202332677

(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 202332677 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：111141238 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07F9/6571 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/675 (2006.01) *A61K31/4545 (2006.01)*
A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/28 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/127023
2022/08/12 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/112270

(71)申請人：香港商英科智能有限公司 (香港地區) INSILICO MEDICINE IP LIMITED (HK)
香港

(72)發明人：丁曉 DING, XIAO (CN) ；秦烈娜 QIN, LIENA (CN) ；任峰 REN, FENG (CN) ；徐劍宇 XU, JIANYU (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：0 共 120 頁

(54)名稱

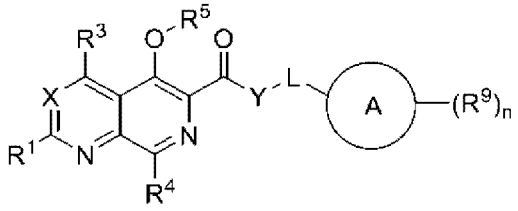
含脯胺醯羥化酶結構域之蛋白質(PHD)抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明描述 PHD 抑制劑及包含該等抑制劑之醫藥組合物。主題化合物及組合物適用於治療發炎性腸病。

Described herein are PHD inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of inflammatory bowel disease.

特徵化學式：



式(I)

20233267
專利案號：111141238
20235267

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含脯胺醯羥化酶結構域之蛋白質(PHD)抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

PROLYL HYDROXYLASE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN (PHD) INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明描述PHD抑制劑及包含該等抑制劑之醫藥組合物。主題化合物及組合物適用於治療發炎性腸病。

【英文】

Described herein are PHD inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of inflammatory bowel disease.

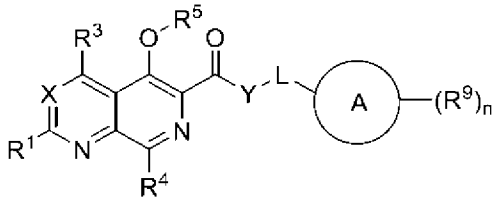
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含脯胺醯羥化酶結構域之蛋白質(PHD)抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

PROLYL HYDROXYLASE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN (PHD) INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

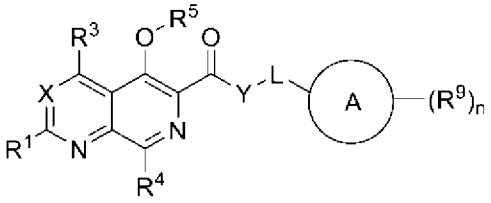
【0001】 低氧誘導因子(Hypoxia-inducible factor；HIF)響應於細胞氧濃度之變化而介導基因表現。HIF為具有氧調節之次單元(HIF-α)及組成性表現之次單元(HIF-β)的雜二聚體。亦稱為含脯胺醯羥化酶結構域之蛋白質(PHD)的HIF脯胺醯羥化酶以三種同功型存在於人類中(PHD1、PHD2及PHD3)。PHD充當調節低氧誘導因子(「HIF」)降解路徑之氧感測器。簡言之，PHD負責HIFα (HIF之次單元)之羥基化，其引發最終藉由蛋白酶體引起HIFα降解之路徑。存在PHD之三種亞型，包括PHD1、PHD2及PHD3。已將PHD之抑制指示為用於HIFα相關疾病(諸如發炎性腸病(IBD))之有前景的療法。

【0002】 PHD之抑制劑藉由誘導腎及肝紅血球生成素(「EPO」)合成(其刺激骨髓中紅細胞之產生)且藉由調節鐵(功能性紅細胞之必不可少的組分)之代謝來協調紅血球生成。PHD之抑制劑亦可抑制肝鐵調素之產生，此對鐵移動具有負面影響。亦推測出，PHD之抑制劑可上調若干鐵代謝基因(諸如DMT1及DCYTB)之表現。由於HIF脯胺醯羥化酶在細胞氧感測中起主要作用，因此PHD之抑制劑可適用於治療心血管病症、代謝病

症、血液病症、肺病、腎病、肝病、創傷癒合病症及癌症，以及其他病症。

【發明內容】

【0003】 本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(I)，

其中：

R^1為視情況且獨立地經一或多個R^{1a}取代之單環雜環烷基；

各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基；

X為N或CR^2；

R^2為氫、氟、氯、溴、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^3為氫、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$C(=O)R^a$、-

$C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^4為氫、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^5為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

Y為-O-、-S-或$-NR^6-$；

R^6為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

L為$-(CR^7R^8)_p-$；

各R^7及R^8獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

或同一碳上之R^7及R^8一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R^{7a}取代；

各R^{7a}獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

p為0至4；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^9獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SH$、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、-

$NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、該烯基、該炔基、該環烷基、該雜環烷基、該芳基及該雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代；

或同一原子上之兩個R^9一起形成側氧基；

各R^{9a}獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SH$、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基；

n為0至4；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷

基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_6烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_6烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；或

同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【0004】 本文亦揭示一種醫藥組合物，其包含治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0005】 本文亦揭示一種治療個體之疾病或病症的方法，該方法包含向該個體投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，或本文所揭示之醫藥組合物，其中該疾病或病症為發炎性腸病(IBD)。在本文所揭示之方法之一些實施例中，該疾病或病症為潰瘍

性結腸炎(「UC」)或克羅恩氏病(「CD」)。

【0006】 本文亦揭示一種使個體之低氧誘導因子(hypoxia inducible factor；HIF)穩定的方法，該方法包含向該個體投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，或本文所揭示之醫藥組合物。在一些實施例中，HIF為HIF-1α。

【0007】 在本文所揭示之方法之一些實施例中，該方法進一步包含投與額外活性劑。

【實施方式】

【0008】 本專利申請案主張2021年10月28日申請之國際申請案第PCT/CN2021/127023號及2022年8月12日申請之國際申請案第PCT/CN2022/112270號的益處；該等申請案以全文引用之方式併入本文中。

參考文獻併入

【0009】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用程度如同將各個別公開案、專利或專利申請案特定地且個別地指示為以引用之方式併入一般。

定義

【0010】 在以下描述中，闡述某些特定細節以便提供對各個實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者應理解，可在無此等細節之情況下實踐本發明。在其他情況下，未展示或詳細描述熟知結構以避免不必要地混淆實施例之描述。除非上下文另外要求，否則在通篇說明書及隨後申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」及其變化形式(諸如「包含(comprises/comprising)」)應視為開放的、包括性的含義，亦即「包括但

不限於」。此外，本文中所提供之標題僅係為方便起見，且不解釋所主張本發明之範疇或含義。

【0011】 貫穿本說明書之參考「一些實施例(some embodiments)」或「一實施例(an embodiment)」意謂結合實施例所描述之特定特徵、結構或特性包括於至少一個實施例中。因此，片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」貫穿本說明書在各處之出現未必皆參考同一實施例。另外，可在一或多個實施例中以任何適合的方式組合特定特徵、結構或特性。此外，除非上下文另外明確指定，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。亦應注意，除非內容明確指定，否則術語「或」通常以其包括「及/或」之含義而採用。

【0012】 除非另外指示，否則如本文所用，下文術語具有以下含義：

【0013】 「側氧基」係指=O。

【0014】 「羧基」係指-COOH。

【0015】 「氰基」係指-CN。

【0016】 「烷基」係指具有一至約十個碳原子、更佳一至六個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴單價基團。實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、三級戊基及己基，

以及更長烷基，諸如庚基、辛基及其類似基團。不論何時出現在本文中時，諸如「C_1-C_6烷基」或「C_{1-6}烷基」之數值範圍意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，儘管本發明定義亦涵蓋術語「烷基」之存在，其中未指定數值範圍。在一些實施例中，烷基為C_{1-10}烷基。在一些實施例中，烷基為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，烷基為C_{1-5}烷基。在一些實施例中，烷基為C_{1-4}烷基。在一些實施例中，烷基為C_{1-3}烷基。除非本說明書中另外具體說明，否則烷基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素、-CN、-OH、或-OMe取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素取代。

【0017】「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有兩個至約十個碳原子、更佳兩個至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單價基團。基團可繞雙鍵呈順式或反式構形，且應理解為包括異構物兩者。實例包括但不限於乙烯基($-CH=CH_2$)、1-丙烯基($-CH_2CH=CH_2$)、異丙烯基[$-C(CH_3)=CH_2$]、丁烯基、1,3-丁二烯基及其類似基團。不論其何時出現在本文中時，諸如「C_2-C_6烯基」或「C_{2-6}烯基」之數值範圍意謂烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烯基」之存在。除非本說明書中另外具體說明，否則烯基可視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷

基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素取代。

【0018】「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有兩個至約十個碳原子、更佳兩個至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單價基團。實例包括但不限於乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及其類似基團。不論其何時出現在本文中，諸如「C_2-C_6炔基」或「C_{2-6}炔基」之數值範圍意謂炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明之定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「炔基」之存在。除非本說明書中另外具體說明，否則炔基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，炔基視情況經以下取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素取代。

【0019】「伸烷基」係指直鏈或支鏈二價烴鏈。除非本說明書中另外具體說明，否則伸烷基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經以下取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。

【0020】「烷氧基」係指式-ORa之基團，其中Ra為如所定義之烷基。除非本說明書中另外具體說明，否則烷氧基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經以下取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素取代。

【0021】「芳基」係指衍生自烴環系統之基團，其包含6至30個碳原子及至少一個芳族環。芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，芳基經由芳環原子鍵結)或橋接環系統。在一些實施例中，芳基為6員至10員芳基。在一些實施例中，芳基為6員芳基(苯基)。芳基包括但不限於衍生自以下烴環系統的芳基：伸蒽基、伸萘基、伸菲基、蒽、薁、苯、䓛、丙二烯合茀、茀、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、茚烷、茚、萘、苊、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯。除非本說明書中另外具體說明，否則芳基可視情況例如經鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，芳基視情況經以下取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素取代。

【0022】「環烷基」係指部分或完全飽和的單環或多環碳環，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，環烷基經由非芳族環原子鍵結)、

螺接或橋接環系統。在一些實施例中，環烷基為完全飽和的。代表性環烷基包括但不限於具有三至十五個碳原子(例如，C_3-C_{15}完全飽和環烷基或C_3-C_{15}環烯基)、三至十個碳原子(例如，C_3-C_{10}完全飽和環烷基或C_3-C_{10}環烯基)、三至八個碳原子(例如，C_3-C_8完全飽和環烷基或C_3-C_8環烯基)、三至六個碳原子(例如，C_3-C_6完全飽和環烷基或C_3-C_6環烯基)、三至五個碳原子(例如，C_3-C_5完全飽和環烷基或C_3-C_5環烯基)或三至四個碳原子(例如，完全飽和C_3-C_4環烷基或C_3-C_4環烯基)之環烷基。在一些實施例中，環烷基為3員至10員完全飽和環烷基或3員至10員環烯基。在一些實施例中，環烷基為3員至6員完全飽和環烷基或3員至6員環烯基。在一些實施例中，環烷基為5員至6員完全飽和環烷基或5員至6員環烯基。單環環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及環辛基。多環環烷基包括例如金剛烷基、降莰基(norbornyl)、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順式-十氫萘、反式-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和環烷基包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基以及環辛烯基。除非本說明書中另外具體說明，否則環烷基視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，環烷基視情況經以下取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe。在一些實施例中，環烷基視情況經鹵素取代。

【0023】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素為氟或氯。在一些實施例中，鹵素為氟。

【0024】「鹵烷基」係指經如上文所定義之一或多個鹵基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。

【0025】「羥烷基」係指經一或多個羥基取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個羥基取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個羥基取代。羥烷基包括例如羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基或羥戊基。在一些實施例中，羥烷基為羥甲基。

【0026】「胺烷基」係指經一或多個胺取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個胺取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個胺取代。胺烷基包括例如胺甲基、胺乙基、胺丙基、胺丁基或胺戊基。在一些實施例中，胺烷基為胺甲基。

【0027】「雜烷基」係指其中烷基之一或多個骨架原子選自除碳以外之例如氧、氮(例如，-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合之原子的烷基。雜烷基在雜烷基之碳原子處附接至分子之其餘部分。在一個態樣中，雜烷基為C_1-C_6雜烷基，其中雜烷基由1至6個碳原子及一或多個除碳以外之例如氧、氮(例如，-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合之原子構成，其中雜烷基在雜烷基之碳原子處附接至分子之其餘部分。此類雜烷基之實例為例如$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、$-CH(CH_3)OCH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2NHCH_3$或$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$。除非本說明書中另有特定說明，否則雜烷基視情況例

如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似基團。在一些實施例中，雜烷基視情況經以下取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經鹵素取代。

【0028】「雜環烷基」係指包含2至23個碳原子及一至8個選自由氮、氧、磷、矽及硫組成之群之雜原子的3員至24員部分或完全飽和環基。在一些實施例中，雜環烷基為完全飽和的。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個選自由氮及氧組成之群之雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一或兩個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮及一個氧。除非本說明書中另外具體說明，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，雜環烷基經由非芳族環原子連接)、螺接或橋聯環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。代表性雜環烷基包括但不限於具有二至十五個碳原子(例如，C_2-C_{15}完全飽和雜環烷基或C_2-C_{15}雜環烯基)、二至十個碳原子(例如，C_2-C_{10}完全飽和雜環烷基或C_2-C_{10}雜環烯基)、二至八個碳原子(例如，C_2-C_8完全飽和雜環烷基或C_2-C_8雜環烯基)、二至七個碳原子(例如，C_2-C_7完全飽和雜環烷基或C_2-C_7雜環烯基)、二至六個碳原子(例如，C_2-C_6完全飽和雜環烷基或C_2-C_6雜環烯基)、二至五個碳原子(例如，C_2-C_5完全飽和雜環烷基或C_2-

C_5雜環烯基)或二至四個碳原子(例如，C_2-C_4完全飽和雜環烷基或C_2-C_4雜環烯基)之雜環烷基。此類雜環烷基之實例包括但不限於吖丙基(aziridinyl)、吖丁基(azetidinyl)、氧丁基(oxetanyl)、二氧戊環基(dioxolanyl)、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啡基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、啉啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代味啉基、噻味啉基、1-側氧基-硫代味啉基、1,1-二側氧基-硫代味啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，包括但不限於單醣、雙醣及寡醣。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2個至10個碳。應瞭解當提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與構成雜環烷基之原子(亦即，雜環烷基環之骨架原子)的總數(包括雜原子)不相同。在一些實施例中，雜環烷基為3員至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至7員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為4員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為5員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至8員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至7員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為4員至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為5員至6員雜環烯基。除非本說明書中另外具體說明，否則雜環烷基可視情況如下文所描述例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥

基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素取代。

【0029】「雜芳基」係指包含一至十三個碳原子、一至六個選自由氮、氧、磷及硫組成之群的雜原子及至少一個芳環的5員至14員環系統基團。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個選自由氮及氧組成之群之雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個氮。在一些實施例中，雜芳基包含一或兩個氮。在一些實施例中，雜芳基包含一個氮。雜芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，雜芳基經由芳環原子鍵結)或橋聯環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。在一些實施例中，雜芳基為5員至10員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5員至6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5員雜芳基。實例包括但不限於氮呯基、吖啶基(acridinyl)、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧呃基、苯并呋喃基、苯并噚唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噚呯基、1,4-苯并二噚烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噚唑基、苯并二氧呃基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、

啐啉基(cinnolinyl)、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲咔基、異噁唑基、嗪啶基、噁二唑基、2-側氧基氮呯基、噁唑基、氧吭基(oxiranyl)、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡咔基、1-氧離子基嗒咔基、1-苯基-1H-吡咯基、啡咔基、啡噻咔基、啡噁咔基、呔咔基、喋啶基(pteridinyl)、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡咔基、嘧啶基、嗒咔基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、哂啶基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三咔基及苯硫基(亦即，噻吩基)。除非本說明書中另外具體說明，否則雜芳基可視情況經例如鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經以下取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素取代。

【0030】術語「視情況選用之(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述的事件或情形可發生或可不發生，且本說明書包括發生該事件或情形的情況及其不發生的情況。例如，「視情況經取代之烷基」意謂如上所定義之「烷基」或「經取代之烷基」。另外，視情況經取代之基團可未經取代(例如，$-CH_2CH_3$)、經完全取代(例如，$-CF_2CF_3$)、經單取代(例如，$-CH_2CH_2F$)或在介於經完全取代與經單取代之間的任何程度取代(例如，$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CFHCHF_2$

等)。關於含有一或多個取代基之任何基團，熟習此項技術者將瞭解，此類基團並不意欲引入空間上不切實際及/或合成上不可行的任何取代或取代模式(例如，經取代之烷基包括視情況經取代之環烷基，視情況經取代之環烷基又定義為包括視情況經取代之烷基，可能為無窮的)。因此，所描述之任何取代基應大體上理解為具有約1,000道爾頓及更典型地至多約500道爾頓之最大分子量。

【0031】 術語「一或多個」在提及視情況存在之取代基時意謂該主題基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經一個、兩個或三個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經一個或兩個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經一個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經兩個取代基取代。

【0032】 「有效量」或「治療有效量」係指作為單次劑量或作為一系列劑量之部分向哺乳動物個體投與的化合物之量，該量有效地產生所需治療效果。

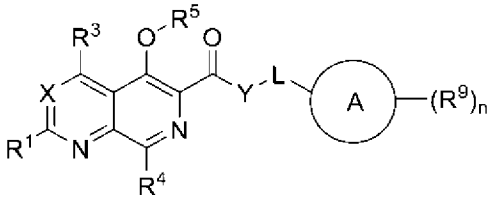
【0033】 個體(例如哺乳動物，諸如人類)或細胞之「治療」為用於試圖更改個體或細胞之天然病程之任何類型的干預。在一些實施例中，治療包括在引發病理性事件或與病原性藥劑接觸之後投與醫藥組合物，且包括穩定病狀(例如，病狀不惡化)或緩解病狀。

化合物

【0034】 本文描述式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其適用於治療與PHD相關之疾病或病症。本文描述式(I)

化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其適用於治療發炎性腸病(IBD)。

【0035】 本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(I)，

其中：

R^1為視情況且獨立地經取代之單環雜環烷基；

X為N或CR^2；

R^2為氫、氟、氯、溴、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^3為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^4為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^5為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

Y為-O-、-S-或$-NR^6-$；

R^6為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或

C_1-C_6雜烷基；

L為-$(CR^7R^8)_p$-；

各R^7及R^8獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

或同一碳上之R^7及R^8一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R^{7a}取代；

各R^{7a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

p為0至4；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^9獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、該烯基、該炔基、該環烷基、該雜環烷基、該芳基及該雜芳基視情況且獨立地經取代；

n為0至4；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基

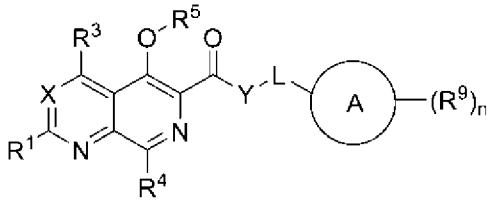
(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環烷基。

【0036】 本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(I)，

其中：

R^1為視情況且獨立地經一或多個R^{1a}取代之單環雜環烷基；

各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-

$NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基；

X為N或CR^2；

R^2為氫、氟、氯、溴、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^3為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^4為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^5為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

Y為-O-、-S-或$-NR^6-$；

R^6為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

L為$-(CR^7R^8)_p-$；

各R^7及R^8獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

或同一碳上之R^7及R^8一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R^{7a}取代；

各R^{7a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

p為0至4；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^9獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、該烯基、該炔基、該環烷基、該雜環烷基、該芳基及該雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代；

或同一原子上之兩個R^9一起形成側氧基；

各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基；

n為0至4；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；且

各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_6烷基、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC_1$-C_6烷基、-$S(=O)_2N(C_1$-C_6烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-$N(C_1$-C_6烷基)$_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-$C(=O)NH_2$、-

$C(=O)N(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2$、$\text{-}C(=O)NHC_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、$C_1\text{-}C_6$羥烷基、$C_1\text{-}C_6$胺烷基或$C_1\text{-}C_6$雜烷基；或

同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【0037】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，X為N。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，X為CR^2。

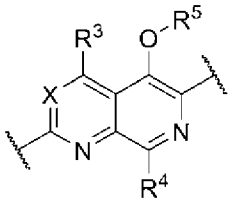
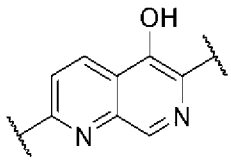
【0038】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^2為氫、氟或$C_1\text{-}C_6$烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^2為氫或$C_1\text{-}C_6$烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^2為氫。

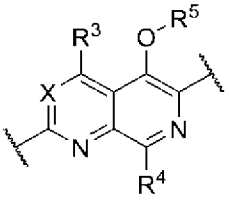
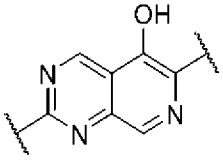
【0039】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^3為氫、鹵素、$C_1\text{-}C_6$烷基或$C_1\text{-}C_6$鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^3為氫、鹵素或$C_1\text{-}C_6$烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^3為氫或$C_1\text{-}C_6$烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^3為氫。

【0040】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^4為氫、鹵素、$C_1\text{-}C_6$烷基或$C_1\text{-}C_6$鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^4為氫、鹵素或$C_1\text{-}C_6$烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^4為氫或$C_1\text{-}C_6$烷基。在式

(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^4為氫。

【0041】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^5為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^5為C_1-C_6烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^5為氫。

【0042】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中， 為 。

【0043】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中， 為 。

【0044】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，Y為-O-或-NR^6-。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，Y為-NR^6-。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，Y為-O-。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，Y為-S-。

【0045】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^6為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^6為C_1-C_6烷

基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^6為氫。

【0046】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，p為1至4。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，p為1至3。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，p為1或2。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，p為1。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，p為2。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，p為3。

【0047】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^7及R^8獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6羥烷基；或同一碳上之R^7及R^8一起形成環烷基或雜環烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^7及R^8獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6羥烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，同一碳上之R^7及R^8一起形成環烷基或雜環烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^7及R^8獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^7及R^8為氫。

【0048】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^{7a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^{7a}獨立地為鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基。

【0049】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，環A為芳基或雜芳基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，環A為苯基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，環A為5員或6員雜芳基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，環A為6員雜芳基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，環A為6員吡啶基。

【0050】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，n為1至3。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，n為2至4。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，n為2或3。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，n為1或2。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，n為0。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，n為1。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，n為2。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，n為3。

【0051】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^9獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-

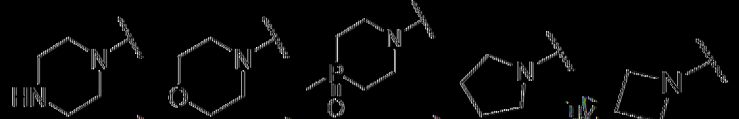
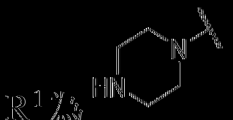
NR^cR^d、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

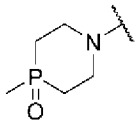
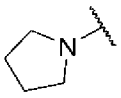
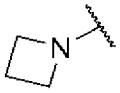
[0052] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^9獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、NR^cR^d、$-C(=O)OR^b$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

[0053] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^9獨立地為鹵素或-CN。

[0054] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^9為-CN。

[0055] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，R^1為獨立地經一或多個R^{1a}取代之單環雜環烷基。在一典實施例中，R^1獨立地經1、2、3或4個R^{1a}取代。在一典實施例中，R^1獨立地經1或2個R^{1a}取代。在一典實施例中，R^1經單環雜環烷基取代。

[0056] 在一典實施例中，R^1為4員、視情況經取代之單環雜環烷基。在一典實施例中，R^1為5員、視情況經取代之單環雜環烷基。在一典實施例中，R^1為6員、視情況經取代之單環雜環烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，R^1經由R^1之氮原子連接至式(I)之片段之其餘部分。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，R^1為，其各者視情況經一或多個R^{1a}取代。在一典實施例中，R^1為，其視情況經1或2個R^{1a}取代。在一

些實施例中，R^1為，其視情況經1或2個R^{1a}取代。在一些實施例中，R^1為，其視情況經1或2個R^{1a}取代。在一些實施例中，R^1為，其視情況經1或2個R^{1a}取代。

【0057】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^1為吖咀基、吡咯啶基、哌啶基、哌咁基或味啉基，其各自視情況且獨立地經一或多個R^{1a}取代。

【0058】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^1為視情況經一或多個R^{1a}取代之哌啶基。

【0059】 在一些實施例中，R^1為視情況且獨立地經1或2個R^{1a}取代之單環雜環烷基。在一些實施例中，R^1為視情況且獨立地經1或2個R^{1a}取代之5員至7員(例如，6員)單環雜環烷基，且其中單環雜環烷基含有1至3個環氮原子。

【0060】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^1未經取代。

【0061】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基。

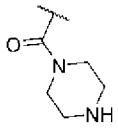
【0062】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-

NR^cR^d、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基。

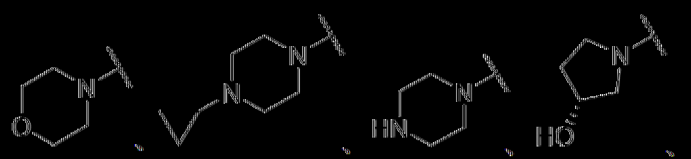
【0063】在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基。

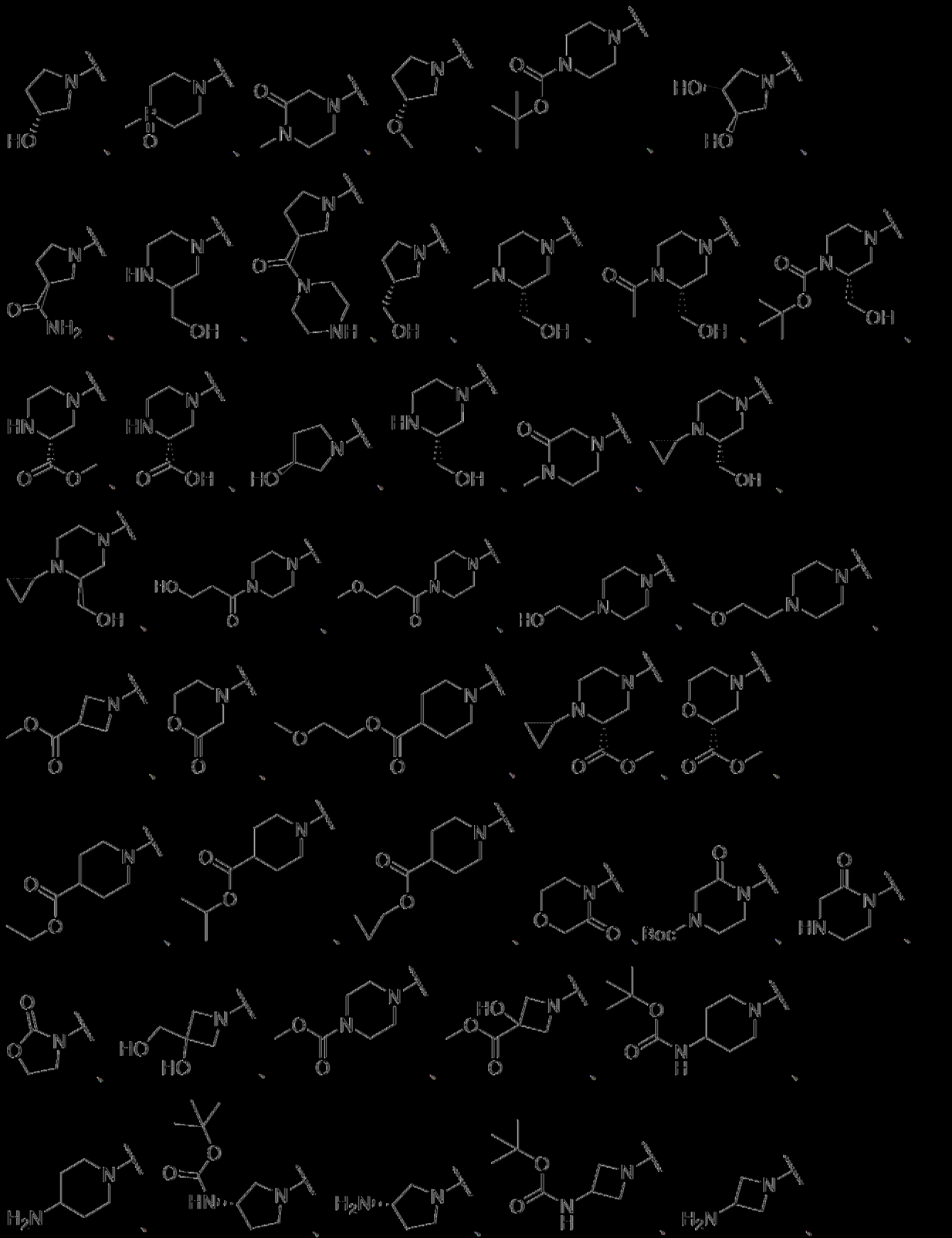
【0064】在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-OH、$-OR^a$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6雜烷基或環烷基；或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基。

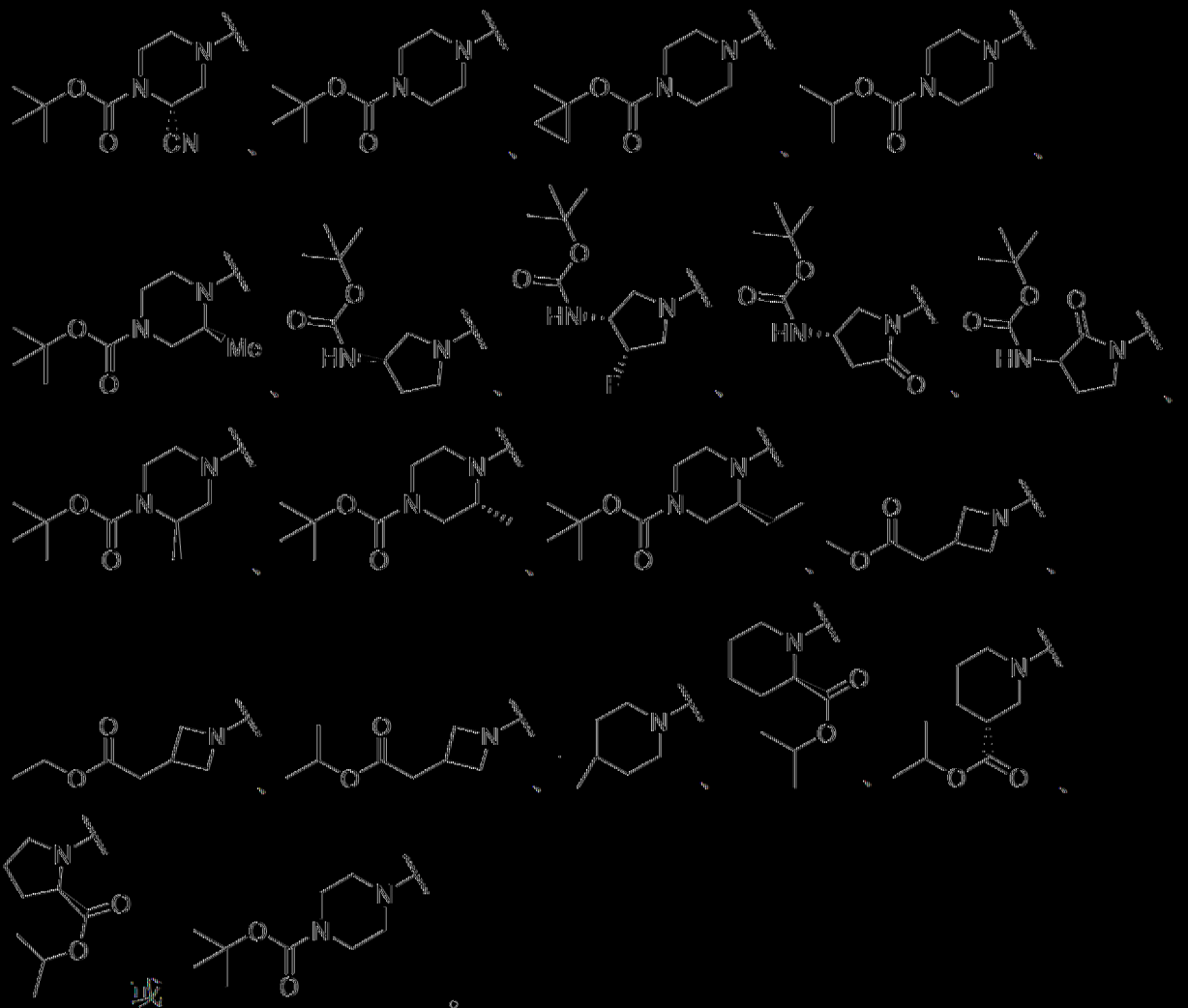
【0065】在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^{1a}獨立地為C_1-C_6烷基(例如，甲基)、C_1-C_6鹵烷基或$-C(=O)OR^b$ (例如，$-C(=O)O(C_1$-C_6烷基))。

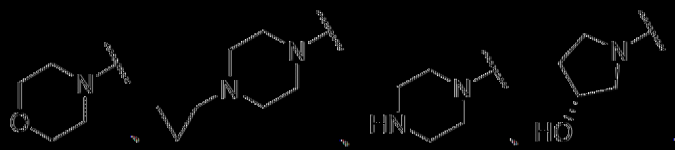
【0066】在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^{1a}為$-C(=O)NR^cR^d$。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^{1a}為$-C(=O)NH_2$。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^{1a}為。

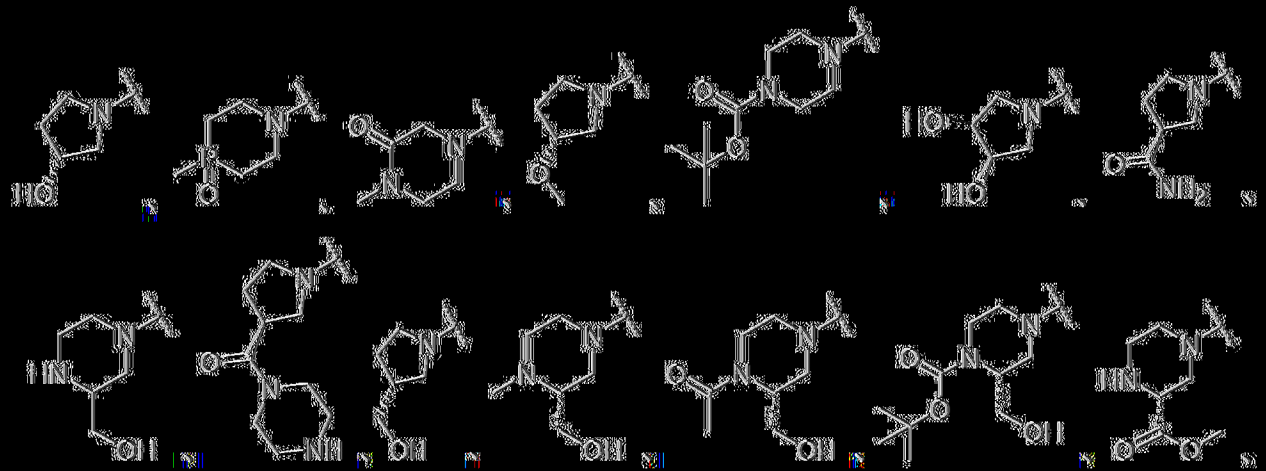
【0067】在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體

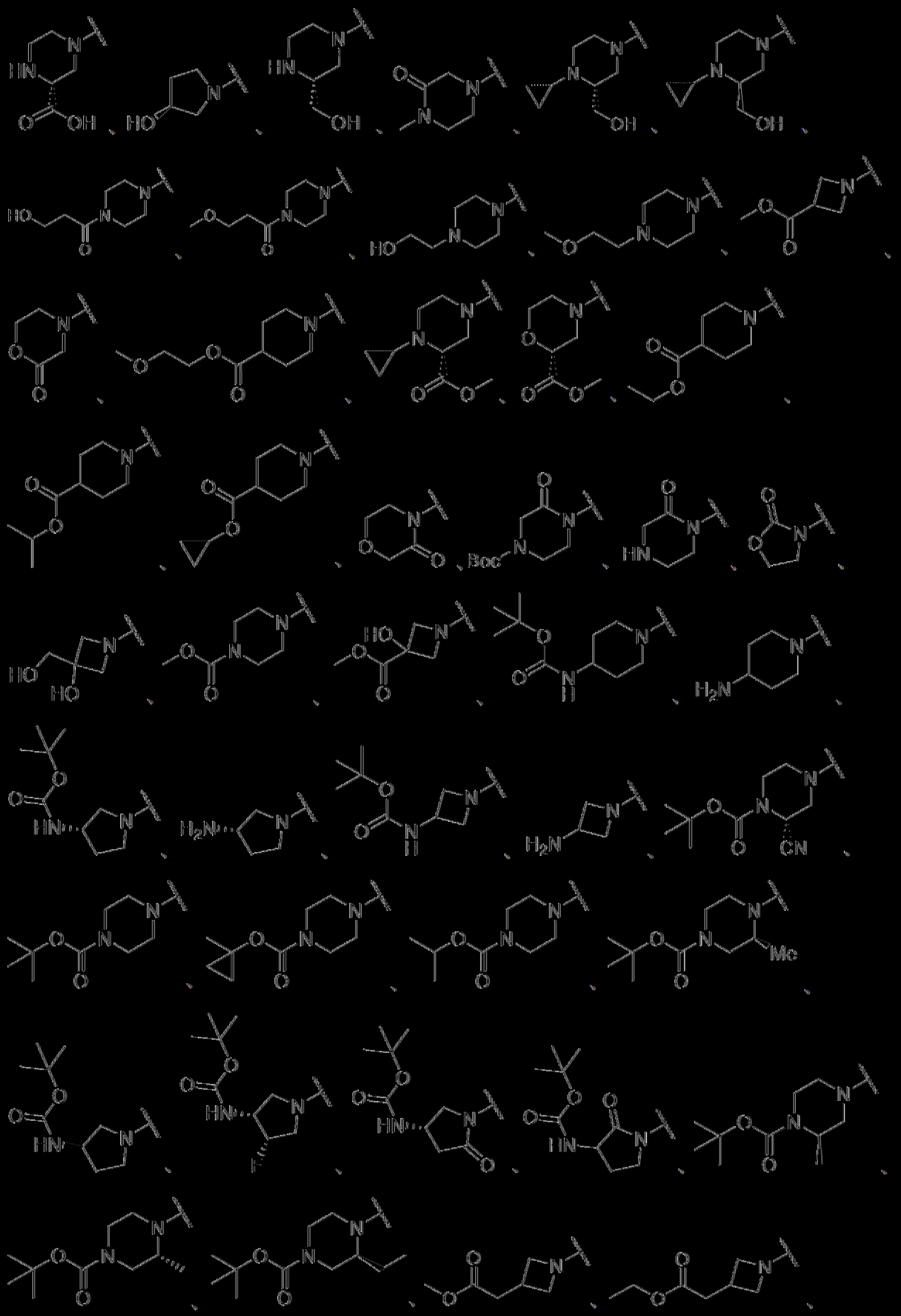
其精物之一典實施例中，R^1為 

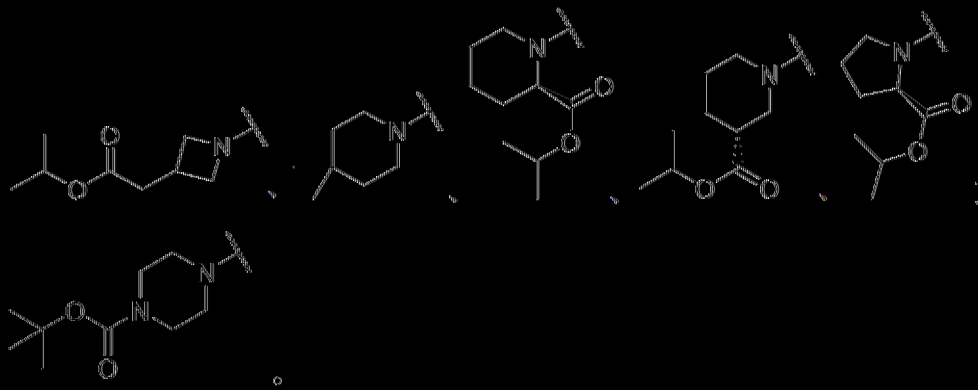




[0068] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或互變異構物之一典實施例中，R^1為



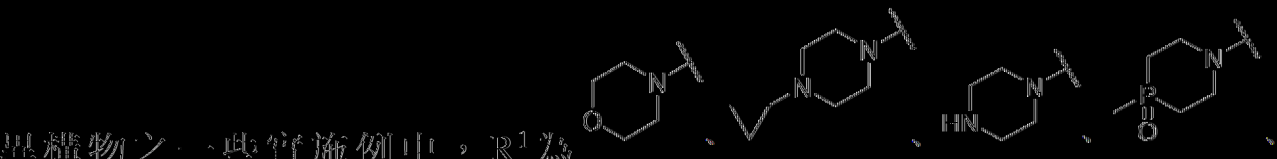


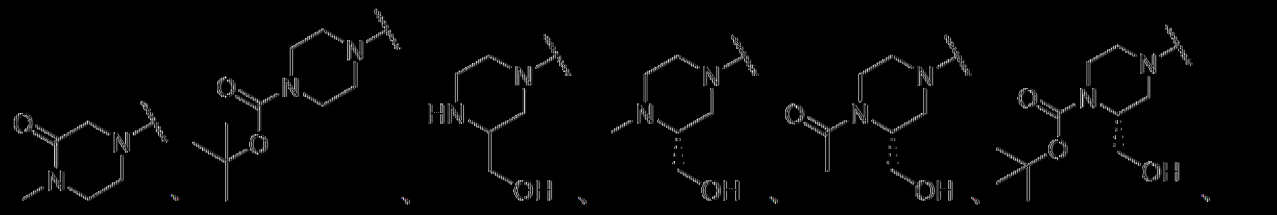


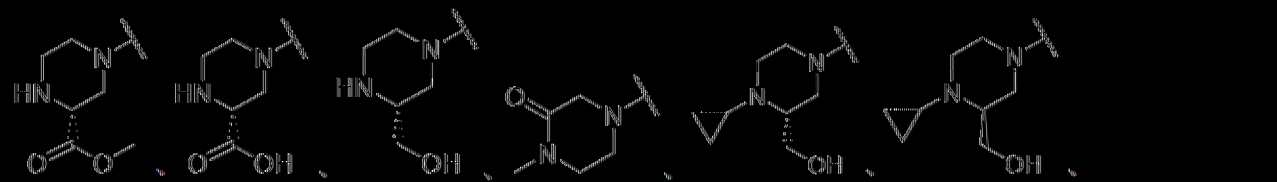
或

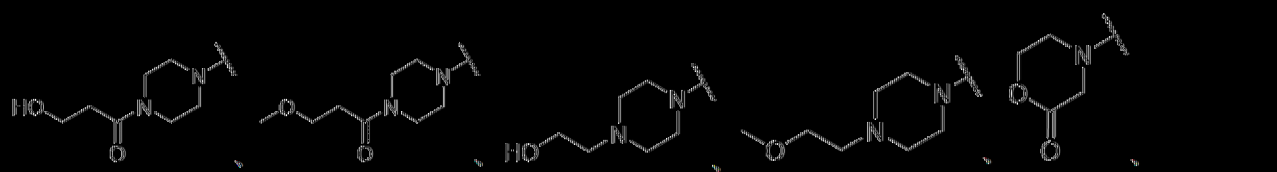
。

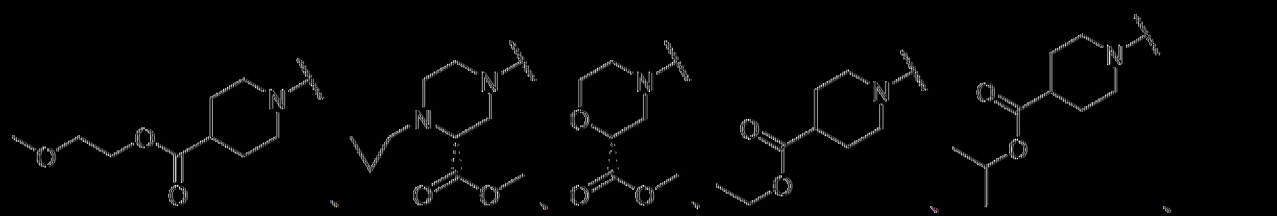
〔0069〕在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，R^1為



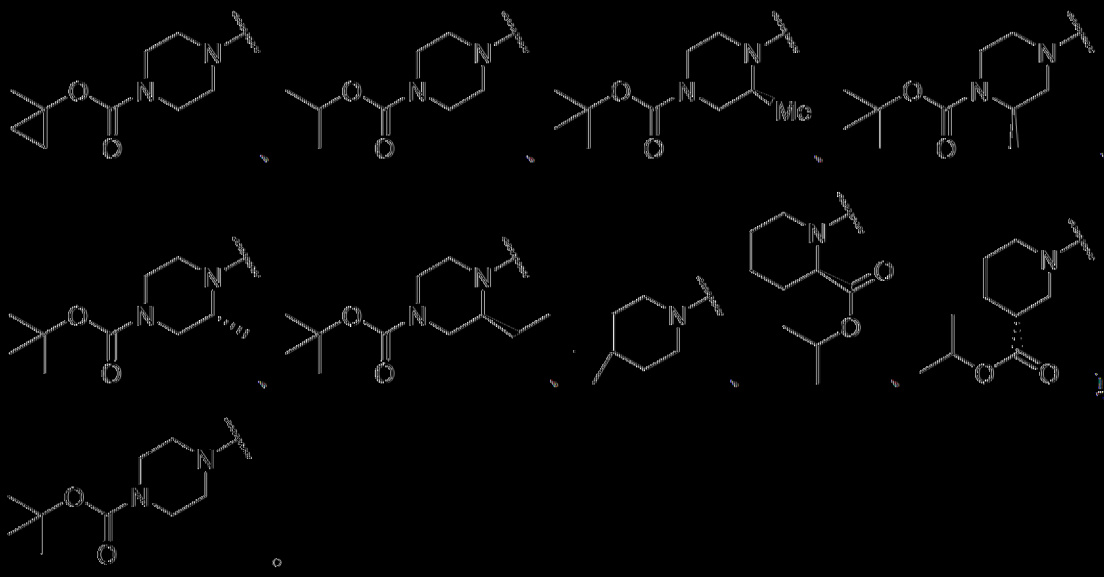




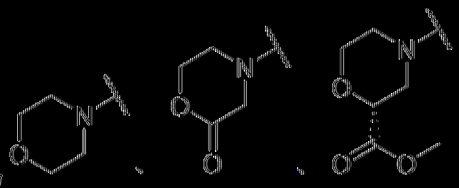




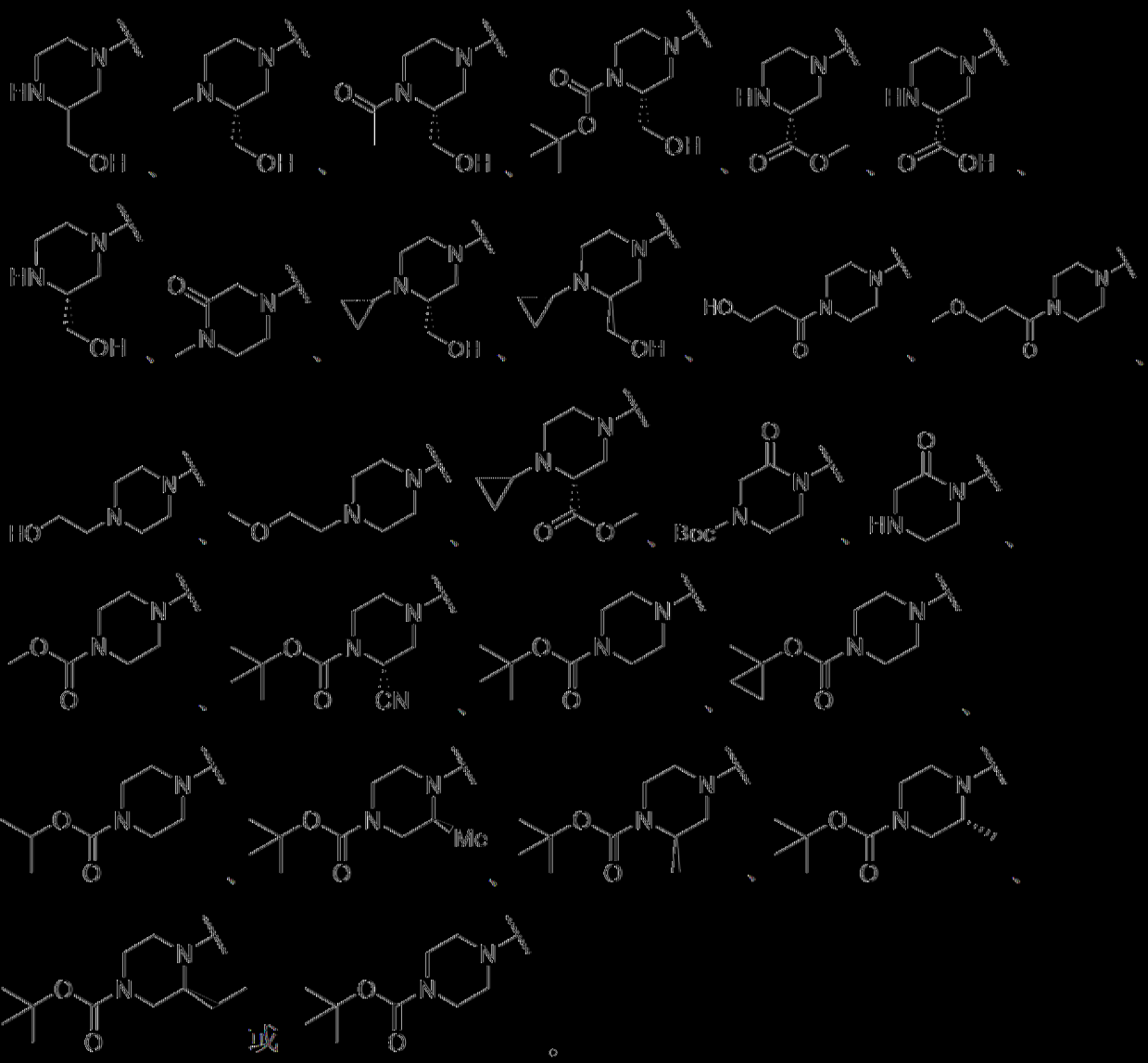




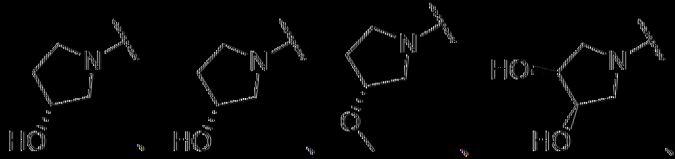
。

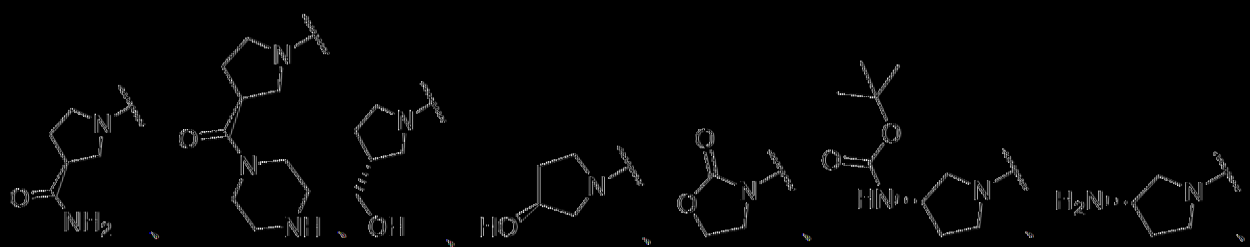
[0070] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，R^1為。

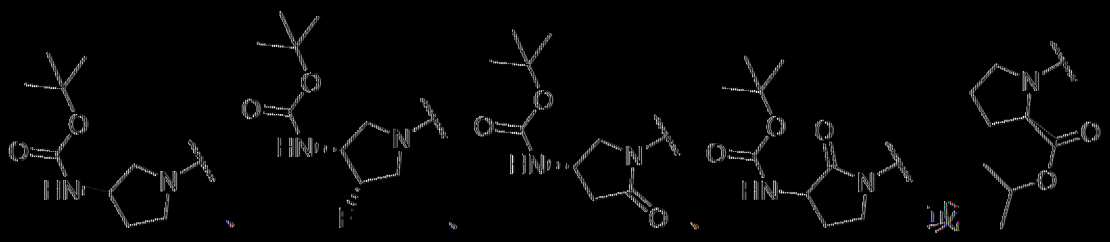
[0071] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，R^1為。



[0072] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，R^1為







[0073] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基。

[0074] 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一典實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、

C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^b為氫。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^b獨立地為C_1-C_6烷基。

【0075】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷

基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^c及R^d為氫。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為C_1-C_6烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^c為氫、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^d為氫、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)或C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)。在式(I)化合物或其

醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^d為-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH(CH_3)OCH_3$、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-CH_2CH_2OH或-$CH_2CH_2NHC(=O)O$-三級丁基。

【0076】在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基。

【0077】在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$NHC(=O)OC_1$-C_6烷基、-$C(=O)C_1$-C_6烷基、-C(=O)OH、-$C(=O)OC_1$-C_6烷基、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$C(=O)NHC_1$-C_6烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-NH_2、-$C(=O)C_1$-C_6烷基、-C(=O)OH、-$C(=O)OC_1$-C_6烷基、-$C(=O)NH_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-NH_2、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0078】在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^1、R^9、R^a、R^b、R^c、R^d、當R^7及R^8結合在一起時形成之雜環烷基及當R^c及R^d結合在一起時形成之雜環烷基視情況且獨立地經一個、兩個、三個或四個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^1、R^9、R^a、R^b、R^c、R^d、當R^7及R^8結合在一起時形成之雜環烷基及當R^c及

R^d結合在一起時形成之雜環烷基視情況且獨立地經一個、二個或三個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^1、R^9、R^a、R^b、R^c、R^d、當R^7及R^8結合在一起時形成之雜環烷基及當R^c及R^d結合在一起時形成之雜環烷基視情況且獨立地經一個或兩個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^1、R^9、R^a、R^b、R^c、R^d、當R^7及R^8結合在一起時形成之雜環烷基及當R^c及R^d結合在一起時形成之雜環烷基視情況且獨立地經一個如本文所定義之取代基取代。

【0079】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{7a}、R^8、R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c及/或R^d中之氘的豐度獨立地為氫及氘之總數目之至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

【0080】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{7a}、R^8、R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c及/或R^d基團中之一或多者以高於氘之天然豐度的百分比包含氘。

【0081】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，一或多個氫經以下基團R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{7a}、R^8、R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c及/或R^d中之一或多者中的一或多個氘置換。

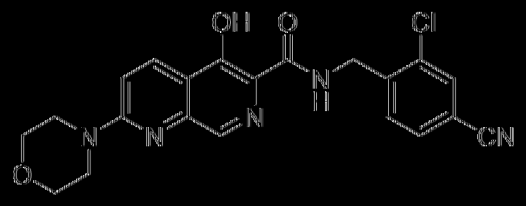
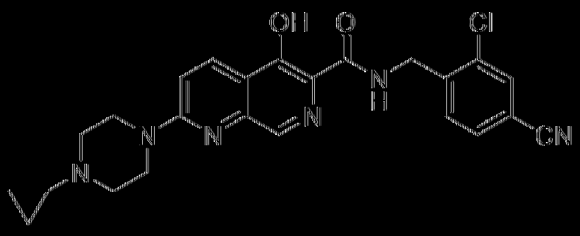
【0082】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，環A之一或多個氫經一或多個氘置換。

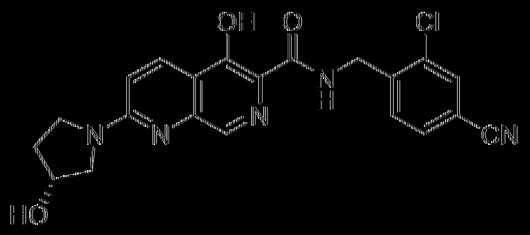
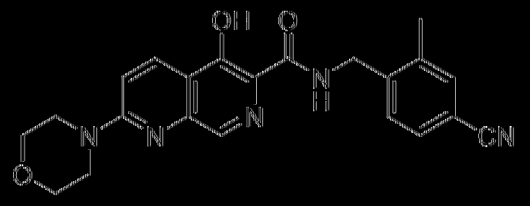
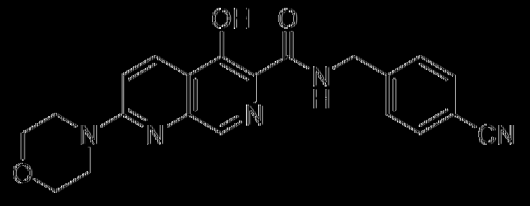
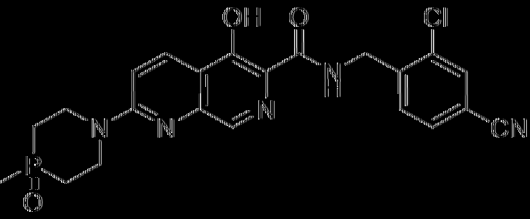
【0083】 上文針對各種變數所描述之基團的任何組合涵蓋於本文中。在整個說明書中，熟習此項技術者會選擇基團及其取代基以得到穩定

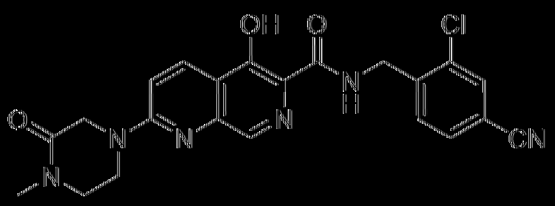
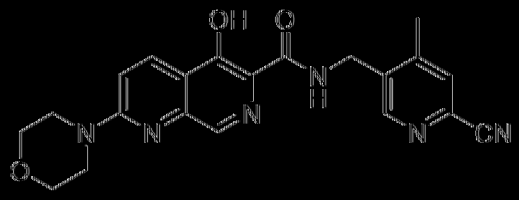
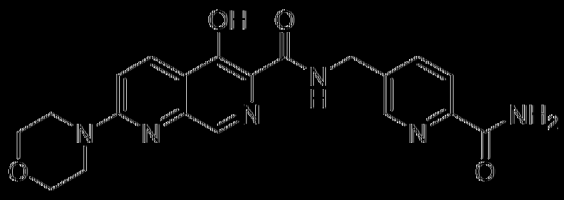
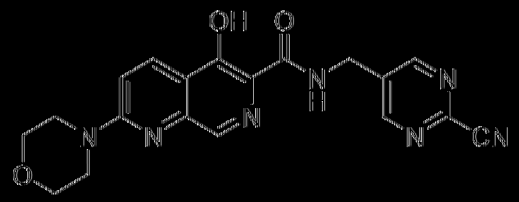
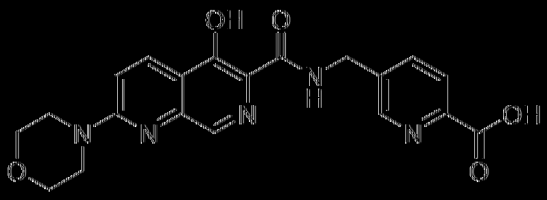
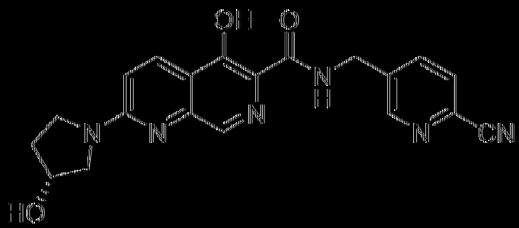
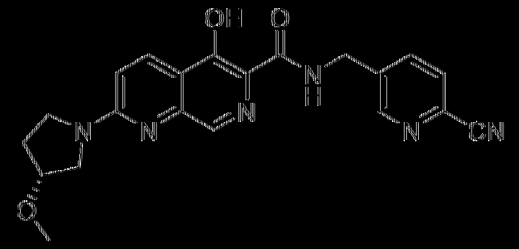
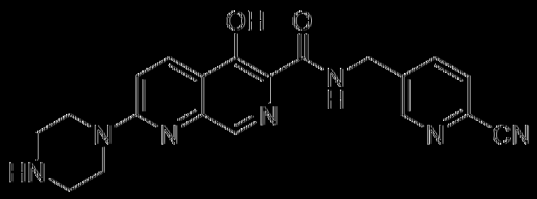
部分及化合物。

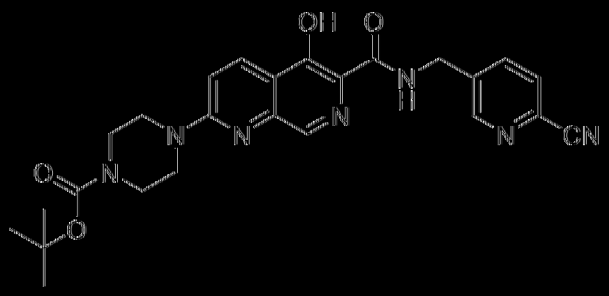
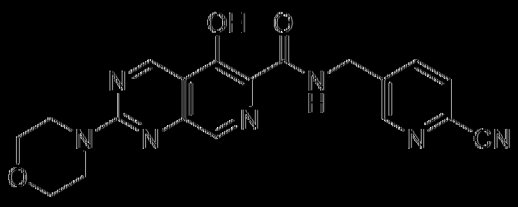
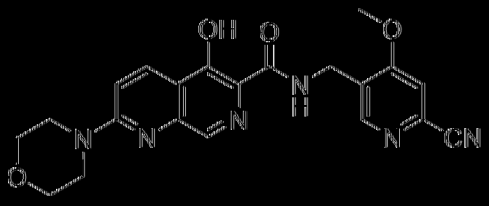
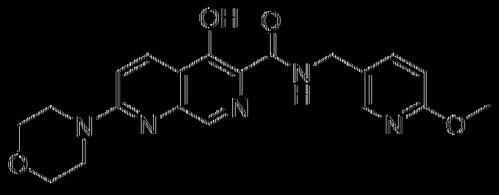
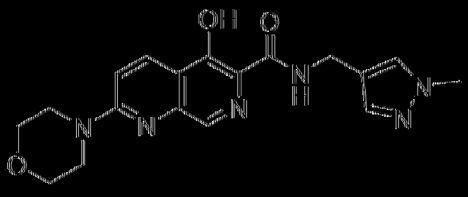
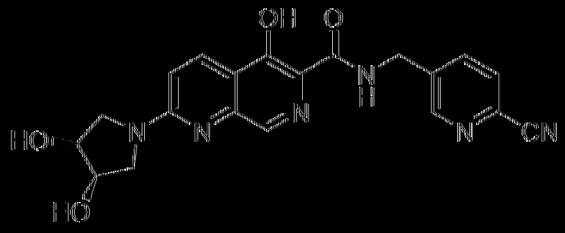
[0084] 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物為表1中之化合物中之一者。

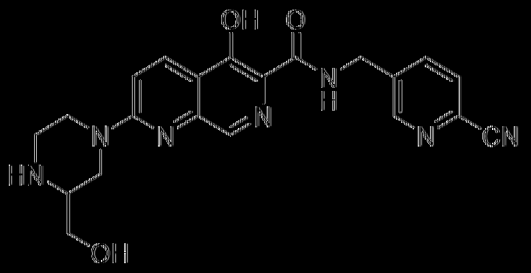
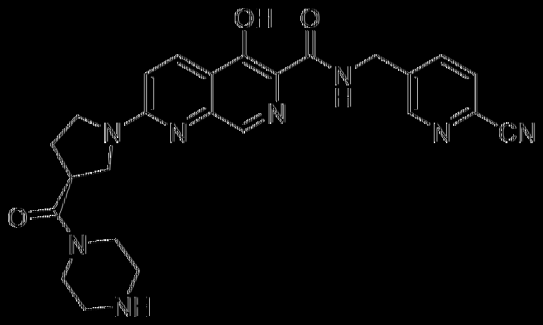
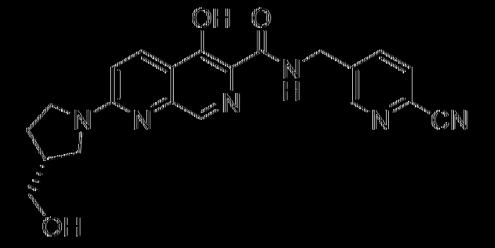
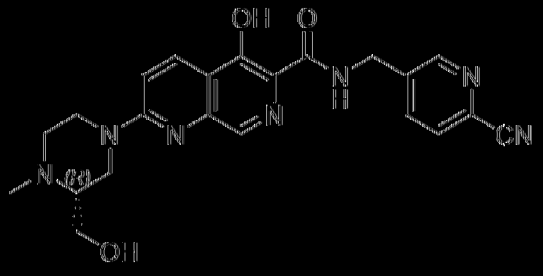
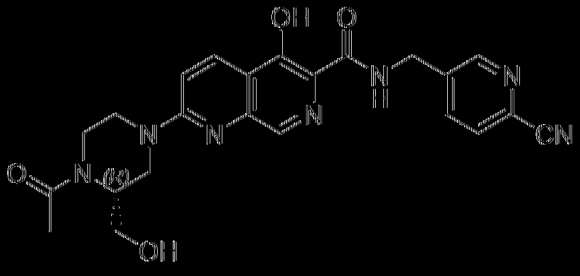
表1

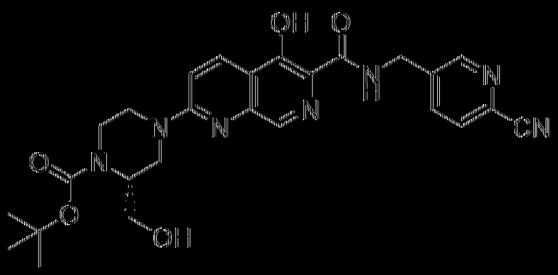
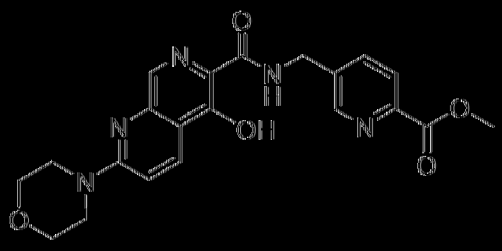
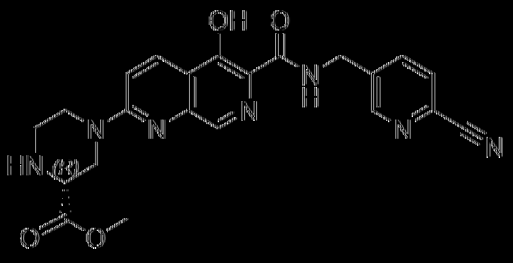
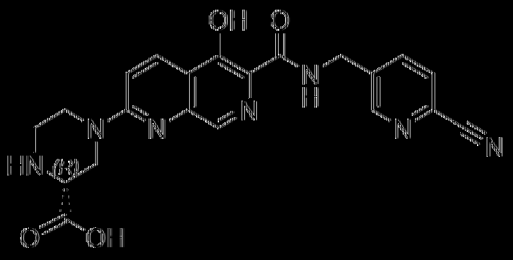
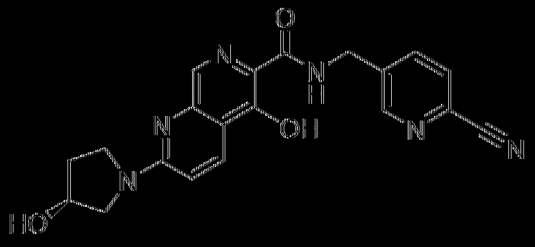
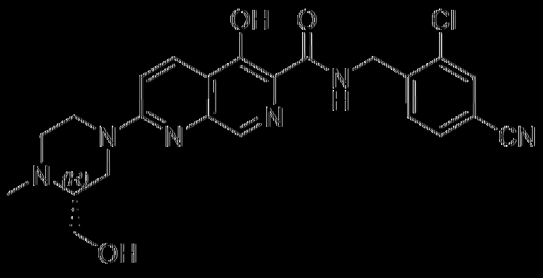
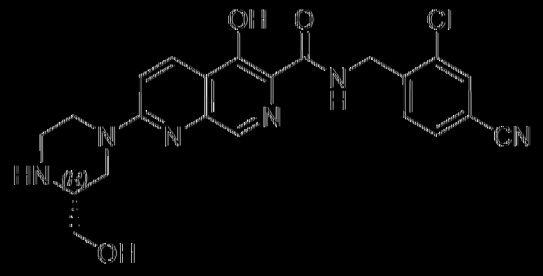
實例	結構
3	
4	

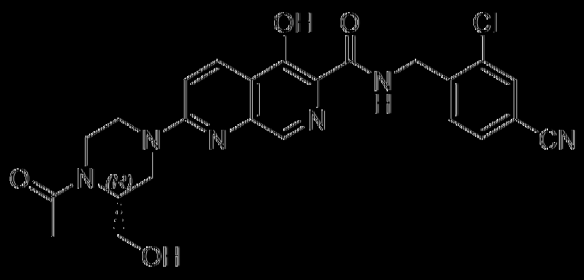
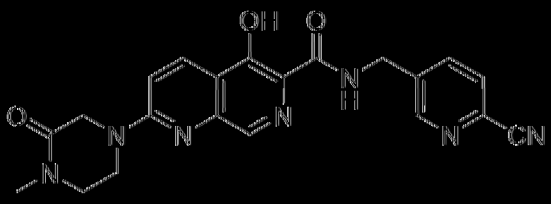
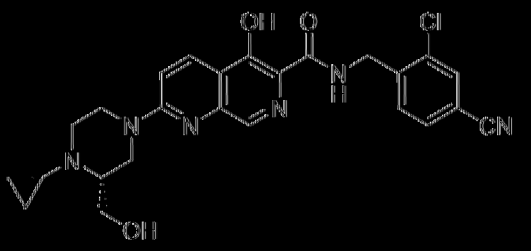
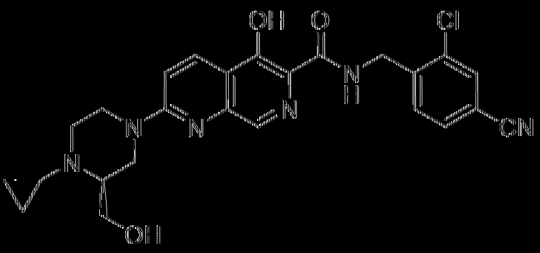
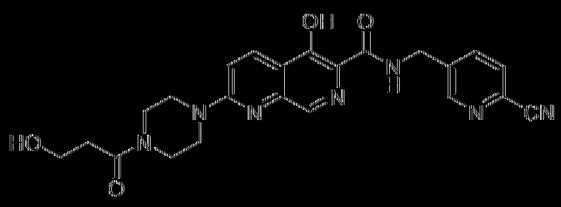
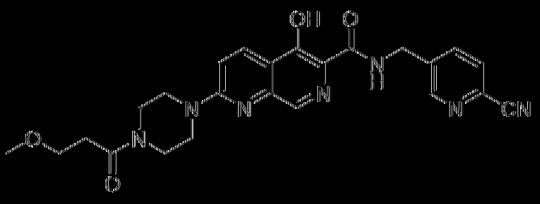
實例	結構
5	
6	
7	
9	
10	
15	
16	
17	
18	

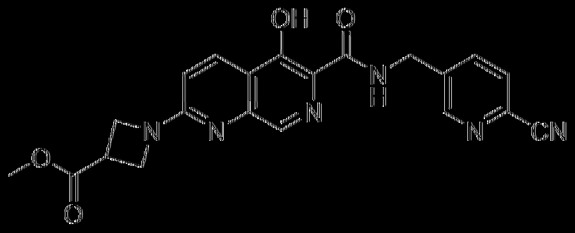
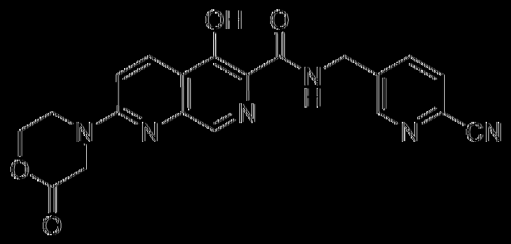
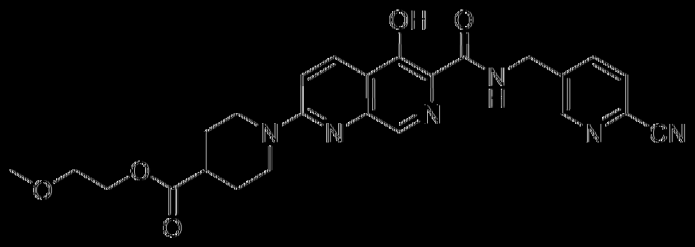
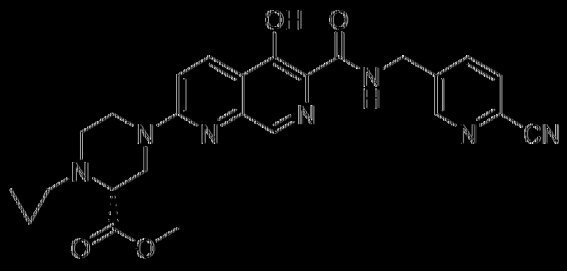
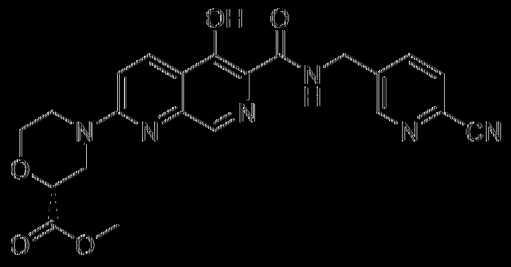
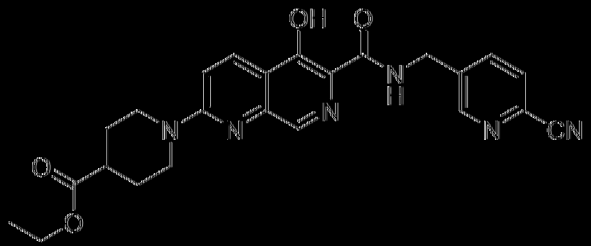
實例	結構
19	
20	
21	
22	
23	
24	
26	
27	
28	

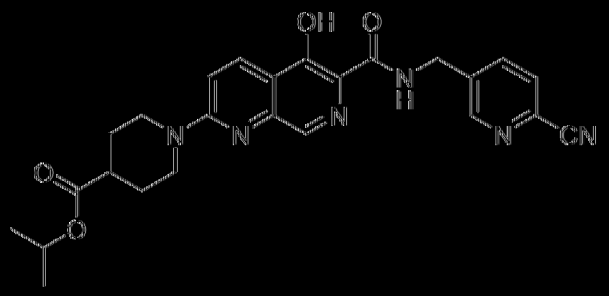
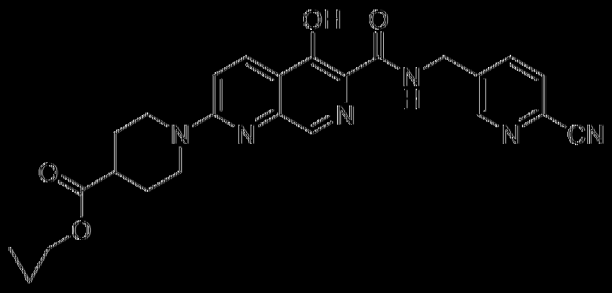
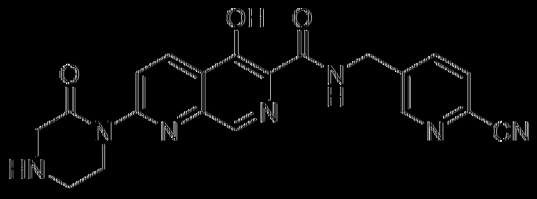
實例	結構
29	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

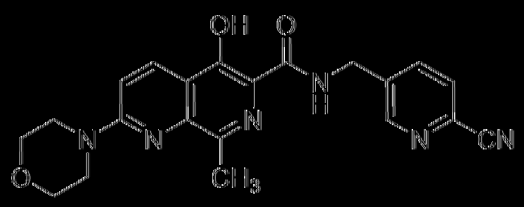
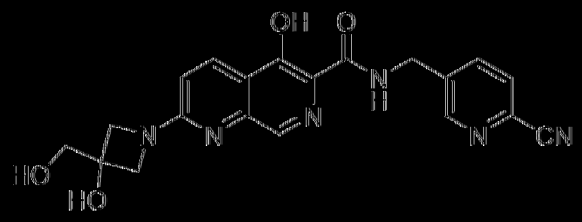
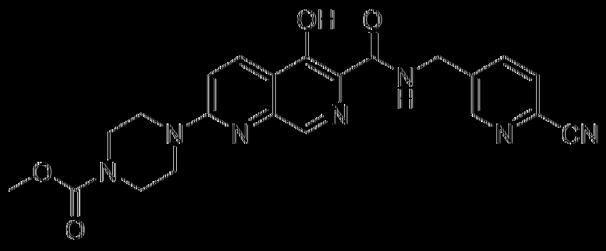
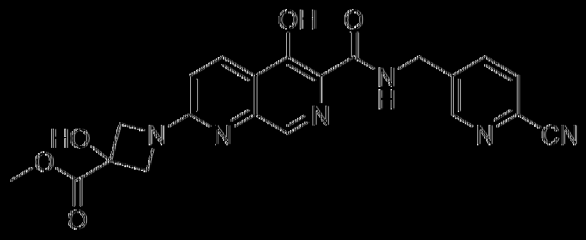
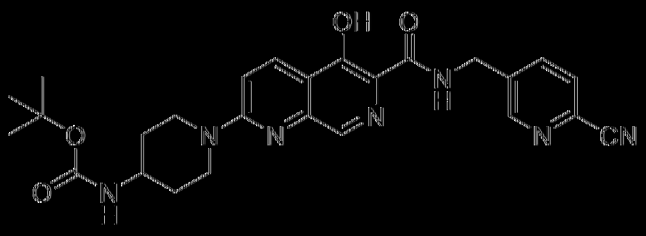
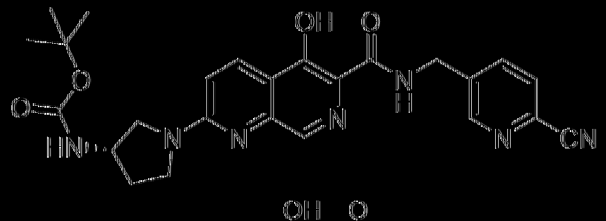
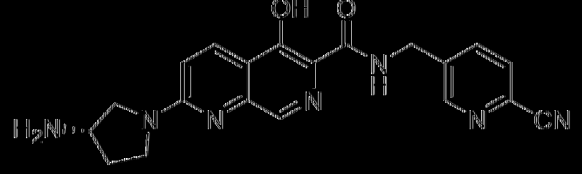
實例	結構
38	
39	
40	
41	
42	
45	
46	

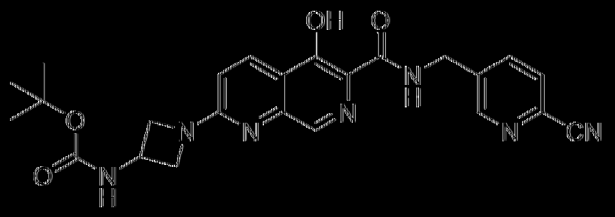
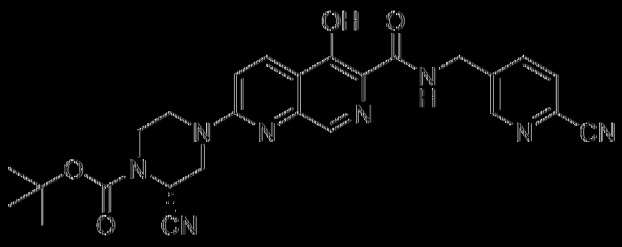
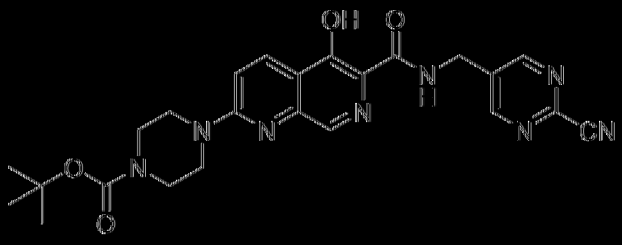
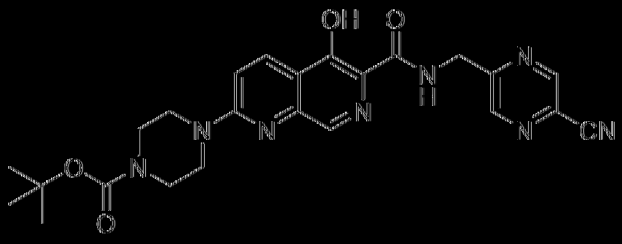
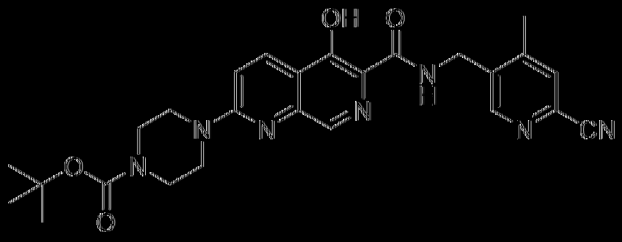
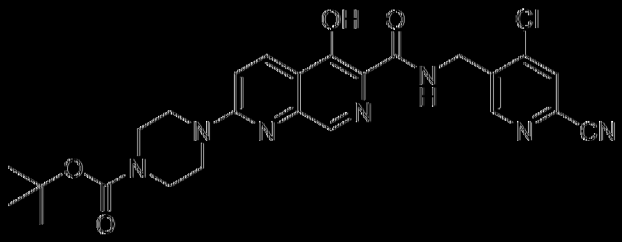
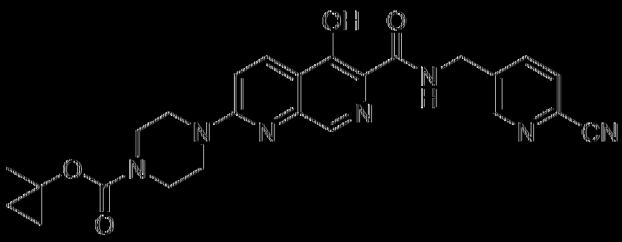
實例	結構
47	
48	
50	
51	
57	
59	
60	

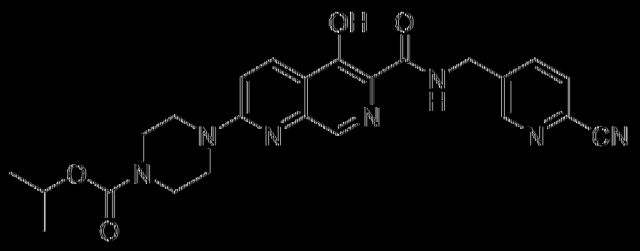
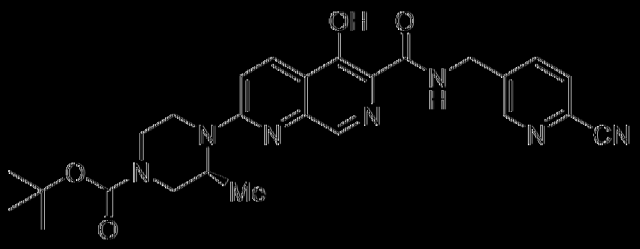
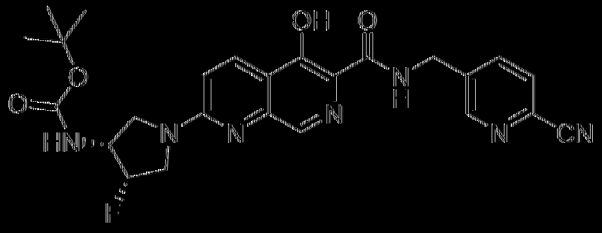
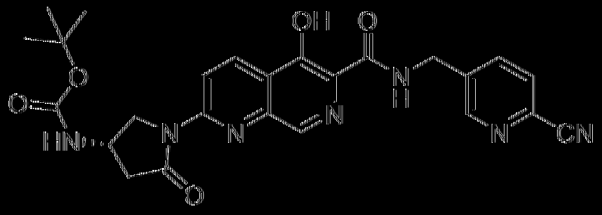
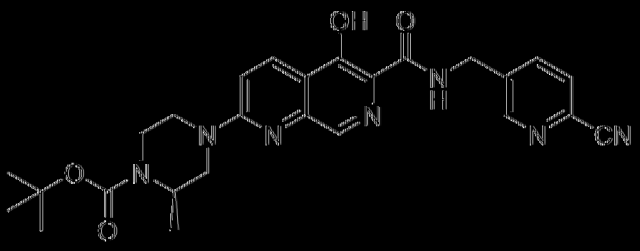
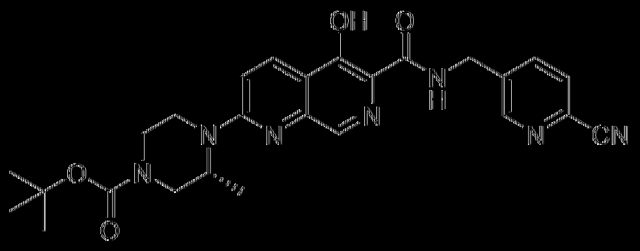
實例	結構
63	
64	
65	
66	
70	
71	
72	
73	

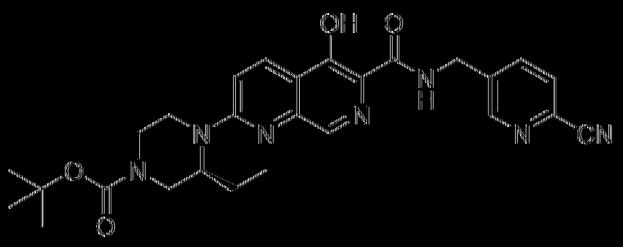
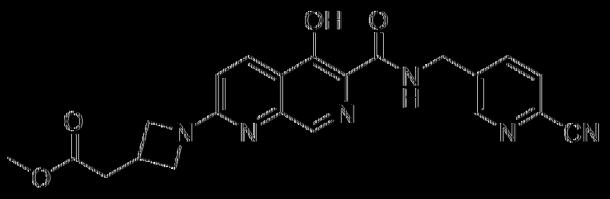
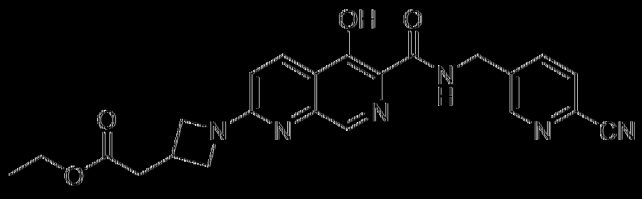
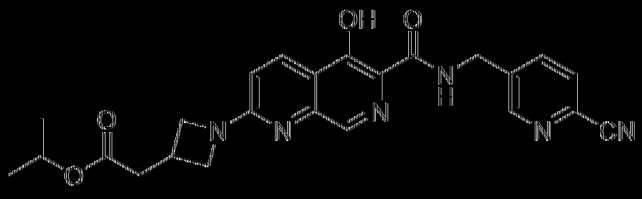
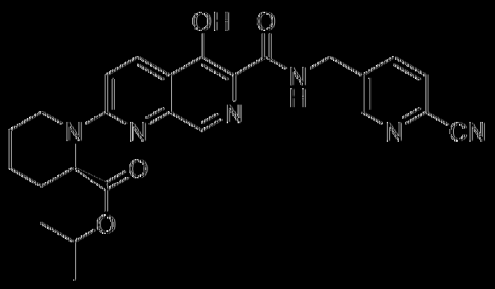
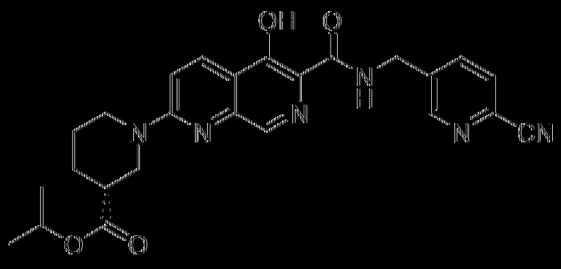
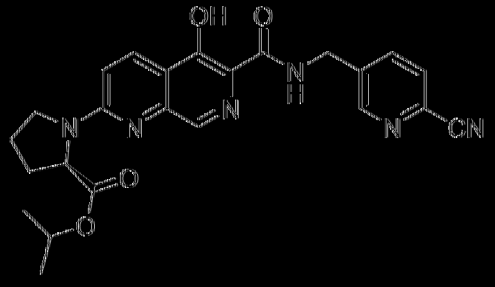
實例	結構
74	
75	
84	
85	
86	
89	
92	
94	

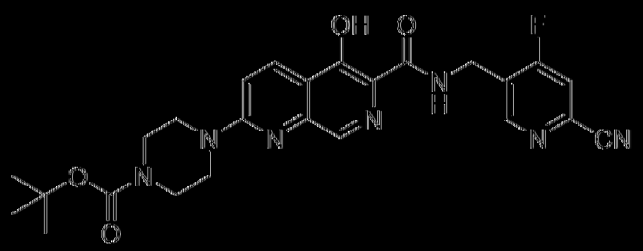
實例	結構
95	
96	
100	
101	
102	
103	
112	
113	

實例	結構
114	
119	
120	
121	
123	
124	
125	
126	

實例	結構
127	
128	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

實例	結構
138	
139	
140	
142	
143	
144	
149	
150	

實例	結構
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

實例	結構
160	
163	

本文所揭示之化合物之其他形式

異構物/立體異構物

[0085] 在一些實施例中，本文所描述之化合物以幾何異構物形式存在。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包括所有順式、反式、同側、反側、異側(entgegen；E)及同側(zusammen；Z)異構物以及其對應混合物。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個手性中心且各中心以R組態或S組態存在。本文所描述之化合物包括所有非鏡像異構、鏡像異構及差向異構形式以及其相應混合物。在本文所提供之化合物及方法之額外實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化所產生之鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物適用於本文所描述之應用。在一些實施例中，本文中所描述之化合物如下以其個別立體異構物形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非鏡像異構化合物對，分離非鏡像異構物且回收光學純鏡像異構物。在一些實施例中，較佳為可解離的錯合物。在一些實施例中，非鏡像異構物具有不同物理特性(例如，熔點、沸點、溶解性、反應性等)且利用此等不同點分離。在一些實施例中，非鏡像異構物藉由對掌性層析分離或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，

隨後藉由將並不造成外消旋化之任何實用手段連同解析劑一起回收光學純鏡像異構物。

經標記之化合物

【0086】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類同位素標記化合物來治療疾病的方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所列舉之化合物相同，但其中一或多個原子改經原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現的原子質量或質量數的原子置換。可併入本文所揭示之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，該等同位素分別諸如^{2}H (D)、^{3}H (T)、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。本文所描述之含有前述同位素及/或其他原子的其他同位素之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物在本發明之範疇內。某些經同位素標記之化合物(例如其中併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素的彼等化合物)適用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚化(亦即^{3}H)及碳-14 (亦即^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤其較佳。

【0087】 在一些實施例中，本文所揭示之取代基中之各者中的氘之豐度獨立地為氫及氘之總數目之至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。在一些實施例中，本文所揭示之取代基中之一或多者以高於氘之天然豐度的百分比包含氘。在一些實施例中，一或多個氫經本文所揭示

之取代基中之一或多者中的一或多個氘置換。

【0088】 在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由其他方式標記，包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥學上可接受之鹽

【0089】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

【0090】 在一些實施例中，本文所描述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與多種無機鹼或有機鹼以及無機酸及有機酸中之任一者反應，以形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽在本文所揭示之化合物或其溶劑合物或立體異構物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使呈其游離形式之純化化合物與合適的酸或鹼個別反應，且分離由此形成之鹽來製備。

【0091】 醫藥學上可接受之鹽之實例包括由本文所描述之化合物與無機酸、有機酸或無機鹼反應所製備的彼等鹽，此類鹽包括乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥

乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、果凍酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯丁酸鹽、丙烷磺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽十一烷酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0092】 此外，本文所描述之化合物可以藉由使該化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸反應而形成的醫藥學上可接受之鹽形式製備，該醫藥學上可接受之無機酸或有機酸包括但不限於諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似者之無機酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、芳基磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸及黏康酸。在一些實施例中，其他酸，諸如草酸，儘管其本身在醫藥學上不可接受，但用於製備鹽，該等鹽用作為獲得本文所揭示之化合物、溶劑

合物或其立體異構物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的中間物。

【0093】 在一些實施例中，本文所描述之包含游離酸基團的彼等化合物與適合的鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽以及鋁鹽及其類似鹽。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、膽鹼氫氧化物、碳酸鈉、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$及類似者。

【0094】 可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啉及其類似物。應理解，本文所描述之化合物亦包括其所含之任何含鹼氮基團的四級銨化。在一些實施例中，由此類四級銨化獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。

溶劑合物

【0095】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以溶劑合物形式存在。本發明提供藉由投與此類溶劑合物來治療疾病的方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。

【0096】 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在一些實施例中，係在醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)中之結晶過程期間形成。溶劑為水時形成水合物，或溶劑為醇時形成醇合物。本文所描述之化合物的溶劑合物宜可在本文所描述之過程期間製備或形成。僅藉助於實例，本文所描述之化合物的水合物宜藉由自水性/有機溶劑混合物中再結晶來製備，使用的有機溶劑包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或甲醇。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等

效於非溶劑化形式。

互變異構物

【0097】 在一些情形下，化合物以互變異構物形式存在。本文所描述之化合物包括本文所描述之化學式內的所有可能的互變異構物。互變異構物為可藉由氫原子遷移而互相轉化之化合物，氫原子遷移伴隨著單鍵與鄰近雙鍵之轉換。在其中可能發生互變異構化之鍵排列中，互變異構物之化學平衡將存在。涵蓋本文所揭示之化合物的所有互變異構形式。互變異構物之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及pH。

治療方法

【0098】 本文揭示一種治療個體之疾病或病症的方法，該方法包含向該個體投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中該疾病或病症為發炎性腸病(IBD)。在一些實施例中，該疾病或病症為潰瘍性結腸炎(「UC」)或克羅恩氏病(「CD」)。在一些實施例中，該疾病或病症為潰瘍性結腸炎(「UC」)。在一些實施例中，該疾病或病症為克羅恩氏病(「CD」)。

發炎性腸病(IBD)

【0099】 IBD為用於描述涉及消化道之慢性炎症之病症的總括術語。IBD之類型包括潰瘍性結腸炎(「UC」)及克羅恩氏病(「CD」)。IBD症狀變化且視炎症之嚴重程度及其發生之位置而定。根據GlobalData，在2019年，在8個主要市場(US、5EU、日本及加拿大)存在170萬診斷之UC患者且市場銷售在該年達至68億美元。[此外，在8個主要(US、5EU、日本及加拿大)存在130萬UC診斷之流行人群且市場銷售達至74億美元。]

【0100】 發炎性腸病之特徵在於重複發炎及黏膜受傷及腸上皮障壁

功能缺失，其引起細菌或細菌產物自腸內腔穿過漿膜且進入血液中，引起全身菌血症及內毒素血症。已展示PHD抑制在若干臨床得分水準上降低大腸炎之鼠類模型中的疾病嚴重程度。所提出之用於PHD抑制劑之治療活性的機制係經由HIF-1α穩定化，其驅使上皮障壁增強及癒合。

【0101】 不管當前用抗炎劑或免疫抑制劑治療之功效，大部分IBD患者對當前可用的療法不充分反應且不達成長期緩解。PHD之抑制劑可提供用於IBD之新治療選項且可與可獲得的抗炎藥組合以達成增強之功效。

給藥

【0102】 在某些實施例中，投與含有本文所描述之化合物的組合物以進行預防性及/或治療性治療。在某些治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之至少一種症狀的量投與已患疾病或病狀之患者。對此用途有效之量將視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。治療有效量視情況藉由包括但不限於劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法來測定。

【0103】 在預防性應用中，向對特定疾病、病症或病狀敏感或以其他方式有發生特定疾病、病症或病狀風險之患者投與含有本文所描述之化合物的組合物。此類量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，確切量亦視患者之健康狀況、體重及其類似因素而定。當用於患者中時，對此用途之有效量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。在一個態樣中，預防性治療包括向先前經歷所治療之疾病的至少一種症狀或風險因素，且當前處於緩解中之哺乳動物投與醫藥組合物以預防疾病或病狀之症狀的復

發，該醫藥組合物包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0104】 在其中患者之病狀並未改善之某些實施例中，根據醫生之判斷，化合物之投與為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者生命之整個持續時間，以便改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀的症狀。

【0105】 在其中患者之狀況有所改善之某些實施例中，將正投與之藥物的劑量暫時減少或暫時暫停一定時長(亦即「藥物假期(drug holiday)」)。在特定實施例中，藥物假期之長度介於2天與1年之間，僅藉助於實例包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或超過28天。藥物假期期間之劑量減少(僅藉助於實例) 10%-100%，包括(僅藉助於實例) 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及100%。

【0106】 一旦患者之病狀出現改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，在特定實施例中，根據症狀減少投與之劑量或頻率或兩者，達到保持經改善的疾病、病症或病狀之水準。然而，在某些實施例中，患者需要長期間歇性或每日治療以防任何症狀復發。

【0107】 與此種量相對應之給定試劑的量視諸如特定化合物、疾病病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之身分(例如，體重、性別)的因素而變化，但仍根據圍繞包括以下各者之情況的具體情況來確定：例如所投與之特定試劑、給藥途徑、所治療之病狀及所治療之個體或宿主。

【0108】 然而，一般而言，用於成人治療之劑量通常在每天0.01 mg至5000 mg之範圍內。在一個態樣中，用於成人治療之劑量為每天約1

mg至約1000 mg。在一個實施例中，所需劑量宜以單次劑量或同時或以適當間隔投與之分次劑量(例如，以每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)呈現。

【0109】 在一個實施例中，適合於本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的日劑量為每公斤體重約0.01至約50 mg。在一些實施例中，基於關於個別治療方案之許多變數，劑型中活性物之日劑量或量低於或高於本文所指示之範圍。在各種實施例中，每日及單位劑量取決於許多變數而改變，該等變數包括但不限於所使用的化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師之判斷。

【0110】 該等治療方案之毒性及治療功效係在細胞培養物或實驗動物中藉由標準醫藥程序來測定，該等程序包括但不限於LD_{10}及ED_{90}測定。毒性與治療效果之間的劑量比率為治療指數，且其表述為LD_{50}與ED_{50}之間的比率。在某些實施例中，在調配用於哺乳動物，包括人類之治療有效每日劑量範圍及/或治療有效單位劑量量中使用獲自細胞培養分析及動物研究之資料。在一些實施例中，本文中所描述之化合物之每日劑量處於包括具有最小毒性的ED_{50}之循環濃度的範圍內。在某些實施例中，視所用劑型及所採用之投與途徑而定，每日劑量範圍及/或單位劑量在此範圍內變化。

【0111】 前述態樣中之任一者為其中將有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：(a)全身性地投與至哺乳動物；及/或(b)經口投與至哺乳動物；及/或(c)靜脈內投與至哺乳動物；及/或(d)藉由注射投與至哺乳動物；及/或(e)表面投與至哺乳動物；及/或(f)非全身性地或局部

投與至哺乳動物的其他實施例。

【0112】 前述態樣中之任一者為包含單次投與有效量之化合物的其他實施例，包括其中(i)一天一次投與化合物；或(ii)在一天內向哺乳動物投與化合物多次的其他實施例。

【0113】 前述態樣中之任一者為包含多次投與有效量之化合物的其他實施例，包括其中(i)連續地或間歇地投與呈單次劑量之化合物；(ii)多次投與之間的時間為每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每12小時向個體投與化合物；(v)每24小時向個體投與化合物的其他實施例。在其他或替代性實施例中，該方法包含藥物假期，其中化合物之投與暫時暫停或所投與之化合物之劑量暫時減少；在藥物假期結束時，恢復化合物之給藥。在一個實施例中，藥物假期之長度在2天至1年間變化。

投與途徑

【0114】 適合之投與途徑包括但不限於經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投與。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

【0115】 在某些實施例中，如本文所描述之化合物以局部而非全身方式投與，例如常常以儲槽式製劑或持續釋放調配物形式經由將化合物直接注射至器官中。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌內注射來投與。此外，在其他實施例中，藥物係在靶向藥物遞送系統中，例如在包覆有器官特異性抗體之脂質體中進行遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且藉由器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所描述之化合物以快速釋放調配物形式、以延長釋放調配物形式或以

中間釋放調配物形式提供。在又其他實施例中，局部投與本文所描述之化合物。

醫藥組合物/調配物

【0116】 根據標準醫藥實踐，將本文所描述之化合物單獨或與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合以醫藥組合物形式投與至有需要之個體。在一個實施例中，可向動物投與化合物。化合物可經口或非經腸投與，包括靜脈內、肌內、腹膜內、皮下、經直腸及局部投與途徑。

【0117】 在另一態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥組合物係以習知方式，使用一或多種有助於將活性化合物加工成醫藥學上可用之製劑之醫藥學上可接受之賦形劑調配。適當調配物視所選投與途徑而定。本文所描述之醫藥組合物之概述可見於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0118】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑選自載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑及其任何組合。

【0119】藉由適當投與途徑向個體投與本文所描述之醫藥組合物，該等適當投與途徑包括但不限於口服、非經腸(例如，靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、局部、經直腸或經皮投與途徑。本文所描述之醫藥調配物包括但不限於水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、自乳化型分散液、固溶體、脂質體分散液、氣溶膠、固體口服劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、散劑、糖衣藥丸、起泡調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合型即刻釋放與控制釋放調配物。

【0120】包括本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物的醫藥組合物以習知方式製造，諸如僅例如藉助於習知混合、溶解、成粒、成糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮方法。

【0121】用於口服使用之醫藥組合物係藉由使一或多種固體賦形劑與一或多種本文所描述之化合物混合，視情況研磨所得混合物及必要時在添加適合的助劑之後，加工顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核來獲得。適合賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如聚乙烯吡咯啶酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。必要時，添加崩解劑，諸如交聯之交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽(諸如褐藻酸鈉)。在一些實施例中，向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0122】經口投與之醫藥組合物包括由明膠製成之推入配合膠囊以

及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。推入配合膠囊含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑，及視情況選用之穩定劑的混合物。在軟膠囊中，將活性化合物溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。在一些實施例中，添加穩定劑。

【0123】 用於非經腸用途之醫藥組合物調配為輸注物或注射物。在一些實施例中，適用於注射或輸注之醫藥組合物包括無菌水溶液或分散液，或包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物的無菌散劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含液體載劑。在一些實施例中，液體載劑鹽水為溶劑或液體分散液介質，包含例如水、鹽水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物)、植物油、無毒甘油酯及其適合混合物。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含防腐劑以防止微生物生長。

組合

【0124】 本文揭示使用本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物以及額外治療劑來治療發炎性腸病(IBD)的方法。

【0125】 在一些實施例中，額外治療劑與本文所揭示之化合物同時投與。在一些實施例中，額外治療劑及本文所揭示之化合物依序投與。在一些實施例中，額外治療劑之投與頻率低於本文所揭示之化合物。在一些實施例中，額外治療劑比本文所揭示之化合物更頻繁地投與。在一些實施例中，額外治療劑在投與本文所揭示之化合物之前投與。在一些實施例中，額外治療劑在投與本文所揭示之化合物之後投與。

【0126】在一些實施例中，額外治療劑為心血管藥劑，諸如鈣離子通道阻斷劑，包括胺氯地平(amlodipine)、氯維地平(clevidipine)、地爾硫卓(diltiazem)、非洛地平(felodipine)、伊拉地平(isradipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼索地平(nisoldipine)及維拉帕米(verapamil)；他汀類(statins)，包括阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)及匹伐他汀(pitavastatin)；貝特類，包括吉非羅齊(gemfibrozil)及非諾貝特(fenofibrate)；β-阻斷劑，包括醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡維地洛(carvedilol)、艾司洛爾(esmolol)、拉貝羅美托洛爾(labetalo metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、奈必洛爾(nebivolol)、噴布洛爾(penbutolol)、普萘洛爾(propranolol)、索他洛爾(sotalol)及噻嗎洛爾(timolol)；ACE抑制劑，包括貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)及群多普利(trandolapril)；及血小板凝集抑制劑，包括阿司匹靈(aspirin)、坎格瑞洛(cangrelor)、克羅匹多(clopidogrel)、西洛他唑(cilostazol)、二吡待摩(dipyridamole)、普拉格雷(prasugrel)及替卡格雷(ticagrelor)。

【0127】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療代謝病症之藥劑。此等藥劑包括胰臟脂肪酶抑制劑(例如，奧利司他(orlistat))；胰島素；胰島素敏化劑，包括雙胍(例如，丁雙胍、二甲雙胍及苯乙雙胍)及格列酮(例如，吡格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone))；胰島素

促分泌物，包括磺醯脲(例如，醋磺環己脲、氯磺丙脲、甲磺吖庚脲、甲苯磺丁尿、格列齊特(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)及格列本脲(glyburide))及美格替耐(meglitinides) (例如，那格列奈(nateglinide)及瑞格列奈(repaglinide))；α-葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖(acarbose)及米格列醇(miglitol))；類升糖素肽類似物及促效劑(例如，艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)及他司魯肽(taspoglutide))；二肽基肽酶-4抑制劑(例如，阿格列汀(alogliptin)、利格列汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)及維格列汀(vildagliptin))；及澱粉素類似物(例如，普蘭林肽(pramlinitide))。

【0128】 在一些實施例中，額外治療劑為用於治療創傷癒合病症之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗炎劑、鎮痛劑、止癢劑或抗感染劑。

【0129】 抗炎劑之實例包括非類固醇抗炎藥(NSAID)及皮質類固醇。代表性NSAID包括阿帕宗(apazone)、阿司匹靈、塞內昔布(celecoxib)、雙氯芬酸(存在及不存在迷索前列醇(misoprostol))、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮基布洛芬(ketoprofen)、甲氯芬那酸鈉(meclofenamate sodium)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、水楊酸膽鹼及鎂、雙水楊酸鹽及舒林酸(sulindac)。代表性皮質類固醇包括倍他米松(betamethasone)、乙酸可體松(cortisone acetate)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可體松(hydrocortisone)、甲基

普賴蘇穠(methylprednisolone)、普賴蘇穠(prednisolone)及普賴松(prednisone)。代表性鎮痛劑包括乙醯胺酚及硫酸嗎啡，以及可待因(codeine)、氫可酮(hydrocodone)、羥考酮(oxycodone)、丙氧吩(propoxyphene)及曲馬多(tramadol)，全部皆具有或不具有乙醯胺酚。用於全身性使用之代表性止癢劑包括塞庚啶(cyproheptadine)、苯海拉明(diphenhydramine)、加巴噴丁(gabapentin)、安泰樂(hydroxyzine)及昂丹司瓊(ondansetron)。

【0130】用於局部使用之代表性止癢劑包括乳酸銨、苯佐卡因(benzocaine)、爐甘石(calamine)、辣椒鹼(capsaicin)、氯碘羥喹(clioquinol)、克羅米通(crotamiton)、苯海拉明(diphenhydramine)、多慮平(doxepin)、氫化可體松、利多卡因(lidocaine)、薄荷醇(menthol)、柳酸甲酯及普拉莫星(pramoxine)。

【0131】實例抗感染劑可包括抗菌劑、抗真菌劑及抗病毒劑。

【0132】代表性抗菌劑包括胺基糖苷類，諸如阿米卡星(amikacin)、慶大黴素(gentamicin)、卡那黴素(kanamycin)、新黴素(neomycin)、巴龍黴素(paromomycin)及托普黴素(tobramycin)；碳青黴烯類，諸如多尼培南(doripenem)、厄他培南(ertapenem)、亞胺培南(imipenem)及美羅培南(meropenem)；頭孢菌素類，包括與β-內醯胺酶抑制劑之組合，諸如頭孢他啶(ceftazidime)/阿維巴坦(avibactam)及頭孢洛紮(ceftolozane)/他唑巴坦(tazobactam)；第一代頭孢菌素類，諸如頭孢羥胺苄(cefadroxil)、頭孢若林(cefazolin)、頭孢力欣(cephalexin)及頭孢拉定(cephradine)；第二代頭孢菌素類，諸如頭孢替坦(cefotetan)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢西丁(efoxitin)及氯碳頭孢

(loracarbef)；第三代頭孢菌素類，諸如頭孢地尼(cefdinir)、頭孢托侖(cefditoren)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢泊肟(cefpodoxime)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢布坦(ceftibuten)、頭孢唑肟(ceftizoxime)及頭孢曲松(ceftriaxone)；及第四代及下一代頭孢菌素類，諸如頭孢吡肟(cefepime)及頭孢洛林(ceftaroline)；醣肽抗生素，諸如達巴黴素(dalbavancin)、奧利萬星(oritavancin)、特拉萬星(telavancin)及萬古黴素(vancomycin)；甘胺醯環素，諸如泰格環黴素(tigecycline)；林可黴素及其衍生物，諸如克林達黴素(clindamycin)；大環內酯，諸如阿奇黴素(azithromycin)、克拉黴素(clarithromycin)、紅黴素(erythromycin)及非達黴素(fidaxomicin)；及巨環內酯衍生物，包括酮內酯，諸如泰利黴素(telithromycin)；噁唑啶酮抗生素，諸如利奈唑胺(linezolid)及特地唑胺(tedizolid)；青黴素，包括胺基青黴素，諸如阿莫西林(amoxicillin)及安比西林(ampicillin)；抗假單胞菌青黴素，諸如卡本西林(carbenicillin)、哌拉西林(piperacillin)及替卡西林(ticarcillin)；具有β-內醯胺酶抑制劑之青黴素，諸如阿莫西林/棒酸鹽、安比西林/舒巴坦(sulbactam)、哌拉西林/他唑巴坦及替卡西林/棒酸鹽；天然青黴素，諸如青黴素G苯乍生、青黴素V鉀及普魯卡因青黴素(procaine penicillin)；耐青黴素酶的青黴素，諸如二氯噻青黴素(dicloxacillin)、萘夫西林(nafcillin)及苯唑西林(oxacillin)；喹啉酮，諸如西諾沙星(cinoxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、德拉沙星(delafloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、萘啶酸(nalidixic acid)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙

星(ofloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)及曲伐沙星(trovafloxacin)；磺醯胺，諸如磺胺甲基異噁唑/甲氧苄啶及磺胺異噁唑；四環素及其衍生物，諸如地美環素(demeclocycline)、多西環素(doxycycline)、多西環素/ω-3多不飽和脂肪酸、多西環素/柳酸、美諾四環素(minocycline)及土黴素(oxytetracycline)。其他代表性抗菌劑包括阿托喹酮(atovaquone)、安曲南(aztreonam)、枯草菌素(bacitracin)、氯胺苯醇(chloramphenicol)、甲磺酸黏菌素(colistimethate)、達福普汀(dalfopristin)/奎奴普丁(quinupristin)、達托黴素(daptomycin)、紅黴素(erythromycin)/磺胺異噁唑(sulfisoxazole)、磷黴素(fosfomycin)、甲硝噠唑(metronidazole)、潘他米丁(pentamidine)、利福昔明(rifaximin)、大觀黴素(spectinomycin)及曲美沙特(trimetrexate)。

【0133】代表性抗真菌劑包括唑類抗真菌劑，諸如克氯黴唑(clotrimazole)、氟康唑(fluconazole)、艾沙康唑(isavuconazonium)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、泊沙康唑(posaconazole)及伏立康唑(voriconazole)；棘白菌素，諸如阿尼芬淨(anidulafungin)、卡泊芬淨(caspofungin)及米卡芬淨(micafungin)；及多烯，諸如兩性黴素B、兩性黴素B膽固醇基硫酸鹽、兩性黴素B脂質複合物及耐絲菌素(nystatin)。其他代表性抗真菌劑包括氟胞嘧啶(flucytosine)、灰黃黴素(griseofulvin)及特比萘芬(terbinafine)。

【0134】代表性抗病毒劑包括嘌呤核苷，諸如阿昔洛韋(acyclovir)、西多福韋(cidofovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、利巴韋林(ribavirin)、發昔洛韋(valacyclovir)及纈更昔洛韋(valganciclovir)。

【0135】在一些實施例中，額外治療劑為抗癌劑。在一些實施例中，額外治療劑為化學治療劑(亦即，細胞毒性劑或抗贅生性藥劑)，諸如烷基化劑、抗生素、抗代謝劑、植物衍生之藥劑及拓樸異構酶抑制劑，以及藉由干擾參與腫瘤生長及進展之特定分子阻斷癌症之生長及擴散的分子靶向藥物。分子靶向藥物包括小分子及生物藥劑兩者。

【0136】代表性烷基化劑包括雙氯乙胺類(氮芥)，包括苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)及尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；氮丙啶類，包括噻替派(thiotepa)；烷基酮磺酸鹽，包括白消安(busulfan)；亞硝基脲，包括卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)及鏈脲菌素(streptozocin)；非經典烷基化劑，包括六甲蜜胺(altretamine)、達卡巴肼(dacarbazine)及丙卡巴肼(procarbazine)；及鉑化合物，包括卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、賽特鉑(satraplatin)及四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)。

【0137】代表性抗生素劑包括蒽環黴素，包括阿柔比星(aclarubicin)、胺柔比星(amrubicin)、道諾比星(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、伐柔比星(valrubicin)及左柔比星(zorubicin)；蒽二酮，包括米托蒽醌(mitoxantrone)及匹蒽醌(pixantrone)；及鏈黴菌，包括放射菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、絲裂黴素C (mitomycin C)及普卡黴素(plicamycin)。

【0138】代表性抗代謝劑包括二氫葉酸還原酶抑制劑，包括胺基喋

吟(aminopterin)、甲胺喋吟(methotrexate)及培美曲塞(pemetrexed)；胸苷酸合酶抑制劑，包括雷替曲塞(raltitrexed)及培美曲塞(pemetrexed)；醛葉酸，包括甲醯四氫葉酸(leucovorin)；腺苷去胺酶抑制劑，包括噴司他丁(pentostatin)；鹵化/核糖核苷酸還原酶抑制劑，包括克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)及氟達拉濱(fludarabine)；硫代嘌吟，包括硫鳥嘌吟(thioguanine)及巰基嘌吟(mercaptopurine)；胸苷酸合酶抑制劑，包括氟尿嘧啶(fluorouracil)、卡培他濱(capecitabine)、喃氟啶(tegafur)、卡莫氟(carmofur)及氟尿苷(floxuridine)；DNA聚合酶抑制劑，包括阿糖胞苷(cytarabine)；核糖核苷酸還原酶抑制劑，包括吉西他濱(gemcitabine)；低甲基化劑，包括氮胞苷及地西他濱(decitabine)；核糖核苷酸還原酶抑制劑，包括羥基脲；及天冬醯胺耗盡，包括天冬醯胺酶。

【0139】代表性植物衍生之藥劑包括長春花生物鹼，包括長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春利定(vinzolidine)及長春瑞濱(vinorelbine)；鬼臼毒素，包括依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)；及紫杉烷，包括多西他賽(docetaxel)、拉洛他賽(larotaxel)、奧他賽(ortataxel)、紫杉醇(paclitaxel)及替司他賽(tesetaxel)。

【0140】代表性I型拓樸異構酶抑制劑包括喜樹鹼，包括貝洛替康(belotecan)、伊立替康(irinotecan)、盧比替康(rubitecan)及拓樸替康(topotecan)。代表性II型拓樸異構酶抑制劑包括安吖啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷及替尼泊苷(teniposide)，其為表鬼臼毒素之衍生物。

【0141】 分子靶向療法包括生物藥劑，諸如細胞介素及其他免疫調節劑。適用的細胞介素包括介白素-2 (IL-2，阿地白介素)、介白素4 (IL-4)、介白素12 (IL-12)及干擾素，其包括超過23種相關亞型。其他細胞介素包括粒細胞群落刺激因子(CSF) (非格司亭(filgrastim))及顆粒球巨噬細胞CSF (沙格司亭(sargramostim))。其他免疫調節劑包括卡介苗(bacillus Calmette-Guerin)、左旋咪唑(levamisole)及奧曲肽(octreotide)；針對腫瘤抗原之單株抗體，諸如曲妥珠單抗(trastruzumab)及利妥昔單抗(rituximab)；及癌症疫苗，其誘導對腫瘤之免疫反應。

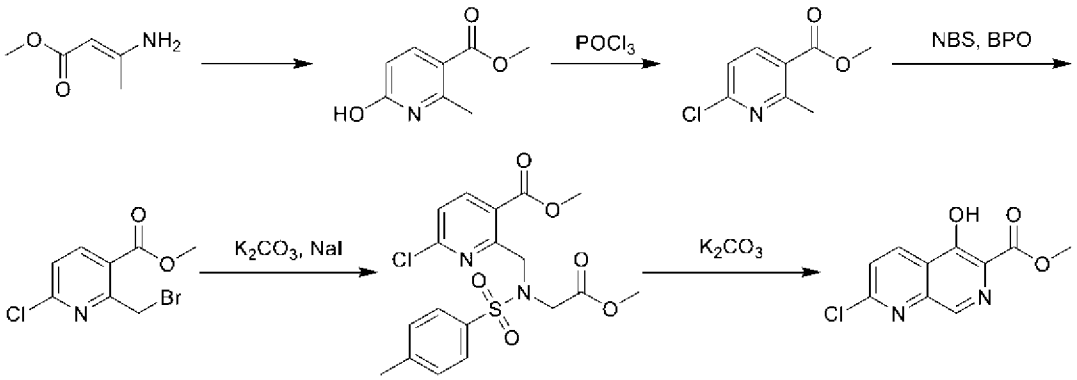
【0142】 此外，干擾參與腫瘤生長及進展之特定分子的分子靶向藥物包括以下之抑制劑：表皮生長因子(EGF)、轉型生長因子-α (TGF$_a$)、TGFp、調蛋白(heregulin)、類胰島素生長因子(IGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)、角質細胞生長因子(KGF)、群落刺激因子(CSF)、紅血球生成素(EPO)、介白素-2 (IL-2)、神經生長因子(NGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)、肝細胞生長因子(HGF)、血管內皮生長因子(VEGF)、血管生成素、表皮成長因子受體(EGFR)、人類表皮生長因子受體2 (HER2)、HER4、類胰島素生長因子1受體(IGF1R)、IGF2R、纖維母細胞生長因子1受體(FGF1R)、FGF2R、FGF3R、FGF4R、血管內皮生長因子受體(VEGFR)、具有免疫球蛋白樣及表皮生長因子樣結構域之酪胺酸激酶2(Tie-2)、血小板衍生生長因子受體(PDGFR)、Abl、Bcr-Abl、Raf、FMS樣酪胺酸激酶3(FLT3)、c-Kit、Src、蛋白激酶c (PKC)、肌旋蛋白受體激酶(Trk)、Ret、哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)、Aurora激酶、polo樣激酶(PLK)、有絲分裂誘致劑活化之蛋白激酶(MEK)、間質-上皮過渡因子(c-MET)、細胞週期調節蛋白依賴性激酶(CDK)、Akt、胞外信號調節激

酶(ERK)、聚(ADP)核糖聚合酶(PARP)及類似者。

【0143】 特定分子靶向藥物包括選擇性雌激素受體調節劑，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、氟維司群(fulvestrant)及雷諾昔酚(raloxifene)；抗雄激素，諸如比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯胺(nilutamide)、甲地孕酮(megestrol)及氟他胺(flutamide)；及芳香酶抑制劑，諸如依西美坦(exemestane)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。其他特定分子靶向藥物包括抑制信號轉導之藥劑，諸如伊馬替尼(imatinib)、達沙替尼(dasatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、曲妥珠單抗、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、拉帕替尼(lapatinib)、帕尼單抗(panitumumab)及坦羅莫司(temsirolimus)；誘導細胞凋亡之藥劑，諸如硼替佐米(bortezomib)；阻斷血管生成之藥劑，諸如貝伐單抗(bevacizumab)、索拉非尼(sorafenib)及舒尼替尼(sunitinib)；幫助免疫系統破壞癌細胞之藥劑，諸如利妥昔單抗及(alemtuzumab)；及將毒性分子遞送至癌細胞之單株抗體，諸如吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、托西莫單抗(tositumomab)、1311-托西莫單抗及替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)。

實例

中間物A：合成2-氯-5-羥基-1,7-啶啶-6-甲酸甲酯



步驟1：

【0144】 向(E)-3-胺基丁-2-烯酸甲酯(10 g，87 mmol)於MeOH (100 mL)中之混合物中添加丙-2-炔酸甲酯(7.78 g，92.6 mmol)。將混合物在70℃下攪拌12 h。將混合物冷卻至5℃。將沈澱物用MTBE (50 mL×3)過濾濕磨。獲得呈白色固體狀之6-羥基-2-甲基菸鹼酸甲酯(5 g，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.61 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

步驟2：

【0145】 將6-羥基-2-甲基菸鹼酸甲酯(5 g，29.8 mmol)於$POCl_3$ (17.7 g，115 mmol)中之混合物之溶液在100℃下攪拌4 h。將反應物緩慢倒入冰水(100 mL)中且接著用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。將合併之有機層用$NaHCO_3$ (50 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗物質直接用於下一步驟。

步驟3：

【0146】 向6-氯-2-甲基菸鹼酸甲酯(6 g，32.4 mmol)於CCl_4 (60 mL)中之溶液中添加NBS (6.9 g，38.7 mmol)及BPO (1.56 g，6.45 mmol)。將混合物在80℃下攪拌12 h。將反應混合物用DCM (60 mL)稀釋且用H_2O (60 mL×3)洗滌。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之2-(溴甲基)-6-氯菸鹼酸甲酯(11 g，粗物質)。LCMS: RT = 0. 981 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 264.1。

步驟4：

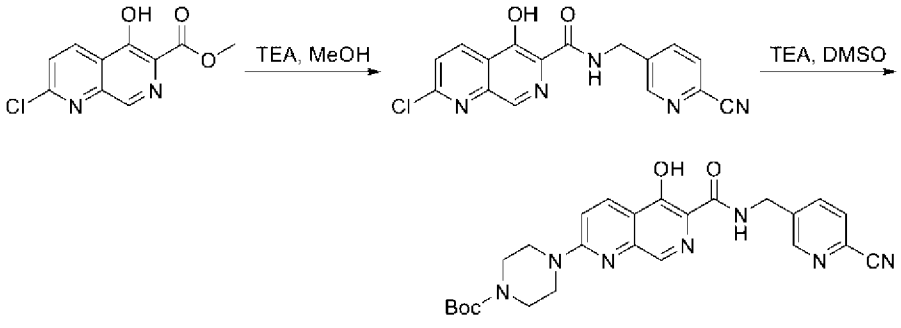
【0147】 向2-(溴甲基)-6-氯菸鹼酸甲酯(5 g，18.9 mmol)及2-(對甲苯磺醯胺基)乙酸甲酯(4.6 g，18.9 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加

K_2CO_3 (5.02 g，47.4 mmol)及NaI (0.28 g，1.86 mmol)。將混合物在50℃下在N_2氛圍下攪拌12 h。將反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用H_2O (80 mL×3)洗滌。將有機層用鹽水(80 mL×3)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之6-氯-2-(((N-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-4-甲基苯基)磺醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯(6 g，粗物質)。

步驟5：

【0148】 向6-氯-2-(((N-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-4-甲基苯基)磺醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯(6 g，14 mmol)於DMSO (60 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (11.6 g，84.3 mmol)。將混合物在50℃下在N_2氛圍下攪拌4 h。將混合物用H_2O (60 mL)稀釋且用1 M HCl將水溶液調整至pH 6。過濾沈澱固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之中間物A (1.5 g，45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

通用程序A：合成4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(實例29)



步驟1：

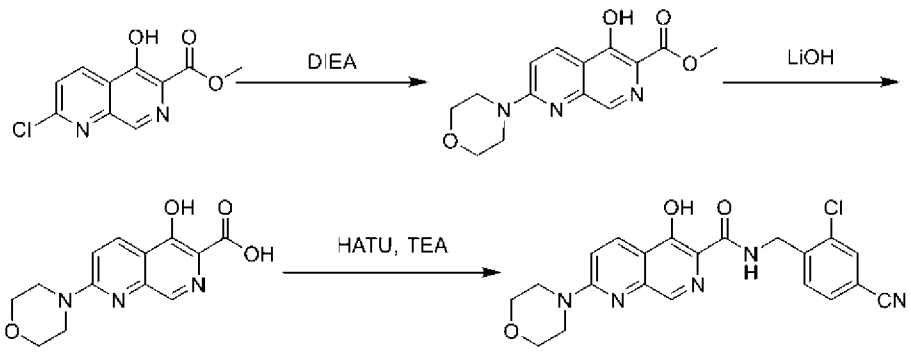
【0149】 向中間物A (1 g，4.19 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加5-(胺甲基)吡啶-2-甲腈(0.84g，6.29 mmol)、TEA (2.91 mL，20.95

mmol)，且將反應物在75℃下攪拌過夜。將反應混合物經由普通漏斗過濾且將濾餅用10 mL MeOH洗滌，在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之2-氯-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-1,7-萘啶-6-甲醯胺，中間物B (1.1 g，3.24 mmol，77%產率)。

步驟2：

【0150】 向中間物B (1.1 g，3.24 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加TEA (1.35 mL，9.71 mmol)、哌啉-1-甲酸三級丁酯(904 mg，4.86 mmol)，且將反應物在100℃下在N_2下攪拌2 h。將反應物冷卻且倒入水H_2O (200 mL)中。用EtOAc (50 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用飽和NaCl溶液(30 mL×3)洗滌且在真空中濃縮。將殘餘物用CH_3CN (20 mL)及CH_2Cl_2 (5 mL)濕磨且過濾，得到呈白色固體狀之實例29 (500 mg，1.02 mmol，32%產率)。LCMS: RT = 1.838 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 490.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 9.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 4H), 3.50 - 3.48 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

通用程序C：合成*N*-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-2-N-味啉基-1,7-萘啶-6-甲醯胺(實例3)



步驟1：

【0151】 在25℃下向中間物A (300 mg，1.26 mmol)及味啉(76.67 mg，880.03 μmol，77.44 μL)於THF (10 mL)中之混合物中添加DIEA (324.96 mg，2.51 mmol，437.95 μL)。將混合物在50℃下攪拌17 h。添加味啉(76.67 mg，880.03 μmol，77.44 μL)且將混合物在65℃下攪拌4.5 h。在減壓下濃縮混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之5-羥基-2-N-味啉基-1,7-啶啶-6-甲酸甲酯(128 mg，383.84 μmol，31%產率)。LCMS: RT = 0.637 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 290.1。

步驟2：

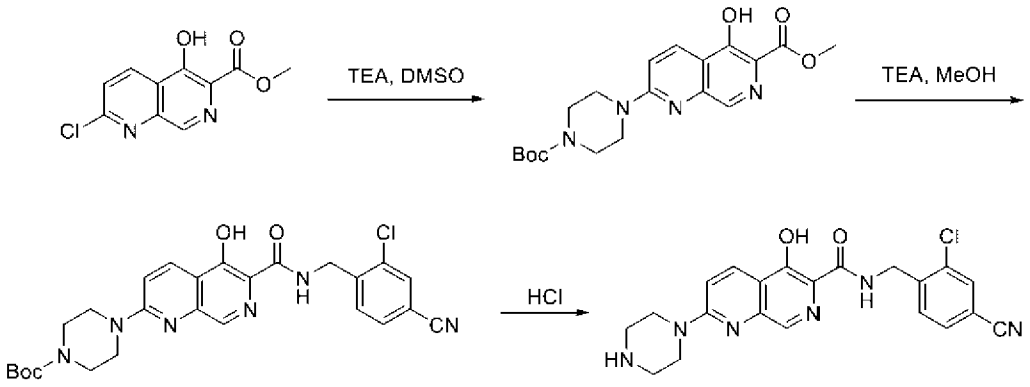
【0152】 在25℃下向5-羥基-2-N-味啉基-1,7-啶啶-6-甲酸甲酯(128 mg，442.47 μmol)於THF (1.5 mL)及H_2O (1.5 mL)中之溶液中添加$LiOH•H_2O$ (37.14 mg，884.94 μmol)。將混合物在25℃下攪拌16 h且在50℃下攪拌另外3 h。濃縮反應混合物且用HCl (1 M)調節至pH = 6。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。凍乾水溶液，得到呈黃色固體狀之5-羥基-2-N-味啉基-1,7-啶啶-6-甲酸(130 mg，粗物質)。LCMS: RT = 0.525 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 276.1。

步驟3：

【0153】 在25℃下向甲酸(45 mg，163.48 μmol)及TEA (49.63 mg，490.45 μmol，68.26 μL)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (68.38 mg，179.83 μmol)。將混合物在25℃下攪拌1 h。接著添加胺(32.68 mg，196.18 μmol)且將混合物在25℃下攪拌2 h。添加兩滴水。過濾混合物。濾液藉由製備型HPLC純化且凍乾，得到產物，其與另一批產物(6.0 mg)組合且凍乾，得到呈白色固體狀之實例3 (10.78 mg，25.15 μmol，6%產率)。LCMS: RT = 0.831 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ =

424.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.31 (s, 1H), 9.76 - 9.68 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 8H)。

通用程序D：合成*N*-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-2-(哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺(實例5)



步驟1：

【0154】向中間物A (500 mg，2.10 mmol)及哌啡-1-甲酸三級丁酯(467.5 mg，2.52 mmol)於無水DMSO (5 mL)中之溶液中添加TEA (525 mg，5.25 mmol)。將溶液在100℃下在N_2下攪拌16 h。將反應混合物倒入H_2O (30 ml)中且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之2-(4-(三級丁氧基羰基)哌啡-1-基)-5-羥基-1,7-啶啶-6-甲酸甲酯(200 mg，25%產率)。LCMS: RT = 1.002 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 389.0。

步驟2：

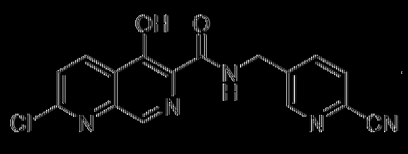
【0155】向2-(4-(三級丁氧基羰基)哌啡-1-基)-5-羥基-1,7-啶啶-6-甲酸甲酯(100 mg，0.295 mmol)及4-(胺甲基)-3-氯苯并腈(60 mg，0.359

mmol)於無水MeOH (1.5 mL)中之溶液中添加TEA (60 mg，0.594 mmol)。將溶液在75℃下在N_2下攪拌20 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。粗產物(150 mg，粗物質，黃色油狀)不經進一步純化即直接放入下一步驟中。LCMS: RT = 1.097 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 523.4。

步驟3：

[0156] 向粗物質(150.0 mg，0.287 mmol)於乙酸乙酯(1.5 mL)中之溶液中添加4N HCl/EtOAc之溶液(0.4 mL，1.435 mmol)。將溶液在室溫下攪拌1.5 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之實例5 (25.4 mg，21%產率)。LCMS: RT = 2.217 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 423.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.41 – 8.23 (m, 2H), 8.07 – 8.06 (m, 1H), 7.81 – 7.79 (m, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 4.63 – 4.62 (m, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 2.83 – 2.80 (m, 4H)。

通用程序F：合成*N*-((6-氧基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(3-甲氧基丙醯胺基)-1,7-萘啶-6-甲醯胺



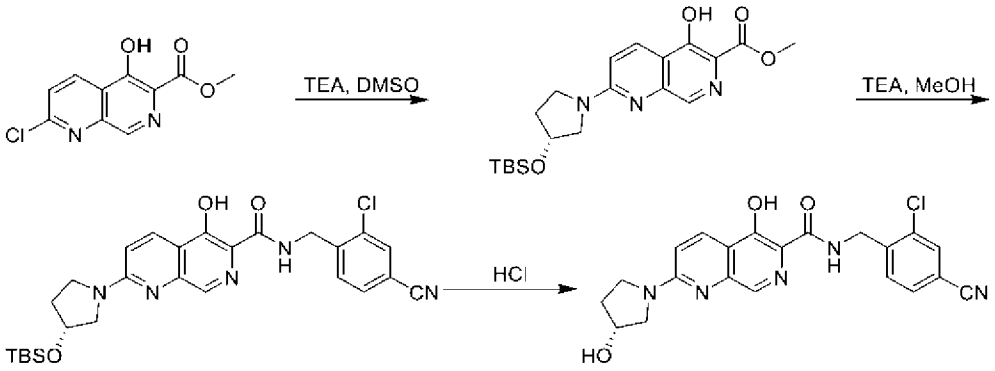
中間物B



向中間物B (80 mg，0.24 mmol)於NMP (2 mL)中之溶液中添加3-甲氧基丙醯胺(48.56 mg，0.47 mmol)、Xantphos (27.25 mg，0.05 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (21.56 mg，0.02 mmol)及K_3PO_4 (149.95mg，0.71 mmol)，且將反應物在150℃下在微波反應器中在N_2下攪拌1 h。將反應混合物倒入飽和NaCl (100 mL)中且用EA (40 mL×3)萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且將有機層分離並在真空中濃縮。使用製備型HPLC純化殘餘物，用

MeCN/水(0.1% FA)溶離，得到標題化合物(36.81 mg，39%)。**LCMS**: 407.4 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 3H), 8.01 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H)。

實例6：合成：(*R*)-*N*-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-2-(3-羥基吡咯啶-1-基)-1,7-喏啶-6-甲醯胺



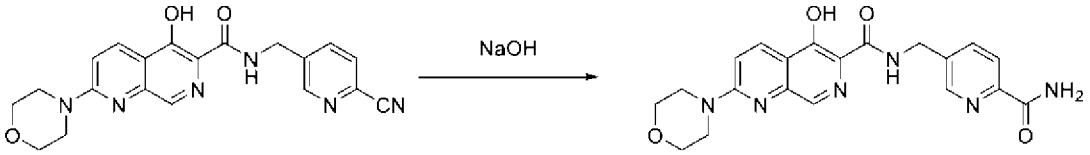
【0157】向中間物A (100 mg，0.42 mmol)及(R)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啶(126 mg，0.63 mmol)於無水DMSO (30 mL)中之溶液中添加TEA (106 mg，1.06 mmol)。將溶液在100℃下攪拌16 h。將反應混合物倒入H_2O (30 ml)中，且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之(R)-2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啶-1-基)-5-羥基-1,7-喏啶-6-甲酸甲酯(110 mg，65%產率)。LCMS: RT = 1.179 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 404.3。

【0158】向(R)-2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啶-1-基)-5-羥基-1,7-喏啶-6-甲酸甲酯(100 mg，0.25 mmol)及4-(胺甲基)-3-氯苯并腈(50.0 mg，0.30 mmol)於無水MeOH (1.5 mL)中之溶液中添加TEA (50 mg，0.50 mmol)。將溶液在75℃下在N_2下攪拌20 h。在減壓下濃縮反應

混合物以移除溶劑。粗產物(140 mg，黃色油狀)不經進一步純化即直接放入下一步驟中。LCMS: RT = 1.099 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 538.4。

【0159】向(R)-2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啶-1-基)-N-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-1,7-萘啶-6-甲醯胺(140mg，0.26 mmol)於乙酸乙酯(1.5 mL)中之溶液中添加4N HCl於乙酸乙酯中之溶液(0.35 mL，1.30 mmol)。將溶液在室溫下攪拌1.5 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之實例6 (13.3 mg，12%產率)。LCMS: RT = 2.472 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 424.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.66 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.46 - 8.31 (m, 2H), 7.70 - 7.69 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 3H), 3.74 (s, 4H), 2.21 - 2.18 (m, 2H)。

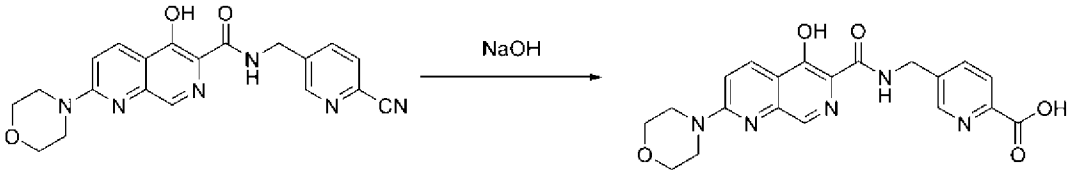
實例22：合成*N*-((6-胺甲醯基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-N-味啉基-1,7-萘啶-6-甲醯胺



【0160】向N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-N-味啉基-1,7-萘啶-6-甲醯胺(120 mg，0.31 mmol)於無水MeOH (2 mL)中之溶液中添加3M NaOH溶液(3 mL)。將混合物在室溫下在N_2下攪拌12 h。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之實例22 (8.5 mg，7%產率)。LCMS: RT = 0.890 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 409.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.47 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43

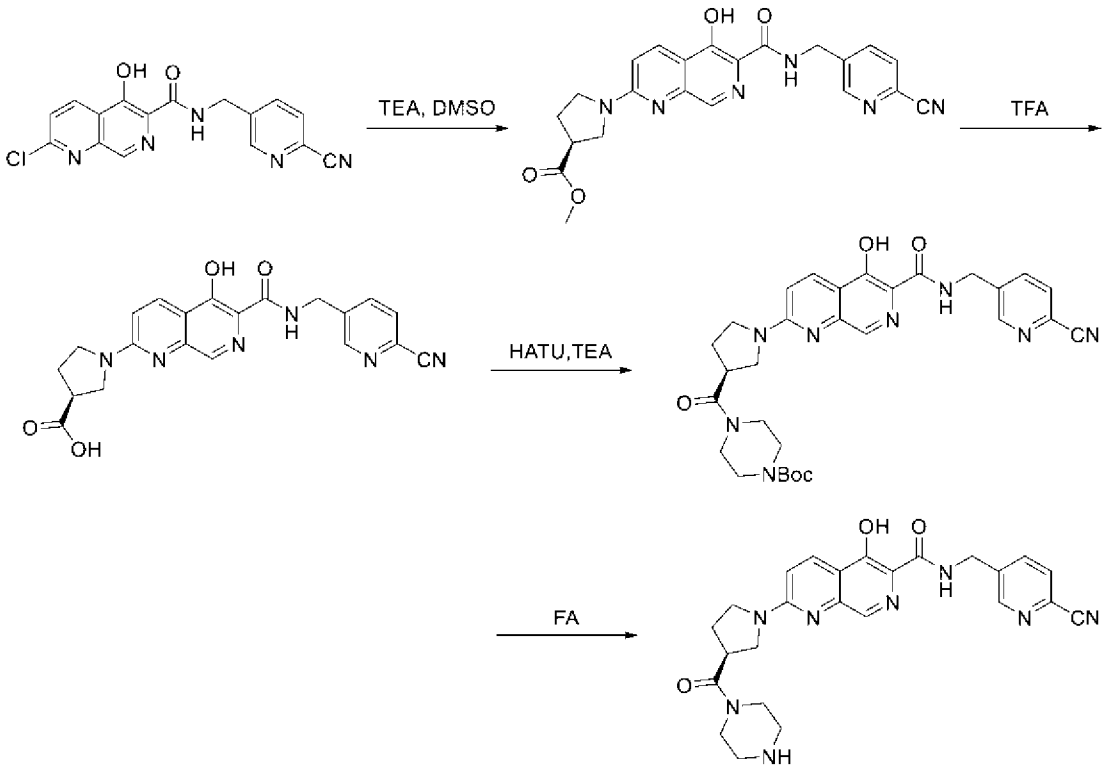
(d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 5.5 Hz, 8H)。

實例24：合成5-((5-羥基-2-N-味啉基-1,7-啶啶-6-甲醯胺基)甲基)吡啶甲酸



【0161】向N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-N-味啉基-1,7-啶啶-6-甲醯胺(120 mg，0.3 mmol)於無水MeOH (2 mL)中之溶液中添加3M NaOH水溶液(3 ml)。將溶液在70℃下在N_2下攪拌20 h。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之實例24 (37 mg，30%產率)。LCMS: RT = 1.962 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 410.4；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 38.0, 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.70 (d, J = 6.7 Hz, 8H)。

實例41：合成(S)-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(3-(哌啡-1-羰基)吡咯啶-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺



【0162】向中間物B (150 mg，0.44 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加TEA (0.245 mL，1.77 mmol)、(3S)-吡咯啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(95 mg，0.57 mmol)，且將反應物在100℃下攪拌3 h。反應物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之(S)-1-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(120 mg，0.28 mmol，63%產率)。LCMS: RT = 1.102 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 433.3。

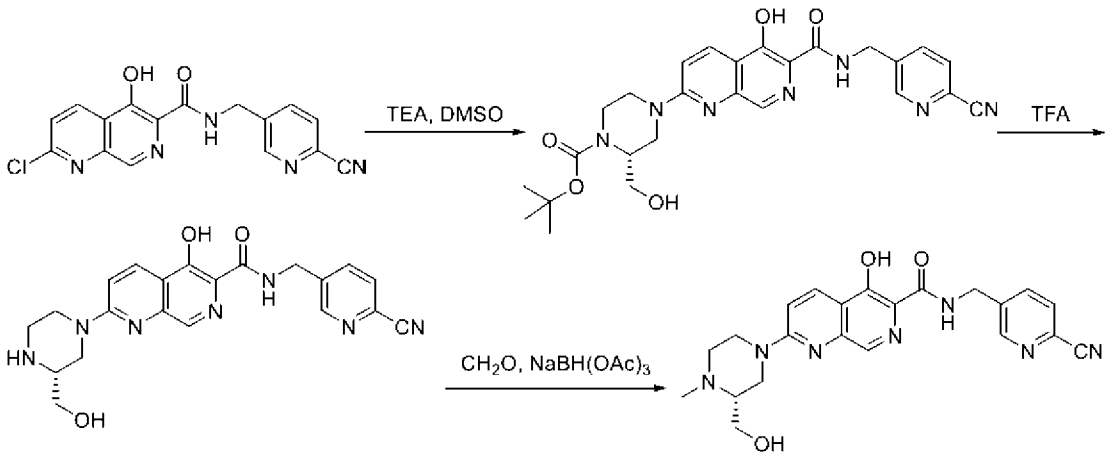
【0163】向(S)-1-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(100 mg，0.23 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)，且將反應物在室溫下攪拌48 h。將反應物用水(10 mL)稀釋且用DCM (10 mL×3)萃取。將有機層分離，用飽和NaCl溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。殘餘物使用矽膠管柱層析純化，用甲醇(0-10%)/氯仿(0-10%)溶離，得到呈白色固體狀之(S)-1-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸(85 mg，0.20 mmol，88%產率)。LCMS: RT = 0.912 min; MS m/z (ESI)

$[M+H]^+$ = 419.1。

【0164】 向(S)-1-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸(80 mg，0.19 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加哌啉-1-甲酸三級丁酯(46 mg，0.25 mmol)、HATU (109 mg，0.29 mmol)、TEA (0.080 mL，0.57 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌3 h。向混合物中添加H_2O (15 mL)且用三級丁基甲基醚(10 mL×3)萃取。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(S)-4-(1-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(80 mg，0.14 mmol，71%產率)。LCMS: RT = 1.009 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 587.2。

【0165】 向(S)-4-(1-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(75 mg，0.13 mmol)於FA (4 mL)中之溶液中，將反應物在室溫下攪拌2 h。在真空中濃縮反應物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之實例41 (6.86 mg，0.01 mmol，11%產率)。LCMS: RT = 1.296 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 487.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.85 - 3.54 (m, 9H), 2.82 - 2.80 (m, 2H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H)。

實例45：合成(*R*)-*N*-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(3-(羥甲基)-4-甲基哌啉-1-基)-1,7-萘啶-6-甲醯胺



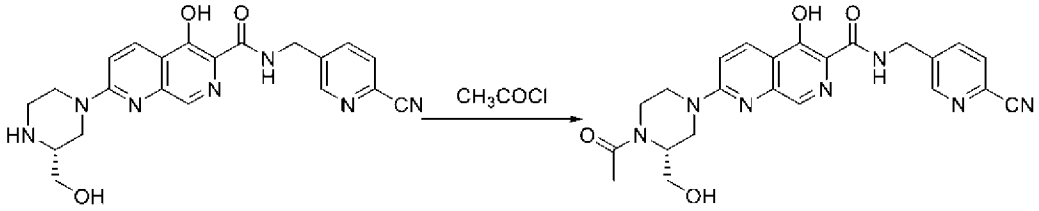
【0166】 向中間物B (200 mg，0.59 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加TEA (0.41 mL，2.95 mmol)及(2R)-2-(羥甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(191.41 mg，0.89 mmol)，且將反應物在100℃下在N_2下攪拌2 h。將反應物冷卻且倒入水H_2O (200 mL)中。用EtOAc (50 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗物質藉由矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油)純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-啶啶-2-基)-2-(羥甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(206 mg，0.40 mmol，67%產率)。LCMS: RT = 0.888 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 520.0。

【0167】 向(R)-4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-啶啶-2-基)-2-(羥甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.10 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL，6.73 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌1 h。將反應物在真空中濃縮且乾燥，得到呈黃色油狀物之(R)-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(3-(羥甲基)哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺(50 mg，0.09 mmol，94%產率)。LCMS: RT = 0.695 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 420.0。

【0168】 向(R)-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(3-(羥甲基)哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺(40 mg，0.1 mmol)於DCE (5 mL)中之溶液中

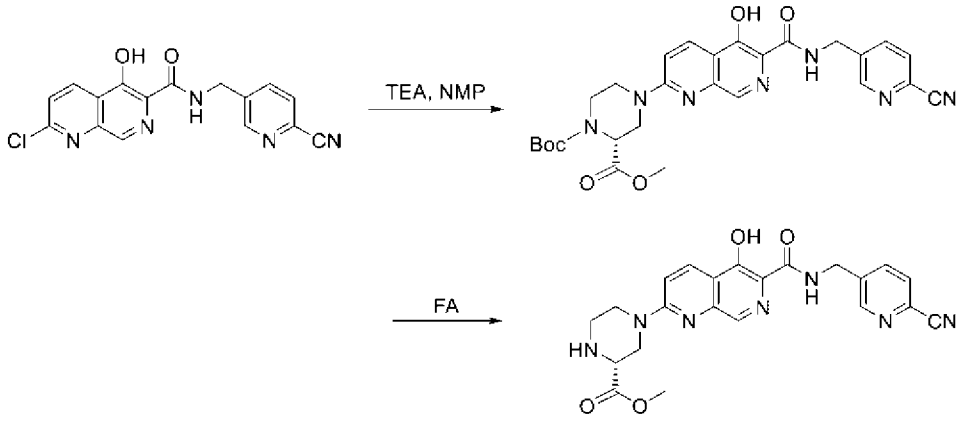
添加雙(乙醯氧基)硼烷基乙酸鈉(80.5 mg，0.4 mmol)及甲醛(4.3 mg，0.1 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應物在真空中濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到實例呈紅色固體狀之45 (5.37 mg，0.012 mmol，13%產率)。LCMS: RT = 0.870 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 434.0。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 9.78 - 9.76 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 2H), 4.59 - 4.24 (m, 4H), 3.72 - 3.70 (m, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 3H), 2.35 (s, 3H)。

實例46：合成(R)-2-(4-乙醯基-3-(羥甲基)哌啡-1-基)-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-1,7-啶啶-6-甲醯胺



【0169】向(R)-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(3-(羥甲基)哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺(20 mg，0.05 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TEA (0.066 mL，0.48 mmol)及氯化乙醯基(0.003 mL，0.04 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌3 h。將反應物在真空中濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之實例46 (6.60 mg，0.014 mmol，30%產率)。LCMS: RT = 0.964 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 462.0。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H), 9.85 - 9.82 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 2H), 4.61 - 4.22 (m, 4H), 4.07 - 3.75 (m, 1H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 3.16 - 2.82 (m, 2H), 2.08 (d, J = 15.3 Hz, 3H)。

實例50：合成(*R*)-4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)哌啡-2-甲酸甲酯

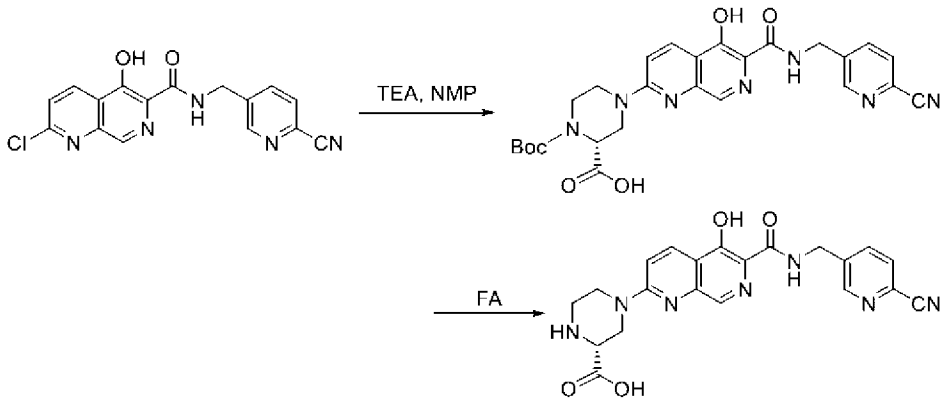


【0170】向中間物B (100 mg，0.29 mmol)於NMP (2 mL)中之溶液中添加(2R)-哌啡-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(107.86 mg，0.44 mmol)、TEA (0.12 mL，0.88 mmol)。將密封瓶在微波反應器中在140℃下照射2.5 h。使用矽膠管柱層析純化反應物，用水/CH_3CN/HCOOH溶離，得到呈白色固體狀之(R)-4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)哌啡-1,2-二甲酸1-(三級丁酯)2-甲酯(60 mg，0.11 mmol，37%產率)。LCMS: RT = 1.871 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 548.2。

【0171】將(R)-4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)哌啡-1,2-二甲酸1-(三級丁酯)2-甲酯(55 mg，0.10 mmol)於甲酸(2 mL)中之溶液在室溫下攪拌2 h。反應物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之實例50 (15.66 mg，0.03 mmol，35%產率)。LCMS: RT = 1.309 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 448.1。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.4 Hz,1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 3.95 - 3.93 (m, 1H), 3.66 (s,

3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.03 - 3.01 (m, 1H), 2.75 - 2.71 (m, 1H)。

實例51：合成(R)-4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)哌啉-2-甲酸

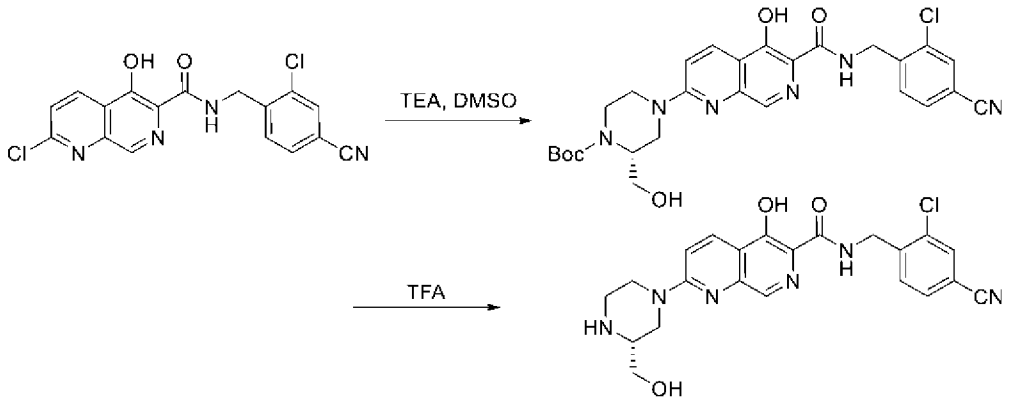


【0172】向中間物B (100 mg，0.29 mmol)於NMP (2 mL)中之溶液中添加(2R)-哌啉-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(107.86 mg，0.44 mmol)、TEA (0.123 mL，0.88 mmol)。將密封瓶在微波反應器中在140℃下照射2.5 h。使用矽膠管柱層析純化反應物，用水/CH_3CN/HCOOH溶離，得到呈白色固體狀之(R)-1-(三級丁氧基羰基)-4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)哌啉-2-甲酸(50 mg，0.09 mmol，32%產率)。LCMS: RT = 1.094 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 534.1。

【0173】向(R)-1-(三級丁氧基羰基)-4-(6-(((6-氰基吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-萘啶-2-基)哌啉-2-甲酸(45 mg，0.08 mmol)於甲酸(2 mL)中之溶液中，將反應物在室溫下攪拌2 h。反應物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之實例51 (11.18 mg，0.03 mmol，31%產率)。LCMS: RT = 1.249 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 434.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.47 (s, 1H),

8.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 3.44 - 2.99 (m, 6H)。

實例60：合成(*R*)-*N*-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-2-(3-(羥甲基)哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺

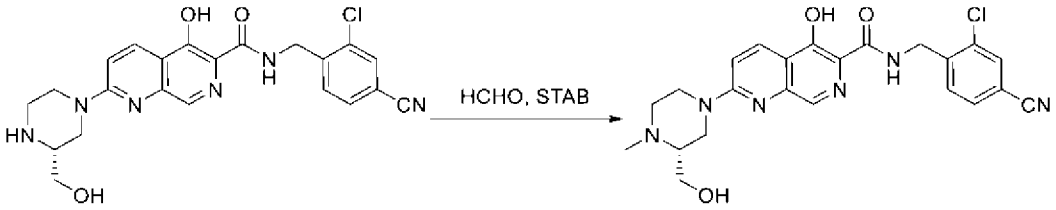


【0174】 向2-氯-N-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-1,7-啶啶-6-甲醯胺(250 mg，0.67 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加TEA (0.279 mL，2.01 mmol)、(R)-2-(羥甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(23 mg，0.20 mmol)，且將反應物在100℃下在N_2下攪拌2 h。將反應物用水(200 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層分離，用其他飽和NaCl溶液(100 mL×3)洗滌，且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用甲醇(0-15%)/氯仿溶離。收集有機層，在真空中濃縮且乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(R)-4-(6-((2-氯-4-氰苄基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-啶啶-2-基)-2-(羥甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.12 mmol，50%產率)。LCMS: RT = 1.471 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 553.3。

【0175】 向(*R*)-4-(6-((2-氯-4-氰苄基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-啶啶-2-基)-2-(羥甲基)哌啡-1-甲酸酯(270 mg，0.49 mmol)之溶液中添加TFA (2 mL，26.93 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物倒入飽

和Na_2CO_3 (100 mL)中且用EtOAc (40 mL×3)萃取，將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈黃色油狀之實例60 (200 mg，0.44 mmol，90%產率)。LCMS: RT = 0.740 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 453.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.08 - 5.06 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 4H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 4H)。

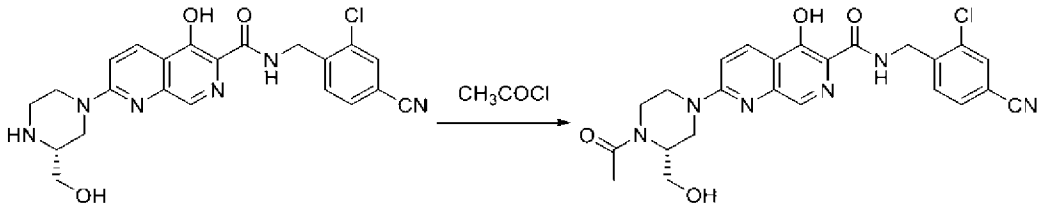
實例59：合成(*R*)-*N*-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-2-(3-(羥甲基)-4-甲基哌啡-1-基)-1,7-萘啶-6-甲醯胺



【0176】向(R)-N-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-2-(3-(羥甲基)哌啡-1-基)-1,7-萘啶-6-甲醯胺(50 mg，0.11 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加雙(乙醯氧基)硼烷基乙酸鈉(69.86 mg，0.33 mmol)、甲醛(18.42 mg，0.22 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌1 h。將反應物(30 mL)及水(50 mL)用EtOAc稀釋。將有機層分離且在真空中濃縮。使用製備型HPLC純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之實例59 (13.39 mg，0.03 mmol，26%產率)。LCMS: RT = 1.376 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 467.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24

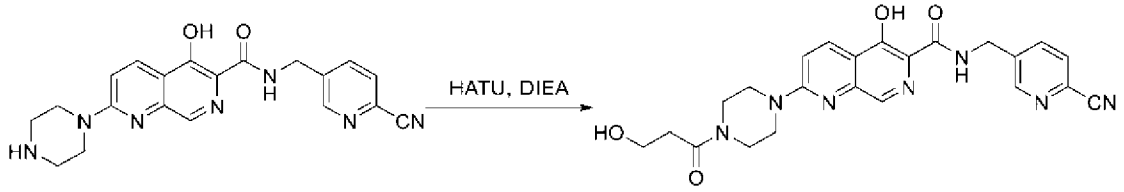
- 2.20 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H)。

實例63：合成(R)-2-(4-乙醯基-3-(羥甲基)哌啡-1-基)-N-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-1,7-啶啶-6-甲醯胺



【0177】向(R)-N-(2-氯-4-氰苄基)-5-羥基-2-(3-(羥甲基)哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺(70 mg，0.15 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加氯化乙醯基(0.105 mL，0.10 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌1 h。將反應物(30 mL)及水(50 mL)用EtOAc稀釋。將有機層分離且在真空中濃縮。使用製備型HPLC純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之實例63 (6.75 mg，0.01 mmol，9%產率)。LCMS: RT = 1.620 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 495.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 8.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 2H), 4.35 - 4.33 (m, 2H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.30 - 3.78 (m, 1H), 3.50 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.09 (d, J = 14.9 Hz, 3H)。

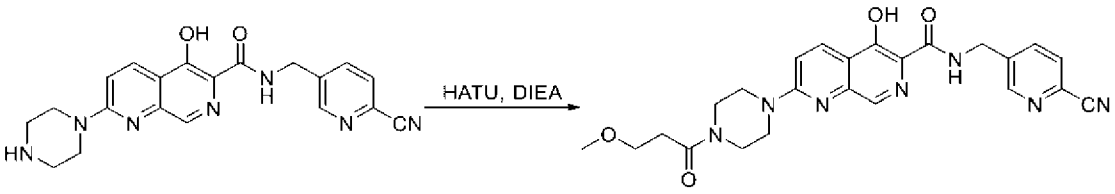
實例72：合成*N*-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(4-(3-羥基丙醯基)哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺



【0178】向N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(哌啡-1-基)-1,7-

啶啶-6-甲醯胺(50 mg，0.13 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加3-羥丙酸(0.011 mL，0.13 mmol)、HATU (73.23 mg，0.19 mmol)及DIEA (0.064 mL，0.39 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物倒入飽和NaCl (100 mL)，且用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈淡黃色固體狀之實例72 (7.07 mg，0.02 mmol，12%產率)。LCMS: RT = 1.420 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 462.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H), 9.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 4H), 3.69 - 3.66 (m, 6H), 2.57 - 2.55 (m, 2H)。

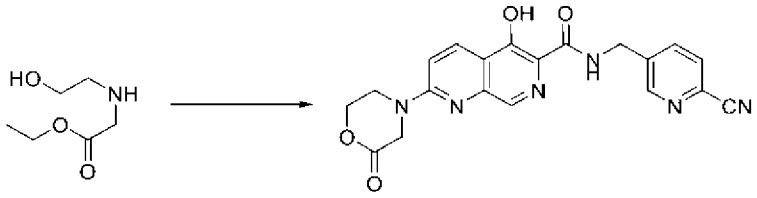
實例73：合成*N*-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(4-(3-甲氧基丙醯基)哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺



【0179】向N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(哌啡-1-基)-1,7-啶啶-6-甲醯胺(50 mg，0.13 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加3-羥丙酸(0.011 mL，0.13 mmol)、HATU (73.23 mg，0.19 mmol)及DIEA (0.064 mL，0.39 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物倒入飽和NaCl (100 mL)，且用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。使用製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之實例73 (6.18 mg，0.01 mmol，6%產率)。LCMS: RT = 1.505 min; MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 476.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 13.37 (s, 1H), 9.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 - 3.81 (m, 4H), 3.65 - 3.56 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

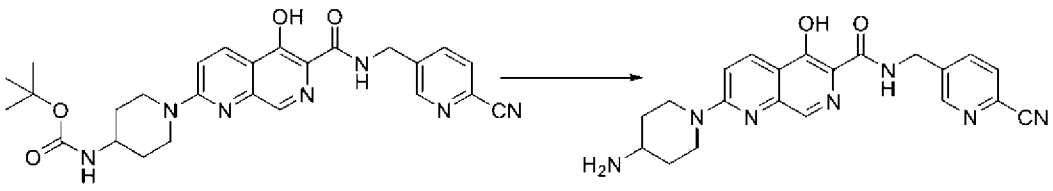
實例85：合成*N*-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(2-側氧基(N-味啉基))-1,7-啶啶-6-甲醯胺



【0180】向**中間物B** (150 mg，0.44 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加(2-羥乙基)甘胺酸乙酯(195 mg，1.32 mmol)及TEA (222 mg，2.2 mmol)，且將反應物在100℃下攪拌16 h。將混合物濃縮且藉由製備型TLC純化，得到**實例85** (19.20 mg，11%)。

【0181】**實例85：LCMS**: 405.1 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 6H), 4.00 - 3.88 (m, 2H)。

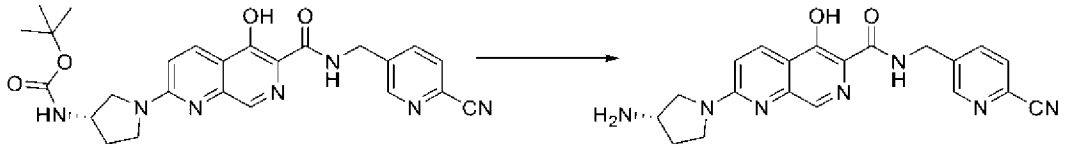
實例124：合成2-(4-胺基哌啶-1-基)-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-1,7-啶啶-6-甲醯胺



【0182】向**實例123** (100 mg，0.198 mmol)之溶液中添加甲酸(3 mL，0.225 mmol)，且將反應物在25℃下攪拌3 h。在真空中濃縮反應

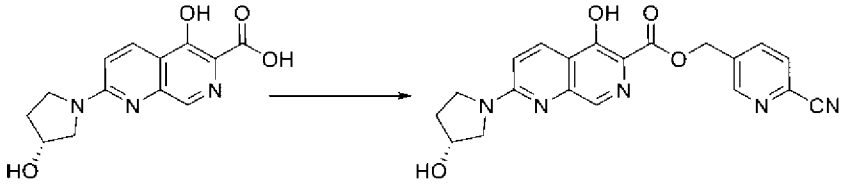
物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到**實例124** (34.39 mg，43%)。**LCMS**: 404.3 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.10 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 2H)。

實例126：合成(*S*)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-*N*-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-1,7-萘啶-6-甲醯胺



【0183】向**實例125** (110 mg，0.225 mmol)之溶液中添加甲酸(3 mL，0.225 mmol)，且將反應物在25℃下攪拌3 h。在真空中濃縮反應物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到**實例126** (22.01 mg，24%)。**LCMS**: 390.5 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 4H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 2.23 - 2.21 (m, 1H), 1.99 - 1.97 (m, 1H)。

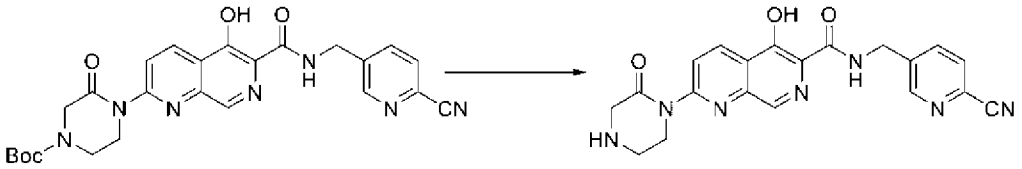
實例15：合成(*R*)-5-羥基-2-(3-羥基吡咯啶-1-基)-1,7-萘啶-6-甲酸(6-氰基吡啶-3-基)甲酯



【0184】向5-(溴甲基)吡啶甲腈(100 mg，0.51 mmol)於DMF (3mL)中之溶液中添加甲酸(155.23 mg，0.56 mmol，其經由與**實例3**類似的程序

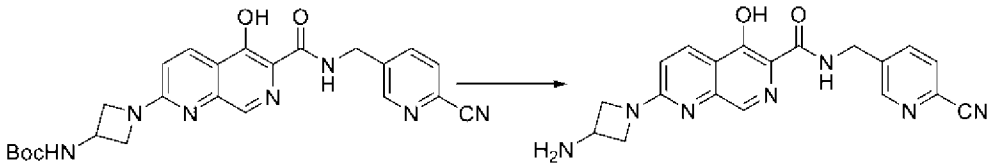
獲得)、$NaHCO_3$ (94.74 mg，1.13 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應物用H_2O (30 mL)稀釋，用EA (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用NaCl水溶液(30 mL×3)洗滌，乾燥且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPL純化，得到**實例15** (4.1 mg，2%)。**LCMS**: 392.0 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.32 - 8.08 (m, 5H), 7.14 - 6.91 (m, 1H), 5.52 - 5.50 (m, 2H), 5.03 - 5.01 (m, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 1H), 3.63 - 3.61 (m, 4H), 2.03 - 2.01 (m, 3H)。

實例102：合成*N*-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-2-(2-側氧基哌啉-1-基)-1,7-萘啶-6-甲醯胺



【0185】將實例101 (150 mg，0.298 mmol)於HCl/EA (3M，2 mL)中之溶液在室溫下攪拌1 h。將混合物過濾且濃縮。粗物質藉由製備型HPLC純化，得到**實例102** (24.15 mg，19%)。**LCMS**: 404.2 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.65 (s, 2H), 8.80 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 8.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.43 - 4.23 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 2H)。

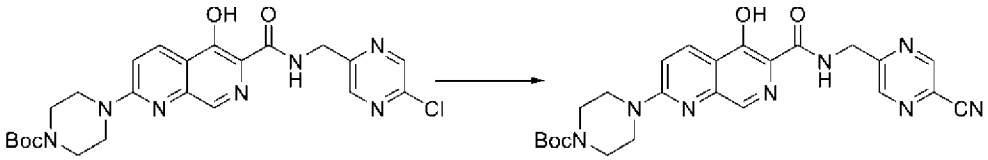
實例128：2-(3-胺基氮雜環丁-1-基)-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-羥基-1,7-萘啶-6-甲醯胺



【0186】將**實例127** (28 mg，0.059 mmol)於HCl/EA (3 M，5 mL)

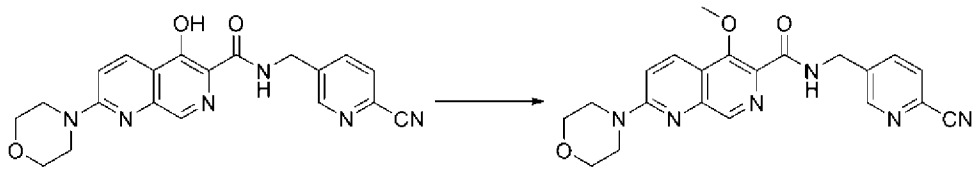
之混合物在室溫下攪拌1 h，且在真空中濃縮反應物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到**實例128** (29.91 mg，38%)。**LCMS**: 376 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H)。

實例134：合成4-(6-(((5-氰基吡啉-2-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-嗦啶-2-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯



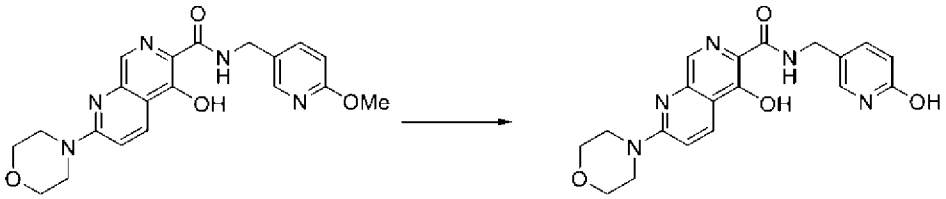
【0187】 向4-(6-(((5-氯吡啉-2-基)甲基)胺甲醯基)-5-羥基-1,7-嗦啶-2-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.300 mmol，其經由通用程序D獲得)於DMF (2 mL)中之溶液中添加$Zn(CN)_2$ (35.23 mg，0.300 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (43.91 mg，0.060 mmol)，且將反應物在130下在N_2下攪拌16 h。將反應物倒入水(50 mL)中，用EA (30 mL×3)萃取。將有機層用NaCl水溶液(30 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗物質藉由製備型HPLC純化，得到**實例134** (8.28 mg，5%)。**LCMS**: 491.2 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29 (s, 1H), 9.66-9.65 (m, 1H), 9.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.81 (m, 4H), 3.49 - 3.46 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

實例163：合成*N*-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-5-甲氧基-2-N-味啉基-1,7-嗦啶-6-甲醯胺



【0188】 向**實例10** (100 mg，0.256 mmol)於丙酮(2 mL)中之溶液中添加MeI (360 mg，2.536 mmol)及K_2CO_3 (180 mg，1.302 mmol)，且將反應物加熱至50℃持續2 h，且將溶液用水(10 mL)稀釋並用EA (5 mL×3)萃取，將EA層合併且用鹽水(5 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥並濃縮，且殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到**實例163** (3.76 mg，4%)。**LCMS**: 405 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (s, 3H), 3.75 - 3.72 (m, 8H)。

實例40：合成5-羥基-*N*-((6-羥基吡啶-3-基)甲基)-2-N-味啉基-1,7-萘啶-6-甲醯胺



【0189】 向**實例34** (129 mg，0.33 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之溶液中添加碘基三甲基矽烷(0.14 mL，1.00 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌18 h。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到**實例40** (50.95 mg，41%)。**LCMS**: 382.0 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 9.47 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.73 (s, 4H)。

【0190】 根據如下表2中所示之通用程序製備以下化合物：

【0191】 表2

實例	通用程序
3	C
4	C
5	D
6	D
7	D
9	D
10	D
16	A
17	D
18	D
19	A
20	D
21	C
22	實例10之水解
23	C
24	實例10之水解
26	A
27	D
28	實例29之去Boc
29	A
31	C
32	C
33	C
34	D
35	D
36	D
37	D
38	A
39	D 隨後為去Boc
40	實例34之去甲基化
41	A
42	A
45	A 隨後為-Boc及+Me
46	A 隨後為-Boc及+Ac
47	A
48	D
50	A 隨後為去Boc
51	A 隨後為去Boc

實例	通用程序
57	D
59	實例60之甲基化
60	A 隨後為去Boc
63	實例60之乙醯化
64	A
66	A
70	A
71	A
72	實例28，接著醯胺交叉偶合
73	實例28，接著醯胺交叉偶合
74	A
75	A
84	A
85	A
86	A
89	A
92	A
94	A
95	A
96	A
100	F
101	F
102	實例101之去Boc
103	F
119	A
120	A
121	A
123	A
124	實例123之去Boc
125	A
126	實例125之去Boc
127	
128	實例127之去Boc
132	A
133	A
134	根據通用程序D氰化pdt
135	A
136	C
137	A
138	A
139	A
140	A
142	A
143	F
144	F
149	A

實例	通用程序
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
160	C
163	實例10之甲基化

生物學實例

實例A：PHD2酶分析程序

【0192】 化合物DMSO儲備液製備：藉由DMSO將所有化合物復原成20 mM儲備液。

【0193】 化合物儲存：在室溫下將DMSO中之所有化合物儲存於乾燥器中以用於長期儲存(至多3個月)。將殘餘的化合物長期儲存在-20℃下。

【0194】 工作儲備液製備：

- 對於DMSO中之10個劑量，將參考羅沙司他(Roxadustat) (FG-4592)在自400 μM進行3倍連續稀釋。
- 對於DMSO中之10個劑量，以化合物自400 μM進行3倍連續稀釋。
- 製備200×陽性對照(400 μM，FG-4592)及200×媒劑對照(100% DMSO)。
- 將化合物盤在1000 rpm下離心1 min。

【0195】 化合物篩選：

- 使用Echo 655將40 nl化合物稀釋液轉移至分析盤之各孔中；
- b)在1000 rpm下將分析盤及離心化合物盤密封1 min。

○ c)製備II添加4 µL 2× PHD2酶工作溶液至分析盤之個別孔。

○ d)在1000 rpm下將分析盤及離心化合物盤密封1 min。將盤在室溫下培育30 min。

○ e)製備II添加4 µl 2×PHD2受質工作溶液至分析盤之各孔中。

○ f)製備II添加4 µL 4×終止溶液至分析盤之各孔中。

○ g)用AlphaScreen鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒、AlphaScreen蛋白A受體珠粒及羥基-HIF-1α (Pro564) (D43B5)XP®兔mAb製備4×偵測溶液。

○ h)將4 µL 4×偵測溶液添加至分析盤之各孔中。在步驟d處重複。

○ i)在Envision HTS盤讀取器上讀取Alphascreen信號。

[0196] 資料分析

計算各孔之ALPHASCREEN信號(ALPcmpd)

2.2如下計算抑制%：

$$\text{抑制\%} = \left[1 - \frac{ALP_{compound} - ALP_{positive}}{ALP_{vehicle} - ALP_{positive}}\right] \times 100$$

$ALP_{positive}$：整個盤上陽性對照之平均ALP。

$ALP_{vehicle}$：整個盤上陰性對照之平均ALP。

2.3計算IC_{50}II給製化合物之效應-劑量曲線：

藉由用Graphpad 8.0將化合物濃度之抑制%值及對數擬合至非線性回歸(劑量反應-可變斜率)來計算IC_{50}。

Y=底部 + (頂部-底部)/(1+10^((LogIC50-X)*希爾斜率))

X：抑制劑濃度之對數；Y：抑制%。

實例C：Caco-2 HIF1α-HiBiT分析

[0197] 細胞：Caco2-HIF1α-HiBiT-純系-1細胞。

【0198】 培養基：對於Caco-2，EMEM含有20% FBS、1%青黴素-鏈黴素

【0199】 **細胞繼代程序**

● 用75%乙醇清潔生物安全櫃之工作表面，在使用安全櫃之前等待大致5分鐘。

● 抽吸細胞培養基且用5 ml DPBS平緩地沖洗細胞層兩次。接著移除DPBS。

● 將2 ml 0.25%胰蛋白酶添加至燒瓶中且將其置放於37℃、5% CO_2培育箱中持續2分鐘。

● 在2分鐘胰蛋白酶消化之後，用10 ml細胞培養基淬滅胰蛋白酶。

● 平緩地上下吸取細胞以解離細胞凝集物，將細胞懸浮液轉移至15 ml試管中。

● 使用細胞計數器驗證細胞密度。

● 用培養基稀釋細胞懸浮液且將2.0*106個細胞轉移至T75燒瓶中。

● 將細胞在某些濕度下保持在37℃、5% CO_2培育箱中持續3天。

【0200】 **塗鋪細胞(第1天)**

● 製備塗鋪培養基。

● 抽吸細胞培養基。用10 ml PBS平緩地洗滌細胞且移除PBS。用3 ml 0.25%胰蛋白酶解離細胞且用10 ml細胞培養基終止消化。

● 用細胞計數器測定細胞密度。

● 在384孔盤(Corning-3765)中以5.5k個細胞/孔之密度在20 µl培養基內塗鋪Caco-2-HIF1α-HiBiT-純系-1細胞。將細胞保持在培育箱中過夜。

【0201】 **化合物處理(第3天)**

● 將化合物儲備溶液溶解在DMSO中且用細胞培養基進行連續稀釋以達成工作濃度。

● 將20 μL含有所需濃度之不同化合物的培養基添加至每孔中以達成最終化合物濃度。

● 將細胞在37℃、5% CO_2培育箱下培育6 h。

【0202】 *偵測(第3天)*

● 製備2×偵測溶液：將LgBiT蛋白質及Nano-Glo® HiBiT裂解受質以1:2:100稀釋至新試管中適當體積之室溫Nano-Glo® HiBiT裂解緩衝液中。

● 製備1×偵測溶液：將相等體積PBS添加至2×偵測溶液中以製備1×偵測溶液。

● 用PBS洗滌細胞且將30 μl 1×溶液添加至孔中並混合。

● 等待至少10分鐘以用於平衡裂解物中之LgBiT及HiBiT。使用Envision量測發光。

【0203】 來自實例A及C之資料展示於表3中。

表3

實例	PHD2	Caco2-HIF1α-HiBit分析- EC50
3	B	A
4	B	E
5	B	D
6	B	B
7	B	B
9	A	B
10	A	A
15	E	E
16	A	E
17	E	E
18	B	C
19	B	E
20	A	B
21	C	E
22	E	E

實例	PHD2	Caco2-HIF1α-HiBit分析- EC50
23	A	C
24	E	E
26	A	B
27	A	A
28	A	E
29	A	A
31		E
32	A	E
33		C
34	C	D
35	C	E
36	D	E
37	A	D
38	A	B
39	A	E
40	D	E
41	A	E
42	A	B
45	A	E
46	A	E
47	A	A
48	E	E
50	A	E
51	A	E
57	A	D
59	A	B
60	B	E
63	B	D
64	D	E
66	A	E
70	B	B
71	B	B
72	A	C
73	A	C
74	A	B
75	A	C
84	A	C
85	A	E
86	A	E
89	A	B
92	A	C
94	A	D
95	A	E
96	A	E
100	B	D
101	A	B
102	D	
103	A	B

實例	PHD2	Caco2-HIF1α-HiBit分析- EC50
119	A	E
120	A	E
121	A	D
123	A	B
124	A	E
125	A	A
126	A	E
127	A	A
128	C	C
132	A	C
133	B	B
134		E
135		A
137	A	A
138	A	B
139	A	B
140	B	B
142	B	B
143	A	A
144	B	B
149	A	B
150	A	A
151		B
152	A	B
153		B
154		A
155		D
163	D	

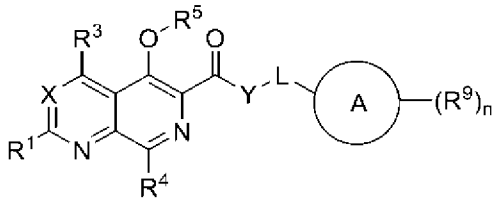
PHD2 (nM) : 0<A≤5 ; 5<B≤20 ; 20<C≤100 ; 100<D≤1,000 ; 1,000<E<100,000

Caco2-HIF1α-HiBit 分析 (EC50 , nM) : 0<A≤2,500 ; 2,500<B≤5,000 ; 5,000<C≤7500 ; 7,500<D≤10,000 ; 10,000<E≤100,000

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物



式(I)，

其中：

R^1為視情況且獨立地經一或多個R^{1a}取代之單環雜環烷基；

各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基；

X為N或CR^2；

R^2為氫、氟、氯、溴、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^3為氫、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^4為氫、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

R^5為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

Y為-O-、-S-或-NR^6-；

R^6為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

L為-$(CR^7R^8)_p$-；

各R^7及R^8獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

或同一碳上之R^7及R^8一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R^{7a}取代；

各R^{7a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

p為0至4；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^9獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、

C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、該烯基、該炔基、該環烷基、該雜環烷基、該芳基及該雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代；

或同一原子上之兩個R^9一起形成側氧基；

各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基；

n為0至4；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-S(=O)C_1-C_6烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_6烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_6烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；或

同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中X為N。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中X為CR^2。

【請求項4】

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^2為氫、氟或C_1-C_6烷基。

【請求項5】

如請求項1或3或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^2為氫。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^3為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^3為氫。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^4為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^4為氫。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^5為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^5為氫。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異

構物，其中Y為-O-或-NR^6-。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中Y為-NR^6-。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^6為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^6為氫。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中p為1或2。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中p為1。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^7及R^8獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6羥烷基；或同一碳上之R^7及R^8一起形成環烷基或雜環烷基。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^7及R^8獨立地為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^7及R^8為氫。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環A為芳基或雜芳基。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環A為苯基。

【請求項23】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環A為5員或6員雜芳基。

【請求項24】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環A為6員雜芳基。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中n為1或2。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中n為1。

【請求項27】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異

構物，其中n為2。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^9獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^9獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)OR^b$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項30】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^9獨立地為鹵素或-CN。

【請求項31】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^9為-CN。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^1為視情況且獨立地經1或2個R^{1a}取代之單環雜環烷基。

【請求項33】

如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^1為視情況且獨立地經1或2個R^{1a}取代之5員至7員(例如，6員)單環雜環烷基，且其中該單環雜環烷基含有1至3個環氮原子。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{1a}獨立地為鹵素、-OH、-OR^a、-$NR^bC(=O)R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6雜烷基或環烷基；或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{1a}獨立地為C_1-C_6烷基(例如，甲基)、C_1-C_6鹵烷基或-$C(=O)OR^b$ (例如，-$C(=O)O(C_1$-C_6烷基))。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^1未經取代。

【請求項39】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{7a}、R^8、R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c及/或R^d中之各者中之氘之豐度獨立地為氫及氘之總數目之至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

【請求項40】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{7a}、R^8、R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c及/或R^d基團中之一或多者以高於氘之天然豐度的百分比包含氘。

【請求項41】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中在以下基團中之一或多者中，一或多個氫經一或多個氘置換：R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{7a}、R^8、R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c及/或R^d。

【請求項42】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其選自表1之化合物。

【請求項43】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量的如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項44】

一種治療個體之疾病或病症的方法，該方法包含向該個體投與如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，或如請求項43之醫藥組合物，其中該疾病或病症為發炎性腸病(IBD)。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該疾病或病症為潰瘍性結腸炎(「UC」)或克羅恩氏病(Crohn's disease) (「CD」)。

【請求項46】

如請求項44或45之方法，其進一步包含投與額外活性劑。