療法係對疾病、障礙或病症的治療，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況。

【0177】 作為組合製劑提供的產品包括組成物，該組成物包含一起在相同的藥物組成物中的具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(Iva)、(Ivb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）、以及一種或多種其他治療劑，或者包含本發明的化合物和呈分開形式（例如，呈套組（kit）的形式）的一種或多種其他治療劑。

【0178】 在一個實施方式中，本發明提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(Iva)、(Ivb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合

物或其藥學上可接受的鹽)以及另外一種或多種治療劑。視需要,藥物組成物可以包含如上所述之藥學上可接受的載體。

【0179】在一個實施方式中,本文提供了一種套組,該套組包含兩種或更多種單獨的藥物組成物,其中至少一種藥物組成物含有本發明的化合物。在一個實施方式中,該套組包含用於分開保存所述組成物的裝置(如容器、分開的瓶子、或分開的箔包)。這種套組的實例係泡罩包裝,如典型地用於片劑、膠囊等的包裝。

【0180】該套組可以用於施用不同的劑型(例如,口服劑型和腸胃外劑型),用於以不同劑量間隔施用單獨的組成物,或用於相對彼此滴定單獨的組成物。為有助於依從性,本文提供的套組典型地包含用於施用的說明書。

【0181】在本文提供的組合療法中,具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽(包括例如,具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(Iva)、(Ivb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽)、以及其他治療劑可由相同或不同的製造商製造和/或配製。此外,具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽、以及其他治療劑可合併到組合療法中:(i) 在向醫師發放該組合產品(例如,在包含具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽、以及其他治療劑的套組的情況下)之前進行;(ii) 在施用前不久,由醫師自己(或在醫師的指導下)進行;(iii) 在患者自身中,例如在依序施用具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽、以及其他治療劑期間。

【0182】據此,本文提供了具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽(包括例如,具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(Iva)、(Ivb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽)在製備藥物中之用途,該藥物用於治療疾病、障礙或病症,該疾病、障礙或病症選自前述列表,適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化和心臟衰竭(特別是射血分數保留的心

臟衰竭)，包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況，其中製備該藥物用於與另一治療劑一起施用。

【0183】 本文提供了另一治療劑用於治療疾病、障礙或病症之用途，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況，其中該藥物與本發明的化合物一起施用。

【0184】 本文提供了一種具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽），用於在治療疾病、障礙或病症之方法中使用，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況，其中製備該具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽用於與另一治療劑一起施用。

【0185】 本文還提供了另一治療劑，用於在治療疾病、障礙或病症之方法中使用，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況，其中製備該其他治療劑用於與具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）一起施用。

【0186】 本文還提供了一種具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽(包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽)，用於在治療疾病、障礙或病症之方法中使用，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況，其中該具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽與另一治療劑一起施用。

【0187】 還提供了另一治療劑，用於在治療疾病、障礙或病症之方法中使用，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況，其中該其他治療劑與具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽一起施用。

【0188】 本文還提供了具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）用於治療疾病、障礙或病症之用途，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況，其中患者之前（例如在24小時內）曾用另一治療劑治療。

【0189】 本文還提供了另一治療劑用於治療疾病、障礙或病症之用途，該疾病、障礙或病症選自前述列表，適當地選自2型糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬

化和心臟衰竭（特別是射血分數保留的心臟衰竭），包括該等作為例如在患有2型糖尿病、同時肥胖的受試者或患有2型糖尿病、同時患有心臟衰竭的受試者中的合併症存在的情況，其中患者之前（例如在24小時內）曾用具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽（包括例如，具有式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 和 (Vb) 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽）治療。

【0190】 在一個實施方式中，其他治療劑選自：

1. 抗糖尿病劑，如胰島素、胰島素衍生物和模擬物；胰島素促分泌劑，如磺醯脲（例如，氯磺丙脲、甲磺吡啶脲、乙醯苯磺醯環己脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列美脲、格列吡啶）；格列本脲和亞莫利阿瑪爾（Amaryl）；促胰島素的磺醯脲受體配體，例如美格列脲，例如那格列奈和瑞格列奈；四氫噻唑二酮類（例如，羅格列酮（AVANDIA）、曲格列酮（REZULIN）、吡格列酮（ACTOS）、巴格列酮（balaglitazone）、利格列酮（rivoglitazone）、萘格列酮（netoglitazone）、曲格列酮、恩格列酮（englitazone）、賽格列酮（ciglitazone）、阿達格列酮（adaglitazone）、達格列酮（darglitazone）），其增強胰島素作用（例如，藉由胰島素增敏），從而促進葡萄糖在外周組織中的利用；蛋白酪胺酸磷酸酶-1B（PTP-1B）抑制劑，如 PTP-112；膽固醇酯轉運蛋白（CETP）抑制劑，如托塞匹布（torcetrapib），GSK3（糖原合酶激酶-3）抑制劑，如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445；RXR 配體，如 GW-0791 和 AGN-194204；鈉依賴性葡萄糖協同轉運蛋白抑制劑，如卡格列淨、達格列淨、恩格列淨、埃格列淨、伊格列淨、魯格列淨、依碳酸瑞格列淨、索格列淨、托格列淨；糖原磷酸化酶 A 抑制劑，如 BAY R3401；雙胍類（如二甲雙胍）和其他藉由促進葡萄糖利用、減少肝葡萄糖產生和/或減少腸葡萄糖輸出而起作用的藥劑； α -葡萄糖苷酶抑制劑（如阿卡波糖和 migiitoli）和其他減慢碳水化合物消化並因此

減慢從腸道吸收並降低餐後高血糖的藥劑；GIPR 調節劑，如替爾泊肽（trizepatide）、CT-868、CT-388、AMG133、HM15211、NN9423、TAK-094、LBT-6030、ZP-I-98、NN9709、RG7685、RG7697、SAR438335；以及 DPPIV（二肽基肽酶 IV）抑制劑，如維格列汀；

2. 降血脂劑，如3-羥基-3-甲基-戊二醯輔酶A（HMG-CoA）還原酶抑制劑，例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、維洛他汀、氟伐他汀、達伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和利伐他汀；角鯊烯合酶抑制劑；FXR（菌綠烯醇X受體）和LXR（肝X受體）配體；膽汁酸螯合劑，如消膽胺和考來維侖；貝特類；酸和阿司匹林；

3. 抗肥胖劑，如奧利司他、利莫那班、芬特明、托吡酯、qunexa和綠卡色林（locaserin）；GDF15（如其變體、軛合物、融合物、類似物、突變體和片段，包括其他GFRAL調節劑，如NGM386、NGM395）；描述於以下中的分子：PCT公開WO 2013/148117、WO 2014/120619和所有有關的專利家族成員（包括但不限於美國專利9,161,966 B1）、WO 2012/138919、WO 2013/113008、WO 2015/017710、WO 2015/200078、WO 2015/197446、WO 2015/198199和WO 2017/109706，特別是GDF15與脂肪酸的軛合物（如描述於PCT公開WO 2015/200078和WO 2017/109706中的軛合物）和GDF15融合物（包括例如GDF15與人血清白蛋白（HSA）的融合物），如描述於PCT公開WO 2015/197446、WO 2015/198199和WO 2017/109706中的融合物；FGF21模擬物，如PEG-FGF21、派格貝弗明（Pegbelfermin）；ActRII拮抗劑，如瑞馬特賽普特（ramatercept）；和Alk7拮抗劑；

4. 抗高血壓劑，例如袪利尿劑，如依他尼酸、呋塞米和托拉塞米；血管緊張素轉換酶（ACE）抑制劑，如苯那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、賴諾普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利和群多普利；Na-K-ATP酶

膜泵抑制劑，如長葉毛地黃苷；中性內肽酶（NEP）抑制劑；ACE/NEP抑制劑，如奧帕曲拉、山帕曲拉和法西多曲；血管緊張素II拮抗劑，如坎地沙坦、依普羅沙坦、厄貝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和巔沙坦，特別是巔沙坦；血管緊張素受體-腦啡肽酶抑制劑（ARNi），如沙庫必曲/巔沙坦（Entresto）；腎素抑制劑，如地替吉侖（ditekiren）、占吉侖（zankiren）、特拉吉侖（terlakiren）、阿利吉侖（aliskiren）、RO 66-1132和RO-66-1168； β -腎上腺素能受體阻滯劑，如醋丁洛爾、阿替洛爾、倍他洛爾、比索洛爾、美托洛爾、納多洛爾、普萘洛爾、索他洛爾和噻嗎洛爾；正性肌力劑，如長葉毛地黃苷、多巴酚丁胺和米力農；鈣通道阻滯劑，如胺氯地平、苧普地爾（bepridil）、地爾硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和維拉帕米；醛固酮受體拮抗劑；以及醛固酮合酶抑制劑；

5. 過氧化物酶體增殖物-活化劑受體的促效劑，如非諾貝特、吡格列酮、羅格列酮、替格列紫、BMS-298585、L-796449、專利申請WO 2004/103995中具體描述的化合物（即實例1至35的化合物或請求項21中具體列出的化合物），或專利申請WO 03/043985中具體描述的化合物（即實例1至7的化合物或請求項19中具體列出的化合物）並且尤其是(R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-2-甲酸或其鹽；

6. *Expert Opin Investig Drugs* [研究藥物專家意見] **2003**, 12(4): 623-633圖1至圖7中描述的具體抗糖尿病化合物。

7. 結合促腎上腺皮質激素釋放激素受體的化合物，如尿促皮素2。

【0191】此外，本發明提供了與促進體重減輕的藥劑和方法的組合療法，如刺激代謝或降低食欲的藥劑，以及改善的飲食和/或段煉方案以促進體重減輕。

實例

【0192】 以下實例旨在說明本發明，而不應被解釋為對其的限制。溫度以攝氏度給出。如果沒有另外提及，所有蒸發都在減壓下進行，典型地在約15 mm Hg與100 mm Hg (= 20-133毫巴) 之間進行。最終產物、中間物及起始材料的結構由標準分析方法（例如，微量分析及光譜特徵（例如，MS、IR、NMR））證實。所使用的縮寫係本領域常規的縮寫。

【0193】 用於合成本發明化合物的所有起始材料、結構單元、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑和催化劑係可商購獲得的或可藉由熟悉該項技術者已知的有機合成方法製備。此外，本發明的化合物可以藉由熟悉該項技術者已知的有機合成方法生產，如以下實例所示。

【0194】 以下實例和本文其他地方使用的縮寫詞係：

A ₀	低濃度時希爾曲線的平臺值
AC ₅₀	半最大化合物效應時的濃度
A _{inf}	高濃度時希爾曲線的平臺值
ACN	乙腈
BSA	牛血清白蛋白
BOC	三級丁基羧基
br	寬峰
BSA	牛血清白蛋白
cAMP	環腺苷單磷酸
CDI	羰基二咪唑
CO ₂	二氧化碳
d	雙重峰
dd	雙雙重峰
DBU	二氮雜雙環十一碳烯

DCM	二氯甲烷
DIEA/DIPEA	二乙基異丙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMEM	杜爾貝科改良伊格爾培養基
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMI	二甲基咪唑啉酮
DMPU	N,N-二甲基丙脞
DMSO	二甲亞砜
EC	有效濃度
EC ₀	沒有產生回應的化合物的有效濃度
EC ₅₀	產生半最大響應（AC ₅₀ ，以μM計）的化
合物的有效濃度	
EC ₁₀₀	產生最大（100%）響應的化合物的有效
濃度	
EDTA	乙二胺四乙酸
E _{max}	功效：給藥的藥劑可達到的最大回應
ESI	電灑電離
EtOAc	乙酸乙酯
ETOH	乙醇
FA	甲酸
FBS	胎牛血清
G418	遺傳黴素，一種選擇抗生素
GLP1	類升糖素肽1
GLP1R	類升糖素肽1受體

GPCR	G蛋白偶聯受體
h	小時
HATU	(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3- 三唑并[4,5-b]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽)
hGLPIR	人類升糖素肽1受體
HPLC	高壓液相層析法
HRMS	高分辨質譜法
HTRF	均質時間分辨螢光
IBMX	3-異丁基-1-甲基黃嘌呤
KHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鉀
LCMS	液相層析法和質譜法
LDA	二異丙基胺基鋰
LiOH	氫氧化鋰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MS	質譜法
m	多重峰
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
mM	毫莫耳
mmol	毫莫耳
nM	納莫耳
m/z	質荷比

NMR	核磁共振
ND	未確定的
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
Pd(OAc) ₂	乙酸鈣(II)
PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)
二氯甲烷錯合物	
Pd(OAc) ₂	乙酸鈣(II)
ppm	百萬分率
p-TsOH	對甲苯磺酸
PyBOP	苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基鎂六氟磷
酸鹽	
PyBroP	溴代三吡咯啶基鎂六氟磷酸鹽
rac	外消旋的
R _t	保留時間
rt	室溫
s	單峰
SFC	超流體二氧化碳
SM	起始材料 (starting material / starting
materials)	
SEM-Cl	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯
t	三重峰
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

TMS	三甲基矽基
TMSCl	三甲基矽基氯化物
Tol	甲苯
Turbo Grignard	異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液
v/v	體積/體積
μL	微升
μM	微莫耳

通用條件：

NMR

【0195】 除非另外注明，否則使用從商業供應商處收到的試劑和溶劑。質子核磁共振 (¹H NMR) 譜在以下條件記錄：(a) 在布魯克公司 (Bruker) AVANCE 400 MHz或500 MHz NMR光譜儀上，使用ICON-NMR，在TopSpin程式控制下；(b) 在布魯克公司ASCEND 400 MHz NMR光譜儀上，使用Console-Avance III 400，在TopSpin 3.2程式控制下；或 (c) 在布魯克公司ASCEND 400 MHz NMR光譜儀上，使用Console-Avance III HD，在TopSpin 3.2程式控制下。除非另外指明，否則譜在293-298 K下測量，並相對於溶劑共振來參考。光譜以ppm (δ) 給出，並且以赫茲報告耦合常數J。將四甲基矽烷 (TMS) 用作內標。

NMR-01：

【0196】 除非另外注明，否則使用從商業供應商處收到的試劑和溶劑。在布魯克公司ASCEND 400 MHz NMR光譜儀上使用Console-Avance III 400在TopSpin 3.2程式控制下記錄質子核磁共振 (¹H NMR) 譜。除非另外指明，否則譜在293 K-298 K下測量，並相對於溶劑共振來參考。光譜以ppm (δ) 給出，並且以赫茲報告耦合常數J。將四甲基矽烷 (TMS) 用作內標。

NMR-02：

【0197】 除非另外注明，否則使用從商業供應商處收到的試劑和溶劑。在布魯克公司ASCEND 400 MHz NMR光譜儀上使用Console-Avance III HD在TopSpin 3.2程式控制下記錄質子核磁共振（ ^1H NMR）譜。除非另外指明，否則譜在293 K-298 K下測量，並相對於溶劑共振來參考。光譜以ppm (δ) 給出，並且以赫茲報告耦合常數J。將四甲基矽烷（TMS）用作內標。

LCMS儀器

【0198】 使用配備Agilent 6110質譜儀的Agilent 1100 HPLC系統獲取質譜。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 係指化學種類的質子化分子離子。柱溫為50°C。流速為1.0 mL/min。

LCMS方法1（酸性）：

【0199】 儀器：Waters Acquity UPLC，光電二極體陣列檢測器；柱：AcQuity UPLC BEH C_{18} 1.7 μm ，21 $\times$ 30 mm；2 min執行時間，2%溶劑B從0到0.1 min，2%→98%溶劑B: 溶劑A從0.1到1.8 min，98%溶劑B持續0.2 min。溶劑：溶劑A = 在水中的0.1%甲酸（v/v），溶劑B = 在乙腈中的0.1%甲酸（v/v）。注射體積2-5 μL ；UV檢測陣列210-400，質量檢測120-1250（電灑電離）；柱，在50°C下；流速1.0 mL/min。

LCMS方法2（鹼性）：

【0200】 儀器：Waters Acquity UPLC，光電二極體陣列檢測器；柱：AcQuity UPLC BEH C_{18} 1.7 μm ，21 $\times$ 50 mm；2 min執行時間，2%溶劑B從0到0.1 min，2%→98%溶劑B: 溶劑A從0.1到1.8 min，98%溶劑B持續0.2 min。溶劑：溶劑A = 在水中的5 mM氫氧化銨，溶劑B = 在乙腈中的5 mM氫氧化銨。注射體積2-5 μL ；UV檢測陣列210-400，質量檢測120-1250（電灑電離）；柱，在50°C下；流速1.0 mL/min。

LCMS方法3（產物分析-酸性）：

【0201】 儀器：Waters Acquity UPLC，光電二極體陣列檢測器；柱AcQuity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm，21 × 30 mm；5.2 min執行時間，2% → 98%溶劑B:溶劑A從0到5.15 min，98%溶劑B從5.15到5.20 min。溶劑：溶劑A = 在水中的0.1%甲酸（v/v），溶劑B = 在乙腈中的0.1%甲酸（v/v）。注射體積2-5 uL；UV檢測陣列210-400，質量檢測120-1600；柱，在50°C下，流速1.0 mL/min。

LCMS方法4（產物分析-鹼性）：

【0202】 儀器：Waters Acquity UPLC，光電二極體陣列檢測器；柱AcQuity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm，21 × 30 mm；5.2 min執行時間，2% → 98%溶劑B:溶劑A從0到5.15 min，98%溶劑B從5.15到5.20 min。溶劑：溶劑A = 在水中的5 mM氫氧化銨，溶劑B = 在乙腈中的5 mM氫氧化銨。注射體積2-5 uL；UV檢測陣列210-400，質量檢測120-1600；柱，在50°C下，流速1.0 mL/min。

HRMS方法5：

【0203】 儀器：Agilent 1200 LC/G1956A，二極體陣列檢測器；柱：Chromolith Flash C₁₈，1.6微米，2 × 25 mm；1.5分鐘執行時間，5% → 95%溶劑B:溶劑A從0 → 1.2分鐘並且然後95%溶劑B從1.21 → 1.5分鐘。溶劑：溶劑A = 在水中0.0375% TFA（v/v），溶劑B = 在乙腈中0.01875% TFA（v/v）。注射體積2-5 uL；UV檢測220和254 nM，質量檢測100-1000（電灑電離）；柱，在50°C下；流速1.5 mL/min。

手性製備型HPLC方法：

儀器：Shimadzu LC-20AP和UV檢測器。

柱：CHIRALPAK IG，（250 × 21.0）mm，5微米，

柱流速：16.0 mL/min。

流動相：(A) 在甲醇中的0.1% DEA。

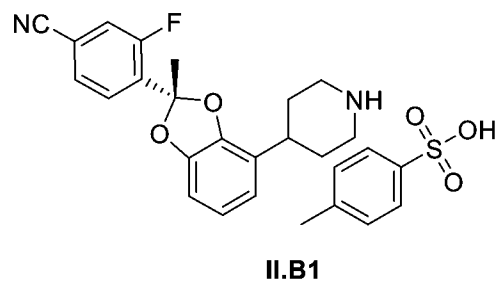
在λ_{max}為276.0 nm處記錄UV譜。

【0204】 等度比為：

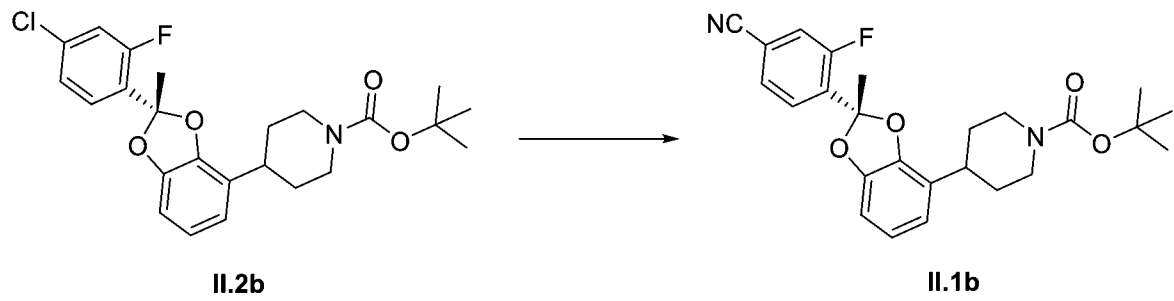
時間 (min)	%A
0.01	100
18.00	100

實例1：中間體的合成

【0205】 實例1-1：(S)-3-氟-4-(2-甲基-4-(哌啶-4-基)苯并[d][1,3]二氧戊環-2-基)苯甲腈4-甲基苯磺酸鹽 (II.B1) 的合成。



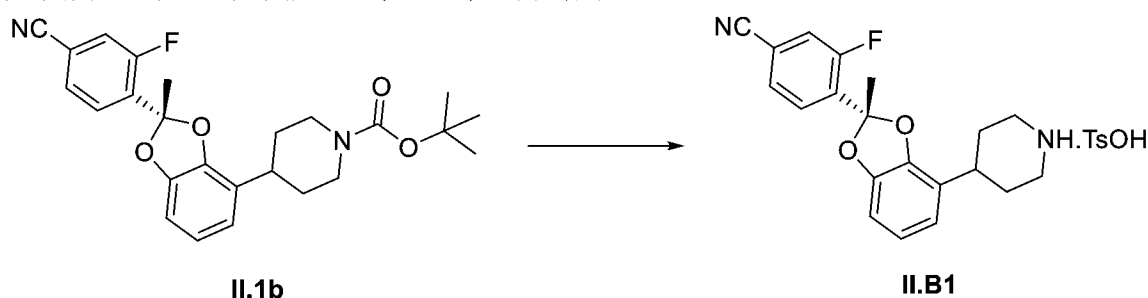
【0206】 步驟 1：(S)-4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (II.1b) 的合成。



【0207】 將中間體II.2b (0.500 g, 1.12 mmol)、氰化鋅 (144 mg, 77.9 μ L, 1.23 mmol)、和(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈹(II) (48.9 mg, 55.8 μ mol) 在氮氣下溶解於乾燥的N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中。添加水 (0.1 mL)，並藉由鼓泡氮氣使混合物脫氣。將反應在微波中加熱至150°C持續25分鐘。藉由LCMS分析，發現接近完全轉化為希望的物質。將小瓶打開並倒入1 N氫氧化鈉 (30 mL) 和乙酸乙酯 (75 mL) 的混合物。將混合物強烈攪拌10 min，並然後將各相分離。將有機相用硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸

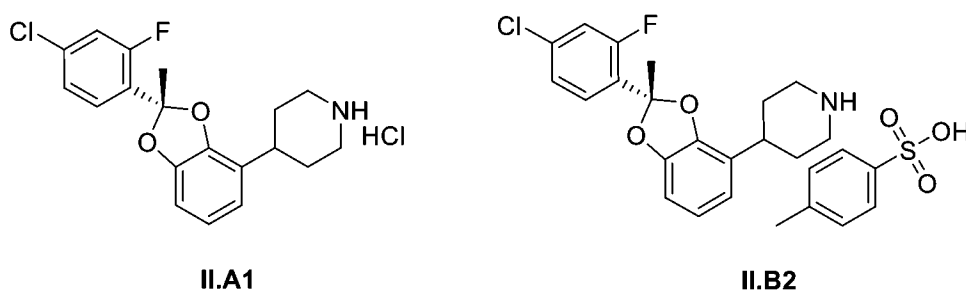
發至乾。使用ISCO（在庚烷中5%-60%乙酸乙酯梯度）進行純化，給出呈白色固體的所希望的**II.1b**（445 mg，1.02 mmol，91%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 - 1.20 (m, 1 H) 1.30 - 1.38 (m, 9 H) 1.45 - 1.73 (m, 5 H) 1.89 - 1.95 (m, 3 H) 2.60 - 2.72 (m, 3 H) 4.03 - 4.15 (m, 2 H) 6.49 - 6.60 (m, 2 H) 6.60 - 6.69 (m, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 2 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H)。

【0208】 步驟 2：(S)-3-氟-4-(2-甲基-4-(哌啶-4-基)苯并[d][1,3]二氧戊環-2-基)苯甲腈 4-甲基苯磺酸鹽 (**II.B1**) 的合成。



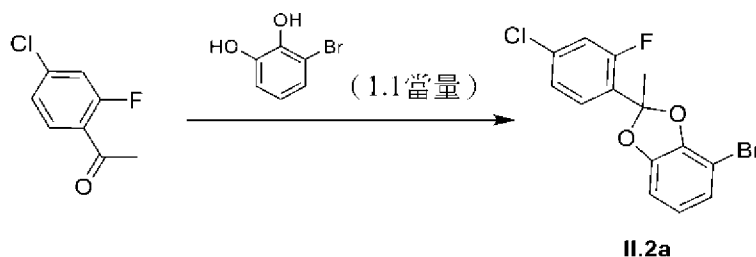
【0209】 在 25°C 下向 **II.1b**（445 mg，1.02 mmol）在 EtOAc（7 mL）中的溶液中添加 Ts-OH.H₂O（231.6 mg，1.218 mmol）。將混合物加熱至 45°C 持續 16 h，此時 LCMS 分析示出起始材料完全消耗並形成所希望的產物。將粗產物在減壓下蒸發至乾以獲得呈白色固體的 **II.B1** 的甲苯磺酸鹽（518 mg，1.02 mmol，100%產率）。LCMS 方法 1（酸性）：R_t = 0.75 min，MS (ESI+) m/z 339.1 (M+1)⁺。

【0210】 實例1-2：(S)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶鹽酸鹽 (**II.A1**) 和(S)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶4-甲基苯磺酸鹽 (**II.B2**) 的合成。



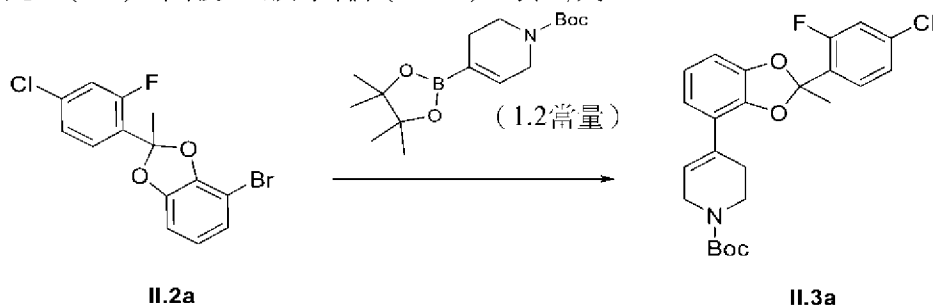
【0211】 步驟1：4-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環 (**II.2a**)

的合成。



【0212】 在25°C下向1-(4-氯-2-氟苯基)乙-1-酮 (150 g, 793.61 mmol) 在甲苯 (1500 mL) 中的溶液中添加3-溴苯-1,2-二酚 (123.27 g, 714.25 mmol) 和p-TsOH (27.33 g, 158.72 mmol)。將混合物在140°C下攪拌48 h。TLC (石油醚：乙酸乙酯 = 30 : 1) 示出1-(4-氯-2-氟苯基)乙-1-酮完全消耗並且檢測到新的斑點 (R_f = 0.4)。將混合物濃縮以給出粗產物。將粗產物藉由矽膠柱層析法 (SiO₂, 石油醚) 純化以得到呈黑色油狀物的**II.2a** (175 g, 粗品)。將其不經進一步純化而用於下一步驟。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.04 (s, 3 H), 7.47 (t, *J* = 8.38 Hz, 1 H), 7.05-7.09 (m, 2 H), 6.88 (dd, *J* = 7.88, 1.13 Hz, 1 H), 6.57-6.71 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H)。

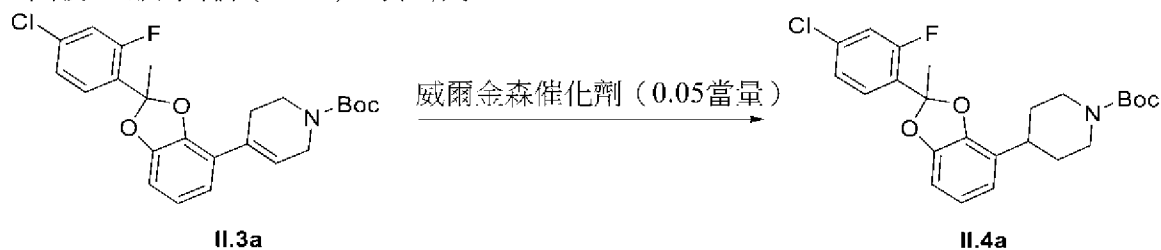
【0213】 步驟2：4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯 (**II.3a**) 的合成。



【0214】 在25°C下向**II.2a** (150 g, 436.58 mmol) 在二噁啉 (1500 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯 (162.00 g, 523.90 mmol)、Na₂CO₃ (254.50 g, 2401.19 mmol)

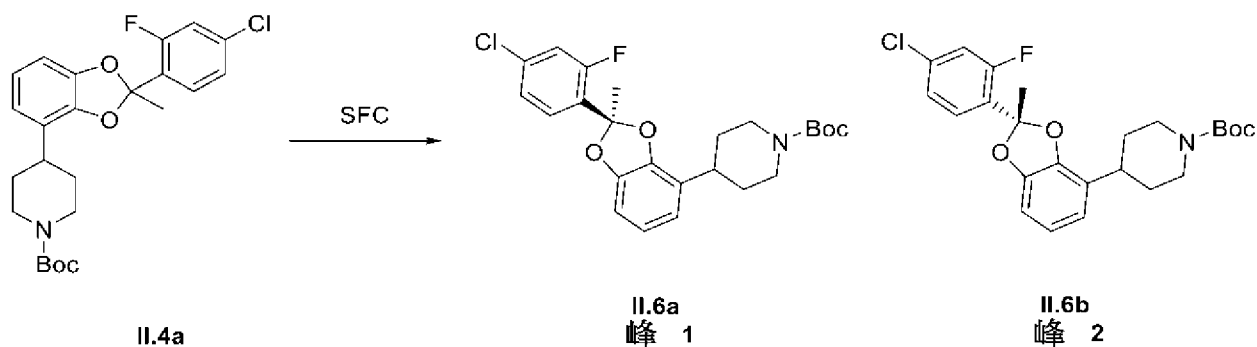
和Pd(dppf)Cl₂ (31.99 g, 43.66 mmol)。將混合物在90°C下攪拌16 h。將反應混合物過濾並濃縮以給出粗產物。將粗產物藉由矽膠柱層析法 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 10 : 1) 純化以得到呈黃色油狀物的**II.3a** (50 g, 112.11 mmol, 96%純度, 44%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.85 - 6.73 (m, 3H), 6.37 (br s, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 2H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 2.56 (br d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)。

【0215】 步驟 3 : 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (**II.4a**) 的合成。



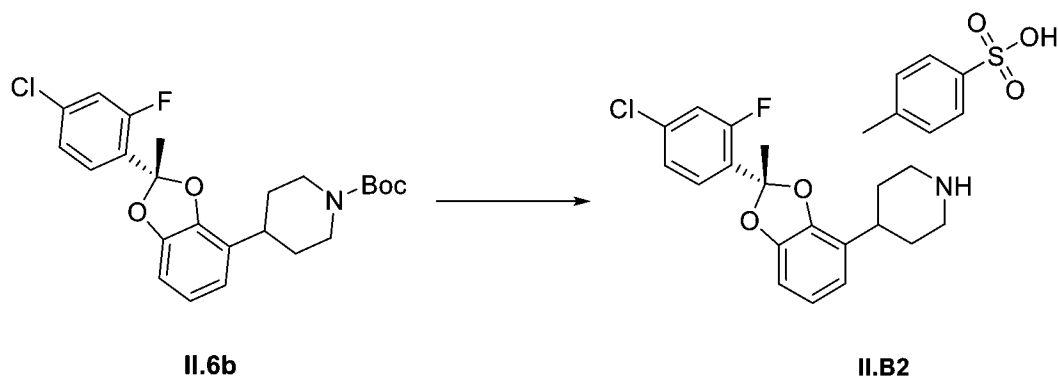
【0216】 在 25°C 下向 **II.3a** (50 g, 112.13 mmol) 在 MeOH (200 mL) 中的溶液中添加((C₆H₅)₃P)₃RhCl (5.19 g, 5.61 mmol)。將混合物在 50°C 下在 H₂ 下攪拌 16 h。將反應混合物過濾並濃縮以給出粗產物。將粗產物藉由矽膠柱層析法 (SiO₂, PE : EA = 10 : 1) 純化以得到呈黃色油狀物的 **II.4a** (37.5 g, 83.71 mmol, 98%純度, 75%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 0.9, 7.8 Hz, 1H), 4.25 (br s, 2H), 2.83 (tt, J = 3.7, 11.9 Hz, 3H), 2.06 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.86 - 1.64 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

【0217】 步驟 4 : **II.6a** 和 **II.6b** 的 SFC 分離。



【0218】將 **II.4a** (170 g, 379.52 mmol, 96%純度) 藉由 SFC (CAS-WH-ANA-SFC-A (Agilent-1260)), 柱: Chiralpak AD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 流動相: 相 A 為 CO₂, 並且相 B 為 IPA (0.05% DEA); 梯度洗脫: 在 A 中的 B 從 5%至 40%; 流速: 3 mL/min; 檢測器: DAD; 柱溫: 35°C; 背壓: 100 巴) 純化以得到 **II.6a** (77 g, 171.90 mmol, 100% e.e.) 和 **II.6b** (75 g, 167.44 mmol, 100% e.e.)。SFC: Rt = 0.884 min, **II.6a** 峰 1。SFC: Rt = 1.118 min, **II.6b** 峰 2。

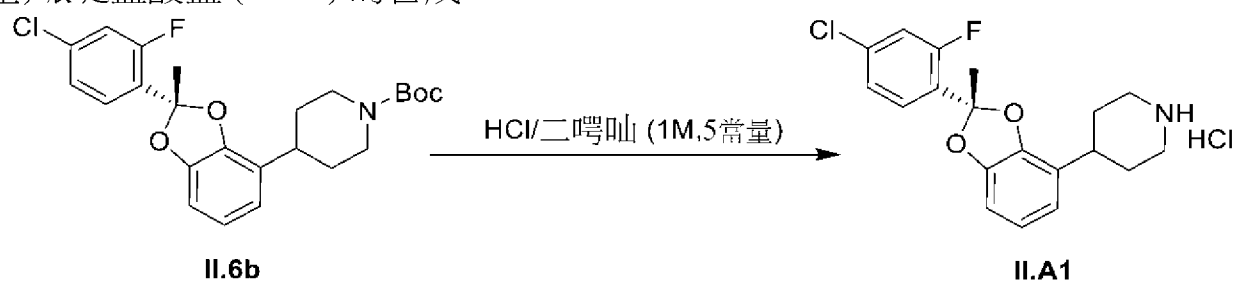
【0219】步驟 5a: (S)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶 4-甲基苯磺酸鹽 (**II.B2**) 的合成。



【0220】向化合物 **II.6b** (19.4 g, 43.3 mmol) 在 EtOAc (200 mL) 中的溶液中添加 TsOH·H₂O (9.88 g, 51.9 mmol, 1.20 當量)。添加後, 將淡黃色懸浮液在 45°C 下攪拌 12 h。將反應混合物倒入石油醚 (400 mL) 中、過濾、收集並乾燥。獲得呈白色固體的 **II.B2** (20.0 g, 36.9 mmol, 85.2%產率, 96.0%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ) 8.58 (br d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 8.31 (br d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.56 - 7.65 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.38, 1.75 Hz, 1H), 7.12

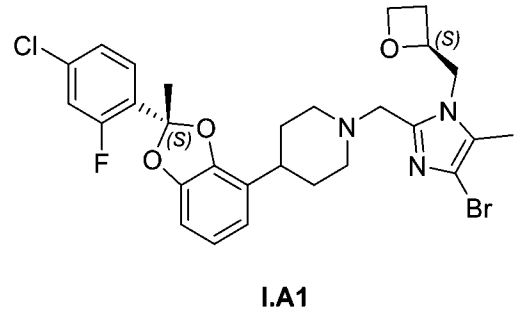
(d, $J = 7.88$ Hz, 2H), 6.82 - 6.87 (m, 2H), 6.68 - 6.74 (m, 1H), 3.37 (br d, $J = 12.51$ Hz, 2H), 2.94 - 3.07 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 4H)。

【0221】 步驟 5b：(S)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶鹽酸鹽 (II.A1) 的合成。

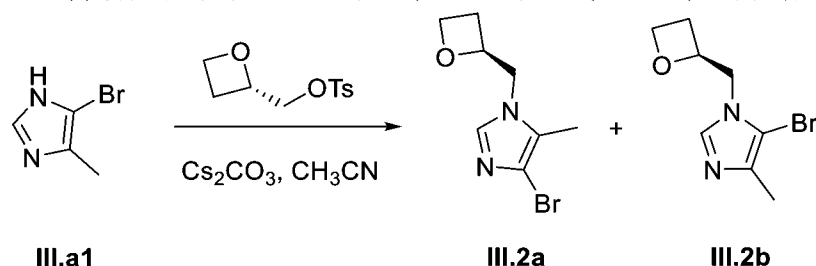


【0222】 在 25°C 下向 **II.6b** (67 g, 149.58 mmol) 在二噁呋 (670 mL) 中的溶液中添加 HCl (670 mL, 在二噁呋中 1 M)。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將混合物濃縮以給出粗產物。將粗產物用 MTBE : MeOH = 10 : 1 (700 mL) 研磨以得到呈白色固體的 **II.A1** (71 g, 204.13 mmol, 98% 純度, 99.27% e.e. 定量)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.98 - 9.43 (m, 2H), 7.57 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.87 - 6.65 (m, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.64 (br d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.12 - 2.90 (m, 3H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 5H), 1.20 (s, 1H)。

【0223】 實例1-3：1-((4-溴-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶 (I.A1) 的合成。

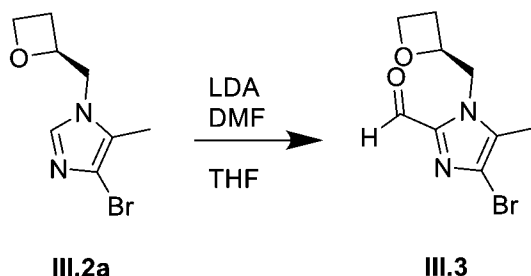


【0224】 步驟1：(S)-4-溴-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑 (2a) 和 (S)-5-溴-4-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑 (**III.2b**) 的合成。



【0225】 在室溫下向4-溴-5-甲基-1H-咪唑 (**III.a1**) (2.000 g, 12.4 mmol) 在乙腈 (50 mL) 中的溶液中添加(S)-氧雜環丁烷-2-基甲基4-甲基苯磺酸酯 (3.33 g, 13.0 mmol) 和碳酸鉀 (10.1 g, 31.1 mmol)。使用findenser將混合物在80°C下攪拌16小時，並然後冷卻至室溫。添加水，並將混合物用乙酸乙酯萃取兩次，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物經由層析法 (0-100% EtOAc/庚烷, 0-5% MeOH/EtOAc) 純化以分離異構物，以提供(S)-4-溴-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑 (**III.2a**) (1.2 g, 42%) (LCMS方法2 (鹼性) : Rt = 0.67 min, MS (ESI+) m/z 233.0 [M+1]⁺)，以及(S)-5-溴-4-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑 (**III.2b**) (0.35 g, 12%) (LCMS方法2 (鹼性) : Rt = 0.68 min, MS (ESI+) m/z 231.3 (M+1)⁺)。

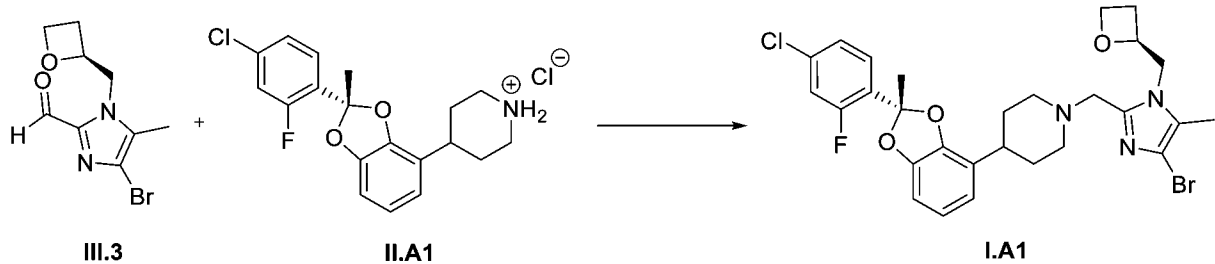
【0226】 步驟2：(S)-4-溴-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛 (**III.3**) 的合成



【0227】 在-78°C 下向(S)-4-溴-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑 (**III.2a**) (580 mg, 2.51 mmol) 在 THF (12 mL) 中的溶液中緩慢添加在 THF/庚烷/乙苯 (2.51 mL, 2 M, 5.02 mmol) 中的 LDA。將反應在-78°C 下攪拌 40 min，

然後添加 N, N-二甲基甲醯胺 (972 μ L, 12.5 mmol)。將反應從-78°C 至室溫攪拌 2 h。將反應用 NH₄Cl 的飽和水溶液淬滅，並用乙醚萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以提供呈淡棕色固體的(S)-4-溴-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛 (III.3) (588.9 mg, 90.6%產率)。將粗品不經進一步純化而用於下一步驟。LCMS 方法 2 (鹼性) : Rt = 1.02 min, MS (ESI+) m/z 259.1 (M+H)⁺。

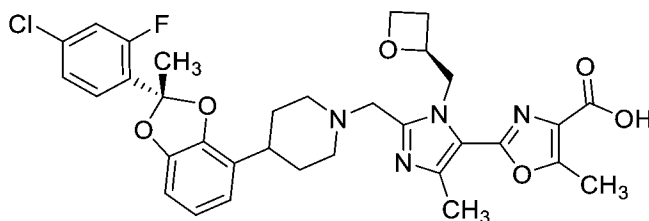
【0228】 步驟3: 1-((4-溴-5-甲基-1-((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶 (I.A1) 的合成。



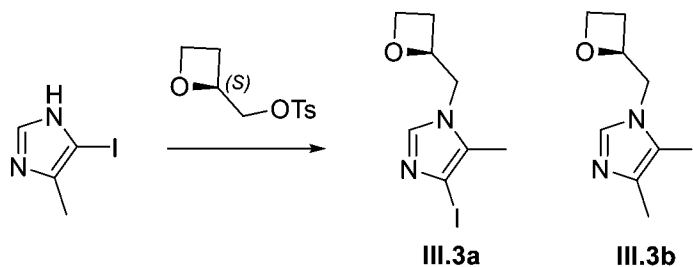
【0229】 向(S)-4-溴-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛 (1.6 g, 6.18 mmol) (III.3) 在DCM (40 mL) 中的溶液中添加(S)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-鎢氯化物 (II.A1) (1.9 g, 4.94 mmol) 和 TEA (1.72 mL, 12.4 mmol)。將反應在室溫下攪拌15-25 min，然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.36 g, 6.43 mmol)。將反應在室溫下再攪拌2 h。將反應混合物冷卻至0°C並用NaHCO₃的飽和水溶液淬滅。將反應混合物用DCM萃取兩次。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以給出灰白色泡沫固體。將此粗品藉由正相層析法 (0-100% EtOAc/庚烷) 進一步純化以提供呈白色泡沫固體的1-((4-溴-5-甲基-1-((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶 (I.A1) (1.7 g, 58.2%產率)。LCMS 方法4: (產物分析-鹼性) : Rt = 3.42 min, MS (ESI+) m/z 592.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR

(400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.07 (qd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 4.29 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.07 - 2.84 (m, 2H), 2.76 (dtd, J = 11.4, 8.0, 5.9 Hz, 2H), 2.46 (ddt, J = 11.3, 9.3, 7.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (br,s, 2H), 2.08 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.84 (d, J = 23.4 Hz, 4H)。

【0230】 實例2：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基嘧啶-4-甲酸 (C-1) 的合成。



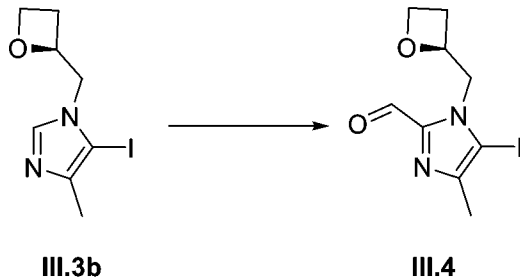
【0231】 步驟1：(S)-4-碘-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑 (III.3a) 和(S)-5-碘-4-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑 (III.3b) 的合成。



【0232】 向(S)-氧雜環丁烷-2-基甲基 4-甲基苯磺酸酯 (2.17 g, 8.96 mmol) 和 5-碘-4-甲基-1H-咪唑 (CAS 號 15813-07-72, 2.049 g, 9.85 mmol) 在 ACN (50 mL) 中的溶液中添加 Cs₂CO₃ (2.92 g, 8.96 mmol)。將反應混合物加熱至回流 16 h。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮，將殘餘物藉由 FCC (MeOH/乙酸乙酯 = 0 至 20%) 純化以分離位置異構物並提供中間體 III.3a 和 III.3b。(S)-4-碘-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑 (III.3a)：¹H NMR (400 MHz,

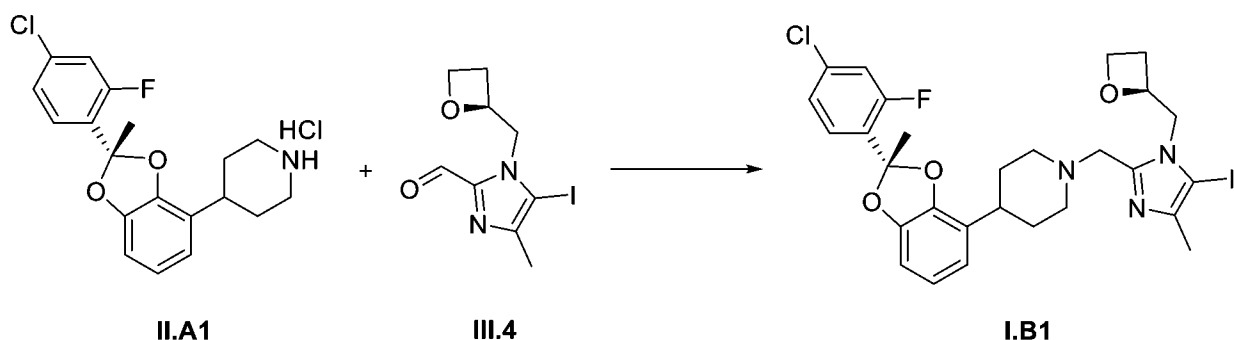
CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.32 (td, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 2.68 (dtd, J = 6.0, 8.0, 11.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。*(S)*-5-碘-4-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1*H*-咪唑 (**III.3b**) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.37 (td, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 2.69 (dtd, J = 6.0, 8.0, 11.6 Hz, 1H), 2.35 (tdd, J = 7.2, 9.2, 11.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

【0233】 步驟2：*(S)*-5-碘-4-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛 (**III.4**) 的合成。



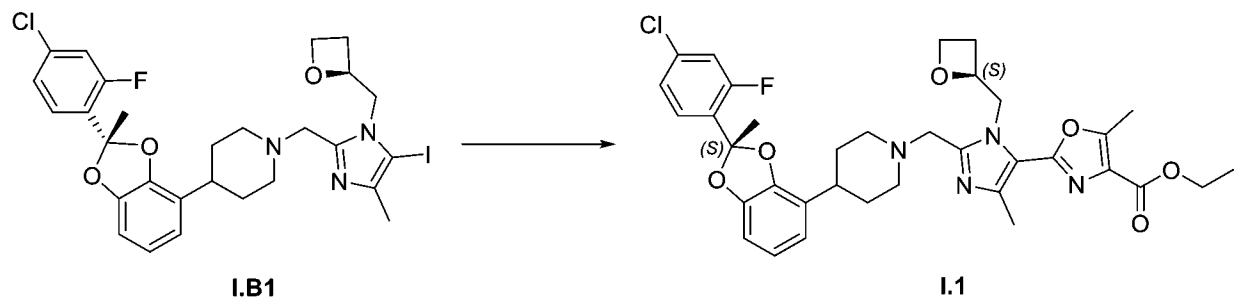
【0234】 在-78°C下，向**III.3b** (0.222 g, 0.8 mmol) 在THF (4 mL) 中的溶液中緩慢添加LDA (1.600 mL, 1.600 mmol)。將反應在-78°C下攪拌30 min，然後添加DMF (0.310 mL, 4.00 mmol)。將反應從-78°C至室溫攪拌2 h。其後，將反應用飽和的NH₄Cl水溶液淬滅，並用醚萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌並且經Na₂SO₄乾燥。過濾和濃縮後，將**III.4**的殘餘物不經純化而用於下一步驟。LCMS方法2 (鹼性) : Rt = 0.69 min, MS (ESI+) m/z = 306.9 (M+1)⁺。

【0235】 步驟3：4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)-1-((5-碘-4-甲基-1-((*S*)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲基)哌啶 (**I.B1**) 的合成。



【0236】 向**III.4** (245 mg, 0.800 mmol)和中間體**II.A1** (215 mg, 0.560 mmol) 在DCM (5 mL) 中的溶液中添加吡啶 (64.7 μ l, 0.800 mmol)。將反應在室溫下攪拌15 min, 然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (170 mg, 0.800 mmol)。將反應在室溫下攪拌1.5 h, 之後冷卻至0°C, 並用飽和的NaHCO₃水溶液淬滅並用DCM萃取兩次。將合併的有機層濃縮, 將殘餘物藉由FCC (EA/Hep = 0至100%) 純化以提供**I.B1**。LCMS方法1 (酸性): Rt = 1.23 min, MS (ESI+) m/z 638.2 (M+H)⁺。

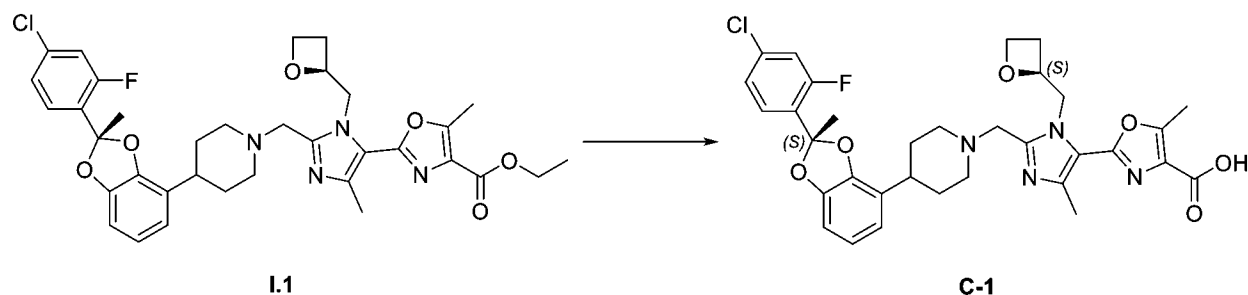
【0237】 步驟4: 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸乙酯 (**I.1**) 的合成。



【0238】 在氮氣氣氛下向**I.B1** (2.3 g, 3.61 mmol) 和5-甲基噁唑-4-甲酸乙酯 (1.12 g, 7.21 mmol) 在甲苯 (16 mL) 中的溶液中添加Xphos Pd G2 (283.7 mg, 360.5 μ mol) 和Cs₂CO₃ (2.35 g, 7.21 mmol)。將反應加熱至120°C持續16 h, 此時LCMS分析示出存在所希望的產物。將反應混合物用飽和的NaHCO₃水溶液淬滅, 並用EtOAc萃取三次。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥。過濾和濃縮後,

將殘餘物藉由FCC (DCM/MeOH = 0至10%) 純化以提供**I.1**(1.6 g, 2.4 mmol, 66.7%產率)。LCMS方法2 (鹼性) : Rt = 1.41 min, MS (ESI+) m/z 665.5 (M+H)⁺。

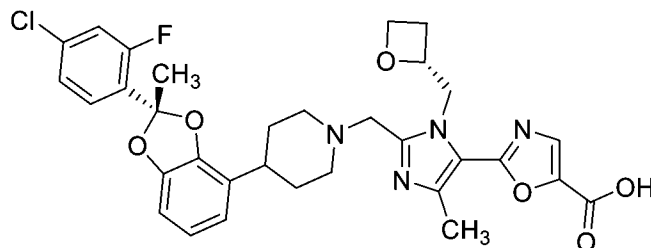
【0239】 步驟5：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基嘔唑-4-甲酸 (**C-1**) 的合成。



【0240】 向**I.1** (1.6 g, 2.405 mmol) 在THF-MeOH (7 mL/4 mL) 的混合溶劑中的溶液中添加在H₂O中的LiOH 1 M (9.622 mL, 9.622 mmol)。將反應混合物攪拌過夜，此時LCMS分析示出起始酯完全消耗且形成所希望的產物。然後將反應用1 M檸檬酸酸化至pH = 4，並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌並經Na₂SO₄乾燥。過濾和濃縮後，將殘餘物藉由RP ISCO (2 × 150 g C18 柱，在水中的10%-70%ACN，作為改性劑的0.1%濃NH₄OH) 純化以在凍乾後提供呈白色固體的化合物**C-1** (155.0 mg, 0.24 mmol, 10%產率)。

【0241】 **C-1** : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.59 (m, 3H), 4.93 - 4.80 (m, 2H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.23 (dt, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.62-2.48 (m, 5H), 2.32-2.21 (m, 4H), 2.16 - 1.99 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 27.9 Hz, 4H)。LCMS方法2 (鹼性) : Rt = 0.79 min, MS (ESI+) m/z 637.5 (M+H)⁺。HRMS針對C₃₃H₃₅ClFN₄O₆ (M+H)⁺計算值係637.2229，實測值係637.2401。

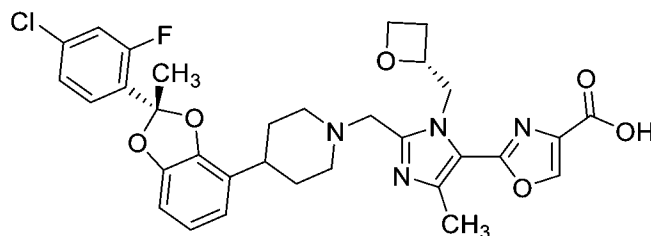
【0242】 **實例2-1**：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基) 嘧唑-5-甲酸 (**C-2**) 的合成。



【0243】 化合物**C-2**使用與實例2中所述相同的程序但在步驟1中使用(R)-氧雜環丁烷-2-基甲基4-甲基苯磺酸酯、並且在步驟4中使用嘧唑-5-甲酸乙酯來合成。

【0244】 **C-2**：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.76 - 6.60 (m, 3H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 2H), 4.60 (td, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)。HRMS針對 $C_{32}H_{33}ClFN_4O_6$ ($M+H$)⁺計算值係623.2073，實測值係623.2139。

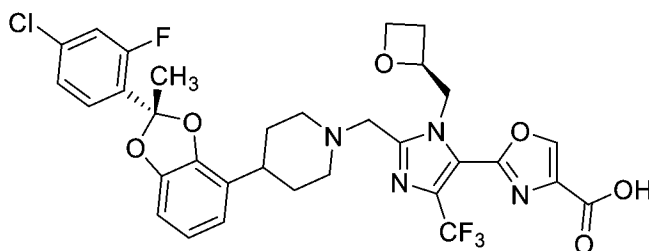
【0245】 **實例2-2**：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基) 嘧唑-4-甲酸 (**C-3**) 的合成。



【0246】 化合物**C-3**使用與實例2中所述相同的程序但在步驟1中使用(R)-氧雜環丁烷-2-基甲基4-甲基苯磺酸酯、並且在步驟4中使用噁唑-4-甲酸乙酯來合成。

【0247】 **C-3** : ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 10.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 2H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 14.9$ Hz, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 7H) 。 HRMS 針對 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 計算值係623.2073，實測值係623.2103。

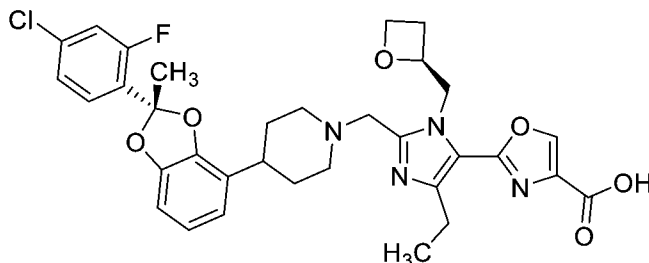
【0248】 實例2-3：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸 (**C-4**) 的合成。



【0249】 化合物**C-4**使用與實例2中所述相同的程序但在步驟1中使用5-碘-4-(三氟甲基)-1H-咪唑、並且在步驟4中使用噁唑-4-甲酸乙酯來合成。

【0250】 **C-4** : ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.90 - 2.13 (m, 7 H) 2.31 - 2.57 (m, 1 H) 2.62 - 3.04 (m, 4 H) 3.32 - 3.46 (m, 2 H) 4.02 - 4.33 (m, 2 H) 4.34 - 4.49 (m, 1 H) 4.53 - 4.68 (m, 1 H) 4.88 - 4.98 (m, 1 H) 5.02 - 5.30 (m, 2 H) 6.66 - 6.76 (m, 2 H) 6.76 - 6.84 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 8.10 - 8.79 (m, 1 H) 。 HRMS 針對 $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 計算值係677.1790，實測值係677.1899。

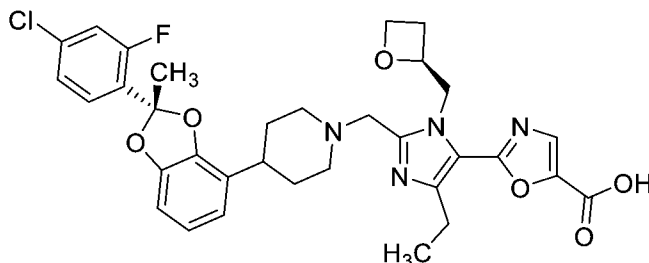
【0251】 實例2-4：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基) 嘧啶-4-甲酸 (C-5) 的合成。



【0252】 化合物C-5使用與實例2中所述相同的程序但在步驟1中使用4-乙基-5-碘-1H-咪唑、並且在步驟4中使用嘧啶-4-甲酸乙酯來合成。

【0253】 C-5：¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.27 (t, *J* = 7.52 Hz, 3 H) 1.91 - 2.14 (m, 8 H) 2.41 - 2.51 (m, 1 H) 2.73 - 2.81 (m, 1 H) 2.87 - 2.96 (m, 5 H) 3.44 - 3.52 (m, 2 H) 4.28 - 4.33 (m, 2 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 4.64 - 4.70 (m, 1 H) 4.99 - 5.08 (m, 2 H) 5.17 - 5.24 (m, 1 H) 6.72 - 6.82 (m, 3 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 1 H) 8.27 - 8.34 (m, 1 H)。HRMS針對C₃₃H₃₅ClFN₄O₆ (M+H)⁺ 計算值係637.2229，實測值係637.2405。

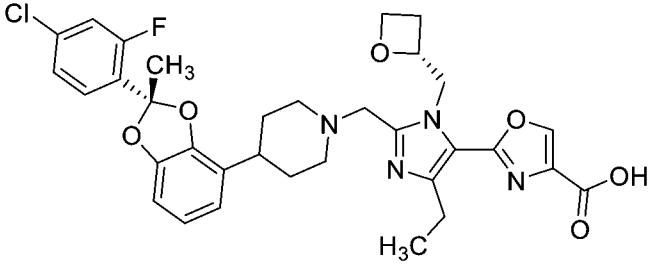
【0254】 實例2-5：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基) 嘧啶-5-甲酸 (C-6) 的合成。



【0255】 化合物C-6使用與實例2中所述相同的程序但在步驟1中使用4-乙基-5-碘-1H-咪唑、並且在步驟4中使用嘧啶-5-甲酸乙酯來合成。

【0256】 **C-6** : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 - 1.23 (m, 3 H) 1.65 - 1.82 (m, 4 H) 2.02 (s, 3 H) 2.07 - 2.40 (m, 4 H) 2.62 - 2.68 (m, 2 H) 2.79 - 2.90 (m, 3 H) 2.96 - 3.02 (m, 1 H) 3.59 (br d, $J=13.45$ Hz, 1 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 4.53 - 4.78 (m, 1 H) 4.79 - 5.06 (m, 2 H) 6.73 - 6.81 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.51 - 7.61 (m, 2 H) 。 HRMS針對 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 計算值係637.2229 , 實測值係637.2264 。

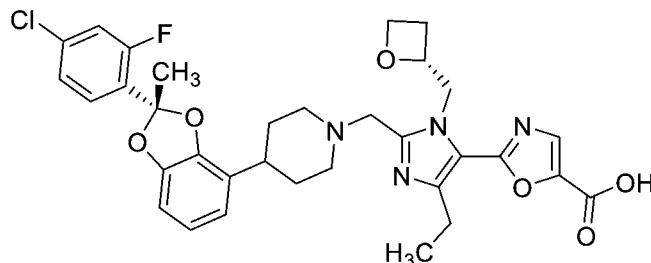
【0257】 **實例2-6** : 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基) 嘧啶-4-甲酸 (**C-7**) 的合成。



【0258】 化合物**C-7**使用與實例2中所述相同的程序但在步驟1中使用4-乙基-5-碘-1H-咪唑和(R)-氧雜環丁烷-2-基甲基4-甲基苯磺酸酯、並且在步驟4中使用嘧啶-4-甲酸乙酯來合成。

【0259】 **C-7** : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 - 1.22 (m, 3 H) 1.68 - 1.82 (m, 4 H) 1.98 - 2.04 (m, 3 H) 2.06 - 2.25 (m, 2 H) 2.25 - 2.37 (m, 1 H) 2.57 - 2.68 (m, 2 H) 2.72 - 2.82 (m, 2 H) 2.82 - 2.91 (m, 1 H) 2.93 - 3.02 (m, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.72 - 3.87 (m, 1 H) 4.23 - 4.33 (m, 1 H) 4.34 - 4.44 (m, 1 H) 4.63 - 4.76 (m, 1 H) 4.86 - 5.03 (m, 2 H) 6.70 - 6.82 (m, 3 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.51 - 7.61 (m, 2 H) 8.74 - 8.79 (m, 1 H) 。 HRMS針對 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 計算值係637.2229 , 實測值係637.2377 。

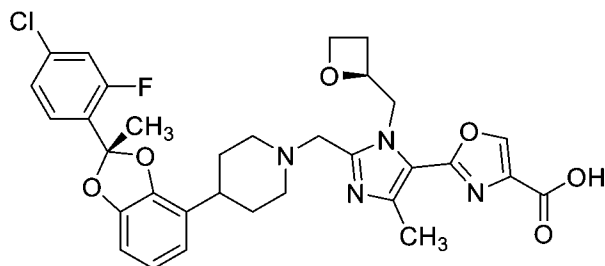
【0260】 實例2-7：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基) 嘧唑-5-甲酸 (C-8) 的合成。



【0261】 化合物C-8使用與實例2中所述相同的程序但在步驟1中使用4-乙基-5-碘-1H-咪唑和(R)-氧雜環丁烷-2-基甲基4-甲基苯磺酸酯、並且在步驟4中使用嘧唑-5-甲酸乙酯來合成。

【0262】 C-8：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.11 - 1.21 (m, 3 H) 1.69 - 1.80 (m, 4 H) 2.02 (s, 3 H) 2.08 - 2.28 (m, 2 H) 2.29 - 2.37 (m, 1 H) 2.59 - 2.68 (m, 2 H) 2.70 (br s, 3 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 3.59 - 3.65 (m, 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 4.56 - 4.75 (m, 1 H) 4.75 - 5.06 (m, 2 H) 6.72 - 6.82 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.76 - 8.03 (m, 1 H)。HRMS針對C₃₃H₃₅ClFN₄O₆ (M+H)⁺計算值係637.2229，實測值係637.2351。

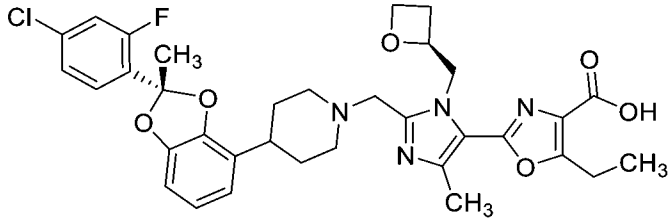
【0263】 實例2-8：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基) 嘧唑-4-甲酸 (C-9) 的合成。



【0264】 化合物C-9使用與實例2中所述相同的程序但在步驟4中使用嘧唑-4-甲酸乙酯來合成。

【0265】 **C-9** : ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 11.2 Hz, 2 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 2H), 5.22 - 5.20 (m, 1H), 5.06 - 5.04 (m, 2H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 4.5 - 4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.51 - 2.47 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 - 1.99 (m, 4H) 。 LCMS方法1 (酸性) : R_t = 1.57 min , MS (ESI+) m/z 623.2 (M+H) $^+$ 。

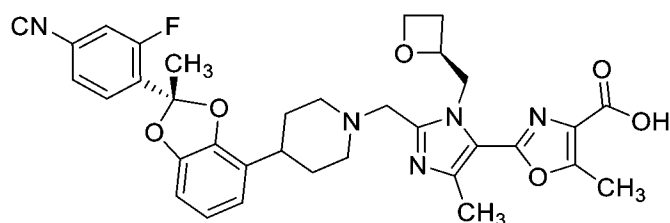
【0266】 **實例2-9** : 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-乙基嘧啶-4-甲酸 (**C-10**) 的合成。



【0267】 化合物**C-10**使用與實例2中所述相同的程序但在步驟4中使用5-乙基嘧啶-4-甲酸乙酯來合成。

【0268】 **C-10** : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 3H), 4.86 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 2H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 4.34 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.99 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.3, 11.7 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 4H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.77 - 1.53 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H) 。 HRMS針對 $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ (M+H) $^+$ 計算值係651.2386 , 實測值係651.2513 。

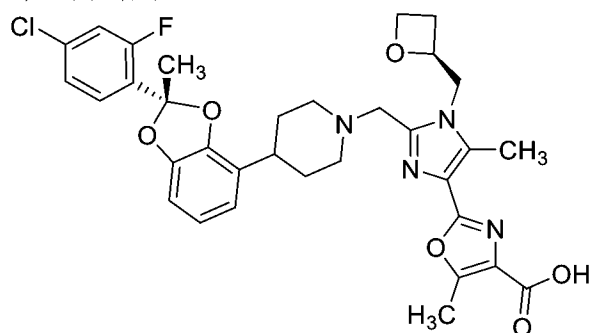
【0269】 **實例2-10** : 2-(2-((4-((S)-2-(4-氯基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基嘧啶-4-甲酸 (**C-11**) 的合成。



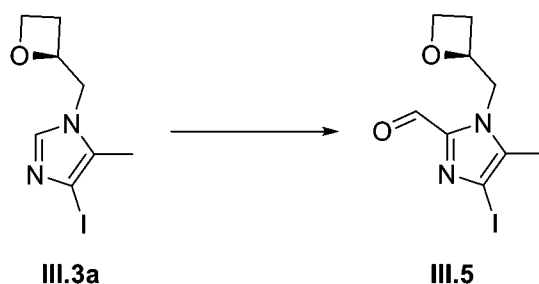
【0270】 化合物**C-11**使用與實例2中所述相同的程序但在步驟3中使用中間體**II.B1**代替**II.A1**來合成。

【0271】 **C-11**：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.82 - 6.62 (m, 3H), 4.94 - 4.78 (m, 2H), 4.71 - 4.53 (m, 1H), 4.34 (dt, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.24 (dt, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 5H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 2.17 - 1.91 (m, 5H), 1.76 - 1.55 (m, 4H)。HRMS針對 $C_{34}H_{35}FN_5O_6$ ($M+H$)⁺計算值係628.2571，實測值係628.2587。

【0272】 實例3：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基嘔唑-4-甲酸 (**C-12**) 的合成。

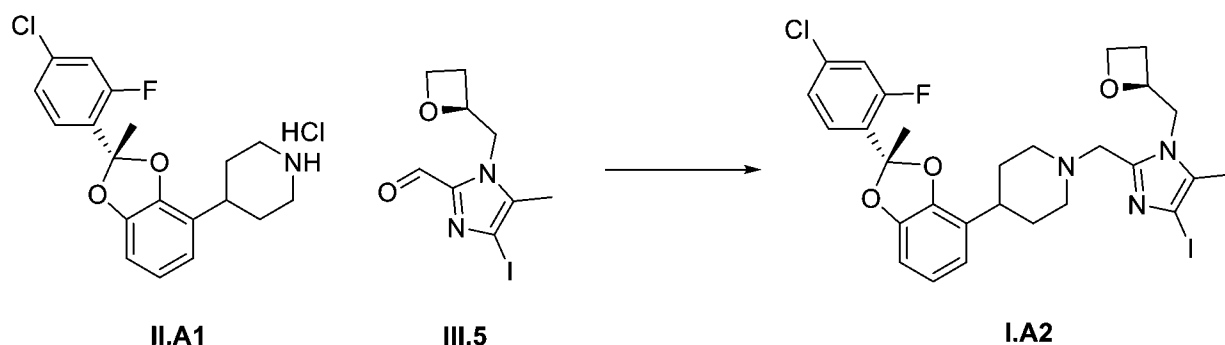


【0273】 步驟1：(S)-4-碘-5-甲基-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛 (**III.5**) 的合成。



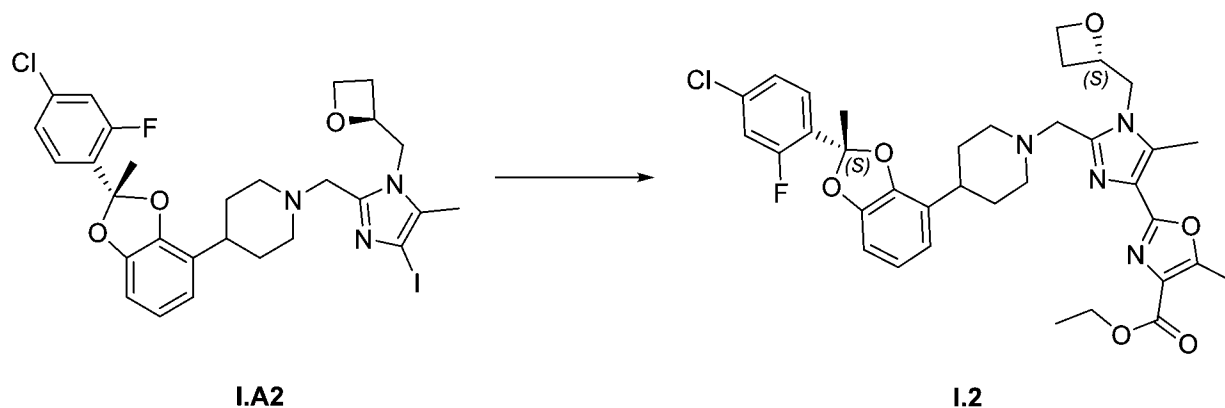
【0274】中間體**III.5**使用與實例2的步驟2中所述相同的程序但使用**III.3a**代替**III.3b**來合成。LCMS方法2（鹼性）： $R_t = 0.69 \text{ min}$ ，MS (ESI+) m/z 306.9 ($M+H$)⁺。

【0275】步驟2：4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)-1-((4-碘-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶 (**I.A2**) 的合成。



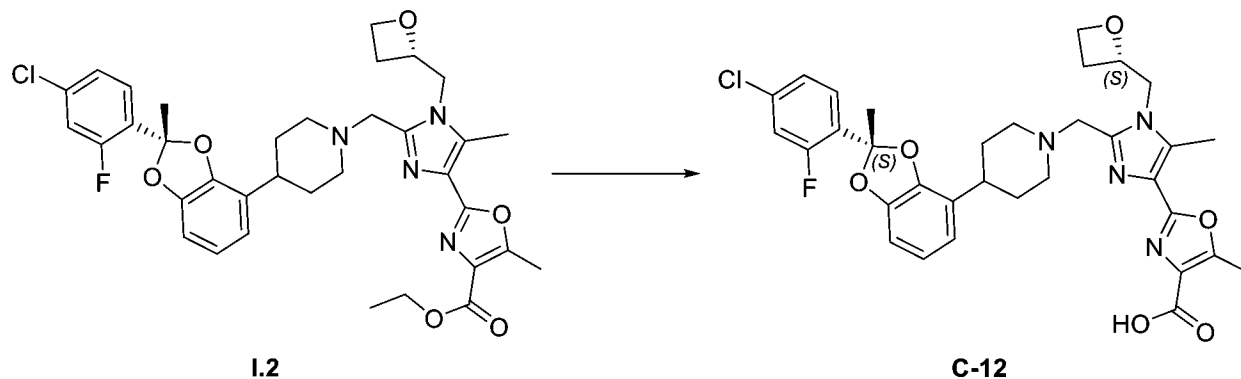
【0276】中間體**I.A2**使用與實例2的步驟3中所述相同的程序但使用**III.5**代替**III.4**來合成。LCMS方法2（鹼性）： $R_t = 1.43 \text{ min}$ ，MS (ESI+) m/z 638.0 ($M+H$)⁺。

【0277】步驟3：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸乙酯 (**I.2**) 的合成。



【0278】中間體**I.2**使用與實例2的步驟4中所述相同的程序但使用**I.A2**代替**I.B1**來合成。LCMS方法2（鹼性）： $R_t = 1.38 \text{ min}$ ，MS (ESI+) m/z 665.5 ($M+H$)⁺。

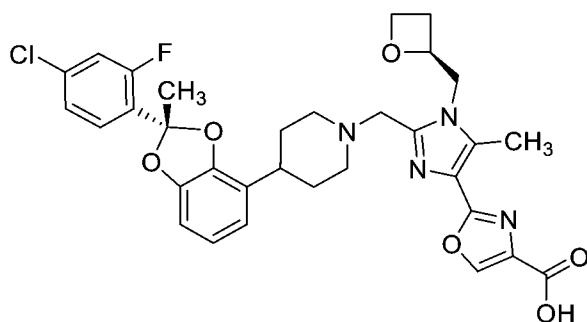
【0279】 步驟4：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸 (**C-12**) 的合成。



【0280】 化合物**C-12**使用與實例2的步驟5中所述相同的程序但使用**I.2**代替**I.1**來合成。

【0281】 **C-12**：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.76 - 6.60 (m, 3H), 4.96 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 15.2, 2.8 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 17.4, 8.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.75 - 1.47 (m, 4H)。LCMS方法2 (鹼性)：Rt = 0.87 min，MS (ESI+) m/z 637.5 (M+H)⁺。HRMS針對C₃₃H₃₅ClFN₄O₆ (M+H)⁺計算值係637.2229，實測值係637.2288。

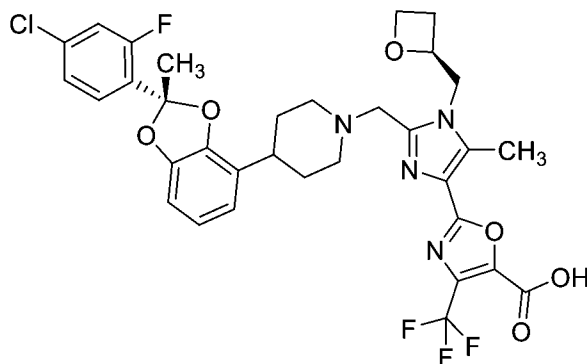
【0282】 實例3-1：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸 (**C-13**) 的合成。



【0283】 化合物**C-13**使用與實例3中所述相同的程序但在步驟3中使用噁唑-4-甲酸乙酯來合成。

【0284】 **C-13**：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 2H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 3H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.0 - 2.97 (m, 1H), 2.85 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 - 2.32 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 4H)。LCMS方法1 (酸性)：Rt = 1.12 min，MS (ESI+) m/z 623.2 (M+H)+。

【0285】 實例3-2：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸 (**C-14**) 的合成。

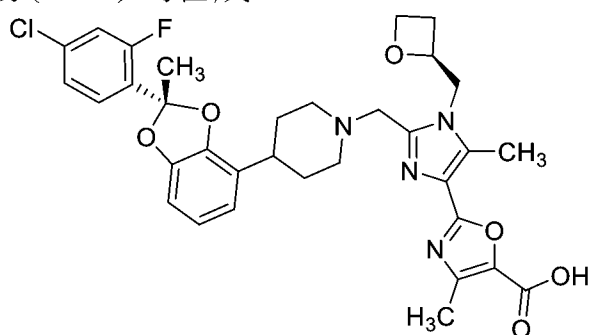


【0286】 化合物**C-14**使用與實例3中所述相同的程序但在步驟3中使用4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯來合成。

【0287】 **C-14**：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.60 (m, 3H), 5.04 - 4.88 (m, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 3H), 4.24

(d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.77 - 1.44 (m, 4H) 。 HRMS 針對 $C_{33}H_{32}ClF_4N_4O_6$ ($M+H$)⁺計算值係691.1947，實測值係691.1964。

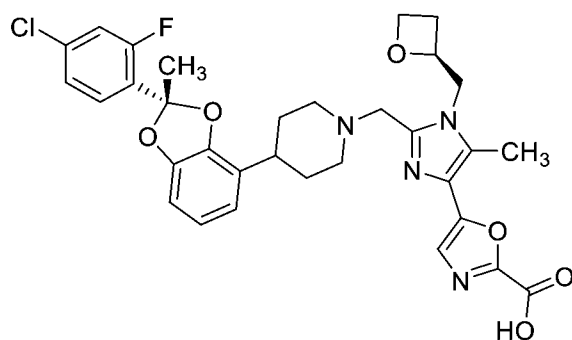
【0288】 實例3-3：2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸 (C-15) 的合成。



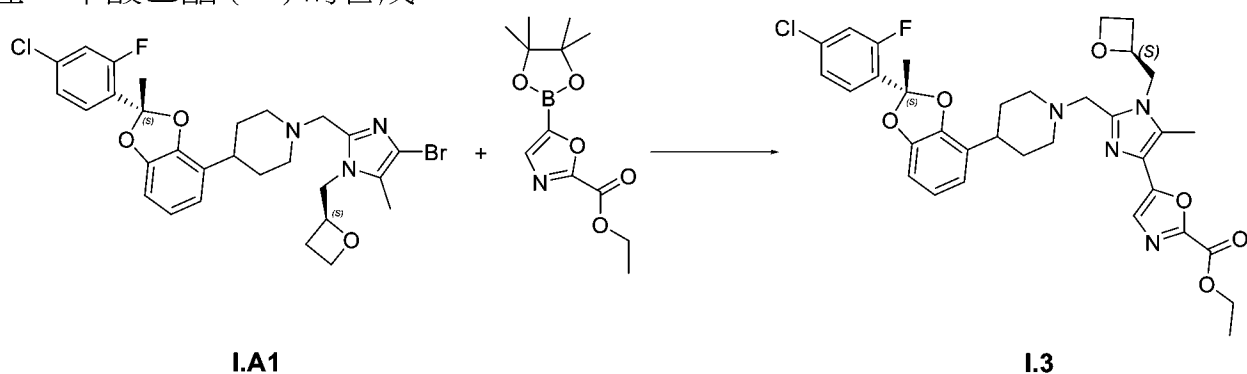
【0289】 化合物C-15使用與實例3中所述相同的程序但在步驟3中使用4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯來合成。

【0290】 C-15：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.77 - 6.62 (m, 3H), 4.97 (qd, $J = 7.4, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 3H), 4.20 (dd, $J = 15.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 - 1.89 (m, 5H), 1.79 - 1.51 (m, 4H) 。 HRMS 針對 $C_{33}H_{35}ClFN_4O_6$ ($M+H$)⁺計算值係637.2229，實測值係637.2372。

【0291】 實例4：5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-甲酸 (C-16) 的合成。

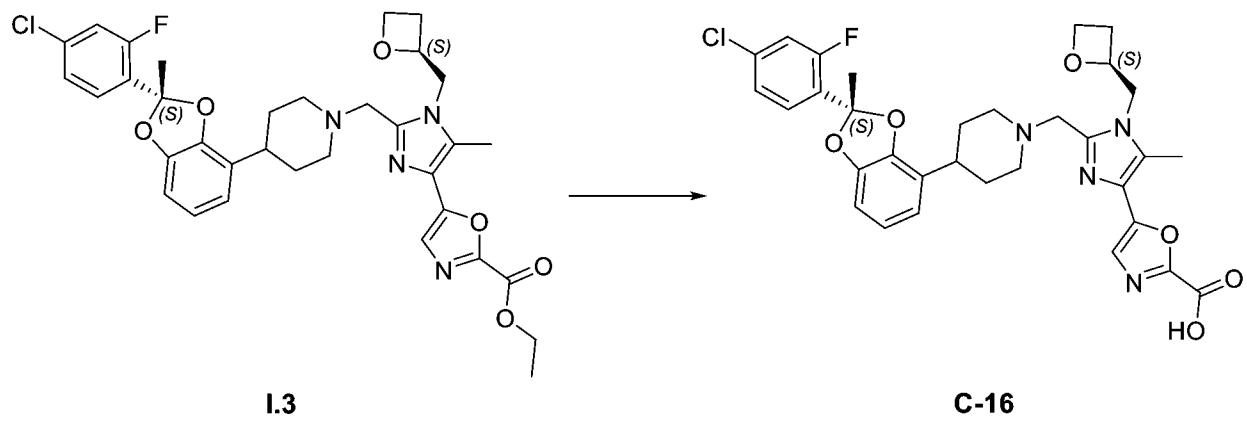


【0292】 步驟1：5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-2-甲酸乙酯 (**I.3**) 的合成。



【0293】 向1-((4-溴-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶 (**I.A1**) (50.00 mg, 84.61 μ mol) 在1,4-二噁啉 (1.000 mL) 中的溶液中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)噁唑-2-甲酸乙酯 (29.38 mg, 110.0 μ mol)、 K_3PO_4 (126.9 μ L, 2.000 M, 253.8 μ mol) 和Pd 118 (5.515 mg, 8.461 μ mol)。將反應混合物在120°C下微波30 min。LCMS示出反應完成。將粗品用DCM稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌。將分離的有機層過濾以去除水，經由旋轉蒸發器濃縮以提供棕色油狀物 (**I.3**)，將其「按原樣」用於下一步驟。LCMS方法2 (鹼性)： $R_t = 1.37$ min，MS (ESI+) m/z 651.2 ($M+H$)⁺。

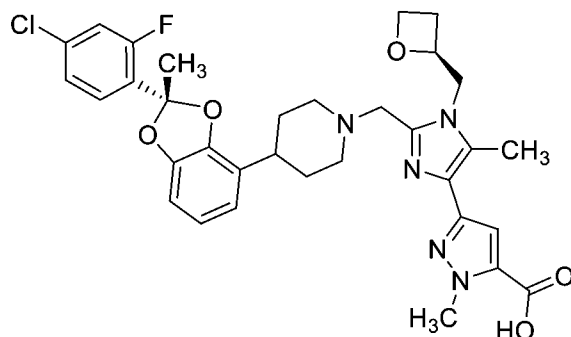
【0294】 步驟2：5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-2-甲酸 (**C-16**) 的合成。



【0295】 向5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)嘧唑-2-甲酸乙酯 (**I.3**) (55.00 mg, 84.47 μ mol) 在THF (0.500 mL) 和甲醇 (0.25 mL) 中的溶液中添加LiOH (0.337 mL, 1.000 M, 337.9 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌1 h。LCMS示出反应完成。将粗品直接载入到50 g C18柱上, 并藉由ISCO (在水中的10%-100% ACN, 用0.1%浓NH₄OH改性) 纯化以在冻干后提供5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)嘧唑-2-甲酸锂盐 (**C-16**) (12.00 mg, 22%)。

【0296】 **C-16**: LCMS方法2 (碱性): Rt = 0.89 min, MS (ESI+) m/z 623.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.72 - 6.54 (m, 3H), 5.08 (qd, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.41 (dt, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 15.3, 2.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.71 (ddd, J = 11.5, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (dt, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 2.10 (dtd, J = 30.6, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.77 (dddd, J = 25.3, 17.4, 12.7, 7.0 Hz, 4H)。

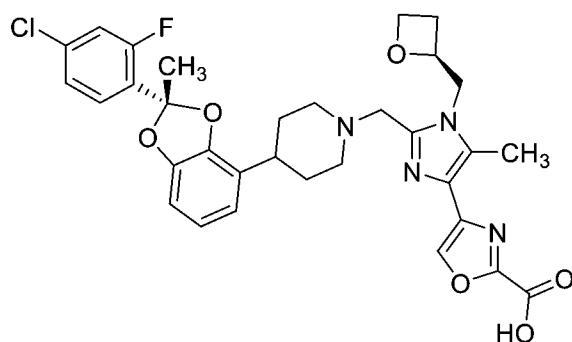
【0297】 **實例4-1**：3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (**C-17**) 的合成。



【0298】 化合物**C-17**使用與實例4中所述相同的程序但在步驟1中使用1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯來合成。

【0299】 **C-17**：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 11.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 - 6.53 (m, 3H), 5.07 (q, $J = 7.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.59 - 4.33 (m, 3H), 4.28 (dd, $J = 15.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.69 (dtd, $J = 11.2, 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J = 11.8, 7.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (dtd, $J = 26.9, 11.4, 2.9$ Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 4H)。HRMS針對C₃₃H₃₆ClFN₅O₅ (M+H)⁺計算值係636.2389，實測值係636.2411。

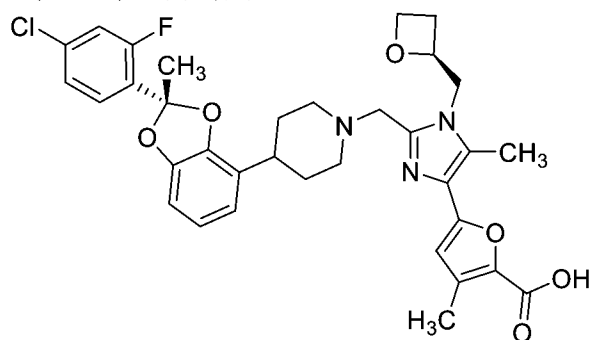
【0300】 **實例4-2**：4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-2-甲酸 (**C-18**) 的合成。



【0301】 化合物**C-18**使用與實例4中所述相同的程序但在步驟1中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)咪唑-2-甲酸乙酯來合成。

【0302】 **C-18**：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.18 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.53 (m, 3H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 4.40 (dt, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 15.3, 2.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.21 - 1.99 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 4H)。LCMS方法2 (鹼性)：Rt = 0.81 min，MS (ESI+) m/z 623.2 (M+H)⁺。

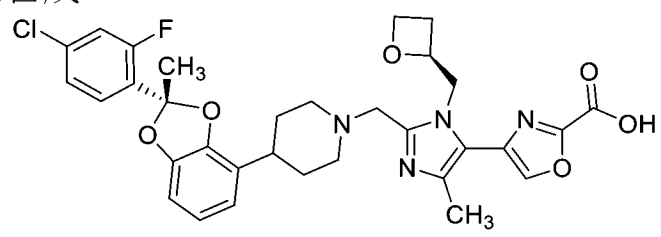
【0303】 實例4-3：5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲基呋喃-2-甲酸 (**C-19**) 的合成。



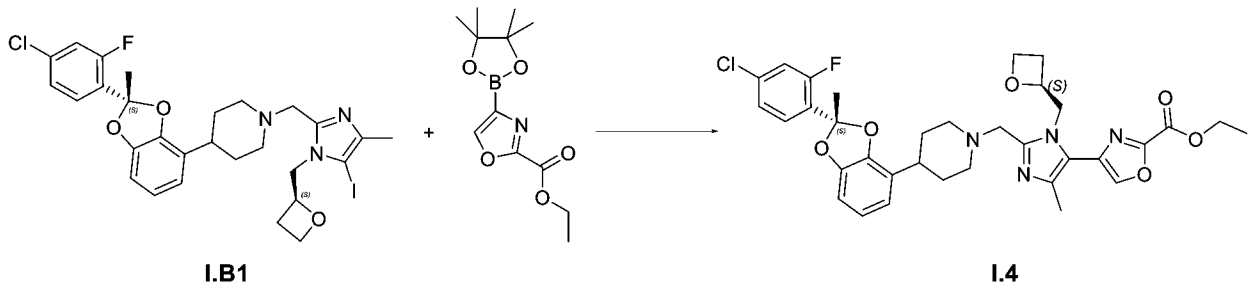
【0304】 化合物**C-19**使用與實例4中所述相同的程序但在步驟1中使用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)呋喃-2-甲酸甲酯來合成。

【0305】 **C-19** : ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.15 (qd, *J* = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.64 (td, *J* = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.48 (dt, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 15.6, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.57 - 2.32 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 - 1.75 (m, 4H) 。 HRMS針對C₃₄H₃₆ClFN₃O₆ (M+H)⁺計算值係636.2277 , 實測值係636.2281 。

【0306】 **實例5** : 4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-2-甲酸 (**C-20**) 的合成。



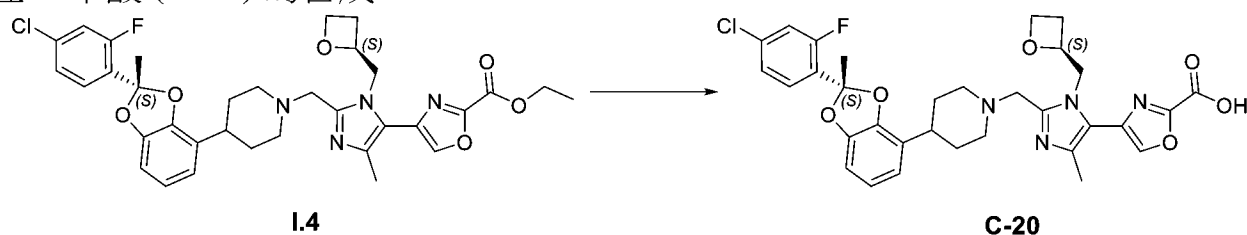
【0307】 步驟1 : 4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-2-甲酸乙酯 (**I.4**) 的合成。



【0308】 向4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)-1-((5-碘-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶 (**I.B1**) (60.00 mg , 94.06 μmol) 在1,4-二噁咻 (1.000 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘔唑-2-甲酸乙酯 (75.36 mg, .2 μ mol)、 K_2CO_3 (211.6 μ L, 2.000 M, 4423.3 μ mol) 和 XPhos Pd G2 (7.400 mg, 9.406 μ mol)。將反應混合物用氮氣吹掃 5 min, 之後在 110°C 下在微波中加熱 30 min。LCMS 示出形成了 4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘔唑-2-甲酸乙酯 (**I.4**)。還觀察到水解的酸 pdt (R_t = 0.81 min) 和相當量的雙偶聯側 pdt (R_t = 1.27 min)。將粗品藉由 1 M 檸檬酸酸化 (至 pH = 4), 並用鹽水稀釋並用 EtOAc 萃取 (2 $\times$)。將分離的有機物過濾、濃縮並不經進一步純化而用於下一步驟。LCMS 方法 2 (鹼性): R_t = 1.34 min, MS (ESI+) m/z 651.3 (M+H)⁺。

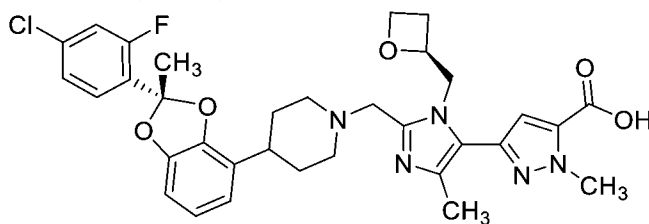
【0309】 步驟 2: 4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘔唑-2-甲酸 (**C-20**) 的合成。



【0310】 向 4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘔唑-2-甲酸乙酯 (**I.4**) (61.00 mg, 93.68 μ mol) 在 THF (0.500 mL) 和 MeOH (0.250 mL) 中的溶液中添加 LiOH (374.7 μ L, 1.000 M, 374.7 μ mol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。LCMS 示出反應完成。將粗品直接在 50 g C18 柱上用 ISCO (在水中的 10%-100% ACN, 作為緩衝液的 0.1% 濃 NH_4OH) 純化, 從而在凍乾後提供 4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘔唑-2-甲酸鋰鹽 (**C-20**) (7.000 mg, 12%)。

【0311】 **C-20** : LCMS方法2 (鹼性) : $R_t = 0.78$ min , MS (ESI+) m/z 623.4 ($M+H$)⁺ . ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.72 - 6.54 (m, 3H), 4.95 (dt, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 15.0, 7.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 15.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.45 (td, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.71 - 2.45 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.89 - 1.61 (m, 4H) .

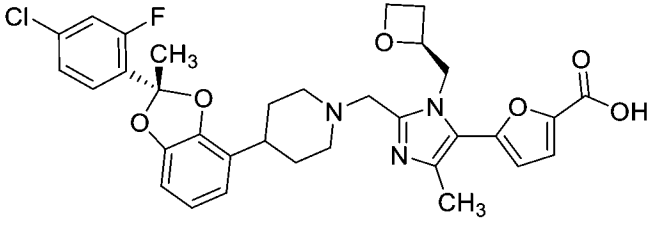
【0312】 **實例5-1** : 3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (**C-21**) 的合成。



【0313】 化合物**C-21**使用與實例5中所述相同的程序但在步驟1中使用1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯來合成。

【0314】 **C:21** : ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.73 - 6.54 (m, 4H), 4.91 (qd, $J = 7.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 15.0, 6.8$ Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.30 (dt, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.89 - 1.61 (m, 4H) .
HRMS針對C₃₃H₃₆ClFN₅O₅ ($M+H$)⁺計算值係636.2389 , 實測值係636.2394 .

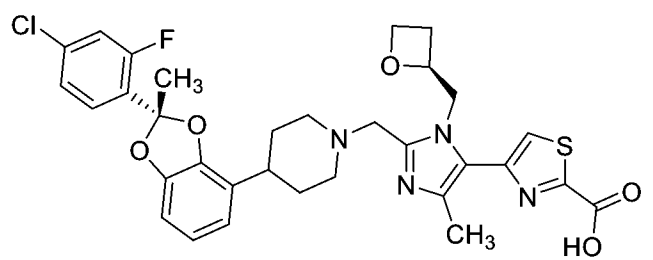
【0315】 **實例5-2**：5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)呋喃-2-甲酸 (**C-22**) 的合成。



【0316】 化合物**C-22**使用與實例5中所述相同的程序但在步驟1中使用(5-(乙氧基羰基)呋喃-2-基)硼酸來合成。

【0317】 **C-22**：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.54 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.93 (qd, *J* = 7.1, 3.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 15.1, 3.1 Hz, 1H), 4.45 (td, *J* = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 2.27 (ddt, *J* = 11.4, 9.2, 7.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.88 - 1.60 (m, 4H)。HRMS針對C₃₃H₃₄ClFN₃O₆ (M+H)⁺計算值係622.21，實測值係622.2185。

【0318】 **實例5-3**：4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噻唑-2-甲酸 (**C-31**) 的合成。

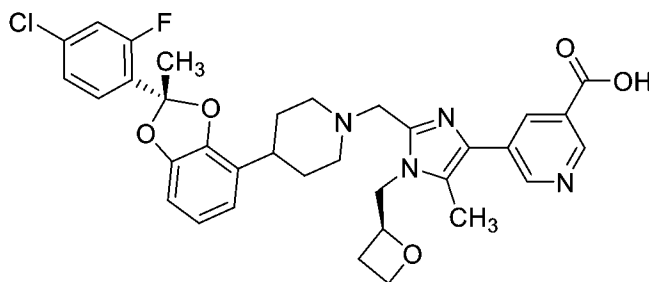


【0319】 化合物**C-31**使用與實例5中所述相同的程序但在步驟1中使用(2-(乙氧基羰基)噻唑-4-基)硼酸來合成。

【0320】 **C-31** : LCMS 方法 2 (鹼性) : $R_t = 0.83 \text{ min}$, MS (ESI+) m/z 639.2 (M+H)⁺ 。

【0321】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 4.89 - 4.68 (m, 2H), 4.52 (dd, $J = 14.6, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.31 (s, 6H), 2.74 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.20 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.94 - 1.68 (m, 4H) 。

【0322】 **實例6** : 5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)酸 (**C-23**) 的合成。

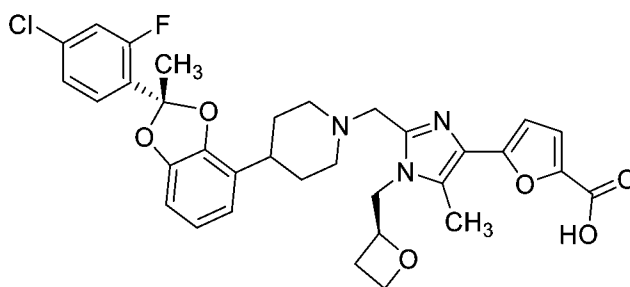


【0323】 向使用與實例1-3的步驟1至3中所述相同的程序製備的1-((4-溴-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶 (**IA1**) (39 mg, 66 μmol) 在1,4-二噁唑 (0.7 mL) 中的溶液中添加5-羧基吡啶-3-硼酸 (13 mg, 79 μmol)、 K_3PO_4 (0.30 mL, 1 M, 0.30 mmol) 和Pd 118 (4.3 mg, 6.6 μmol)。使混合物在 N_2 下脫氣，並然後在 120°C 下微波20 min。將反應混合物用水稀釋，通過塞過濾並在鹼性HPLC上純化以提供5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)酸 (**C-23**) 的合成。

【0324】 **C-23** : LCMS方法4 (產物分析-鹼性) : $R_t = 1.79 \text{ min}$, MS (ESI+) m/z 633.5 (M+H)⁺ 。

【0325】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 3H), 5.04 (qd, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 3H), 4.30 (dd, J = 15.2, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.88 (dq, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.73 (dq, J = 28.3, 11.3, 3.5 Hz, 4H)。

【0326】 **實例7**：5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)呋喃-2-甲酸 (**C-24**)。



【0327】 在室溫下，向5-呋喃-2-甲酸（1.3 mg，8.46 μmol ）中添加含有 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ （1.4 mg，2.1 μmol ）的1-((4-溴-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶 (**1A1**)（5 mg，85 μL ，8.46 μmol ）（使用與實例1-3的步驟1至3中所述相同的程序製備的）在DMA中的0.1 M溶液。向此溶液中添加磷酸三鉀（5.4 mg，25.4 μL ，25.4 μmol ）的1 M水溶液。將混合物在110°C下攪拌18小時。在此時間後，在genevac中在減壓下去除溶劑。將粗產物溶解於7:2:1乙腈:水:二甲亞碸中，穿過金屬清除劑過濾器（SiliCycle SiliaPrep 96孔二巰基三吡啶，40-63 μm ，60 Å），藉由HPLC製備型方法MC-1純化並立即藉由配備CAD的LCMS（LCMS方法MC-1）進行定量。在Porvair Sciences Ultravap Mistral蒸發器下去除溶劑，然後立即將純化的固體在DMSO中重構以提供作為在DMSO中的溶液的5-(2-((4-((S)-2-(4-氯

-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)呋喃-2-甲酸 (C-24)。LCMS方法MC-1：Rt = 1.23 min；MS m/z 622.8 [M+1]⁺。LCMS方法MC-2：Rt = 1.16 min；MS m/z 622.0 [M+1]⁺。

生物學測定和數據

【0328】將根據本發明的具有式 (I) 的化合物在以下細胞測定中進行了測試，該等測定測量了細胞內cAMP濃度、β-抑制蛋白募集和受體內化。cAMP係由GLP1R的活化產生的。所獲得的cAMP數據示於表1中。GLP1R活化後募集β-抑制蛋白，並且所獲得的數據示於表2中。活化後，GLP1R被內化到細胞中並遠離質膜的程度也示於表2中。每個測定的EC₅₀定義為導致最大回應的一半（在基線校正後）的化合物濃度。E_{max}定義為觀察到的測試化合物的最大響應，其歸一化為觀察到的內源性配體（GLP1（7-36））對GLP1R的最大回應。

人GLP1R cAMP促效劑測定

【0329】使用GloSensor™ cAMP測定（普洛麥格公司（Promega Corp.））來確定化合物的促效劑活性，該測定測量GPCR的配體活化後細胞內的cAMP濃度的變化。該測定使用由pGloSensor™-22F cAMP質體（普洛麥格公司，目錄號E2301）編碼的生物感測器，其中cAMP結合結構域與螢火蟲螢光素酶的突變形式融合。與cAMP的結合導致構象變化，該構象變化促進光輸出的大幅增加，這可以藉由發光檢測器測量。將穩定過表現人GLP1受體（hGLP1R）和pGloSensor™-22F的HEK293-SNAP-hGLP1R-GloSensor細胞接種於白色384孔聚-D-離胺酸包被板（格雷納生物一號公司（Greiner Bio One），目錄號781945）中的CO₂非依賴性培養基（吉布科公司（Gibco）目錄號18045-088，含1.0% FBS、2 mM L-麩醯胺酸、青黴素和鏈黴素）中並在37°C、5% CO₂和濕度下溫育過夜。第二天早上，藉由向所有孔中添加等體積的含有4% v/v稀釋度的GloSensor底物

（普洛麥格公司，目錄號E1291）的CO₂非依賴性培養基開始該測定。將細胞板在黑暗中在室溫下溫育2 h。Biomek i7（貝克曼庫爾特公司（Beckman Coulter））儀器用於液體處理步驟。為了生成一式兩份劑量回應曲線，將3倍系列稀釋的化合物添加到細胞測定板中，最終體積為60 μL，在含有0.1% BSA、0.5 mM IBMX和0.4% DMSO的CO₂非依賴性培養基中的最終濃度範圍為30 μM至0.06 pM。含有最終濃度為2 nM的GLP1（7-36）肽（巴亨公司（Bachem），目錄號H-6795）的EC₁₀₀對照孔以及不含有肽的EC₀對照孔在與測試的化合物相同的板和測定緩衝液中。在向細胞中添加化合物後，將該板在黑暗中在室溫下溫育12 min。然後用具有「TRF光單元，337 nm」的Envision 2104 Multilabel讀取器（珀金埃爾默公司（PerkinElmer）），使用具有384孔發光孔的超靈敏方案設置「384孔US發光檢測器」，0.1秒/孔來測量發光。cAMP活性計算為GLP1（7-36）EC₁₀₀對照孔的百分比： $[(\text{樣本信號} - \text{平均EC}_0\text{信號}) / (\text{平均GLP1 (7-36) EC}_{100}\text{信號} - \text{平均EC}_0\text{信號})] * 100$ 。EC₅₀測定的曲線擬合在套裝軟體DAVID的Helios模組中進行。使用了4參數邏輯模型希爾斜率： $y = A_{inf} + (A_0 - A_{inf}) / (1 + (x / AC_{50})^{\text{希爾斜率}})$ ，其中y係功能回應；x係化合物濃度；A₀係最小值（在0劑量處）；A_{inf}係最大值（在無限劑量處）；AC₅₀對應於拐點（即S形曲線上在A₀與A_{inf}之間的一半的點）。EC₅₀值由從Helios計算的AC₅₀值表示，以μM計。E_{max}係在濃度範圍內檢測到的最大活性，源自擬合曲線。

HEK293-SNAP-hGLP1R細胞系的產生

【0330】 將327 μL的Opti-MEM培養基（吉布科公司，目錄號31985-062）與12 μL的FuGENE® HD（普洛麥格公司，目錄號E2311）混合並在室溫下溫育5 min。然後將8.2 μL（4 μg，0.485 μg/μL溶液）的編碼人GLP1R（NCBI參考序列：NM_002062.3）的融合有浣思生物科技有限公司（Cisbio）的SNAP標記的pSNAP-hGLP1R質體（浣思生物科技有限公司，目錄號PSNAP-GLP1）添加到Fugene

HD/Opti-MEM混合物中，並在室溫下溫育20 min。以800,000個細胞/mL製備HEK293細胞（ATCC® CRL-1573™）的懸浮液。然後，將質體/FuGene HD混合物添加到8 mL的細胞中並輕輕混合。將2 mL新混合物添加到6孔板的4個孔中，並將2 mL未轉染的細胞添加到兩個孔中作為對照。將板在37°C下溫育直至100%匯合。抗生素選擇[800 µg/mL G418（遺傳黴素，吉布科公司，目錄號10131-035）]在細胞胰蛋白酶化後以2500個細胞/mL的稀釋度進行。將1 mL細胞懸浮液添加到10 cm培養皿中的20 mL選擇培養基中（共2500個細胞），並且平行地將4 mL稀釋的細胞懸浮液添加到10 cm培養皿中的20 mL選擇培養基中（共10000個細胞）。其餘細胞在T150燒瓶中培養。此外，將HEK293細胞在T75燒瓶中的選擇培養基中培養作為陰性對照。最後，從10 cm培養皿中挑取單個植株並繼續培養，直到有足夠的細胞用於基因表現分析和HTRF cAMP測定。植株2顯示出最高的GLP1R依賴性cAMP回應，並被擴增以產生GloSensor穩定細胞系。

HEK293-SNAP-hGLP1R-GloSensor穩定細胞系的產生

【0331】 將穩定過表現SNAP-hGLP1R（如上所述）的HEK293細胞以300萬個細胞的密度鋪板在含有17 mL DMEM完全生長培養基（吉布科公司，目錄號11965-092）+ 10%胎牛血清（FBS，吉布科公司，目錄號16140-071）的10 cm培養皿中。第二天，如下轉染細胞。藉由在1758 µL Opti-MEM溶液中添加37 µg的質體DNA，將DNA複合物製備為0.020 µg/µL pGloSensor™-22F cAMP質體（普洛麥格公司，目錄號E2301；GenBank®登錄號為GU174434）。然後，小心混合，添加112 µL FuGENE® HD試劑。在室溫下溫育5-10 min後，將每孔850 µL複合物添加至細胞，並徹底混合。在37°C、5% CO₂和濕度下溫育24 h後，除去培養基並用PBS沖洗細胞。然後，添加選擇培養基[600 µg/mL G418和600 µg/mL潮黴素B（吉布科公司，目錄號10687010）]。每週更換培養基兩次，直到不再觀察到死細胞。一旦細胞植株可見，就分離單細胞。為此，藉由向上和向下移液將10 µL

的0.05%胰蛋白酶-EDTA溶液添加到單細胞中。然後將該等源自單細胞的植株在具有選擇培養基（600 µg/mL G418 + 600 µg/mL潮黴素B）的六孔板中培養，直到有足夠的細胞可用於在GloSensor發光測定中測試cAMP促效劑響應。產生所需響應的HEK293-SNAP-hGLP1R穩定細胞植株用於人GLP1R cAMP促效劑測定。

[表1.]

化合物編號	EC ₅₀ 平均值 (µM)	E _{max} 平均值 (%)
C-1	5.60E-05	110
C-2	1.49E-04	108
C-3	4.84E-05	105
C-4	2.98E-04	120
C-5	4.18E-05	123
C-6	4.64E-04	123
C-7	3.51E-05	118
C-8	3.53E-04	101
C-9	1.03E-04	107
C-10	1.42E-04	108
C-11	4.28E-05	105
C-12	5.75E-04	114
C-13	3.76E-04	102
C-14	4.92E-04	104
C-15	1.12E-04	103
C-16	1.71E-04	108

化合物編號	EC ₅₀ 平均值 (μ M)	E _{max} 平均值 (%)
C-17	7.54E-04	113
C-18	1.88E-04	115
C-19	3.77E-04	109
C-20	2.40E-04	112
C-21	8.36E-04	117
C-22	3.50E-04	119
C-23	6.13E-04	106
C-24	1.02E-04	113

人GLP1R β -抑制蛋白募集測定

【0332】 使用PathHunter® β -抑制蛋白測定（DiscoverX公司）測量促效劑募集 β -抑制蛋白的程度。該測定使用酶互補方法測量 β -抑制蛋白與受體的結合。對 β -半乳糖苷酶的兩個無活性部分（稱為Prolink和酶受體，或「EA」）加標記，以便人GLP1R（hGLP1R）含有Prolink部分，並且 β -抑制蛋白含有EA部分。當 β -抑制蛋白被募集到受體上時，酶變得有活性並在化學發光底物（PathHunter®檢測套組，DiscoverX公司目錄號93-0001）存在下產生發光。可以在相關檢測器上測量發光。將穩定過表現帶有Prolink標記的hGLP1R和帶有EA標記的 β -抑制蛋白的CHO-hGLP1R- β -抑制蛋白血球以每孔20 μ L接種於白色384孔聚-D-離胺酸包被板（格雷納生物一號公司，目錄號781945）的鋪板試劑2（DiscoverX公司，目錄號93-0563R2A）中，並在37°C、5% CO₂和濕度下溫育過夜。第二天，以最終所需濃度的5倍製備促效劑。為了生成一式三份的劑量回應曲線，將化合物在測定緩衝液（HBSS、10 mM Hepes和0.1% BSA）中連續稀釋3倍，然後添加到細胞

測定板中至最終體積為25 μ L以及起始於30 μ M的最終最高濃度。含有最終濃度為1 μ M的GLP1 (7-36) 肽 (巴亨公司, 目錄號H-6795) 的EC₁₀₀對照孔以及不含化合物的EC₀對照孔在與測試的化合物相同的板和測定緩衝液中。將化合物添加至細胞後, 將板在37°C、5% CO₂和濕度下溫育2 h。然後製備檢測試劑 (19份細胞測定緩衝液、5份底物試劑1和1份底物試劑2, 根據製造商的建議, DiscoverX公司目錄號93-0001), 並向細胞測定板中每孔添加12 μ L。將板在室溫下在黑暗中再溫育一小時。然後用具有「TRF光單元, 337 nm」的Envision 2104 Multilabel 讀取器 (珀金埃爾默公司 (Perkin Elmer)), 使用具有384孔發光孔的超靈敏方案設置「384孔US發光檢測器」, 0.1秒/孔來測量發光。計算 β -抑制蛋白募集並表示為GLP1 (7-36) EC₁₀₀對照孔的百分比: [(樣本信號 - 平均EC₀信號)/(平均GLP1 (7-36) EC₁₀₀信號 - 平均EC₀信號)]*100, 使用Microsoft Excel。使用GraphPad Prism進行EC₅₀測定的曲線擬合。使用了4參數邏輯模型希爾斜率: $Y = \text{底值} + (\text{頂值} - \text{底值}) / (1 + 10^{((\text{Log EC}_{50} - X) * \text{希爾斜率}))}$, 其中Y係功能回應; X係化合物濃度; 底值係A₀或最小值 (在0劑量處); 頂值係A_{inf}或最大值 (在無限劑量處); EC₅₀係拐點 (即S形曲線上在A₀與A_{inf}之間的一半的點)。EC₅₀值以 μ M計算。E_{max}係在濃度範圍內檢測到的最大活性, 源自相對於GLP1 (7-36) 的擬合曲線。參考化合物係2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (WO 2019/239319, 實例7)。

CHO-hGLP1R- β -抑制蛋白血球系的產生

【0333】 將PathHunter CHO-K1-EA親代細胞 (DiscoverX公司, 目錄號93-0164) 以2 X 10⁶個細胞/T75 cm²燒瓶的密度鋪板在22 mL完全培養基中 (測定完全細胞培養套組107, DiscoverX公司, 目錄號92-3107G)。第二天, 將培養基更換為22 mL不含抗生素的新鮮培養基, 並如下轉染細胞。在Opti-MEM培養基 (3:

1比率的試劑: DNA) 中製備質體/Fugene® HD轉染混合物。將25 µg (34 µL) 的 pCMV-PK1-GLP1R質體[(DiscoverX公司pCMV PK載體束, 目錄號93-0491, 插入的序列編碼全長人GLP1R - NCBI參考序列: NM_002062, 由GeneArt (賽默飛世爾科技公司 (Thermo Fisher Scientific)) 合成]添加到1129 µL Opti-MEM中, 總體積為1163 µL。然後, 藉由小心混合來添加74 µL FuGENE® HD試劑。在室溫下溫育5-10 min後, 將1125 µL複合物溶液添加至細胞並在37°C下溫育48 h。然後, 去除培養基並添加含有300 µg/mL潮黴素 (吉布科公司, 目錄號10687010) 和500 µg/mL遺傳黴素 (吉布科公司, 目錄號10131035) 的選擇培養基。每2-3天更換培養基, 直到不再觀察到死細胞。將細胞分離, 以300000個細胞/mL重新懸浮, 並用40 µm過濾器過濾。然後使用Aria G儀器將細胞進行FACS分選為黑色、透明底聚-D-離胺酸包被的96孔板中100 µL培養基中的單細胞。每2-3天藉由以下更換培養基: 去除多達80 µL並添加含有選擇抗生素的新鮮培養基。對存活的單株進行擴增和測試。基於最佳信號和曲線譜選擇單株1用於β-抑制蛋白測定。

人GLP1R DERET內化測定

【0334】 促效劑內化人GLP1R的程度係根據基於即時FRET的「DERET」(解離增強共振能量轉移)測定的優化版本確定的。該技術依賴於用SNAP-Lumi-Terbium (供體螢光團, 希思生物科技有限公司, 目錄號SSNPTBD) 標記經SNAP標記的GPCR。在過量螢光素 (受體螢光團) 的存在下, 將化合物與過表現目的GPCR的細胞一起溫育。當GPCR在細胞表面時, 供體信號被受體淬滅, 並且供體/受體比率較低。隨著GPCR內化, 供體信號不再被淬滅, 並且受體不再被激發, 因此供體/受體比率增加。

【0335】 將HEK293-SNAP-hGLP1R-GloSensor細胞 (穩定過表現經SNAP標記的hGLP1R) 接種在白色384孔聚-D-離胺酸包被板 (格雷納生物一號公司, 目錄號781945) 中的常規DMEM生長培養基 (吉布科公司, 目錄號11965-092、

10%熱滅活FBS、10 mM HEPES、1 × 青黴素/鏈黴素、0.5 mg/mL遺傳黴素（吉布科公司，目錄號10131-035）和0.25 mg/mL潮黴素B（英傑公司（Invitrogen），目錄號10687010）中過夜。在測定當天，去除細胞培養基並在Opti-MEM溶液中添加100 nM SNAP-Lumi-Tb試劑。將細胞在37°C下溫育1 h。將細胞用板洗滌器在測定緩衝液[1 X HBSS（10X吉布科公司，目錄號14065-056）、20 mM Hepes（吉布科公司，目錄號15630-080）、1 mM CaCl₂（弗盧卡公司（Fluka），目錄號21114-1L）、1 mM MgCl₂（安比恩公司（Ambion），目錄號AM9530G）pH 7.4]中洗滌並且將20 µL含0.1% BSA的緩衝液添加到每個孔中。讓細胞在37°C下平衡約15 min後，以25 µM最終濃度添加10 µL的螢光素（鈉鹽，西格瑪公司（Sigma），目錄號F6377，在緩衝液中稀釋）。為了生成一式三份的劑量回應曲線，將化合物在測定緩衝液中連續稀釋3倍，然後添加到細胞測定板中至最終體積為40 µL以及起始於30 µM的最終最高濃度。在與測試的化合物相同的板和測定緩衝液中，包括GLP1（7-36）肽（巴亨公司，目錄號H-6795）對照曲線，最終最高濃度為1 µM，以建立EC₁₀₀。還包括僅具有緩衝液的EC₀孔。使用帶有LANCE/DELFIAD400單鏡、激發濾光片X320和發射濾光片M615_203（供體發射）和M515（受體發射）的珀金埃爾默公司Envision立即測量板FRET螢光，並且然後每30 min測量一次。在120 min時達到峰內化。在讀取之間將板保持在37°C下。使用Microsoft Excel將數據表示為供體/受體發射的比率，並在GraphPad Prism中繪製。為了確定內化的EC₅₀和E_{max}，計算數據並表示為GLP1（7-36）EC₁₀₀對照孔的百分比： $[(\text{樣本信號} - \text{平均EC}_0\text{信號}) / (\text{平均GLP1 (7-36) EC}_{100}\text{信號} - \text{平均EC}_0\text{信號})] * 100$ ，使用Microsoft Excel。使用GraphPad Prism進行EC₅₀測定的曲線擬合。使用了4參數邏輯模型希爾斜率：

$$Y = \text{底值} + (\text{頂值} - \text{底值}) / (1 + 10^{((\text{Log EC}_{50} - X) * \text{希爾斜率}))},$$

其中Y係功能回應；X係化合物濃度；底值係A₀或最小值（在0劑量處）；頂值係A_{inf}或最大值（在無限劑量處）；EC₅₀係拐點（即S形曲線上在A₀與A_{inf}之間的一半的點）。EC₅₀值以μM計算。E_{max}係在濃度範圍內測量到的最大活性，源自相對於GLP1（7-36）的擬合曲線。

[表2.]

化合物 編號	β-抑制蛋白測定		DERET內化測定	
	EC ₅₀ 平均值 (μM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ 平均值 (uM)	E _{max} (%)
C-1	> 30	2	> 30	8
C-4	> 30	0	> 30	1
C-5	> 30	0	> 30	6
C-7	> 30	5	0.03	51
C-9	> 30	0	> 30	11
C-10	> 30	0	> 30	7
C-12	> 30	10	> 30	45
C-13	> 30	12	1.279	42
C-14	> 30	0	> 30	20
C-16	> 30	11	2.943	50
C-17	> 30	2	> 30	6
C-18	> 30	16	2.376	86
C-19	> 30	7	> 30	34
C-20	> 30	0	> 30	5
C-21	> 30	0	> 30	2

C-23	ND	ND	> 30	10
C-24	> 30	1	0.49	19
參考化 合物	0.123	27	0.015	87

【符號說明】

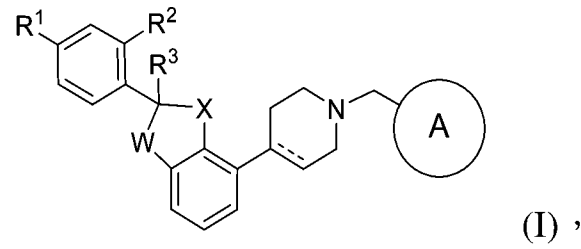
【0336】 無

【生物材料寄存】

【0337】 無

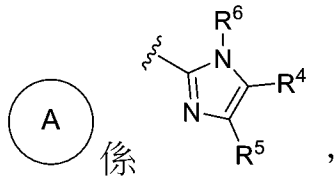
【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中，

係單鍵或雙鍵；



其中

指示與該分子的其餘部分的附接點；

W係O或CH₂；

X係O或CH₂；

R¹和R²各自獨立地選自H、C₁₋₃-烷基、鹵素和CN；

R³選自H和C₁₋₃-烷基；

R⁴和R⁵選自：

(aa) R⁴選自H、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、
苯基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₃-烷基-、苯基-C₁₋₃-烷基-、鹵
素、CN、NO₂、OR^{4a}、SR^{4a}、C(O)R^{4b}、C(O)NR^{4c}R^{4d}、C(O)NR^{4c}(OR^{4a})、
C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}OR^{4a}、NR^{4c}R^{4d}、NR^{4c}(C(O)R^{4b})、
NR^{4c}(C(O)OR^{4a})、N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})、
NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))、NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、
NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b}))、OC(O)R^{4b}、OC(O)NR^{4c}R^{4d}、ONR^{4c}(C(O)R^{4b})、

$\text{OS(O)}_2\text{R}^{4b}$ 、 $\text{OP(O)}(\text{OR}^{4e})(\text{OR}^{4f})$ 、 $\text{S(O)}\text{OR}^{4a}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{4b}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{4b}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{4c}\text{R}^{4d}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{OR}^{4a}$ 、 $\text{S(=NR}^{4g})(\text{O})\text{R}^{4b}$ 、 $\text{S(=NR}^{4g})(\text{O})\text{NR}^{4c}\text{NR}^{4d}$ 、 $\text{P(O)}(\text{OR}^{4e})(\text{OR}^{4f})$ 、和 $\text{P(O)}(\text{OR}^{4e})(\text{R}^{4f})$ ，其中 R^4 的該 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、和苯基- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{4A} 、 SR^{4A} 、 $\text{C(O)}\text{R}^{4B}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{4C}\text{R}^{4D}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{4C}(\text{OR}^{4A})$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{4C}(\text{S(O)}_2\text{R}^{4B})$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{4C}(\text{S(O)}_2\text{NR}^{4C}\text{R}^{4D})$ 、 $\text{NR}^{4C}\text{OR}^{4A}$ 、 $\text{NR}^{4C}\text{R}^{4D}$ 、 $\text{NR}^{4C}(\text{C(O)}\text{R}^{4B})$ 、 $\text{NR}^{4C}(\text{C(O)}\text{OR}^{4A})$ 、 $\text{N}(\text{OR}^{4A})(\text{C(O)}\text{R}^{4B})$ 、 $\text{NR}^{4C}(\text{C(O)}\text{NR}^{4C}\text{R}^{4D})$ 、 $\text{NR}^{4C}(\text{C(O)}\text{NR}^{4C}(\text{C(O)}\text{R}^{4B}))$ 、 $\text{NR}^{4C}(\text{S(O)}_2\text{R}^{4B})$ 、 $\text{NR}^{4C}(\text{S(O)}_2\text{NR}^{4C}\text{R}^{4D})$ 、 $\text{NR}^{4C}(\text{C(O)}\text{NR}^{4C}(\text{S(O)}_2\text{R}^{4B}))$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^{4B}$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^{4C}\text{R}^{4D}$ 、 $\text{ONR}^{4C}(\text{C(O)}\text{R}^{4B})$ 、 $\text{OS(O)}_2\text{R}^{4B}$ 、 $\text{OP(O)}(\text{OR}^{4E})(\text{OR}^{4F})$ 、 $\text{S(O)}\text{OR}^{4A}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{4B}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{4B}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{4C}\text{R}^{4D}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{OR}^{4A}$ 、 $\text{S(=NR}^{4G})(\text{O})\text{R}^{4B}$ 、 $\text{S(=NR}^{4G})(\text{O})\text{NR}^{4C}\text{NR}^{4D}$ 、 $\text{P(O)}(\text{OR}^{4E})(\text{OR}^{4F})$ 、和 $\text{P(O)}(\text{OR}^{4E})(\text{R}^{4F})$ ，並且

R^5 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $\text{C(O)}\text{OR}^{5A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{5A} ， SR^{5A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $\text{C(O)}\text{R}^{5B}$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{5C}(\text{OR}^{5A})$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{5C}(\text{S(O)}_2\text{R}^{5B})$ ， $\text{C(O)}\text{NR}^{5C}(\text{S(O)}_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ ， $\text{NR}^{5C}\text{OR}^{5A}$ ， $\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C(O)}\text{R}^{5B})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C(O)}\text{OR}^{5A})$ ， $\text{N}(\text{OR}^{5A})(\text{C(O)}\text{R}^{5B})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C(O)}\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C(O)}\text{NR}^{5C}(\text{C(O)}\text{R}^{5B}))$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{S(O)}_2\text{R}^{5B})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{S(O)}_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D})$ ， $\text{NR}^{5C}(\text{C(O)}\text{NR}^{5C}(\text{S(O)}_2\text{R}^{5B}))$ ， $\text{OC(O)}\text{R}^{5B}$ ， $\text{OC(O)}\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ ， $\text{ONR}^{5C}(\text{C(O)}\text{R}^{5B})$ ， $\text{OS(O)}_2\text{R}^{5B}$ ， $\text{OP(O)}(\text{OR}^{5E})(\text{OR}^{5F})$ ， $\text{S(O)}\text{OR}^{5A}$ ， $\text{S(O)}\text{R}^{5B}$ ， $\text{S(O)}_2\text{R}^{5B}$ ， $\text{S(O)}_2\text{NR}^{5C}\text{R}^{5D}$ ， $\text{S(O)}_2\text{OR}^{5A}$ ， $\text{S(=NR}^{5G})(\text{O})\text{R}^{5B}$ ， $\text{S(=NR}^{5G})(\text{O})\text{NR}^{5C}\text{NR}^{5D}$ ， $\text{P(O)}(\text{OR}^{5E})(\text{OR}^{5F})$ ，和 $\text{P(O)}(\text{OR}^{5E})(\text{R}^{5F})$ ；或者

(bb) R^4 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被 $C(O)OR^{4A}$ 或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，CN， NO_2 ， OR^{4A} ， SR^{4A} ， C_{1-3} -烷基，被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基， $C(O)R^{4B}$ ， $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $C(O)NR^{4C}(OR^{4A})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}OR^{4A}$ ， $NR^{4C}R^{4D}$ ， $NR^{4C}(C(O)R^{4B})$ ， $NR^{4C}(C(O)OR^{4A})$ ， $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))$ ， $NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ ， $NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ ， $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B}))$ ， $OC(O)R^{4B}$ ， $OC(O)NR^{4C}R^{4D}$ ， $ONR^{4C}(C(O)R^{4B})$ ， $OS(O)_2R^{4B}$ ， $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ ， $S(O)OR^{4A}$ ， $S(O)R^{4B}$ ， $S(O)_2R^{4B}$ ， $S(O)_2NR^{4C}R^{4D}$ ， $S(O)_2OR^{4A}$ ， $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ ， $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ ， $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ ，和 $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ ，並且

R^5 選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、苯基- C_{1-3} -烷基-、鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{5a} 、 SR^{5a} 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}OR^{5a}$ 、 $NR^{5c}R^{5d}$ 、 $NR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)OR^{5a})$ 、 $N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b}))$ 、 $OC(O)R^{5b}$ 、 $OC(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $ONR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $OS(O)_2R^{5b}$ 、 $OP(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、 $S(O)OR^{5a}$ 、 $S(O)R^{5b}$ 、 $S(O)_2R^{5b}$ 、 $S(O)_2NR^{5c}R^{5d}$ 、 $S(O)_2OR^{5a}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)R^{5b}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)NR^{5c}NR^{5d}$ 、 $P(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、和 $P(O)(OR^{5e})(R^{5f})$ ，其中 R^5 的該 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-、和苯基- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素、CN、 NO_2 、 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、

$C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}OR^{5A}$ 、 $NR^{5C}R^{5D}$ 、 $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ 、 $OC(O)R^{5B}$ 、 $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $OS(O)_2R^{5B}$ 、 $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、 $S(O)OR^{5A}$ 、 $S(O)R^{5B}$ 、 $S(O)_2R^{5B}$ 、 $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ 、 $S(O)_2OR^{5A}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ 、 $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、和 $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ ； R^6 選自(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中 R^6 的所述(4-10員雜環烷基)- C_{1-3} -烷基-和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基，其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 的該 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH和鹵素的基團取代；並且 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 的該 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{4e} 、 R^{4f} 、和 R^{4g} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基；

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、和 R^{4D} 各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH、鹵素和-OC(O)- C_{1-15} -烷基的基團取代；並且 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、和 R^{4D} 的該 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基- C_{1-3} -烷基-、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{4E} 、 R^{4F} 、和 R^{4G} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基，其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 的該 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} 烯基、和 C_{2-6} 炔基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH和

鹵素的基團取代；並且 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、和 R^{5d} 的該 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；

R^{5e} 、 R^{5f} 、和 R^{5g} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基；

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、和 R^{5D} 各自視需要被1、2、或3個獨立地選自-OH、鹵素和-OC(O)- C_{1-15} -烷基的基團取代；並且 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、和 R^{5D} 的該 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、4-10員雜環烷基- C_{1-3} -烷基-、5-10員雜芳基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自 C_{1-6} -烷基、-OH、和鹵素的基團取代；並且

R^{5E} 、 R^{5F} 、和 R^{5G} 各自獨立地選自H和 C_{1-6} -烷基。

【請求項2】如請求項1所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中， R^1 係氯、氟或CN， R^2 係氯或氟，並且 R^3 係-CH₃。

【請求項3】如請求項1或請求項2所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中， R^4 選自 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、和鹵素，其中 R^4 的該 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} -環烷基、4-10員雜環烷基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自鹵素和 C_{1-3} -烷基的基團取代，並且 R^5 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被C(O)OR^{5A}或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素， C_{1-3} -烷基和被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基；其中 R^{5A} 選自H和 C_{1-3} -烷基。

【請求項4】如請求項1至3中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中， R^4 係 C_{1-3} -烷基或被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基。

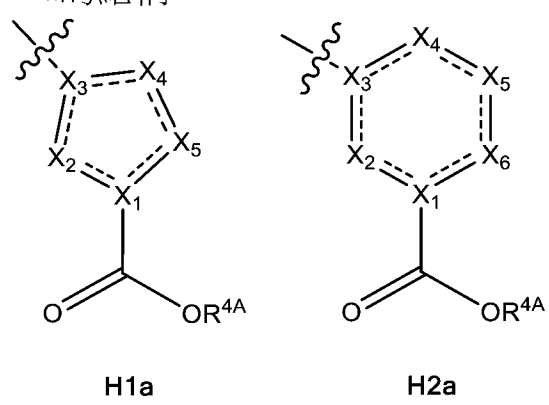
【請求項5】如請求項1或請求項2所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中， R^4 係5-10員雜芳基或(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-，其中該5-10員雜芳基和(5-10員雜芳基)- C_{1-3} -烷基-各自被C(O)OR^{4A}或被羧酸電子等排體並且視需要被1、2、

或3個獨立地選自以下的基團取代：鹵素，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基；其中R^{4A}選自H和C₁₋₃-烷基，並且R⁵選自C₁₋₃-烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、和鹵素，其中該C₁₋₃-烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆-環烷基、4-10員雜環烷基、和苯基各自視需要被1、2、或3個獨立地選自鹵素和C₁₋₃-烷基的基團取代。

【請求項6】 如請求項5所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中，R⁵係C₁₋₃-烷基或被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基。

【請求項7】 如請求項5或請求項6所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中，R⁴係被C(O)OR^{4A}並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代的5-10員雜芳基：鹵素，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基；其中R^{4A}選自H和C₁₋₃-烷基。

【請求項8】 如請求項5至7中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中，R⁴具有式H1a或H2a的結構：



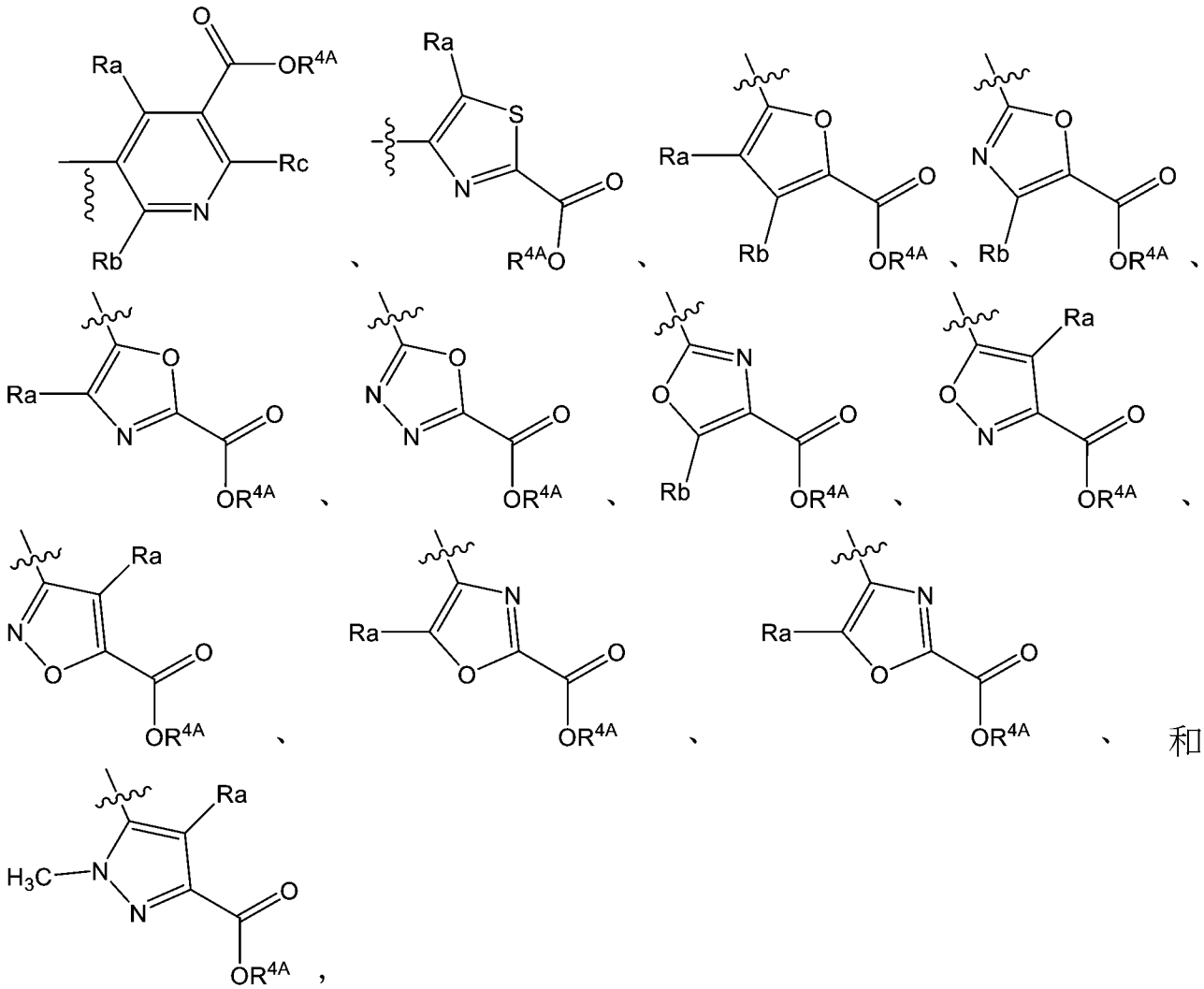
其中該環係芳香族的；其中

X₁係C，並且X₂、X₃、X₄、X₅、和X₆中的每一者獨立地是C=O、CR^{4h}、NR⁴ⁱ、O、或S，其中X₂-X₆中的至少一者係N、O、或S；

R^{4A}選自H和C₁₋₃-烷基；並且

如果存在，則R^{4h}係鹵素，C₁₋₃-烷基或被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，並且R⁴ⁱ係C₁₋₃-烷基。

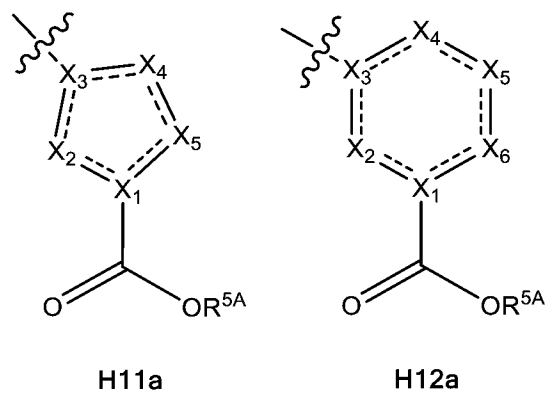
【請求項9】如請求項5至8中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中，R⁴選自由以下組成之群組：



其中Ra、Rb和R_c獨立地選自H，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，並且R^{4A}選自H和C₁₋₃-烷基。

【請求項10】如請求項1至4中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中，R⁵係被C(O)OR^{5A}並且視需要被1、2、或3個獨立地選自以下的基團取代的5-10員雜芳基：鹵素，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基；其中R^{5A}選自H和C₁₋₃-烷基。

【請求項11】如請求項10所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中，R⁵具有式H11a或H12a的結構：



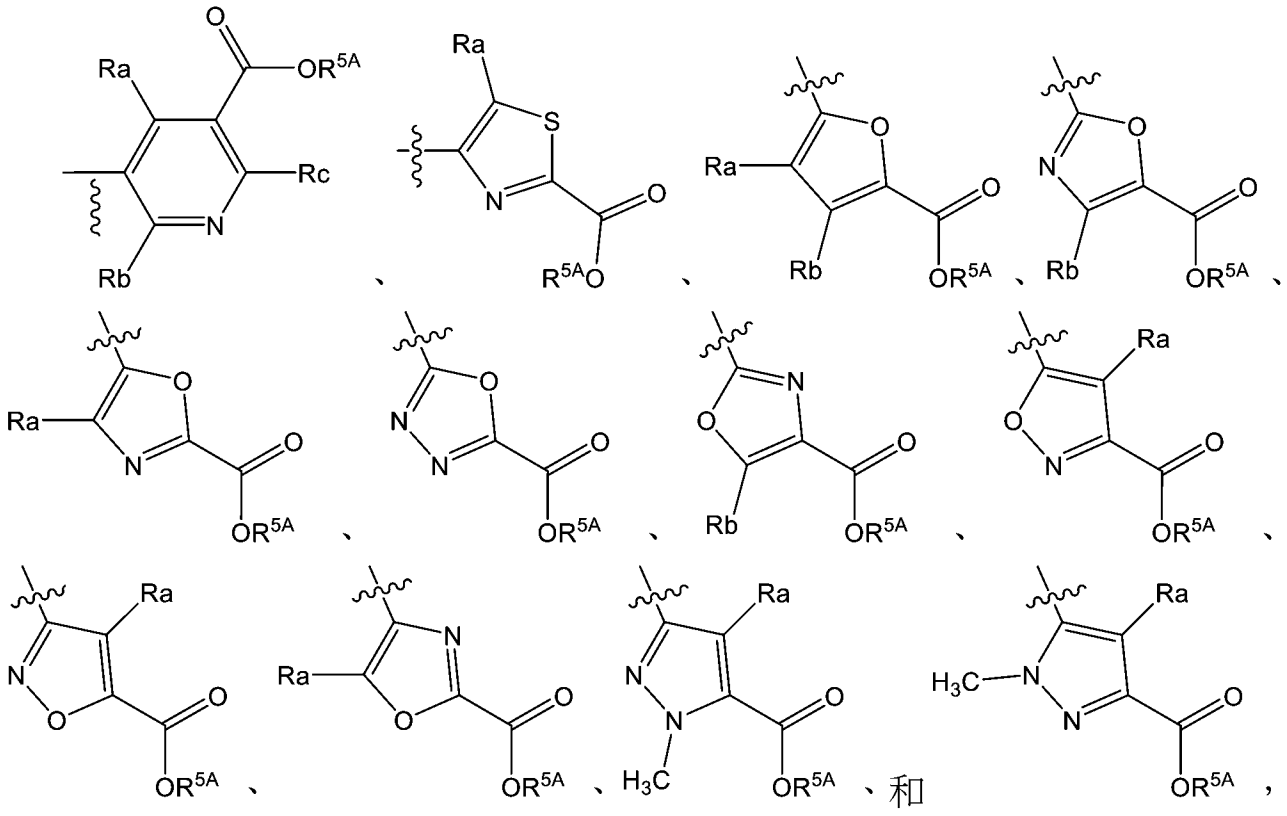
其中該環係芳香族的；其中

X_1 係C，並且 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、和 X_6 中的每一者獨立地是C=O、 CR^{5h} 、 NR^{5i} 、O、或S，其中 X_2 - X_6 中的至少一者係N、O、或S；

R^{5A} 選自H和 C_{1-3} -烷基；並且

如果存在，則 R^{5h} 係鹵素， C_{1-3} -烷基或被1、2或3個鹵素取代的 C_{1-3} -烷基，並且 R^{5i} 係 C_{1-3} -烷基。

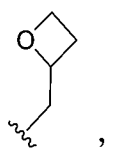
【請求項12】如請求項10或請求項11所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中， R^5 選自由以下組成之群組：



其中Ra、Rb和Rc獨立地選自H，C₁₋₃-烷基和被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₃-烷基，並且R^{5A}選自H和C₁₋₃-烷基。

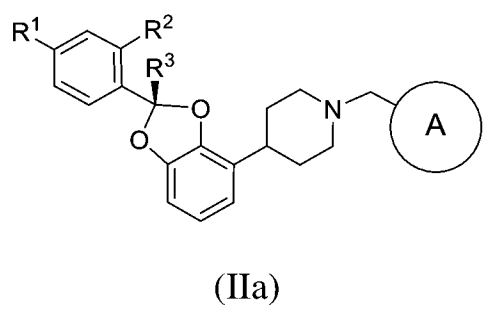
【請求項13】 如請求項1至12中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中，R⁶選自(4-6員雜環烷基)-CH₂-和(5-6員雜芳基)-CH₂-，其中R⁶的該(4-6員雜環烷基)-CH₂-和(5-6員雜芳基)-CH₂-各自視需要被1、2、或3個獨立地選自C₁₋₆-烷基、-OH、和鹵素的基團取代。

【請求項14】 如請求項13所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中，R⁶具有下式：



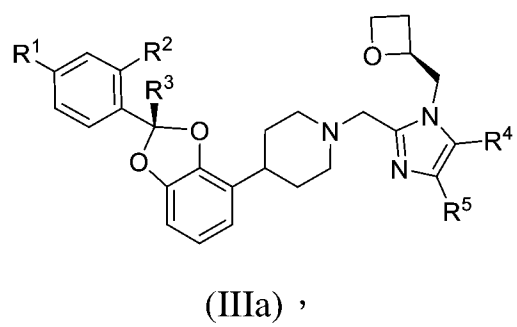
其中 ~ 指示與該分子的其餘部分的附接點。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項所述之化合物，該化合物係具有式 (IIa) 的化合物：



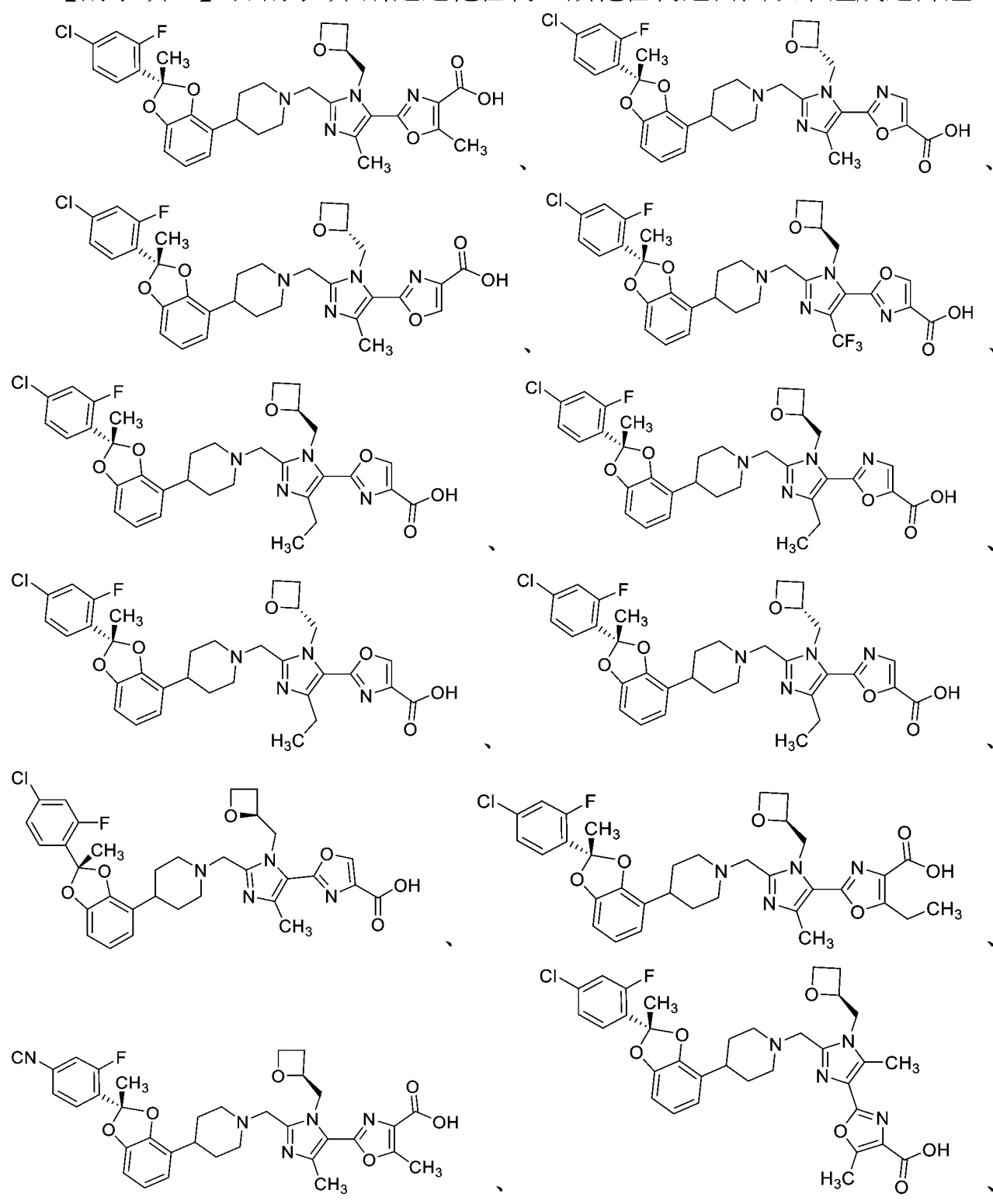
或其藥學上可接受的鹽。

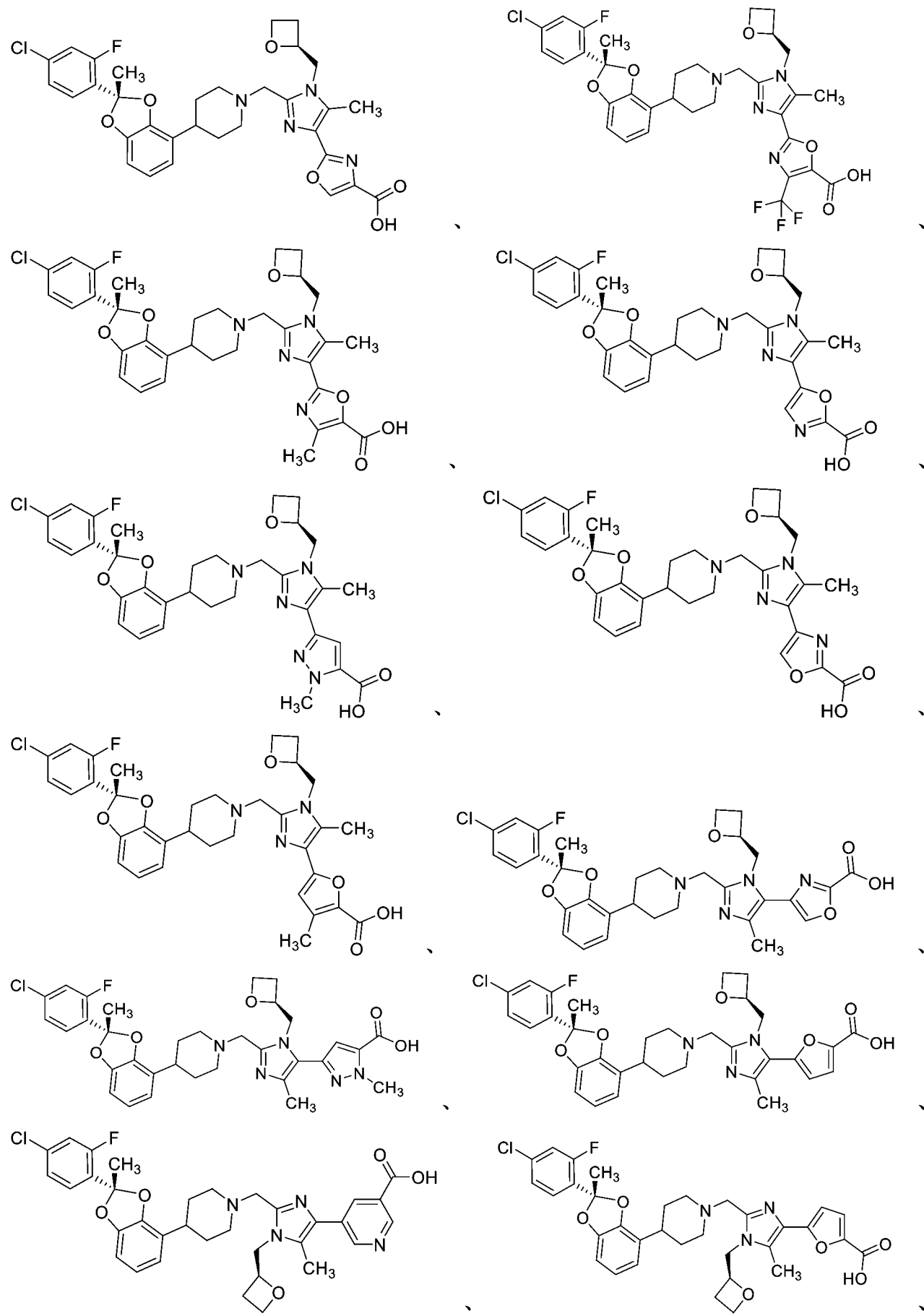
【請求項16】 如請求項1至15中任一項所述之化合物，該化合物係具有式 (IIIa) 的化合物：

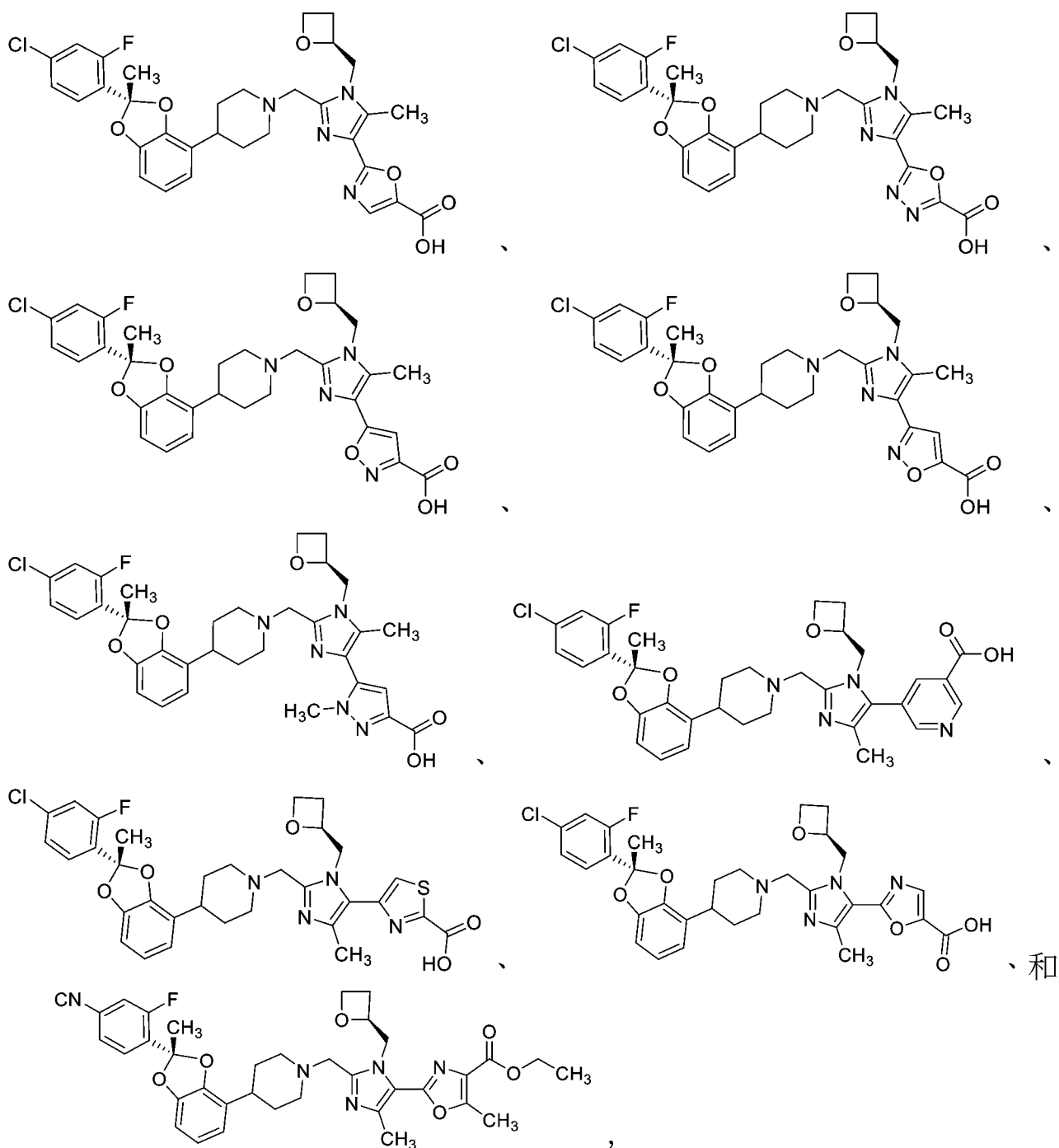


或其藥學上可接受的鹽。

【請求項17】 如請求項1所述之化合物，該化合物選自由以下組成之群組：







或其藥學上可接受的鹽。

【請求項18】 如請求項1所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其選自由以下組成之群組：

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊环-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-乙基-1-(((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-乙基噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-4-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-甲基噁唑-5-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-2-甲酸，

3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸，

4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-2-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲基呋喃-2-甲酸，

4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-2-甲酸，

3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)呋喃-2-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)呋喃-2-甲酸，

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)噁唑-5-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)異噁唑-3-甲酸，

3-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)異噁唑-5-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸，

5-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)酸，

4-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噻唑-2-甲酸，和

2-(2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)噁唑-5-甲酸，以及

2-(2-((4-((S)-2-(4-氟基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧戊環-4-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基噁唑-4-甲酸乙酯，

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項19】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1至18中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體。

【請求項20】 一種組合，該組合包含如請求項1至18中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，以及一種或多種治療活性劑。

【請求項21】 如請求項1至18中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。

【請求項22】 如請求項1至18中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於在治療選自以下的障礙或疾病中使用：肥胖症、2型糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、葡萄糖耐受不良、高血糖、一種或多種糖尿病併發症、糖尿病腎病、血脂異常、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病、中風、心肌病、心房顫動、心臟衰竭、冠心病、和神經病變。

【請求項23】 如請求項1至18中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽在製造藥物中之用途，該藥物用於治療選自以下的障礙或疾病：肥胖症、2型糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、葡萄糖耐受不良、高血糖、一種或多種糖

尿病併發症、糖尿病腎病、血脂異常、非酒精性脂肪肝病（NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病、中風、心肌病、心房顫動、心臟衰竭、冠心病、和神經病變。

【請求項24】一種激動受試者中GLP1R活性之方法，其中該方法包括向該受試者施用治療有效量的如請求項1至18中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項25】一種治療受試者中障礙或疾病之方法，該障礙或疾病選自肥胖症、2型糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、葡萄糖耐受不良、高血糖、一種或多種糖尿病併發症、糖尿病腎病、血脂異常、非酒精性脂肪肝病（NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病、中風、心肌病、心房顫動、心臟衰竭、冠心病、和神經病變，該方法包括向該受試者施用治療有效量的如請求項1至18中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽。