



(21) 申請案號：109139808

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 13 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/11/15 南韓

10-2019-0146798

2020/02/24 南韓

10-2020-0022485

(71) 申請人：南韓商日東製藥股份有限公司 (南韓) ILDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(KR)

南韓

(72) 發明人：尹洪哲 YOON, HONG CHUL (KR)；安敬美 AN, KYUNG MI (KR)；李銘宰 LEE, MYONG JAE (KR)；李真喜 LEE, JIN HEE (KR)；金正根 KIM, JEONG-GEUN (KR)；林亞郎 IM, A-RANG (KR)；全羽真 JEON, WOO JIN (KR)；鄭真娥 JEONG, JIN AH (KR)；許宰豪 HEO, JAEHO (KR)；洪昌希 HONG, CHANGHEE (KR)；金巧珍 KIM, KYEOJIN (KR)；朴貞恩 PARK, JUNG-EUN (KR)；孫泰翼 SOHN, TE- IK (KR)；吳昌穆 OH, CHANGMOK (KR)；洪大輝 HONG, DA HAE (KR)；權成昱 KWON, SUNG WOOK (KR)；金正鎬 KIM, JUNG HO (KR)；辛宰儀 SHIN, JAE EUI (KR)；俞英蘭 YOO, YEONGRAN (KR)；張旻桓 CHANG, MIN WHAN (KR)；張恩慧 JANG, EUN HYE (KR)；諸仁奎 JE, IN-GYU (KR)；崔智慧 CHOI, JI HYE (KR)；金建煒 KIM, GUNHEE (KR)；全藝璘 JUN, YEORIN (KR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 84 頁

(54) 名稱

GLP-1 受體促效劑及其用途

(57) 摘要

本發明提供一種化學式 1 所表示之新穎化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽。

本發明係一種新穎之化合物，其作為 GLP-1 受體促效劑而表現出優異之活性。特別是，本發明之化合物藉由作為 GLP-1 受體促效劑之效果，於耐糖能力評估中表現出優異之效果，從而作為代謝性疾病之治療劑而表現出顯著之效果。進而，於安全性藥理方面，對心血管系統具有優異之安全性。



202128658

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

GLP-1受體促效劑及其用途

### 【英文發明名稱】

GLP-1 RECEPTOR AGONIST AND USE THEREOF

### 【中文】

本發明提供一種化學式1所表示之新穎化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽。

本發明係一種新穎之化合物，其作為GLP-1受體促效劑而表現出優異之活性。特別是，本發明之化合物藉由作為GLP-1受體促效劑之效果，於耐糖能力評估中表現出優異之效果，從而作為代謝性疾病之治療劑而表現出顯著之效果。進而，於安全性藥理方面，對心血管系統具有優異之安全性。

### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

GLP-1受體促效劑及其用途

### 【英文發明名稱】

GLP-1 RECEPTOR AGONIST AND USE THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本申請案提供一種新穎之GLP-1R(Glucagon like peptide-1 Receptor，類升糖素肽-1受體)促效劑化合物、及上述化合物之用途。

### 【先前技術】

【0002】 胰島素作為自胰腺之 $\beta$ 細胞分泌之肽，其係一種於調節體內血糖方面起到至關重要之作用之物質。將此種胰島素之分泌量不足或無法正常發揮功能而導致血液中的葡萄糖濃度升高之代謝疾病稱為糖尿病。將胰腺無法分泌胰島素而導致血糖升高之情形稱為第1型糖尿病，為了治療該第1型糖尿病，必須投予胰島素。

【0003】 另一方面，將胰島素分泌不足或分泌之胰島素無法順利地發揮作用而導致體內之血糖得不到調節並升高之情形稱為第2型糖尿病，利用以化學物質為主成分之降血糖劑進行治療。

【0004】 已通過大規模臨床研究得知，於治療糖尿病時，將血糖嚴格地調節至接近正常血糖於預防糖尿病引起之各種併發症之方面而言非常重要。

【0005】 作為可強力地刺激胰島素分泌來降低血糖之候選化合物，有一種被稱為類升糖素肽-1(Glucagon like peptide-1，GLP-1)之激素。GLP-1作為自回腸與大腸之L-細胞分泌之腸促胰島素(incretin)激素，於

1985年首次被發現。GLP-1作用於被稱為GLP-1R(Glucagon like peptide-1 Receptor)之受體來增加胰島素分泌。GLP-1係受到吸收之營養成分或血糖濃度之刺激而分泌。使用GLP-1進行之糖尿病治療係根據葡萄糖濃度來分泌胰島素，故而具有不會引起低血糖之優點。又，已知該激素具有減少上部消化器官之運動、抑制食慾等效果，且可使現有之胰腺β細胞增殖。

【0006】 此種激素為如下候選化合物：雖因上述特徵而能夠用作第2型糖尿病之治療方法，但於血液中之半衰期不超過2分鐘，因此於開發作藥劑方面存在很多障礙。為了克服GLP-1之作用時間較短之缺點，最近正在以如下兩種方法開發治療劑，即，對血液中破壞GLP-1之被稱為Dipeptidyl Peptidase IV(DPP-IV，二肽基肽酶-IV)之酶具有抗性的GLP-1類似物與DPP-4抑制劑(Oh, S. J. "Glucagon-like Peptide-1 Analogue and Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors" 韓國內分泌學會期刊Vol. 21(6), pp. 437-447, 2006; Holst, J. J. "Glucagon like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone" Gastroenterology Vol. 107, pp. 1848-1855, 1994)。

【0007】 於除GLP-1以外之胰島素分泌肽中，腸促胰島素類似物(exendin)係自作為亞利桑那與北墨西哥內生之爬蟲類的墨西哥念珠蜥蜴及美國毒蜥之唾液分泌物中發現之肽。腸促胰島素類似物-3存在於念珠蜥蜴(Heloderma horridum)之唾液分泌物中，腸促胰島素類似物-4存在於毒蜥(Heloderma suspectum)之唾液分泌物中，與GLP-1序列表現出較高之同源性(Goke et al., J. Biol. Chem. Vol. 268, pp. 19650-19655, 1993)。於藥理學研究報告書中提到，腸促胰島素類似物-4可作用於特定之胰島素分泌性細胞上之GLP-1受體、自豚鼠胰腺分散之葡萄狀腺細胞及胃壁細

胞，且此種肽刺激生長抑素釋放並抑制自胃中釋放分離之胃泌素。

【0008】目前，已開發出對血液中破壞GLP-1之DPP-4酶具有抗性之各種GLP-1類似物而正在用作第2型糖尿病之治療劑。與GLP-1相比，此種GLP-1類似物具有非常長之半衰期，故而具有可長期保持降血糖效果之優點，但不能經口投予而需以注射劑形式使用，因此存在服藥便利性較低之問題。因此，最近正在進行如下研究：開發出一種能夠經口投予之小分子GLP-1R促效劑(agonist)來用作糖尿病治療劑。最近，韓國亦曾報告：能夠選擇性地刺激人類及小鼠之GLP-1受體之新穎之小分子化合物DA-15864係一種用於治療糖尿病與肥胖之能夠經口投予之GLP-1受體促效劑(Moon, H.-S. et al., "The development of non-peptide glucagon-like peptide 1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes" Arch. Pharm. Res. Vol. 34(7), pp. 1041-1043, 2011)。此種經口製劑係一種具有經改善之服藥便利性之GLP-1R促效劑，因此具有較高之開發價值。

【0009】另一方面，美國FDA(Food and Drug Administration，食品藥物管理局)等監管部門正在關注可能導致猝死之醫藥品對心血管系統之副作用，特別是關注QT延長及心室再極化延遲，並且著重進行新物質對心血管系統的安全性藥理研究。與此相關，Human Ether-a-go-go Related Gene(hERG)作為構成心臟延遲之整流(rectifier)鉀電流之一部分之基因，其係引起心臟活動電壓之再極化之重要之離子通道。當hERG通道被藥物抑制時，心室之活動電位間隔增加，心電圖QT間隔延長。這與包含Torsade de pointes(TdP)之心律不整等心臟毒性有關。關於心臟毒性之問題，潛在性藥物候選群必須執行是否抑制對QT延長造成很大影響之hERG通道之測試，於此種過程中，大多數藥物表現出抑制hERG通道，

因此大多已中斷開發。

【0010】 特別是，於糖尿病治療劑之開發中，上述QT延長係必須考慮之事項。於患有糖尿病之情形時，缺血性心臟病導致之死亡原因增加2~3倍以上，且已知30歲之前被診斷患有糖尿病之女性患心肌梗塞或致命性冠狀動脈疾病之風險會大幅增加，當考慮以上情形時，儘管糖尿病治療劑表現出優異之作用效果，但若於以上提及之QT延長等方面存在問題，則不僅藥物開發本身較為困難，而且就需要長期服用之治療劑之觀點而言，只能非常有限地實現該治療劑之服用。

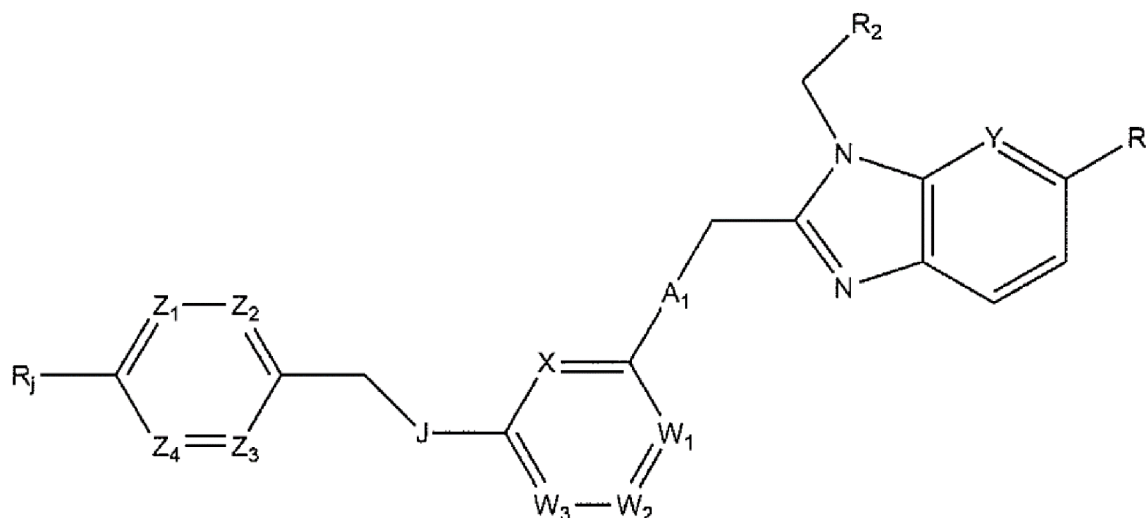
【0011】 於此種背景下，本發明係自各種候選物質中篩選出增大GLP-1受體之活性之效果優異之新穎的促效劑化合物，並確認到該等化合物作為GLP-1受體促效劑表現出優異之活性。

### 【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0012】 本發明係關於一種下述化學式1所表示之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽：

[化學式1]



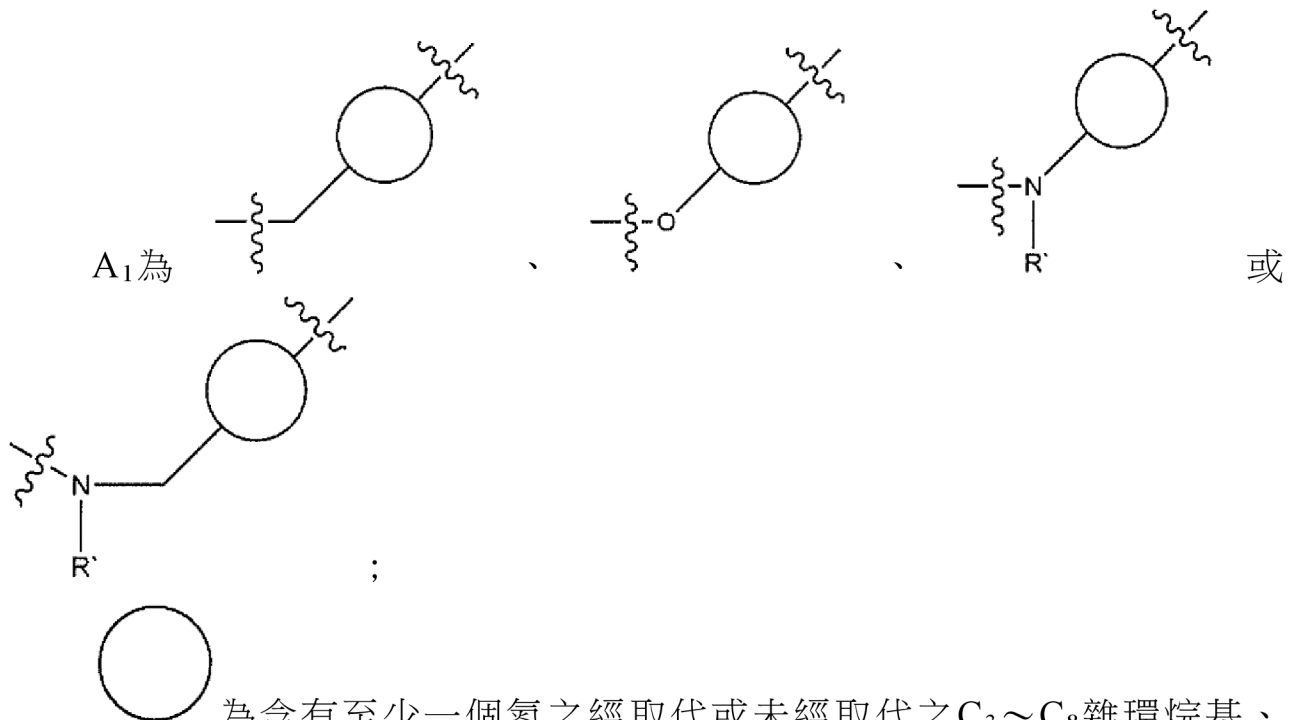
於上述化學式1中，

$R_1$  為  $-C(=O)R_a$  ；

$R_a$  為  $-OH$  或  $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 烷基})$  ；

$Y$  為  $-CH-$  或  $-N-$  ；

$R_2$  為選自由經取代或未經取代之  $C_6 \sim C_{12}$  芳基、經取代或未經取代之  $C_5 \sim C_{12}$  雜芳基、經取代或未經取代之  $C_3 \sim C_8$  雜環烷基及經取代或未經取代之  $C_3 \sim C_8$  環烷基所組成之群中之任一者(其中，經取代之芳基、雜芳基、雜環烷基及環烷基係由至少一個以上之  $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ 烷基})$ 、鹵素或  $-CN$  取代)；



$R'$  為氫或  $-(C_1 \sim C_4 \text{ 烷基})$  ；

$X$  為  $-CR_b-$  或  $-N-$  ；

$R_b$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者；

$W_1$ 為- $CR_c$ -或-N-， $R_c$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者；

$W_2$ 為- $CR_d$ -或-N-， $R_d$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者；

$W_3$ 為- $CR_e$ -或-N-， $R_e$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者；

J為-O-或-NR''-；

R''為氫或-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)；

$Z_1$ 為- $CR_f$ -或-N-， $R_f$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者；

$Z_2$ 為- $CR_g$ -或-N-， $R_g$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者；

$Z_3$ 為- $CR_h$ -或-N-， $R_h$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者；

$Z_4$ 為- $CR_i$ -或-N-， $R_i$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者；

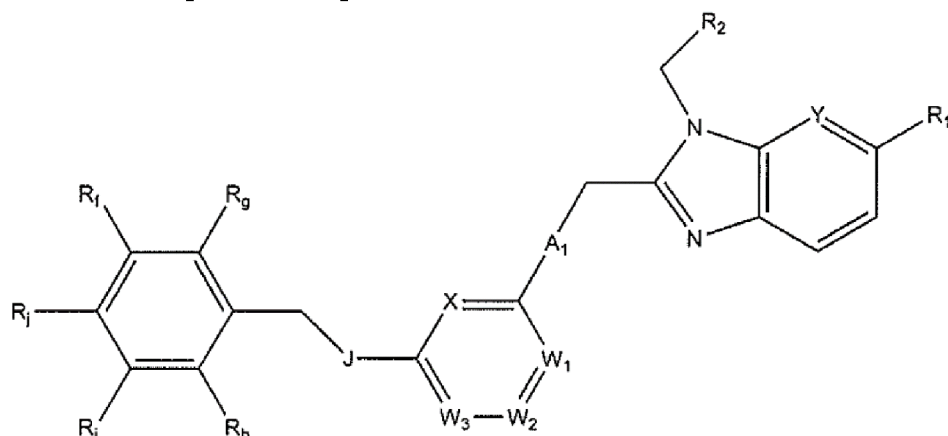
$R_j$ 為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及- $C_1 \sim C_4$ 鹵代烷基所組成之群中之任一者。

**【0013】** 具體而言，於上述化學式1中， $Z_1$ 為- $CR_f$ -或-N-， $Z_2$ 為- $CR_g$ -或-N-， $Z_3$ 為- $CR_h$ -或-N-， $Z_4$ 為- $CR_i$ -或-N-，且於 $Z_1$ 至 $Z_4$ 中，僅任一者可為-N-。

【0014】 具體而言，於上述化學式1中，可以是 $Z_1$ 為 $-CR_f-$ ， $Z_2$ 為 $-CR_g-$ ， $Z_3$ 為 $-CR_h-$ ， $Z_4$ 為 $-CR_i-$ 。

【0015】 更具體而言，上述化學式1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽可為下述化學式2之化合物。

【0016】 [化學式2]



【0017】 於上述化學式2之化合物中， $R_f$ 、 $R_g$ 、 $R_h$ 、 $R_i$ 、 $R_j$ 、 $J$ 、 $X$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $A_1$ 、 $R_2$ 、 $Y$ 及 $R_1$ 與上述化學式1中所定義之內容相同。

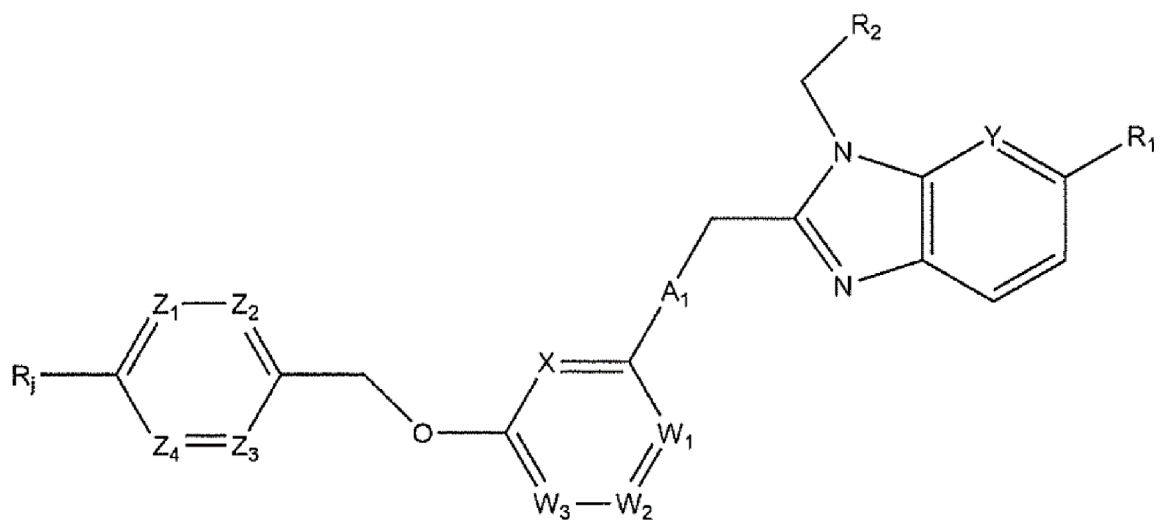
【0018】 具體而言，於上述化學式1中， $R_j$ 可為鹵素或 $-CN$ 。

【0019】 具體而言，於上述化學式1中， $R_g$ 可為選自由 $-H$ 、鹵素及 $-CN$ 所組成之群中之任一者。

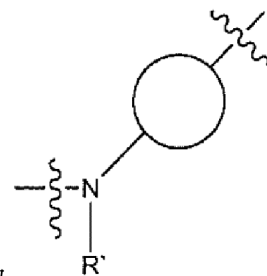
【0020】 具體而言，於上述化學式1中， $J$ 可為 $-O-$ 。

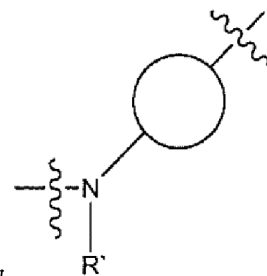
【0021】 更具體而言，上述化學式1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽可為下述化學式3之化合物。

【0022】 [化學式3]



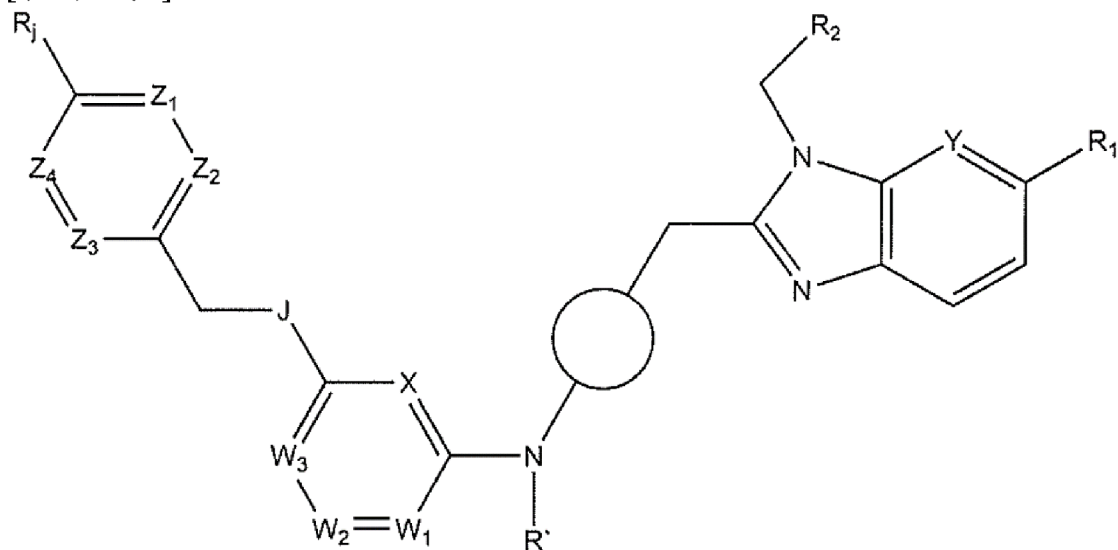
【0023】於上述化學式3之化合物中， $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $R_j$ 、 $X$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $A_1$ 、 $R_2$ 、 $Y$ 及 $R_1$ 與上述化學式1中所定義之內容相同。



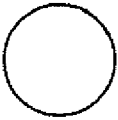
【0024】具體而言，於上述化學式1中， $A_1$ 可為 。

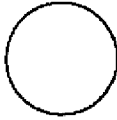
【0025】更具體而言，上述化學式1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽可為下述化學式4之化合物。


[化學式4]



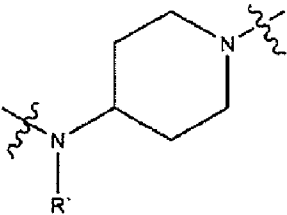
【0026】於上述化學式4之化合物中， $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $R_j$ 、 $J$ 、

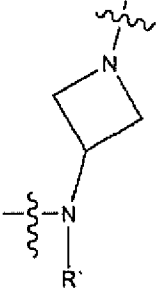
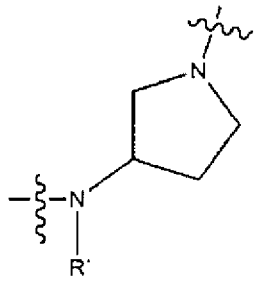
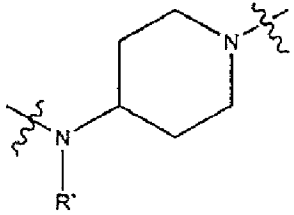
X、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、R'、、R<sub>2</sub>、Y及R<sub>1</sub>與上述化學式1中所定義之內容相同。

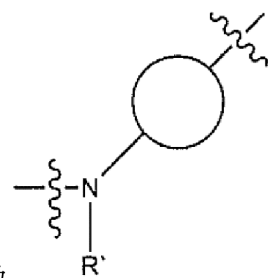
【0027】具體而言，於上述化學式1中，可為含有至少一個氮之經取代或未經取代之C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>雜環烷基(其中，經取代之雜環烷基係由至少一個以上之-OH、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、鹵素或-CN取代)。

【0028】具體而言，於上述化學式1中，可為選自由

經取代或未經取代之、經取代或未經取代之及經

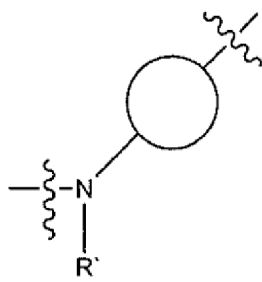
取代或未經取代之所組成之群中之任一者(其中，經取代

之、及係由至少一個以上之-OH、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、鹵素或-CN取代)。



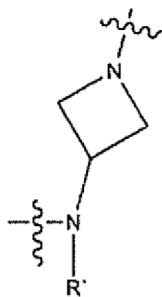
【0029】 具體而言，於上述化學式1中，A<sub>1</sub>可為

【0030】 更具體而言，上述化學式1之化合物、其光學異構體、或



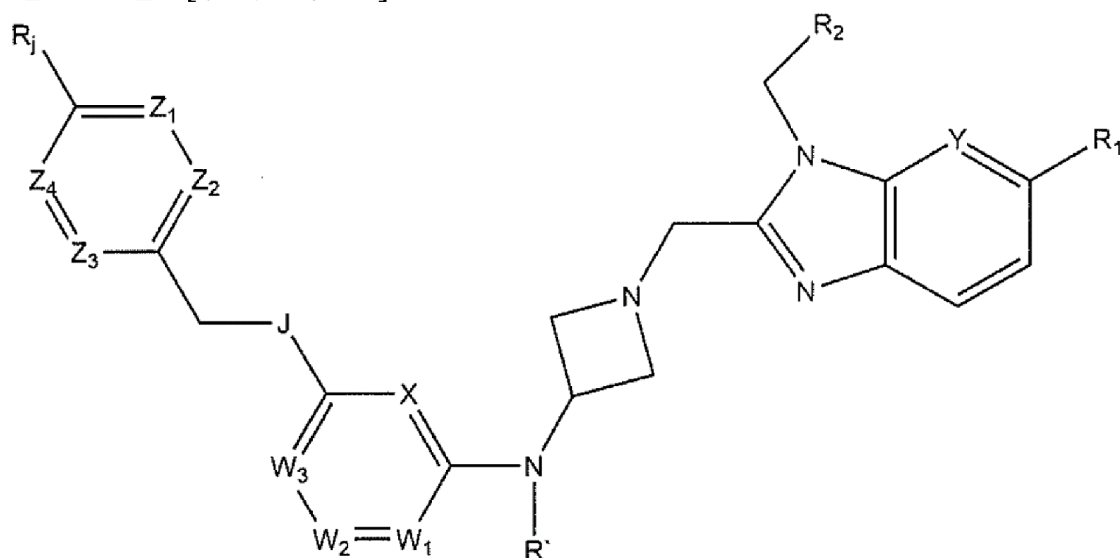
其等之藥劑學上可容許之鹽於

為經取代或未經取代之

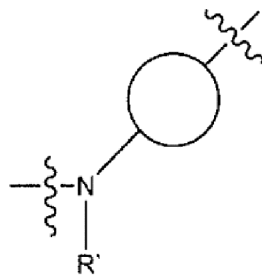


時，可為下述化學式5-1之化合物。

【0031】 [化學式5-1]

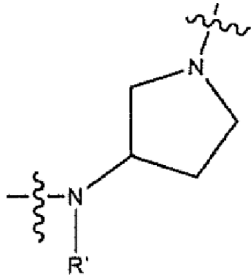


【0032】 更具體而言，上述化學式1之化合物、其光學異構體、或



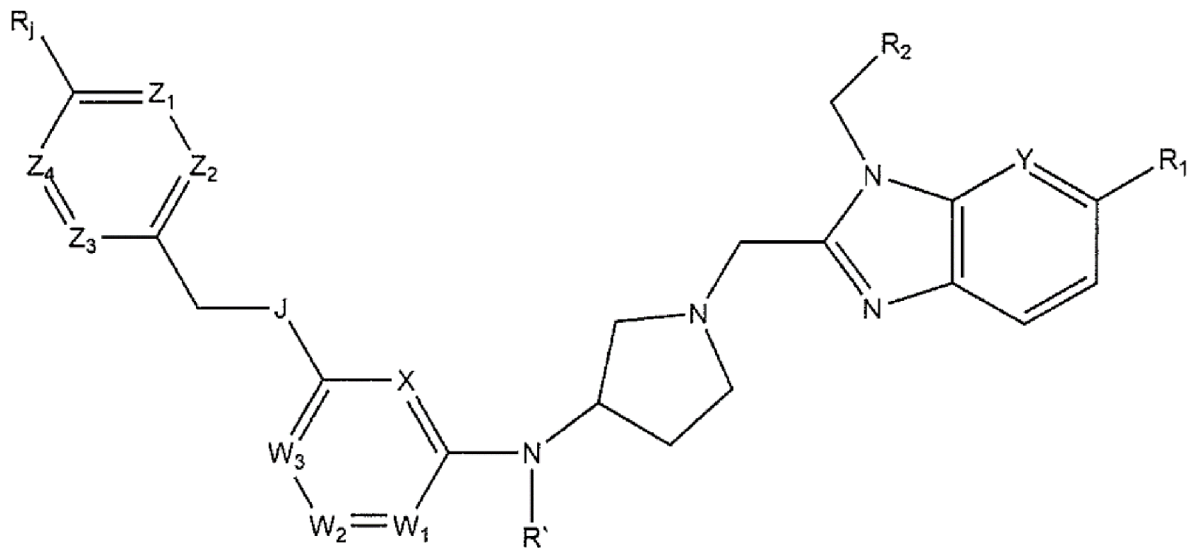
其等之藥劑學上可容許之鹽於

為經取代或未經取代之

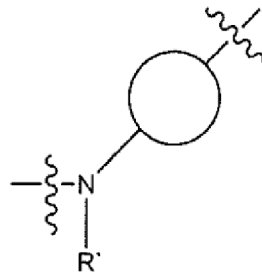


時，可為下述化學式5-2之化合物。

【0033】 [化學式5-2]

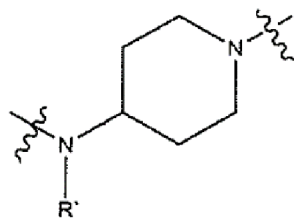


【0034】 更具體而言，上述化學式1之化合物、其光學異構體、或



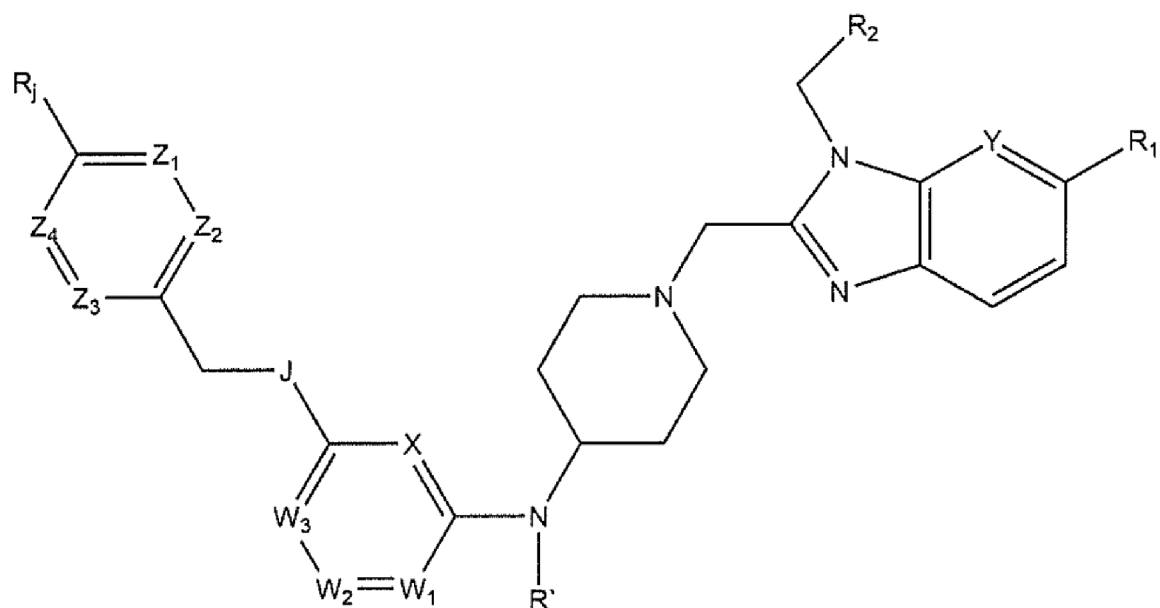
其等之藥劑學上可容許之鹽於

為經取代或未經取代之



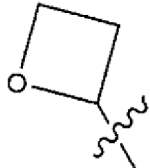
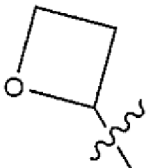
時，可為下述化學式5-3之化合物。

【0035】 [化學式5-3]



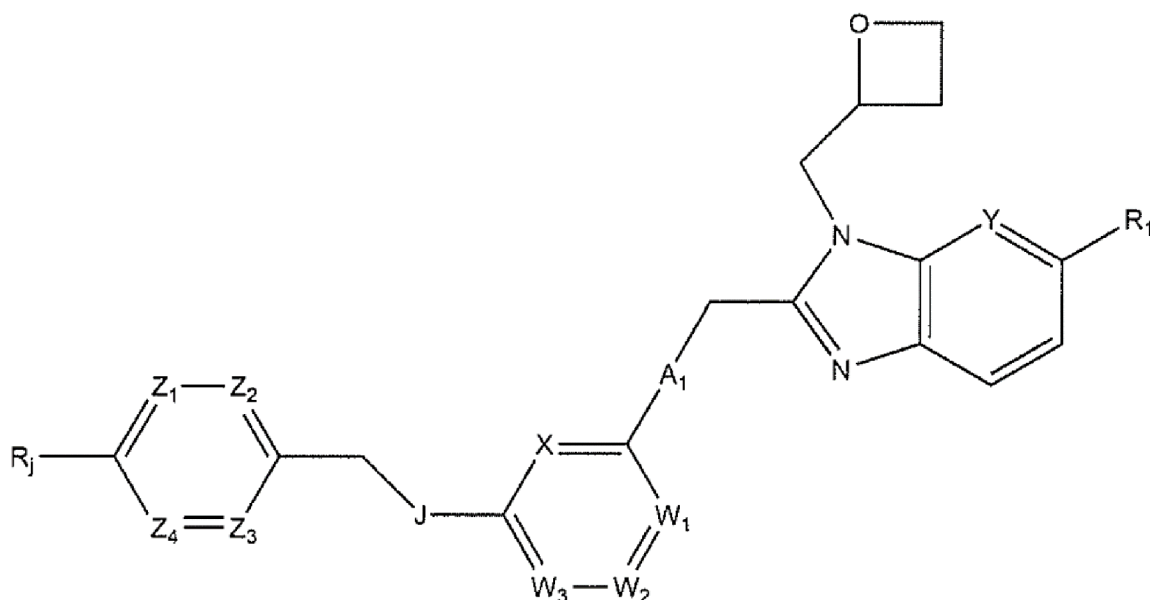
【0036】於上述化學式5-1、5-2、5-3之化合物中， $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $R_j$ 、 $J$ 、 $X$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $R'$ 、 $R_2$ 、 $Y$ 及 $R_1$ 與上述化學式1中所定義之內容相同。

【0037】具體而言，於上述化學式1中， $R_2$ 可為經取代或未經取代之 $C_3 \sim C_5$ 雜環烷基、或經取代或未經取代之 $C_3 \sim C_5$ 環烷基(其中，經取代之雜環烷基及環烷基係由至少一個以上之 $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ 烷基)、鹵素或 $-CN$ 取代)。

【0038】具體而言，於上述化學式1中， $R_2$ 可為經取代或未經取代之  (其中，經取代之  係由至少一個以上之 $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ 烷基)、鹵素或 $-CN$ 取代)。

【0039】更具體而言，上述化學式1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽可為下述化學式6之化合物。

【0040】 [化學式6]



【0041】於上述化學式6之化合物中， $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $R_j$ 、 $J$ 、 $X$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $A_1$ 、 $Y$ 及 $R_1$ 與上述化學式1中所定義之內容相同。

【0042】本發明之另一實施方式係一種化學式1所表示之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，上述化學式1所表示之化合物係選自由下述化合物所組成之群中之任一者：

(S)-2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((4-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((2-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲

基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-3-氧雜環丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

(S)-2-((3-(((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)甲基)吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

(S)-2-((4-((4-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((2-(((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)甲基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((3-(((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((S)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((4-((4-氰基-2-氟苄基)氧基-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((3-(((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

2-(((R)-3-((4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-

基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((3-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((4-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；及

2-(((R)-3-((6-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

**【0043】** 本發明之又一實施方式提供一種藥劑學組合物，其包含本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽。

**【0044】** 本發明亦包含下述實施方式：

一種藥劑學組合物，其包含：本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽；及藥劑學上容許之載體；

一種本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其等用於治療及/或預防代謝性疾病；

一種代謝性疾病之治療方法，其包含將本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽投予給需要之對象之步驟；

一種本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之

鹽之用途，該用途係用於預防或治療代謝性疾病；

一種本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽之用途，該用途係用於製造用以預防或治療代謝性疾病之藥劑；

一種代謝性疾病預防或治療用藥劑學組合物，其包含本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽；或

一種GLP-1R促效劑，其包含本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽。

**【0045】** 根據本發明之具體實施方式，本發明之新穎之化合物作為GLP-1促效劑表現出優異之作用效果。具體而言，對細胞中生成之固有cAMP(cyclic Adenosine Monophosphate，環單磷酸腺苷)與以染料標記之外來cAMP進行競爭性免疫分析，其結果，作為GLP-1促效劑而表現出優異之效果。

**【0046】** 又，於耐糖能力試驗中，靜脈投予及經口投予均表現出優異之耐糖能力改善效果，藥物動力學特性亦非常優異。又，於安全性藥理方面亦表現出優異之穩定性。例如，對心血管系統表現出優異之安全性，從而認為即便長期服用，發生心律不齊等心臟毒性之可能性亦非常低。

**【0047】** 所有化合物之示例、其光學異構體或其等之藥學上可容許之鹽可單獨進行申請，或者與本申請案中記述之所有各實施方式之任意個數任意組合來申請。

**【0048】** 又，本發明係關於一種藥學組合物，其用於治療及/或預防

本申請案中論述之代謝性疾病，且包含本申請案所記述之任意實施方式中定義之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、其光學異構體、或其等之藥學上可容許之鹽。

【0049】 具體而言，代謝性疾病例如可為：糖尿病(T1D(Diabetes Mellitus Type 1，1型糖尿病)及/或T2DM(Diabetes Mellitus Type 2，2型糖尿病)，例如糖尿病前期)、特發性T1D(1b型)、成人潛伏性自身免疫糖尿病(LADA)、早期發病T2DM(EOD)、青少年發病非典型糖尿病(YOAD)、青少年之成人發病型糖尿病(MODY)、營養不良相關性糖尿病、妊娠性糖尿病、高血糖症、胰島素耐性、肝胰島素耐性、耐糖能力障礙、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病、腎臟疾病(例如，急性腎功能障礙、腎小管功能障礙、近端小管之傳染性變化)、糖尿病性視網膜病變、脂肪細胞功能障礙、內臟脂肪堆積、睡眠呼吸暫停症、肥胖(例如，下丘腦肥胖及單一基因性肥胖)及相關伴發病(例如，骨關節炎及尿失禁)、進食障礙(例如，暴食症候群、神經性厭食症及症候群性肥胖，例如普-威二氏(Prader-Willi)症候群及巴-比氏(Bardet-Biedl)症候群)、使用其他藥劑引起之體重增加(例如，使用類固醇及抗精神病藥)、過度攝取糖、血脂異常(包括高脂質血症、高三酸甘油酯血症、總膽固醇增加、高LDL(Low Density Lipoprotein，低密度脂蛋白)膽固醇及低HDL(High Density Lipoprotein，高密度脂蛋白)膽固醇)、高胰島素血症、NAFLD(Non Alcoholic Fatty Liver Disease，非酒精性脂肪肝)(相關疾病，例如包括肥胖症、NASH(Non Alcoholic Steatohepatitis，非酒精性脂肪性肝炎)、纖維化症、肝硬化及肝細胞癌)、心血管疾病、動脈粥樣硬化(包括冠狀動脈疾病)、周邊血管疾病、高血壓、內皮功能障礙、血管順應性障礙、充血性

心臟衰竭、心肌梗塞(例如，壞死及細胞凋亡)、腦中風、出血性腦中風、缺血性腦中風、創傷性腦損傷、肺高血壓、血管成形術後再狹窄、間歇性跛行、餐後脂質血症、代謝性酸中毒、酮症、關節炎、骨質疏鬆、帕金森病、左心室肥大症、周邊動脈疾病、視力下降、白內障、腎小球硬化、慢性腎衰竭、代謝症候群、X症候群、經前期症候群、心絞痛、血栓症、動脈粥樣硬化、暫時性腦缺血發作、血管再狹窄症、葡萄糖代謝障礙、空腹血糖障礙之症狀、高尿酸血症、痛風、勃起困難、皮膚及連接組織障礙、牛皮癬、足部潰瘍、潰瘍性結腸炎、高孢子B脂質蛋白血症、阿茲海默氏病、精神分裂症、認知障礙、炎症性腸疾病、短腸症候群、克羅恩氏病、結腸炎、激躁大腸症候群之預防及/或治療、多囊性卵巢症候群之預防或治療及中毒治療(例如，酒精及/或藥物濫用)。

**【0050】** 本申請案中使用之用語及記號之含義如下：

於本申請案中，用語“烷基”係指結構式為 $-C_nH_{(2n+1)}$ 之直鏈或支鏈一價烴基。其非限制性示例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、2-甲基-丙基、1,1-二甲基乙基、戊基及己基等。例如“ $C_1 \sim C_4$ 烷基”可指諸如甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲基-丙基、異丙基之烷基。

**【0051】** 於本申請案中，用語“ $C_6 \sim C_{12}$ 芳基”係指含有6或12個碳原子之芳香族烴。例如，可指諸如單環(例如，苯基)、雙環(例如，茛基、萘基、四氫萘基、四氫茛基)之環系。

**【0052】** 於本申請案中，用語“ $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳基”係指環碳原子中之至少一個經選自氧、氮及硫之雜原子取代的含有5至12個碳原子之芳香族烴。上述雜芳基可藉由環碳原子附著，或者於容許原子價時，可藉由環氮原子等附著。雜芳基包含具有2至3個環之苯并稠環系。

【0053】於本申請案中，用語“ $C_3 \sim C_8$ 環烷基”係指含有3個至8個碳原子之結構式 $-C_nH_{(2n-1)}$ 之環形一價烴基。其非限制性示例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基。

【0054】於本申請案中，用語“ $C_3 \sim C_8$ 雜環烷基”係指環亞甲基( $-CH_2-$ )中之一個以上經選自 $-O-$ 、 $-S-$ 及氮之基取代的含有3個至8個碳原子之環烷基。此時，如各實施方式所述，氮可提供附著點或被取代。

【0055】於本申請案中，“未經取代”係指未經任意取代基取代或為氫之狀態。於本申請案中，“經取代之芳基、雜芳基、雜環烷基、環烷基、螺雜環烷基及雜雙環烷基”例如係指經至少一個以上、即1、2、3、4、5、6或其以上之 $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ 烷基)、鹵素、或 $-CN$ 取代，此種取代可分別獨立地進行。

【0056】於本申請案中，用語“ $C_3 \sim C_{12}$ 螺雜環烷基”係指含有至少一個雜原子，含有3個至12個碳原子，且含有單個碳原子稠合而成之最少兩個環之非芳香族烴殘基。即，上述“螺雜環烷基”係指含有一個以上之雜原子之多環烴，該等多環烴共享單環之間之原子(稱為螺原子)。該等多環烴可包含一個以上之雙鍵，但環之任何原子都不具有完全共軛之 $\pi$ 電子系統。

【0057】於本申請案中，用語“ $C_3 \sim C_{12}$ 橋接雜雙環烷基(bridged heterobicycloalkyl)”作為橋接之(bridged)多環形環組件，其係指含有至少一個雜原子、較佳為一個以上之氮原子之橋接之(bridged)多環形環組件。

【0058】於本申請案中，用語“鹵素”係指氟、氯、溴或碘。

【0059】於本申請案中，用語“鹵代烷基”係指經一個以上之鹵素

(例如，氟、氯、溴或碘)取代之烷基。

【0060】 本發明中記載之下述簡稱表示以下用語。

【0061】 EA：乙酸乙酯

【0062】 BINAP：2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基

【0063】 DCM：二氯甲烷

【0064】 DMF：二甲基甲酰胺

【0065】 THF：四氫呋喃


【0066】 TBD：三氮雜雙環癸烯(Triazabicyclodecene)

【0067】 DMSO：二甲基亞砜

【0068】  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：三(二亞苄基丙酮)二鈀(Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium)(0)

【0069】 MeOH：甲醇

【0070】 KOtBu：第三丁醇鉀

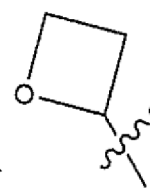
【0071】 於本申請案中，波浪線 “” 係表示取代基對於另一基之附著點。

【0072】 於上述化學式1中， $\text{R}_1$ 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ，且 $\text{R}_a$ 為 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷基)。

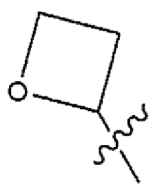
【0073】 上述 $\text{R}_1$ 可較佳為 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

【0074】 於上述化學式1中， $\text{R}_2$ 為選自由經取代或未經取代之 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 芳基、經取代或未經取代之 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ 雜芳基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 雜環烷基及經取代或未經取代之 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 環烷基所組成之群中之任一者(其中，經取代之芳基、雜芳基、雜環烷基及環烷基係由至少一個以上之 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷基)、鹵素、或 $-\text{CN}$ 取代)。

【0075】 上述 $R_2$ 較佳為經取代或未經取代之 $C_3 \sim C_5$ 雜環烷基、或經取代或未經取代之 $C_3 \sim C_5$ 環烷基(其中，經取代之雜環烷基及環烷基係由至少一個以上之-OH、-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、鹵素、或-CN取代)。上述 $R_2$ 更佳為經取代或未經取代之包含對掌性中心碳之氧雜環丁烷(其中，經取代之氧雜環丁烷係由至少一個以上之-OH、-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、鹵素、或-CN取代)。

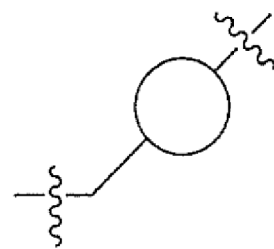


【0076】 上述 $R_2$ 可更佳為經取代或未經取代之

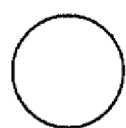
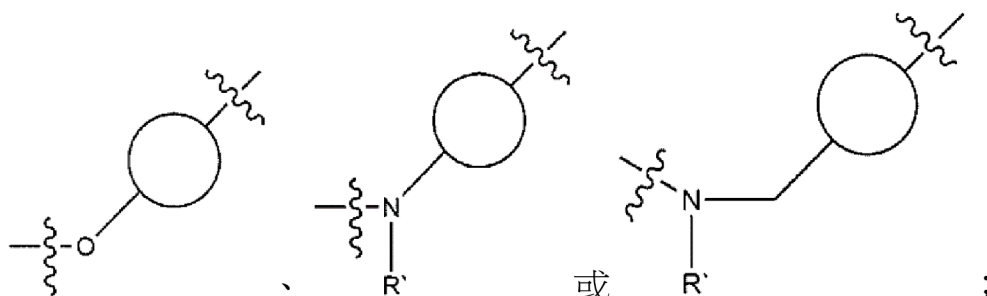


代之係由至少一個以上之-OH、-( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、鹵素、或-CN取代)。

【0077】 於本發明之又一實施方式中，Y可為-CH-或-N-。更具體而言，可為-CH-。



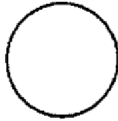
【0078】 於上述化學式1中， $A_1$ 為



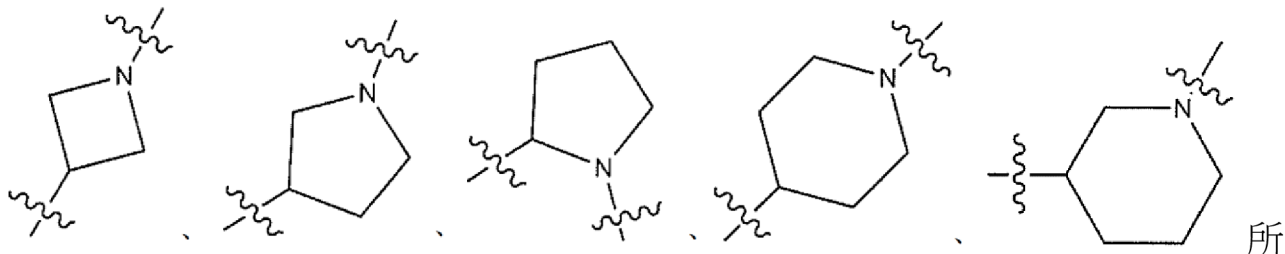
為含有至少一個氮之經取代或未經取代之 $C_3 \sim C_8$ 雜環烷基、含有至少一個氮之經取代或未經取代之 $C_3 \sim C_{12}$ 螺雜環烷基、或含有至少

一個氮之經取代或未經取代之 $C_3 \sim C_{12}$ 橋接雜雙環烷基(其中，經取代之雜環烷基、螺雜環烷基及雜雙環烷基係由至少一個以上之 $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ 烷基)、鹵素、或 $-CN$ 取代)；

$R'$ 為氫或 $-(C_1 \sim C_4)$ 烷基)。

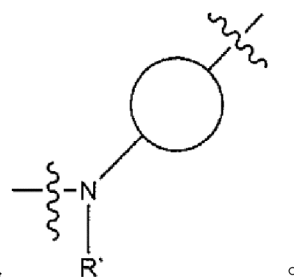
【0079】具體而言，可為含有至少一個氮之經取代或未經取代之 $C_3 \sim C_8$ 雜環烷基(其中，經取代之雜環烷基係由至少一個以上之 $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ 烷基)、鹵素、或 $-CN$ 取代)。

【0080】具體而言，可為選自由

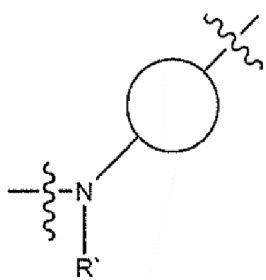


組成之群中之任一者。

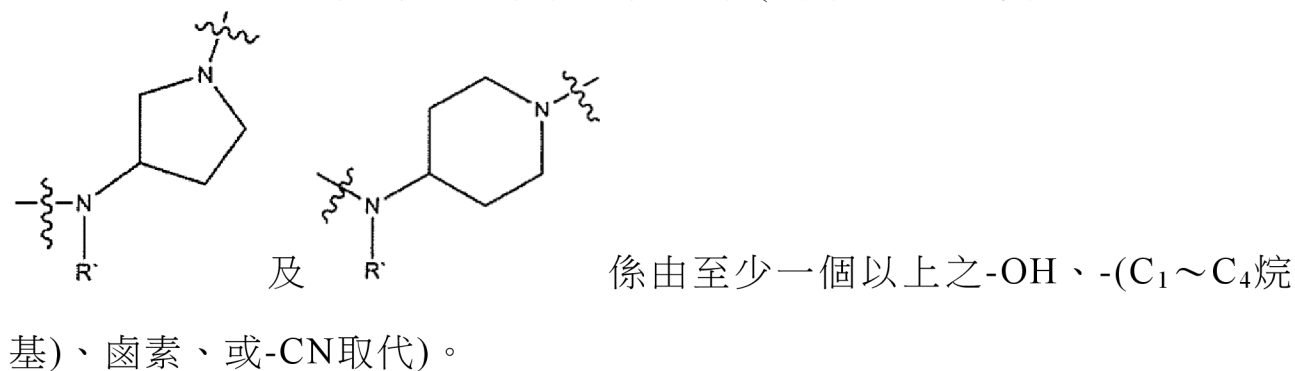
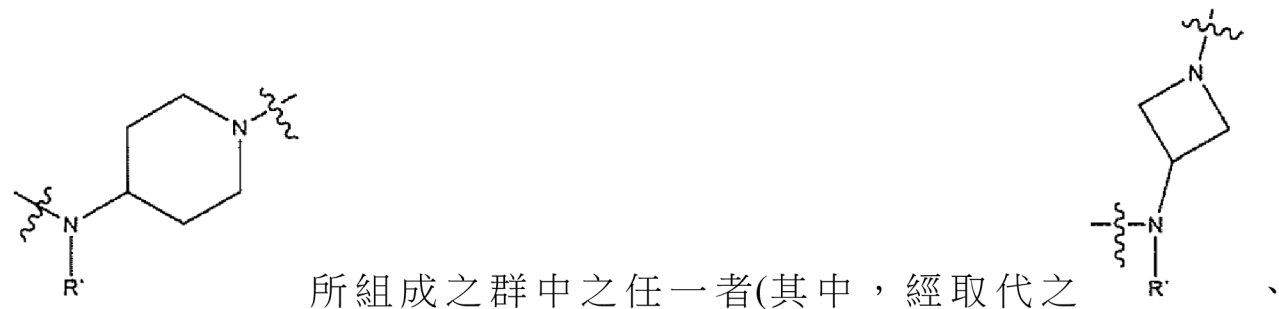
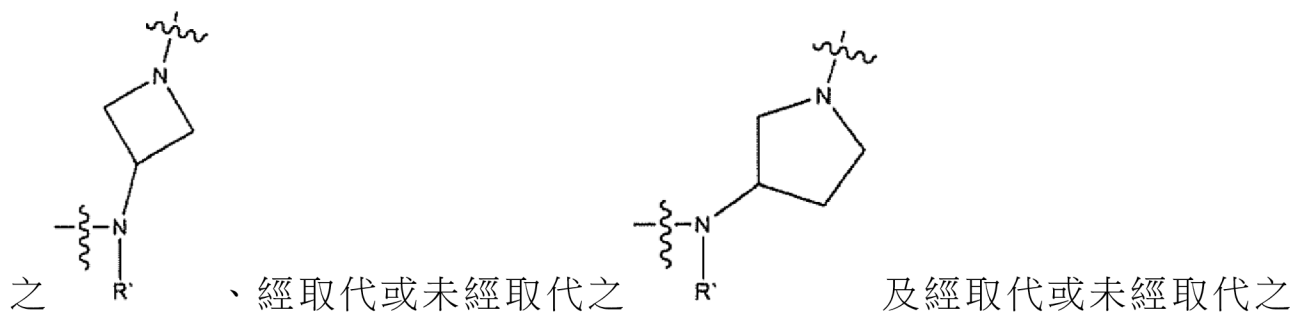
【0081】於本發明之又一實施方式中， $A_1$ 為



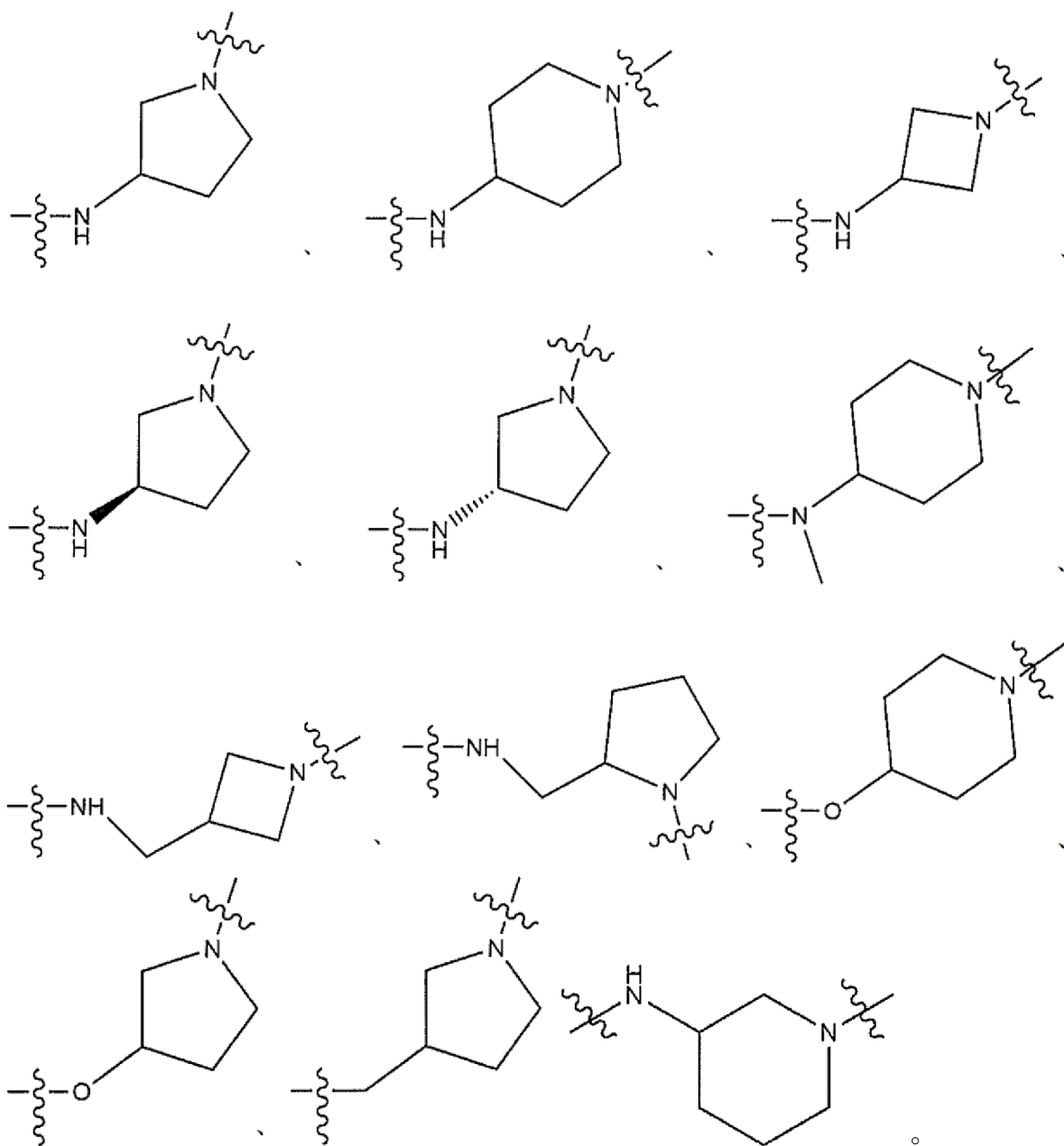
【0082】具體而言，



可為選自由經取代或未經取代



【0083】 具體而言，於上述化學式1中，A<sub>1</sub>可為選自由下述化合物所組成之群中之任一者：



【0084】於本發明之又一實施方式中，J為-O-或-NR''-，更具體而言，J可為-O-。

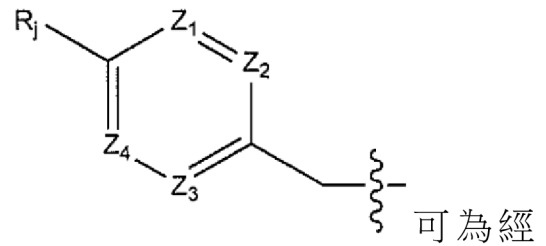
【0085】本發明之又一實施方式係Z<sub>1</sub>至Z<sub>4</sub>中僅任一者可為-N-。

【0086】於本發明之又一實施方式中，可以是Z<sub>1</sub>為-CR<sub>f</sub>-，Z<sub>2</sub>為-CR<sub>g</sub>-，Z<sub>3</sub>為-CR<sub>h</sub>-，Z<sub>4</sub>為-CR<sub>i</sub>-。

【0087】於本發明之又一實施方式中，R<sub>j</sub>可為鹵素或-CN。

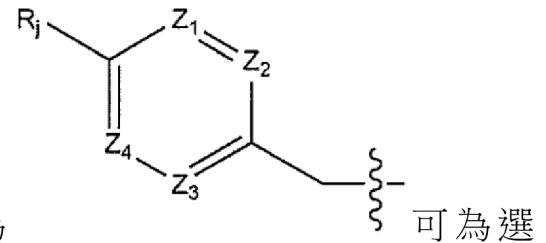
【0088】具體而言，R<sub>g</sub>可為選自由-H、鹵素及-CN所組成之群中之

任一者。



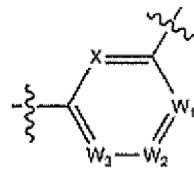
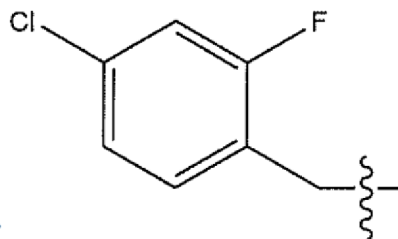
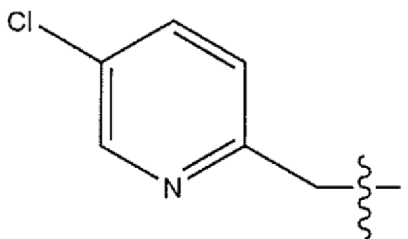
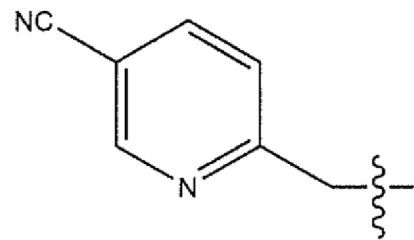
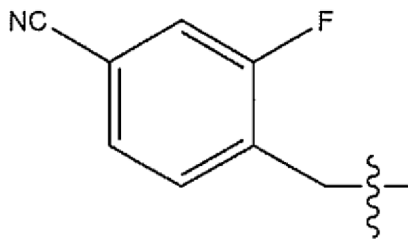
【0089】於上述化學式1中，較佳為

取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之吡啶基。



【0090】於上述化學式1中，較佳為

自由下述化合物所組成之群中之任一者：

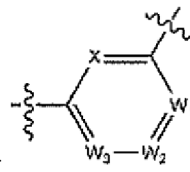


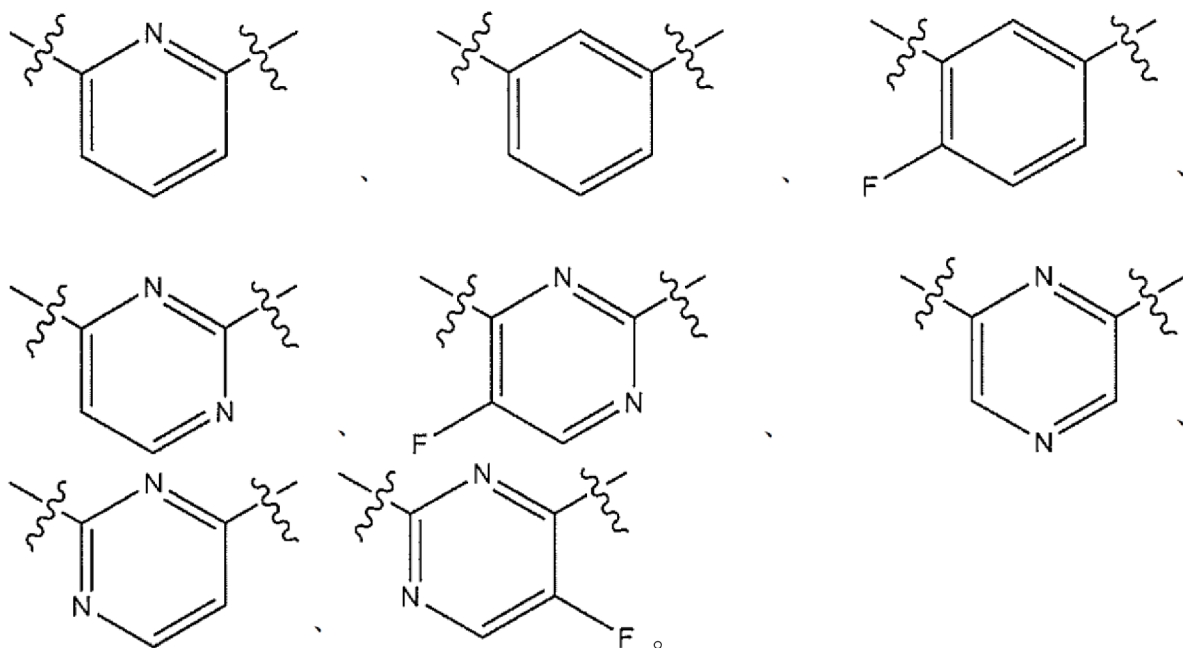
【0091】於上述化學式1中，較佳為

取代之苯基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之吡嗪基。

【0092】於上述化學式1中，較佳為

物所組成之群中之任一者：





**【0093】** 以下記述之化合物及中間物係利用由ChemBioDraw Ultra 提供之命名慣例來命名。其命名慣例通常與IUPAC(International Union for Pure and Applied Chemistry)對有機化學命名方法之建議及CAS(Chemical Abstracts Service, 化學文摘服務社)索引規則一致, 應理解, 化學名稱可僅帶有括號、或可帶有括號及大括號。立體化學說明亦可根據命名慣例置於名稱本身之不同位置。業者可知此種格式確定變形, 且理解其等提供相同之化學結構。

**【0094】** 化學式1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽包含酸加成鹽及鹼加成鹽。

**【0095】** 適當之酸加成鹽由形成無毒性鹽之酸形成。例如包含：乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸酯、羥苯醯本酸鹽、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘化物/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順

丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘甲酸鹽、2-萘甲酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、葡萄糖二酸鹽、硬脂酸鹽、丁兒酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽、1,5-萘二磺酸鹽及羥萘甲酸鹽(xinafoate)。

【0096】 適當之鹼加成鹽由形成無毒性鹽之鹼形成。例如包含：鋁鹽、精胺酸鹽、苜星青黴素鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、雙(2-羥乙基)胺鹽(二醇胺鹽)、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、2-胺基乙醇鹽(醇胺鹽)、鉀鹽、鈉鹽、2-胺基-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇鹽(三羥甲基胺基甲烷鹽或三甲胺鹽)及鋅鹽。

【0097】 又，可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽與半鈣鹽。

【0098】 化學式1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽能夠以非溶劑化之形態及溶劑化之形態存在。於本申請案中，用語“溶劑合物”係用於記述包含化學式1之化合物或其藥學上可容許之鹽、及一個以上之藥學上可容許之溶劑分子(例如，乙醇)之分子複合體。用語“水合物”係用於上述溶劑為水之情形。

【0099】 多成分複合體(鹽及溶劑合物除外)亦包含於本發明之範疇內，此時，藥物及一種以上之其他成分係以化學計量或非化學計量之量存在。此種類型之複合體包含包接化合物(藥物-宿主包接錯合物)及共晶。共晶通常藉由非共價相互作用結合在一起，但亦定義為中性分子與鹽之複合體即中性分子構成要素之晶質複合體。共晶可藉由熔融結晶、由溶劑引起之再結晶、或將成分一併進行物理粉碎而製造。

【0100】 本發明之化合物能夠以完全非晶質至完全晶質之範圍內之

固體形態之連續體形式而存在。用語“非晶質”係指如下狀態：物質於分子水準下失去長程式，可根據溫度而呈現出固體或液體之物理特性。通常，上述物質不提供獨特之X射線繞射圖案，表現出固體之特徵，更正式而言，記述為液體。於加熱時，會發生由固體變為液體之特性變化，其以狀態變化(典型的是二次)(“玻璃轉移”)為特徵。用語“晶質”係指物質具有於分子水準下規則地排列之內部結構，提供具有所定義之峰之X射線繞射圖案之固相。又，於充分地加熱時，上述物質會表現出液體之特徵，但由固體變為液體係以相變(典型的是一次)(“熔點”)為特徵。

**【0101】** 含有一個以上之不對稱碳原子之化學式1之化合物能夠以2個以上的立體異構體形式存在。於結構異構體能夠藉由低能量障壁實現相互轉化之情形時，會產生互變異構性(“tautomeric isomerism or tautomerism”)。該互變異構性例如可於含有亞胺基、酮基或肟基之化學式1之化合物中採用質子互變異構性之形態，或於含有芳香族殘基之化合物中採用所謂原子價(valence)互變異構性之形態。其結果，單一化合物可表現出不止一種類型之異構性。

**【0102】** 化學式1之化合物之藥學上可容許之鹽亦可含有光學活性或外消旋之抗衡離子。

**【0103】** 用以製造/單離個別對映異構體之通常之技術包括：由適當之光學純前驅物對掌性合成、或例如使用對掌性高壓液相層析法(HPLC)分離(resolution)外消旋體(或者鹽或衍生物之外消旋體)。與此不同，外消旋體(或外消旋前驅物)可與適當之光學活性化合物、例如醇反應，或於化學式1之化合物含有酸性或鹼性殘基之情形時，可與鹼或酸(例如，1-苯乙胺或酒石酸)反應。所生成之非對映異構體混合物可藉由層析法及/或分級

結晶而分離，非對映異構體中之一者或兩者可藉由業者所公知之方法轉化成相應之純對映異構體。化學式1之對掌性化合物(及其對掌性前驅物)可使用不對稱樹脂相中之層析法(典型的是HPLC)而以富含對映異構體之形態獲得，上述不對稱樹脂相使用如下之流動相，即，包括含有0至50體積%(典型的是2%至20%)之異丙醇、及0至5體積%之烷基胺(典型的是0.1%之二乙胺)之烴，典型的是庚烷或己烷。溶離液之濃縮提供豐富之(enriched)混合物。可使用利用亞臨界及超臨界流體之對掌性層析法。本發明之若干實施方式中 useful 之對掌性層析法係於本領域中公知之方法。

**【0104】** 於任意之外消旋體結晶化之情形時，可實現2種不同類型之結晶。第1類型係以上所提及之外消旋化合物(真性外消旋體)，其生成一種含有等莫耳量之兩種對映異構體之均質形態之結晶。第2類型係外消旋混合物或聚結體(conglomerate)，其以等莫耳量生成分別包含單一對映異構體之2種形態之結晶。存在於外消旋混合物之兩種結晶形態均具有相同之物理特性，但該等結晶形態可具有不同於真性外消旋體之物理特性。外消旋混合物可藉由業者所公知之通常之技術分離。

**【0105】** 關於化學式1之化合物、較佳為化學式2至6之化合物，包含上述化合物本身及其前驅藥物。本發明不僅包含上述化學式1之化合物，而且包含上述化合物之藥學上可容許之鹽、上述化合物及鹽之藥學上可容許之溶劑合物。

**【0106】** 投予及投予量

典型而言，本發明之化合物係以對治療本申請案中記述之症狀有效之量投予。本發明之化合物可投予化合物本身、或不同地以藥學上可容許之鹽之形式來投予。出於投予及投予量之目的，將上述化合物本身或其藥

學上可容許之鹽簡稱為本發明之化合物。

**【0107】** 本發明之化合物係以任意適當之路徑、以適於上述路徑之藥學組合物形態，及以對所欲進行之治療有效之投予量來投予。本發明之化合物可進行經口投予、直腸投予、陰道內投予、非經口投予、或局部投予。

**【0108】** 本發明之化合物較佳為可經口投予。經口投予可為吞咽化合物使其沿胃腸管進入體內，或者可採用使化合物直接自口腔進入至血流之頰側或舌下投予。

**【0109】** 於又一實施方式中，本發明之化合物亦可直接投予至血流、肌肉或內部器官。適於非經口投予之方法包含靜脈內投予、動脈內投予、腹腔內投予、脊椎腔內投予、心室內投予、尿道內投予、胸骨內投予、顱內投予、肌肉內投予及皮下投予。適於非經口投予之裝置包含針(包含微針)注射器、無針注射器及注入技術。

**【0110】** 於又一實施方式中，本發明之化合物亦可局部(即，表皮或經皮)投予至皮膚或黏膜。於又一實施方式中，本發明之化合物亦可投予至鼻腔內或藉由吸入來投予。於又一實施方式中，本發明之化合物可直腸投予或陰道內投予。於又一實施方式中，本發明之化合物亦可直接投予至眼睛或耳朵。

**【0111】** 本發明之化合物及/或含有上述化合物之組合物之投予療法係基於包括患者之類型、年齡、體重、性別及醫學症狀；症狀之嚴重程度；投予路徑；及所使用之特定化合物之活性在內之各種因素。因此，投予療法可有較大不同。於一實施方式中，為了治療本申請案中所提出之症狀，本發明之化合物之總日投予量典型的是約0.001至約100 mg/kg(即，

每1 kg體重1 mg本發明之化合物)。於又一實施方式中，本發明之化合物之總日投予量為約0.01至約30 mg/kg，於又一實施方式中，為約0.03至約10 mg/kg，於又一實施方式中，為約0.1至約3 mg/kg。亦可一天反覆投予多次(典型的是4次)本發明之化合物。典型而言，必要時每日多次投予可用於增加總日投予量。

**【0112】** 於經口投予之情形時，為了藉由對患者之投予量來調節相關症狀，上述組合物能夠以錠劑、膠囊、液劑等形態提供。上述藥劑典型的是含有約0.01 mg至約500 mg之活性成分。

**【0113】** 本發明之適當之對象包含哺乳動物。於一實施方式中，人類為適當之對象。人類對象可為男性或女性及任意成長階段。

**【0114】** 藥學組合物

於又一實施方式中，本發明包含藥學組合物。

**【0115】** 本發明提供一種代謝性疾病預防及治療用藥學組合物，其包含化學式1所表示之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽。

**【0116】** 上述藥學組合物可一併包含本發明之化合物與藥學上可容許之載體。

**【0117】** 亦可存在其他藥理學活性成分。於本申請案中，“藥學上可容許之載體”包含生理學上具混合性之任意及所有溶劑、分散介質、包衣、抗菌劑及抗真菌劑、等張性製劑及吸收延遲劑等。藥學上可容許之載體之示例不僅包含水、生理鹽水、磷酸鹽緩衝生理鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇中之一種以上，而且包含其等之組合物，可將等張性製劑、例如糖、氯化鈉或多元醇(例如，甘露醇或山梨糖醇)包含於上述組合物中。包含藥

學上可容許之成分(例如，潤濕劑)、或提高抗體或抗體一部分之儲存壽命或效果之少量輔助成分(例如，潤濕劑、乳化劑、保存劑或緩衝劑)。

**【0118】** 本發明之組合物可呈各種形態。例如，上述組合物包含液體、半固體及固體投予形態，例如包含液體溶液(例如，可注射及可注入之溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、粉末、脂質體及栓劑。上述形態取決於投予方式及治療用途。

**【0119】** 典型之組合物為可注射及可注入之溶液。投予方式中之一種為非經口(例如，靜脈內、皮下、腹腔內、肌肉內)。於又一實施方式中，藥物係以靜脈內注入或注射之方式投予。於又一實施方式中，藥物係以肌肉內或皮下注射之方式投予。

**【0120】** 例如，可藉由含有預先確定之量之一種以上之本發明之化合物的硬質或軟質膠囊、丸劑、藥囊、口含錠或錠劑實現固體投予形態之經口投予。於又一實施方式中，經口投予可為粉末或顆粒形態。於又一實施方式中，經口投予形態為舌下投予，例如口含錠。於上述固體投予形態中，化學式1之化合物通常與一種以上之賦形劑組合。上述膠囊或錠劑可含有控釋製劑。於膠囊、錠劑及丸劑之情形時，投予形態亦可包含緩衝劑，或可製成腸溶包衣。

**【0121】** 於又一實施方式中，經口投予可為液體投予形態。經口投予用液體投予形態例如包含：含有本領域中通常使用之惰性稀釋劑(例如，水)的藥學上可容許之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。上述組合物亦可包含賦形劑、例如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、香味劑(例如，甜味劑)、及/或芳香劑。

**【0122】** 於又一實施方式中，本發明包含非經口投予形態。“非經

口投予” 例如包含皮下注射、靜脈內注射、腹腔內注射、肌肉內注射、胸骨內注射及注入。可注射之製劑(即，無菌可注射之水性或油脂性懸浮液)可使用適當之分散劑、潤濕劑及/或懸浮劑而藉由公知之技術來劑型化。

**【0123】** 亦可利用製藥技術領域中公知之其他載體物質與投予方式。本發明之藥學組合物可藉由熟知之任意製藥技術、例如有效之劑型化及投予步驟而製造。有效之劑型化及投予步驟之上述考量事項已於相關技術領域中公知，且於標準教科書中已有記載。

### **【0124】** 套組

本發明之又一實施方式提供一種套組，其包含：化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、或包含本發明之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物之藥學組合物。上述套組除本發明之化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物或其藥學組合物以外，亦可包含診斷劑或治療劑。上述套組亦包含用於診斷或治療方法之說明書。於若干實施方式中，上述套組包含化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、或其藥學組合物及診斷劑。於另一實施方式中，上述套組包含化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物、或其藥學組合物。

**【0125】** 於又一實施方式中，本發明包含用於執行本申請案中記述之治療方法之適當之套組。於一實施方式中，上述套組包含第1投予形態，上述第1投予形態包含足以執行本發明之方法之量之一種以上之本發明的化合物。於又一實施方式中，上述套組包含：一種以上之本發明的化合物，其量足以執行本發明之方法；及容器，其用於投予。

### **【0126】** 製造

下述反應式係用以對用於製造本發明之化合物之方法進行說明。本

發明之若干化合物可含有具有立體化學指定(R)或(S)之單一或多重對掌性中心。對於業者而言顯而易見的是，無論物質為富集的對映異構體或是外消旋體，所有合成轉化都能以類似之方式執行。又，無論於哪個所期望之部位，目標光學活性物質之分離均可如本申請案及化學文獻中所記載般按照使用公知之方法之順序來執行。

**【0127】** 下述反應式中，只要未另外說明變量X、Y、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、J、A<sub>1</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub>、R<sub>i</sub>、R<sub>j</sub>，則化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物如本申請案所述。

**【0128】** 於本申請案中，化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物包含以下製造之實施例之化合物。上述實施例之化合物可基於選自下述中間物之化合物中之2種以上而藉由文獻中記述之各種方法及本領域中之普通技術人員所熟知之技術常識來製造。除以下記載之外，上述中間物之化合物亦可基於文獻中記述之各種方法及本領域中之普通技術人員所熟知之技術常識來製造。

**【0129】** 下述製造方法揭示一種中間物的製造方法，上述中間物用於製造化學式1、2、3、4、5-1、5-2、5-3或6之化合物。

[發明之效果]

**【0130】** 本發明係一種新穎之化合物，其作為GLP-1受體促效劑而表現出優異之活性。又，本發明之化合物藉由作為GLP-1受體促效劑之效果而於耐糖能力評估中表現出優異之效果，因此作為代謝性疾病之治療劑表現出顯著之效果。進而，於安全性藥理方面表現出優異之安全性。

**【實施方式】**

【0131】 以下，為了幫助理解本發明，提出較佳之實施例。然而，下述實施例僅是為了更容易理解本發明而提供，並非以實施例限定本發明之內容。

【0132】 若無特別說明，則以下所提及之試劑及溶劑係自Sigma-Aldrich、TCI等購入，HPLC使用Waters公司之Alliance HPLC system，管柱層析法用矽膠使用Biotage公司之Flash purification system。<sup>1</sup>H NMR(Nuclear Magnetic Resonance，核磁共振)資料使用Bruker公司之Ascend™系統而以400 MHz進行測定，質譜(Mass Spectrum)使用Waters公司之Masslynx MS系統等。

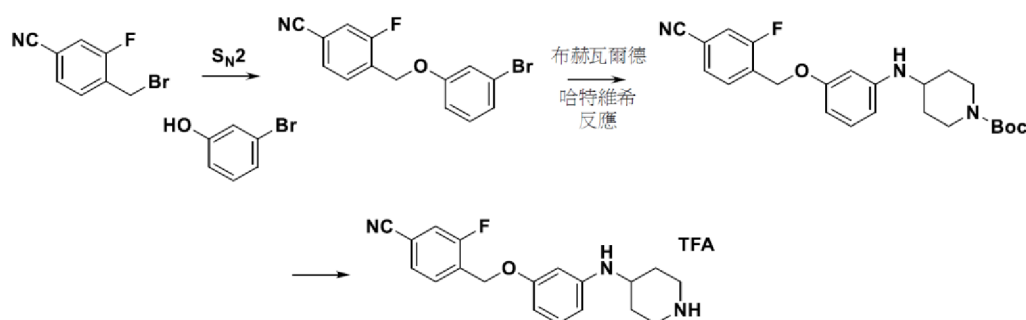
【0133】 <sup>1</sup>H核磁共振(NMR)光譜於所有情況下均符合提出之結構。特徵性化學位移( $\delta$ )係以氘化之溶劑中之殘留質子訊號之ppm(part-per-million)(CDCl<sub>3</sub> : 7.27 ppm ; CD<sub>3</sub>OD : 3.31 ppm ; DMSO-d<sub>6</sub> : 2.50 ppm)表示，且以指定主峰之常規縮寫進行報告：例如，s為單峰；d為雙重峰；t為三重峰；q為四重峰；m為多重峰；br為寬峰。

#### 【0134】 合成例

合成例1.中間物1至39之合成

【0135】 於以下具體地記載有中間物1至39之製程之例示。普通技術人員可利用製造方法1至7之具體例示而藉由市售或可合成之化合物製造中間物1至39。

#### 【0136】 1.製造方法1



**【0137】** (1)中間物1(3-氟-4-((3-(哌啶-4-基胺基)苯氧基)甲基)苯甲腈三氟乙酸鹽)之合成

**【0138】** 1)4-((3-溴苯氧基)甲基)-3-氟苯甲腈之合成

將4-(溴甲基)-3-氟苯甲腈(10 g)、3-溴酚(5.46 mL)及碳酸鉀(9.68 g)溶解於 $CH_3CN$ (100 mL)中後，於常溫下攪拌16小時。藉由TLC(Thin Layer Chromatography，薄層層析法)確認反應進行後，添加1N NaOH，以EA萃取兩次而將化合物分離成有機層。向所獲得之有機層中放入無水 $Na_2SO_4$ ，進行乾燥、過濾、減壓濃縮後，於己烷/EA條件下藉由矽膠管柱層析法進行分離，之後於DCM/己烷條件下進行固體化，以83%之產率獲得白色固體狀態之目標化合物(11.88 g)。LC-MS( $ES^+$ )：307(M+H)<sup>+</sup>。

**【0139】** 2)4-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之合成

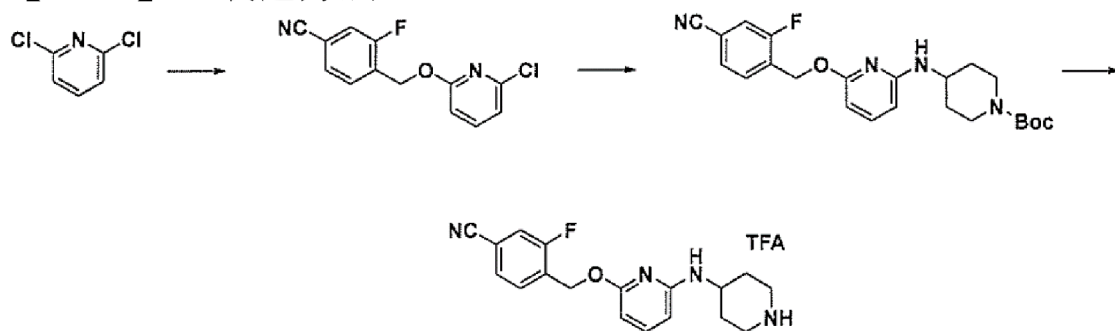
**【0140】** 將上述1)中合成之化合物(674 mg)、4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(529 mg)、 $Pd_2(dba)_3$ (201 mg)、NaOtBu(423 mg)、DavePhos(173 mg)裝入至圓底燒瓶，於甲苯(4 mL)溶劑下進行攪拌。使用氮氣氣球將反應器內部之空氣置換成氮氣後，於相同條件下加熱至120°C後攪拌一天。藉由TLC確認反應終止，利用EA稀釋溶液後，於矽藻土墊上對無機物進行減壓過濾來獲得濾液。將濾液減壓濃縮後，於己烷/EA條件下藉由矽膠管柱層析法以19%之產率獲得黃色糖漿狀態之目標化合物(177 mg)。LC-

MS(ES<sup>+</sup>) : 426(M+H)<sup>+</sup>。

【0141】 3)3-氟-4-((3-(哌啶-4-基胺基)苯氧基)甲基)苯甲腈三氟乙酸鹽之合成

【0142】 將上述2)中合成之化合物(177 mg)裝入至圓底燒瓶後，溶解於DCM(4 mL)中，並進行攪拌。添加TFA(4 mL)並進行攪拌後，於常溫下攪拌30分鐘。藉由TLC確認反應終止後，進行減壓過濾，放入醚並進行固體化，合成目標化合物。LC-MS(ES<sup>+</sup>) : 326(M+H)<sup>+</sup>。

【0143】 2. 製造方法



【0144】 (1)中間物2(3-氟-4-(((6-(哌啶-4-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈三氟乙酸鹽)之合成

【0145】 1)4-(((6-氯吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈之合成

【0146】 將4-氰基-2-氟苄醇(3.81 g)滴加至THF(54 mL)中，並於15℃下滴加第三丁醇鉀(4.24 g)，攪拌45分鐘。將2,4-二氯吡啶(3.1 g)滴加至反應混合物中，於15℃下攪拌18小時。將aq. NH<sub>4</sub>Cl滴加至反應物中來終止反應後，放入EA攪拌15分鐘。利用矽藻土墊將其過濾後，以EA萃取濾液，利用無水硫酸鎂乾燥有機層，之後進行過濾、濃縮。於己烷/EA條件下對濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以88%之產率獲得白色固體之目標化合物(4.85 g)。LC-MS(ES<sup>+</sup>) : 263(M+H)<sup>+</sup>。

【0147】 2)3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-

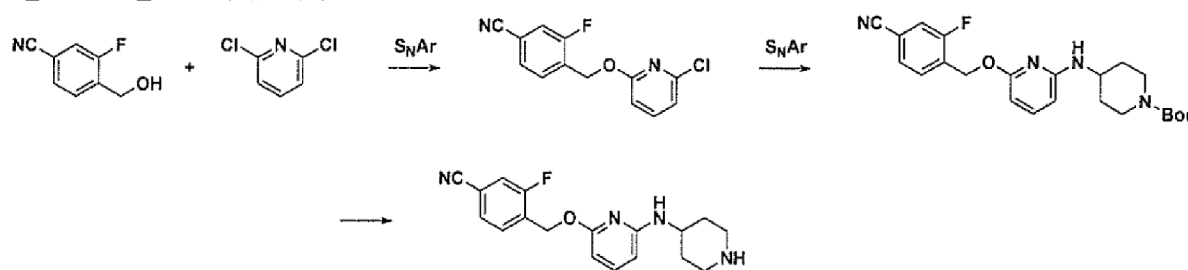
## 羧酸第三丁酯之合成

【0148】 將上述1)中合成之化合物(300.0 mg)、4-胺基-N-Boc-哌啶(274.5 mg)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(52.3 mg)、BINAP(71.1 mg)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(558.2 mg)溶解於甲苯(3.0 mL)中，於氮氣環境下以100°C攪拌16小時。將反應物冷卻至室溫，利用矽藻土墊進行過濾後，將濾液濃縮。於己烷/EA條件下對濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以34.2%之產率獲得淺黃色固體之目標化合物(228.2 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>): 427(M+H)<sup>+</sup>。

【0149】 3)3-氟-4-(((6-(哌啶-3-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈三氟乙酸鹽之合成

【0150】 將上述2)中合成之化合物(220.0 mg)溶解於DCM(3.0 mL)中，滴加TFA(5.0 mL)後，於室溫下攪拌1小時。將反應物濃縮後，緩慢滴加異丙醚，進行過濾，以95.9%之產率獲得亮淺黃色固體之目標化合物(258 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>): 327(M+H)<sup>+</sup>。

【0151】 3.製造方法3.



【0152】 (1)中間物3(3-氟-4-(((5-氟-2-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)苯甲腈)之合成

【0153】 1)4-(((6-氯吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈之合成

【0154】 將2,4-二氯吡啶(1.0 g)溶解於甲苯(50 mL)中，於0°C下放入第三丁醇鈉(724 mg)，攪拌30分鐘。將4-氰基-2-氟苄醇(760 mg)滴加至反應混合物中，於室溫下攪拌15小時。於反應物中利用aq. NH<sub>4</sub>Cl終止

反應，以EA萃取兩次。利用無水硫酸鎂對萃取之有機層進行乾燥、過濾及濃縮。於己烷/EA條件下，對濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以64%之產率獲得白色固體之目標化合物(900 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：263(M+H)<sup>+</sup>

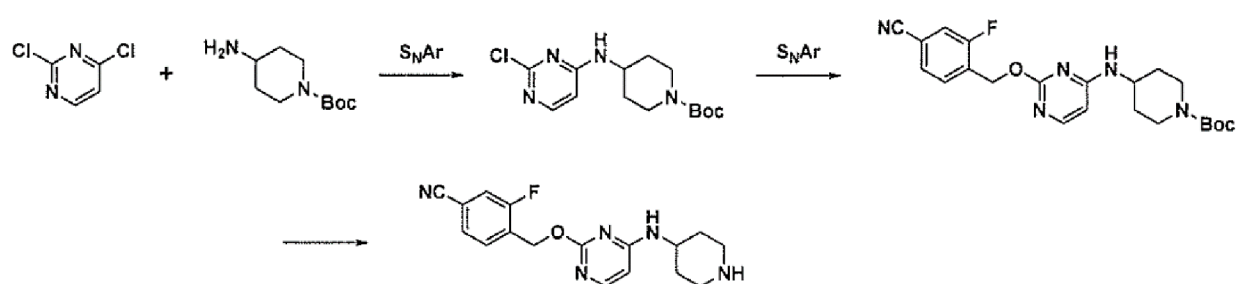
**【0155】** 2)4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之合成

**【0156】** 將上述1)中合成之化合物(200 mg)溶解於DMSO(1.4 mL)中，於室溫下添加三乙胺(0.25 mL)、4-胺基-1-Boc-哌啶(285 mg)，於圓底燒瓶中進行攪拌。使用氮氣氣球將反應器內部之空氣置換成氮氣後，於120°C下攪拌1小時。放入蒸餾水使反應終止，以EA萃取兩次。於矽藻土墊上對無機物進行減壓過濾而獲得濾液。對濾液進行減壓濃縮後，於己烷/丙酮條件下執行矽膠管柱層析法，藉此以17%之產率獲得目標化合物(55 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：427(M+H)<sup>+</sup>

**【0157】** 3)3-氟-4-(((5-氟-2-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)苯甲腈之合成

**【0158】** 將上述2)中合成之化合物(110 mg)裝入至圓底燒瓶後，溶解於DCM(1.2 mL)中並進行攪拌。於0°C下逐滴添加TFA(0.6 mL)並進行攪拌後，於常溫下攪拌1小時。藉由TLC確認反應終止後，對濾液進行減壓濃縮並溶解於DCM中。藉由NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液清洗有機層，利用無水硫酸鎂進行乾燥、過濾及減壓，藉此以99%之產率獲得目標化合物(85 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：327(M+H)<sup>+</sup>

**【0159】** 4.製造方法4



【0160】 (1)中間物4(3-氟-4-(((4-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈)之合成

【0161】 1)4-((2-氯嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之合成

【0162】 將2,4-二氯嘧啶(2.0 g)溶解於DMF(22 mL)中，於室溫下放入三乙胺(2.8 mL)與4-胺基-1-Boc-哌啶(2.9g)，攪拌15小時。向反應混合物中放入蒸餾水使反應終止，以EA萃取兩次。利用無水硫酸鎂對萃取之有機層進行乾燥、過濾及濃縮。於己烷/EA條件下對濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以62%之產率獲得白色固體之目標化合物(2.6 g)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：313(M+H)<sup>+</sup>

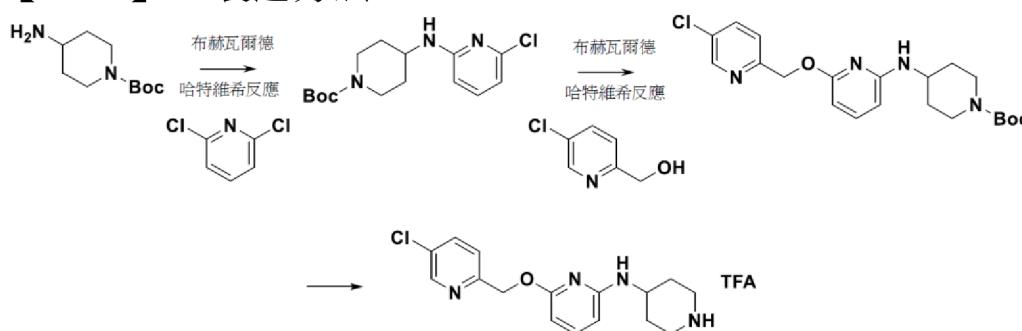
【0163】 2)4-((2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之合成

【0164】 將上述1)中合成之化合物(1 g)溶解於THF(16 mL)中，於室溫下添加氫化鈉(192 mg)。於室溫下攪拌15分鐘後，添加4-氰基-2-氟苄醇(726 mg)，於80°C下攪拌2天。藉由TLC確認反應終止，添加蒸餾水使反應終止，以EA萃取兩次。於矽藻土墊上對無機物進行減壓過濾而獲得濾液。將濾液減壓濃縮後，於己烷/EA條件下執行矽膠管柱層析法，藉此以28%之產率獲得白色固體狀態之目標化合物(380 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：428(M+H)<sup>+</sup>

【0165】 3)3-氟-4-(((4-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈之合成

【0166】 將上述2)中合成之化合物(378 mg)裝入至圓底燒瓶後，溶解於DCM(4.4 mL)中並進行攪拌。於室溫下添加TFA(2.2 mL)，在常溫下攪拌1.5小時。藉由TLC確認反應終止後，對濾液進行減壓濃縮，並溶解於DCM中。藉由NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液清洗有機層，利用無水硫酸鎂進行乾燥、過濾及減壓，藉此以48%之產率獲得目標化合物(140 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>): 328(M+H)<sup>+</sup>

【0167】 5. 製造方法5



【0168】 (1)中間物5(6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺三氟乙酸鹽)之合成

【0169】 1)4-((6-氯吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之合成

【0170】 將2,6-二氯吡啶(200 mg)、4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(300 mg)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(63 mg)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(880 mg)及BINAP(88 mg)裝入至圓底燒瓶，於甲苯(10 mL)溶劑下進行攪拌。使用氮氣氣球將反應器內部之空氣置換成氮氣後，於相同條件下加熱至100℃後攪拌一天。藉由TLC確認反應終止，以EA稀釋溶液後，於矽藻土墊上對無機物進行減壓過濾而獲得濾液。對濾液進行減壓濃縮後，於己烷/EA條件下執行矽膠管柱層析法，藉此以70%之產率獲得黃色固體狀態之目標化合物(295 mg)。

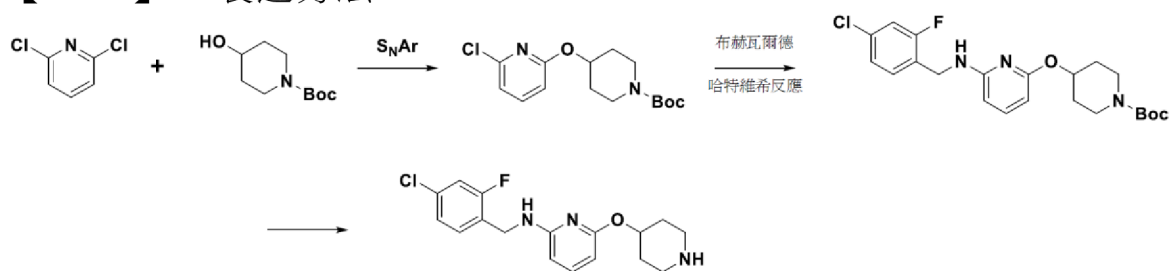
【0171】 2)4-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之合成

【0172】 將上述1)中合成之化合物(256 mg)、(5-氯吡啶-2-基)甲醇(160 mg)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(75.1 mg)、第三丁醇鈉(205 mg)及BINAP(76.6 mg)裝入至圓底燒瓶，於甲苯(10 mL)溶劑下進行攪拌。使用氮氣氣球將反應器內部之空氣置換成氮氣後，於相同條件下加熱至100°C後攪拌一天。藉由TLC確認反應終止，以EA稀釋溶液後，於矽藻土墊上對無機物進行減壓過濾而獲得濾液。對濾液進行減壓濃縮後，於己烷/EA條件下執行矽膠管柱層析法，藉此以20%之產率獲得黃色油狀態之目標化合物(68 mg)。

【0173】 3)6-(((5-(氯吡啶-2-基)甲氧基)-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺三氟乙酸鹽之合成

【0174】 將上述2)中合成之化合物(68 mg)裝入至圓底燒瓶後，溶解於DCM(10 mL)中，並進行攪拌。於0°C下逐滴添加TFA(1 mL)並進行攪拌後，於常溫下攪拌1小時。藉由TLC確認反應終止後，對濾液進行減壓濃縮，不對所獲得之目標化合物進行精製而用於下一反應中。

【0175】 6. 製造方法6



【0176】 (1)中間物6(N-(4-氯-2-氟苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-2-胺)之合成

【0177】 1)4-((6-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之合成

【0178】 將2,4-二氯吡啶(1.0 g)溶解於DMF(33 mL)中，於室溫下添加氫化鈉(810 mg)與4-羥基-1-哌啶羧酸第三丁酯(2.0g)，攪拌4小時。向反應混合物中放入蒸餾水使反應終止，以EA萃取兩次。利用無水硫酸

鎂對萃取之有機層進行乾燥、過濾及濃縮。於己烷/EA條件下對濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以62%之產率獲得透明油狀之目標化合物(1.3 g)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：313(M+H)<sup>+</sup>。

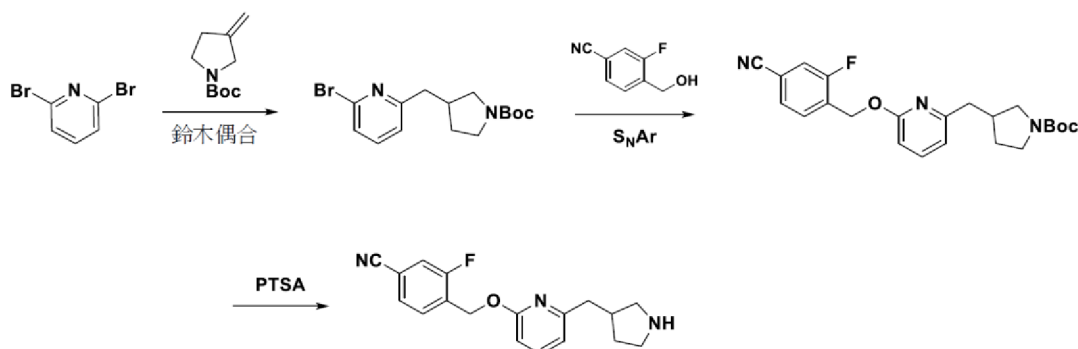
【0179】 2)4-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之合成

【0180】 將上述1)中合成之化合物(200 mg)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(29 mg)、BINAP(40 mg)、第三丁醇鈉(105 mg)及(4-氯-2-氟苄基)甲胺(122 mg)裝入至圓底燒瓶，於甲苯(3.2 mL)溶劑下，以70°C攪拌15小時。對於反應混合物，於矽藻土墊上減壓過濾無機物而獲得濾液。對濾液進行減壓濃縮後，於己烷/EA條件下執行矽膠管柱層析法，藉此以88%之產率獲得白色固體狀態之目標化合物(245 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：436(M+H)<sup>+</sup>。

【0181】 3)N-(4-氯-2-氟苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-2-胺之合成

【0182】 將上述2)中合成之化合物(240 mg)裝入至圓底燒瓶後，溶解於DCM(2.7 mL)中並進行攪拌。於室溫下添加TFA(1.4 mL)，在常溫下攪拌2小時。藉由TLC確認反應終止後，對濾液進行減壓濃縮，並溶解於DCM中。藉由NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液清洗有機層，利用無水硫酸鎂進行乾燥、過濾及減壓，藉此以97%之產率獲得黃色油狀之目標化合物(179 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：336(M+H)<sup>+</sup>。

【0183】 7.製造方法7



第 45 頁(發明說明書)

【0184】 (1)中間物7(3-((6-溴吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯)之合成

【0185】 1)3-((6-溴吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯之合成

【0186】 將3-亞甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.77 g)溶解於THF(20 mL)中，於室溫下進行15分鐘之除氣(degassing)並利用氮氣氣球置換成氮氣後，添加9-硼二環(3.3.1)壬烷(9-borabicyclo(3.3.1)nonane, 8.4 mL, 於THF中為0.5 M)。反應混合物於60°C下反應3小時後冷卻至室溫，之後將預先準備之2,6-二溴吡啶(1 g)、碳酸鉀(0.75 g)及PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>複合物(complex)(0.1 g、0.03 eq.)溶解於DMF/水(=10 mL:1 mL)後，添加至經除氣(degassing)之溶液中。將反應混合物於85°C下攪拌16小時。於反應終止後，利用1N NaOH水溶液鹼化至pH值11。利用EA對水層進行兩次萃取，利用鹽水(brine)清洗合併之有機層，利用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾，並於減壓條件下進行濃縮。對濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以47%之產率獲得透明油狀之目標化合物(0.72 g)。LC-MS(ES<sup>+</sup>): 341(M+H)<sup>+</sup>

【0187】 2)3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯之合成

【0188】 將上述1)中合成之化合物(0.8 g, 2.344 mmol, 1.0 eq.)溶解於甲苯(25 mL)中，將碳酸銫(2.28 g)、3-氟-4-(羥甲基)苯甲腈(425 mg)及2-(二-第三丁基膦基)聯苯(0.02 g、0.09 mmol、0.04 eq.)於室溫下放入至密封管(sealed tube)，進行15分鐘之除氣(degassing)，並利用氮氣氣球置換成氮氣。於室溫下向反應混合物中添加三(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0)(0.042 g)，加熱至110°C後，攪拌16小時。於反應終止後，冷卻至室

溫，利用蒸餾水進行稀釋，之後以EA萃取兩次。按照水、鹽水之順序清洗合併之有機層，利用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾，並於減壓條件下進行濃縮。對所獲得之濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以51%之產率獲得褐色油狀之目標化合物(0.5 g)。LC-MS(ES<sup>+</sup>)：412(M+H)<sup>+</sup>

**【0189】** 3)3-氟-4-(((6-(吡咯啉-3-基甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈之合成

**【0190】** 將上述1)中合成之化合物(1.1 g, 2.67 mmol, 1.0 eq.)溶解於EA(35 mL)中，於室溫下添加對甲苯磺酸(p-TSA, 1.01 g, 5.34 mmol, 2.0 eq.)。將反應混合物於65°C下、室溫下攪拌4小時。於反應終止後，在減壓條件下對反應混合物進行濃縮，利用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液進行稀釋，以DCM萃取兩次。利用鹽水清洗合併之有機層，利用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾及濃縮，藉此獲得褐色油狀之目標化合物(0.8 g, 粗產物(crude))。不對所獲得之化合物另外進行精製而用於下一反應中。LC-MS(M+H)<sup>+</sup>：312.31

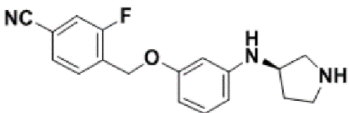
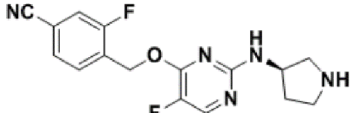
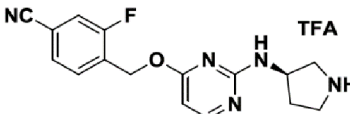
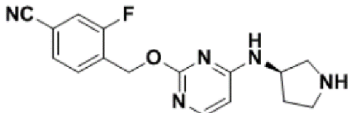
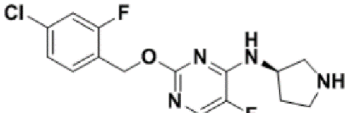
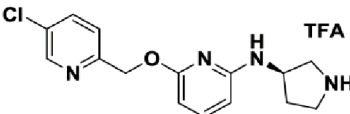
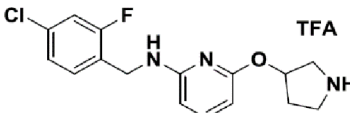
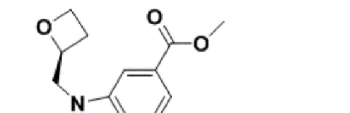
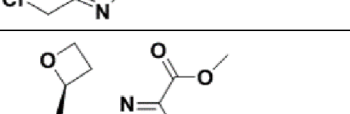
**【0191】** 8.中間物8至41之合成

下述表1中列舉之中間物8至41之化合物係使用與製造方法1至7之合成方法相同或類似之步驟，且使用市售之適當之起始物質製造、使用業者所公知之製造方法製造、或以與對其他中間物所述之路徑類似之方式製造。使用業者所公知之方法將該等化合物精製，該方法可包含矽膠層析法、HPLC、或由反應混合物引起之再結晶。可將最終化合物單離成中性物質、酸加成鹽或鹼加成鹽，三氟乙酸(TFA)鹽能夠以至少一種以上之TFA鹽之形式存在。將所製造之上述中間物化合物名稱與LC-MS資料記載於下述表1。

【0192】表1

中間物 編號	製造方法	結構	化合物名稱	LC/MS資料 (ES <sup>+</sup> )
8	1		6-((2-氟-5-(哌啶-4-基胺基)苯氧基)甲基)菸鹼腈三氟乙酸鹽	327(M+H) <sup>+</sup>
9	1		N-(3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽	318(M+H) <sup>+</sup>
10	1		6-(((6-(哌啶-4-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈	310(M+H) <sup>+</sup>
11	1		(R)-6-((2-氟-5-(吡咯啶-3-基胺基)苯氧基)甲基)菸鹼腈三氟乙酸鹽	313(M+H) <sup>+</sup>
12	1		(R)-3-氟-4-((2-氟-5-(吡咯啶-3-基胺基)苯氧基)甲基)苯甲腈三氟乙酸鹽	330(M+H) <sup>+</sup>
13	1		3-氟-4-((2-氟-5-(哌啶-4-基胺基)苯氧基)甲基)苯甲腈三氟乙酸鹽	344(M+H) <sup>+</sup>
14	1		(R)-6-(((6-(吡咯啶-3-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈	296(M+H) <sup>+</sup>
15	1		(R)-N-(3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苄基)吡咯啶-3-胺	339(M+H) <sup>+</sup>
16	1		N-(3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苄基)哌啶-4-胺	353(M+H) <sup>+</sup>
17	2		6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺	336(M+H) <sup>+</sup>
18	2		4-(((6-((吡咯啶-3-基甲基)胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苄甲腈三氟乙酸鹽	313(M+H) <sup>+</sup>
19	2		(R)-6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-N-(吡咯啶-3-基)吡啶-2-胺	322(M+H) <sup>+</sup>

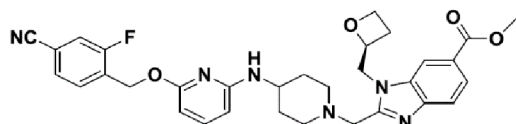
20	2		3-氟-4-(((2-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞三氟乙酸鹽	328(M+H) <sup>+</sup>
21	2		(R)-N-(3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)吡咯啉-3-胺三氟乙酸鹽	304(M+H) <sup>+</sup>
22	2		3-氟-4-(((6-(哌啶-3-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞三氟乙酸鹽	327(M+H) <sup>+</sup>
23	2		(R)-3-氟-4-(((6-(吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞三氟乙酸鹽	314(M+H) <sup>+</sup>
24	2		3-氟-4-(((6-((吡咯啉-2-基胺基)甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞三氟乙酸鹽	327(M+H) <sup>+</sup>
25	2		(R)-4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟-N-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	341(M+H) <sup>+</sup>
26	2		(R)-6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-N-(吡啶-3-基)吡啶-2-胺	323(M+H) <sup>+</sup>
27	2		3-氟-4-(((6-(哌啶-4-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞三氟乙酸鹽	328(M+H) <sup>+</sup>
28	2		3-氟-4-(((6-(吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞三氟乙酸鹽	313(M+H) <sup>+</sup>
29	2		4-(((6-(吡嗪-3-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲脞	299(M+H) <sup>+</sup>
30	2		(R)-3-氟-4-(((6-(吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞	313(M+H) <sup>+</sup>
31	2		3-氟-4-(((6-(甲基哌啶-4-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞	341(M+H) <sup>+</sup>
32	2		(S)-3-氟-4-(((6-(吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲脞三氟乙酸鹽	313(M+H) <sup>+</sup>

33	2		(R)-3-氟-4-((3-(吡咯啉-3-基胺基)苯氧基)甲基)苯甲腈	312(M+H) <sup>+</sup>
34	3		(R)-3-氟-4-(((5-氟-2-(吡咯啉-3-基胺基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)苯甲腈	332(M+H) <sup>+</sup>
35	3		(R)-3-氟-4-(((2-(吡咯啉-3-基胺基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)苯甲腈三氟乙酸鹽	314(M+H) <sup>+</sup>
36	4		(R)-3-氟-4-(((4-(吡咯啉-3-基胺基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈	314(M+H) <sup>+</sup>
37	4		(R)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟-N-(吡咯啉-3-基)嘧啶-4-胺	341(M+H) <sup>+</sup>
38	5		(R)-6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-N-(吡咯啉-3-基)吡啶-2-胺三氟乙酸鹽	305(M+H) <sup>+</sup>
39	6		N-(4-氯-2-氟苄基)-6-(吡咯啉-3-基氧基)吡啶-2-胺三氟乙酸鹽	322(M+H) <sup>+</sup>
40	根據文獻 WO20181 09607之 合成方法		(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯	295(M+H) <sup>+</sup>
41	根據文獻 WO20181 09607之 合成方法		(S)-2-(氯甲基)-3-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯	296(M+H) <sup>+</sup>

### 【0193】 實施例

於以下具體地記載利用上述中間物之實施例1至44之合成方法。下述製造例A、B、C係利用上述中間物將實施例1至44之合成方法之一例示具體化。普通技術人員可參考製造例A、B、C之具體例示來合成本發明之實施例1至44之化合物。

### 【0194】 1. 製造例A



【0195】 (1)實施例1((S)-2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸)之合成

【0196】 1)(S)-2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯之合成

【0197】 將中間物2(250.0 mg)、碳酸鉀(198.8 mg)、中間物40(155.4 mg)溶解於CH<sub>3</sub>CN(4.0 mL)中後，於80~90°C下攪拌4小時。將反應物冷卻至室溫後，於矽藻土墊進行過濾，將濾液濃縮。於己烷/EA條件下對將濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以88.1%之產率獲得淺褐色固體之目標化合物(246.8 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>): 585[M+H]<sup>+</sup>。

【0198】 2)最終化合物之合成

【0199】 將上述1)中獲得之化合物(230 mg)溶解於1,4-二噁烷/H<sub>2</sub>O(4:1, 3 mL)中後，添加LiOH(33 mg)，於60°C下攪拌5小時。將反應物冷卻至室溫，利用1N HCl中和後，以EA進行萃取。利用無水硫酸鎂將萃取之有機層乾燥後，進行過濾而濃縮。於DCM/MeOH條件下對濃縮殘餘物執行矽膠管柱層析法，藉此以41.1%之產率獲得亮黃色固體之最終化合物(92 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.81(brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=6.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.0 Hz, J=1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.94 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.48 (dd, J=15.2 Hz, J=7.6 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.40-

4.36(m, 1H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.48-3.47(m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.73 (brs, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H) ; LC-MS(ES<sup>+</sup>) : 585[M+H]<sup>+</sup>。

**【0200】** (2)實施例2至31之合成

**【0201】** 下述表2中列舉之實施例2至31之化合物係使用與實施例1之合成方法(製造例A)相同或類似之步驟，且使用市售之適當之起始物質來製造、或使用業者所公知之製造方法製造。使用業者所公知之方法將該等化合物精製，該方法可包含矽膠層析法、HPLC、或由反應混合物引起之再結晶。可將最終化合物單離成中性物質、酸加成鹽或鹼加成鹽。將上述實施例所製造之化合物名稱、NMR資料及LC-MS資料記載於下述表2。

**【0202】** 表2

實施例編號	中間物A編號	中間物B編號	化合物名稱	NMR資料	LC/MS資料(ES <sup>+</sup> )
2	1	40	(S)-2-((4-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苄基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.78 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.4 Hz, J=1.2 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.16-6.22 (m, 3H), 5.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.08-5.14 (m, 1H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.12 (brs, 2H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.15-3.26 (m, 1H), 2.72-2.74 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 2H).	570(M+H) <sup>+</sup>
3	3	40	(S)-2-((4-((4-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.75	591(M+H) <sup>+</sup>

			基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	(dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.39 (ddd, J=12.0, 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.43 (m, 2H).	
4	4	40	(S)-2-((4-((2-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 6.11 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.39 (ddd, J=9.2, 6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.92 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H).	572(M+H) <sup>+</sup>
5	6	40	(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.26 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.78 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.63 (dd, J=15.2, 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 3H), 3.92 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.74-2.64 (m, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 2H).	580(M+H) <sup>+</sup>
6	8	40	(S)-2-((4-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苄基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.73 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=20.0, 8.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, J=11.6, 8.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.13-6.10 (m, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.63 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 1H).	571(M+H) <sup>+</sup>

7	9	40	(S)-2-((4-((3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.75 (brs, 1H), 8.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.20-6.13 (m, 3H), 5.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.15-5.06 (m, 3H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.64 (dd, J=15.0, 2.6 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.87 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 2H).	562(M+H) <sup>+</sup>
8	11	40	2-(((R)-3-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.79 (brs, 1H), 9.05 (t, J=1.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=17.4, 8.2 Hz, 2H), 6.94 (dd, J=11.6, 8.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J=7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.08-6.05 (m, 1H), 5.68 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.61 (dd, J=15.2, 2.4 Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.03 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H).	557(M+H) <sup>+</sup>
9	11	41	2-(((R)-3-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12-6.95 (m, 2H), 6.41-6.31 (m, 1H), 6.19-6.08 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.39-3.23 (m, 4H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 4H), 2.35-2.30 (m, 2H).	558(M+H) <sup>+</sup>
10	12	40	2-(((R)-3-((3-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.74 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J=7.6, 2.4 Hz, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.70 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.62	574(M+H) <sup>+</sup>

			基)甲基)-1H- 苯并[d]咪唑- 6-羧酸	(dd, J=15.0, 2.6 Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.05 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 2.85 (dd, J=9.4, 6.6 Hz, 1H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H).	
11	13	40	(S)-2-((4-((3- ((4-氟基-2-氟 苄基)氧基)-4- 氟苯基)胺基) 哌啶-1-基)甲 基)-1-(氧雜環 丁烷-2-基甲 基)-1H-苯并 [d]咪唑-6-羧 酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.79 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (dd, J=10.0, 1.2 Hz, 1H), 7.82-7.71 (m, 3H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 5.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.78 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.94 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.76 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 2H).	588(M+H) <sup>+</sup>
12	17	40	(S)-2-((4-((6- ((4-氯-2-氟苄 基)氧基)吡啶- 2-基)胺基)哌 啶-1-基)甲 基)-1-(氧雜環 丁烷-2-基甲 基)-1H-苯并[d]咪 唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.27 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.44 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.78 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=15.2, 2.4 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.39 (ddd, J=8.8, 5.6, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H).	580(M+H) <sup>+</sup>
13	17	41	(S)-2-((4-((6- ((4-氯-2-氟苄 基)氧基)吡啶- 2-基)胺基)哌 啶-1-基)甲 基)-3-氧雜環 丁烷-2-基甲 基)-3H-咪 唑[4,5-b]吡 啶-5-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.19 (brs, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.89 (ddd, J=28.4, 13.6, 13.6 Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.86-2.64 (m, 4H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H).	581(M+H) <sup>+</sup>
14	18	40	(S)-2-((3-(((6- ((4-氟基-2-氟 苄基)氧基)吡	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.40Hz, 1H),	557(M+H) <sup>+</sup>

			啉-2-基)胺基)甲基)吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	7.46 (dd, J=8.0 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.39-7.34(m, 2H), 6.12(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 4H), 4.32-4.2 (m, 3H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.55 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.69-2.60(m, 1H).	
15	19	40	2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.70 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.2, 2.8 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.32 (ddd, J=8.8, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.04 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=9.6, 7.2 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H).	566(M+H) <sup>+</sup>
16	19	41	2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=16.4, 16.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.31-5.24 (m, 2H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.81-4.68 (m, 2H), 4.45 (ddd, J=13.6, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.02 (ddd, J=30.4, 13.6, 13.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=9.2, 7.2 Hz, 1H), 2.74-2.56 (m, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H).	567(M+H) <sup>+</sup>
17	20	40	(S)-2-((4-((4-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.75 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J=21.0, 9.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.09 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.77 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.58-3.41 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.88-1.63 (m,	572(M+H) <sup>+</sup>

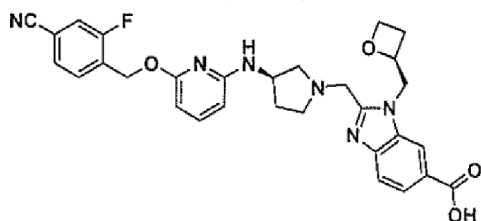
				2H), 1.56-1.33 (m, 2H).	
18	24	40	2-(((6-((4- 氟基-2-氟苄 基)氧基)吡啶- 2-基)胺基)甲 基)吡咯啉-1- 基)甲基)-1- (((S)-氧雜環 丁烷-2-基)甲 基)-1H-苯并 [d]咪唑-6-羧 酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.21 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.31 (td, J=12.3, 7.9 Hz, 1H), 6.61-6.48 (m, 1H), 6.07 (dd, J=30.4, 8.0 Hz, 1H), 5.95 (dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 5.42-5.37 (m, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.50-4.28 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.42-2.21 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 3H), 1.31-1.25 (m, 1H).	571(M+H) <sup>+</sup>
19	27	40	(S)-2-(((6- ((4-氟基-2-氟 苄基)氧基)吡 嗪-2-基)胺基) 哌啶-1-基)甲 基)-1-(氧雜環 丁烷-2-基甲 基)-1H-苯并 [d]咪唑-6-羧 酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.80 (brs, 1H), 8.27 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=9.8, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.11- 5.08 (m, 1H), 4.78 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=15.2, 2.4 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.39 (td, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H).	572(M+H) <sup>+</sup>
20	28	40	2-(((6-((4- 氟基-2-氟苄 基)氧基)吡啶- 2-基)胺基)吡 咯啉-1-基)甲 基)-1-(((S)-氧 雜環丁烷-2- 基)甲基)-1H- 苯并[d]咪唑- 6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.6 Hz), 7.37 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.14 (brs, 1H), 4.62-4.51 (m, 4H), 4.34- 4.4.21 (m, 2H), 4.15(brs, 1H), 2.71(brs, 1H), 2.39-2.35 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 2H)	557(M+H) <sup>+</sup>
21	32	40	2-(((S)-3-(((6- ((4-氟基-2-氟 苄基)氧基)吡 啶-2-基)胺基) 吡咯啉-1-基) 甲基)-1-(((S)- 氧雜環丁烷-2- 基)甲基)-1H- 苯并[d]咪唑-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.04 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.14 (brs, 1H), 4.64-4.54 (m, 4H), 4.37- 4.33 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 3H), 2.76-2.70 (m, 4H), 2.47-2.34 (m, 4H)	557(M+H) <sup>+</sup>

			6-羧酸		
22	34	40	2-(((R)-3-((4-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.53 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.76 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=15.2, 2.8 Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.33 (ddd, J=8.8, 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.04 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.72 (m, 1H).	576(M+H) <sup>+</sup>
23	36	40	2-(((R)-3-((2-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 6.16 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=15.2, 2.4 Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.32 (ddd, J=8.8, 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).	558(M+H) <sup>+</sup>
24	7	40	2-(((3-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 4H), 6.85 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.38-5.35 (m, 2H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.99 (dd, J=10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 7H), 2.36 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.41 (m, 1H)	556(M+H) <sup>+</sup>
25	15	40	2-(((R)-3-((3-((4-氟-2-氟苄基)氧基)-4-氟苄基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.75 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=11.4, 9.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.08-6.05 (m, 1H), 5.68 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.4, 7.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.0, 2.6 Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.17-3.98	583(M+H) <sup>+</sup>

				(m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.01-2.73 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 1H).	
26	15	41	2-(((R)-3-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苄基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.01 (brs, 1H), 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=11.6, 8.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.07 (td, J=8.8, 3.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 3H), 4.79 (dd, J=14.6, 6.2 Hz, 1H), 4.68 (dd, J=14.8, 4.0 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.30 (td, J=9.1, 6.1 Hz, 1H), 4.06 (q, J=12.8 Hz, 2H), 3.91-3.78 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H).	584(M+H) <sup>+</sup>
27	16	40	(S)-2-((4-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苄基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.32 (brs, 1H), 8.27 (brs, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.12 (m, 3H), 4.79 (dd, J=15.2, 6.8 Hz, 1H), 4.66-4.62, 4.49 (ddd, J=13.6, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 2H).	597(M+H) <sup>+</sup>
28	16	41	(S)-2-((4-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苄基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.92 (brs, 1H), 8.15 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.8, 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.39 (brs, 1H), 5.16-5.11 (m, 3H), 4.84 (dd, J=11.6, 5.2 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=11.6, 3.6 Hz, 1H), 4.49 (q, J=5.6 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 3H).	598(M+H) <sup>+</sup>
29	25	40	2-(((R)-3-((4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟噻啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.08-5.03	585(M+H) <sup>+</sup>

			基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	(m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 4.05 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.73 (m, 1H).	
30	26	40	2-(((R)-3-((6-((4-氟-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.23 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 5.34-5.30 (m, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.46 (ddd, J=13.6, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.05 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H).	567(M+H) <sup>+</sup>
31	37	40	2-(((R)-3-((2-((4-氟-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.25 (m, 2H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 3H), 4.05 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H).	585(M+H) <sup>+</sup>

## 【0203】 2. 製造例B



【0204】 (1)實施例32(2-(((R)-3-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸)之合成

【0205】 1)2-(((R)-3-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)

吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯之合成

【0206】 將中間物30(0.35 mmol)、碳酸鉀(152 mg)、中間物40(118 mg)溶解於CH<sub>3</sub>CN(5.0 mL)中後，於80~90°C下攪拌4小時。將反應物冷卻至室溫後，於矽藻土墊進行過濾，將濾液濃縮。藉由矽膠管柱層析法(12 g SiO<sub>2</sub>，50%EA->100%EA)對濃縮殘餘物進行分離精製，藉此以66%之產率獲得白色固體之目標化合物(130 mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>): 571[M+H]<sup>+</sup>。

【0207】 2)最終化合物之合成

【0208】 將上述1)中獲得之化合物(120 mg)溶解於1,4-二噁烷/H<sub>2</sub>O(4/1，2.0 mL)中後，滴加1N NaOH水溶液0.3 mL，於常溫下攪拌24小時。將反應物冷卻至室溫，利用1N HCl中和，於5%DCM中以甲醇萃取。利用無水硫酸鎂將萃取之有機層乾燥後，進行過濾、濃縮，藉由矽膠管柱層析法(DCM:MeOH:AcOH=10:1:0.01)進行分離精製，藉此以62%之產率獲得白色固體之最終化合物(72 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.13 (brs, 1H), 4.69-4.59 (m, 4H), 4.42-4.33 (m, 5H), 4.05(brs, 1H), 3.13-2.35 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 2H); LC-MS(ES<sup>+</sup>): 557[M+H]<sup>+</sup>。

【0209】 (2)實施例33至38之合成

【0210】 下述表3中列舉之實施例33至38之化合物係使用與實施例32之合成方法(製造例B)相同或類似之步驟，且使用市售之適當之起始物

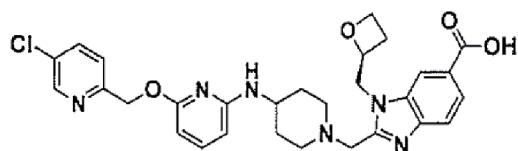
質來製造、或使用業者所公知之製造方法製造。使用業者所公知之方法將該等化合物精製，該方法可包含矽膠管柱層析法、HPLC、或由反應混合物引起之再結晶。可將最終化合物單離成中性物質、酸加成鹽或鹼加成鹽。將上述實施例所製造之化合物名稱、NMR資料及LC-MS資料記載於下述表3。

【0211】表3

實施例編號	中間物A編號	中間物B編號	化合物名稱	NMR資料	LC/MS資料(ES <sup>+</sup> )
33	21	40	2-(((R)-3-((3-(5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07(t, J=8.0 Hz, 2H), 6.33-6.30 (m, 1H), 6.23-6.21 (m, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.65-4.59 (m, 3H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (brs, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 3.06-2.96(m, 4H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.45-2.26 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 1H).	548.4(M+H) <sup>+</sup>
34	22	40	2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.13 (d, J=11.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.62-7.41(m, 1H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.06 (dd, J=7.8, 3.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.41-5.38(m, 1H), 5.24-5.20 (m, 2H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 3H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.03-3.85 (m, 3H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.63-2.38 (m, 4H).	571.5(M+H) <sup>+</sup>
35	23	40	2-(((R)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.99 (s, 2H), 7.79 (brs, 1H), 7.56 (t, J=6.60 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36 (dd, J=8.6, 5.0 Hz, 1H), 6.11 (brs, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.17 (brs, 1H), 4.61-4.57 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.9 (brs, 1H), 3.09 (brs, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.38 (brs, 2H), 1.83 (brs, 1H).	558(M+H) <sup>+</sup>
36	31	40	(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (dd, J=10.0, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.69	585(M+H) <sup>+</sup>

			氧基)吡啶-2-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	(dd, J=8.0, 1.2, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.79 (dd, J=15.4, 7.0 Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.78 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.74-2.73 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.43-1.42 (m, 2H)	
37	33	40	2-(((R)-3-((3-(4-氟基-2-氟苄基)氧基)苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.20-6.15 (m, 3H), 5.82 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.46 (d, J=8.8, 5.6 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H).	556(M+H) <sup>+</sup>
38	39	40	2-((3-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.79 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=10.2, 2.2 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.20 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.14 (brs, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.74 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=15.2, 2.4 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 3H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.85-3.84 (brs, 1H), 2.78-2.64 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.72 (brs, 1H).	566.1(M+H) <sup>+</sup>

## 【0212】 3. 製造例C



【0213】 (1)實施例39((S)-2-((4-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-

羧酸)之合成

**【0214】** 1)(S)-2-((4-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯之合成

**【0215】** 將中間物5(粗產物)、中間物40(47 mg)、碳酸鉀(90 mg)放入至圓底燒瓶，溶解於CH<sub>3</sub>CN(5 mL)中，於60°C下攪拌一天。藉由TLC確認反應終止，以EA稀釋溶液後，利用飽和鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，進行減壓過濾而獲得濾液。對濾液進行減壓濃縮後，於己烷/EA條件下執行矽膠管柱層析法，藉此以93%之產率獲得透明之糖漿狀態之目標化合物(86 mg)。

**【0216】** 2)最終化合物之合成

**【0217】** 將上述1)中獲得之化合物(86 mg)裝入至圓底燒瓶後，溶解於CH<sub>3</sub>CN(10 mL)中並進行攪拌。逐滴添加TBD 1.0 M水溶液(0.3 mL)並進行攪拌後，添加純化水(1 mL)，於常溫下攪拌一天。藉由TLC確認反應終止後，利用1N HCl水溶液將溶液中和至pH值7。使用DCM/MeOH 10%溶液萃取化合物，利用無水硫酸鎂進行乾燥後，進行減壓過濾而獲得濾液。對濾液進行減壓濃縮後，於DCM/MeOH條件下執行矽膠管柱層析法，藉此以8%之產率獲得白色固體狀態之最終化合物(7 mg)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.4 Hz, J=2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J=16.4 Hz, J=8.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.76 (dd, J=14.8 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.40-

4.35 (m, 1H), 3.90 (d, J=13.6, 1H), 3.72 (d, J=13.2, 1H), 2.79 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.66 (brs, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H); LC-MS(ES<sup>+</sup>): 563[M+H]<sup>+</sup>。

【0218】 (2)實施例40至44之合成

【0219】 下述表3中列舉之實施例40至44之化合物係使用與實施例39之合成相同或類似之步驟，且使用市售之適當之起始物質來製造、或使用業者所公知之製造方法製造。使用業者所公知之方法將該等化合物精製，該方法可包含矽膠管柱層析法、HPLC、或由反應混合物引起之再結晶。可將最終化合物單離成中性物質、酸鹽或鹼鹽。將上述實施例所製造之化合物名稱、NMR資料及LC-MS資料記載於下述表4。

【0220】 [表4]

實施例編號	中間物A編號	中間物B編號	化合物名稱	NMR資料	LC/MS資料(ES <sup>+</sup> )
39	5	40	(S)-2-((4-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.4 Hz, J=2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J=16.4 Hz, J=8.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.76 (dd, J=14.8 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.90 (d, J=13.6, 1H), 3.72 (d, J=13.2, 1H), 2.79 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.66 (brs, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H)	563(M+H) <sup>+</sup>
40	10	40	(S)-2-((4-((6-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基 甲基)-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.0 (s, 1H), 8.27 (dd, J=8.4 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.4 Hz, J=1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.0, 1H), 6.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.01-5.98 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.6 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1H),	554(M+H) <sup>+</sup>

			1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	2.80-2.65 (m, 3H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 3H)	
41	14	40	2-(((R)-3-((6-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.98 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.4 Hz, J=1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=10.8 Hz, J=8.0 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.73 (dd, J=15.2 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=15.2 Hz, J=2.8 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.96 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 3H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 1H).	540(M+H) <sup>+</sup>
42	29	40	(S)-2-((3-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J=8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.33 (t, J=8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J=8 Hz, 1H), 5.98 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 2H), 3.99 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.59 (dt, J=6.4 Hz, J=20.8 Hz, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H).	543(M+H) <sup>+</sup>
43	35	40	2-(((R)-3-((4-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.02-7.98 (m, 3H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.05-5.03 (m, 2H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.47 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 3H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 3H), 1.84 (brs, 1H)	558(M+H) <sup>+</sup>
44	38	40	2-(((R)-3-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.4 Hz, J=2.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J=8.0 Hz, 1H),	549(M+H) <sup>+</sup>

		(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸	5.76 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.73 (dd, J=15.2 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=14.8 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.99 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.73-2.62 (m, 3H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 1H)	
--	--	-------------------------------------	--	--

【0221】 將藉由上述製造例A、B、C製造之實施例1至44之化合物之結構與化合物名稱記載於下述表5。

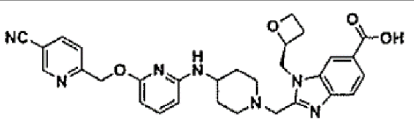
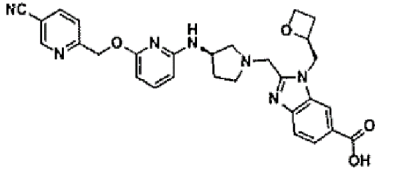
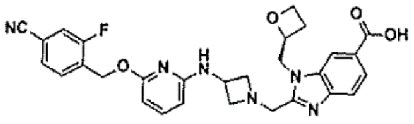
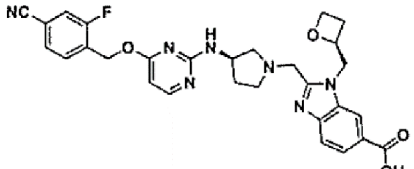
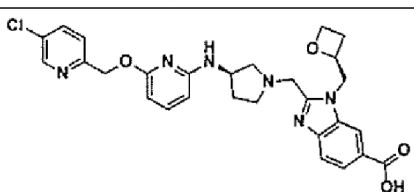
【0222】 表5

實施例編號	結構	化合物名稱
1		(S)-2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
2		(S)-2-((4-((3-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
3		(S)-2-((4-((4-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
4		(S)-2-((4-((2-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
5		(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
6		(S)-2-((4-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苄基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
7		(S)-2-((4-((3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
8		2-(((R)-3-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苄基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

9		2-(((R)-3-((3-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸
10		2-(((R)-3-((3-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
11		(S)-2-((4-((3-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
12		(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
13		(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-3-氧雜環丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸
14		(S)-2-((3-(((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)甲基)吡唑-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
15		2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
16		2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸
17		(S)-2-((4-((4-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)噻唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
18		2-((2-(((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)甲基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
19		(S)-2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

20		2-(((S)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
21		2-(((S)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
22		2-(((R)-3-((4-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
23		2-(((R)-3-((2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
24		2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
25		2-(((R)-3-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
26		2-(((R)-3-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸
27		(S)-2-((4-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
28		(S)-2-((4-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸
29		2-(((R)-3-((4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

30		2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
31		2-(((R)-3-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
32		2-(((R)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
33		2-(((R)-3-((3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苄基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
34		2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
35		2-(((R)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
36		(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)(甲基)胺基)哌啉-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
37		2-(((R)-3-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苄基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
38		2-((3-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
39		(S)-2-((4-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啉-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

40		(S)-2-((4-((6-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
41		2-(((R)-3-((6-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
42		(S)-2-((3-((4-((4-氟基-2-吡啶基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡唑-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
43		2-(((R)-3-((4-((4-氟基-2-吡啶基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸
44		2-(((R)-3-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

## 【0223】 試驗例

## 【0224】 1. 試驗例1.cAMP檢定(assay)

【0225】 cAMP檢定試驗係基於cAMP檢定套組製造公司(CISBIO)提供之協議而藉由最佳化之試驗方法來執行。將GLP-1受體CHO-K1細胞以 $6 \times 10^3$ 單元/孔/5 uL分注至cAMP測定用96-孔板(低容量(low volume), 白色(white))。一個板上之所有單元分別以0、1、10、100、1000、10000 pM注入腸促胰島素類似物-45 uL。並且，其他板上之所有單元分別以0、1、10、100、1000、10000 nM之濃度注入實施例1、2、5、8、12、13、15、16、19、20、23、29、32、37、39及43之化合物5 uL。將所有細胞於常溫下培養7分鐘。以1:4之比率稀釋cAMP共軛物與溶離緩衝液來準備cAMP-d<sub>2</sub>共軛試劑。並且，以1:4之比率稀釋cAMP穴狀化合物共軛物與溶離緩衝液來準備抗cAMP穴狀化合物共軛試劑。向所有孔注入5 uL之cAMP-d<sub>2</sub>共軛試劑。繼而，向所有孔注入5 uL之cAMP穴狀化合物共軛試

劑。於常溫下培養1小時後，利用FlexStaton 3(分子器件(Molecular Devices))設備，測定665 nm下之HTRF(Homogeneous Time Resolved Fluorescence，均相時間分辨螢光)訊號與620 nm下之HTRF訊號。根據於665 nm及620 nm下對腸促胰島素類似物-4進行測定所得之值、與於665 nm及620 nm下對實施例化合物進行測定所得之值來算出665/620比率。藉由將對腸促胰島素類似物-4之665/620比率換算成100%而算出實施例化合物之cAMP刺激比率，即E<sub>max</sub>值。將其結果示於下述表5。於表中，++係指EC<sub>50</sub>值未達100 nM，+係指EC<sub>50</sub>值為100 nM以上200 nM以下。

【0226】 表6

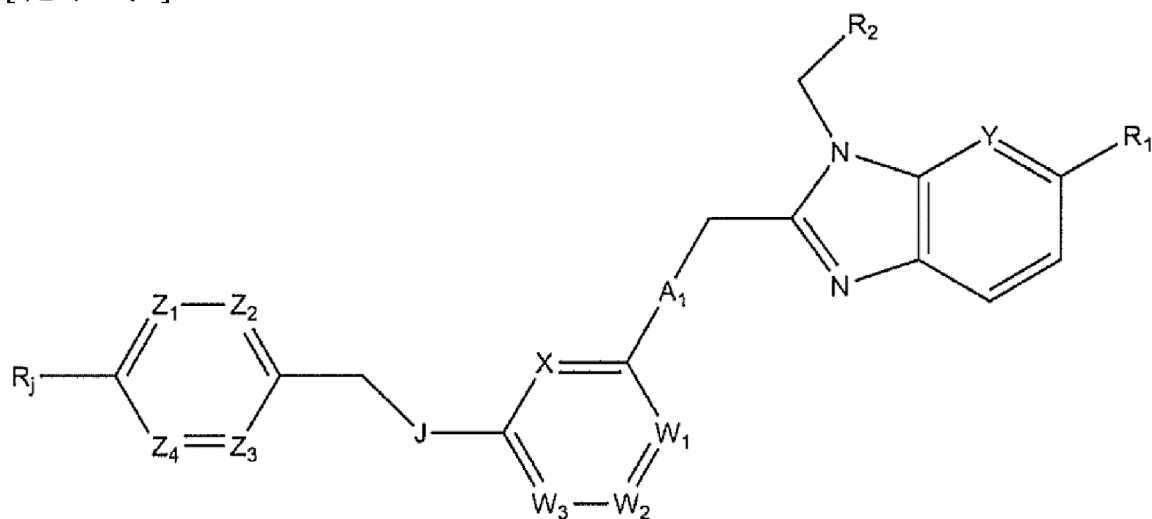
實施例編號	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> (%)
1	++	96.26
2	+	101.6
5	+	106.73
8	++	99.59
12	++	102.62
13	++	94.48
15	++	99.63
16	++	94.96
19	+	97.05
20	++	96.3
23	+	99.8
29	++	99.22
32	++	96.94
37	++	126.93
39	+	96.61
43	++	110.44

## 【發明申請專利範圍】

## 【請求項1】

一種下述化學式1所表示之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽：

[化學式1]



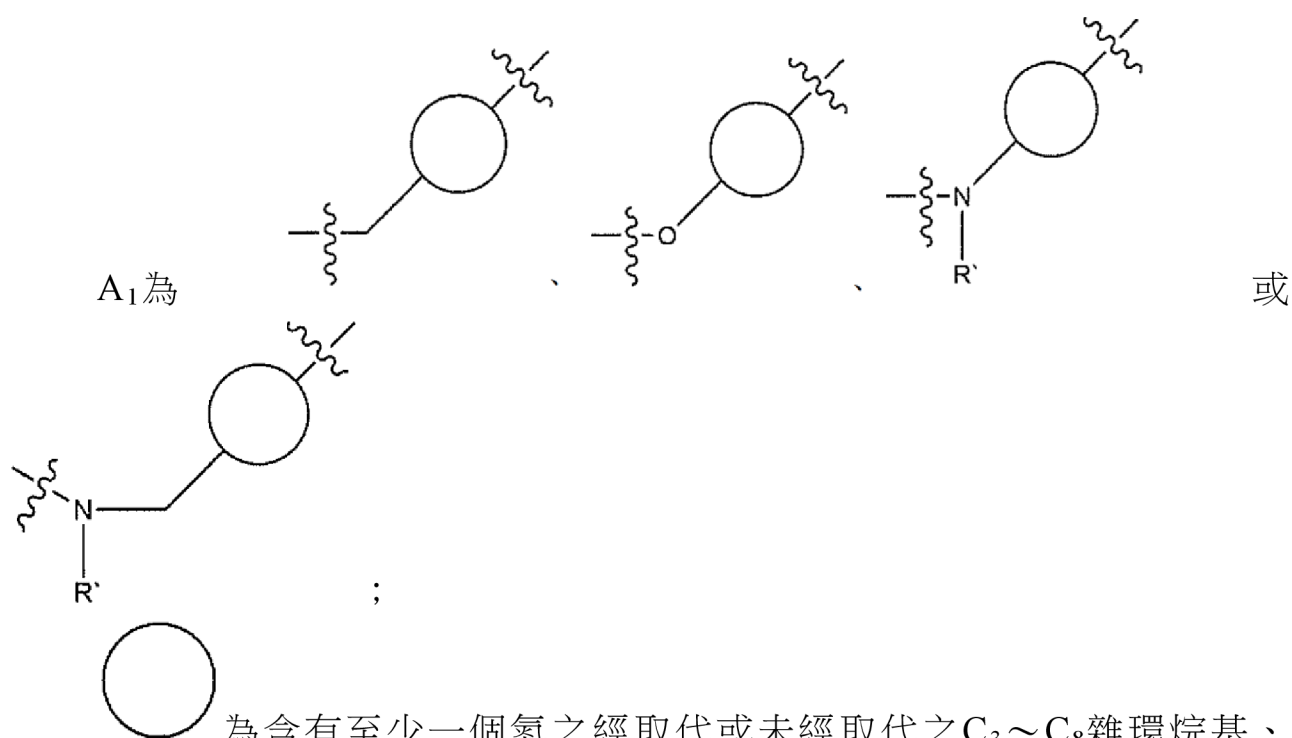
於上述化學式1中，

$R_1$  為  $-C(=O)R_a$  ；

$R_a$  為  $-OH$  或  $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 烷基})$  ；

$Y$  為  $-CH-$  或  $-N-$  ；

$R_2$  為選自由經取代或未經取代之  $C_6 \sim C_{12}$  芳基、經取代或未經取代之  $C_5 \sim C_{12}$  雜芳基、經取代或未經取代之  $C_3 \sim C_8$  雜環烷基及經取代或未經取代之  $C_3 \sim C_8$  環烷基所組成之群中之任一者(其中，經取代之芳基、雜芳基、雜環烷基及環烷基係由至少一個以上之  $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ 烷基})$ 、鹵素、或  $-CN$  取代)；



R'為氫、或-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)；

X為-CR<sub>b</sub>-或-N-；

R<sub>b</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者；

W<sub>1</sub>為-CR<sub>c</sub>-或-N-，R<sub>c</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者；

W<sub>2</sub>為-CR<sub>d</sub>-或-N-，R<sub>d</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者；

W<sub>3</sub>為-CR<sub>e</sub>-或-N-，R<sub>e</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者；

J為-O-或-NR"，

R"為氫或-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)；Z<sub>1</sub>為-CR<sub>f</sub>-或-N-，R<sub>f</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者；Z<sub>2</sub>為-CR<sub>g</sub>-或-N-，R<sub>g</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者；Z<sub>3</sub>為-CR<sub>h</sub>-或-N-，R<sub>h</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者；Z<sub>4</sub>為-CR<sub>i</sub>-或-N-，R<sub>i</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者；

R<sub>j</sub>為選自由-H、鹵素、-CN、-OH、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>鹵代烷基所組成之群中之任一者。

**【請求項2】**

如請求項1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其中於Z<sub>1</sub>至Z<sub>4</sub>中-N-為一個。

**【請求項3】**

如請求項1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其中Z<sub>1</sub>為-CR<sub>f</sub>-，Z<sub>2</sub>為-CR<sub>g</sub>-，Z<sub>3</sub>為-CR<sub>h</sub>-，Z<sub>4</sub>為-CR<sub>i</sub>-。

**【請求項4】**

如請求項1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其中R<sub>j</sub>為鹵素或-CN。

**【請求項5】**

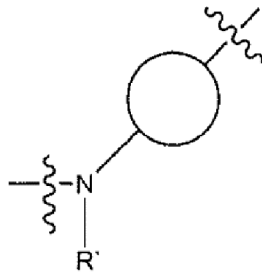
如請求項4之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其中R<sub>g</sub>為選自由-H、鹵素及-CN所組成之群中之任一者。

## 【請求項6】

如請求項1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其中J為-O-。

## 【請求項7】

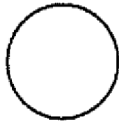
如請求項1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之



鹽，其中A<sub>1</sub>為

## 【請求項8】

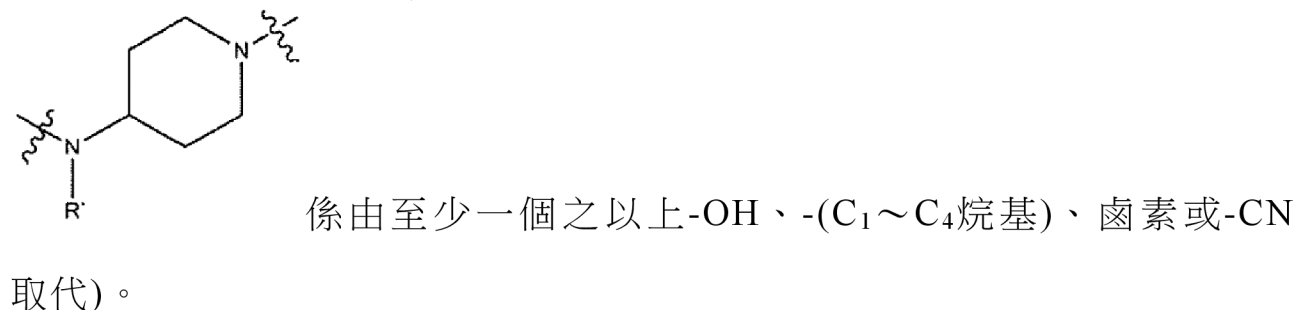
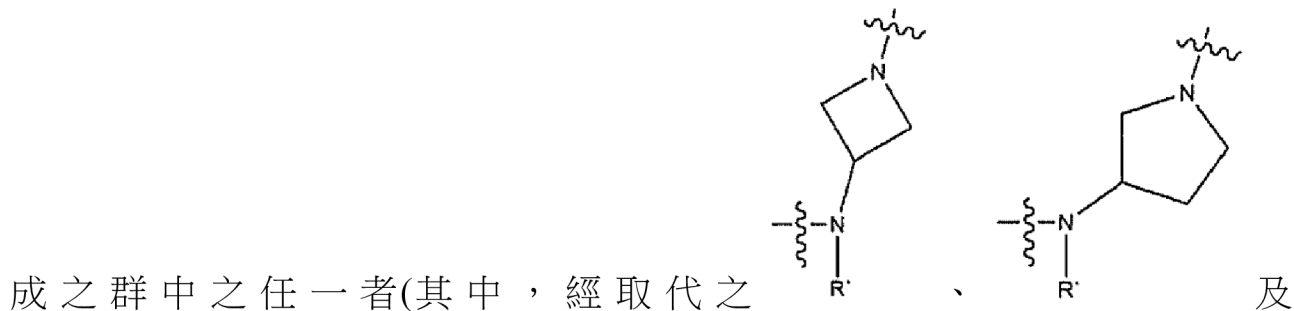
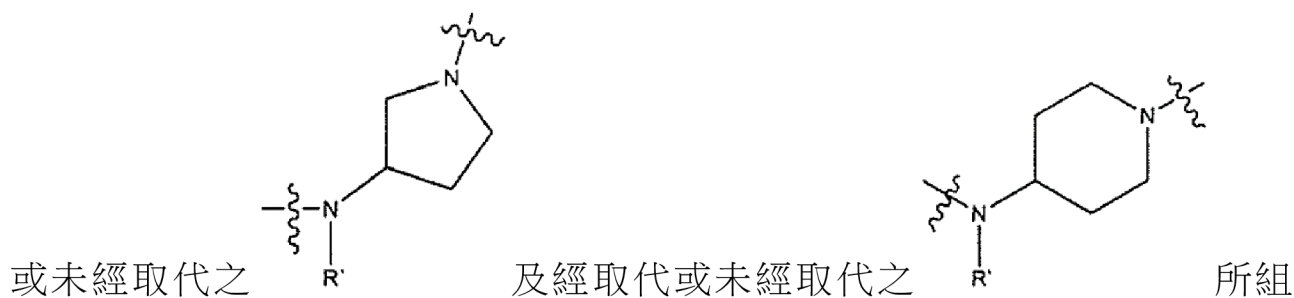
如請求項7之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之

鹽，其中  為含有至少一個氮之經取代或未經取代之C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>雜環烷基(其中，經取代之雜環烷基係由至少一個以上之-OH、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、鹵素或-CN取代)。

## 【請求項9】

如請求項7之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之

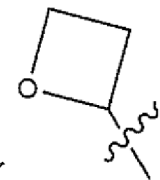

鹽，其中  為選自由經取代或未經取代之 、經取代



### 【請求項10】

如請求項1之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其中R<sub>2</sub>為經取代或未經取代之C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>雜環烷基、或經取代或未經取代之C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>環烷基(其中，經取代之雜環烷基及環烷基係由至少一個以上之-OH、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、鹵素或-CN取代)。

### 【請求項11】

如請求項10之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其中R<sub>2</sub>為經取代或未經取代之  (其中，經取代之  係由至少一個以上之-OH、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)、鹵素或-CN取代)。

### 【請求項12】

如請求項1之化學式1所表示之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽，其中上述化學式1所表示之化合物係選自由以下記載之化合物所組成之群中之任一者：

(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((4-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-3-氧雜環丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

(S)-2-((3-(((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)甲基)吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

(S)-2-((4-((4-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((2-(((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((S)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((4-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡咯啶-

1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((2-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((3-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((4-氟-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((4-氟-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-3-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((4-氟-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((3-((4-氟-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-羧酸；

2-(((R)-3-((4-((4-氟-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氟-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((2-((4-氟-2-氟苄基)氧基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)吡咯啉-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡嗪-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-((3-((6-((4-氯-2-氟苄基)胺基)吡啶-2-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((4-((6-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((6-((5-氰吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

(S)-2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；

2-(((R)-3-((4-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸；及

2-(((R)-3-((6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

**【請求項13】**

一種藥劑學組合物，其包含如請求項1至12中任一項之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽。

**【請求項14】**

一種藥劑學組合物，其包含：如請求項1至12中任一項之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽；及藥劑學上容許之載體。

**【請求項15】**

一種如請求項1至12中任一項之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽之用途，其係用於治療及/或預防代謝性疾病。

**【請求項16】**

一種代謝性疾病之預防或治療方法，其包含向對象投予如請求項1至12中任一項之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽之步驟。

**【請求項17】**

一種如請求項1至12中任一項之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽之用途，其係用於預防或治療代謝性疾病。

**【請求項18】**

一種如請求項1至12中任一項之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽之用途，其係用於製造用以預防或治療代謝性疾病之藥劑。

**【請求項19】**

一種代謝性疾病預防或治療用藥劑學組合物，其包含如請求項1至12中任一項之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽。

**【請求項20】**

一種GLP-1R促效劑，其包含如請求項1至12中任一項之化合物、其光學異構體、或其等之藥劑學上可容許之鹽。