



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I839416 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：108142555 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01) C07D405/04 (2006.01)
A61K31/4427(2006.01) A61K31/497 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/11/22 世界智慧財產權組織 PCT/CN2018/117047

(71)申請人：大陸商上海齊魯銳格醫藥研發有限公司 (中國大陸) QILU REGOR THERAPEUTICS INC. (CN)
中國大陸

(72)發明人：鍾 文革 ZHONG, WENGE (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：
TW 202015679A WO 2018/109607A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：31 項 圖式數：3 共 186 頁

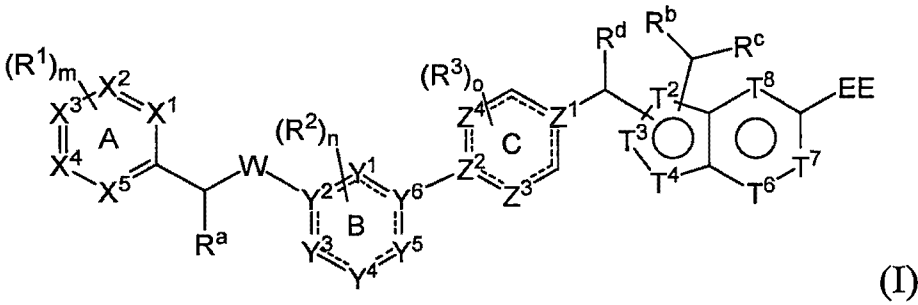
(54)名稱
G L P - 1 R 促效劑及其用途

(57)摘要

本文所述之發明係提供式(I)化合物及其醫藥組成物，供使用於(例如)治療第 2 型糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪變性肝炎及心血管疾病。

The invention described herein provides compounds of Formula (I) and pharmaceutical compositions thereof, for use in, e.g. treating type 2 diabetes mellitus, pre-diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, and cardiovascular disease.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 GLP-1R促效劑及其用途

【英文發明名稱】 GLP-1R AGONISTS AND USES THEREOF

【中文】

本文所述之發明係提供式(I)化合物及其醫藥組成物，供使用於(例如)治療第2型糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪變性肝炎及心血管疾病。

【英文】

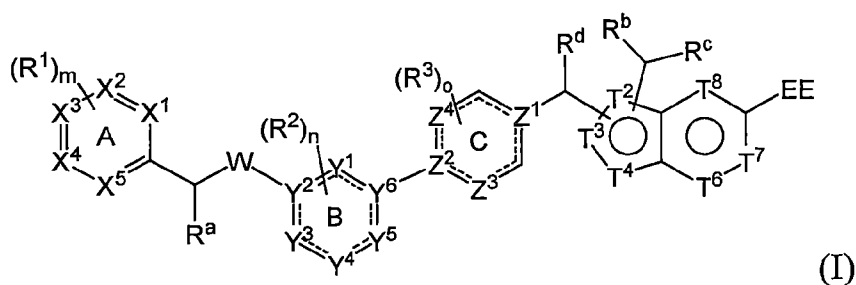
The invention described herein provides compounds of Formula (I) and pharmaceutical compositions thereof, for use in, e.g. treating type 2 diabetes mellitus, pre-diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, and cardiovascular disease.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 GLP-1R 促效劑及其用途

【英文發明名稱】 GLP-1R AGONISTS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明有關對於心臟代謝及相關疾病之容易投藥的預防及/或治療之GLP-1R促效劑及其用途。

【先前技術】

【0002】 糖尿病因其越來越普遍及相關的健康風險而為重要的公共衛生問題。此疾病的特徵為胰島素生產、胰島素作用或該二者的缺陷所引起之高血糖含量。已辨識出兩種主要的糖尿病型式，第 1 型及第 2 型。第 1 型糖尿病(T1D)是在身體免疫系統破壞胰臟 β 細胞時發展，該細胞為體內製造調節血糖之胰島素的唯一細胞。為了存活，患有第 1 型糖尿病的人必須具有以注射或泵投予之胰島素。第 2 型糖尿病(通常稱為 T2DM)經常始於胰島素抗性或當胰島素生產不足以維持可接受之葡萄糖含量時。

【0003】 目前已有各種藥理學方法用來治療高血糖症及伴隨發生的 T2DM(Hampp 等人，*Use of Antidiabetic Drugs in the U.S., 2003-2012, Diabetes Care* 37:1367-1374, 2014)。這些方法可分成六個主要類別，各類別係通過不同的主要機制作用。

【0004】 胰島素分泌素，包含磺醯脲(例如，格列吡嗪(glipizide)、格列美吡拉(glimepiride)、格列本脲(glyburide))、美格替耐(meglitinide)(例如，那格列奈

(nateglidine)、雷帕格列奈(repaglinide))、二肽基肽酶 IV (DPP-IV)抑制劑(例如，西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、杜特列汀(dutogliptin)、林那列汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin))及類升糖素肽-1 受體(GLP-1R)促效劑(例如，利拉魯肽(liraglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、艾塞那肽(exenatide)、利塞那肽(lixisenatide)、杜拉魯肽(dulaglutide)、希馬魯肽(semaglutide))，其係藉由在胰臟 β 細胞上作用而提高胰島素分泌。磺醯脲及美格替耐的功效及耐受性有限，引起增重且常誘發低血糖症。DPP-IV 抑制劑的功效有限。市場上銷售的 GLP-1R 促效劑為經皮下注射投予之肽。利拉魯肽另外經批准用於治療肥胖症。

【0005】 雙胍(例如，甲福明(metformin))被認為主要藉由降低肝臟葡萄糖生產而起作用。雙胍常引起胃腸不適及乳酸中毒，進一步限制了其用途。

【0006】 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖(acarbose))會降低腸道葡萄糖吸收。這些試劑常引起胃腸不適。

【0007】 噻唑啉二酮(Thiazolidinedione)(例如，匹格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone))是在肝、肌肉及脂肪組織之特定受體(過氧化物酶體增生物活化受體 γ)上起作用。其係調節脂質代謝且隨後提高這些組織對胰島素作用的反應。常使用這些藥物可能導致增重且可能誘發水腫及貧血。

【0008】 胰島素係單獨或與上述試劑組合而用於更嚴重的病例，且常使用也可能導致增重且帶有低血糖症風險。

【0009】 鈉-葡萄糖連結之轉運蛋白共轉運蛋白 2 (SGLT2)抑制劑(例如，達格列淨(dapagliflozin)、恩格列淨(empagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、依格列淨(ertugliflozin))係抑制葡萄糖在腎臟中的再吸收且從而降低血液中的葡萄糖含

量。此新興藥物類別可能與酮酸中毒及尿道感染相關聯。

【0010】然而，除了 GLP-1R 促效劑及 SGLT2 抑制劑之外，該等藥物的功效有限且未解決最重要的問題： β 細胞功能衰退及相關的肥胖症。

【0011】肥胖症為慢性疾病，其在現代社會高度普遍且與許多醫學問題相關聯，包含高血壓、高膽固醇血症及冠狀心臟疾病。其進一步與 T2DM 及胰島素抗性高度相關，後者通常伴隨高胰島素血症或高血糖症或二者。另外，T2DM 係與冠狀動脈疾病的風險增加 2 至 4 倍相關聯。目前以減重手術為高效率消除肥胖症的唯一治療，但是此治療的費用昂貴且有風險。藥物介入通常不太有效且與副作用相關聯。

【0012】因此需要具有較少副作用且方便投藥之更有效的藥物介入。

【0013】儘管 T2DM 最常與高血糖症及胰島素抗性相關聯，但是與 T2DM 相關聯的其他疾病包含肝臟胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、肥胖症、異常血脂症、高血壓、高胰島素血症及非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【0014】NAFLD 為代謝性症候群之肝臟表現，且為涵蓋脂肪變性、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、纖維變性、硬化及最終肝細胞癌之肝症狀範圍。NAFLD 及 NASH 被認為是主要的脂肪肝疾病，因為其導致最大比例之個體具有升高的肝脂質。NAFLD/NASH 的嚴重性係基於脂質的存在、發炎性細胞浸潤、肝細胞氣球樣變及纖維化程度。儘管並非患有脂肪變性的所有個體皆進展成 NASH，但是大部分確實如此。

【0015】GLP-1 為腸內 L 細胞於反應食物攝取時所分泌之 30 個胺基酸長度的腸促胰液激素。已顯示 GLP-1 係以生理及葡萄糖依存性方式刺激胰島素分

泌、降低升糖素分泌、抑制胃排空、降低食慾及刺激 β 細胞增生。在非臨床試驗中，GLP-1 係藉由刺激對葡萄糖依存性胰島素分泌重要的基因轉錄及藉由促進 β 細胞新生而促進持續的 β 細胞能力(Meier 等人，*Biodrugs*. 17(2): 93-102, 2013)。

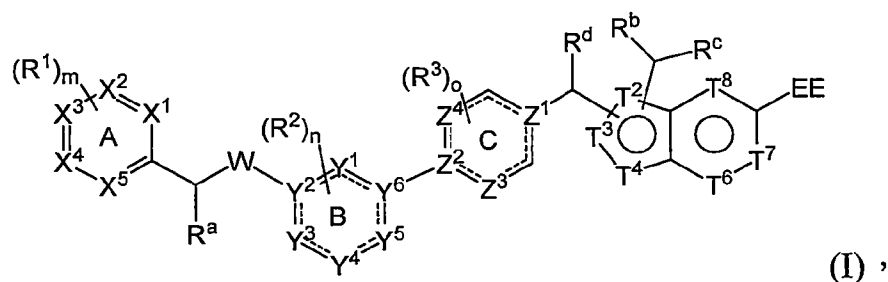
【0016】 在健康的個體中，GLP-1 係藉由刺激胰臟的葡萄糖依存性胰島素分泌，導致末稍的葡萄糖吸收增加而扮演調節餐後血糖含量的重要角色。GLP-1 亦抑制升糖素分泌，造成肝臟葡萄糖排出量降低。另外，GLP-1 延遲胃排空及減慢小腸運動而延遲食物吸收。在患有 T2DM 的人中，餐後 GLP-1 不會正常上升或上升量減少(Vilsboll 等人，*Diabetes*. 50:609-613, 2001)。

【0017】 Hoist (*Physiol. Rev.* 87:1409, 2007)及 Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 8:728, 2012)係描述 GLP-1 受體促效劑(諸如，GLP-1、利拉魯肽及愛生丁(exendin)-4)有 3 種主要的藥理學活性以藉由降低空腹及餐後葡萄糖(FPG 及 PPG)來改善患有 T2DM 的患者之血糖控制：(i)葡萄糖依賴性胰島素分泌增加(經改善之第一及第二期)，(ii)在高血糖狀況下的升糖素抑制活性，(iii)延遲胃排空速率，導致膳食衍生之葡萄糖的吸收延緩。

【0018】 仍需要有對於心臟代謝及相關疾病之容易投藥的預防及/或治療。

【發明內容】

【0019】 於第一具體例中，本發明提供一種由結構式(I)表示的化合物：



或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物，其中：

-----表示單鍵或雙鍵；

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 各自獨立地選自 N 及 CH；其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 中不超過三個為 N，且其中環 A 不在 3 個連續位置含有 3 個氮環原子；

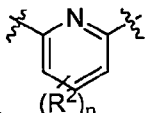
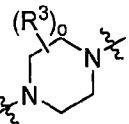
W 係選自 O、S、 CR^5R^6 及 $NR^{5'}$ ；

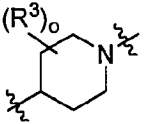
Y^1 、 Y^3 、 Y^4 及 Y^5 各自獨立地選自 N、NH、CH 及 CH_2 ；

Y^2 及 Y^6 各自獨立地選自 N、C 或 CH；

其中在環 B 中有不超過 3 個氮環原子，且其中環 B 不在 3 個連續位置含有 3 個氮環原子；

Z^1 及 Z^2 各自獨立地選自 N、C 及 CH；其中 Z^1 及 Z^2 中之至少一者為 N； Z^3 及 Z^4 各自獨立地選自一鍵、CH、 CH_2 、CH=CH、 CH_2CH_2 、 CH_2CH 及 $CHCH_2$ ；其中環 C 含有不超過二個雙鍵；

前提為當環 B 為 ，則(1) W 不是 O，及/或(2)環 C 不是 ，

及/或(3)環 C 不是 ，其中 Z^1 為 N，及/或(4)環 A 不是苯基；

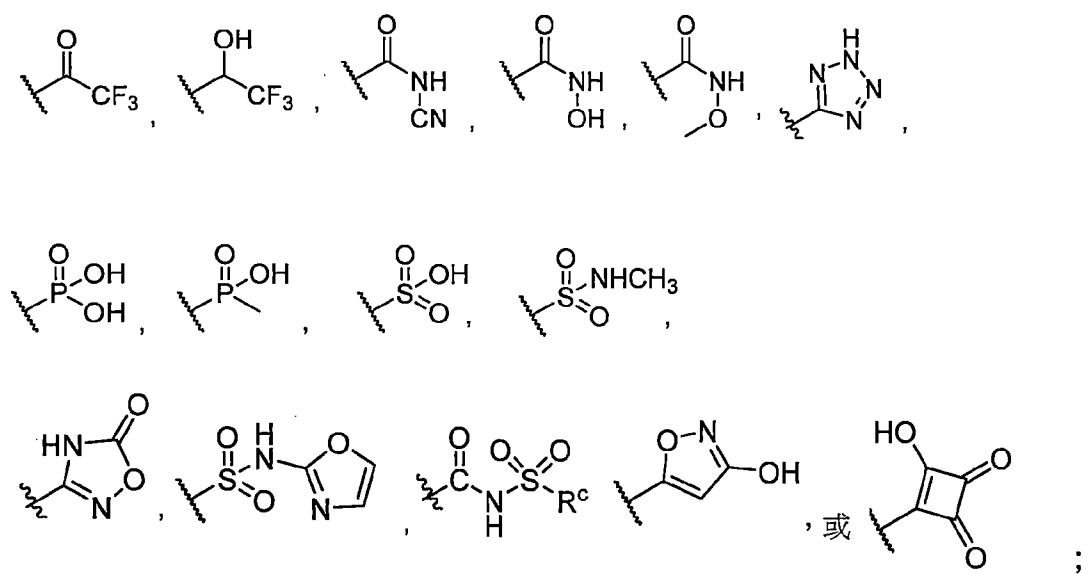
其中：

T^2 、 T^3 及 T^4 各自獨立地選自 N、 NR^4 、O、S、C 及 CR^4 ；

T^6 、 T^7 及 T^8 各自獨立地選自 N 及 CR^4 ；

其中 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^6 、 T^7 及 T^8 中不超過 4 個係選自 N、O 及 S；

EE 為-COOH 或羧基替代物，該羧基替代物視情況為：



R^a係選自氫、氖、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、NR^{5'}R^{6'}、6至10員芳基、5至8員雜芳基、3至8員飽和或部分飽和的環烷基及3至8員飽和或部分飽和的雜環基，其中由R^a表示的C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、及C₃-C₆飽和或部分飽和的環烷基之基團取代；及其中由R^a表示的或在基團中由R^a表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、C₁-C₃烷基(視情況經一個至三個選自F、OH及OCH₃之基團取代)、及C₁-C₃烷氧基(視情況經一個至三個選自F、OH及OCH₃之基團取代)、及NR^{5'}R^{6'}之基團取代；

R^b係選自氫、氖、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、NR^{5'}R^{6'}、6至10員芳基、5至8員雜芳基、3至8員飽和或部分飽和的環烷基及3至8員飽和或部分飽和的雜環基，其中由R^b表示的C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、及C₃-C₆飽和或部分飽和的環烷基之基團取代；及其中由R^b表示的或在基團中由R^b表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、

CN、OH、 C_1-C_3 烷基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH_3 之基團取代)、及 C_1-C_3 烷氧基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH_3 之基團取代)、及 $NR^{5'}R^{6'}$ 之基團取代；

R^c 係選自氫、氖、鹵素、-CN、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $NR^{5'}R^{6'}$ 、6 至 10 員芳基、5 至 8 員雜芳基、3 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基及 3 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其中由 R^c 表示的 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、及 C_3-C_6 飽和或部分飽和的環烷基之基團取代；及其中由 R^c 表示的或在基團中由 R^c 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN 及 $NR^{5'}R^{6'}$ 之基團取代；

R^d 係選自氫、氖、鹵素、-CN、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $NR^{5'}R^{6'}$ 、6 至 10 員芳基、5 至 8 員雜芳基、3 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基及 3 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其中由 R^d 表示的 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN 及飽和或部分飽和的 C_3-C_6 環烷基之基團取代；及其中由 R^d 表示的或在基團中由 R^d 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN 及 $NR^{5'}R^{6'}$ 之基團取代；

各 R^1 係獨立地選自鹵素、-CN、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 $NR^{5'}R^{6'}$ 、6 至 10 員芳基、5 至 8 員雜芳基、3 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基及 3 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其中由 R^1 表示的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 炔基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及飽和或部分飽和的 C_3-C_6 環烷基(視情況經

一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃之基團取代)之基團取代；及其中由 R¹ 表示的或在基團中由 R¹ 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、C₁-C₃ 烷基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃ 之基團取代)、及 C₁-C₃ 烷氧基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃ 之基團取代)、及 NR^{5'}R^{6'}之基團取代；

各 R² 係獨立地選自鹵素、-CN、OH、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、NR^{5'}R^{6'}、6 至 10 員芳基、5 至 8 員雜芳基、3 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基及 3 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其中由 R² 表示的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、及飽和或部分飽和的 C₃-C₆ 環烷基(視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃ 之基團取代)之基團取代；及其中由 R² 表示的或在基團中由 R² 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、C₁-C₃ 烷基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃ 之基團取代)、及 C₁-C₃ 烷氧基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃ 之基團取代)、及 NR^{5'}R^{6'}之基團取代；

各 R³ 係獨立地選自鹵素、-CN、OH、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、NR^{5'}R^{6'}、6 至 10 員芳基、5 至 8 員雜芳基、3 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基及 3 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其中由 R³ 表示的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、及飽和或部分飽和的 C₃-C₆ 環烷基(視情況經一或多個選自鹵

素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃之基團取代)之基團取代；及其中由 R³ 表示的或在基團中由 R³ 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、C₁-C₃ 烷基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃ 之基團取代)、及 C₁-C₃ 烷氧基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃ 之基團取代)、及 NR^{5'}R^{6'}之基團取代；

各 R⁴ 為 H、氫、鹵素、-CN、OH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 NR^{5'}R^{6'}，其中由 R⁴ 表示的 C₁-C₆ 烷基及 C₁-C₆ 烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、及飽和或部分飽和的 C₃-C₆ 環烷基(視情況經一個或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃ 之基團取代)之基團取代；

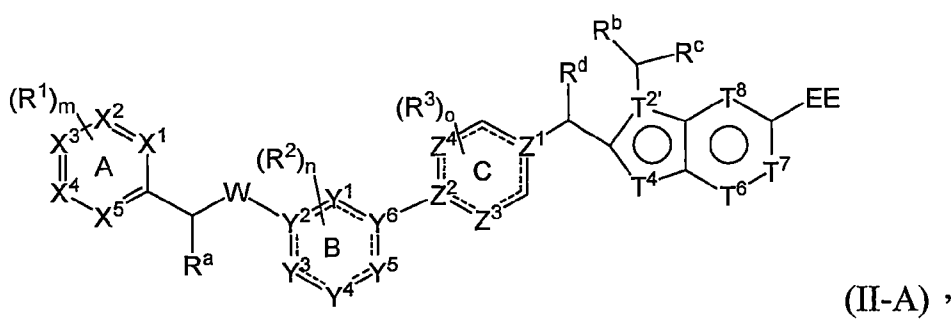
R⁵ 及 R⁶ 各自獨立地選自氫、氫、鹵素、CN、OH、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、NR^{5'}R^{6'}、6 至 10 員芳基、5 至 8 員雜芳基、3 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基及 3 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其中由 R⁵ 或 R⁶ 表示的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、及飽和或部分飽和的 C₃-C₆ 環烷基(視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃ 之基團取代)之基團取代；及其中由 R⁵ 或 R⁶ 表示的或在基團中由 R⁵ 或 R⁶ 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、C₁-C₃ 烷基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃ 之基團取代)、及 C₁-C₃ 烷氧基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃ 之基團取代)、及 NR^{5'}R^{6'}之基團取代；

R^{5'} 及 R^{6'} 各自獨立地選自氫、氫及 C₁-C₆ 烷基；

其中視情況，二個 R^1 ；二個 R^2 ；二個 R^3 ；二個 R^4 ； R^1 及 R^2 ； R^2 及 R^3 ； R^a 及 R^1 ； R^a 及 R^2 ； R^1 和 R^5 及 $R^{5'}$ 中之任一者(在由 W 表示的基團中)，或 R^6 ； R^a 和 R^5 及 $R^{5'}$ 中之任一者(在由 W 表示的基團中)，或 R^6 ； R^2 和 R^5 及 $R^{5'}$ 中之任一者(在由 W 表示的基團中)，或 R^6 ； R^5 及 R^6 ；選自 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 的兩個基團中之任一者；或 R^4 和 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 中之任一者；與它們個別的插入原子或雜原子一起形成苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基、或 4 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其各自視情況經一或多個選自鹵素、-CN、-OH、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、- NH_2 、- NHC_1 - C_6 烷基、- $N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、側氧基、及飽和或部分飽和的 C_3 - C_6 環烷基之基團取代，其中 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及飽和或部分飽和的 C_3 - C_6 環烷基之基團取代，其中環烷基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 之基團取代；

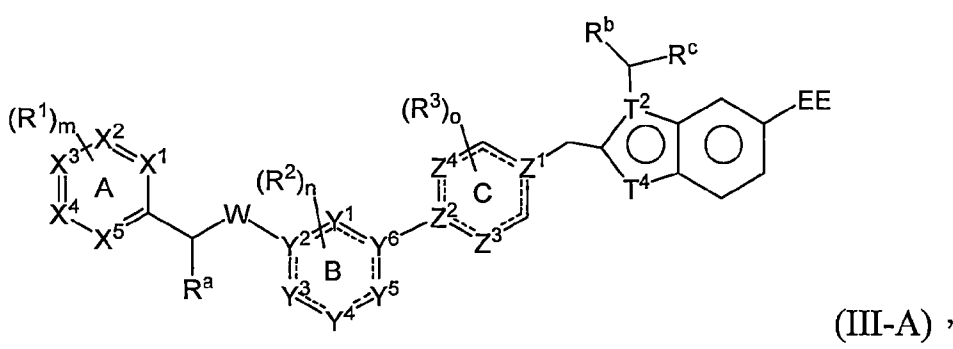
- m 為選自 0、1、2、3 及 4 的整數，
- n 為選自 0、1、2、3、4 及 5 的整數，且
- o 為選自 0、1、2、3、4 及 5 的整數。

【0020】 於第二具體例中，本發明提供一種如第一具體例所述之化合物，其中該化合物係由結構式(II-A)表示：



或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物，其中 R^d 為 H、F、 CH_3 或 CF_3 ，其中其餘變量係如第一具體例中所定義。

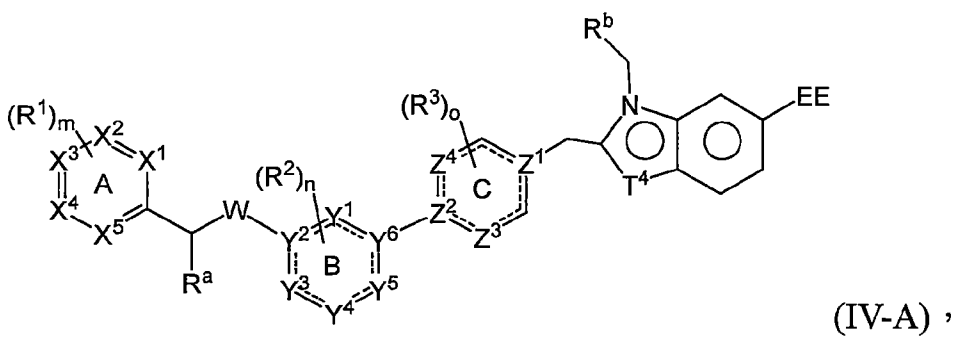
【0021】於第三具體例中，本發明提供一種如第一或第二具體例所述之化合物，其中該化合物係由結構式(III-A)表示：



或

其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物，其中 T^2 為 N，且 T^4 為 N 或 CR^4 ，其中 R^4 為 H、鹵素、OH、CN、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、或 C_1 - C_3 烷氧基；或 T^2 為 C，且 T^4 為 NR^4 ，其中 R^4 為 H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基，其中其餘變量係如第一或第二具體例中所定義。

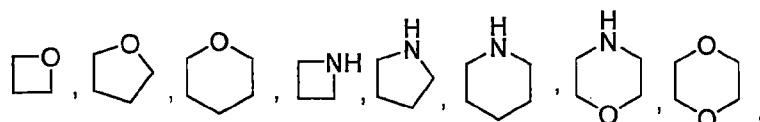
【0022】於第四具體例中，本發明提供一種如第一、第二或第三具體例中任一項所述之化合物，其中該化合物係由結構式(IV-A)表示：



或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物，其中 T^4 為 N 或 CH；及 R^a 為 H、 CH_3 或 CF_3 ；或 R^a 、 R^1 及 X^5 與它們個別的插入原子一起形成 5

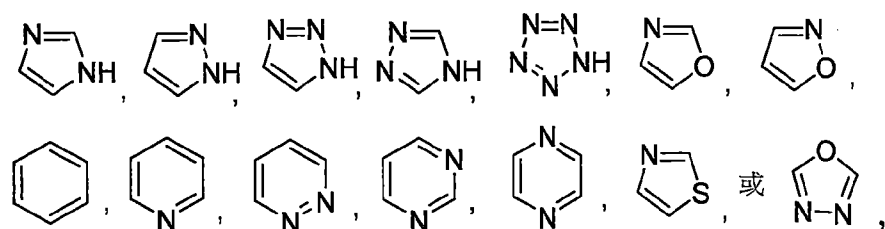
員至 7 員環烯基或 5 員至 7 員部分飽和的單雜環基，其中其餘變量係如第一、第二或第三具體例中所定義。

【0023】 於第五具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三或第四具體例中任一項所述之化合物，其中 R^b 為



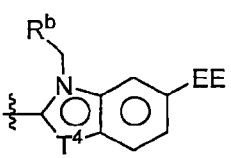
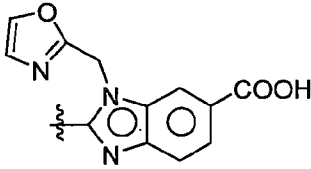
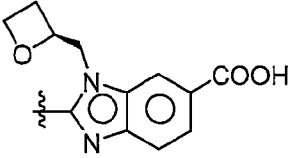
其中 R^b 係視情況經 1 或 2 個選自側氧基、CN、F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代，其中在由 R^b 表示的基團中之 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基係視情況經 1 或 2 個選自 F、OH 及 OCH_3 之基團取代，其中其餘變量係如第一、第二、第三或第四具體例中所定義。

【0024】 於第六具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三或第四具體例中任一項所述之化合物，其中 R^b 為

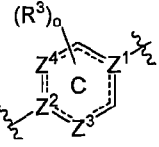


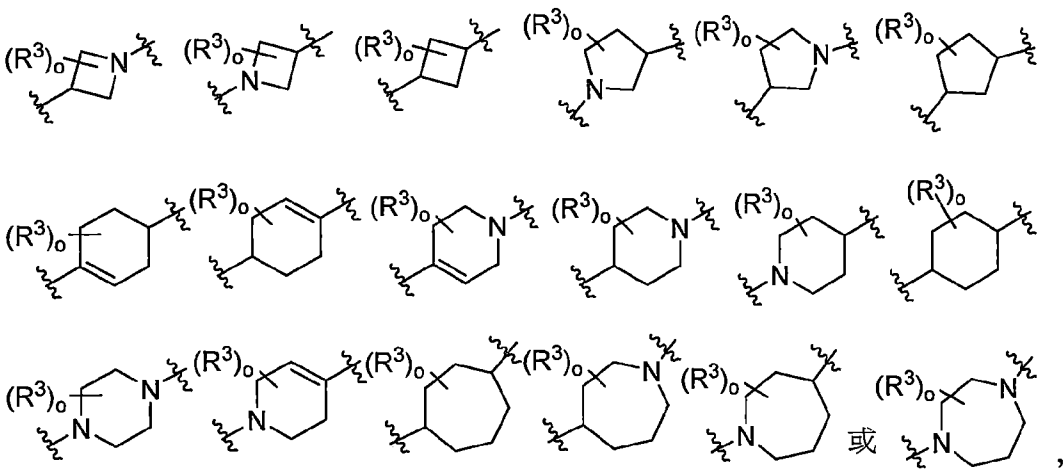
其中 R^b 係視情況經 1 或 2 個選自鹵素、OH、 NR^5R^6 、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代，其中在由 R^b 表示的基團中之 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基係視情況經 1 或 2 個選自 F、OH 及 OCH_3 之基團取代，其中其餘變量係如第一、第二、第三或第四具體例中所定義。

【0025】 於第七具體例中，本發明提供一種如第四具體例所述之化合物，

其中  為  或  , 其中其餘變量係如第一、第二、第三或第四具體例中所定義。

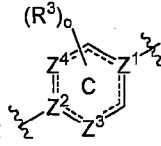
【0026】 於第八具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、

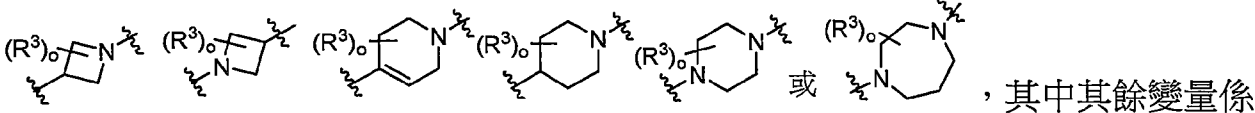
第五、第六或第七具體例中任一項所述之化合物，其中  為



【0027】 其中 R^3 為鹵素、CN、OH、側氧基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 $NR^{5'}R^{6'}$ ；及 o 為選自 0、1、2 及 3 的整數，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六或第七具體例中所定義。

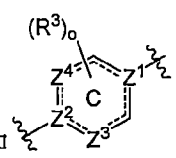
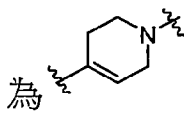
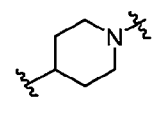
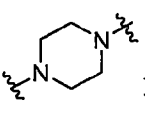
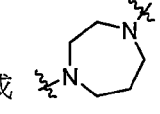
【0028】 於第九具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、

第五、第六、第七或第八具體例中任一項所述之化合物，其中  為

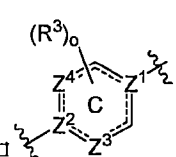
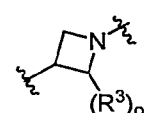
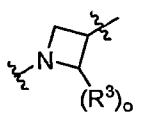
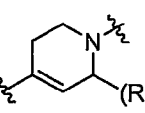
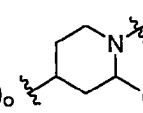
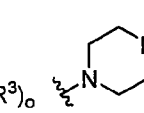
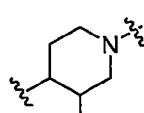
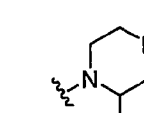
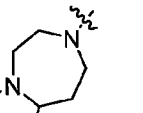
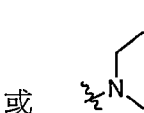


如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八具體例中所定義。

【0029】 於第十具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、

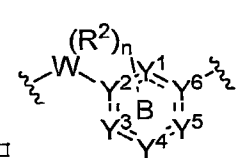
第五、第六、第七、第八或第九具體例中任一項所述之化合物，其中  為    或 ，其每一者係視情況經 1 或 2 個選自 鹵素、CN 及側氧基之基團取代；或二個 R³ 基團與環 C 一起形成橋聯(C₅-C₈)伸 雜環基(heterocyclene)或橋聯(C₅-C₈)伸環烷基(cycloalkylene)，其中其餘變量係如 第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九具體例中所定義。

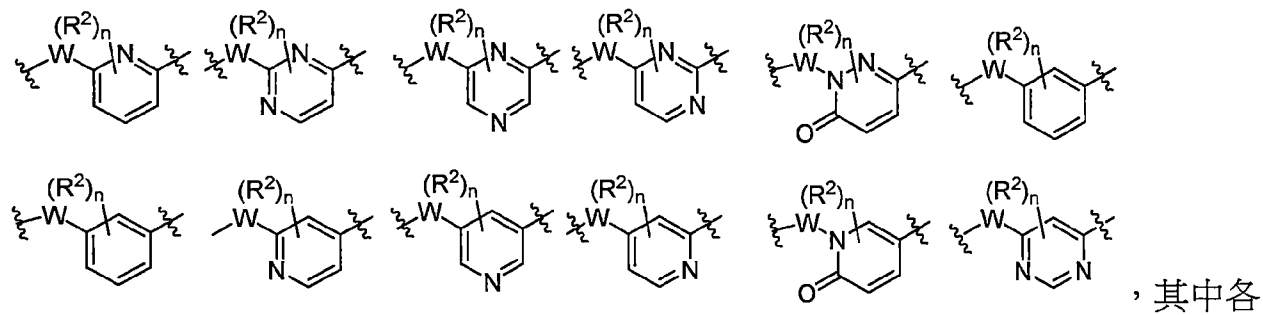
【0030】 於第十一具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、

第五、第六、第七、第八或第九具體例中任一項所述之化合物，其中  為         或 ，其中 R³ 為鹵素、

CN、側氧基、CH₃、CF₃、CH₂CH₃ 或 CH₂CF₃；及 o 為 0 或 1，其中其餘變量係 如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九具體例中所定義。

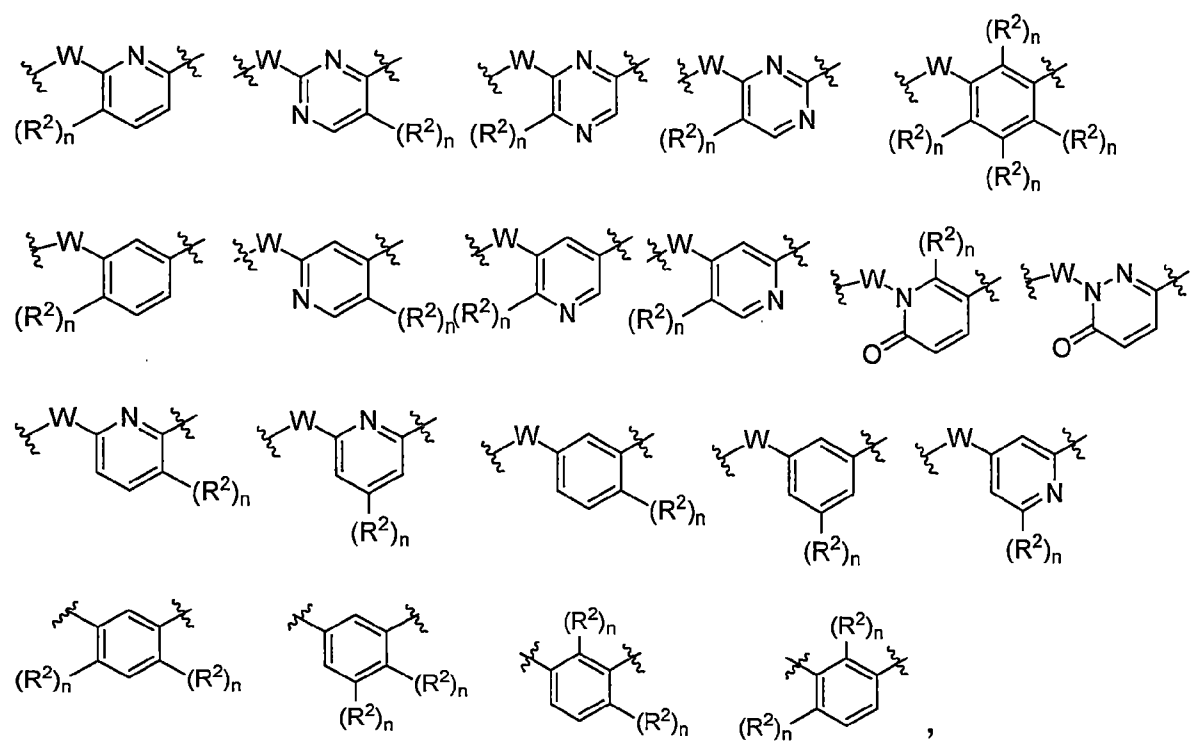
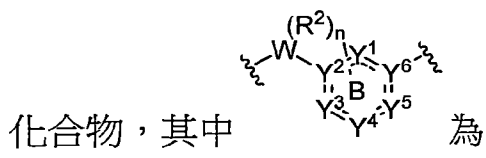
【0031】 於第十二具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、 第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一具體例中任一項所述之化合物，

其中  為：



R²係獨立地選自鹵素、-CN、OH、側氧基、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及 C₁-C₂烷氧基；及 n 為選自 0、1、2 及 3 的整數，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一具體例中所定義。

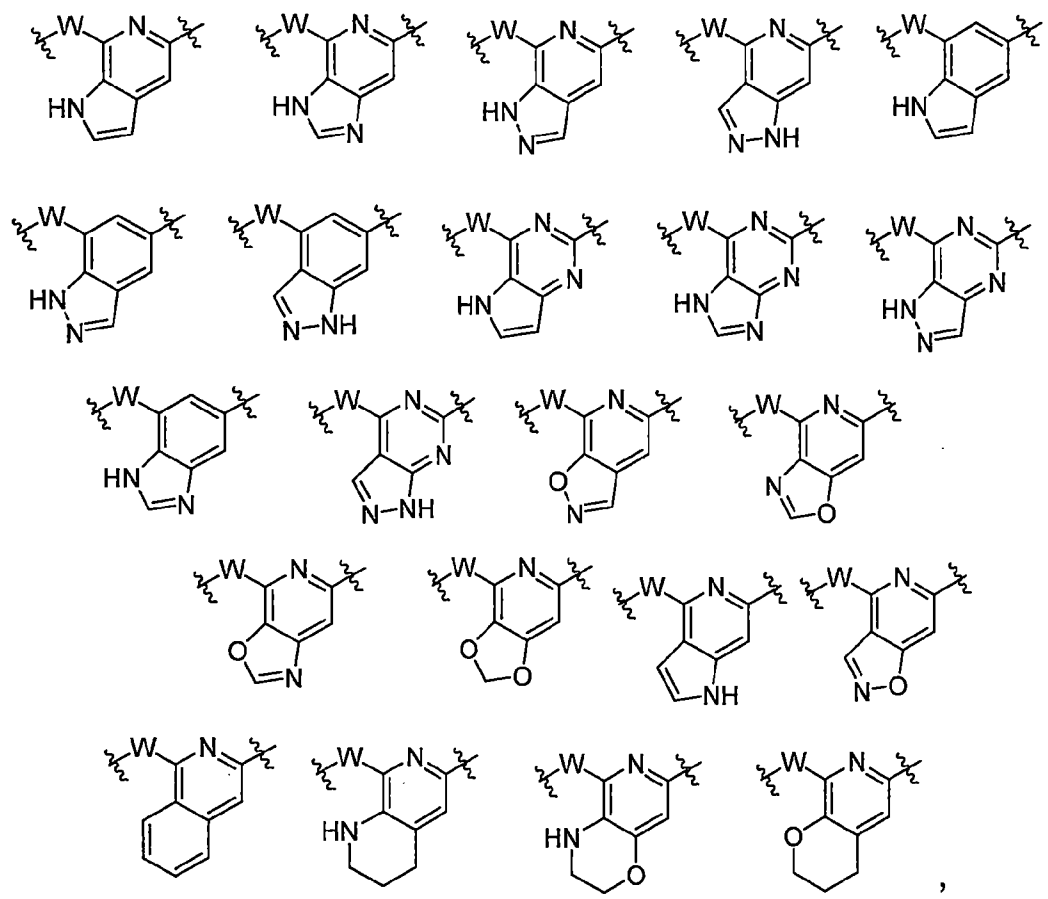
【0032】 於第十三具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體例中任一項所述之



其中 R²為鹵素、-CN、OH、側氧基、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基或 C₁-C₂烷氧基，n 為 0 或 1，且不超過二個 R²附接至環 C，其中其餘變量係如第一、第二、

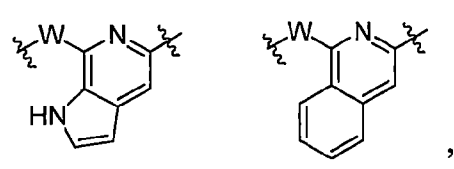
第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體例中所定義。

【0033】於第十四具體例中，本發明提供一種如第十二具體例所述之化合物，其中二個 R^2 基團與環 B 一起形成雙環結構：



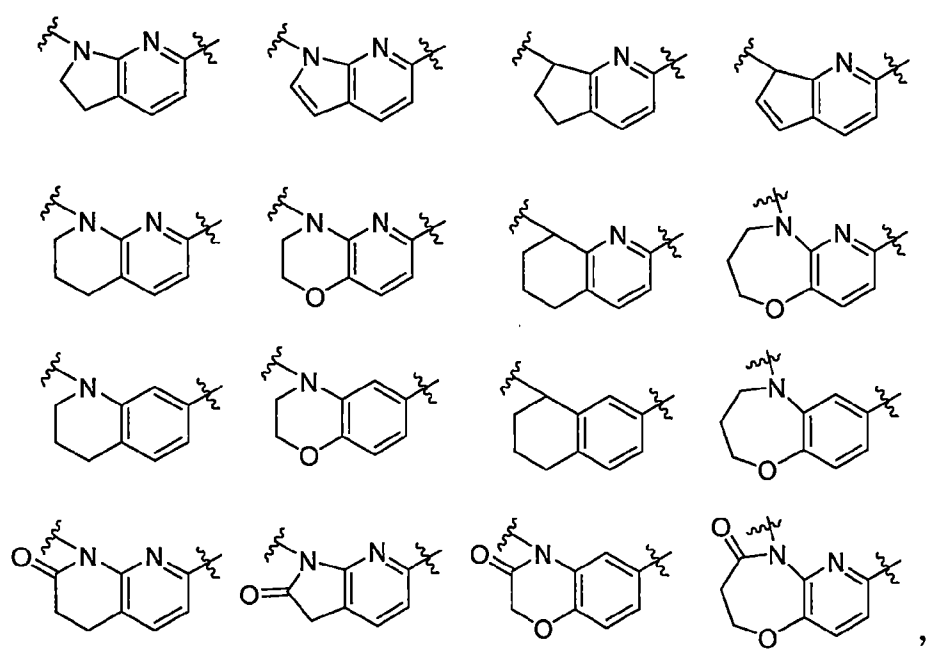
其每一者視情況經 1 或 2 個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 鹵烷基、C₁-C₂ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁-C₂ 烷基、及 -N(C₁-C₂ 烷基)₂ 之基團取代，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體例中所定義。

【0034】於第十五具體例中，本發明提供一種如第十四具體例所述之化合物，其中二個 R^2 基團與環 B 一起形成雙環結構：



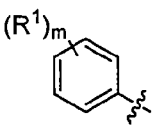
其每一者係視情況經鹵素取代，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體例中所定義。

【0035】 於第十六具體例中，本發明提供一種如第十二具體例所述之化合物，其中 W 與環 B 形成雙環結構：



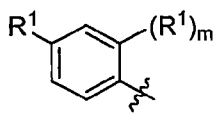
其每一者視情況經 1 或 2 個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、-NH₂、-NHC₁-C₂ 烷基、及-N(C₁-C₂ 烷基)₂之基團取代，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體例中所定義。

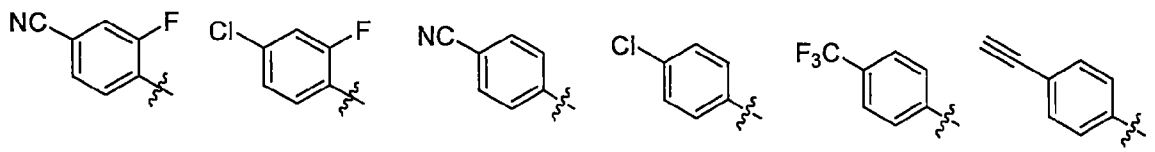
【0036】 於第十七具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第

十五或第十六具體例中任一項所述之化合物，其中環 A 為 ，各 R¹ 係獨立地選自鹵素、OH、CN、CF₃、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 鹵烷基、C₁-C₂ 烷氧基、-NH₂、

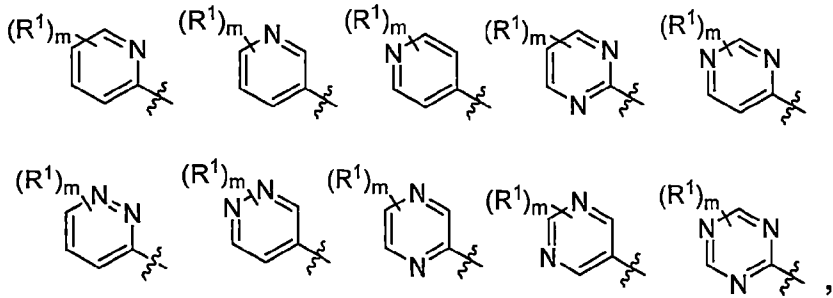
-NHC₁-C₂ 烷基、-N(C₁-C₂ 烷基)₂、及視情況經環丙烷取代的 C₂-C₄ 炔基；及 m 為選自 0、1、2 及 3 的整數，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六具體例中所定義。

【0037】於第十八具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六或第十七具體例中任一項所述之化合物，其中環 A 為

，且 m 為 0 或 1，且 R¹ 為鹵素、CN、CH₃、CF₃、OH、或視情況經環丙烷取代的 C₂-C₄ 炔基；環 A 較佳地為

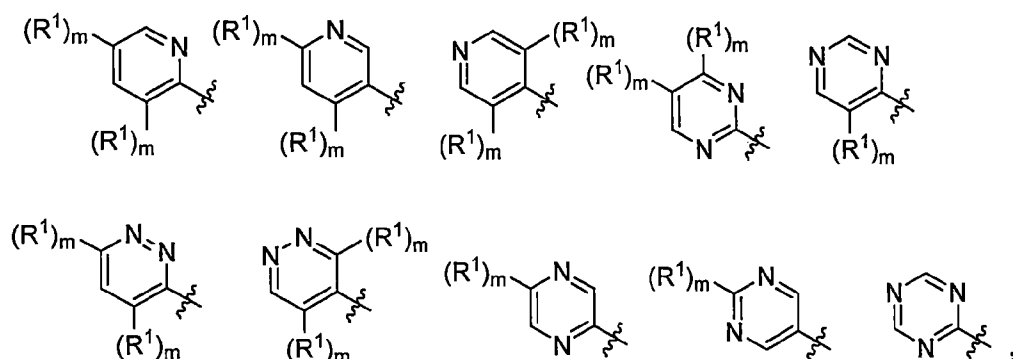
，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六或第十七具體例中所定義。

【0038】於第十九具體例中，本發明提供一種如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六具體例中任一項所述之化合物，其中環 A 為



【0039】 各 R^1 係獨立地選自鹵素、OH、CN、 CF_3 、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1$ - C_2 烷基、 $-N(C_1$ - C_2 烷基) $_2$ 、及視情況經環丙烷取代的 C_2 - C_4 炔基；及 m 為選自 0、1 及 2 的整數，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六具體例中所定義。

【0040】 於第二十具體例中，本發明提供一種如第十九具體例所述之化合物，其中環 A 為



【0041】 其每一者係視情況經鹵素、OH、CN、 $C\equiv CH$ 、 CH_3 或 CF_3 取代，而 m 為 0 或 1，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六或第十九具體例中所定義。

【0042】 於第二十一具體例中，本發明提供一種如第一至第十五及第十七至第二十中任一項所述之化合物，其中 W 為 O、NH 或 CH_2 ，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九或第二十具體例中所定義。

【0043】 於第二十二具體例中，本發明提供一種如第一至第二十具體例中

任一項所述之化合物，其中 R^1 係選自鹵素、CN、 CH_3 、 CF_3 及 $C\equiv CH$ ，其中其餘變量係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十或第二十一具體例中所定義。

【0044】於第二十三具體例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包括如第一至第二十二具體例中任一項所述之化合物，以及醫藥上可接受的賦形劑。

【0045】於另一態樣中，本發明提供一種治療心臟代謝及相關疾病之方法，其包括對需要這類治療之個體投予治療有效量之如第一至第二十二具體例中任一項所述之化合物中之任一者，其中該疾病為 T1D、T2DM、糖尿病前期、特發性 T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、營養不良相關性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰島素抗性、肝臟胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、腎疾病、糖尿病視網膜病變、脂肪細胞功能障礙、內臟脂肪細胞囤積、睡眠窒息症、肥胖症、飲食異常、使用其他試劑的增重、過度嗜糖、異常血脂症、高胰島素血症、NAFLD、NASH、纖維變性、硬化、肝細胞癌、心血管疾病、動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、周邊血管疾病、高血壓、內皮功能障礙、血管順應性不良、鬱血性心臟衰竭、心肌梗塞、中風、出血性中風、缺血性中風、創傷性腦損傷、肺性高血壓、血管成形術後再狹窄、間歇性跛行、餐後血脂症、代謝性酸中毒、酮病、關節炎、骨質疏鬆症、帕金森(Parkinson)氏症、左心室肥厚、周邊動脈疾病、黃斑部病變、白內障、腎小球硬化、慢性腎衰竭、代謝性症候群、症候群 X、經前症候群、心絞痛、血栓症、動脈粥樣硬化、短暫性腦缺血發作、血管再狹窄、葡萄糖代謝不良、空腹血糖不良症狀、高尿酸血症、痛風、勃起功能障礙、皮膚及結締組織病症、牛皮癬、足部潰瘍、潰瘍性結腸炎、

- apo B 高脂蛋白血症、阿茲海默(Alzheimer)氏症、精神分裂症、認知功能受損、
- 發炎性腸病、短腸症候群、克隆(Crohn)氏症、結腸炎、大腸激躁症、多囊性卵巢症候群的預防或治療及成癮治療。

【0046】於又一態樣中，本發明包含一種治療有效量之如第一至第二十二具體例中任一項所述之化合物在製造用於治療患有心臟代謝及相關疾病之有需要的個體之藥物的用途，其中該疾病為 T1D、T2DM、糖尿病前期、特發性 T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、營養不良相關性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰島素抗性、肝臟胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、腎疾病、糖尿病視網膜病變、脂肪細胞功能障礙、內臟脂肪細胞囤積、睡眠窒息症、肥胖症、飲食異常、使用其他試劑的增重、過度嗜糖、異常血脂症、高胰島素血症、NAFLD、NASH、纖維變性、硬化、肝細胞癌、心血管疾病、動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、周邊血管疾病、高血壓、內皮功能障礙、血管順應性不良、鬱血性心臟衰竭、心肌梗塞、中風、出血性中風、缺血性中風、創傷性腦損傷、肺性高血壓、血管成形術後再狹窄、間歇性跛行、餐後血脂症、代謝性酸中毒、酮病、關節炎、骨質疏鬆症、帕金森氏症、左心室肥厚、周邊動脈疾病、黃斑部病變、白內障、腎小球硬化、慢性腎衰竭、代謝性症候群、症候群 X、經前症候群、心絞痛、血栓症、動脈粥樣硬化、短暫性腦缺血發作、血管再狹窄、葡萄糖代謝不良、空腹血糖不良症狀、高尿酸血症、痛風、勃起功能障礙、皮膚及結締組織病症、牛皮癬、足部潰瘍、潰瘍性結腸炎、apo B 高脂蛋白血症、阿茲海默氏症、精神分裂症、認知功能受損、發炎性腸病、短腸症候群、克隆氏症、結腸炎、大腸激躁症、多囊性卵巢症候群的預防或治療及成癮治療。

【圖式簡單說明】

【0047】第 1 和 2 圖係顯示在存在有所指示之不同濃度(連續 4 倍稀釋)的 GLP-1 (7-36)肽(GLP-1R 的天然促效劑)以及本申請案中的兩個代表性化合物(即，化合物 19 及 35)之下，以 NanoBit 測定法所測得之 GLP-1R 與 β -抑制蛋白 2 交互作用之時間依存性反應。本發明之化合物顯然表現得不同於該天然肽促效劑 GLP-1。

【0048】第 3 圖係顯示 GLP-1 (7-36)肽(GLP-1R 的天然促效劑)以及本申請案中的兩個代表性化合物(即，化合物 19 及 35)在所指示之不同時間點(即，0、15、30、60、120、210 及 300 秒)以 NanoBit 測定法所測得之 GLP-1R 與 β -抑制蛋白 2 交互作用之劑量-反應曲線。任意選擇 $t = 6$ 分鐘(300 秒)來判定劑量反應 EC50。或者，當化合物在約 450 至 500 秒(約 8 分鐘)達到最大訊號時，可以進行數據分析/報告以得到 EC50 值。

【實施方式】**【0049】 1.概述**

於一態樣中，本發明係提供上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)。

【0050】於另一態樣中，本發明係提供包括有如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物與至少一種醫藥上可接受的賦形劑混合的醫藥組成物。

【0051】於另一態樣中，本發明係提供如本文所述具體例中任一者所定義

- 之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物以供作為藥物。

【0052】 於另一態樣中，本發明係提供如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物，供使用於預防及/或治療本文所討論的心臟代謝及相關疾病，包含 T2DM、糖尿病前期、NASH 及心血管疾病。

【0053】 於另一態樣中，本發明係提供一種於有需要預防及/或治療的個體中治療顯示需要做 GLP-1R 促效劑的治療之疾病的方法，該方法包括對該個體投予治療有效量之如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物。

【0054】 於另一態樣中，本發明係提供如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物的用途，用以製造用於治療顯示需要做 GLP-1R 促效劑的治療之疾病或症狀的藥物。

【0055】 於另一態樣中，本發明係提供如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物，供使用於顯示需要做 GLP-1R 促效劑的治療之疾病或症狀的治療。

【0056】 於另一態樣中，本發明係提供用於顯示需要做 GLP-1R 促效劑的治療之疾病或症狀的治療之醫藥組成物，該醫藥組成物包括有如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-

A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物。

【0057】 每個實例或其醫藥上可接受的鹽可單獨或與任何數量的本文所述之各個及每個具體例以任何組合一起提出申請。

【0058】 本發明亦提供包括有如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物的醫藥組成物，供使用於治療及/或預防本文所討論的心臟代謝及相關疾病，包含 T2DM、糖尿病前期、NASH 及心血管疾病。

【0059】 於另一態樣中，本發明係提供如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如，式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物，供使用於治療及/或預防心臟代謝及相關疾病，包含糖尿病(T1D 及/或 T2DM，包含糖尿病前期)、特發性 T1D (第 1b 型)、潛伏性成人自體免疫糖尿病(LADA)、早發性 T2DM (EOD)、青少年發作型非典型糖尿病(YOAD)、年輕人成年發作型糖尿病(MODY)、營養不良相關性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰島素抗性、肝臟胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、腎疾病(例如，急性腎病症、腎小管功能障礙、近曲小管之促發炎變化)、糖尿病視網膜病變、脂肪細胞功能障礙、內臟脂肪細胞囤積、睡眠窒息症、肥胖症(包含下視丘性肥胖症及單基因性肥胖症)及相關性合併症(例如，骨關節炎及尿失禁)、飲食異常(包含嗜食症候群、心因性暴食症及症候群性肥胖症，諸如普拉得威利(Prader-Willi)及巴德-畢德(Bardet-Biedl)症候群)、使用其他試劑的增重(例如，使用類固醇及抗精神病藥)、過度嗜糖、異常血脂症(包含高脂血症、高三酸甘油酯血症、總膽固醇增加、高 LDL 膽固醇及

- 低 HDL 膽固醇)、高胰島素血症、NAFLD(包含相關疾病,諸如,脂肪變性、NASH、纖維變性、硬化及肝細胞癌)、心血管疾病、動脈粥樣硬化(包含冠狀動脈疾病)、周邊血管疾病、高血壓、內皮功能障礙、血管順應性不良、鬱血性心臟衰竭、心肌梗塞(例如,壞死及凋亡)、中風、出血性中風、缺血性中風、創傷性腦損傷、肺性高血壓、血管成形術後再狹窄、間歇性跛行、餐後血脂症、代謝性酸中毒、酮病、關節炎、骨質疏鬆症、帕金森氏症、左心室肥厚、周邊動脈疾病、黃斑部病變、白內障、腎小球硬化、慢性腎衰竭、代謝性症候群、症候群 X、經前症候群、心絞痛、血栓症、動脈粥樣硬化、短暫性腦缺血發作、血管再狹窄、葡萄糖代謝不良、空腹血糖不良症狀、高尿酸血症、痛風、勃起功能障礙、皮膚及結締組織病症、牛皮癬、足部潰瘍、潰瘍性結腸炎、apo B 高脂蛋白血症、阿茲海默氏症、精神分裂症、認知功能受損、發炎性腸病、短腸症候群、克隆(Crohn)氏症、結腸炎、大腸激躁症、多囊性卵巢症候群的預防或治療及成癮治療(例如,酒精及/或藥物濫用)。

【0060】於另一態樣中,本發明提供一種以降低 β -抑制蛋白(arrestin)/抑制蛋白-2 募集(recruitment)而增進或刺激 GLP-1R-介導的 cAMP 訊息傳導之方法,包括投予如本文所述具體例中任一者所定義之上述化學式中任一者之化合物(例如,式 I、II-A、III-A 及 IV-A)或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物、溶劑合物或水合物。這是部分基於出人意料地發現到本發明該等化合物在做為 GLP-1R-介導的 cAMP 訊息傳導之完全促效劑的同時,與天然 GLP-1R 配體 GLP-1 相比,其對於經活化的 GLP-1R 也是 β -抑制蛋白募集的部分促效劑,因為通過本發明該等化合物對經活化的 GLP-1R 之最高 β -抑制蛋白募集係低於通過 GLP-1 之最高 β -抑制蛋白募集。這類用於 cAMP 訊息傳導之 GLP-1R 部分促效劑及/或偏動

促效劑可提供更持久的 cAMP 訊息傳導活性以供更好的功效及更低的副作用。

【0061】 因此，本發明之方法可有利於用來治療本文所述之任何疾病或病症，諸如第 II 型糖尿病(T2D)及相關疾病。

【0062】 於某些具體例中，所述治療在不同時增加(或至少降低增加程度)胃腸道副作用(諸如，噁心、嘔吐或腹瀉)的情況下引起血糖效益。於某些具體例中，與 β -抑制蛋白募集(諸如，通過 GLP-1 的 β -抑制蛋白募集)正常或提高的對照治療相比，所述治療具有更大的耐受性。

【0063】 2.定義

如本文所使用之術語「烷基」係指式- $C_nH_{(2n+1)}$ 之直鏈或分支鏈單價烴基。非限制性實例包含甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲基-丙基、1,1-二甲基乙基、戊基及己基。

【0064】 如本文所使用之術語「伸烷基」意指式- C_nH_{2n} 之直鏈或支鏈二價烴基。非限制性實例包含伸乙基及伸丙基。

【0065】 如本文所使用之術語「環烷基」意指含有至少三個碳原子之環烴基(例如， C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 或 C_{3-8} 或 C_{3-6})。環烷基可(完全)飽和或部分飽和(即非芳香族的)，且可含有一或多個碳-碳雙鍵。

【0066】 完全飽和之環烷基具有下式 $C_nH_{(2n-1)}$ 。非限制性實例包含環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0067】 如本文所使用之術語「鹵素」係指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

【0068】 如本文所使用之術語「雜環烷基」係指諸如以上所定義者之其中環碳基中之一或多者經選自-O-、-S-或-N-之基團所代替的(完全飽和或部分飽和)

- 環烷基，其中氮可提供附接點或者可如各具體例內所提供方式取代。於氮提供附接點處，雜環烷基之結構圖會在該氮上具有氫。

【0069】 一般而言，環烷基或雜環烷基可未經取代，或者在價數容許處以一或多個取代基取代，其中該等取代基可獨立地選自諸如側氧基、-CN、鹵素、烷基及烷氧基的一些基團，且視情況所述烷基取代可進一步被取代。

【0070】 如本文所使用之術語「雜芳基」係指其中環碳原子中之至少一者已經獨立地選自氧、氮及硫的雜原子代替之單環或多環芳香烴。較佳地，該雜芳基係基於一個其環碳原子中之一或多個被該雜原子代替之 C_{5-8} 芳基。雜芳基可通過一個環碳原子附接，或在價數容許處通過一個環氮原子附接。一般而言，該雜芳基可未經取代，或在價數容許時以獨立地選自鹵素、OH、烷基、烷氧基及胺基(例如， NH_2 、 NH 烷基、 N (烷基) $_2$)之取代基經一或多個取代基取代，且視情況該烷基可進一步被取代。

【0071】 使用於本文中的某些縮寫包含：室溫：RT；甲醇：MeOH；乙醇：EtOH；異丙醇：iPrOH；乙酸乙酯：EtOAc；四氫呋喃：THF；甲苯：PhCH $_3$ ；碳酸銫： CS_2CO_3 ；雙(三甲基矽基)胺化鋰：LiHMDS；三級丁醇鈉：NaOtBu；三級丁醇鉀：KOtBu；二異丙基胺化鋰：LDA；三乙胺：Et $_3$ N；N,N-二異丙基乙胺：DIPEA；碳酸鉀： K_2CO_3 ；二甲基甲醯胺：DMF；二甲基乙醯胺：DMAc；二甲基亞砜：DMSO；N-甲基-2-吡咯啉酮：NMP；氫化鈉：NaH；三氟乙酸：TFA；三氟乙酸酐：TFAA；乙酸酐：Ac $_2$ O；二氯甲烷：DCM；1,2-二氯乙烷：DCE；氫氯酸：HCl；1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯：DBU；硼烷-二甲硫複合物：BH $_3$ -DMS；硼烷-四氫呋喃複合物：BH $_3$ -THF；氫化鋰鋁：LAH；乙酸：AcOH；乙腈：MeCN；對-甲苯磺酸：pTSA；二亞苯甲基丙酮：DBA；2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-

聯萘：BINAP；1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯膦)：dppf；1,3-雙(二苯膦基)丙烷：DPPP；3-氯過氧苯甲酸：m-CPBA；三級丁基甲醚：MTBE；甲磺醯基：Ms；N-甲基吡咯啉酮：NMP；薄層層析法：TLC；超臨界流體層析法：SFC；4-(二甲基胺基)吡啶：DMAP；三級丁氧基羰基：Boc；六氟磷酸 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物：HATU；石油醚：PE；六氟磷酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘：HBTU；以及 2-胺基-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇：tris；參(二亞苯甲基丙酮)二鈀：Pd₂(dba)₃。

【0072】 ¹H 核磁共振(NMR)光譜在所有情況下皆與預期結構一致。特徵性化學位移(δ)係以相對於氘代溶劑中的殘留質子訊號以百萬分之一為單位給出(CHCl₃ 為 7.27 ppm; CD₂HOD 為 3.31 ppm; MeCN 為 1.94 ppm; DMSO 為 2.50 ppm)，並使用命名主要的峰之習用縮寫記述：例如，s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，峰寬。若未說明，則 ¹H NMR 光譜係以 400 或 600 MHz 之場強度獲得。

【0073】 如本文所使用，波形線表示取代基至另一基團之附著點。

【0074】 醫藥上可接受的鹽

上述化學式中任一者之化合物的醫藥上可接受的鹽係包含酸加成鹽及鹼鹽。

【0075】 適宜酸加成鹽係製自會形成無毒性鹽之酸。實例包含醋酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、重碳酸鹽/碳酸鹽、酸性硫酸鹽/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、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、高苯甲酸鹽、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、

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、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、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、琥珀酸鹽、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)。

【0076】適宜鹼鹽係自形成無毒性鹽的鹼形成。實例包含鋁鹽、精胺酸鹽、二苄基乙二胺(benzathine)鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、雙(2-羥乙基)胺(二乙醇胺)鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺(meglumine)鹽、2-胺基乙醇(乙醇胺)鹽、鉀鹽、鈉鹽、2-胺基-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇(參或胺丁三醇(tromethamine))鹽及鋅鹽。

【0077】亦可以形成酸及鹼的半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。對適宜鹽之綜述，參見 Stahl 及 Wermuth 所著之 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Wiley-VCH, 2002)。其係以引用方式併入本文中。

【0078】上述化學式中任一者之化合物的醫藥上可接受的鹽係可以下列三種方法中之一或多者製備：

- (i) 藉由將上述化學式中任一者之化合物與所要的酸或鹼反應；
- (ii) 藉由使用所要的酸或鹼自上述化學式中任一者之化合物之適宜前驅物移除酸不穩定性或鹼不穩定性保護基或使適宜環狀前驅物(例如，內酯或內鹽胺)開環；或
- (iii) 藉由將上述化學式中任一者之化合物的一種鹽與適當的酸或鹼反應或藉助於適宜離子交換管柱而轉化成另一種鹽。

【0079】所有三種反應通常係是在溶液中進行。所得鹽可沈澱出且以過濾

收集或可以蒸發溶劑而回收。所得鹽之離子化程度可從完全離子化至幾乎未離子化而有所不同。

【0080】 上述化學式中任一者之化合物及其醫藥上可接受的鹽可以非溶劑化及溶劑化形式存在。

【0081】 溶劑合物及水合物

本文使用術語「溶劑合物」來描述包括有上述化學式中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽以及一或多種醫藥上可接受的溶劑分子(例如，乙醇)之分子複合物。

【0082】 當該溶劑為水時，則使用術語「水合物」。

【0083】 目前公認之有機水合物的分類系統為界定經隔離之部位、通道或金屬離子配位水合物的系統，參見 K. R. Morris 之 *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (H. G. Brittain 編，Marcel Dekker, 1995)。經隔離之部位水合物為其中水分子係藉由插入有機分子而彼此隔離不直接接觸的水合物。在通道水合物中，水分子係位於晶格通道內，在此與其他的水分子相鄰。在金屬離子配位水合物中，水分子係與金屬離子鍵結。

【0084】 當溶劑或水緊密結合時，該複合物可具有與濕度無關之明確界定的化學計量。然而，當溶劑或水弱結合時，如在通道溶劑合物及吸濕性化合物中，水/溶劑含量可取決於濕度及乾燥條件。在這類例子中，非化學計量將為常態。

【0085】 立體異構物及其他變體

上述化學式中任一者之化合物可展現一或多種異構現象(例如，光學、幾何或互變異構現象)。上述化學式中任一者之化合物亦可經同位素標記。這類變化係藉由參考彼等的結構特性而無疑為所定義之上述化學式中任一者之化合物且

因此落入本發明之範圍內。

【0086】 含有一或多個不對稱碳原子之上述化學式中任一者之化合物可以二或更多種立體異構物存在。當上述化學式中任一者之化合物含有烯基或伸烯基時，有可能為幾何順式/反式(或 *Z/E*)異構物。當結構異構物係經由低能障壁而互相轉換時，可能出現互變異構現象(「互變異構現象(tautomerism)」)。這在含有例如亞胺基、酮基或肟基之上述化學式中任一者之化合物中可呈質子互變異構現象，或在含有芳族部分之化合物中可呈所謂的價互變異構現象的形式。由此得出單一化合物可展現一種類型以上的異構現象。

【0087】 具有一或多個對掌性中心之化合物可以各種立體異構形式存在。立體異構物為僅在其空間排列方面不同之化合物。立體異構物包含所有非鏡像異構形式、鏡像異構形式及差向異構形式以及其外消旋體及混合物。術語「幾何異構物」係指具有至少一個雙鍵之化合物，其中該(等)雙鍵可以順式(也稱為順式(*syn*))或異側形式(*E*))或反式(也稱為反式(*anti*))或同側形式(*Z*))形式及以及其混合物之形式存在。當藉由結構命名或描繪所揭示化合物而不指示立體化學時，應理解，該名稱或該結構涵蓋可能的立體異構物或幾何異構物中之一或多者或者所涵蓋之立體異構物或幾何異構物之混合物。

【0088】 當藉由名稱或結構描繪幾何異構物時，應理解，該經命名或描繪之異構物係比另一種異構物更大程度地存在，即該經命名或描繪之幾何異構物之幾何異構純度按重量計係大於 50%，諸如，至少 60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9%。藉由將混合物中之經命名或描繪之幾何異構物的重量除以混合物中所有幾何異構物之總重量來判定幾何異構純度。

【0089】 外消旋混合物係指 50%的一種鏡像異構物及 50%相應的鏡像異構

物。當具有一個對掌性中心之化合物被命名或描繪而未指示該對掌性中心之立體化學時，應理解，該名稱或結構都涵蓋該化合物的兩個可能的鏡像異構形式(例如，二者皆鏡像異構性純的、鏡像異構性富集的或外消旋的)。當具有兩個或更多對掌性中心之化合物被命名或描繪而未指示該等對掌性中心之立體化學時，應理解，該名稱或結構涵蓋化合物之所有可能的非鏡像異構形式(例如，非鏡像異構性純的、非鏡像異構性富集的及一或多種非鏡像異構物之等莫耳混合物(例如，外消旋混合物))。

【0090】 像異構混合物及非鏡像異構混合物可藉由眾所周知的方法(諸如，對掌性相氣體層析法、對掌性相高效液相層析法、將化合物結晶為對掌性鹽錯合物，或將化合物在對掌性溶劑中結晶)解析為其組分鏡像異構物或立體異構物。亦可藉由眾所周知的非對稱合成方法自非鏡像異構性或鏡像異構性純的中間物、試劑及催化劑獲得鏡像異構物及非鏡像異構物。

【0091】 當化合物藉由指示單一鏡像異構物之名稱或結構表示時，除非另有說明，否則該化合物光學純度至少為 60%、70%、80%、90%、99%或 99.9%(亦稱作「鏡像異構性純的」)。光學純度為混合物中經命名或描繪之鏡像異構物的重量除以混合物中兩種鏡像異構物的總重量。

【0092】 當藉由結構命名或描繪所公開化合物之立體化學，且經命名或描繪之結構涵蓋多於一種立體異構物(例如，如呈非鏡像異構對形式)時，應理解，所涵蓋之立體異構物中之一者或所涵蓋之立體異構物之任何混合物係包含在內。應進一步理解，經命名或描繪之立體異構物之立體異構純度以重量計為至少 60%、70%、80%、90%、99%或 99.9%。在這種情況下，藉由將混合物中該名稱或結構所涵蓋之立體異構物的總重量除以混合物中所有立體異構物的總重量來

判定立體異構純度。

【0093】上述化學式中任一者之化合物的醫藥上可接受的鹽亦可含有具光學活性(例如，d-乳酸鹽或 l-離胺酸)或消旋性(例如，dl-酒石酸鹽或 dl-精胺酸)的相對離子。

【0094】順式/反式異構物可藉由發明所屬技術領域中的技術人員熟知之習知技術(例如，層析法及分步結晶)來分離。

【0095】用於製備/分離個別鏡像異構物之習知技術包含自適合光學純前驅物對掌性合成，或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)對外消旋體(或外消旋體之鹽或衍生物)進行解析。或者，可使外消旋體(或外消旋前驅物)與適合之光學活性化合物(例如，醇)，或在上述化學式中任一者之化合物含有酸性或鹼性部分的情況下與酸或鹼(諸如，1-苯基乙胺或酒石酸)反應。所得非鏡像異構物混合物可藉由層析法及/或分步結晶來分離，且藉由發明所屬技術領域中的技術人員所熟知之方式使非鏡像異構物中之一或二者轉化為對應的純鏡像異構物。可使用層析法(通常為 HPLC)，在不對稱樹脂上使用由含有 0 至 50 體積%異丙醇(通常為 2%至 20%)及 0 至 5 體積%烷基胺(通常為 0.1%二乙胺)之烴(通常為庚烷或己烷)組成之移動相來獲得呈鏡像異構性富集形式之對掌性上述化學式中任一者之化合物(及其對掌性前驅物)。將溶離液濃縮以得到富集混合物。可採用使用次臨界及超臨界流體之對掌性層析法。在發明所屬技術領域中已知有適用於本發明之一些具體例的對掌性層析方法(參見例如 Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), 第 223-249 頁及其中引用之參考文獻)。管柱可獲自 Chiral Technologies 股份有限公司，West Chester,

Pa., USA(Daicel® Chemical Industries 股份有限公司(Tokyo, Japan)之子公司)。

【0096】 必須強調上述化學式中任一者之化合物在本文已以單一互變異構物形式繪製，但是所有可能的互變異構物形式皆包含在本發明之範圍內。

【0097】 本發明亦包含上述化學式中任一者之化合物之所有醫藥上可接受的經同位素標記的化合物，其中一或多個原子由具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於在自然界中占絕大多數之原子質量或質量數的原子替換。

【0098】 適用於本發明化合物之內含物中的同位素實例包含氫的同位素，諸如 ^2H 及 ^3H ；碳，諸如 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；氯，諸如 ^{36}Cl ；氟，諸如 ^{18}F ；碘，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；磷，諸如 ^{32}P ；以及硫，諸如 ^{35}S 。

【0099】 某些經同位素標記之上述化學式中任一者之化合物(例如，結合放射性同位素之彼等化合物)係適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)因其易於結合及現成的偵測手段而特別適用於此目的。

【0100】 經諸如氚(即 ^3H)之較重同位素取代可提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低。

【0101】 經正電子發射同位素(諸如， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)之取代可適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以用於檢查受質受體佔有率。

【0102】 經同位素標記之上述化學式中任一者之化合物一般可藉由發明所屬技術領域中的技術人員已知之習知技術，或藉由類似於隨附實例及製備中描述之彼等方法，使用適當經同位素標記之試劑替代先前使用之非標記試劑來製備。

【0103】 根據本發明之醫藥上可接受的溶劑合物包含那些其中結晶溶劑

可經同位素取代之溶劑合物，例如，D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

【0104】 前藥

一種實現本發明之方式為投與呈前藥形式之上述化學式中任一者之化合物。因此，本身幾乎不具有藥理學活性之上述化學式中任一者之化合物的某些衍生物在投與體內或身體上時可例如藉由水解分裂，尤其酯酶或肽酶促進之水解分裂，轉化為具有所需活性之上述化學式中任一者之化合物。這類衍生物稱為「前藥」。關於前藥使用之進一步資訊可見於 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*，第 14 卷，*ACS Symposium Series* (T. Higuchi 及 W. Stella) 及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche 編，American Pharmaceutical Association)。亦可參考 *Nature Reviews/Drug Discovery*, 7:355, 2008，及 *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 10:550, 2007。

【0105】 根據本發明之前藥可(例如)藉由例如 H. Bundgaard 之 *Design of Prodrugs* (Elsevier, 1985)，以及 Y. M. Choi-Sledeski 及 C. G. Wermuth 之 *Designing Prodrugs and Bioprecursors in Practice of Medicinal Chemistry*, (第四版)，第 28 章，657-696 頁(Elsevier, 2015)中所述用發明所屬技術領域中的技術人員已知為「前部分」的某些部分替換上述化學式中任一者之化合物中存在的適當官能基來產生。

【0106】 因此，根據本發明之前藥為：(a)於上述化學式中任一者之化合物中羧酸之酯或醯胺衍生物；(b)於上述化學式中任一者之化合物中羥基之酯、碳酸酯、胺基甲酸酯、磷酸酯或醚衍生物；(c)於上述化學式中任一者之化合物中胺基之醯胺、亞胺、胺基甲酸酯或胺衍生物；或(d)上述化學式中任一者之化合物中

羰基之肟或亞胺衍生物；或(e)於上述化學式中任一者之化合物中可經代謝氧化成羧酸的甲基、一級醇或醛基團。

【0107】根據本發明之前藥之一些特定實例包含：

(i) 在上述化學式中任一者之化合物含有羧酸官能基(-COOH)的情況下，其酯，諸如，其中上述化學式中任一者之化合物之羧酸官能基之氫經 C₁-C₈ 烷基(例如，乙基)或(C₁-C₈ 烷基)C(=O)OCH₂-(例如，^tBuC(=O)OCH₂-)置換的化合物；

(ii) 在上述化學式中任一者之化合物含有醇官能基(-OH)的情況下，其酯，諸如，其中上述化學式中任一者之化合物之醇官能基之氫經-CO(C₁-C₈ 烷基)(例如，甲基羰基)置換的化合物或醇經胺基酸酯化；

(iii) 在上述化學式中任一者之化合物含有醇官能基(-OH)的情況下，其酯，諸如，其中上述化學式中任一者之化合物之醇官能基之氫經(C₁-C₈ 烷基)C(=O)OCH₂-或-CH₂OP(=O)(OH)₂置換的化合物；

(iv) 在上述化學式中任一者之化合物含有醇官能基(-OH)的情況下，其磷酸酯，諸如，其中上述化學式中任一者之化合物之醇官能基之氫經-P(=O)(OH)₂或-P(=O)(ONa)₂或-P(=O)(O⁻)₂Ca²⁺置換的化合物；

(v) 在上述化學式中任一者之化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH₂ 或-NHR，其中 R≠H)的情況下，其鹽胺，諸如其中視具體情況，上述化學式中任一者之化合物之胺基官能基之一或兩個氫經(C₁-C₁₀)烷鹽基、-COCH₂NH₂置換的化合物或胺基經胺基酸衍生；

(vi) 在上述化學式中任一者之化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH₂ 或-NHR，其中 R≠H)的情況下，其胺，例如其中視具體情況，上述化學式中任一者之化合物之胺基官能基之一或兩個氫經-CH₂OP(=O)(OH)₂置換的化合物；

(vii) 其中在上述化學式中任一者之化合物內的羧酸經甲基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基團或醛基團代替。

【0108】 某些上述化學式中任一者之化合物本身可充當其他上述化學式中任一者之化合物之前藥。兩種上述化學式中任一者之化合物亦可接合在一起而呈前藥形式。在某些情況下，上述化學式中任一者之化合物之前藥可藉由內部鍵聯上述化學式中任一者之化合物中之兩個官能基，例如藉由形成內酯而產生。

【0109】 對於上述化學式中任一者之化合物的提及係用來包含化合物本身及其前藥。本發明包含這類上述化學式中任一者之化合物以及這類化合物之醫藥上可接受的鹽及該等化合物及鹽之醫藥上可接受的溶劑合物。

【0110】 3. 投予及給藥

一般而言，本發明化合物係以有效治療如本文所述之症狀的量投予。本發明化合物可以化合物本身或替代性地以醫藥上可接受的鹽投予。出於投予及給藥目的，該化合物本身或其醫藥上可接受的鹽將簡稱為本發明化合物。

【0111】 本發明化合物係由任何適合的途徑以適於此途徑之醫藥組成物形式及對所欲治療有效的劑量投予。本發明化合物可經口、直腸、陰道、非經腸或局部投予。

【0112】 本發明化合物可經口投予。經口投予可包含吞服，使得化合物進入胃腸道，或可使用頰內或舌下投予，藉此使化合物從嘴巴直接進入血流中。

【0113】 於另一具體例中，本發明化合物亦可直接投予血流中、肌肉中或內部器官中。適合於非經腸投予的方式包含靜脈內、動脈內、腹膜內、脊髓內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下。適合於非經腸投予的裝置包含針(包含微針)注射器、無針注射器及輸液技術。

【0114】 於另一具體例中，本發明化合物亦可局部投予皮膚或黏膜，亦即，經皮膚或穿透皮膚。於另一具體例中，本發明化合物亦可經鼻內或以吸入投予。於另一具體例中，本發明化合物亦可經直腸或陰道投予。於另一具體例中，本發明化合物亦可直接投予眼或耳。

【0115】 本發明化合物及/或含有該化合物之組成物的劑量方案係建基於許多因素，包含患者的類型、年齡、體重、性別及醫學症狀；症狀的嚴重性；投予投徑；及所使用之特定化合物的活性。因此，劑量方案可廣泛地變化。於一具體例中，用於治療本文所討論之適應症狀的本發明化合物之總日劑量通常為約 0.001 mg/kg 至約 100 mg/kg(即，以每公斤體重計之本發明化合物毫克量)。於另一具體例中，本發明化合物之總日劑量為約 0.01 mg/kg 至約 30 mg/kg，且於另一具體例中為約 0.03 mg/kg 至約 10 mg/kg，且於又一具體例中為約 0.1 mg/kg 至約 3 mg/kg。於一天內重複投予本發明化合物很多次並不罕見(通常不超過 4 次)。若需要，通常可使用每天多次劑量以增加總日劑量。

【0116】 用於經口投予之組成物係可以錠劑形式提供，其含有對患者進行症候調整之劑量的 0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、30.0 50.0、75.0、100、125、150、175、200、250 及 500 毫克之活性成分。藥物通常含有約 0.01 mg 至約 500 mg 活性成分，或於另一具體例中為約 1 mg 至約 100 mg 活性成分。在固定速率的輸液期間，經靜脈內之劑量可在約 0.01 至約 10 毫克/公斤/分鐘之範圍內。

【0117】 根據本發明之適合的個體係包含哺乳動物個體，包含諸如靈長類動物、嚙齒動物(小鼠、大鼠、倉鼠、兔子等)之非人類哺乳動物。於一具體例中，人類為適合的個體。人類個體可為任何性別及處於任何發育階段。

【0118】 4.醫藥組成物

於另一具體例中，本發明包括醫藥組成物。這類醫藥組成物包括以一醫藥上可接受的載劑呈現之本發明化合物。亦可有其他的藥理活性物質存在。

【0119】 如本文所使用的「醫藥上可接受的載劑」包含任何及所有的溶劑、分散介質、包膜、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及生理上可相容的類似物。醫藥上可接受的載劑之實例包含水、食鹽水、磷酸鹽緩衝食鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇及類似物中之一或多者，以及彼等之組合，且可在該組成物中包含等滲劑，例如糖、氯化鈉或諸如甘露醇或山梨醇之多元醇。醫藥上可接受的物質(諸如，潤濕劑)或少量輔助物質(諸如，潤濕劑或乳化劑、保存劑或緩衝劑)係提高抗體或抗體部分的儲存壽命或有效性。

【0120】 本發明組成物可呈多種形式。這些形式包含(例如)液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如，可注射及可輸液溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、粉劑、脂質體及栓劑。該形式係取決於意欲投予模式及治療應用而定。

【0121】 典型的組成物係呈可注射及可輸液溶液，諸如類似於那些通常以抗體用於人類被動免疫之組成物。一種投予模式為非經腸(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)。於另一具體例中，該抗體係經靜脈內輸液或注射投予。於又一具體例中，該抗體係經肌肉內或皮下注射投予。

【0122】 固體劑型之經口投予可以(例如)散粒單元呈現，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、菱形錠或錠劑，各含有預定量的至少一種本發明化合物。於另一具體例中，經口投予可呈粉末或顆粒形式。於另一具體例中，經口劑型為舌下形式，諸如菱形錠。在這類固體劑型中，上述化學式中任一者之化合物通常與一或

- 多種佐劑組合。這類膠囊或錠劑可含有控制釋放型調配物。在膠囊、錠劑及丸劑的例子中，劑型亦可包括緩衝劑或可以腸溶衣製備。

【0123】於另一具體例中，經口投予可呈液體劑型。用於經口投予之液體劑型包含(例如)含有發明所屬技術領域中常使用的惰性稀釋劑(例如，水)之醫藥上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。這類組成物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如，甜味劑)及/或芳香劑。

【0124】於另一具體例中，本發明包括非經腸劑型。

【0125】「非經腸投予」包含(例如)皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射及輸液。可注射製劑(即，無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知的技術使用適合的分散劑、潤濕劑及/或懸浮劑調配。

【0126】於另一具體例中，本發明包括局部用劑型。

【0127】「局部投予」包含(例如)經皮投予，諸如經由經皮貼片或電離子透入裝置、眼內投予或鼻內或吸入投予。用於局部投予之組成物亦包含(例如)局部用凝膠、噴霧、軟膏及乳膏。局部用調配物可包含會提高活性成分通過皮膚或其他受感染區域之吸收或穿透的化合物。當本發明化合物係以經皮裝置投予時，則投予將使用儲集器及多孔膜類型或固體基質種類的貼片實現。出於此目的之典型調配物包含凝膠、水凝膠、乳液、溶液、乳膏、軟膏、爽身粉、敷料、發泡體、薄膜、皮膚貼片、薄片、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型的載劑包含醇、水、礦物油、液態石蠟、白石蠟、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可併入穿透增強劑，參見(例如) Finnin 及 Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88:955-958, 1999。

【0128】適合於局部投予睛眼之調配物包含(例如)眼藥水，其中將本發明化合物溶解或懸浮於適合的載劑中。適合於經眼或耳投予之典型的調配物可呈於等滲、經調整 pH 之無菌食鹽水中之微粉化懸浮液或溶液的滴劑形式。適合於經眼及耳投予之其他調配物包含軟膏、生物可降解(即可吸收凝膠海綿、膠原蛋白)及非生物可降解(即聚矽氧)植入物、薄片、鏡片及微粒或囊泡系統，諸如泡囊體(niosome)或脂質體。諸如交聯的聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或異元多醣聚合物(例如，結蘭膠)之聚合物係可與防腐劑(諸如，羥基氯苯胺)一起併入。這類調配物亦可藉由電離子透入法遞輸。

【0129】用於鼻內投予或以吸入投予之本發明化合物係以來自患者擠壓或泵吸的泵噴霧容器的溶液或懸浮液形式，或以來自使用適宜推進劑之施壓容器或氣霧器的氣溶膠噴霧呈現而方便地遞輸。適合於鼻內投予之調配物通常係以來自乾粉吸入器的乾粉形式(單獨的；或呈(例如)與乳糖乾燥摻合之混合物，或呈(例如)與磷脂(諸如，磷脂醯膽鹼)混合之混合型組份粒子)，或以來自使用或不使用適宜推進劑(諸如，1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)之施壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳為使用電流體動力產生細霧之霧化器)或氣霧器之氣溶膠噴霧形式投予。用於鼻內的粉末可包括生物黏著劑，例如，聚葡萄糖胺糖或環糊精。

【0130】於另一具體例中，本發明包括直腸劑型。這類直腸劑型可呈(例如)栓劑形式。可可脂為傳統栓劑基底，但在適當時可使用各種替代物。

【0131】亦可使用在醫藥領域中已知的其他載劑材料及投予模式。本發明之醫藥組成物可以熟知的醫藥技術中之任一者(諸如，有效的調配及投予程序)製備。

【0132】上述關於有效的調配及投予程序的考量為發明所屬技術領域中所熟知的且描述於標準教科書中。藥物的調配係於(例如) Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman 等人編，*Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 及 Kibbe 等人編，*Handbook of Pharmaceutical Excipients* (第 3 版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999 中有討論。

【0133】 5.共同投予

本發明化合物可單獨或與其他的治療劑組合使用。本發明提供如本文所定義之用途、方法或組成物中之任一者，其中本文上述化學式中任一者之化合物之任何具體例的化合物或其醫藥上可接受的鹽，或所述化合物或鹽之醫藥上可接受的溶劑合物，係與本文所討論之一或多種其他治療劑組合使用。

【0134】二或多種化合物「組合」投予係指所有的化合物在足夠接近的時間內投予，使各者可在相同的時間框架內產生生物效應。一種試劑的存在可改變其他化合物的生物效應。該二或多種化合物可同時、並行或依序投予。另外，同時投予可藉由在投予前混合該等化合物或藉由在相同的時間點但以單獨的劑型在相同或不同的投予位點上投予化合物進行。

【0135】短語「並行投予」、「共同投予」、「同時投予」及「同時地投予」係指該等化合物係組合投予。

【0136】於另一具體例中，本發明提供治療方法，其包含將本發明化合物與一或多種其他的醫藥劑組合投予，其中該一或多種其他的醫藥劑可選自本文所討論的試劑。

【0137】於一具體例中，本發明化合物係與抗糖尿病試劑一起投予，該抗糖尿病試劑包含(但不限於)雙胍(例如，甲福明)、磺醯脲(例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲磺氮卓脲(tolazamide)、醋磺環己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glycipyramide)、格列美吡拉或格列吡秦)、噻唑啉二酮(例如，匹格列酮、羅格列酮或洛貝格列酮(lobeglitazone))、格列紮(glitazar)(例如，沙格列紮(saroglitazar)、阿格列紮(aleglitazar)、莫格列紮(muraglitazar)或替格列紮(tesaglitazar))、美格替耐(例如，那格列奈(nateglinide)、雷帕格列奈)、二肽基肽酶 4 (DPP-4)抑制劑(例如，西他列汀、維格列汀、沙克列汀(saxagliptin)、林那列汀、吉密列汀(gemigliptin)、阿那列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀、翠拉列汀(trelagliptin)、杜特列汀或歐馬列汀(omarigliptin))、格列酮(glitazone)(例如，匹格列酮、羅格列酮、貝拉格列酮(balaglitazone)、瑞沃格列酮(rivoglitazone)或洛貝格列酮)、鈉-葡萄糖連結之轉運蛋白 2 (SGLT2)抑制劑(例如，恩格列淨、卡格列淨、達格列淨、艾格列淨(ipragliflozin)、艾格列淨(Ipragliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)、依碳酸舍格列淨(sergliflozin etabonate)、依碳酸瑞格列淨(remogliflozin etabonate)或依格列淨)、SGLTL1 抑制劑、GPR40 促效劑(FFAR1/FFA1 促效劑，例如法斯利方(fasiglifam))、葡萄糖依存性促胰島素肽(GIP)及其類似物、 α 葡萄糖苷酶抑制劑(例如，伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖或米

- 格列醇(miglitol))或胰島素或胰島素類似物，包含具體指明之試劑的醫藥上可接受的鹽及該試劑及鹽的醫藥上可接受的溶劑合物。

【0138】於另一具體例中，本發明化合物係與抗肥胖劑一起投予，該抗肥胖劑包含但不限於肽 YY 或其類似物、神經肽 Y 受體第 2 型(NPYR2)促效劑、NPYR1 或 NPYR5 拮抗劑、大麻素受體第 1 型(CB1R)拮抗劑、脂肪酶抑制劑(例如，羅氏鮮(orlistat))、人類前胰島肽(human proislet peptide)(HIP)、黑皮質素受體 4 促效劑(例如，賽特美泰(setmelanotide))、黑色素凝集激素受體 1 拮抗劑、類法尼醇(farnesoid) X 受體(FXR)促效劑(例如，歐貝提膽酸(obeticholic acid))、唑尼沙胺(zonisamide)、苯丁胺(phentermine)(單獨或與托吡酯(topiramate)組合)、正腎上腺素/多巴胺再吸收抑制劑(例如，必博寧(bupropion))、類鴉片受體拮抗劑(例如，納曲酮(naltrexone))、正腎上腺素/多巴胺再吸收抑制劑與類鴉片受體拮抗劑之組合(例如，必博寧與納曲酮之組合)、GDF-15 類似物、諾美婷(sibutramine)、膽囊收縮素促效劑、澱粉素及其類似物(例如，普蘭林肽(pramlintide))、瘦素及其類似物(例如，美曲普汀(metroleptin))、血清素激活劑(serotonergic agent)(例如，氯卡色林(Iorcaserin))、甲硫胺酸胺基肽酶 2 (MetAP2)抑制劑(例如，貝洛拉尼(beloranib)或 ZGN-1061)、苯甲曲素(phendimetrazine)、安非拉酮(diethylpropion)、苳非他明(benzphetamine)、SGLT2 抑制劑(例如，恩格列淨、卡格列淨、達格列淨、艾格列淨(ipragliflozin)、艾格列淨(Ipragliflozin)、托格列淨、依碳酸舍格列淨、依碳酸瑞格列淨或依格列淨)、SGLTL1 抑制劑、雙 SGLT2/SGLT1 抑制劑、纖維母細胞生長因子受體(FGFR)調節劑、AMP 活化之蛋白激酶(AMPK)活化劑、生物素、MAS 受體調節劑或升糖素受體促效劑(單獨或與另一 GLP-1R 促效劑(例如，利拉魯肽、艾塞那肽、杜拉魯肽、阿必魯肽、利塞那肽或希馬魯肽)之組合)，

- 包含具體指明之試劑的醫藥上可接受的鹽及該試劑及鹽的醫藥上可接受的溶劑
- 合物。

【0139】 於另一具體例中，本發明化合物係與治療 NASH 之試劑一起投予，該試劑包含(但不限於) PF-05221304、FXR 促效劑(例如，歐貝提膽酸)、PPAR α/δ 促效劑(例如，艾拉非諾(elafibranor))、合成脂肪酸-膽酸共軛物(例如，阿拉曲(aramchol))、半胱天冬酶(caspase)抑制劑(例如，恩利卡生(emricasan))、抗離胺醯基氧化酶同系物 2 (LOXL2)單株抗體(例如，辛圖珠單抗(simtuzumab))、半乳糖凝集素 3 抑制劑(例如，GR-MD-02)、MAPK5 抑制劑(例如，GS-4997)、趨化激素受體 2 (CCR2)與 CCR5 之雙重拮抗劑(例如，森尼韋若(cenicriviroc))、纖維母細胞生長因子 21 (FGF21)促效劑(例如，BMS-986036)、白三烯 D4 (LTD4)受體拮抗劑(例如，泰魯司特(tipelukast))、菸鹼酸類似物(例如，ARI 3037MO)、ASBT 抑制劑(例如，沃利巴特(volixibat))、乙醯基-CoA 羧酶(ACC)抑制劑(例如，NDI 010976)、己酮糖激酶(ketohexokinase)(KHK)抑制劑、二乙醯基甘油醯基轉移酶 2 (DGAT2)抑制劑、CB1 受體促效劑、抗 CB1R 抗體或細胞凋亡訊號調節激酶 1 (ASK1)抑制劑，包含具體指明之試劑的醫藥上可接受的鹽及該試劑及鹽的醫藥上可接受的溶劑合物。

【0140】 這些試劑及本發明化合物可與醫藥上可接受的載劑組合，諸如食鹽水、林格氏溶液、葡萄糖溶液及類似者。特定劑量方案(即劑量、時程及重複)係取決於特定個體及該個體的病史而定。

【0141】 可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所使用的劑量及濃度下對接受者無毒性，且可包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他的有機酸；鹽，諸如氯化鈉；抗氧化劑，包含抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如，氯化十八烷基二

甲基苯甲胺；六甲氯胺；羥基氯苯胺、氯化苄乙氧胺、酚、丁醇或苯甲醇、對羥苯甲酸烷酯(諸如，對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯)；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇及間-甲酚)；低分子量(少於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烷基吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包含葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；鹽形成相對離子，諸如鈉；金屬複合物(例如，Zn-蛋白複合物)及/或非離子性界面活性劑，諸如 TWEEN™、PLURONIC™或聚乙二醇(PEG)。含有這些試劑及/或本發明化合物之脂質體係以發明所屬技術領域中已知的方法製備，諸如美國專利案第 4,485,045 及 4,544,545 號中所述。具有提高之循環時間的脂質體係揭示於美國專利案第 5,013,556 號中。特別有用的脂質體可藉由反相蒸發方法以包括磷脂醯膽鹼、膽固醇及經 PEG 衍生之磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂質組成物產生。脂質體經擠壓通過限定孔徑大小的過濾器以得到具有所欲直徑之脂質體。

【0142】亦可將這些試劑及/或本發明化合物包封在(例如)藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備之微膠囊中，例如分別呈膠體藥物遞輸系統(例如，脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或巨乳液的羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊。這類技術係揭示於 *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 第 20 版, Mack Publishing (2000) 中。

【0143】可使用持續釋放型製劑。持續釋放型製劑之適宜實例包含含有上述化學式中任一者之化合物的固體疏水性聚合物之半透性基質，該基質係呈成形物件的形式，例如膜或微膠囊。持續釋放型基質的實例包含聚酯、水凝膠(例

如，聚(甲基丙烯酸 2-羥乙酯或聚(乙烯醇))、聚交酯(美國專利案第 3,773,919 號)、L-麩胺酸與 7-L-麩胺酸乙酯之共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-羥乙酸共聚物(諸如，那些在 LUPRON DEPOT™(由乳酸-羥乙酸共聚物及乙酸柳菩林(leuprolide acetate)所組成的可注射微球)中所使用者)、蔗糖乙酸異丁酯及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0144】 用於靜脈內投予之調配物必須為無菌。這係藉由(例如)通過無菌過濾薄膜過濾而輕易地實現。通常將本發明化合物放入具有無菌出入口的容器中，例如具有以皮下注射針可刺穿的塞子之靜脈內溶液袋或小瓶。

【0145】 適合的乳液可使用市售脂肪乳液製備，諸如 Intralipid™、Liposyn™、Infonutrol™、Lipofundin™及 Lipiphysan™。可將活性成分溶解在預混合之乳液組成物中，或替代性地將其溶解在油中(例如，大豆油、紅花子油、棉籽油、芝麻油、玉米油或杏仁油)且在與磷脂(例如，卵磷脂、大豆磷脂或大豆卵磷脂)及水混合時形成乳液。應理解，可添加其他的成分(例如，甘油或葡萄糖)以調整乳液的滲壓性。適合的乳液通常含有多達 20%的油，例如介於 5%與 20%之間。脂肪乳液可包括介於 0.1 μm 與 1.0 μm 之間，特別是 0.1 μm 至 0.5 μm 之間的脂肪滴，且 pH 在 5.5 至 8.0 的範圍內。

【0146】 乳液組成物可為那些藉由將本發明化合物與 Intralipid™或其組份(大豆油、卵磷脂、甘油及水)混合而製備之組成物。

【0147】 用於吸入或吹入之組成物包含在醫藥上可接受的水性或有機溶劑或其混合物中的溶液及懸浮液，以及粉末。液體或固體組成物可含有如上文提出之適合的醫藥上可接受的賦形劑。於一些具體例中，該等組成物係經口或鼻呼吸途徑投予以達局部或全身性效用。在較佳的醫藥上可接受的無菌溶劑中之組

成物可藉由使用氣體而氣霧化。經氣霧化的溶液可自氣霧化裝置直接吸入或可將氣霧化裝置附接至面罩、帷幕或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組成物可自以適當的方式遞輸調配物的裝置投予，較佳地經口或鼻。

【0148】 6.套組

本發明之另一態樣係提供包括有上述化學式中任一者之化合物或包括有本發明上述化學式中任一者之化合物之醫藥組成物的套組。除了本發明上述化學式中任一者之化合物或其醫藥組成物之外，套組可包含診斷或治療試劑。套組亦可包含用於診斷或治療方法的用法說明。於一些具體例中，套組包含上述化學式中任一者之化合物或其醫藥組成物以及診斷試劑。於其他具體例中，套組包含上述化學式中任一者之化合物或其醫藥組成物。

【0149】 於又一具體例中，本發明包括適合於執行本文所述治療方法的套組。於一具體例中，該套組含有第一劑型，其包括有足以進行本發明方法之數量的一或多種本發明化合物。於另一具體例中，該套組包括有足以進行本發明方法之數量的一或多種本發明化合物以及一用於該劑型的容器。

【0150】 7.製備

上述化學式中任一者之化合物可使用熟習合成有機化學技術領域者常見的通用知識以下文所述之通用且特定的方法製備。這類常見通用知識可見於標準的參考書，諸如 *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton 及 Ollis 編，Elsevier; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, John Wiley and Sons; and *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (由 Wiley-Interscience 發行)。本文所使用的起始材料為市售的材料或可以發明所屬技術領域中已知的慣例方法製備。

【0151】 在上述化學式中任一者之化合物的製備中，應注意到本文所述之一些製備方法可能需要保護遠端官能基(例如，在上述前驅物化學式中任一者之一級胺、二級胺、羧基)。這類保護的需求係取決於遠端官能基的性質以及製備方法的條件而改變。這類保護的需求係容易由發明所屬技術領域中之技術人員判定。這類保護/去保護方法的使用亦在發明所屬技術領域內。保護基及其用途的概括說明可見於 Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

【0152】 例如，某些化合物含有一級胺或羧酸官能基，若未經保護，其可能干擾在分子其他位點的反應。因此，可將這類官能基以可在後續步驟移除之適當的保護基保護。適用於胺及羧酸保護之保護基包含那些常用於肽合成的保護基(諸如，用於胺之 N-三級丁氧基羰基(Boc)、苯甲氧基羰基(Cbz)及 9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)以及用於羧酸之低碳烷酯或苯甲酯)，其在所述反應條件下通常不具有化學反應性且通常可移除而無需化學改變在上述化學式中任一者之化合物中的其他官能基。

【0153】 下文所述之流程係意欲提供在本發明化合物的製備中所使用之方法的概括說明。一些本發明化合物可含有具有立體化學名稱(R)或(S)之單一或多個手性中心。發明所屬技術領域中之技術人員將明白所有的合成轉變可以類似的方式進行，不論材料是否為鏡像異構性富集的或消旋性。而且，所要光學活性材料之解析可使用諸如本文及化學參考文獻中所述之熟知方法發生在順序中任何所要的點上。

【0154】 經由本文所述方法所製備的胺化合物係可用經保護之 2-溴乙酸酯在適合的鹼(諸如， K_2CO_3 、 Et_3N 、 NaH 或 $LiHMDS$)存在下於極性非質子性溶

劑中(諸如，(但不限於)DMF、DMAc、DMSO 或 NMP)烷基化以產出化合物。可進行標準的酯水解以提供酸。若 Pg^2 為三級丁基，則可使用標準的酸去保護方法(諸如，TFA/DCM、HCl/1,4-二噁烷、HCl/EtOAc 或其他適宜條件)產出酸。

[實例]

【0155】 實例 1 用於展現小分子化合物介導的 GLP-1R/ β -抑制蛋白交互作用活化之 GLP-1R/ β -抑制蛋白測定法

GLP1 在維持血糖恆定方面扮演著重要的生理作用。已知 GLP-1R 係於胰臟 β 細胞中表現。GLP-1 經由 $G_{\alpha s}$ 耦合的路徑來介導其作用。活化的 GLP-1R 會刺激腺苷酸環化酶途徑，因而增加了 cAMP 的細胞內濃度，其導致胰島素的合成增加及胰島素的釋放。因此已表明 GLP-1R 可做為治療糖尿病的潛在標的。

【0156】 促效劑/配體結合後的 GLP-1R 活化也導致 β -抑制蛋白(β -arrestin)募集到 GLP-1 受體，其藉由(例如)阻隔 GLP-1R 上異源三聚體 G 蛋白的結合位點而阻斷 GLP-1R 訊息傳導，從而阻止其活化(降低靈敏度)，且藉由將 GLP-1R 與內化機制的元件(諸如，格形蛋白及格形蛋白轉接子 AP2)連接，促使經由包覆之小窩使受體內化且隨後運送到內部隔室胞內體。隨後可將受體導引到降解隔室(溶酶體)，也可將其循環回細胞膜而可再次發出訊號。抑制蛋白與受體交互作用的強度被認為在以下這種選擇中起作用：更緊密的複合體趨向於增加受體降解的可能性(B 類)，而更多的暫態複合體則有利於再循環(A 類)，儘管這種「規則」遠非絕對。

【0157】 就 β -抑制蛋白募集方面的 GLP-1R 促效劑活性係可用以細胞為基礎的功能性測定法，使用 PathHunter eXpress GLP1R CHO-K1 β -抑制蛋白 GPCR 測定套組(DiscoverX Cat#93-0300E2CP0M)來判定。

【0158】 該 PathHunter β -抑制蛋白 GPCR 測定技術係利用 β -半乳糖苷酶(β -gal)酵素將其分裂為兩個片段，較小的酶供體(ED)及較大的酶受體(EA)。這些片段可融合成兩個可彼此交互作用的蛋白質，諸如 EA- β -抑制蛋白及 ED-GLP-1R。該等融合作用可在試驗細胞株(諸如，下述 PathHunter CHO-K1 GLP1R β -Arrestin 細胞)中穩定表現。

【0159】 獨立來說，這些片段融合不具有 β -gal 活性；然而，在溶液中或活細胞中，由於經融合蛋白之間的交互作用，其可聚集在一起並互補形成活性 β -gal 酶，因而在適宜 β -gal 受質存在下生成化學發光訊號。

【0160】 在此實驗中，將來自測定套組的 PathHunter CHO-K1 GLP1R β -Arrestin 細胞以 2000 個細胞/20 μ l/孔的密度接種於 384 孔的白色/透明底孔盤 (Greiner Cat#781098)中。將冷凍的細胞快速解凍，並向解凍細胞添加 10 mL 的細胞接種培養液(由該套組提供)。將細胞儲存在 37°C 的培養箱中並保持約 48 小時，直至準備進行分析。

【0161】 將參考化合物及試驗化合物溶解在 100% DMSO 中。在無血清的 DMEM (Thermo Cat#11965)中製備 5x 濃度的促效劑。將 5 μ L 此溶液添加到測定孔盤中的 20 μ L 細胞培養液中，最後的最高濃度為 10 μ M。接著將孔盤在 37°C 培養 90 分鐘。

【0162】 培養 90 分鐘後，將 1 份 Galacton Star 受質分別與 5 份 Emerald IITM 溶液及 19 份 PathHunter 細胞測定緩衝液合併而製成檢測試劑。將 12.5 μ l 檢測試劑添加至每個孔。接著將孔盤在室溫下培養 60 分鐘。接著在 Envision 上以 0.1 秒/孔進行孔盤讀數。

【0163】 以曲線擬合程式使用 4 參數對數劑量反應方程式從促效劑劑量反應曲線進行 EC50 判定。

【0164】 小分子化合物(諸如·本發明之一者)對於 GLP-1R/ β -抑制蛋白交互作用或對於 β -抑制蛋白募集之功效係可使用下文所述之測定法及商業試劑來呈現及測量。

【0165】 製備

試劑及耗材：

試劑	供應商	目錄編號
PathHunter eXpress GLP1R CHO-K1 β -抑制蛋白 GPCR 測定套組	Discover X	93-0300E2CP0M
384 孔白色/透明底孔盤	Greiner	781098

【0166】 儀器：

儀器	供應商	內部代碼
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

【0167】 培養液及溶液

藉由分別將 1 份 Galacton Star®受質分別與 5 份 Emerald IITM 溶液及 19 份 PathHunter 細胞測定緩衝液結合而製備檢測工作溶液。

【0168】 在製備後，該工作溶液在室溫下係至少穩定 24 小時而不會影響測定表現。在每個套組中提供了足夠的試劑來執行指示數量的測定。

【0169】 程序

1.接種細胞

細胞係以 2000 個細胞/20 μ L/孔的密度接種。將冷凍的細胞快速解凍並添加到 10 mL 的細胞接種培養液。將細胞儲存在 37°C 的培養箱中並保持約 48 小時，直至準備進行分析。

【0170】 2.化合物製備

- 1) 參考促效劑化合物GLP1 (7-37)：以DMSO溶解製作1 mM儲備液，等分且儲存在-80°C。
- 2) 試驗化合物(諸如，本發明該等化合物)可溶解於100% DMSO中。在無血清的DMEM中製備10x濃度的促效劑，且將所有溶液添加至該化合物孔盤中。將2.5 μ L的此溶液添加至該測定孔盤中的20 μ L細胞培養液內，最後的最高濃度為10 μ M。將孔盤在37°C培養30分鐘。對於促效劑模式，將額外2.5 μ L的緩衝液添加至整個孔盤再培養90分鐘。

【0171】 3.檢測試劑

培養 90 分鐘後，將檢測試劑按所述般製作。將 12.5 μ L 添加至所有的孔。接著將孔盤在室溫下培養 60 分鐘。接著在 Envision 上以 0.1 秒/孔進行孔盤讀數。

【0172】 4. β -抑制蛋白測定數據處理

數據分析：使用 GraphPad Prism 6 以建立進展曲線。以 4 參數對數劑量反應方程式來判定 EC₅₀ 或 IC₅₀。

【0173】 實例 2 用於展現小分子化合物介導的 GLP1R 及 β -抑制蛋白交互作用活化之 NanoBit GLP1R/ β -抑制蛋白交互作用測定法

通過促效劑活性之 GLP-1R 介導的與 β -抑制蛋白的交互作用係用一種以細胞為基礎的功能性測定法，利用設計用來在活細胞中偵測 GLP-1R 及 β -抑制蛋

白交互作用之 NanoLuc® Binary 技術(NanoBiT) (Promega N2015)來判定。該方法為基於 NanoLuc®螢光素酶之二個次單元的系統，其可用於在細胞內偵測蛋白質：蛋白質交互作用(PPI)。該二個次單元被稱為大 BiT (LgBiT; 17.6 kDa)及小 BiT (SmBiT; 11 個胺基酸)。這些二個次單元係分別融合成感興趣的兩個蛋白質。當此二者表現時，所述 PPI 使該等次單元非常接近，以形成一功能性酶從而生成明亮的發光訊號。

【0174】更具體而言，將人類 GLP-1R 編碼序列(NCBI 參考序列 NM_002062)及 β -抑制蛋白 2 (β -Arrestin2)編碼序列(NCBI 參考序列 NM_004313.3)次選殖到該 NanoBiT 套組中所提供的暫時性表現載體，使生成 GLP-1R-LgBiT 及 SmBiT- β -抑制蛋白 2 融合體。使用基於 HEK293T 的轉染法且藉由天然配體 GLP-1₇₋₃₇活化，共選擇出 8 種組合。選出顯示最高的測定窗口(GLP-1R-LgBiT 及 SmBiT- β -抑制蛋白 2)之組合以用於測試本發明該等化合物。

【0175】該 NanoBit 測定係如本文簡述般進行：將 HEK293T 細胞(7500 個細胞/孔)接種在 96 孔培養盤(Corning 目錄#3917)之含有 10% FBS (Biosera 目錄#FB-10581)的 DMEM (Thermo 目錄#11965)中。在 48 小時之後，細胞係按照製造商的測定程序以 GLP-1R-LgBiT 及 SmBiT- β -Arrestin2 構築體使用 Lipofectamine2000 (Thermo 目錄#11668019)進行轉染。簡言之，將編碼 GLP-1R-LgBiT 及 SmBiT- β -抑制蛋白 2 融合體的質體以及轉染試劑用 Opti-MEM (Thermo 目錄#31985-070)稀釋。接著混合約 50 ng 的 GLP-1R-LgBiT 構築體及 50 ng 的 SmBiT- β -抑制蛋白 2 構築體，將所得質體混合物添加至經稀釋的轉染試劑內。質體(μ g): Lipofectamine2000 (μ l)的比例為 1:10。接著在室溫下培養 5 分鐘後將該混

合物添加至細胞中。轉染約 48 小時之後，以 65 μ l/孔的新鮮 Opti-MEM 替換掉培養液。

【0176】 接著以 1:24 的比例用 Nano-Glo® LCS 稀釋緩衝液稀釋 Nano-Glo® 活細胞受質(Live Cell Substrate)。將約 25 μ l 的 Nano-Glo® 活細胞試劑(Live Cell Reagent)添加至各孔內。將待測試之不同濃度的各種標的化合物(於 DMSO 中)稀釋於含有 0.1% BSA (Sigma Cat#A7409)之 Opti-MEM 中以製作 10x 儲備液。使用吸量管將約 10 μ l 的化合物儲備液添加至各孔內。立即以 EnVision 測量螢光重複 120 次，每孔 0.25 秒。

【0177】 以曲線擬合程式使用 4 參數對數劑量反應方程式從促效劑劑量反應曲線進行 EC50 判定。

【0178】 小分子化合物(諸如，本發明之一者)對於 GLP-1R/ β -抑制蛋白交互作用或對於 β -抑制蛋白募集之功效係可使用本文所述之測定法及商業試劑或其等效物來呈現及測量。使用於此實例中之試劑及詳細實驗方案係進一步描述於下。

【0179】 製備

試劑及耗材：

試劑	供應商	目錄編號
NanoBiT® 蛋白質:蛋白質交互作用系統	Promega	N2015
Opti-MEM™ I	Thermo Fisher	31985-070
滅血清培養基		
Lipofectamine™ 2000	Thermo Fisher	11668019
轉染試劑		
人類 GLP-1-(7-36)- 醯胺	MCE	HY-P0054A
96 孔孔盤，白色	Corning	3917
DMEM	Thermo Fisher	11965
胎牛血清	Biosera	FB-10581/500
DMSO	Sigma	D2650

儀器：

儀器	供應商	內部代碼
En Vision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

【0180】 Nano-Glo®活細胞試劑之製備：

1. 若是第一次使用，使 Nano-Glo® LCS 稀釋緩衝液平衡至環境溫度。
2. 從儲備取出 Nano-Glo®活細胞受質且進行混合。
3. 藉由將 1 份體積的 Nano-Glo®活細胞受質與 24 份體積的 Nano-Glo® LCS 稀釋緩衝液結合(25 倍稀釋)，產生 4X 儲備液以與細胞培養液混合，製備所要量的重配 Nano-Glo®活細胞試劑。

【0181】 程序

化合物製備：

將 GLP-1 (7-36)溶解於 100% DMSO 中且儲備液濃度為 1 mM。用於 GLP-1 之典型孔盤配置係顯示於下。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B	GLP-1		1.00E-06	2.50E-06	6.25E-07	1.56E-07	3.91E-08	9.77E-09	2.44E-09	6.10E-10		
C												
D												
E												
F												
G												
H												

HPE:10μM GLP-1 (7-36)

ZPE: 0.1% DMSO

【0182】 至於試驗化合物，使用含有 1% BSA 之 Opti-MEM 將 1 mM 儲備液稀釋成 100 μM，最後的最高濃度為 10 μM，1/4 對數(4 倍)稀釋，8-稀釋點，各稀釋點以二重複進行。其配置係與上述 GLP-1 相似(未示出)。

【0183】 測定程序：

細胞培養及轉染：

1. 以每孔 7500 個細胞將 293T 細胞接種在 96 孔培養盤(Corning#3917)之含有 10% FBS (經熱致去活且含 25mM 葡萄糖)的 DMEM 中。
2. 在 48 小時之後，依照 Lipofectamine2000 的實驗方案進行轉染。
3. 每孔 50ng Lg-Bit 及 50ng Sm-Bit，質體(μg): Lipofectamine2000 (μl)的比例為 1:10。
4. 稍後於轉染 48 小時之後，以每孔 65ul 新鮮 Opti-MEM 替換掉培養液。

【0184】 活化及螢光量測：

5. 用 Nano-Glo® LCS 稀釋緩衝液以 1:24 比例製備 Nano-Glo®活細胞試劑，經稀釋的 Nano-Glo®活細胞受質。
6. 添加 25 µl 的 Nano-Glo®活細胞試劑到各孔內。
7. 添加 10 µl 10% DMSO 或 10x GLP-1 溶液或試驗化合物到各孔內。
8. 立即測量螢光重複 120 次，10 秒間隔。

【0185】如第 1 及 2 圖所示，經測試的化合物 19 及 35 明顯表現得不同於天然促效劑 GLP-1 (7-36)。

【0186】也測量了 EC50 值。如第 3 圖所示，選擇任意 t = 6 分鐘的時間點來判定劑量反應 EC50。結果係顯示於第 3 圖中。

【0187】於一替代方案中，係可於化合物達到最大訊號(諸如，在 450-500 秒 (~ 8 分鐘))時進行數據分析/報告以獲得 EC50 值。

【0188】實例 3 用於展現小分子化合物介導的 GLP-1R 活化之 GLP1R cAMP 測定法

HEK293/GLP-1R/CRE/Luc, 植株 4-cAMP 測定法

GLP-1R 介導的促效劑活性係用一種以細胞為基礎的功能性測定法，利用測量細胞中之 cAMP 含量的 HTRF(均質性時間解析螢光(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence))cAMP 偵測套組(cAMP Dynamic 2 Assay Kit; CisBio cat #62AM4PEC)。該方法為由細胞所產生之天然 cAMP 與以染料 d2 標記之外源性 cAMP 之間的競爭免疫測定法。追蹤劑的結合係由以穴狀化合物(Cryptate)標記之 mAb 抗 cAMP 顯現。特定訊號(即能量轉移)係與標準或實驗樣本中的 cAMP 濃度成反比。

【0189】 將人類 GLP-1R 編碼序列(NCBI 參考序列 NM_002062)次選殖到 pcDNA3.1+/Hygro 載體內(Invitrogen)且將轉染到 HEK293/CRE/Luc 親本細胞株內。分離出穩定表現受體的細胞株。使用 ^{125}I -GLP-1₇₋₃₆(Perkin Elmer)之飽和結合分析(過濾測定程序)顯示自此細胞株衍生之細胞膜係表現出高 GLP-1R 密度(K_d : $<1\text{ nM}$, B_{max} : $>800\text{ fmol/mg}$ 蛋白質)。

【0190】 將不同濃度之各待測試化合物(於 DMSO 中)稀釋於 DMSO 中以先得到含 200x 化合物工作溶液，接著將 50 nl 化合物添加到具有 ECHO 之白色 384 孔測定孔盤(Greiner 784075)。最終的 DMSO 濃度為 0.5%。化合物濃度範圍可在任何時間調整。

【0191】 將細胞從冷凍保存取出，再懸浮於含有 ECHO 杜貝科(Dulbecco)氏磷酸鹽緩衝食鹽水(DPBS-Sigma 目錄#D8537)的 ECHO 中(DPBS - Lonza 目錄# 17-512Q)並在 22°C 以 900 x g 離心 5 分鐘。接著將細胞沈澱物再懸浮於 1 mL 的測定緩衝液[具有 500 μM IBMX (Sigma # I5879)及 0.1% BSA (Sigma # A1933)的 DPBS。於測定日新配添加 IBMX 及 BSA]中。在 Invitrogen Countess II 上計數 10 μL 的細胞懸浮液樣本以判定細胞存活率及每毫升細胞數。接著將剩餘細胞懸浮液以測定緩衝液調整，使用 Matrix Combi Multidrop 試劑分注器給出每一孔 1000 個活細胞。將 10 μL 細胞懸浮液添加到已經含有化合物之測定孔盤的每一孔中。接著將孔盤密封且在 37°C 以 5% CO_2 培養 30 分鐘。

【0192】 在培養 30 分鐘之後，將 5 μL 經標記之 d2 cAMP 及 5 μL 抗 cAMP 抗體(兩者係於細胞裂解緩衝液中以 1:20 稀釋；如製造商的測定程序中所述)添加至該測定孔盤的各孔中。接著將孔盤在室溫下培養，且在 60 分鐘之後，以 Envision 多標記讀盤儀使用 330 nm 激發及 615 與 665 nm 發光來讀取 HTRF 訊號

的變化。原始數據係以自 cAMP 標準曲線內插而轉換成 nM cAMP(如製造商的測定程序所述)，且判定相對於各孔盤所包含的完整促效劑 GLP-1₇₋₃₇ (10 nM) 之飽和濃度的效應百分比。EC₅₀ 的判定係使用 4 參數對數劑量反應方程式以曲線擬合程式分析之促效劑劑量反應曲線進行。

【0193】 此測定法展現出本發明之該等化合物係通過 cAMP 路徑來活化 GLP-1R 訊息傳導，因而表現為 GLP-1R 促效劑。可使用在這類測定法中之代表商業試劑/套組係如下所述。

【0194】 製備

試劑及耗材：

試劑	供應商	目錄編號
HEK/GLP1R/CRE/Luc 細胞株	HDB	
DMEM	Gibco	12100
愛生丁(9-39)	MCE	HY-P0264
人類 GLP-1-(7-37)-醯胺	MCE	HY-P0055
384 孔孔盤, 白色	Greiner	784075
cAMP Dynamic 2	Cisbio	62AM4PEC
胎牛血清	Biosera	FB-10581/500
IBMX	Sigma	I5879
BSA	Sigma	A1933-5G
DPBS	Sigma	D8537

儀器：

儀器	供應商	內部代碼
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

【0195】 培養液及溶液：

1)測定緩衝液

含有 500 μ M IBMX 及 0.1% BSA 的 DPBS。於測定日新配添加 IBMX 及 BSA。

2)cAMP-d2工作溶液的製備

- a) 根據製造商的說明，用適量的蒸餾水重新配製凍乾劑，以製作可以等分並冷凍(-20℃)的工作儲備液。
- b) 使用前先在結合緩衝液及裂解緩衝液中以 1:20 稀釋工作儲備液。

3)抗cAMP抗體-穴狀化合物工作溶液的製備

- c) 根據製造商的說明，用適量的蒸餾水重新配製凍乾劑，以製作可以等分並冷凍(-20℃)的工作儲備液。
- d) 使用前先在結合緩衝液及裂解緩衝液中以 1:20 稀釋工作儲備液。

【0196】 程序

細胞懸浮液製備的程序

1. 在無菌條件下於，在37℃水浴中非常短暫地解凍冷凍細胞，直至在連續攪拌下冰完全融化(約1分鐘)之前。

注意：較長時間的培養可能導致細胞死亡。
2. 藉由將解凍的細胞小心轉移到無菌的15/50 mL試管中，將DMSO從培養液基中

去除，並在試管中注入10-50 mL之預熱至37°C的完全培養液，離心之前讓細胞靜置5分鐘。接著以900 rpm離心5分鐘以收集細胞。

3. 用測定緩衝液使細胞再懸浮。
4. 對於穩定的GLP1-R測定而言，最佳的細胞密度為每孔1000個細胞。

注意：細胞密度的最佳化是關鍵步驟，需要在不同實驗室中進行最佳化。該等細胞產生的cAMP含量必須落入標準曲線的線性範圍內。

【0197】 化合物製備的程序

- 1) 參考促效劑化合物GLP1 (7-37)：用DMSO溶解製作1 mM儲備溶液，等分並儲存在-80°C。
- 2) 參考拮抗劑化合物愛生丁(9-39)：用DMSO溶解製作2 mM儲備溶液，等分並儲存在-80°C。
- 3) 試驗化合物係以DMSO溶解製作儲備溶液，等分並儲存在-80°C。

在DMSO中連續稀釋化合物濃度，首先獲得200x化合物工作溶液，接著添加50 nL至含有ECHO的384孔孔盤中。DMSO的最終濃度為0.5%。化合物濃度範圍可隨時調整。

- 4) IBMX：將500 mM儲備溶液溶解於DMSO中，等分並儲存在-20°C。

【0198】 促效劑測定的程序

- 1) 化合物製備：在測定之前製備化合物添加孔盤。按照上述程序製備200X濃度的化合物工作溶液。
- 2) 細胞製備：在進行分析之前根據上述程序製備細胞懸浮液。
- 3) 化合物添加：將每孔50 nL的200X工作濃度的化合物添加至低容量之含有ECHO的384孔白色測定孔盤。

- 4) 細胞添加：添加10 μ L細胞懸浮液至已經含有化合物之測定孔盤的各孔中。
將孔盤密封並在37°C下以5% CO₂培養30分鐘。
- 5) 將5 μ L cAMP-d2工作溶液添加至該測定孔盤的各孔中。
- 6) 將5 μ L的抗cAMP抗體-穴狀化合物(cryptate)工作溶液添加至該測定孔盤的各孔中。用蓋子覆蓋孔盤。在室溫下培養1小時。
- 7) 使用指定的設定用具有TRF雷射之EnVision讀盤儀以665 nm及615 nm讀取螢光並儲存資料。

【0199】拮抗劑阻斷測定的程序

- 1) 化合物製備：在測定之前製備化合物添加孔盤。按照上述程序製備200X濃度的化合物工作溶液。
- 2) 細胞製備：在進行分析之前根據上述程序製備細胞懸浮液。
- 3) 化合物添加：將每孔50 nL的200X工作濃度的化合物添加至低容量的384孔白色測定孔盤。
- 4) 細胞添加：將5 μ L的2X細胞懸浮液添加至已經含有化合物之測定孔盤的各孔中。
- 5) 愛生丁(9-39)拮抗劑添加：將5 μ L的2x Exendin (9-39)添加至已經含有化合物及細胞之測定孔盤的各孔中。Exendin (9-39)的最終濃度為IC80。將該孔盤密封並在37°C下以5% CO₂培養30分鐘。
- 6) 將5 μ L cAMP-d2工作溶液添加至該測定孔盤的各孔中。
- 7) 將5 μ L的抗cAMP抗體-穴狀化合物工作溶液添加至該測定孔盤的各孔中。
用蓋子覆蓋孔盤。在室溫下培養1至4小時。
- 8) 使用指定的設定用具有TRF雷射之EnVision讀盤儀以665 nm及615 nm讀

取螢光並儲存資料。

【0200】 設定 EnVision 供 HTRF cAMP 的量測

所需濾鏡(filter)及光鏡(mirror)

- 激發: TRF LASER
- 發光#1: 665nm (CWL 665nm BW 7.5nm)
- 發光#2: 615 nm (CWL 615nm BW 8.5nm)
- 分色鏡: DELFIA/LANCE Dual Enh D400/D630

【0201】 所需設定:

- 延遲: 50 μ s
- 窗口時間: 300 μ s (亦稱為「積分時間」)
- 序列窗口數目: 1
- 循環: 預設 2000 μ s (亦稱為「閃爍之間的時間」)
- 閃爍之間的時間: 2000 μ s
- 閃爍數目: 20
- 第 2 偵測器的閃爍數目: 10
- 測量高度(mm): 6.5
- Z 高度: 必須最佳化(使用最佳化嚮導程序, 以最大的 FRET 在孔上進行最佳化)
- 在孔上方激發及發光

【0202】 cAMP 測定數據處理

數據分析: 使用 GraphPad Prism 5 或 IDBS Xlfit 軟體來建立進展曲線。以 4 參數對數劑量反應方程式來判定 EC50 或 IC50。

代表性孔盤配置

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
A		化合物1											化合物1												
B		化合物2											化合物2												
C		化合物3											化合物3												
D		化合物4											化合物4												
E		化合物5											化合物5												
F		化合物6											化合物6												
G		化合物7											化合物7												
H		化合物8											化合物8												
I		化合物9											化合物9												
J		化合物10											化合物10												
K		化合物11											化合物11												
L		化合物12											化合物12												
M		化合物13											化合物13												
N		化合物14											化合物14												
O		化合物15											化合物15												
P		GLP-1(7-37)											GLP-1(7-37)												
		4PE GLP-1 2uM 100%DMSO																							
		2PE 100% DMSO																							
		工作孔盤化合物起始濃度: 2mM																							
		最終化合物濃度: 10 uM 0.5%DMSO																							
		化合物起始孔: A2 A13																							
		化合物稀釋倍數: 3倍 11個點																							
		工作孔盤體積: 50 nL/孔																							

【0203】 該等化合物的 EC₅₀ 數值係顯示於表 1 中。

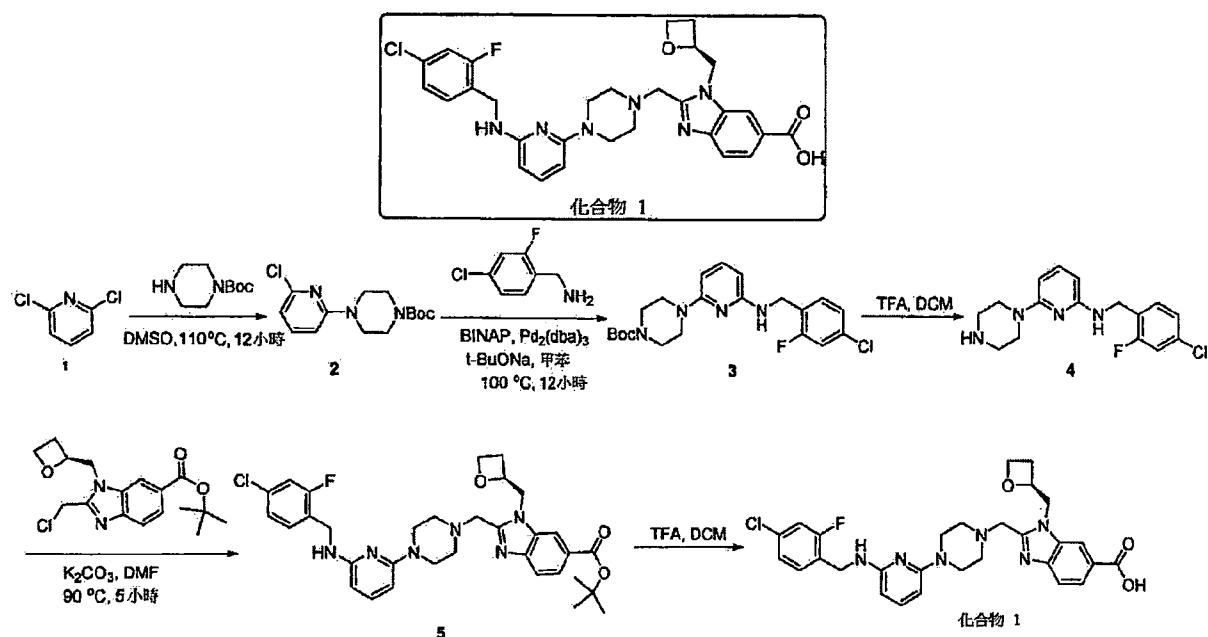
表 1

化合物#	EC50 A = ≤ 10 nM B = ≤ 100 nM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM	化合物#	EC50 A = ≤ 10 nM B = ≤ 100 nM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM
化合物 1	A	化合物 38	C
化合物 2	D	化合物 39	B
化合物 3	D	化合物 40	C
化合物 4	D	化合物 41	A
化合物 5	D	化合物 42	A
化合物 6	D	化合物 43	A
化合物 7	D	化合物 44	A
化合物 8	C	化合物 45	A
化合物 9	A	化合物 46	A
化合物 10	B	化合物 47	A
化合物 11	A	化合物 48	B
化合物 12	A	化合物 49	A
化合物 13	B	化合物 50	D
化合物 14	D	化合物 51	D
化合物 15	B	化合物 52	D
化合物 16	B	化合物 53	D
化合物 17	D	化合物 54	D

化合物 18	A	化合物 55	A
化合物 19	A	化合物 56	D
化合物 20	C	化合物 57	C
化合物 21	B	化合物 58	D
化合物 22	B	化合物 59	D
化合物 23	A	化合物 60	C
化合物 24	C	化合物 61	C
化合物 25	B	化合物 62	B
化合物 26	D	化合物 63	C
化合物 27	D	化合物 64	B
化合物 28	A	化合物 66	D
化合物 29	A	化合物 67	B
化合物 30	B	化合物 68	A
化合物 31	C	化合物 69	C
化合物 32	C	化合物 70	A
化合物 33	A	化合物 71	D
化合物 34	A	化合物 72	A
化合物 35	A	化合物 73	B
化合物 36	C		
化合物 37	D		

【0204】 實例 4 化合物合成

(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯基胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物1)的製備



【0205】 步驟 1

向 2, 6-二氯吡啶(10 g, 67.57 mmol)於 DMSO (100 mL)中之溶液添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(15.1 g, 81.09 mmol)。將混合物在 110°C 攪拌過夜。將該混合物以水稀釋，以 EA (30 mL x 3)萃取，以飽和鹽水洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將粗產物從石油醚(200 mL)中再結晶以得到呈白色固體之 4-(6-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(9.5 g，產率 48%)。LCMS (M+H)⁺ = 298.1；滯留時間(0.01% TFA) = 1.78 分鐘。

【0206】 步驟 2

於 N₂ 下向(4-氯-2-氟苯基)甲胺(176 mg, 1.1 mmol)於甲苯(toluene)(8 mL)中之溶液添加 4-(6-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(297 mg, 1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0.05 mmol)、BINAP (62 mg, 0.1 mmol)及 *t*-BuONa (288 mg, 3 mmol)。將反應混合物在 90°C 攪拌 12 小時。添加 50 mL 的冰水以使該反應物淬滅。將該

溶液以 EA (50 mL x 3) 萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。在溶劑蒸發後，將粗產物以管柱層析法(PE/EA = 2/1)純化以得到呈黃色油狀物之 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲基胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(320 mg, 76%)。LCMS (M+H)⁺ = 420.8；滯留時間(0.01% TFA) = 1.75 分鐘。

【0207】 步驟3

在 0°C 向 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲基胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(320 mg, 0.76 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液添加 TFA (10 mL)。將反應混合物在 0°C 攪拌 2 小時。添加 10 mL 的冰水以使反應物淬滅。添加 NaHCO₃ 水溶液以調整 pH 至 9，接著將該溶液以 EA (40 mL x 3) 萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。在溶劑蒸發後，將粗產物以管柱層析法(PE/EA = 2/1)純化以得到呈黃色油狀物之 N-(4-氯-2-氟苯甲基)-6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(120 mg, 43%)。LCMS (M+H)⁺ = 321.0；滯留時間(10 mm NH₄HCO₃) = 1.72 分鐘。

【0208】 步驟 4

向 N-(4-氯-2-氟苯甲基)-6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(120 mg, 0.375 mmol)於 DMF (6 mL)中之溶液添加(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.3 mmol(該合成法係揭露於國際申請案第 WO/2018/109607 號中，其係以引用方式併入本文中)及 K₂CO₃ (415 mg, 1.125 mmol)。將反應混合物在 60°C 攪拌 12 小時。添加 60 mL 的冰水以使反應物淬滅。將該溶液以 EA (30 mL x 3) 萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。在溶劑蒸發後，將粗製物以管柱層析法(PE/EA = 2/1)純化以得到呈黃色固體之(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲基胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯

并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(140 mg, 60%)。LCMS $(M+H)^+ = 620.7$ ；滯留時間(0.01% TFA)=1.77 分鐘。

【0209】 步驟 5

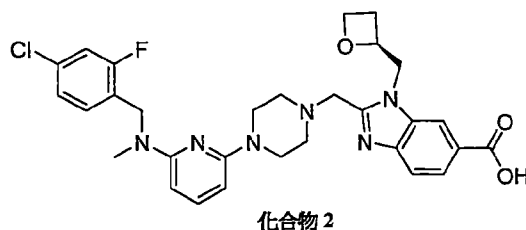
在 0°C 向(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲基胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(120 mg, 0.134 mmol)於 DCM(6 mL)中之溶液添加 TFA(3 mL)。將反應混合物在 0°C 攪拌 6 小時。在溶劑蒸發後，將粗製物以 HPLC 純化而得到呈黃色固體之(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲基胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(60 mg, 73%)。

LCMS: $(M+H)^+ = 566.0$ ；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.48 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.82-7.80 (m, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 7.23-7.15 (m, 2 H), 6.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 5.90-5.82 (m, 2 H), 5.11-5.08 (m, 1 H), 4.79 (dd, $J = 7.2, 15.2$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 2.4, 15.2$ Hz, 1 H), 4.51-4.46 (m, 1 H), 4.41-4.35 (m, 3 H), 3.97-3.75 (m, 2 H), 2.71-2.67 (m, 1 H), 2.48-2.40 (m, 8H).

【0210】 以下化合物係以類似方式製備：

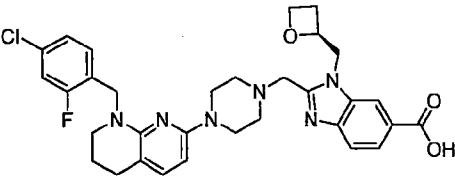
(S)-2-((4-(6-((4-氯-2-氟苯甲基)(甲基)胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物2)



LCMS: $(M+H)^+ = 579$ ；滯留時間(0.01% TFA) = 1.70 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1 H), 7.99-7.97 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.35-7.32 (m, 1 H), 7.17-7.08 (m, 3 H), 6.01 (dd, J = 8.0, 26.4 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1 H), 4.91-4.89 (m, 1 H), 4.88-4.86 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.73 (dd, J = 2.4, 15.2 Hz, 1 H), 4.65-4.63 (m, 1 H), 4.49-4.46 (m, 1 H), 4.04-3.89 (m, 2 H), 3.46-3.44 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 2.82-2.77 (m, 1 H), 2.59-2.53 (m, 5H).

【0211】 (S)-2-((4-(8-(4-氯-2-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-2 基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物3)



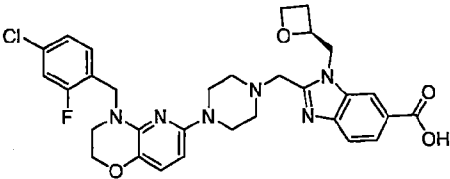
化合物 3

LCMS: (M+H)⁺ = 605.2 ; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.45 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.25 (brs, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.26-7.19 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.12-5.04 (m, 1 H), 4.77 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.66-4.59 (m, 1 H), 4.52-4.44 (m, 1 H), 4.40-4.32 (m, 1 H), 3.93 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.28-3.20 (brs, 4 H), 2.72-2.64 (m, 1 H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.49-2.31 (m, 7H), 1.89-1.80 (m, 2 H).

【0212】 (S)-2-((4-(4-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物

4)

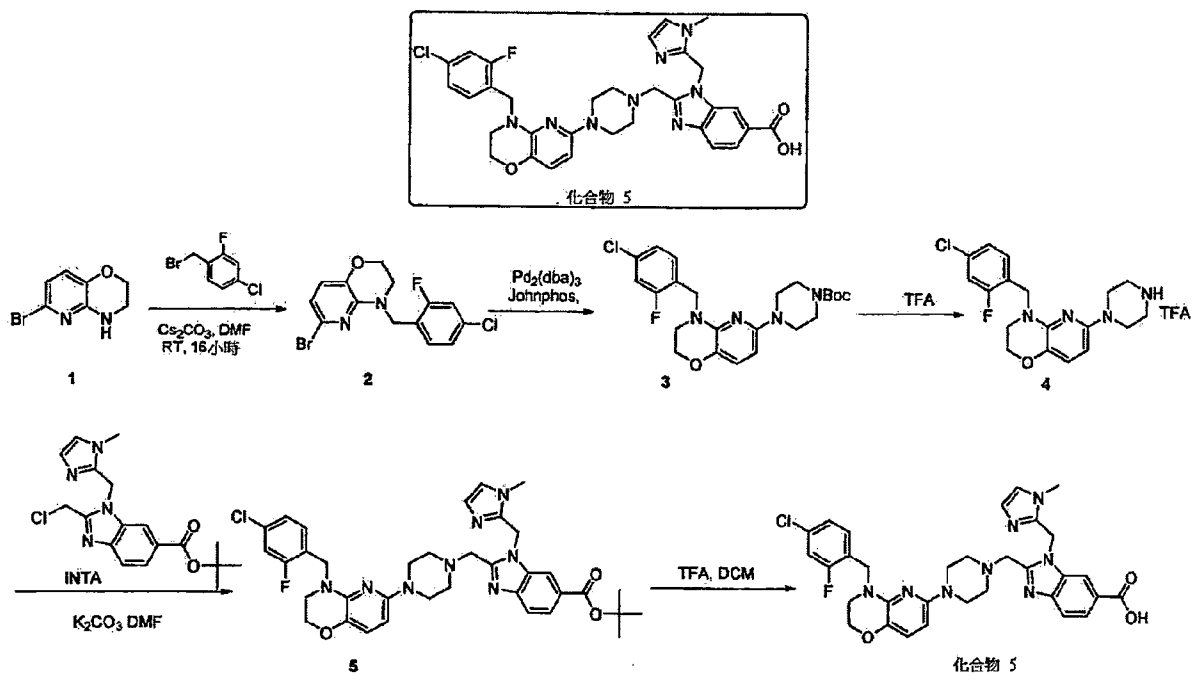


化合物 4

LCMS: (M+H)⁺ = 607.6 ; 滯留時間(10 mmol NH₄HCO₃) = 1.633 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.25 (brs, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.13-5.05 (m, 1 H), 4.78 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.63 (dd, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.51-4.45 (m, 1 H), 4.40-4.34 (m, 1 H), 4.12-4.07 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.76 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.25-3.15 (brs, 6H), 2.72-2.64 (m, 1 H), 2.57-2.52 (m, 1 H), 2.50-2.33 (m, 4 H).

【0213】 2-((4-(4-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物5)的製備



【0214】 步驟 1

向 6-溴-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(0.5 g, 2.3 mmol, 1.0 當量)於 DMF (10 mL)中之溶液添加 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(0.575 g, 2.53 mmol, 1.1 當量)

及 Cs_2CO_3 (2.25 g, 6.9 mmol, 3 當量)。將混合物在 25°C 攪拌 16 小時。將該溶液以水(20 mL)稀釋，以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，且以層析管柱在矽膠上(以 PE: EA = 10: 1 溶離)純化而得到呈黃色固體之 6-溴-4-(4-氯-2-氟苯甲基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(0.72 g, 72.7%產率)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 356.8$ ；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.91 分鐘。

【0215】 步驟2

向 6-溴-4-(4-氯-2-氟苯甲基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(200 mg, 0.56 mmol, 1.0 當量)於 1,4-二噁烷(1,4-dioxane)(5mL)中之溶液添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(135 mg, 0.73 mmol, 1.3 當量)、JohnPhos (16.7 mg, 0.06 mmol, 0.1 當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 mg, 0.03 mmol, 0.05 當量)及 Cs_2CO_3 (292 mg, 0.90 mmol, 1.6 當量)。於氮氣下將混合物在 100°C 攪拌 16 小時。將該反應物冷卻至 RT，接著以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將粗產物以層析管柱在矽膠上(以 PE: EA=10: 1 溶離)純化而得到呈黃色固體之 4-(4-(4-氯-2-氟苯甲基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.22 mmol, 37.9% 產率)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 462.7$ ；滯留時間(0.1% TFA) = 2.125 分鐘。

【0216】 步驟 3

將 4-(4-(4-氯-2-氟苯甲基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.22 mmol, 1.0 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (5 mL)在 25°C 攪拌 2 小時。將該混合物以飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋直至 pH 調整至 7，且以 DCM (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真

空濃縮以得到呈黃色固體之 4-(4-氯-2-氟苯甲基)-6-(哌嗪-1-基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(65 mg, 70%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 362.8$; 滯留時間(0.1% TFA) = 1.545 分鐘。

【0217】 步驟 4

將 4-(4-氯-2-氟苯甲基)-6-(哌嗪-1-基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(40 mg, 0.1 mmol)、2-(氯甲基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(32 mg, 0.13 mmol)及 K_2CO_3 (132.6 mg, 0.96 mmol)於 DMF (5mL)中之混合物加熱至 60°C , 於 N_2 環境下攪拌 3 小時。LCMS 顯示該反應已完成。將該混合物以 EA (10 mL x 2)萃取, 使有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 將濾液濃縮以得到粗產物, 將其以 biotage 急驟層析法(以 EA : PE = 1 : 10 溶離)純化而得到呈白色固體之所要產物 2-((4-(4-(4-氯-2-氟苯甲基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(23 mg, 0.03 mmol, 30%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 687.0$; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.85 分鐘。

【0218】 步驟 5

將 2-((4-(4-(4-氯-2-氟苯甲基)-3,4-二氫-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(23 mg, 0.03 mmol)於 DCE (3 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 1 小時。LCMS 顯示該反應已完成。將溶劑在真空中移除且將殘餘物以製備性 HPLC 純化而得到所要產物(6 mg, 35%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 631.2$; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.31 分鐘。

O=C(O)c1ccc2c(c1)c(c3ccccc23)nc4c5ccccc5n4CCN6CCN(C6)C7C=CC(=O)N7CCc8cc(F)cc(Cl)c8

化合物 6



第 75 頁，共 166 頁(發明說明書)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.12 (m, 3 H), 4.74 (s, 1 H), 3.59-3.56 (m, 2 H), 2.77-2.67 (m, 2 H).

【0221】 步驟 2

向 2-(4-氯-2-氟苯基)乙醇(1.5 g, 8.6 mmol, 1.0 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液添加甲烷磺酸酐(2.2 g, 12.9 mmol, 1.5 當量)及 TEA (3.6 ml, 25.8 mmol, 3 當量)。將混合物在下 RT 攪拌 8 小時。將該反應物以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產物，且以管柱層析法在矽膠上(PE: EA = 10: 1)純化而得到呈黃色油狀物之甲烷磺酸 4-氯-2-氟苯乙酯(1.2 g, 55%產率)。LCMS: (M+ Na)⁺ = 275.0，滯留時間(0.01% TFA) = 1.789 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47-7.19 (m, 3 H), 4.41 (td, J = 6.6, 4.1 Hz, 2 H), 3.19-3.10 (m, 3 H), 3.04 (q, J = 6.4 Hz, 2 H).

【0222】 步驟 3

向 3,6-二氯嗒嗪(1.0 g, 6.71 mmol, 1.0 當量)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液添加哌嗪-1-甲酸苯甲酯(1.6 g, 7.38 mmol, 1.1 當量)及 DIPEA(3.6 ml, 20.13 mmol, 3 當量)。將混合物在 100°C 攪拌 16 小時。將該反應混合物以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色固體之所要產物 4-(6-氯嗒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(1.2 g, 55%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 332.1，滯留時間(0.01% TFA) = 1.612 分鐘。

【0223】 步驟 4

向 4-(6-氯嗒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(1.0 g, 3.01 mmol)於 HOAc (75 mL)中之溶液添加 NaOAc(0.25 g, 3.05 mmol)。將混合物在 120°C 攪拌 16 小時。將該反應物真空濃縮，以 NaHCO₃(1N, 30 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色固體之 4-(6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(900 mg, 95%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 314.1，滯留時間(0.01% TFA) = 1.458 分鐘。

【0224】 步驟 5

向甲烷磺酸 4-氯-2-氟苯乙酯(80 mg, 0.318 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液添加 4-(6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(100 mg, 0.318 mmol, 1.0 當量)及 K₂CO₃ (132 mg, 0.954 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 3 小時。將該反應物以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產物，且以製備性 TLC (DCM: MeOH = 10: 1)純化而得到呈褐色油狀物之 4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(100 mg, 67%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 471.1，滯留時間(0.01% TFA) = 1.889 分鐘。

【0225】 步驟 6

向 4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(400 mg, 0.851 mmol, 1.0 當量)於 AcOH(10 mL)中之溶液添加 HBr/AcOH (33%) (3 mL, 12.37 mmol)。將混合物在 RT 攪拌 1 小時。將該反應物以 NaHCO₃ (100 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產物，且以製備性 HPLC (NH₄HCO₃)純化而

得到呈褐色固體之 2-(4-氯-2-氟苯乙基)-6-(哌嗪-1-基)嗒嗪-3(2H)-酮(60 mg, 21% 產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 336.7$ ，滯留時間(0.01% TFA) = 1.405 分鐘。

【0226】 步驟 7

向 2-(4-氯-2-氟苯乙基)-6-(哌嗪-1-基)嗒嗪-3(2H)-酮(60 mg, 0.179 mmol, 1.0 當量)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液添加(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(60 mg, 0.179 mmol, 1.0 當量)及 DIPEA (69 mg, 0.537 mmol, 3 當量)。將混合物在 80°C 攪拌 3 小時。將該反應物以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到粗產物，且以製備性 TLC (DCM: MeOH = 10: 1) 純化而得到呈黃色固體之(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(80 mg, 70%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 637.2$ ，滯留時間(0.01% TFA) = 1.758 分鐘。

【0227】 步驟 8

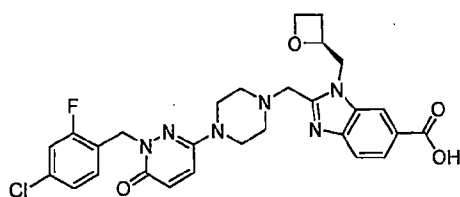
向(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.126 mmol, 1.0 當量)於 DCM(8 mL)中之溶液添加 TFA(1 mL)。將混合物在 RT 攪拌 3 小時。將該反應物真空濃縮以得到粗產物，且以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(22.8 mg, 32%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 581.2$ ，滯留時間(0.01% TFA) = 1.354 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.37-8.36 (brs, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 7.11 (ddt, $J = 10.1, 8.1, 5.1$ Hz, 3 H), 6.84

(d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 5.27 (td, $J = 7.2, 4.9$ Hz, 1 H), 4.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J = 15.4, 2.5$ Hz, 1 H), 4.66 (dd, $J = 13.8, 7.9$ Hz, 1 H), 4.48 (dt, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1 H), 4.29 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.06 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 3.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 3.20 (t, $J = 4.7$ Hz, 4 H), 3.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.88-2.77 (m, 1 H), 2.67-2.48 (m, 5H).

【0228】 以下化合物係以類似方式製備：

(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物7)

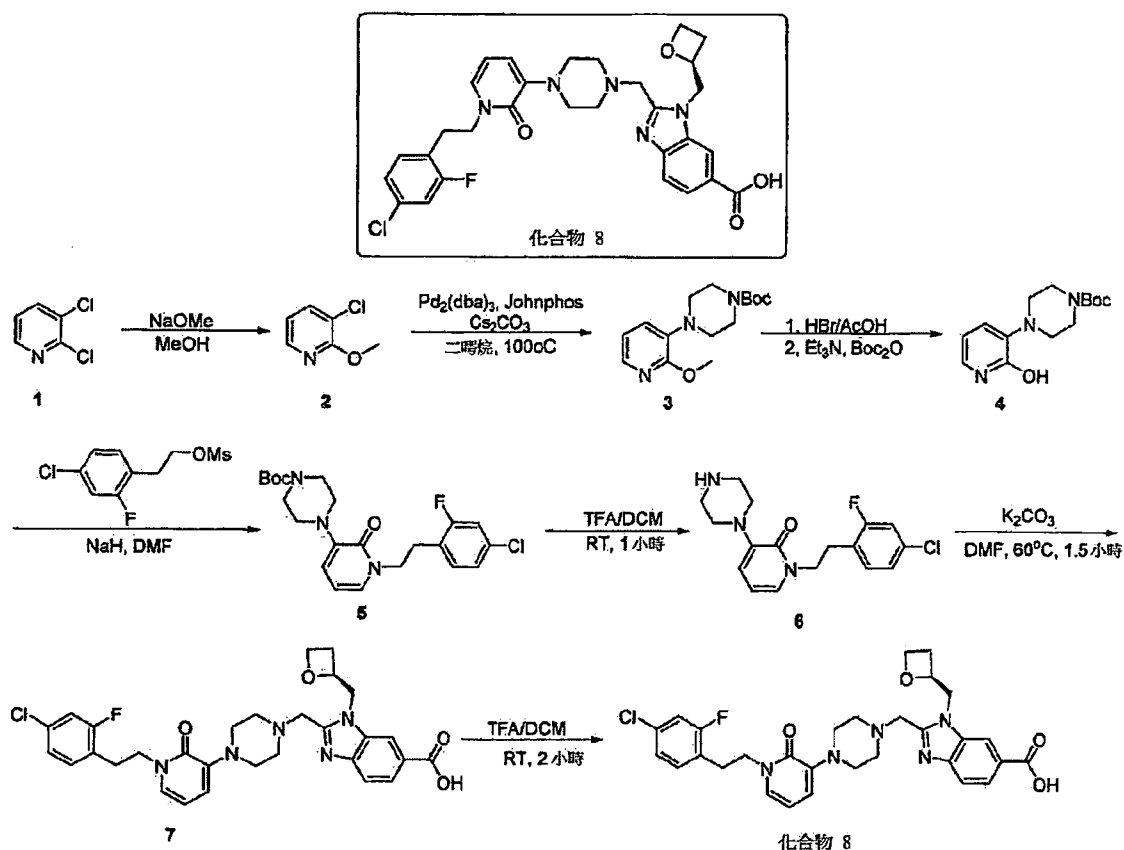


化合物 7

LCMS: $(M+H)^+ = 567.2$ ，滯留時間(0.01% TFA) = 1.28 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23-8.22 (brs, 1 H), 7.87 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 7.18 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.08 (ddd, $J = 10.2, 9.1, 1.8$ Hz, 2 H), 6.80 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 5.21-5.11 (m, 3 H), 4.77-4.73 (m, 1 H), 4.61 (dd, $J = 15.4, 2.6$ Hz, 1 H), 4.55-4.47 (m, 1 H), 4.35 (dt, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 3.82 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 3.22-3.21 (brs, 4 H), 2.69 (dt, $J = 14.1, 8.2$ Hz, 1 H), 2.57-2.47 (m, 4 H), 2.44-2.36 (m, 1 H).

【0229】 (S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物8)的製備



【0230】 步驟 1

向 2, 3-二氯吡啶(5 g, 34 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液添加 NaOMe (54 mL, 1N 於 MeOH 中)。使所得混合物回流 5 小時。LCMS 顯示該反應已完成。將該混合物倒入冰水中且以 HCl (1N 於水中)調整至 pH 5~6，以 EA (50 mL x 3)萃取。將合併的有機層收集且濃縮以得到呈黃色油狀物之所要產物 3-氯-2-甲氧基吡啶(4 g，產率 81%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0231】 步驟 2

將 3-氯-2-甲氧基吡啶(500 mg, 3.49 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(845 mg, 4.53 mmol)、Johnphos (208.6 mg, 0.689 mmol)、Pd₂(dba)₃ (320.1 mg)及 Cs₂CO₃ (3.45 g, 10.47 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物在 100°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示該反應已完成。將該混合物以 EA (50 mL)稀釋，通過矽藻土墊過濾，將濾

液濃縮以得到粗產物，將其以 biotage 急驟層析法(EA/PE = 1/30)純化而得到所要產物 4-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g, 產率 96%)。LCMS: (M+H)⁺ = 294.0, 滯留時間= 1.62 分鐘。

【0232】 步驟 3

使 4-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g, 3.41 mmol)於 HBr (40% 於 AcOH 中, 10 mL)中之溶液回流過夜。在冷卻至 RT 之後, 收集固體。將該固體溶解於 DCM(15 mL)中, 接著依序添加 Et₃N (3.1 mL, 4eq)及二碳酸二第三丁酯(2.43 g, 2eq), 且將所得混合物在 RT 攪拌 2 小時。LCMS 顯示該反應已完成。將該溶液濃縮且以矽膠管柱層析法(EA/PE = 1/4)純化而得到呈白色固體之所要產物 4-(2-羥基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 產率 63.5%)。LCMS: (M+H)⁺ = 280.0, 滯留時間= 1.27 分鐘。

【0233】 步驟 4

向 4-(2-羥基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 1.43 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液添加 NaH (68.8 mg, 60%於油中, 1.2 eq.)並將所得混合物在 RT 攪拌 1 小時。接著一次添加甲磺酸 4-氯-2-氟苯乙酯(722 mg)。將該反應溶液在 RT 攪拌過夜。LCMS 顯示該反應已完成。將該反應混合物過濾且以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之所要產物 4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-1, 2-二氫吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(17 mg, 產率 2.7%)。LCMS: (M+H)⁺ = 435.9, 滯留時間= 1.75 分鐘。

【0234】 步驟 5

向 4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-1, 2-二氫吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(17 mg, 0.039 mmol)於 DCM (1.5 mL)中之溶液添加 TFA (0.5 mL)。將混合物

在 RT 攪拌 1 小時。LCMS 顯示反應已完成。將該溶液倒入飽和 NaHCO_3 中且以 DCM (20 mL x 3) 萃取，將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮以得到呈褐色油狀物之所要產物 1-(4-氯-2-氟苯乙基)-3-(哌嗪-1-基)吡啶-2(1H)-酮(12 mg，產率 92.3%)。LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 336.0$ ，滯留時間= 1.31 分鐘。

【0235】 步驟 6

將 1-(4-氯-2-氟苯乙基)-3-(哌嗪-1-基)吡啶-2(1H)-酮(12 mg, 0.035 mmol)·(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.041 mmol)及 K_2CO_3 (27.2 mg, 0.020 mmol)於 CH_3CN (3 mL)中之混合物加溫至 60°C 並於 N_2 下攪拌 2 小時。LCMS 顯示反應已完成。將該溶液倒入水中且以 DCM (20 mL x 3)萃取，將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮以得到所要產物(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(20 mg，產率 90%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 636.0$ ，滯留時間= 1.79 分鐘。

【0236】 步驟 7

向(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(20 mg, 0.03 mmol)於 DCM (1.5 mL)中之溶液添加 TFA (0.5 mL)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時。LCMS 顯示反應已完成。將該溶液倒入飽和 NaHCO_3 中且以 DCM (20 mL x 3)萃取，將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之所要產物(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-

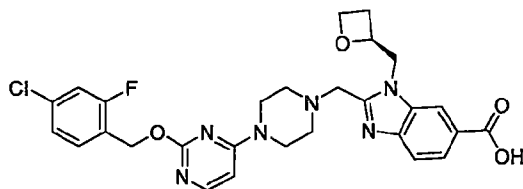
3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(3.3 mg, 產率 18%)。

LCMS: $(M+H)^+ = 579.8$, 滯留時間(0.01% TFA) = 1.21 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25-8.29 (brs, 1 H), 7.80 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.08-5.10 (m, 1 H), 4.62-4.78 (m, 2 H), 4.36-4.49 (m, 2 H), 4.06-4.10 (m, 2 H), 3.98 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 2.95-3.00 (m, 6H), 2.57-2.67 (m, 4 H), 2.39-2.44 (m, 2 H).

【0237】 以下化合物係以類似方式製備：

(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物9)

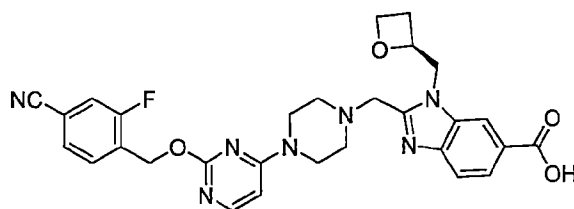


化合物9

LCMS: $(M+H)^+ = 567.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.37分鐘。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21-8.20 (brs, 2 H), 8.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.23-5.22 (brs, 1 H), 4.72-4.70 (m, 1 H), 4.66-4.60 (m, 1 H), 4.38-4.34 (m, 1 H), 4.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 4 H), 2.77-2.70 (m, 1 H), 2.61 (s, 4 H), 2.49-2.40 (m, 2 H).

【0238】 (S)-2-((4-(2-(4-氨基-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物10)

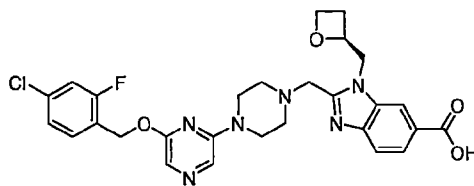


化合物 10

LCMS: $(M+H)^+ = 558.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.26分鐘。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21-8.20 (brs, 2 H), 8.07 (t, $J = 9.6$ Hz, 2 H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 5.25-5.23 (m, 1 H), 4.69-4.68 (brs, 2 H), 4.66-4.60 (m, 1 H), 4.39-4.34 (m, 1 H), 4.10 (dd, $J = 13.2$ 11.2 Hz, 2 H), 3.64 (s, 4 H), 2.77-2.72 (m, 1 H), 2.57 (s, 4 H), 2.49-2.40 (m, 2 H).

【0239】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 11)

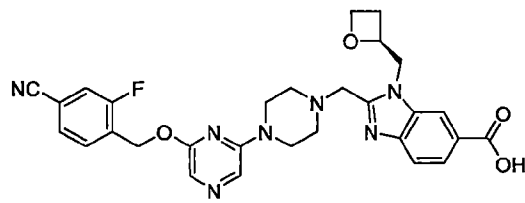


化合物 11

LCMS: $(M+H)^+ = 566.9$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.898分鐘。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1 H), 7.87-7.76 (m, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.59-7.43 (m, 3 H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 5.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.80 (dd, $J = 15.3, 7.2$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 4.49 (dd, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1 H), 4.38 (dt, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1 H), 3.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.54-3.53 (brs, 4 H), 2.74-2.61 (m, 1 H), 2.61-2.53 (m, 4 H), 2.50 - 2.42 (m, 1 H).

【0240】 (S)-2-((4-(6-(4-氯基-2-氟苯甲氧基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 12)

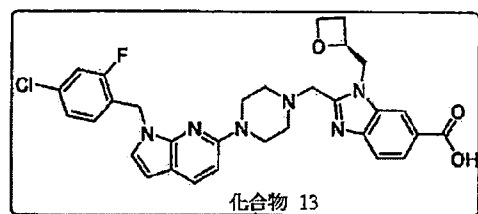


化合物 12

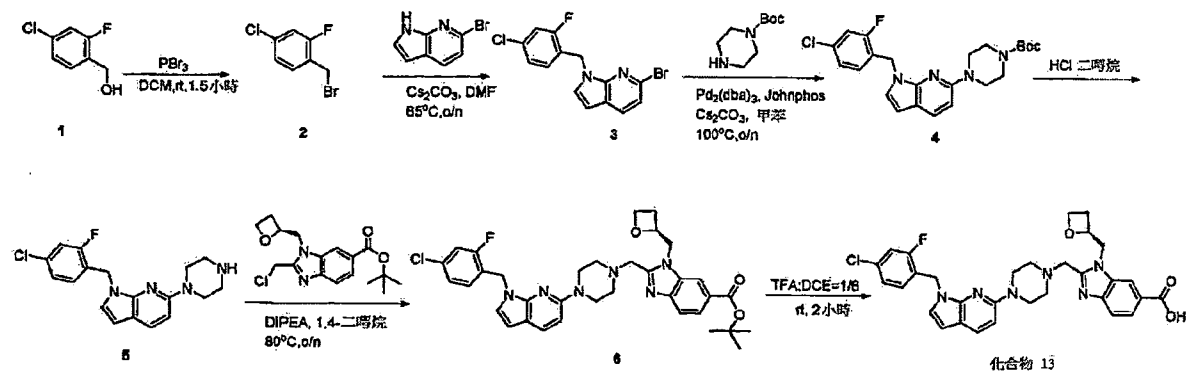
LCMS: (M+H)⁺ = 558.2 ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.175分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.85-7.78 (m, 2 H), 7.73 - 7.71 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 5.14-5.03 (m, 1 H), 4.80 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 4.49 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1 H), 4.38 (dt, J = 9.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.98 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.51-3.50 (brs, 4 H), 2.78-2.63 (m, 1 H), 2.59-2.51 (m, 4 H), 2.44-2.35 (m, 1 H).

【0241】 (S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 13)



化合物 13



【0242】 步驟 1

在 0°C 向(4-氯-2-氟苯基)甲醇(3 g, 18.69 mmol, 1.0 當量)於 DCM (40 mL)中之溶液添加 PBr₃ (1.2 mL, 13.08 mmol, 0.7 當量)。將混合物在下 RT 攪拌 1.5 小時。TLC 顯示該反應已完成。在 0°C 將該反應物以水(20 mL)淬滅，以 DCM (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以飽和 NaHCO₃ 及鹽水(20 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色油狀物之所要產物(3g, 73%產率)。

【0243】 步驟2

向 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(1 g, 5.08 mmol, 1.0 當量)於 DMF (80 mL)中之溶液添加 Cs₂CO₃ (5 g, 15.3 mmol, 3.0 當量)及 6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.4 g, 6.1 mmol, 1.2 當量)。將混合物在 65°C 攪拌過夜。TLC 顯示該反應已完成。將該反應物以水(30 mL)淬滅，以乙酸乙酯 (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(30 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產物，將其以矽膠管柱(PE: EA = 20: 1)純化以得到呈黃色固體之所要產物(1 g, 59%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.49-5.47 (brs, 2 H).

【0244】 步驟 3

向 6-溴-1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1 g, 2.94 mmol, 1.0 當量)於甲苯(50 mL)中之溶液添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(657 mg, 3.53 mmol, 1.2 當量)、Cs₂CO₃ (2.9 g, 8.9 mmol, 3.0 當量)、Pd₂(dba)₃ (269 mg, 0.294 mmol, 0.1 當量)及 Johnphos (175 mg, 0.588 mmol, 0.2 當量)。將混合物在 100°C 攪拌過夜。藉由添加飽和 NH₄Cl 水溶液使該反應混合物起作用，且以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產

物，將其以矽膠管柱(PE: EA = 20: 1)純化以得到呈黃色固體之所要產物(100 mg, 8%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 444.1$ ；滯留時間(0.01% TFA) = 2.333 分鐘。

【0245】 步驟 4

將 4-(1-(4-氯-2-氟苯甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.23 mmol, 1.0 當量)於 HCl/二噁烷(4N, 10 mL)中之溶液在 25°C 攪拌 0.5 小時。將該混合物濃縮以得到呈白色固體之所要產物(60 mg, 80%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 344.7$ ；滯留時間(0.01% TFA) = 1.493 分鐘。

【0246】 步驟 5

向 1-(4-氯-2-氟苯甲基)-6-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(34 mg, 0.01 mmol, 1.1 當量)於 1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液添加 DIPEA (1 mL, 1 mmol, 10 當量)及(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(30 mg, 0.09 mmol, 1 當量)，將混合物在 80°C 攪拌過夜。將該反應物以製備性 TLC (PE: EA = 1: 1, $R_f = 0.25$)純化，接著以製備性 HPLC 純化而得到呈黃色固體之所要產物(20 mg, 30%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 645.2$ ；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.003 分鐘。

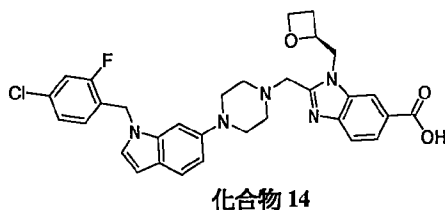
【0247】 步驟 6

將(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(20 mg, 0.03 mmol, 1.0 當量)於 TFA (1 mL)及 DCE (6 mL)中之溶液在 RT 攪拌 2 小時。以 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.1 mL)將該混合物中和至 pH = 7，且以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之所要產物(14.1 mg, 79.9%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 589.0$ ；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.561 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1 H), 7.24-7.16 (m, 3 H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 5.10 (dt, J = 7.3, 5.0 Hz, 1 H), 4.81 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.66 (dd, J = 15.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.49 (dd, J = 13.5, 7.9 Hz, 1 H), 4.38 (dt, J = 9.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.99 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.81 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.48-3.47 (brs, 4 H), 2.77-2.65 (m, 1 H), 2.63-2.52 (m, 4 H), 2.50 - 2.43 (m, 1 H).

【0248】 以下化合物係以類似方式製備：

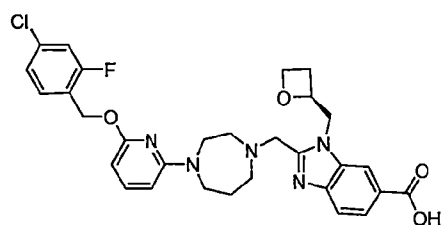
(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物14)



LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 288.2$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.343分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.26-7.18 (m, 2 H), 6.97 (dd, J = 21.0, 12.8 Hz, 2 H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 5.15-5.05 (m, 1 H), 4.80 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.70-4.61 (m, 1 H), 4.48 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1 H), 4.38 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.08-3.07 (brs, 5H), 2.75-2.54 (m, 5H).

【0249】 *(S)*-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物15)

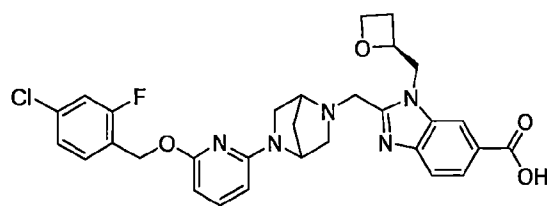


化合物 15

LCMS: $(M+H)^+ = 579.8$ ，滯留時間(0.01% TFA) = 1.41分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1 H), 8.22-8.25 (brs, 1 H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.40-7.45 (m, 1 H), 7.25 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1 H), 6.16 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.30-4.97 (m, 5H), 3.85-4.05 (m, 2 H), 3.53-3.72 (m, 4 H), 2.55-2.80 (m, 5H), 2.23-2.35 (m, 1 H), 1.65-1.79 (m, 2 H).

【0250】 2-((5-(6-((4-氯-2-氟苯基)氧基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物16)

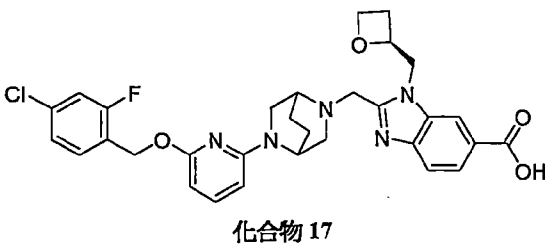


化合物 16

LCMS: $(M+H)^+ = 578.2$ ；滯留時間(0.01% TFA) = 1.36分鐘。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.32-8.24 (brs, 1 H), 7.99 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.17-7.09 (m, 2 H), 6.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 5.42 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 5.28 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 5.22-5.15 (m, 1 H), 4.78-4.62 (m, 3 H), 4.58-4.51 (m, 1 H), 4.51-4.37 (m, 2 H), 4.32-4.25 (m, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.65 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 3.52 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1 H), 3.19 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1 H), 2.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 2.78-2.64 (m, 1 H), 2.49-2.36 (m, 1 H), 2.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 2.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H).

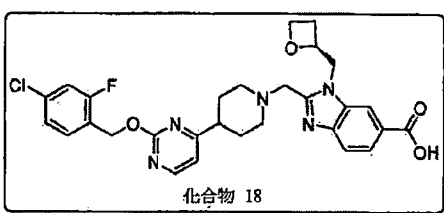
【0251】 2-((5-(6-((4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物17)

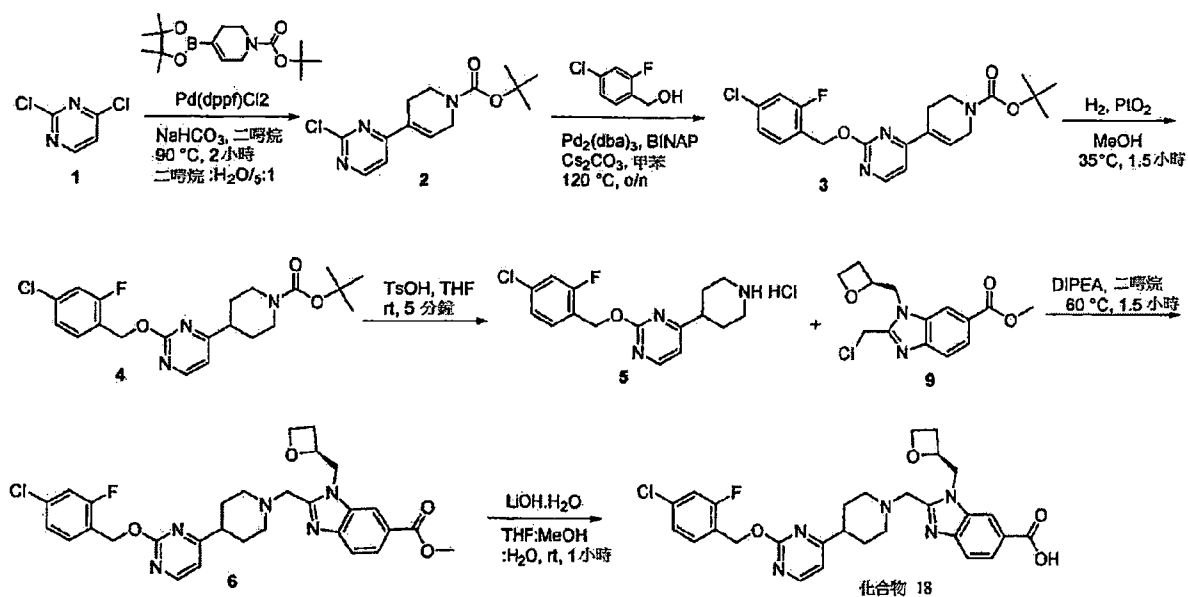


LCMS: (M+H)⁺ = 591.6 ; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.74分鐘。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.36-8.33 (brs, 1 H), 8.05-8.00 (m, 1 H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.53-7.43 (m, 2 H), 7.21-7.14 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 2 H), 5.40-5.31 (m, 2 H), 5.25-5.16 (m, 1 H), 4.86-4.61 (m, 5H), 4.61-4.52 (m, 1 H), 4.40-4.31 (m, 1 H), 3.98 (d, J = 11.9Hz, 1 H), 3.80-3.68 (brs, 2 H), 3.59-3.39 (m, 3 H), 2.81-2.70 (m, 1 H), 2.54-2.45 (m, 1 H), 2.05 –1.93 (m, 3 H).

【0252】 (S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物18)的製備





【0253】 步驟 1

向 2,4-二氯嘧啶(5 g, 34.01 mmol, 1.0 當量)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(11.56 g, 37.41 mmol, 1.1 當量)於二噁烷(60 mL)及水(12 mL)中之溶液添加 NaHCO_3 (4.29 g, 51.02 mmol, 1.5 當量)及 Pd(dppf)Cl_2 (497 mg, 3.4 mmol, 0.04 當量)。將該混合物於 N_2 下在 90°C 攪拌 2 小時。將該混合物過濾及濃縮。將粗產物以層析法在矽膠上(PE:EA = 10:1)純化而得到呈淡黃色糖漿之 4-(2-氯嘧啶-4-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(7 g, 70%)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+=296.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3)=1.83 分鐘。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.00-6.98 (brs, 1 H), 4.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 2 H), 3.36 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 2.57 (q, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 1.47 (s, 9H)。

【0254】 步驟 2

向 4-(2-氯嘧啶-4-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(4 g, 13.56 mmol, 1.0 當量)、(4-氯-2-氟苯基)甲醇(2.6 g, 16.27 mmol, 1.2 當量)、BINAP (844 mg, 1.36

mmol, 0.1 當量)及 Cs_2CO_3 (8.81 g, 27.12 mmol, 2.0 當量)於甲苯(80 mL)中之混合物添加 $\text{Pa}_2(\text{dba})_3$ (622 mg, 0.68 mmol, 0.05 當量), 將該反應物在 120°C 攪拌 18 小時。將該混合物過濾及濃縮, 以急驟層析法在矽膠上(PE:EA = 0% ~ 25%)純化而得到呈淡黃色油狀物之 4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.7g, 47%)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 420.0$, 滯留時間(10mM NH_4HCO_3) = 2.22 分鐘。

【0255】 步驟 3

向 4-(2-((4-氯-2-氟苯甲氧基)氧基)嘧啶-4-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.477 mmol, 1.0 當量)於 MeOH (8 mL)中之溶液添加 PtO_2 (20 mg), 將該反應物在 RT 攪拌 1.5 小時。將該混合物過濾及濃縮, 以製備性 HPLC 純化而得到呈無色油狀物之 4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 50%)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 422.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.151 分鐘。

【0256】 步驟 4

向 4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(90 mg, 0.0214 mmol, 1.0 當量)於 THF(5 mL)中之溶液添加 p-TsOH(203 mg, 1.07 mmol, 5 當量), 將該反應物在 RT 攪拌 15 分鐘。將該混合物濃縮以得到呈黃色固體之 2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-4-(吡啶-4-基)嘧啶 4-甲苯磺酸鹽(96 mg, 粗製)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 321.8$, 滯留時間(0.1%TFA) = 1.418 分鐘。

【0257】 步驟 5

向 2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-4-(哌啶-4-基)嘧啶 4-甲苯磺酸鹽(96 mg, 0.163 mmol, 1.2 當量)、(S)-2-(氯甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(40 mg, 0.136 mmol, 1.0 當量)及 DIPEA (53 mg, 0.408 mmol, 3 當量)於二噁烷(12 mL)中之溶液在 60°C 攪拌 1.5 小時。將該混合物蒸發，以 EA (60 mL)稀釋，以水(20 mL x 2)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物以製備性 HPLC 純化而得到呈淡白色固體之(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(20 mg, 26%)。LCMS: (M+H)⁺ = 580.0，滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.96 分鐘。

【0258】 步驟 6

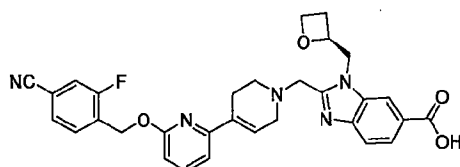
向(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(20 mg, 0.0345 mmol, 1.0 當量)於 THF(2 mL)、MeOH (2 mL)及 H₂O (1 mL)中之溶液添加 LiOH·H₂O (8 mg, 0.172 mmol, 5 當量)。將該反應物在 RT 攪拌 2 小時。將該混合物蒸發，以水(0.5 mL)稀釋，以 HCl 水溶液(1N)調整至 pH=6，將該溶液過濾且以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(9.3 mg, 47%)。LCMS: (M+H)⁺ = 566.0，滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.482 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.25-8.24 (brs, 2 H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.63-7.55 (m, 2 H), 7.51 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 5.09 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1 H), 4.82 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.50 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.39 (dd, J = 6, 5.6 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.80 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.00

(d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 2.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 2.72-2.61 (m, 2 H), 2.44 (dd, $J = 8.4$, 1.2 Hz, 1 H), 2.26-2.14 (m, 2 H), 1.85-1.76 (m, 2 H), 1.72-1.64 (m, 2 H).

【0259】 以下化合物係以類似方式製備：

(S)-2-((4-(6-(4-氨基-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物19)

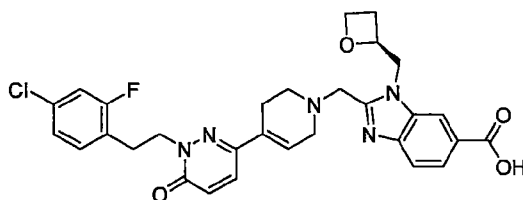


化合物 19

LCMS: $(M+H)^+ = 554.2$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.421 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73-12.72 (brs, 1 H), 8.27-8.26 (brs, 1 H), 7.90 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $J = 8.5$, 1.5 Hz, 1 H), 7.69 (dt, $J = 13.2$, 8.0 Hz, 4 H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.85-6.61 (m, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 5.15-5.02 (m, 1 H), 4.80 (dd, $J = 15.2$, 7.3 Hz, 1 H), 4.71-4.60 (m, 1 H), 4.40 (ddt, $J = 11.9$, 8.9, 6.0 Hz, 2 H), 4.07 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.28-3.17 (m, 2 H), 2.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 2 H), 2.70-2.60 (m, 1 H), 2.43-2.42 (m, 2 H), 2.44-2.34 (m, 1 H).

【0260】 (S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗪-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物20)

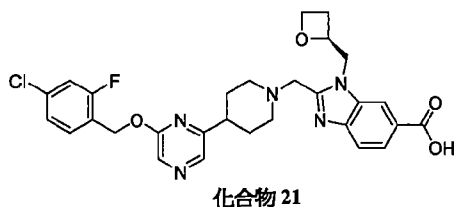


化合物 20

LCMS: $(M+H)^+ = 578.2$, 滯留時間(0.01% TFA) = 1.342 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 23.2, 9.2 Hz, 2 H), 7.10 (ddt, J = 10.1, 8.1, 5.0 Hz, 3 H), 6.90 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.41-6.40 (brs, 1 H), 5.23 (tt, J = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 4.90-4.81 (m, 1 H), 4.72 (dd, J = 15.4, 2.5 Hz, 1 H), 4.64 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1 H), 4.52-4.45 (m, 1 H), 4.42 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.17 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 4.06 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.29-3.28 (brs, 2 H), 3.14 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.86-2.71 (m, 3 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.36-2.35 (brs, 2 H).

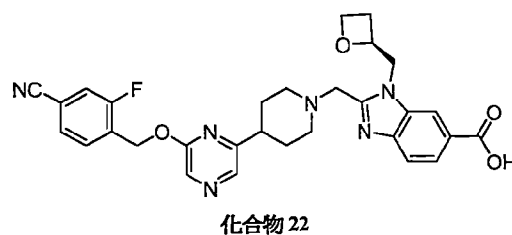
【0261】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡嗪-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 21)



LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 566.0$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.476.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 3.4 Hz, 2 H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.67-7.54 (m, 2 H), 7.49 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.13 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.81 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.67 (dd, J = 15.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.51-4.31 (m, 2 H), 3.97 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.79 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.02 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.87 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 2.74-2.68 (m, 2 H), 2.46-2.38 (m, 1 H), 2.33-2.11 (m, 2 H), 1.81-1.72 (m, 4 H).

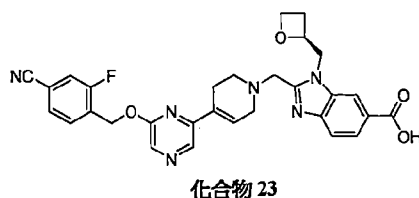
【0262】 (S)-2-((4-(6-(4-氯基-2-氟苯甲氧基)吡嗪-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 22)



LCMS: $(M+H)^+ = 557.1$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.351.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H), 7.78-7.70 (m, 2 H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.16-5.04 (m, 1 H), 4.81 (dd, $J = 15.1, 7.2$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 15.1, 2.5$ Hz, 1 H), 4.49 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1 H), 4.39 (dt, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1 H), 3.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.00 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 2.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 2.79-2.63 (m, 2 H), 2.48-2.37 (m, 1 H), 2.25-2.16 (m, 2 H), 1.83-1.60 (m, 4 H).

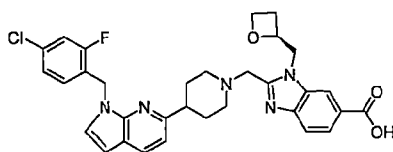
【0263】 (S)-2-((4-(6-(4-氟基-2-氟苯甲氧基)吡嗪-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 23)



LCMS: $(M+H)^+ = 555.0$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.354 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1 H), 8.29-8.18 (m, 2 H), 7.91 (dd, $J = 10.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H), 7.78-7.69 (m, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.10-4.98 (m, 1 H), 4.79 (dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 15.2, 2.7$ Hz, 1 H), 4.46 (dd, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1 H), 4.36 (dt, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.28-3.25 (m, 2 H), 2.78-2.75 (m, 2 H), 2.68-2.63 (m, 1 H), 2.53-2.51 (m, 2 H), 2.42-2.39 (m, 1 H).

【0264】 (S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物 24)

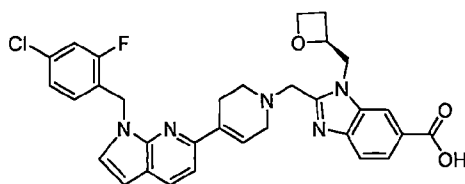


化合物 24

LCMS: (M+H)⁺ = 588.0 ; 滯留時間(10 mmol/L NH₄HCO₃) = 1.412 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.25 (brs, 1 H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.15 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.16-5.08 (m, 1 H), 4.81 (dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 1 H), 4.67 (dd, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.52-4.35 (m, 2 H), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 2.86 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 2.78-2.67 (m, 2 H), 2.47-2.41 (m, 1 H), 2.34-2.17 (m, 2 H), 1.88-1.73 (m, 4 H).

【0265】 (S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 25)



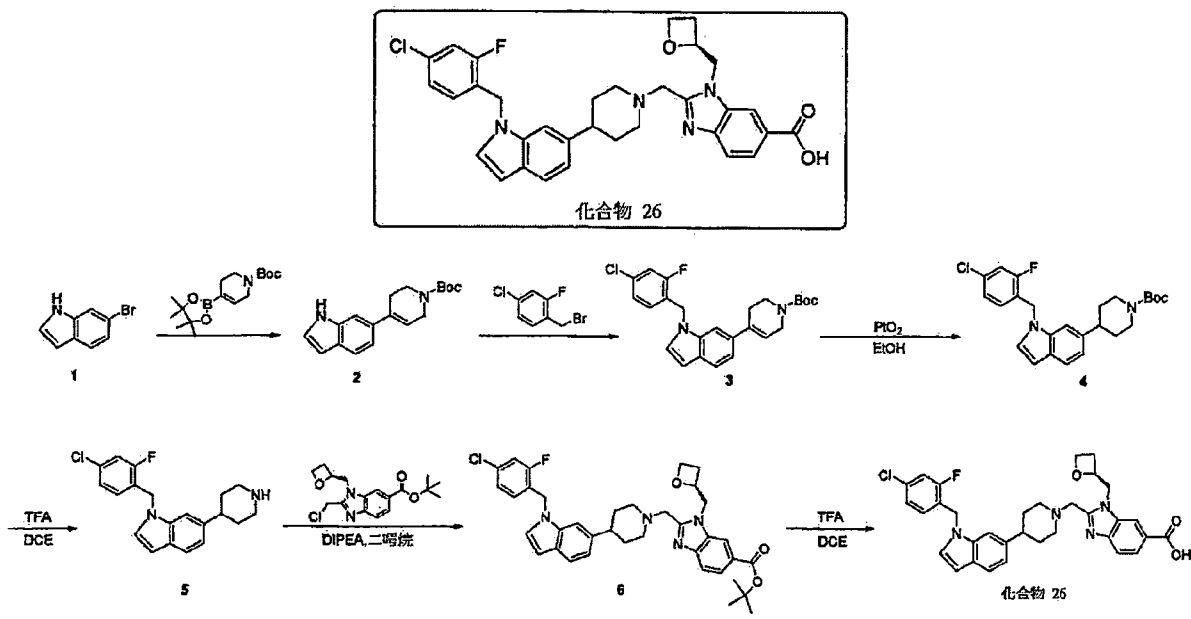
化合物 25

LCMS: (M+H)⁺ = 586.2 ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.39.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.01-7.99 (m, 1 H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.37-7.32 (m, 2 H), 7.22-7.07 (m, 3 H), 6.62 (brs, 1 H), 6.47 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 5.51 (brs, 2 H), 5.27-5.24 (m, 1 H), 4.88 (d,

J = 7.2 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J = 4.8, 15.2 Hz, 1 H), 4.63-4.60 (m, 1 H), 4.50-4.45 (m, 1 H), 4.15 (dd, J = 13.6, 49.2 Hz, 2 H), 3.36-3.33 (m, 2 H), 2.94-2.91 (m, 2 H), 2.82-2.74 (m, 3 H), 2.54-2.47 (m, 1 H).

【0266】 (S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡啶-6-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物26)的製備



【0267】 步驟1

向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(618.4 mg, 2 mmol, 1.0 當量)於二噁烷(30 mL)/H₂O (5 mL)中之溶液添加 6-溴-1H-吡啶(392 mg, 2 mmol, 1.0 當量)·Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 10%, w/w)及 K₂CO₃ (0.83 g, 6 mmol, 3.0 當量)。將該反應混合物以 N₂ 沖淨三次，加熱至 80°C 持續 2 小時。將該混合物冷卻至 RT，以 H₂O (10 mL) 淬滅，以 EtOAc (30 mL x 3) 萃取。將合併的有機物經 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮以得到呈黃色油狀物之 4-(1H-吡啶-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(730 mg, 100%產率)。LCMS: (M-55)⁺ = 243.0 ; 純度 = 84.86% (254 nm) ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.973 分鐘。

【0268】 步驟2

向 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(0.55 g, 2.45 mmol, 1.0 當量)於 DMF (20 mL)中之混合物添加 4-(1H-吡啶-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.73 g, 2.45 mmol, 1.0 當量)及 Cs_2CO_3 (2.4 g, 7.34 mmol, 3.0 當量)。將反應混合物在 RT 攪拌 2 小時。將該混合物冷卻至 RT，以 H_2O (10 mL)淬滅，以 EtOAc (30 mL x 3)萃取。將合併的有機物經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且以矽膠管柱層析法(PE: EA = 30:1)純化而得到呈黃色油狀物之 4-(1-(4-氯-2-氟苯甲基)-1H-吡啶-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(730 mg, 68%產率)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 441.0$ ；純度= 61.95% (254 nm)；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.447 分鐘。

【0269】 步驟3

向 4-(1-(4-氯-2-氟苯甲基)-1H-吡啶-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.454 mmol, 1.0 當量)於 EtOH (20 mL)中之混合物添加 PtO_2 (20 mg, 0.1 當量)。將該反應混合物以 H_2 沖淨三次，且在 RT 攪拌過夜。將該混合物過濾且蒸發至乾燥以得到呈黃色油狀物之 4-(1-(4-氯-2-氟苯甲基)-1H-吡啶-6-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 100%產率)。LCMS: $(\text{M}-55) = 387.0$ ；純度= 67.2% (254 nm)；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.415 分鐘。

【0270】 步驟4

向 4-(1-(4-氯-2-氟苯甲基)-1H-吡啶-6-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.451 mmol, 1.0 當量)於 DCE (15 mL)中之混合物添加 TFA (3 mL，過量)。將反應混合物在 RT 攪拌 1 小時。將該混合物蒸發至乾燥以得到呈淺黃色固體之 1-(4-氯-2-氟苯甲基)-6-(吡啶-4-基)-1H-吡啶(150 mg, 97%產率)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 343.0$ ；純度= 64.28% (254 nm)；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.007 分鐘。

【0271】 步驟5

向(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.237 mmol, 0.75 當量)於二噁烷(20 mL)中之混合物添加 1-(4-氯-2-氟苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(110 mg, 0.32 mmol, 1 當量)、DIPEA (125 mg, 0.967 mmol, 3.0 當量)及 NaI (10 mg, 0.1 當量)。將該反應混合物加熱至 80°C 持續 2 小時。將該混合物蒸發至乾燥，將殘餘物以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡啶-6-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(11 mg, 9%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 643.0；純度= 100% (254 nm)；滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 2.399 分鐘。

【0272】 步驟6

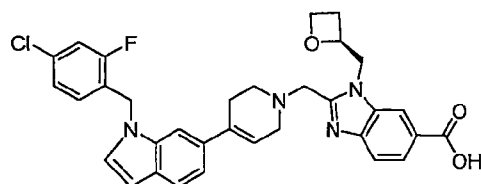
向(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡啶-6-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(11 mg, 0.0171 mmol, 1.0 當量)於 DCE (15 mL) 中之混合物添加 TFA (3 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌 1 小時。將該混合物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於 DMF 中且以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡啶-6-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(1.8 mg, 18%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 587.0；純度= 100% (254 nm)；滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.597 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1 H), 7.81-7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64-7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.48-7.44 (m, 2 H), 7.37-7.36 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.23-7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.02-6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.95-6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.43-6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 5.10-5.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.80-4.78 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 4.51-4.49 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.39-4.37

(t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.97-3.93 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.80-3.76 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.02-2.85 (m, 6H), 2.68-2.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 2.22-1.64 (m, 4 H).

【0273】 以下化合物係以類似方式製備：

(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡啶-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 27)

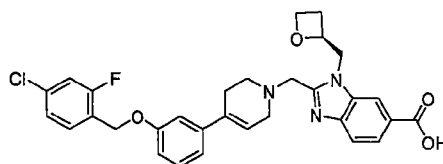


化合物 27

LCMS: $(M+H)^+ = 581.0, 585.0$; 純度 = 18.62%, 81.38% (214 nm) ; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.594分鐘。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 2 H), 7.64-7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.18-7.13 (m, 3 H), 7.03-7.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 6.77-6.73 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.57-6.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.38-5.30 (m, 4 H), 5.16-5.13 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 4.61-4.56 (m, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 2.70-2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.27-2.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.05-2.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 4 H), 1.69–1.60 (m, 4 H).

【0274】 (S)-2-((4-(3-((4-氯-2-氟苯基)氧基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 28)



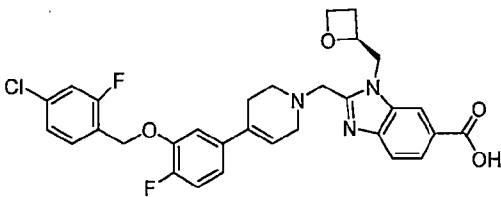
化合物 28

LCMS: $(M+H)^+ = 562.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.40 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21-8.20 (brs, 1 H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.54 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.25 (ddd, $J = 6.3, 5.6, 2.0$ Hz, 3 H),

7.11-7.02 (m, 2 H), 6.89 (dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 1 H), 6.13-6.12 (brs, 1 H), 5.28 (dd, $J = 9.4, 5.0$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.63 (dd, $J = 13.4, 8.2$ Hz, 1 H), 4.53-4.46 (m, 1 H), 4.14 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 4.03 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 2.80 (ddd, $J = 22.5, 12.9, 7.2$ Hz, 3 H), 2.62-2.48 (m, 3 H).

【0275】 (S)-2-((4-(3-((4-氯-2-氟苯甲氧基)-4-氟苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 29)

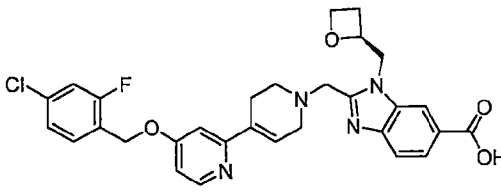


化合物 29

LCMS: (M+H)⁺ = 580.0，滯留時間(10 mM MNH₄HCO₃) = 1.59 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26-8.25 (brs, 1 H), 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.69-7.58 (m, 2 H), 7.52 (dd, $J = 9.9, 2.0$ Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 2 H), 7.17 (dd, $J = 11.2, 8.6$ Hz, 1 H), 7.02-7.01 (brs, 1 H), 6.16-6.15 (brs, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.06 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 4.79 (dd, $J = 14.8, 6.9$ Hz, 1 H), 4.65 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 4.47 (dd, $J = 13.2, 7.9$ Hz, 1 H), 4.39-4.29 (m, 1 H), 4.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.19-3.18 (brs, 2 H), 2.75-2.74 (brs, 2 H), 2.66 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 2.48-2.45 (m, 2 H), 2.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H).

【0276】 (S)-2-((4-(3-((4-氯-2-氟苯甲氧基)-3',6'-二氫[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 30)

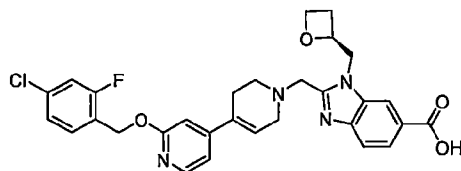


化合物 30

LCMS: $(M+H)^+ = 563.2$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.29 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.55 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.29 (t, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 5.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.59-6.58 (brs, 1 H), 5.25 (s, 3 H), 4.96 (m, 1 H), 4.74 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 4.48 (dd, $J = 15.0, 5.9$ Hz, 1 H), 4.19 (d, $J = 13.9$ Hz, 1 H), 4.06 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 3.31-3.28 (m, 2 H), 2.88-2.87 (brs, 2 H), 2.78 (m, 1 H), 2.67-2.66 (brs, 2 H), 2.53 (m, 1 H).

【0277】 (S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-4-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物31)

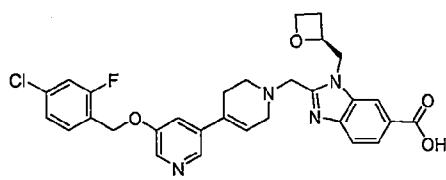


化合物 31

LCMS: $(M+H)^+ = 563.0$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.538 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 5.5, 1.5$ Hz, 1 H), 6.86-6.81 (brs, 1 H), 6.51-6.45 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.05 (dt, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 1 H), 4.77 (dd, $J = 15.3, 7.2$ Hz, 1 H), 4.63 (dd, $J = 15.2, 2.8$ Hz, 1 H), 4.50-4.42 (m, 1 H), 4.38-4.32 (m, 1 H), 4.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.23-3.17 (m, 2 H), 2.78-2.70 (m, 2 H), 2.69-2.62 (m, 1 H), 2.46-2.41 (m, 3 H).

【0278】 (S)-2-((5-((4-氯-2-氟苯甲氧基)-3',6'-二氫[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物32)

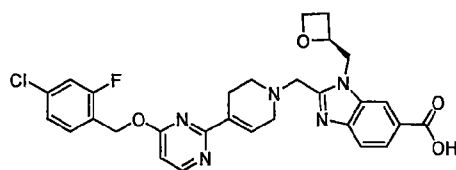


化合物 32

LCMS: $(M+H)^+ = 563.2$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.26 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 2 H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H), 7.68-7.59 (m, 2 H), 7.53-7.48 (m, 2 H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H), 6.35-6.27 (brs, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.10-5.03 (m, 1 H), 4.80 (dd, $J = 15.3, 7.2$ Hz, 1 H), 4.65 (dd, $J = 15.2, 2.7$ Hz, 1 H), 4.51-4.43 (m, 1 H), 4.39-4.32 (m, 1 H), 4.07 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.92 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.23-3.15 (m, 2 H), 2.80-2.71 (m, 2 H), 2.70-2.63 (m, 1 H), 2.47-2.30 (m, 3 H).

【0279】 (S)-2-((4-(4-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 33)



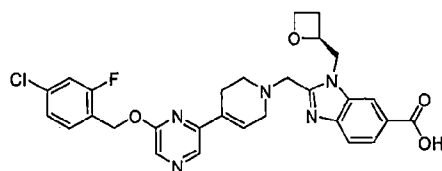
化合物 33

LCMS: $(M+H)^+ = 564.0$, 純度 = 100% (254 nm) , 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.48 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51-8.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.26-8.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.83-7.80 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1 H), 7.66-7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.60-7.56 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.50-7.47 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1 H), 7.33-7.30 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.82-6.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.08-5.05 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H), 4.83-4.77 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1 H), 4.67-4.62 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1 H), 4.48-4.44 (m, 1 H), 4.39-4.33 (m, 1 H), 4.11-4.07 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.95-3.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H),

3.30-3.26 (m, 2 H), 2.76-2.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.67-2.63 (m, 1 H), 2.59 (s, 2 H), 2.44-2.37 (m, 2 H).

【0280】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡嗪-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物34)

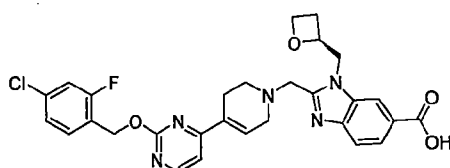


化合物 34

LCMS: $(M+H)^+ = 564.0$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.509 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.67-7.56 (m, 2 H), 7.50 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 6.86-6.85 (brs, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 5.06 (dd, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1 H), 4.79 (dd, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 1 H), 4.69-4.60 (m, 1 H), 4.47 (dd, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 1 H), 4.36 (dt, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.29-3.21 (m, 2 H), 2.79-2.75 (m, 2 H), 2.68-2.64 (m, 1 H), 2.56-2.55 (brs, 2 H), 2.45-2.30 (m, 1 H).

【0281】 (S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)嘧啶-4-基)哌啶)-5, 6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物35)



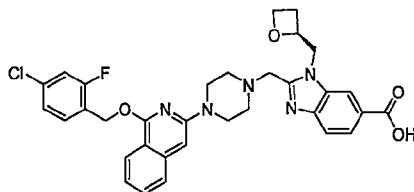
化合物 35

LCMS: $(M+H)^+ = 564.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.462分鐘。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 5.2$ Hz 1 H), 8.15-8.14 (brs, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 4.4, 8$ Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.92-6.91 (brs, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.19-5.17 (m, 1 H), 4.81-98721

4.74 (m, 1 H), 4.72-4.65 (m, 1 H), 4.64 (dd, $J = 8.8$ 8 Hz, 1 H), 4.39-4.36 (m, 1 H), 4.35-4.13 (m, 2 H), 3.46-3.19 (m, 2 H), 3.01-2.84 (m, 1 H), 2.74-2.66 (m, 3 H), 2.48-2.40 (m, 2 H).

【0282】 (S)-2-((4-(1-((4-氯-2-氟苯甲氧基)異噻啉-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物36)

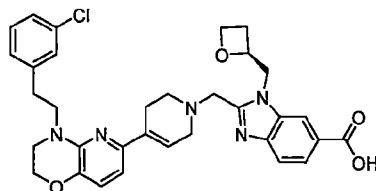


化合物 36

LCMS (M+H)⁺ = 616.0 ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.693 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.82 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.69-7.63 (m, 2 H), 7.62-7.57 (m, 1 H), 7.54-7.48 (m, 2 H), 7.32 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 5.17-5.08 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.49 (m, 4 H), 2.76-2.68 (m, 1 H), 2.60 (m, 4 H), 2.47-2.40 (m, 1 H).

【0283】 (S)-2-((4-(4-(3-氯苯乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物37)

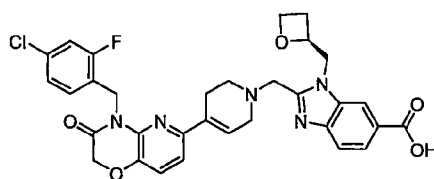


化合物 37

LCMS: (M+H)⁺ = 600.2 ; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.549 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31-8.30 (brs, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.28-7.27 (brs, 1 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.18-7.15 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.53-6.52 (brs, 1 H), 5.27 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.87 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J = 15.4, 2.6 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J = 13.9, 7.8 Hz, 3 H), 4.48 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.14-4.09 (m, 2 H), 4.07 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.88-3.78 (m, 2 H), 3.45-3.38 (m, 2 H), 2.95 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.88 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.83-2.76 (m, 1 H), 2.67-2.66 (brs, 2 H), 2.56-2.49 (m, 1 H).

【0284】 (S)-2-((4-(4-(4-氯-2-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物38)

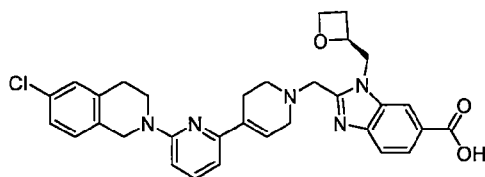


化合物 38

LCMS: (M+H)⁺ = 618.2, Purify = 100 % (254nm), 滯留時間(0.01% TFA) = 1.438分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.47-7.35 (m, 2 H), 7.30-7.12 (m, 3 H), 6.48 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.08-4.98 (m, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.77 (dd, J = 15.4, 7.3 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 13.7, 7.7 Hz, 1 H), 4.35 (dt, J = 9.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.04 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.70 (dd, J = 13.3, 8.5 Hz, 2 H), 2.64-2.57 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H).

【0285】 (S)-2-((6-(6-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物39)

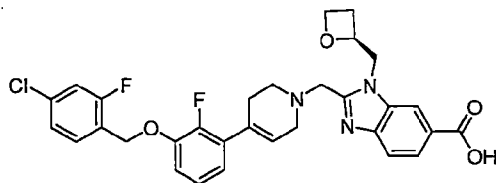


化合物 39

LCMS: (M+H)⁺ = 570.2, 滯留時間(0.01% TFA) = 1.59 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35-8.34 (brs, 1 H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.67-6.66 (brs, 1 H), 5.26-5.25 (m, 1 H), 4.89-4.88 (brs, 1 H), 4.74 (d, J = 17.9 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.31-3.25 (m, 2 H), 2.97-2.88 (m, 4 H), 2.78-2.77 (brs, 1 H), 2.71-2.70 (brs, 2 H), 2.53-2.52 (brs, 1 H).

【0286】 (S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2-氟苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物40)



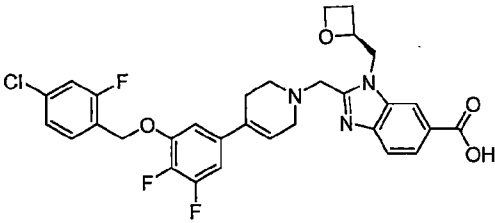
化合物 40

LCMS: (M+H)⁺ = 580.1 ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.405 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.68-7.55 (m, 2 H), 7.51 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 5.94-5.93 (brs, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 5.07 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.78 (dd, J = 14.9, 7.2 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 13.9 Hz, 1

H), 4.47 (dd, $J = 14.0, 7.4$ Hz, 1 H), 4.36 (dd, $J = 14.7, 5.8$ Hz, 1 H), 4.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.24-3.08 (m, 2 H), 2.74-2.62 (m, 3 H), 2.46 - 2.38 (m, 3 H).

【0287】 (S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-4,5-二氟苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物41)

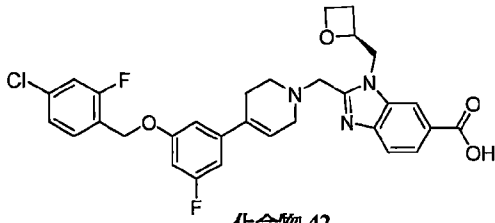


化合物 41

LCMS (M+H)⁺ = 598.0 ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.636 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1 H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J = 14.9, 8.2$ Hz, 2 H), 7.53 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J = 11.8, 6.7$ Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.11-5.00 (m, 1 H), 4.79 (dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 4.47 (dd, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1 H), 4.36 (dt, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1 H), 4.06 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.25-3.10 (m, 2 H), 2.79-2.58 (m, 3 H), 2.47-2.31 (m, 3 H).

【0288】 (S)-2-((4-(3-((4-氯-2-氟苯基)氧基)-5-氟苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物42)

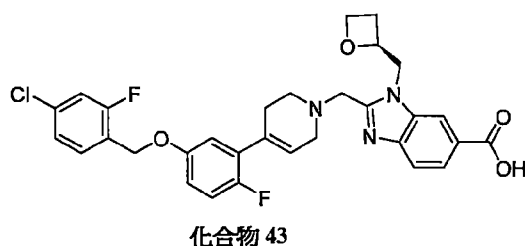


化合物 42

LCMS: (M+H)⁺ = 580.2 ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.410 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1 H), 7.99 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.29-7.24 (m, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 6.81 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 5.28-5.21 (m, 1 H), 5.13-5.12 (brs, 2 H), 4.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.73 (dd, $J = 15.3, 2.5$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1 H), 4.47 (dt, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1 H), 4.16 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 4.05 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 3.22 (dd, $J = 31.9, 14.1$ Hz, 2 H), 2.90-2.81 (m, 2 H), 2.81-2.72 (m, 1 H), 2.46-2.60 (m, 3 H).

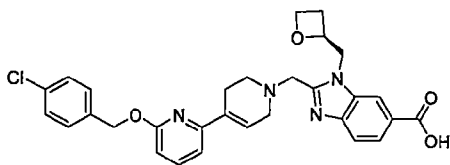
【0289】 (S)-2-((4-(5-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2-氟苯基)-5,6-二氫吡啶1(2H)-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物43)



LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 580.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.608分鐘。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26-8.25 (brs, 1 H), 7.82 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J = 8, 8.4$ Hz, 1 H), 7.51 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 1.6, 6.4$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 1 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 5.99-5.98 (brs, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.08 (dd, $J = 2, 4.8$ Hz, 1 H), 4.82 (dd, $J = 7.2, 8$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 2.4, 12.8$ Hz, 1 H), 4.48 (dd, $J = 5.6, 8$ Hz, 1 H), 4.38-4.35 (m, 1 H), 4.07 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.92 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.19 (dd, $J = 2, 3.6$ Hz, 2 H), 2.75-2.723 (m, 2 H), 2.69-2.65 (m, 1 H), 2.44-2.38 (m, 3 H).

【0290】 (S)-2-((4-(6-(4-氯苯甲氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶1(2H)-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物44)

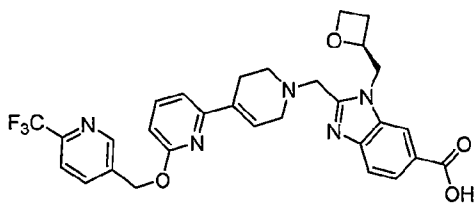


化合物 44

LCMS: (M +H)⁺ = 545.0 ; 滯留時間(10 mmolL NH₄HCO₃) = 1.554 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.25 (brs, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.71-7.64 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 5.10-5.03 (m, 1 H), 4.80 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.65 (dd, J = 15.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.50-4.43 (m, 1 H), 4.40-4.33 (m, 1 H), 4.07 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.33-3.26 (m, 1 H), 3.26-3.12 (m, 2 H), 2.78-2.69 (m, 2 H), 2.69-2.61 (m, 1 H), 2.49-2.31 (m, 2 H).

【0291】 (S)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-2-((4-(6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 45)



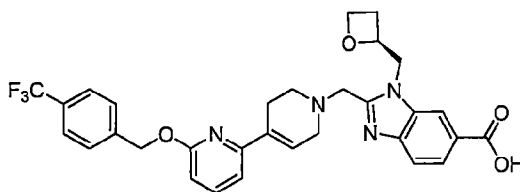
化合物 45

LCMS: (M+H)⁺=580.0 , 純度= 100% (254 nm) , 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃)=1.475 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.14-8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.92-7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.83-7.80 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1 H), 7.72-7.64 (m, 2 H), 7.10-7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.79-6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.07–5.04 (q, 1 H), 4.82-4.76 (m, 1 H), 4.66-4.62 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.48-4.43 (m, 1 H), 4.38-4.32 (m, 1 H), 4.08-4.05 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.93-3.89 (d,

J = 13.2 Hz, 1 H), 3.28-3.21 (t, J = 18.4 Hz, 4 H), 2.74 (s, 2 H), 2.67-2.62 (m, 1 H), 2.41-2.36 (m, 1 H).

【0292】 (S)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-2-((6-((4-(三氟甲基)苯甲氧基)-3',6'-二氫-[2,4'-雙吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 46)

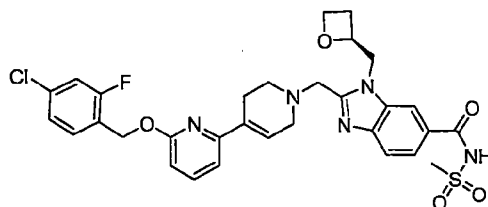


化合物 46

LCMS: (M+H)⁺ = 579.0, 純度 = 100% (254 nm), 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.595分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.24 (brs, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.69 (dt, J = 14.1, 8.2 Hz, 6H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.75-6.70 (brs, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.10-5.02 (m, 1 H), 4.80 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.68-4.58 (m, 1 H), 4.49-4.43 (m, 1 H), 4.39-4.33 (m, 1 H), 4.07 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.25-3.16 (m, 2 H), 2.77-2.68 (m, 2 H), 2.68-2.60 (m, 1 H), 2.48-2.31 (m, 3 H).

【0293】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶1(2H)-基)甲基)-N-(甲磺酰基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酰胺(化合物 47)

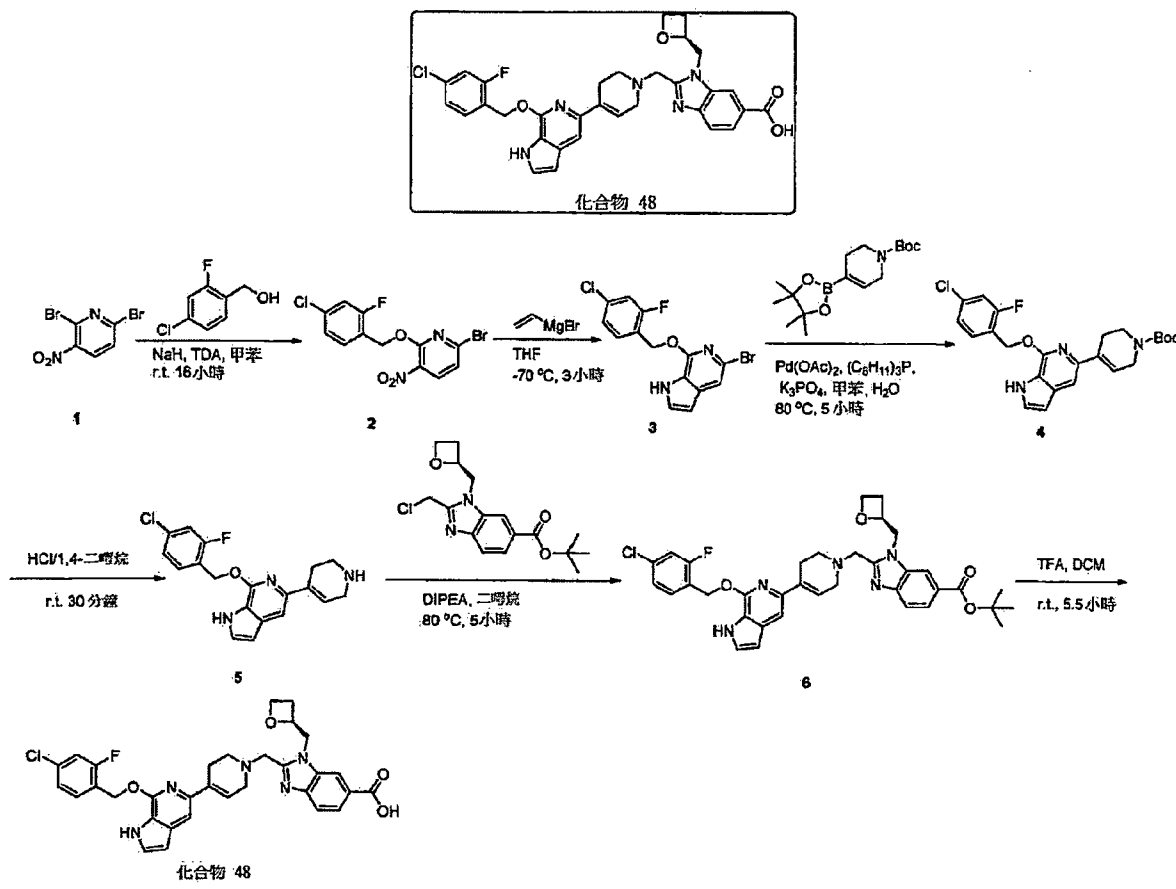


化合物 47

LCMS: (M+H)⁺ = 640.0, 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.612 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06-12.05 (brs, 1 H), 8.25-8.24 (brs, 1 H), 7.83 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1 H), 7.73-7.61 (m, 2 H), 7.56 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.74 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.18-5.04 (m, 1 H), 4.79 (dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J = 15.1, 3.0 Hz, 1 H), 4.48 (dd, J = 13.7, 7.6 Hz, 1 H), 4.39 (dt, J = 9.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.28 (d, J = 9.7 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.79-2.78 (brs, 2 H), 2.69 (dd, J = 12.6, 4.8 Hz, 1 H), 2.54-2.53 (brs, 2 H), 2.44-2.38 (m, 1 H).

【0294】 (S)-2-((4-(7-((4-氯-2-氟苯基)氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物48)的製備



【0295】 步驟 1

在 0°C 向(4-氯-2-氟苯基)甲醇(1.2 g, 7.47 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液添加 NaH(350 mg, 8.75 mmol)。接著在 0°C 先後將 2,6-二溴-3-硝基吡啶(2.0 g, 7.09 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液及 TDA(200 mg, 0.7 mmol)添加至上述混合物內。使該反應混合物升溫至 RT。將反應混合物在 RT 攪拌 16 小時，以水(20 mL)淬滅且以 EA(50 mL x 2)萃取。將有機相以飽和 NH₄Cl 洗滌。將溶劑蒸發以得到殘餘物，且以層析法(PE: EA=10: 1)純化而得到呈淡黃色固體之所要產物(1.6 g, 62% 產率)。LCMS: (M+ Na)⁺ = 382.9；滯留時間(0.01% TFA) = 2.019 分鐘。

【0296】 步驟2

在-70°C 向 6-溴-2-((4-氯-2-氟苯基)氧基)-3-硝基吡啶(1.0 g, 2.77 mmol)於 THF 中之溶液添加溴化乙基鎂(1N 於 THF 中，8.5 mL, 8.30 mmol)。將反應混合物在-70°C 攪拌 3 小時。將該反應物以 NH₄Cl 水溶液(50 mL)淬滅且以 EA (50 mL x 3)萃取。將合併的有機相以飽和 NH₄Cl 洗滌。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，蒸發並且將殘餘物以急驟層析法(PE: EA = 10: 1)純化而得到呈淡黃色固體之期望產物(300 mg, 31%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 354.6；滯留時間(0.01% TFA) = 2.169 分鐘。

【0297】 步驟 3

將 5-溴-7-((4-氯-2-氟苯基)氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(100 mg, 0.32 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(120 mg, 0.39 mmol)、Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.06 mmol)、K₃PO₄ (220 mg, 1.04 mmol)、三環己基膦(9 mg, 0.03 mmol)、甲苯(3 mL)及水(0.3 mL)之混合物在 80 °C 攪拌 5 小時。將該反應混合物冷卻至 RT，過濾且將濾液蒸發。將粗產物以層

析法(PE: EA = 10: 1)純化而得到呈淡黃色固體之期望產物(50 mg, 39%產率)。

LCMS: $(M+H)^+ = 457.7$; 滯留時間(0.01% TFA) = 2.254 分鐘。

【0298】 步驟 4

將 4-(7-((4-氯-2-氟苯甲基)氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.11 mmol)於 HCl/二噁烷(4N, 5 mL)中之溶液在 RT 攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示該反應已完成。將溶劑蒸發以得到呈淡黃色固體之期望產物(40 mg, 59%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 357.7$; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.515 分鐘。

【0299】 步驟 5

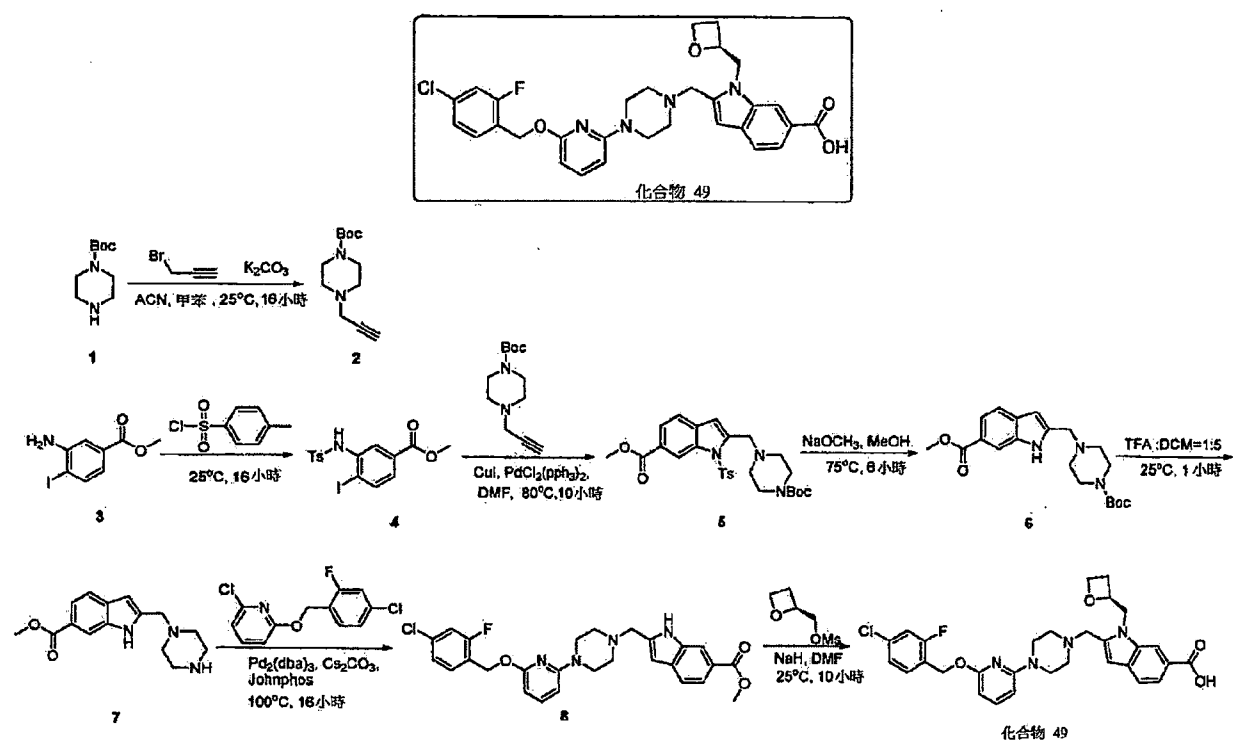
將 7-((4-氯-2-氟苯甲基)氧基)-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(40 mg, 0.11 mmol)、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(40 mg, 0.12 mmol)及 DIPEA (150 mg, 1.16 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液 80°C 攪拌 5 小時。將溶劑蒸發。將殘餘物以製備性 TLC (PE: EA = 1: 1) 純化而得到呈淡黃色固體之期望產物(10 mg, 13%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 657.8$; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.915 分鐘。

【0300】 步驟 6

向(S)-2-((4-(7-((4-氯-2-氟苯甲基)氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(10 mg, 0.11 mmol)於 DCM (4 mL)中之溶液添加 TFA(1 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌 5.5 小時。將 DCM 及過量的 TFA 蒸發且得到於 DMF 中之淡黃色溶液。將 DMF 溶液以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之期望產物(1.3 mg, 14%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 602.0$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.480 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.78-11.71 (brs, 1 H), 8.27-8.21 (brs, 1 H), 7.82 (dd, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.70 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.52-7.47 (m, 1 H), 7.39 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.21-7.19 (m, 1 H), 6.69-6.65 (m, 1 H), 6.47-6.41 (m, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.12-5.04 (m, 1 H), 4.84-4.76 (m, 1 H), 4.66 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 4.50-4.43 (m, 1 H), 4.41-4.33 (m, 1 H), 4.07 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.25-3.21 (m, 2 H), 2.78-2.71 (m, 2 H), 2.69-2.64 (m, 1 H), 2.58-2.53 (m, 2 H), 2.46-2.41 (m, 1 H).

【0301】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-吡咯-6-羧酸(化合物49)的製備



【0302】 步驟 1

向哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.0 g, 26.8 mmol, 1.0 當量)於 ACN (30 mL)中之溶液添加 K₂CO₃ (7.42 g, 53.6 mmol, 2.0 當量)，將該混合物冷卻至 0°C，接著於 0°C 在 10 分鐘期間將於甲苯(0.8 mL)中之 3-溴丙-1-炔(3.2 mL, 37.52 mmol, 1.4 當

量)逐滴添加至攪拌的反應物。將混合物在 25°C 攪拌 16 小時。將該混合物過濾且將濾液蒸發，將粗產物以層析管柱在矽膠上(以在石油醚中的 0%乙酸乙酯至 50%乙酸乙酯溶離)純化而得到呈褐色油狀物之 4-(丙-2-炔基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.9 g, 8.5 mmol, 32 %產率)。

LCMS: $(M+H)^+ = 225.1$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.431 分鐘。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.50-3.45 (m, 4 H), 3.30 (s, 2 H), 2.54-2.52 (m, 4 H), 2.28-2.27 (m, 1 H), 1.46 (s, 9H).

【0303】 步驟2

向 3-胺基-4-碘苯甲酸甲酯(2.0 g, 7.2 mmol)於吡啶(30 mL)中之溶液添加 4-甲基苯-1-磺醯氯(2.1 g, 10.8 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 16 小時。接著以 HCl 水溶液(2N, 30 mL)使該反應混合物酸化，以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，且鹽水(200 mL)洗滌。將合併的有機物經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到粗產物，將該粗產物以層析管柱在矽膠上(以在石油醚中的 0%乙酸乙酯至 50%乙酸乙酯溶離)純化以得到呈黃色固體之 4-碘-3-(4-甲基苯基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(1.64 g, 3.8 mmol, 78%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 453.5$; 滯留時間(0.1% TFA)=1.935 分鐘。

【0304】 步驟 3

向 4-碘-3-(4-甲基苯基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.3 mmol, 1.0 當量)於 DMF (10 mL)中之溶液添加 4-(丙-2-炔基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.78 g, 3.5 mmol, 1.5 當量)、三乙胺(1.0 mL, 6.9 mmol, 3.0 當量)、CuI (35 mg, 0.2 mmol, 0.08 當量)及 $\text{PdCl}_2(\text{pPh}_3)_2$ (81 mg, 0.1 mmol, 0.05 當量)。將混合物在 80°C 攪拌 10 小時。將該反應物冷卻至 RT，以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到粗產物，將粗

產物以層析管柱在矽膠上(以在二氯甲烷中的 0%甲醇至 50%甲醇溶離)純化而得到呈白色固體之 2-((4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(0.89 g, 1.69 mmol, 74%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 527.7$; 滯留時間(0.1% TFA) = 1.691 分鐘。

【0305】 步驟 4

向 2-((4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(890 mg, 1.7 mmol, 1.0 當量)於甲醇(10 mL)中之溶液添加甲醇鈉(666 mg, 12.2 mmol, 7.2 當量), 將該混合物在 75°C 攪拌及回流 6 小時。將該反應物冷卻至 RT, 以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到呈褐色油狀物之 2-((4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(500 mg, 65 %產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 373.8$; 滯留時間(0.1% TFA) = 1.457 分鐘。

【0306】 步驟 5

將 2-((4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(500 mg, 1.34 mmol, 1.0 當量)於 TFA(1mL)及 DCM (5mL)中之溶液混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將該混合物以飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)稀釋直至 pH 調整至 7, 且以 DCM (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色油狀物之 2-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(0.31g, 70%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 273.9$; 滯留時間(0.1% TFA) = 1.062 分鐘。

【0307】 步驟6

向 2-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(310 mg, 1.13 mmol, 1.0 當量)於 1,4-二噁烷(5mL)中之溶液添加 2-氯-6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶(370 mg, 2.26

mmol, 1.2 當量)、JohnPhos (70 mg, 0.23 mmol, 0.2 當量)、Pd₂(dba)₃ (110 mg, 0.11 mmol, 0.1 當量)及 Cs₂CO₃ (590 mg, 1.81 mmol, 1.6 當量)。將混合物在 100°C 攪拌 16 小時。將該反應物冷卻至 RT, 以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將粗產物以層析管柱在矽膠上(以在石油醚中的 0% 乙酸乙酯至 20% 乙酸乙酯溶離)純化而得到呈黃色油狀物之 2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯-6-甲酸甲酯(54 mg, 9.4 %產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 509.2; 滯留時間(10 mmol NH₄HCO₃) = 2.352 分鐘。

【0308】 步驟 7

將 2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯-6-甲酸甲酯(54 mg, 0.11 mmol, 1.0 當量)於 DMF (5 mL)中之溶液冷卻至 0°C, 接著添加 NaH (5.2 mg, 0.22 mmol, 2.0 當量), 將反應物在 25°C 攪拌 1 小時。接著將甲烷磺酸(S)-氧雜環丁-2-基甲酯(44mg, 0.35 mmol, 2.8 當量)添加至攪拌的反應物。使該混合物升溫至 55°C 且攪拌 10 小時。接著, 將粗產物先後以製備性 HPLC 及 SFC 純化而得到呈白色固體之(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-吡咯-6-羧酸(2.3 mg, 4%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 565.0; 滯留時間(10 mmol NH₄HCO₃) = 1.713 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14-8.05 (brs, 1 H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.53-7.42 (m, 4 H), 7.29 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.32 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.09-5.00 (m, 1 H), 4.68 (dd, J = 15.2, 6.9 Hz, 1 H), 4.57-4.44 (m, 2 H), 4.39-4.33 (m, 1 H), 3.83 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.46-3.43 (m, 4 H), 2.70-2.61 (m, 1 H), 2.48-2.42 (m, 5H).

【0309】 以下化合物係以類似方式製備：

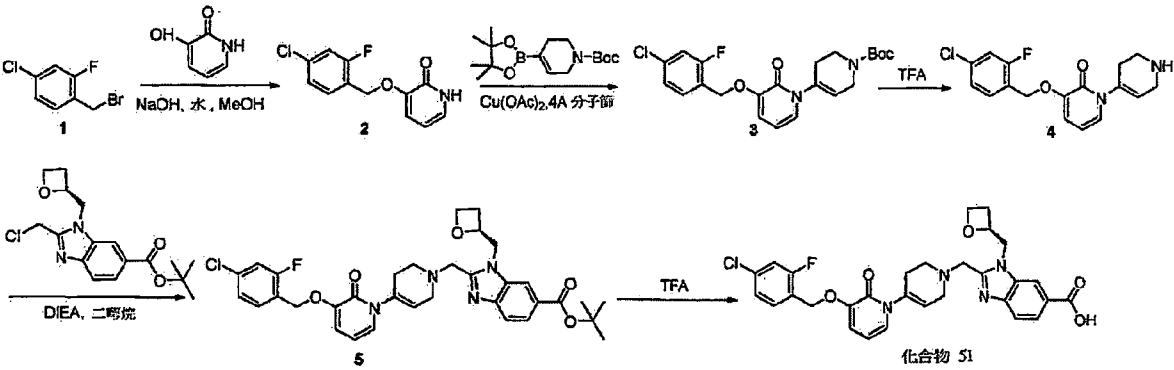
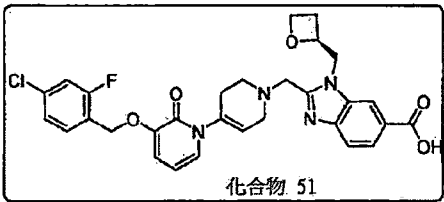
2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-羧酸
(化合物 50)



LCMS: (M+H)⁺ = 509.0 ; 滯留時間(10 mmol NH₄HCO₃) = 1.712 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06-8.00 (brs, 1 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.51-7.43 (m, 4 H), 7.31-7.27 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.32 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.46-3.41 (m, 4 H), 2.49-2.46 (m, 4 H).

【0310】 (S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5,6-二氯吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 51)的製備



【0311】 步驟 1

在 0°C 向 3-羥基吡啶-2(1H)-酮(433 mg, 3.9 mmol)於 MeOH (15 mL)中之溶液添加 NaOH (1N, 3.9 mL)。將 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(669 mg, 3.0 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液逐滴添加至此混合物。將反應混合物在 RT 攪拌 6 小時。添加冰水(80 mL)使該反應物淬滅。將該溶液以 EA (30 mL x 3)萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄乾燥並蒸發以得到粗產物(700 mg, 92%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: (M+H)⁺ = 253.8；滯留時間(0.01% TFA) = 1.47 分鐘。

【0312】 步驟2

向 3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2(1H)-酮(800 mg, 3.16 mmol)於 DMF (10 mL)及 DCM (10 mL)中之溶液添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.95g, 6.32mmol)、Cu(OAc)₂(862mg, 4.74mmol)、TEA(957 mg, 9.48 mmol)及 4A 分子篩。將反應混合物在 RT 攪拌 36 小時。添加 50 mL 的冰水使該反應物淬滅。將該溶液以 EA 萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄乾燥，濃縮並將粗製物以管柱層析法(PE: EA= 2: 1)純化而得到呈黃色油狀物之 4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(275 mg, 20%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 435.1；滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.68 分鐘。

【0313】 步驟 3

在 0°C 向 4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5, 6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(60 mg, 0.14 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液添加 TFA (2 mL)。將反應混合物在 0°C 攪拌 2 小時。在溶劑蒸發之後，將粗製物溶解於二噁烷(4 mL)中，接著添加(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.15 mmol)及 DIEA (90 mg, 0.7 mmol)。將反應混合物在

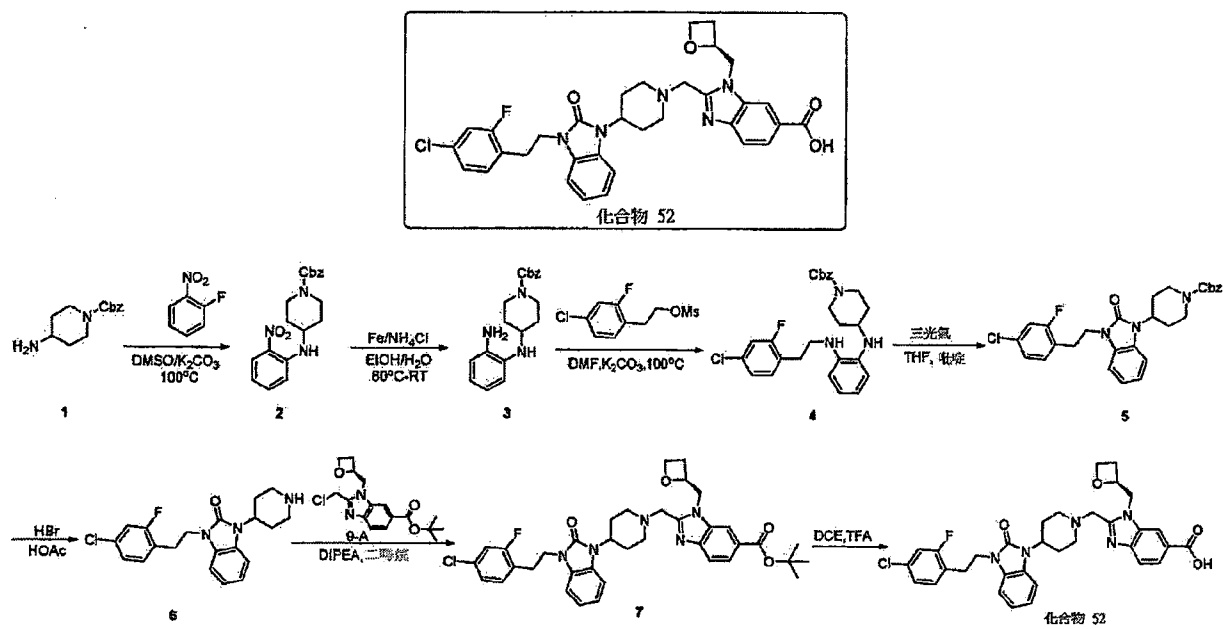
90°C攪拌 6 小時。添加冰水(60 mL)使該反應物淬滅。將該溶液以 EA (30 mL x 3) 萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮並將粗製物以管柱層析法(PE: EA= 1: 1)純化而得到呈黃色固體之(S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(30 mg, 34%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 635.2; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.77 分鐘。

【0314】 步驟 4

在 0°C 向(S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(30 mg, 0.05 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液添加 TFA (2 mL)。將反應混合物在 0 °C 攪拌 6 小時。在溶劑蒸發後，將粗製物以 HPLC 純化而得到呈黃色固體之(S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(3.2 mg, 11%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 578.6; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.48 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1 H), 8.00-7.97 (m, 1 H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28-7.24 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 1 H), 7.06 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.84 (brs, 1 H), 5.30-5.24 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.90-4.86 (m, 1 H), 4.75-4.71 (m, 1 H), 4.66-4.63 (m, 1 H), 4.51-4.46 (m, 1 H), 4.13 (dd, J = 13.6, 40.8 Hz, 2 H), 3.28-3.27 (m, 2 H), 2.94-2.88 (m, 2 H), 2.86-2.80 (m, 1 H), 2.56-2.51 (m, 3 H).

【0315】 (S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物52)的製備



【0316】 步驟1

向 1-氟-2-硝基苯(1.76 g, 12.5 mmol, 1.5 當量)於 DMSO (15 mL)中之混合物添加 4-氨基哌啶-1-甲酸苯甲酯(2g, 8.5mmol, 1.0 當量)及 K₂CO₃(1.32 g, 9.6 mmol, 1.12 當量)。將該反應混合物加熱至 100°C 過夜。將該混合物倒入冰水中,以 EtOAc (50 ml x 3)萃取,將有機層合併,以鹽水洗滌,經 Na₂SO₄乾燥,在除去溶劑後,將殘餘物以急驟管柱純化而得到呈黃色油狀物之 4-(2-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(3 g, 98%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.17 (m, 1 H), 8.10-8.08 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.45-7.26 (m, 6H), 6.87-6.85 (d, J=8.4Hz, 1 H), 6.67-6.63 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.12-4.09 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.71-3.69 (m, 1 H), 3.17-3.11 (t, J=11.2 Hz, 2 H), 2.06-2.00 (m, 2 H), 1.62-1.53 (m, 4 H).

【0317】 步驟2

向 4-(2-硝基苯基胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.7 g, 2 mmol, 1.0 當量)於 EtOH (20 mL)及 H₂O(10 mL)中之混合物添加 Fe(1.12 g, 20 mmol, 10 當量)及 NH₄Cl (1.07g, 20 mmol, 10 當量)。將該反應混合物加熱至 80°C 持續 15 分鐘，接著冷卻至 RT 且攪拌過夜。將該混合物以 EtOAc(50 mL)稀釋，以矽藻土過濾，以 EtOAc(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到呈深褐色油狀物之 4-(2-胺基苯基胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.7 g, 100%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.31 (m, 5H), 6.85-6.75 (m, 4 H), 5.20 (s, 2 H), 4.15-4.08 (m, 2 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 2.98-2.93 (d, J = 20.4 Hz, 2 H), 2.07 (s, 2 H), 1.55-1.27 (m, 2 H).

【0318】 步驟3

向 4-(2-胺基苯基胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.7 g, 2.15 mmol, 1.0 當量)於 DMF (10 mL)中之混合物添加甲磺酸 4-氯-2-氟苯乙酯(0.82 g, 3.23 mmol, 1.5 當量)、K₂CO₃ (1.19 g, 8.6 mmol, 4 當量)及 NaI (30 mg, 0.2 mmol, 0.093 當量)。將該反應混合物加熱至 100°C 過夜。將該混合物冷卻且以水(20 mL)處理，以 EtOAc (30 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在溶劑移除後，將殘餘物以矽膠管柱層析法(PE: EA = 20: 1)純化而得到呈深褐色油狀物之 4-(2-(4-氯-2-氟苯乙基胺基)苯基胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.2 g, 20%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42-7.22 (m, 9H), 6.58-6.51 (m, 4 H), 5.09 (s, 2 H), 4.71-4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.20-4.18 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.96-3.93 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 3.25-3.20 (m, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 2.91-2.88 (m, 2 H), 1.92-1.89 (d, J = 10.4Hz, 2 H), 1.32-1.23 (m, 2 H).

【0319】 步驟4

向 4-(2-(4-氯-2-氟苯乙基胺基)苯基胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.2g, 0.415 mmol, 1.0 當量)於 THF (5 mL)中之混合物添加吡啶(0.328 g, 4.15 mmol, 10 當量)及三光氣(0.123 g, 0.415 mmol, 1.0 當量)。將該反應混合物加熱至 50°C 過夜。將該混合物冷卻且以水(20 mL)處理，以 EtOAc (30 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在溶劑移除後，將殘餘物以製備性 TLC (PE: EA = 20: 1)純化而得到呈黃色油狀物之 4-(3-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.1g, 48%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 508.0；純度 100% (254 nm)；滯留時間(0.01% TFA) = 2.134 分鐘。

【0320】 步驟5

向 4-(3-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(200mg, 0.4mmol, 1.0 當量)於 HOAc(1mL)中之混合物添加 HBr/HOAc(40%, 3 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌 1 小時。將該混合物以 H₂O 稀釋且以飽和 NaHCO₃ 調整至 pH=7，以 EtOAc (30 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在除去溶劑後得到呈黃色油狀物之 1-(4-氯-2-氟苯乙基)-3-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(140 mg, 95%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 373.5；純度= 100% (254 nm)；滯留時間(0.01% TFA) = 1.25 分鐘。

【0321】 步驟6

向(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(105 mg, 0.312 mmol, 1.0 當量)於二噁烷(20 mL)中之混合物添加 1-(4-氯-2-氟苯乙基)-3-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(140 mg, 0.374 mmol, 1.2 當量)、DIPEA(161 mg, 1.247 mmol, 4.0 當量)及 NaI (10 mg, 0.1 當量)。將反應混合物加熱至 80°C 持續 2 小時。將該混合物以 H₂O 淬滅，以 EtOAc (30 mL x 3)萃取。將

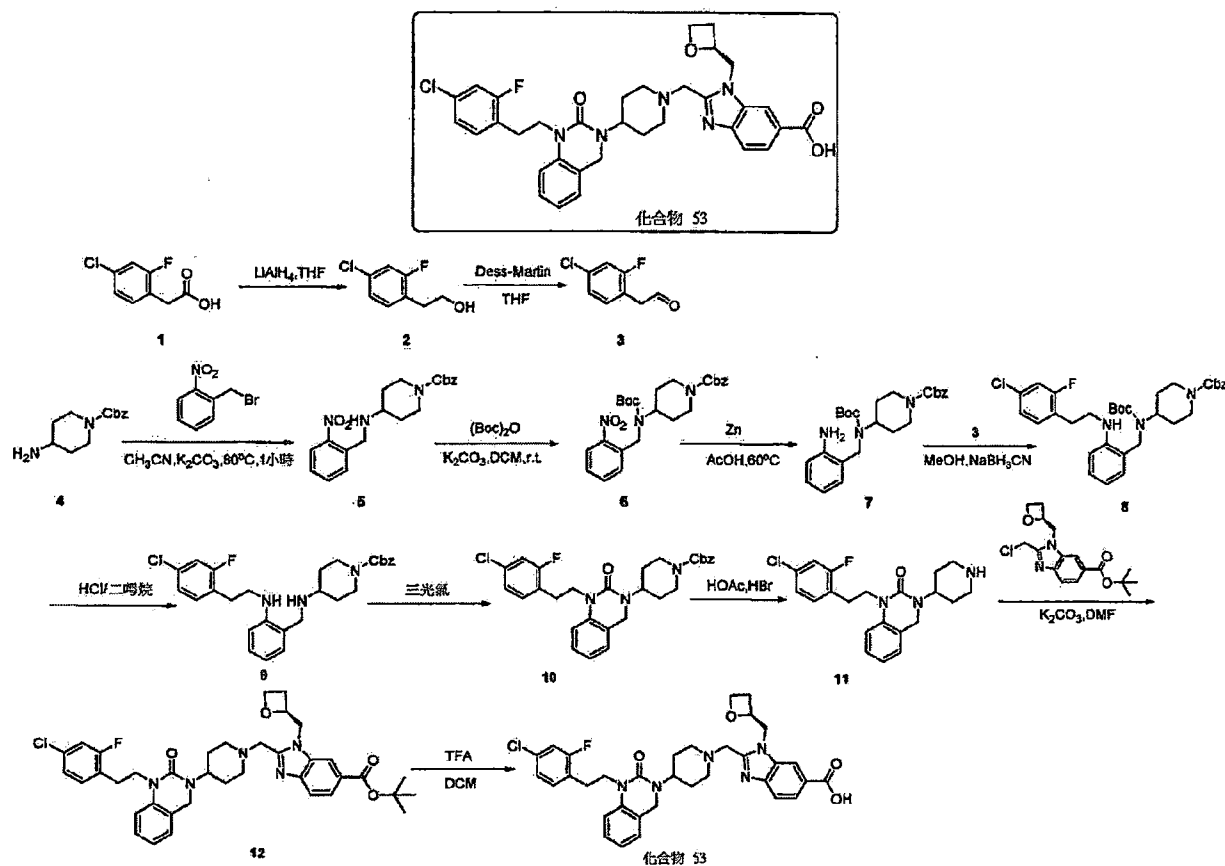
合併的有機物以鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，在除去溶劑之後，將殘餘物以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之(S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(45 mg, 22%產率)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 674.1$ ；純度 = 100% (254 nm)；滯留時間(0.01% TFA) = 2.214 分鐘。

【0322】 步驟7

向(S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(45 mg, 66.7 mmol, 1.0 當量)於 DCE(8 mL)中之混合物添加 TFA(1 mL，過量)。將反應混合物在 RT 攪拌 1 小時。將該混合物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於 DMF 中並以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之(S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(22.4 mg, 55%產率)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 618.0$ ；純度 100% (254 nm)；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.54 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1 H), 7.81-7.78 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1 H), 7.64-7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.30-7.27 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1 H), 7.25-7.18 (m, 2 H), 7.15-7.12 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1 H), 7.09-7.07 (m, 1 H), 7.04–6.98 (m, 2 H), 5.14-5.10 (m, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.70-4.66 (m, 1 H), 4.55-4.50 (m, 1 H), 4.43-4.38 (m, 1 H), 4.17-4.12 (m, 1 H), 4.05-4.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.99-3.94 (m, 1 H), 3.84-3.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.03-2.89 (m, 5H), 2.80-2.73 (m, 1 H), 2.36-2.21 (m, 5H), 1.64-1.58 (m, 2 H).

【0323】 (S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-1,2-二氫嗪啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物 53)的製備



【0324】 步驟 1

在 0°C 向 2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸(500 mg, 1 當量)於 THF (4 mL)中之溶液添加 LiAlH_4 (152 mg, 1.5 當量)。將混合物在 0°C 攪拌 1 小時。LCMS 顯示該反應作用得很好。在 0°C 將該混合物以水淬滅，以 EA (50 mL x 3) 萃取，濃縮以得到呈黃色油狀物之粗產物(400 mg, 86.5% 產率)。LCMS: (M-18+H) = 157.0；純度 86% (254 nm)；滯留時間(0.01% TFA) = 1.47 分鐘。

【0325】 步驟 2

向 2-(4-氯-2-氟苯基)乙醇(400 mg, 1 當量)於 THF (5 mL)中之溶液添加戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin periodiane)(974 mg, 1 當量)。將混合物在 RT 攪拌 3 小時。LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物過濾且濃縮以得到呈黃色油狀物之粗產物(250 mg, 63%產率)。LCMS: (M-H) = 171.0; 滯留時間(0.01% TFA) = 2.19 分鐘。

【0326】 步驟 3

向 4-胺基吡啶-1-甲酸苯甲酯(1.2 g, 1.1 當量)於 DMF (30 mL)中之溶液添加 1-(溴甲基)-2-硝基苯(1 g, 1.0 當量)及 K_2CO_3 (1.93 g, 3.0 當量)。將混合物在 80°C 攪拌 4 小時。LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物過濾及濃縮，以矽膠管柱(PE: EA=10: 1)純化而得到呈白色油狀物之所要產物(1.5 g, 87%產率)。LCMS: (M+H)⁺=370.2; 純度 96.5% (254 nm); 滯留時間(0.01% TFA) = 1.68 分鐘。

【0327】 步驟 4

向 4-(2-硝基苯甲基胺基)吡啶-1-甲酸苯甲酯(1.5 g, 1 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液添加二碳酸二第三丁酯(1.75 g, 2 當量)及 K_2CO_3 (1.66 g, 3 當量)。將混合物在 RT 攪拌 16 小時。LCMS 顯示作用得很好。將該混合物過濾及濃縮，以矽膠管柱(PE: EA=1: 1)純化而得到呈白色油狀物之所要產物(1.7 g, 89%產率)。LCMS: (M-100+H) = 370.1; 純度 93% (254 nm); 滯留時間(0.01% TFA) = 1.88 分鐘。

【0328】 步驟 5

向 4-(第三丁氧基羰基(2-硝基苯甲基)胺基)吡啶-1-甲酸苯甲酯(1.7 g, 1 當量)於 AcOH (16 mL)及 H₂O (2 mL)中之溶液添加 Zn(460 mg, 2 當量)。將混合物在 60 °C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物過濾及濃縮，以矽

膠管柱 PE: EA= 2: 1 純化而得到呈白色油狀物之產物(1.45 g, 91%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 440.3$; 純度 98% (254 nm) ; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.77 分鐘。

【0329】 步驟 6

向 4-((2-胺基苯甲基)(第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(250 mg, 1 當量)於 MeOH (5 mL)中之溶液添加 2-(4-氯-2-氟苯基)乙醛(638 mg, 1 當量)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時。接著添加 NaBH_3CN (91 mg, 1 當量)。將該混合物持續攪拌 3 小時。LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物以水淬滅，以 EA (30 mL x 3)萃取，將合併的有機物以鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到呈白色固體之粗製材料，且以製備性 HPLC 純化而得到產物(100 mg, 11.5%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 596.2$; 純度 100% (254 nm) ; 滯留時間(0.01% TFA) = 2.62 分鐘。

【0330】 步驟 7

向裝有 4-(第三丁氧基羰基(2-(4-氯-2-氟苯乙基胺基)苯甲基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(200 mg, 1 當量)之 50mL 圓底燒瓶添加 HCl/二噁烷(4N, 5 mL)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時。LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物濃縮以得到粗產物(150 mg, 90%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 496.3$; 純度 60% (254 nm) ; 滯留時間(0.01% TFA) = 2.05 分鐘。

【0331】 步驟 8

向 4-(2-(4-氯-2-氟苯乙基胺基)苯甲基胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(150 mg, 1 當量)於 THF (4 mL)中之溶液添加三光氣(177 mg, 2 當量)及 TEA (2 mL)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時 LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物濃縮以得到呈黃色

固體之粗產物(140 mg, 88%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 522.2$; 滯留時間(0.01% TFA) = 2.23 分鐘。

【0332】 步驟 9

向 4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(140 mg, 1 當量)於 THF (4 mL)中之溶液添加 HBr (1 mL)及 AcOH (3 mL)。將混合物在 RT 攪拌 3 小時。LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物濃縮以得到呈黃色固體之粗產物(90 mg, 88%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 388.1$; 純度 95% (214 nm); 滯留時間(0.01% TFA) = 1.47 分鐘。

【0333】 步驟 10

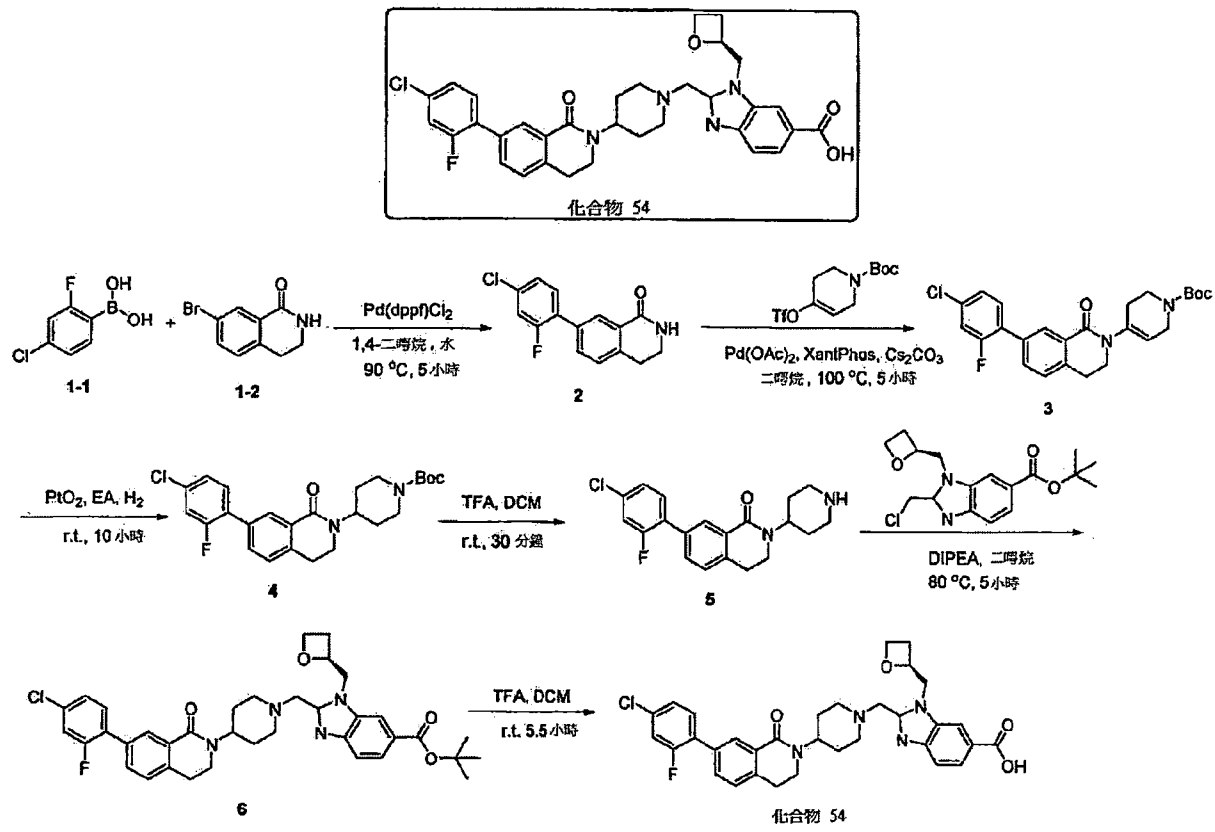
向 1-(4-氯-2-氟苯乙基)-3-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(90 mg, 1 當量)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液添加(S)-2-(氯甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸第三丁酯(84 mg, 1.1 當量)及 DIPEA (262 mg, 0.69 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物濃縮以得到粗製材料。將粗製材料以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之期望產物(20 mg, 13%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 388.2$; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.96 分鐘。

【0334】 步驟 11

向(S)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯乙基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸第三丁酯(20 mg, 1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液添加 TFA(0.3 mL)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時。LCMS 顯示該反應作用得很好。將該混合物濃縮以得到粗製材料。將粗製材料以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之所要產物(4.5 mg, 25%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 631.2$; 純度 95.9% (254 nm); 滯留時間(0.01% TFA)=1.54 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.44-7.19 (m, 5H), 7.07-6.94 (m, 2 H), 5.08 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.81 (dd, J = 15.0, 7.3 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.37 (dt, J = 9.0, 5.9 Hz, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 4.03 (dd, J = 15.7, 8.8 Hz, 3 H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.79 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 2.98 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.91-2.81 (m, 3 H), 2.78-2.68 (m, 1 H), 2.41 (dd, J = 18.7, 7.8 Hz, 1 H), 2.26-2.08 (m, 2 H), 1.84-1.66 (m, 2 H), 1.47 (d, J = 10.8 Hz, 2 H).

【0335】 (S)-2-((4-(7-(4-氯-2-氟苯基)-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 54)的製備



【0336】 步驟 1

在 RT 向 7-溴-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(436 mg, 2.50 mmol)及(4-氯-2-氟苯基)硼酸(678 mg, 3.00 mmol)於 1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液添加 Pd(dppf)Cl₂ (183 mg, 0.25 mmol)、Cs₂CO₃ (1.83 g, 5.62 mmol)及水(3 mL)。將反應混合物在 80°C 攪拌 5 小時。接著將該反應混合物冷卻至 RT，過濾且將濾液蒸發。將粗產物以層析法(PE: EA = 3: 2)純化而得到呈淡黃色固體之期望產物(350 mg, 51%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 275.8；滯留時間(0.01% TFA) = 1.766 分鐘。

【0337】 步驟2

在 RT 向 7-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(100 mg, 0.36 mmol)及 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(180 mg, 0.54 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液添加 Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.04 mmol)、Cs₂CO₃ (150 mg, 0.46 mmol)及 XantPhos (25 mg, 0.04 mmol)。將反應混合物在 80°C 攪拌 5 小時且冷卻至 RT。將該反應混合物過濾且將濾液蒸發。將粗產物以層析法(PE: EA=3: 2)純化而得到呈淡黃色固體之期望產物(50 mg, 31%產率)。LCMS: (M+Na)⁺ = 478.6；滯留時間(0.01% TFA) = 2.193 分鐘。

【0338】 步驟 3

向 4-(7-(4-氯-2-氟苯基)-1-側氧基-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.18 mmol)於 EA (5 mL)中之溶液添加 PtO₂ (5 mg, 0.02 mmol)。將反應混合物在 RT 於氫氣環境中攪拌 10 小時。將該反應混合物過濾且將濾液蒸發。將殘餘物以層析法(PE: EA = 3: 2)純化而得到呈淡黃色固體之期望產物(50 mg, 10%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 458.1；滯留時間(0.01% TFA) = 2.057 分鐘。

【0339】 步驟4

向 4-(7-(4-氯-2-氟苯基)-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.07 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液添加 TFA (1.0 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌 30 分鐘。該混合物的 LCMS 顯示反應已完成。將該混合物蒸發以得到呈淡黃色固體之期望產物(25 mg, 100%產率)，且產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: $(M+H)^+ = 359.1$ ；滯留時間(0.01% TFA) = 1.454 分鐘。

【0340】 步驟 5

在 RT 向 7-(4-氯-2-氟苯基)-2-(哌啶-4-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(25 mg, 0.07 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液添加(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.07 mmol)及 DIPEA (150 mg, 1.16 mmol)。將反應混合物在 80°C 攪拌 5 小時。將溶劑蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化而得到呈淡黃色固體之期望產物(10 mg, 22%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 658.9$ ；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.948 分鐘。

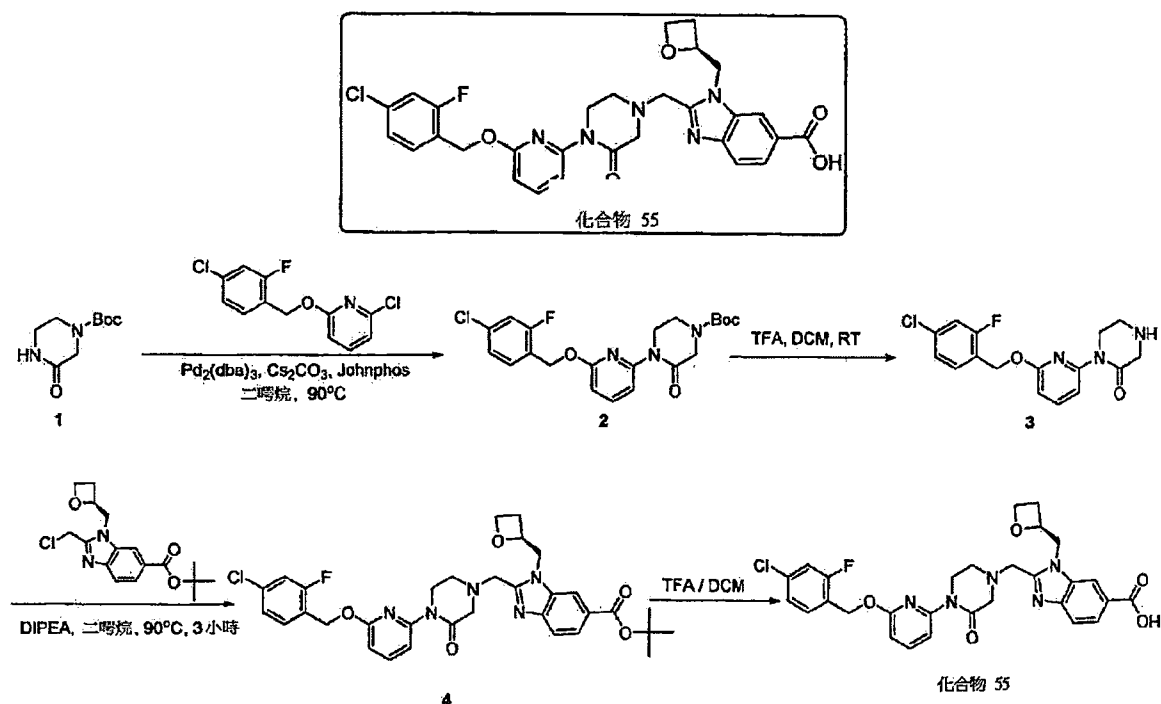
【0341】 步驟 6

向(S)-2-((4-(7-(4-氯-2-氟苯基)-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(10 mg, 0.11 mmol)於 DCM (4 mL)中之溶液添加 TFA (1 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌 5.5 小時。將該混合物濃縮且以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之期望產物(5.7 mg, 14%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 603.0$ ；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.521 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.69-7.62 (m, 2 H), 7.62-7.55 (m, 2 H), 7.45-7.39 (m, 2 H), 5.09 (m, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 4.57-4.44 (m, 2 H), 4.39 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.75 (m, 1

H), 3.49 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.81-2.65 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 2.26 (m, 2 H).

【0342】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-3-側氧基哌嗪-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物 55)的製備



步驟 1

向 3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 1.01 mmol, 1.5 當量)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液添加 2-氯-6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶(182 mg, 0.67 mmol, 1.0 當量)、JohnPhos (40 mg, 0.13 mmol, 0.2 當量)、Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0.03 mmol, 0.05 當量)及 Cs₂CO₃ (349 mg, 1.07 mmol, 1.6 當量)。將混合物在 90°C 攪拌 12 小時。將該反應物冷卻至 RT，以水(50 mL)稀釋，且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色油狀物之粗產物，且以層析管柱在矽膠上(PE/EA = 4/1)純化而得到 4-(6-(4-氯-2-氟

苯甲氧基)吡啶-2-基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(70 mg, 產率 16%)。LCMS (M+H)⁺ = 462.7 ; 滯留時間(10mmol NH₄HCO₃) = 2.220 分鐘。

【0343】 步驟 2

向 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(70 mg, 0.16 mmol, 1.0 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液添加 TFA (1 mL), 將混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將該混合物以飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋直至 pH 調整至 7, 以 DCM (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色油狀物之 1-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-2-酮(40 mg, 0.12 mmol, 74%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 335.7 ; 滯留時間(0.1% TFA) = 1.398 分鐘。

【0344】 步驟 3

向 1-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-2-酮(40 mg, 0.12 mmol, 1 當量)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液添加(S)-2-(氯甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸第三丁酯(40 mg, 0.12 mmol, 1 當量)及 DIPEA (46 mg, 0.36 mmol, 3 當量)。將混合物在 90°C 攪拌 3 小時。將該反應物冷卻至 RT, 以水(50 mL)稀釋且以 DCM(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色油狀物之粗產物, 且以層析管柱在矽膠上(PE/EA = 3/1)純化而得到(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-3-側氧基哌嗪-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸第三丁酯(35 mg, 0.06 mmol, 46.1%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 635.7 ; 滯留時間(0.1% TFA) = 1.906 分鐘。

【0345】 步驟 4

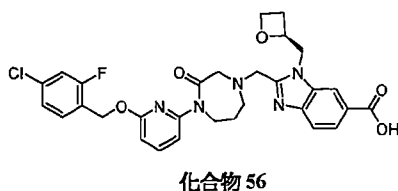
向(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-3-側氧基哌嗪-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸第三丁酯(35 mg, 0.06 mmol, 1 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液添加 TFA (1 mL)。將混合物在 25°C 攪拌 4 小時。接著將該混合物以水(50 mL)稀釋，以 DCM(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈白色固體之粗產物，且以製備性 HPLC 純化而得到(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-3-側氧基哌嗪-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(11.9 mg, 0.02 mmol, 37.2 %產率)。

LCMS (M+H)⁺ = 580.0 ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.434 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.58-7.53 (m, 2 H), 7.48 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.10-5.04 (m, 1 H), 4.80 (dd, J = 15.3, 7.3 Hz, 1 H), 4.65 (dd, J = 15.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.47 (dd, J = 13.6, 7.7 Hz, 1 H), 4.36 (dt, J = 9.0, 5.9 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.86 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.42 (d, J = 16.5 Hz, 2 H), 2.93 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.71-2.64 (m, 1 H), 2.45-2.35 (m, 1 H).

【0346】 以下化合物係以類似方式製備：

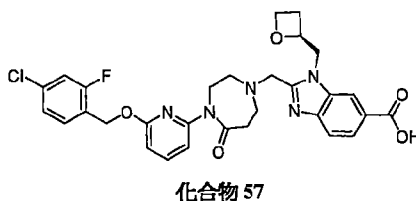
(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物 56)



LCMS: (M+H)⁺ = 594.0 ; 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.467分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.02 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 1 H), 4.35 (dd, J = 14.9, 6.0 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 4.04 (d, J = 13.9 Hz, 3 H), 3.77 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.90 (s, 2 H), 2.68-2.56 (m, 1 H), 2.40-2.32 (m, 1 H), 1.85 (s, 2 H).

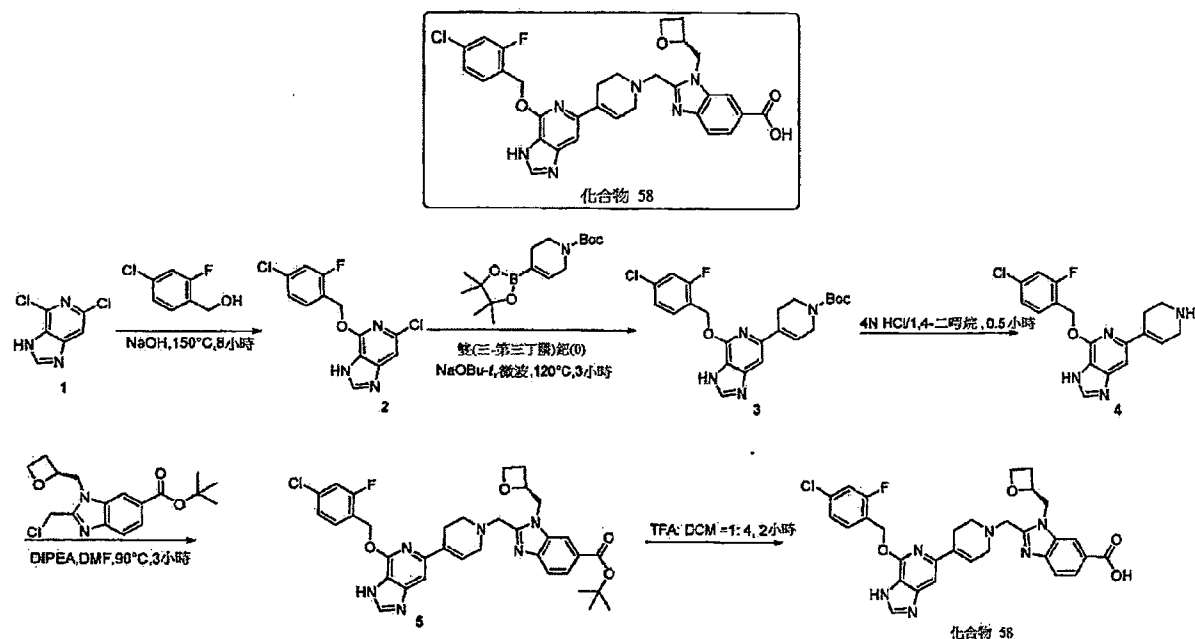
【0347】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物 57)



LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 594.0$; 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.400分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29-8.25 (brs, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.50-7.43 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.32-5.23 (m, 2 H), 5.09-5.02 (m, 1 H), 4.77 (dd, J = 15.3, 7.4 Hz, 1 H), 4.61 (dd, J = 15.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.49-4.43 (m, 1 H), 4.39-4.32 (m, 1 H), 4.18-4.08 (m, 2 H), 4.04 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 2.85-2.81 (m, 2 H), 2.80-2.71 (m, 4 H), 2.70-2.64 (m, 1 H), 2.41-2.32 (m, 1 H).

【0348】 (S)-2-((4-(4-((4-氯-2-氟苯基)氧基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 58)的製備



【0349】 步驟 1

向 4,6-二氯-3*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶(500 mg, 2.67 mmol, 1.0 當量)及 NaOH (642 mg, 8.02 mmol, 3.0 當量)於 DMF (10 mL)中之混合物添加(4-氯-2-氟苯基)甲醇(1.3 g, 16.04 mmol, 6 當量)且將混合物在 150°C 攪拌 8 小時。將該混合物以水稀釋且添加 TFA 以調整 pH 調整至 7, 以 DCM (20 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(10 mL x 3)洗滌, 經 Na₂SO₄乾燥且真空濃縮以得到粗產物, 且以矽膠管柱(PE: EA= 1: 5)純化而得到所要產物(400 mg, 1.29 mmol, 40%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 312.0, 314.0, 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.58 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 5.52 (brs, 2H).

【0350】 步驟 2

將 6-氯-4-((4-氯-2-氟苯基)氧基)-3*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶(200 mg, 0.64 mmol, 1.0 當量)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(238 mg, 0.72 mmol, 1.2 當量)、雙(三-第三丁磷)鉀(0) (33 mg, 0.064

mmol, 0.1 當量)及 *t*-BuONa (185 mg, 1.92 mmol, 3.0 當量)於 DMF (4 mL)與 H₂O (1 mL)中之混合物於微波下在 120°C 攪拌 3 小時。將該混合物濃縮以產生一殘餘物, 且以製備性 HPLC 純化而得到所要產物(60 mg, 0.13 mmol, 20%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 459.2, 滯留時間(0.1%TFA) = 1.90 分鐘。

【0351】 步驟3

將 4-(4-((4-氯-2-氟苯甲基)氧基)-3*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(60 mg, 0.13 mmol, 1.0 當量)於 HCl/二噁烷(4*N*, 1 mL)中之溶液在 25°C 攪拌 0.5 小時。將該反應物濃縮以得到殘餘物(45 mg, 粗製), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: (M+H)⁺ = 358.9, 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.28 分鐘。

【0352】 步驟4

向 4-(4-((4-氯-2-氟苯甲基)氧基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶(45 mg, 0.125 mmol, 1.0 當量)於 DMF (3 mL)中之溶液添加(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(40 mg, 0.119 mmol, 0.950 當量)及 DIPEA (161 mg, 1.25 mmol, 10 當量)。將該反應混合物以 TLC (PE: EA = 1:1, R_f = 0.25)純化以得到所要產物(40 mg, 0.06 mmol, 40%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 659.7, 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.768 分鐘。

【0353】 步驟5

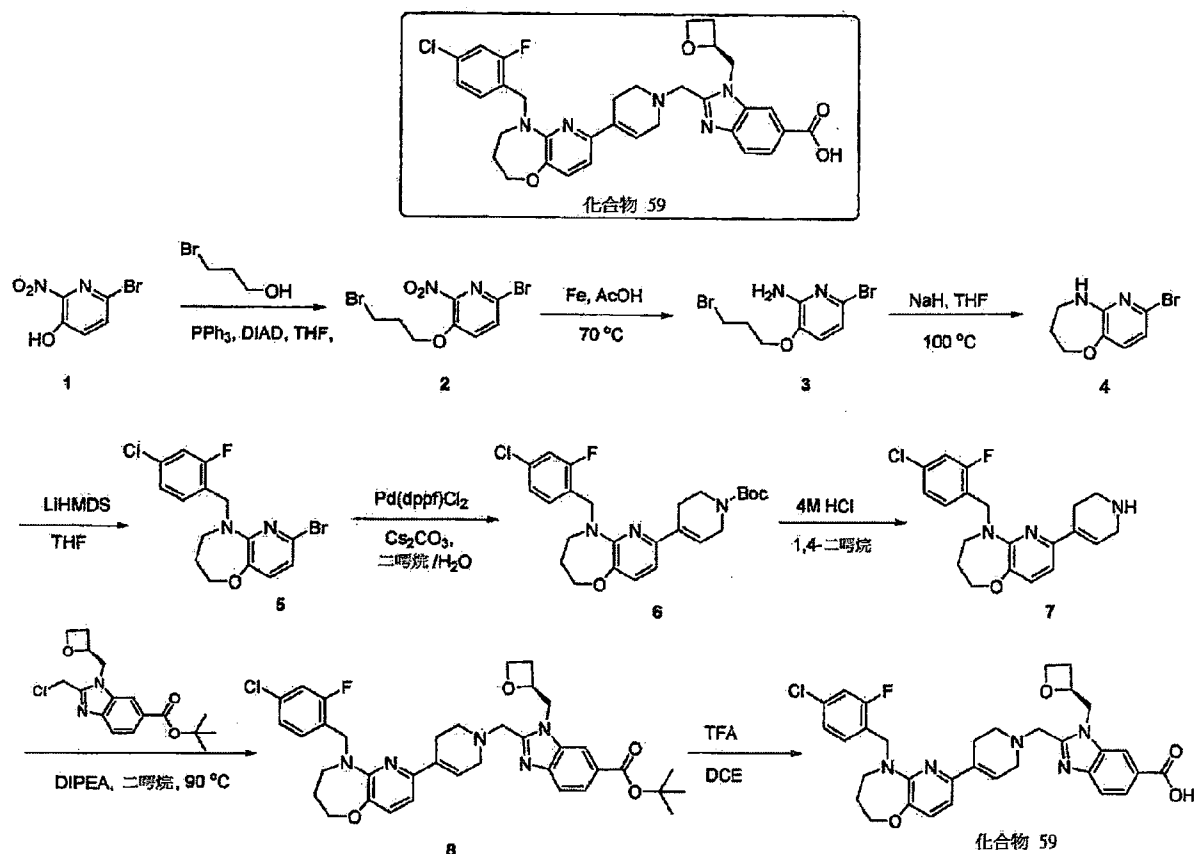
將(S)-2-((4-(4-((4-氯-2-氟苯甲基)氧基)-3*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(40 mg, 0.06 mmol, 1.0 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (4 mL)中之溶液在 20°C 攪拌 2 小時。以 NH₃·H₂O (0.1 mL)將該混合物中和至 pH=7, 且以製備性 HPLC 純化而得

到呈白色固體之所要產物(S)-2-((4-(4-((4-氯-2-氟苯基)氧基)-3*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-羧酸(10.6 mg, 0.002mmol, 29%產率)。

LCMS: (M+H)⁺ = 603.2, 滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.242分鐘。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.60-5.58 (brs, 2H), 5.34-5.18 (m, 1H), 4.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 15.4, 2.5 Hz, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 4.47 (dt, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (dt, J = 22.0, 7.9 Hz, 1H), 2.60-2.58 (brs, 2H), 2.51 (dd, J = 19.2, 8.3 Hz, 1H).

【0354】 (S)-2-((4-(5-(4-氯-2-氟苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮雜環庚呋-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-羧酸(化合物59)的製備



【0355】 步驟 1

在 0℃ 向 3-溴丙-1-醇(1.5 g, 10.8 mmol, 1.0 當量)、6-溴-2-硝基吡啶-3-醇(2.6 g, 11.9 mmol)及 PPh₃ (4.3 g, 16.2 mmol, 1.5 當量)於 THF (50 mL)中之溶液添加 DIAD (3.3 g, 16.2mmol, 1.5 當量)。將混合物在 25℃ 攪拌 24 小時。添加冰水(80 mL)且以乙酸乙酯(75 mL x 3)萃取。將合併的有機層以鹽水(70 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將該粗產物以管柱層析法在矽膠上 (PE/EA = 8/1)純化而得到呈黃色固體之 6-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-硝基吡啶(2.95 g, 80.4%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 340.9，滯留時間(0.1% TFA)=1.854 分鐘。

【0356】 步驟 2

向 6-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-硝基吡啶(2.5 g, 7.35 mmol)於 AcOH (80 mL)中之溶液添加 Fe (3.29 g, 58.8 mmol)。將混合物在 70℃ 攪拌小時。將該反應溶液真

空濃縮以得到粗產物。添加水(100 mL)且以乙酸乙酯(70 mL x 3)萃取。將合併的有機層以鹽水(100 mL x 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將該粗產物以管柱層析法在矽膠上(PE/EA = 4/1)純化而得到呈黃色固體之 6-溴-3-(3-溴丙氧基)吡啶-2-胺(1.2 g, 52.6%產率)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 310.9$ ，滯留時間(0.1% TFA) = 1.753 分鐘。

【0357】 步驟 3

在 0°C 向 6-溴-3-(3-溴丙氧基)吡啶-2-胺(0.4 g, 1.29 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液添加 NaH(0.103 g, 2.58 mmol)。將該混合物加熱至 100°C 且攪拌 24 小時。添加水(60 mL)且以乙酸乙酯(40 mL x 3)萃取。將合併的有機層以鹽水(50 mL x 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將該粗產物以管柱層析法在矽膠上(PE/EA = 5/1)純化而得到呈黃色固體之 7-溴-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呋(oxazepine)(160 mg, 53%產率)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 229.0$ ，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.165 分鐘。

【0358】 步驟 4

將 7-溴-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呋(110 mg, 0.48 mmol)溶解於 THF (6 mL)中並冷卻至 -50°C 。將 LiHMDS (0.48 mL, 0.96 mmol)逐滴添加至該反應混合物且將該混合物攪拌 20 分鐘。在 -50°C 將 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(160 mg, 0.72 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液添加至該反應混合物。使該混合物升溫至 25°C 並攪拌 3 小時。添加水(25 mL)且以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。將合併的有機層以鹽水(30 mL x 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將該粗產物以管柱層析法在矽膠上(PE/EA = 5/1)純化而得到呈黃色固體之 7-溴-

5-(4-氯-2-氟苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呋(72 mg, 40%產率)。LCMS: (M+H)⁺=370.9，滯留時間(10 mM NH₄HCO₃)=2.33 分鐘。

【0359】 步驟 5

在 25°C 向 7-溴-5-(4-氯-2-氟苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呋(70 mg, 0.188 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(87mg, 0.282mmol)、Cs₂CO₃ (122 mg, 0.376 mmol) 於二噁烷(5mL)及 H₂O(1.3mL)中之溶液添加 Pd(dppf)Cl₂(14 mg, 0.019mmol, 0.1 當量)。將該反應混合物於 N₂ 下在 90°C 攪拌 3 小時。添加水(15 mL)且以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。將合併的有機層以鹽水(30 mL x 2)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將該粗產物以管柱層析法在矽膠上(PE/EA = 1/1)純化而得到呈黃色固體之 4-(5-(4-氯-2-氟苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呋-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(61 mg, 56%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 474.0，滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 4.097 分鐘。

【0360】 步驟 6

將 4-(5-(4-氯-2-氟苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呋-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(45 mg, 0.095 mmol, 1.0 當量)溶解於 DCM (3 mL)中。向該反應混合物添加 HCl/二噁烷(1 mL, 4N)且在 25°C 攪拌 2 小時。將該混合物以 DCM (10 mL)稀釋且添加 DIPEA (1 mL)至上述反應混合物。將該溶液濃縮以得到所要產物 5-(4-氯-2-氟苯甲基)-7-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呋(40 mg，粗製)，且其係直接用於下一步驟中。LCMS: (M+H)⁺ = 374.0，滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.647 分鐘。

【0361】 步驟 7

將 5-(4-氯-2-氟苯甲基)-7-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呸(35 mg, 0.094 mmol, 1.0 當量)、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(38 mg, 0.113 mmol, 1.2 當量)、DIPEA (121 mg, 0.94 mmol, 10 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物在 60°C 攪拌 3 小時。將 MeOH (1 mL)添加至該反應混合物。將該溶液以製備性 HPLC 純化而得到呈黃色固體之(S)-2-((4-(5-(4-氯-2-氟苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呸-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(12 mg, 19%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 674.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.479 分鐘。

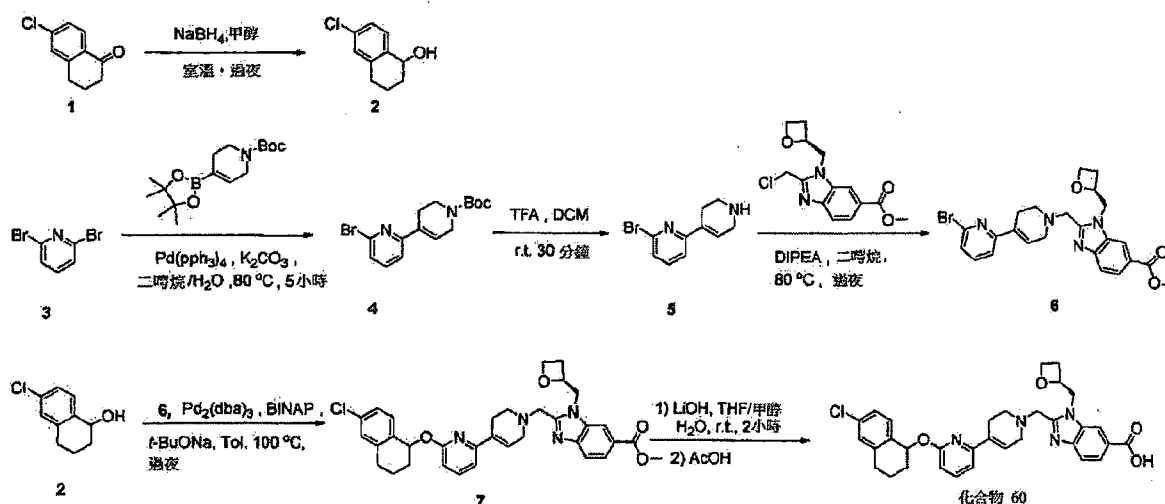
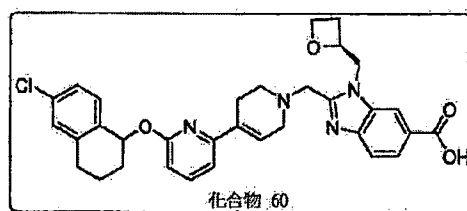
【0362】 步驟 8

將(S)-2-((4-(5-(4-氯-2-氟苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呸-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(12 mg, 0.018 mmol, 1.0 當量)溶解於 TFA (0.5 mL)及 DCE (4 mL)中。將反應混合物在 25°C 攪拌 8 小時。將該反應溶液真空濃縮以得到粗產物。將粗產物以製備性 HPLC 純化而得到呈黃色固體之(S)-2-((4-(5-(4-氯-2-氟苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮雜環庚呸-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(2.1 mg, 19%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 618.2$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.441分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 14.3$ Hz, 3H), 4.62 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.47-4.32 (m, 1H), 4.15

(t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 65.8, 13.5$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 4H), 2.35 (d, $J = 11.4$ Hz, 4H), 1.99-1.91 (m, 3H).

【0363】 2-((6-((6-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(((S)-氧雜環丁-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸 (化合物 60) 的製備



【0364】 步驟 1

在 0°C 向 6-氯-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(500 mg, 1.0 當量)於甲醇(5 mL)中之溶液添加 NaBH₄ (126 mg, 1.2 當量)。將反應混合物在 RT 攪拌過夜。將甲醇蒸發而得到白色固體。添加飽和 NH₄Cl (50 mL)及 EA (100 mL)且將水相以 EA (50 mL x 2) 萃取。將合併的有機相經 Na₂SO₄ 乾燥。將溶劑蒸發以得到呈淡黃色液體之粗產物 6-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-醇(520 mg, 產率 100%)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ($M+Na$)⁺ = 183.7; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.731 分鐘。

【0365】 步驟 2

於 N₂ 下向 2,6-二溴吡啶(1 g, 1.0 當量)於二噁烷(25 mL)及 H₂O (5 mL)中之溶液添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.56 g, 1.20 當量)、Pd(PPh₄)₃ (500 mg, 0.1 當量)及 K₂CO₃ (1.46 g, 2.51 當量)。將反應混合物在 80°C 攪拌 5 小時。將該反應混合物冷卻至 RT 並添加 EA (100 mL)。將該反應混合物過濾且將該溶液以 EA (50 mL x 2)萃取。將合併的有機相以飽和 NaCl 洗滌。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥。將該粗產物以層析法(PE/EA = 10/1)純化而得到呈淺黃色液體之所要化合物 6-溴-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸第三丁酯(530 mg, 產率 37%)。LCMS (M+Na)⁺ = 361.0; 滯留時間(0.01% TFA) = 2.149 分鐘。

【0366】 步驟3

向 6-溴-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸第三丁酯(150 mg, 1.0 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液添加 TFA (1 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌 30 分鐘。將 DCM 蒸發以得到呈淡黃色液體之粗產物 6-溴-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶(90 mg, 產率 85%)。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (M+H)⁺ = 239.7; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.127 分鐘。

【0367】 步驟 4

在 RT 向 6-溴-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶(90 mg, 1.0 當量)於二噁烷(5 mL)中之溶液添加(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(100 mg, 0.9 當量)及 DIPEA (700 mg, 14.42 當量)。將反應混合物在 80°C 攪拌過夜。將溶劑蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化而得到呈淡黃色固體之期望產

物(150 mg, 產率 80%)。LCMS (M+H)⁺ = 499.7; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.488 分鐘。

【0368】 步驟 5

於 N₂ 下向(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(10 mg, 1.0 當量)、6-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-醇(5 mg, 1.36 當量)於甲苯(5 mL)中之溶液添加 Pd₂(dba)₃ (2 mg, 0.11 當量)、BINAP (2 mg, 0.16 當量)及 *t*-BuONa (5 mg, 2.59 當量)。將該反應混合物加熱至 100°C。將反應混合物在 100°C 攪拌過夜。將溶劑蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化而得到呈黃色固體之期望產物 2-((6-((6-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(7.5 mg, 產率 63 %)。LCMS (M+H)⁺ = 599.2, 滯留時間(10 mm NH₄HCO₃) = 2.053 分鐘。

【0369】 步驟 6

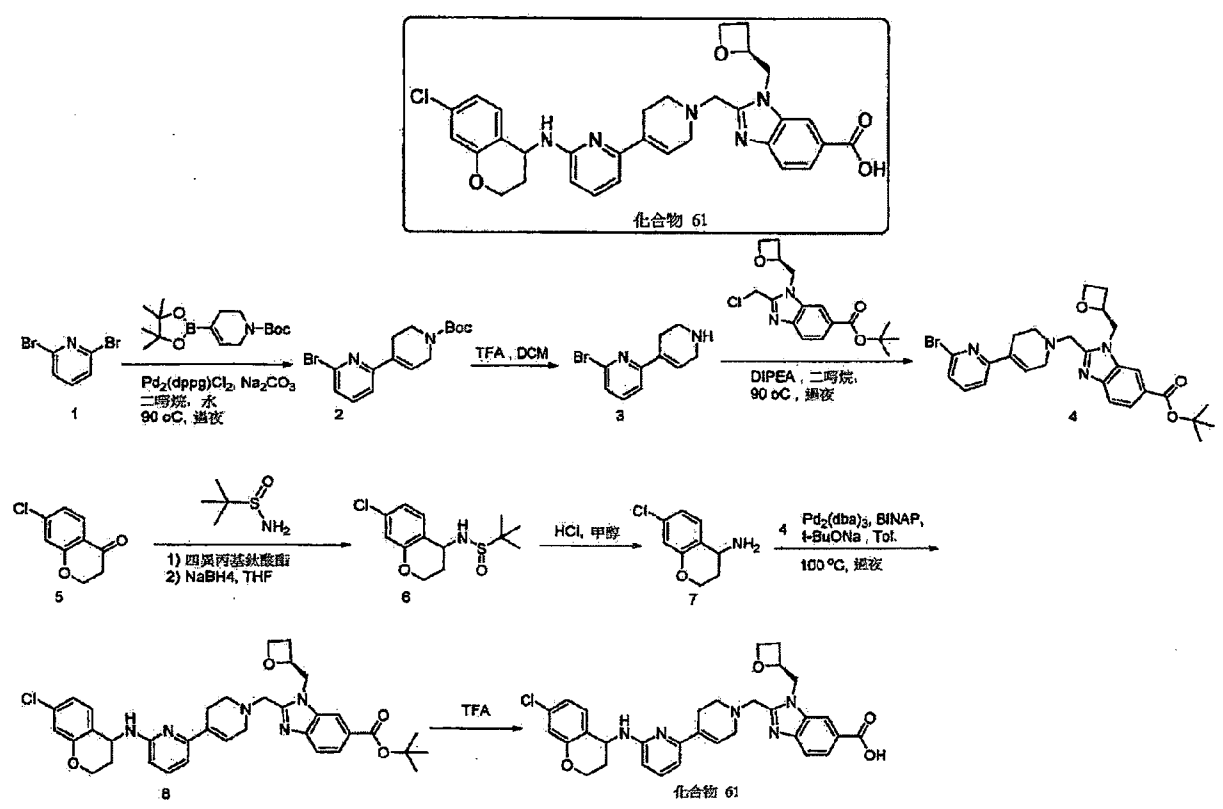
向 2-((6-((6-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(7.5 mg, 1.0 當量)於 THF (0.5 mL)中之溶液添加甲醇(0.5 mL)、H₂O (0.5 mL)及 LiOH (7.5 mg, 31.27 當量)。將反應混合物在 RT 攪拌 2 小時。將溶劑蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之期望產物 2-((6-((6-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(1.3 mg, 產率 19 %)。

LCMS (M+H)⁺ = 585.0, 滯留時間(10 mm NH₄HCO₃) = 1.494 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 98721

7.04 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.35 - 5.33 (m, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 2H), 4.73- 4.69 (m, 1H), 4.63 -4.60 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 47.9, 13.6 Hz, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H).

【0370】 2-((4-(6-(7-氯吡啶-4-基氨基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 61)的製備



【0371】 步驟 1 四異丙基鈦酸酯

於 N₂ 下向 2,6-二溴吡啶(2.37 g, 10 mmol)於二噁烷(60 mL)及水(12 mL)中之溶液添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(3.70 g, 12 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0.2 mmol)及 Na₂CO₃ (2.12 g, 20 mmol)。將反應混合物在 90℃攪拌 12 小時。添加 80 mL 的冰水以使該反應物淬滅。將該溶液以 EA (80 mL x 3)萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄乾燥。在溶劑蒸發後，將該粗製物以管柱層析法(PE/EA = 5/1)純化而得到呈黃色油狀物之 4-98721

(6-溴吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.8 g, 53%)。LCMS (M-55)⁺ = 283.0；滯留時間(10 mm NH₄HCO₃) = 1.84 分鐘。

【0372】 步驟2

在 0°C 向 4-(6-溴吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.69 g, 5 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液添加 TFA (10 mL)。將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時。在溶劑蒸發之後，粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (M+H)⁺ = 322；滯留時間(0.01% TFA) = 1.59 分鐘。

【0373】 步驟3

向 2-溴-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶(238 mg, 1 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液添加(*S*)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(370 mg, 1.1 mmol)及 DIEA (388 mg, 3.0 mmol)。將反應混合物在 90°C 攪拌 6 小時。添加 60 mL 的冰水以使該反應物淬滅。將該溶液以 EA (40 mL x 3)萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。在溶劑蒸發後，將該粗製物以管柱層析法(PE/EA = 1/1)純化而得到呈黃色固體之(*S*)-2-((4-(6-溴吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(323 mg, 60%)。LCMS (M+H)⁺ = 539.2；滯留時間(0.01% TFA) = 1.72 分鐘。

【0374】 步驟4

向 7-氯吡啶-4-酮(546 mg, 3 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液添加 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(472 mg, 3.9 mmol)及四異丙基鈦酸酯(3.3 g, 12 mmol)。將該混合物在 70°C 加熱過夜。將該反應混合物冷卻至 0°C 並添加硼氫化鈉(228 mg, 6 mmol)。將反應混合物在 RT 攪拌 2 小時。添加 NH₄Cl 溶液以使該反應物淬滅。將該溶液以 EA (50 mL x 3)萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。在溶劑蒸發後，

將該粗製物以管柱層析法(PE/EA = 2/1)純化而得到呈黃色固體之 N-(7-氯吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(400 mg, 46%)。LCMS (M+H)⁺ = 288 ; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.77 分鐘。

【0375】 步驟 5

在 0°C 向 N-(7-氯吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(400 mg, 1.39 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液添加於二噁烷中之 HCl (5 mL, 4N)。將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時。在溶劑蒸發之後，粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。在溶劑蒸發之後，粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (M-NH₂)⁺ = 167.0 ; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.13 分鐘。

【0376】 步驟6

於 N₂ 下向 7-氯吡啶-4-胺(30 mg, 0.16 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液添加(S)-2-((4-(6-溴吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(45 mg, 0.08 mmol)、Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol)、BINAP (25 mg, 0.04 mmol)及 *t*-BuONa (46 mg, 0.48 mmol)。將反應混合物在 100 °C 攪拌 12 小時。添加 20 mL 的冰水以使該反應物淬滅。將該溶液以 EA (40 mL x 3)萃取，以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。在溶劑蒸發後，將該粗製物以 HPLC 純化而得到呈黃色油狀物之 2-((4-(6-(7-氯吡啶-4-基胺基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(30 mg, 29%)。LCMS (M+H)⁺ = 642.3 ; 滯留時間(0.01% TFA) = 1.85 分鐘。

【0377】 步驟7

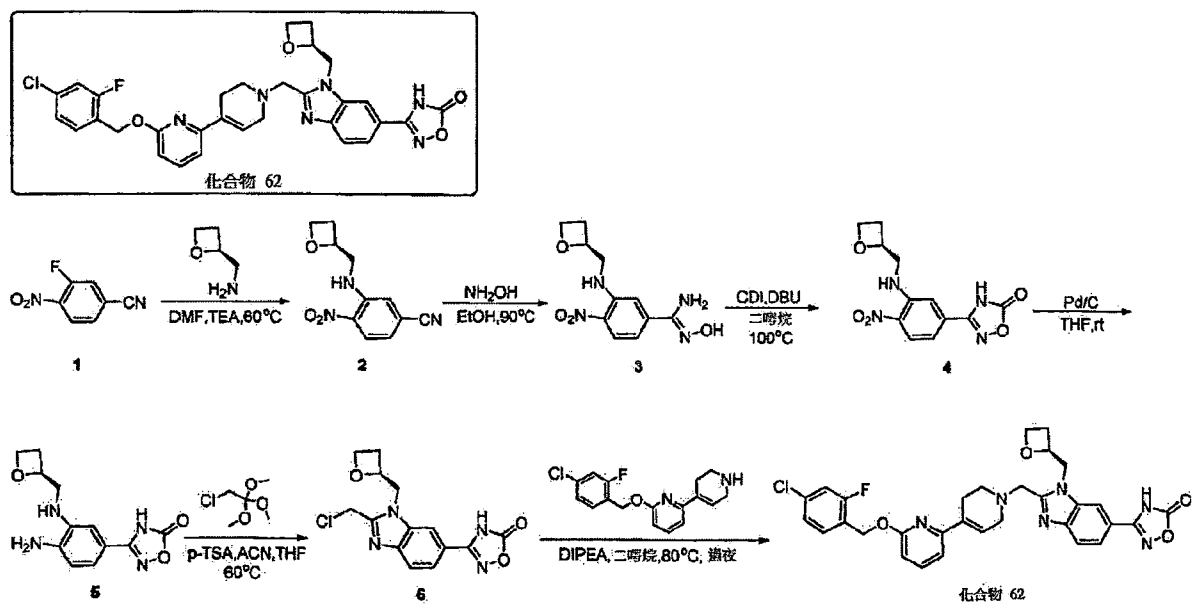
在 0°C 向 2-((4-(6-(7-氯吡啶-4-基胺基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(30 mg, 0.05

mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液添加 TFA (2 mL)。將反應混合物在 0℃攪拌 2 小時。在溶劑蒸發後，將粗製物以 HPLC 純化而得到呈黃色固體之 2-((4-(6-(7-氯吡啶-4-基氨基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(6 mg, 21%)。

LCMS (M+H)⁺ = 586.2；滯留時間(0.01% TFA)=1.48 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65-6.64 (brs, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.28-5.24 (m, 2 H), 4.90-4.86 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.66 (bs, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.14 (dd, *J* = 5.2 Hz, 10.4 Hz, 2H).

【0378】 (S)-3-(2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物 62)的製備



【0379】 步驟1

將 3-氟-4-硝基苯甲腈(3.0 g, 18.1 mmol), (S)-氧雜環丁-2-基甲胺(1.6 g, 18.4 mmol)及 TEA (7.5 ml, 54.3 mmol, 3 當量)於 DMF (50 mL)中之溶液在 60°C 攪拌 3 小時。將該反應物以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮以得到呈黃色固體之粗產物，且以管柱層析法在矽膠上(PE: EA = 3: 1)純化而得到(S)-4-硝基-3-(氧雜環丁-2-基甲基胺基)苯甲腈(2.0 g, 47.6%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 234.0，滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.586 分鐘。

【0380】 步驟2

向(S)-4-硝基-3-(氧雜環丁-2-基甲基胺基)苯甲腈(470 mg, 2 mmol, 1.0 當量)於 EtOH (15 mL)中之混合物添加 NH₂OH (0.238 mL, 4 mmol, 2 當量)。將該反應混合物加熱至 90°C 持續 18 小時。將該混合物蒸發至乾燥以得到呈黃色固體之(S,Z)-N'-羥基-4-硝基-3-(氧雜環丁-2-基甲基胺基)苯甲脒(450 mg, 84%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 267.1，滯留時間(10 mM NH₄HCO₃) = 1.277 分鐘。

【0381】 步驟3

向(S,Z)-N'-羥基-4-硝基-3-(氧雜環丁-2-基甲基胺基)苯甲脒(250 mg, 0.939 mmol, 1.0 當量)於二噁烷(50 mL)中之混合物先後添加 DBU(157.2 mg, 1.033 mmol, 1.1 當量)及 CDI (182.7 mg, 1.127 mmol, 1.2 當量)。將該反應混合物加熱至 100 °C 持續 18 小時。將該混合物蒸發至乾燥並以製備性 HPLC 純化而得到呈淺黃色固體之粗製(S)-3-(4-硝基-3-(氧雜環丁-2-基甲基胺基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(260mg, 95%產率)。LCMS:(M+H)⁺=292.2，滯留時間(10mMNH₄HCO₃)= 1.178 分鐘。

【0382】 步驟4

向(S)-3-(4-硝基-3-(氧雜環丁-2-基甲基胺基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(150 mg, 0.513 mmol, 1.0 當量)於 THF (15 mL)中之混合物添加 Pd/C (15 mg, 10%, w/w)。將反應混合物在 RT 於氫氣下攪拌 18 小時。將該混合物以矽藻土過濾並蒸發至乾燥以得到呈白色固體之(S)-3-(4-胺基-3-(氧雜環丁-2-基甲基胺基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(120 mg, 89%產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 263.1$ ，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 0.349 分鐘。

【0383】 步驟5

向(S)-3-(4-胺基-3-(氧雜環丁-2-基甲基胺基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(120 mg, 0.457 mmol, 1.0 當量)於 MeCN (20 mL)中之溶液添加 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(112 mg, 0.723 mmol, 1.58 當量)及 p-TSA (12 mg, 1 mmol, 0.1 當量)。將反應混合物在 60°C 攪拌過夜。將該混合物蒸發至乾燥以得到呈白色固體之(S)-3-(2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(150 mg, 100%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: $(M+H)^+ = 321.1$ ，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 0.352 分鐘。

【0384】 步驟6

向 2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶(150 mg, 0.468 mmol, 1.0 當量)於二噁烷(20 mL)中之溶液添加(S)-3-(2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(150 mg, 0.468 mmol, 1 當量)、DIPEA (523 mg, 4.05 mmol, 8.65 當量)及 NaI (15 mg, 0.1 當量)。將該反應混合物加熱至 80°C 持續 2 小時。將該混合物蒸發至乾燥，將殘餘物以 EtOAc/ H_2O (1:1)萃取，濃縮並將殘餘物溶解於 DMF 中且以製備性 HPLC 純化而得到呈淡褐

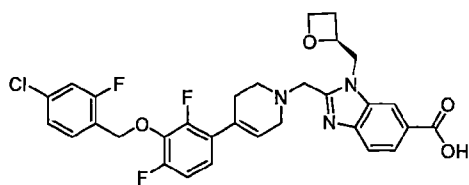
色固體之(S)-3-(2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(16 mg, 5.7%產率)。

LCMS: $(M+H)^+ = 603.0$ ，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.651分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71-7.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65-7.63 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.58-7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.32-7.29 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.10-7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.75-6.72 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.10–5.08 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.65-4.60 (dd, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.10-4.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.95-3.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.26-3.23 (m, 3H), 2.75 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H)。

【0385】 以下化合物係以類似方式製備：

(S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-2,4-二氟苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 63)



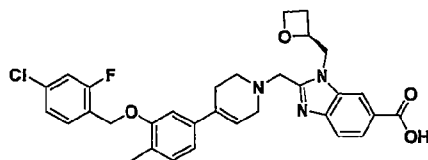
化合物 63

LCMS: $(M+H)^+ = 598.0$ ；滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.626分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.93 (brs, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.07 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 15.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz, 1H),

4.05 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.22-3.16(m, 2H), 2.80-2.61 (m, 3H), 2.46-2.40 (m, 3H).

【0386】 (S)-2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-4-甲基)-5,6-二氫-吡啶-1(2H)-基) 甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物 64)的製備

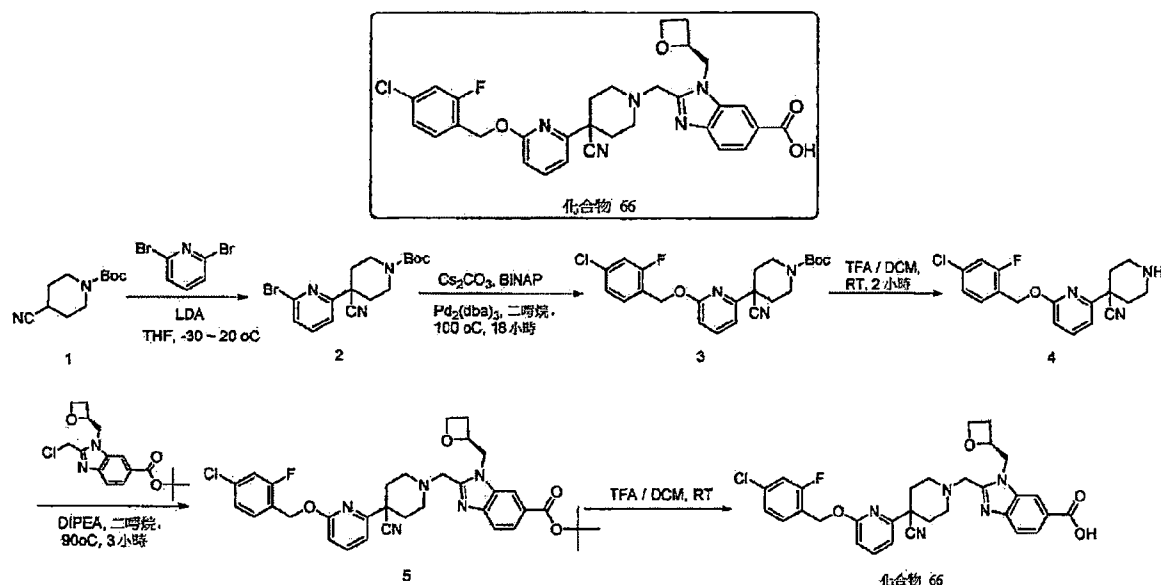


化合物 64

LCMS: $(M+H)^+ = 576.0$, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.650分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 15.2, 7.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.36 (dt, $J = 12.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 24.0$ Hz, 4H), 2.71 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H).

【0387】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氨基哌啶-1-基) 甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(化合物 66)的製備



【0388】 步驟 1

於氮氣下將 4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 4.76 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液冷卻至 -30°C ，接著緩慢添加 LDA (2.5 mL, 2N)，在 -30°C 攪拌反應物 0.5 小時。接著將 2, 6-二溴吡啶(1.13 g, 4.76 mmol)添加至攪拌的反應物。將混合物在 25°C 攪拌並攪拌 3 小時。將該混合物以 HCl (1N)至 pH 7，以 DCM (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到呈褐色固體之 4-(6-溴吡啶-2-基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.73 mmol, 57.5 %產率)。LCMS ($\text{M}-100$) $^{+}$ = 266.1；滯留時間(0.1% TFA) = 1.908 分鐘。

【0389】 步驟 2

向 4-(6-溴吡啶-2-基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.37 mmol, 1.0 當量)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液添加(4-氯-2-氟苯基)甲醇(264 mg, 1.64 mmol, 1.2 當量)、BINAP (85 mg, 0.14 mmol, 0.1 當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63 mg, 0.07 mmol, 0.05 當量)及 Cs_2CO_3 (1.33 g, 4.11 mmol, 3.0 當量)。將混合物在 100°C 攪拌 16 小

時。將該反應物冷卻至 RT，以水(50 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈白色固體之粗產物，且以層析管柱在矽膠上(PE/EA = 2/1)純化而得到 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(239 mg, 0.54 mmol, 30.7 %產率)。LCMS (M-55)⁺ = 389.9；滯留時間(10mmol NH₄HCO₃) = 1.969 分鐘。

【0390】 步驟 3

向 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(239 mg, 0.54 mmol, 1.0 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液添加 TFA (1 mL)，將混合物在 25 °C 攪拌 1 小時。將該混合物以飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋至 pH 7，以 DCM (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(20 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色油狀物之 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲腈(150 mg, 0.43 mmol, 81%產率)。

LCMS (M+H)⁺ = 346.1；滯留時間(0.1% TFA) = 1.602 分鐘。

【0391】 步驟 4

向 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲腈(40 mg, 0.12 mmol, 1.0 當量)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液添加(S)-2-(氯甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸第三丁酯(39 mg, 0.12 mmol, 1.0 當量)及 DIPEA (45 mg, 0.36 mmol, 3.0 當量)，將混合物在 90°C 攪拌 3 小時。將該反應物冷卻至 RT，接著以水(50 mL)稀釋且以 DCM (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物以鹽水(50 mL x 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈黃色油狀物之粗產物，且以層析管柱在矽膠上(PE/EA = 3/1)純化而得到(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氰基哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸第三丁酯(40

mg, 0.06 mmol, 32.9 %產率)。LCMS (M+H)⁺ = 646.2 ; 滯留時間(0.1% TFA) = 1.967 分鐘。

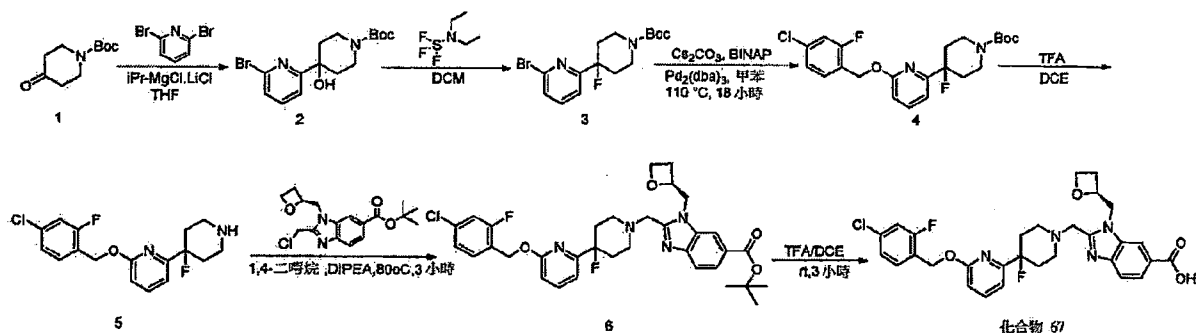
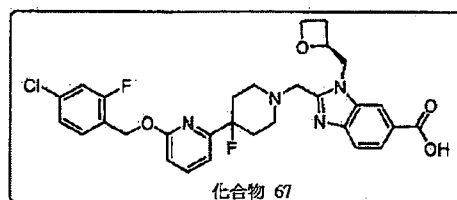
【0392】 步驟 5

向(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氰基哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-甲酸第三丁酯(40 mg, 0.06 mmol, 1.0 當量)於DCM(5 mL)中之溶液添加 TFA (1 mL), 將混合物在 25°C 攪拌 4 小時。接著將該混合物以水(50 mL)稀釋, 以 DCM (50 mL x 3)萃取。將合併的有機物經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到呈白色固體之粗產物, 且以製備性 HPLC 純化而得到(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氰基哌啶-1-基)甲基)-3-(氧雜環丁-2-基甲基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(13.5 mg, 0.02 mmol, 37 %產率)。

LCMS: (M+H)⁺ = 590.0 ; 滯留時間(10 mmol NH₄HCO₃) = 1.551 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 15.3, 7.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 15.2, 2.5 Hz, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.36 (dt, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 3H), 2.19-2.06 (m, 4H).

【0393】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氰基哌啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 67)的製備



【0394】 步驟1

於 N_2 下向 2, 6-二溴吡啶(1.18 g, 5 mmol)於無水 THF (20 mL)中之溶液添加 $iPr-MgCl \cdot LiCl$ (3.85 mL, 5 mmol)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時。接著將 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 5 mmol)添加至該混合物。將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。將該混合物以 20 mL 飽和 NH_4Cl 淬滅，以 EtOAc (20 mL x 3)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，在除去溶劑之後，將殘餘物以製備性 HPLC 純化而得到呈淺黃色油狀物之 4-(6-溴吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(280 mg, 16%產率)。LCMS (M-55) = 301.0，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.835 分鐘。

【0395】 步驟2

於 N_2 下將 4-(6-溴吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(120 mg, 0.336 mmol)於 DCM (20 mL)中之混合物冷卻至 $-78^\circ C$ ，接著將 DAST (0.25 mL, 1.86 mmol)添加至該混合物中。將反應混合物在 RT 攪拌 4 小時。以冰水使該混合物淬滅且以 EtOAc (20 mL x 3)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，在溶劑移除後得到呈淺黃色

油狀物之 4-(6-溴吡啶-2-基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(118 mg, 97%產率)。LCMS: (M-55) = 303.0, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.084 分鐘。

【0396】 步驟3

於 N_2 下在 15°C 向 4-(6-溴吡啶-2-基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(118 mg, 0.328 mmol)及(4-氯-2-氟苯基)甲醇(58 mg, 0.361 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌懸浮液添加 Cs_2CO_3 (214 mg, 0.67 mmol, 2 當量)、BINAP (20 mg, 0.0328 mmol, 0.1 當量)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.0328 mmol, 0.1 當量)。將該反應混合物脫氣且以 N_2 再注滿三次。於 N_2 下將所得混合物加熱至 120°C 持續 18 小時。將該混合物冷卻至 RT, 以 EtOAc (30 mL x 2)萃取, 且於減壓環境下將合併的有機層濃縮。將粗產物以管柱層析法在矽膠上(PE/EA = 100/1)純化而得到呈淺黃色油狀物之粗產物 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 100%粗產率)。LCMS: (M-55) = 383.0, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.468 分鐘。

【0397】 步驟4

向 4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.456 mmol, 1.0 當量)於 DCE (15 mL)中之混合物添加 TFA (3 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌 1 小時。將該混合物蒸發至乾燥以得到呈黃色固體之 2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-6-(4-氟哌啶-4-基)吡啶(190 mg, 100%產率)。LCMS: (M+H)⁺ = 339.0, 滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.821 分鐘。

【0398】 步驟5

向(S)-2-(氯甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(60 mg, 0.177 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物添加 2-(4-氯-2-氟苯甲氧基)-6-(4-氟哌啶-4-基)吡啶(60 mg, 0.177 mmol)、DIPEA (91.5 mg, 0.708 mmol)及 NaI

(12 mg, 0.1 當量)。將該反應混合物加熱至 80°C 持續 2 小時。將該混合物蒸發至乾燥，將殘餘物以水淬滅且以 EtOAc (20 mL x 3) 萃取，在除去溶劑之後得到呈淺黃色油狀物之粗製(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氟吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(100 mg, 88%粗產率)。LCMS: $(M+H)^+ = 639.0$ ，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.428 分鐘。

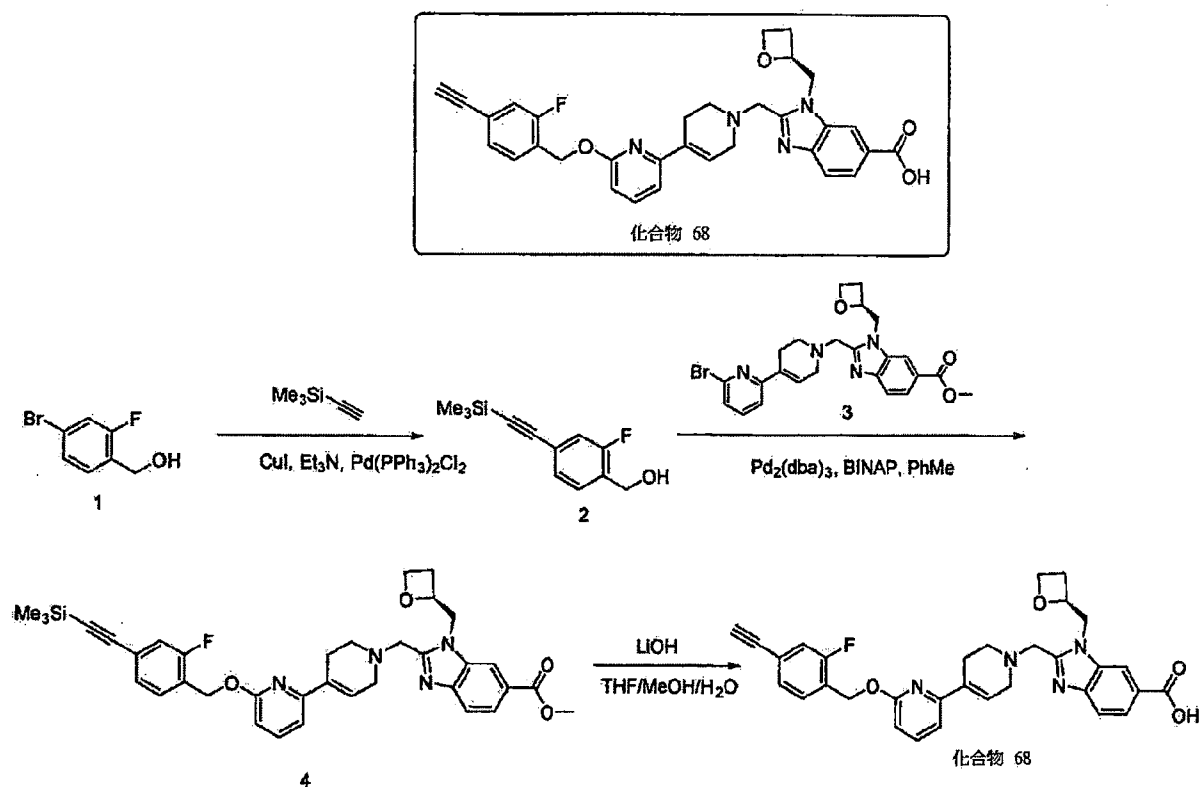
【0399】 步驟6

向(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氟吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.156 mmol)於 DCE (15 mL)中之混合物添加 TFA (3 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌 1 小時。將該混合物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於 DMF 中並以製備性 HPLC 純化而得到呈白色固體之(S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-4-氟吡啶-1-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(19.4 mg, 21%產率)。

LCMS: $(M+H)^+ = 583.0$ ，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.589 分鐘。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28-8.27 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.65-7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58-7.54 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48-7.45 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.31-7.28 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.16-7.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.84-6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.15–5.12 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.02-3.98 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.85-3.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.91-2.88 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H).

【0400】 (S)-2-((6-((4-乙炔基-2-氟苯甲氧基)-3',6'-二氫[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物68)的製備



【0401】 步驟 1

向(4-溴-2-氟苯基)甲醇(500 mg, 2.44 mmol)於二噁烷(6 mL)、CuI (23 mg, 0.122 mmol)及 DIPEA (630 mg, 4.88 mmol)中之溶液添加 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (86 mg, 0.122 mmol)。最後，將乙炔基三甲基矽烷(287 mg, 2.93 mmol)添加至該反應混合物內且於 N₂下在 90°C 攪拌 12 小時。添加水(30 mL)至該反應溶液中且以乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取。將合併的有機層以鹽水(30 mL x 2)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將該粗產物以管柱層析法在矽膠上(PE/EA = 5/1)純化而得到呈黃色固體之(2-氟-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)甲醇(0.2 g, 37%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 0.11 (s, 9H)。

【0402】 步驟 2

向(S)-2-((6-溴-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(30 mg, 0.060 mmol)於甲苯(4.0 mL)、BINAP (9.4 mg, 0.015 mmol)、t-BuONa (11 mg, 0.108 mmol)中之溶液添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.7 mg, 0.006 mmol)。最後，將(2-氟-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)甲醇(20 mg, 0.09 mmol)添加至該反應混合物內且於 N_2 下在 90°C 攪拌 12 小時。添加水(10 mL)至該反應溶液中且以乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取。將合併的有機層以鹽水(20 mL x 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮以得到粗產物。將該粗產物以管柱層析法在矽膠上(PE/EA = 1/5)純化而得到呈黃色固體之(S)-2-((6-((2-氟-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)氧基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(10 mg, 26%產率)。LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 639.0$ ，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 2.525 分鐘。

【0403】 步驟 3

向(S)-2-((6-((2-氟-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)氧基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(10 mg, 0.016 mmol)於 MeOH (0.5 mL)、THF (0.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.8 mg, 0.16 mmol)。將反應混合物在 25°C 攪拌 12 小時，以 AcOH 調整至 pH 7-8，且以製備性 HPLC 純化而得到呈黃色固體之(S)-2-((6-((4-乙炔基-2-氟苯基)氧基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(2.2 mg, 25%產率)。

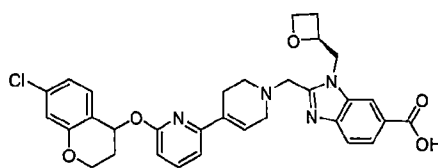
LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 553.0$ ，滯留時間(10 mM NH_4HCO_3) = 1.567分鐘。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H)

(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H), 4.41-4.31 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.31-3.12 (m, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 25.8, 17.3$ Hz, 2H).

【0404】 以下化合物係以類似方式製備：

2-((6-((7-氯吡啶-4-基)氧基)-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 69)

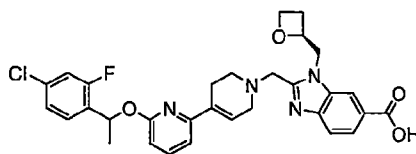


化合物 69

LCMS $(M+H)^+ = 587.3$ ；滯留時間(10 mm NH_4HCO_3)=1.74分鐘。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.80-6.78 (brs, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.35-6.33 (m, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.92-4.88 (m, 2H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 3H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H).

【0405】 **2-((6-((1-(4-氯-2-氟苯基)乙氧基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-((S)-氧雜環丁-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 70)**

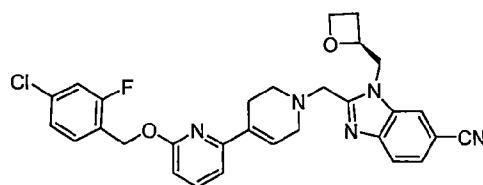


化合物 70

LCMS: $(M+H)^+ = 577.0$ ，純度= 100% (254 nm)，滯留時間=1.630 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35-8.29 (brs, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.40-6.30 (m, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 3H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.64-2.44 (m, 3H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0406】 (S)-2-((4-(6-(4-氯-2-氟苯甲氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(化合物 71)

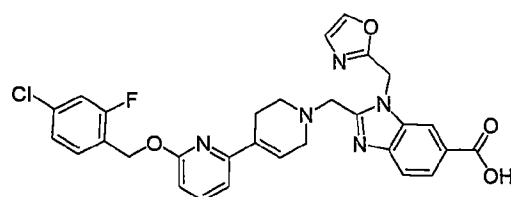


化合物 71

LCMS: (M+H⁺) = 544.0, 純度= 100% (254 nm), 滯留時間= 2.173 分鐘。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16-8.15 (brs, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77-6.66 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.23 (dt, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 15.3, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.27 (dt, J = 17.4, 8.7 Hz, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.64-2.63 (brs, 2H), 2.51 (dq, J = 11.5, 7.3 Hz, 1H).

【0407】 2-((6-((4-氯-2-氟苯基)氧基)-3',6'-二氫[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(噁唑-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 72)

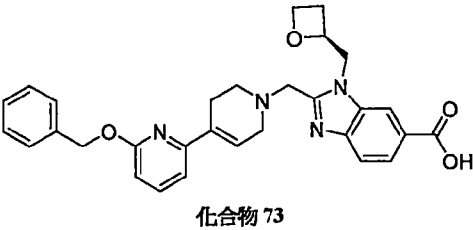


化合物 72

LCMS (M+H)⁺ = 574.0 ; 滯留時間(10 mm NH₄HCO₃) = 1.629分鐘。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17-8.16 (brs, 1H), 7.97-7.96 (brs, 1H), 7.83-7.82 (brs, 1H), 7.67-7.66 (brs, 2H), 7.52 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 7.32-7.31 (brs, 1H), 7.06 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 22.8 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19-3.18 (brs, 2H), 2.66-2.65 (brs, 2H), 2.36-2.35 (brs, 2H).

【0408】 (S)-2-((6-(苯甲氧基)-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物 73)



LCMS (M+H)⁺ = 511.2 ; 滯留時間(10 mm NH₄HCO₃) = 1.515分鐘。

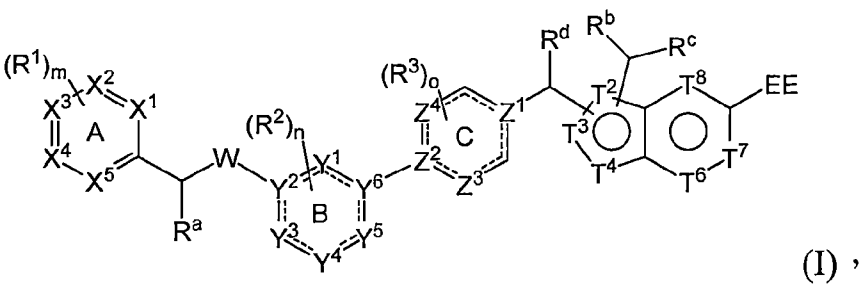
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36-8.34 (brs, 1H), 8.03 (dd, J = 1.2, 8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.22-5.25 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 4.43-4.73 (m, 5H), 3.67-3.80 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 2H), 2.51-2.83 (m, 4H).

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種由結構式(I)表示的化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，該化合物為



，其中，

=====表示單鍵或雙鍵；

X¹、X²、X³、X⁴及 X⁵各自獨立地選自 N 及 CH；其中 X¹、X²、X³、X⁴及 X⁵中不超過三個為 N，且其中環 A 不在 3 個連續位置含有 3 個氮環原子；

W 係選自 O、S、CR⁵R⁶及 NR^{5'}；

Y¹、Y³、Y⁴及 Y⁵各自獨立地選自 N、NH、CH 及 CH₂；

Y²及 Y⁶各自獨立地選自 N、C 或 CH；

其中在環 B 中有不超過 3 個氮環原子，且其中環 B 不在 3 個連續位置含有 3 個氮環原子；

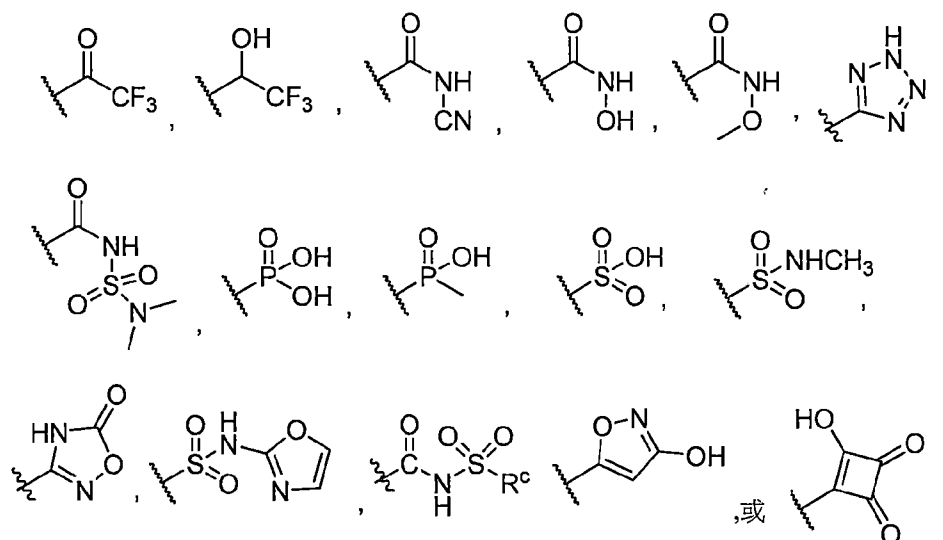
Z¹及 Z²各自獨立地選自 N、C 及 CH；其中 Z¹及 Z²中之至少一者為 N；Z³及 Z⁴各自獨立地選自一鍵、CH、CH₂、CH=CH、CH₂CH₂、CH₂CH 及 CHCH₂；其中環 C 含有不超過二個雙鍵；

及/或(3)環 C 不是 ，其中 Z¹ 為 N，及/或(4)環 A 不是苯基；

T²、T³及T⁴各自獨立地選自N、NR⁴、O、S、C及CR⁴；

其中 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^6 、 T^7 及 T^8 中不超過 4 個係選自 N、O 及 S；

EE 為-COOH 或羧基替代物，該羧基替代物視情況為：



R^a係選自氫、氖、鹵素、-CN 或 C₁-C₆烷基，其中由 R^a表示的 C₁-C₆烷基係視情況經一或多個鹵素取代；

R^b係選自氫、氖、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、NR^{5'}R^{6'}、6至10員芳基、5至8員雜芳基、3至8員飽和或部分飽和的環烷基及3至8員飽和或部分飽和的雜環基，其中由R^b表示的C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、及C₃-C₆飽和或部分飽和的環烷基之基團取

代；及其中由 R^b 表示的或在基團中由 R^b 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、 C_1 - C_3 烷基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH_3 之基團取代)、及 C_1 - C_3 烷氧基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH_3 之基團取代)、及 $NR^{5'}R^{6'}$ 之基團取代；

R^c 係選自氫、氖、鹵素、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $NR^{5'}R^{6'}$ 、6 至 10 員芳基、5 至 8 員雜芳基、3 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基及 3 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其中由 R^c 表示的 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、OH、及 C_3 - C_6 飽和或部分飽和的環烷基之基團取代；及其中由 R^c 表示的或在基團中由 R^c 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN 及 $NR^{5'}R^{6'}$ 之基團取代；

R^d 係選自氫、氖、鹵素、-CN 或 C_1 - C_6 烷基，其中由 R^d 表示的 C_1 - C_6 烷基係視情況經一或多個鹵素取代；

各 R^1 係獨立地選自鹵素、-CN、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 $NR^{5'}R^{6'}$ 、6 至 10 員芳基、5 至 8 員雜芳基、3 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基及 3 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其中由 R^1 表示的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烯基或 C_1 - C_6 炔基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及飽和或部分飽和的 C_3 - C_6 環烷基(視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 之基團取代)之基團取代；及其中由 R^1 表示的或在基團中由 R^1 表示的芳基、雜芳基、飽和或部分飽和的環烷基、或飽和或部分飽和的雜環基係視情況經一或多個選自鹵素、側

氧基、CN、OH、C₁-C₃烷基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃之基團取代)、及 C₁-C₃烷氧基(視情況經一個至三個選自 F、OH 及 OCH₃之基團取代)、及 NR^{5'}R^{6'}之基團取代；

各 R²係獨立地選自鹵素、-CN、OH、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或 NR^{5'}R^{6'}，其中由 R²表示的 C₁-C₆烷基係視情況經一或多個鹵素取代；

各 R³係獨立地選自鹵素、-CN、OH、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或 NR^{5'}R^{6'}，其中由 R³表示的 C₁-C₆烷基係視情況經一或多個鹵素取代；

各 R⁴為 H、氫、鹵素、OH、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或 NR^{5'}R^{6'}，其中由 R⁴表示的 C₁-C₆烷基及 C₁-C₆烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、及飽和或部分飽和的 C₃-C₆環烷基(視情況經一個或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃之基團取代)之基團取代；

R⁵及 R⁶各自獨立地選自氫、氫、鹵素、CN、OH、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或 NR^{5'}R^{6'}，其中由 R⁵或 R⁶表示的 C₁-C₆烷基係視情況經一或多個鹵素取代；

R^{5'}及 R^{6'}各自獨立地選自氫、氫及 C₁-C₆烷基；

其中視情況，二個 R¹；二個 R²；二個 R³； R^a及 R¹；R^a及 R²；R¹和 R⁵及 R^{5'}中之任一者(在由 W 表示的基團中)，或 R⁶；R^a和 R⁵及 R^{5'}中之任一者(在由 W 表示的基團中)，或 R⁶；R²和 R⁵及 R^{5'}中之任一者(在由 W 表示的基團中)，或 R⁶；R⁵及 R⁶；與它們個別的插入原子或雜原子一起形成苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 8 員飽和或部分飽和的環烷基、或 4 至 8 員飽和或部分飽和的雜環基，其各自視情況經一或多個選自鹵素、-CN、-OH、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、側氧基、及飽和或部分飽和的 C₃-C₆環

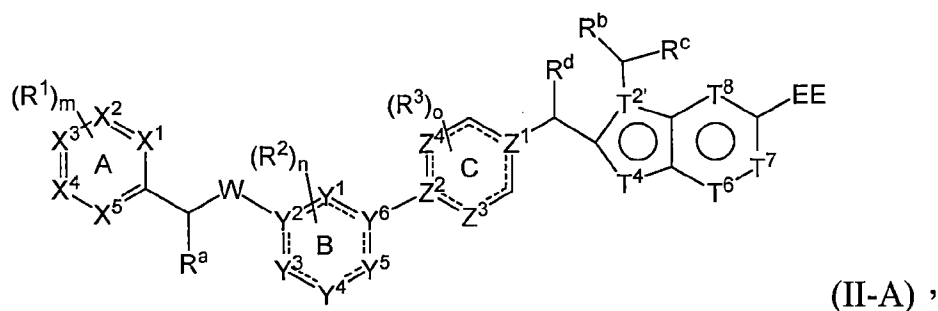
烷基之基團取代，其中 C₁-C₆ 烷基及 C₁-C₆ 烷氧基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、及飽和或部分飽和的 C₃-C₆ 環烷基之基團取代，其中該環烷基係視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃ 之基團取代；

m 為選自 0、1、2、3 及 4 的整數，

n 為選自 0、1、2、3、4 及 5 的整數，及

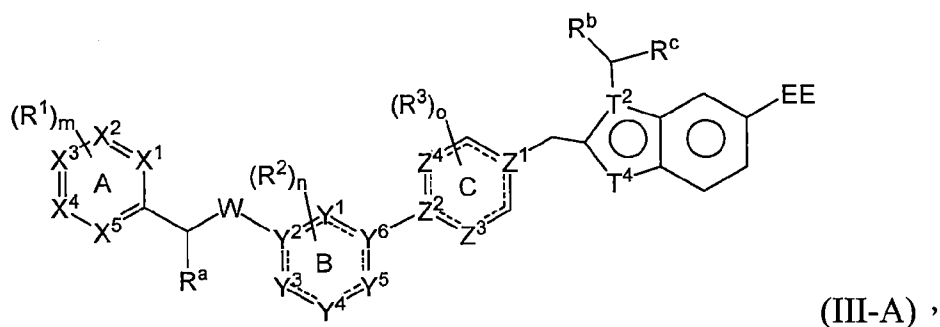
o 為選自 0、1、2、3、4 及 5 的整數。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中，該化合物係由結構式(II-A)表示：



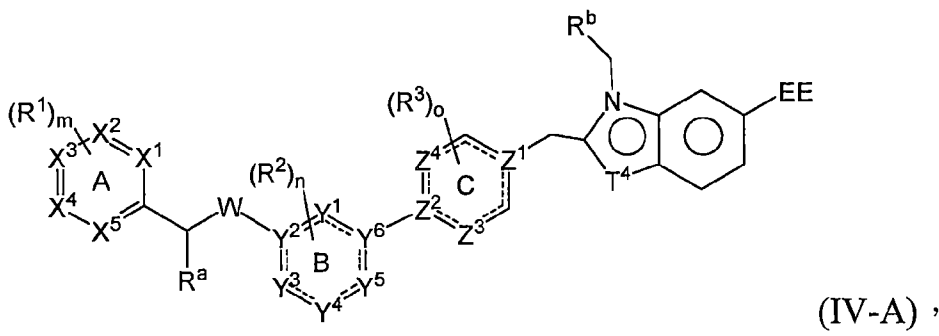
其中 R^d 為 H、F、CH₃ 或 CF₃。

【第3項】如申請專利範圍第2項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中該化合物係由結構式(III-A)表示：



其中 T^2 為 N，且 T^4 為 N 或 CR^4 ，其中 R^4 為 H、鹵素、OH、CN、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、或 C_1 - C_3 烷氧基；或 T^2 為 C，且 T^4 為 NR^4 ，其中 R^4 為 H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基。

【第4項】 如申請專利範圍第3項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中，該化合物係由結構式(IV-A)表示：

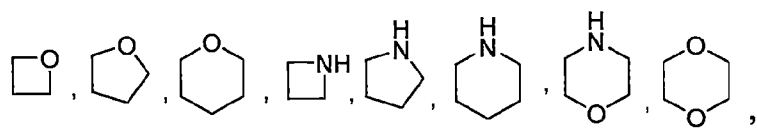


其中

T^4 為 N 或 CH；及

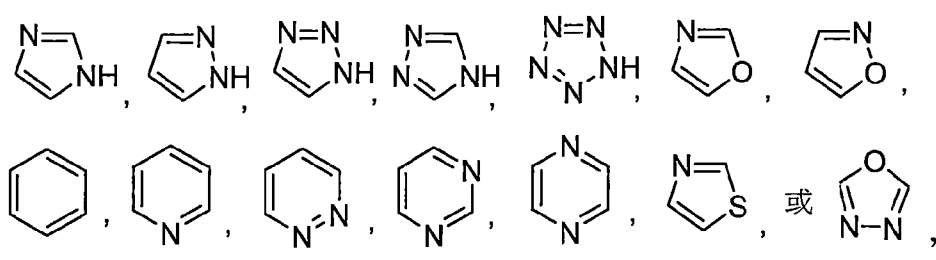
R^a 為 H、 CH_3 或 CF_3 ；或 R^a 、 R^1 及 X^5 與它們個別的插入原子一起形成 5 員至 7 員環烯基或 5 員至 7 員部分飽和的單雜環基。

【第5項】 如申請專利範圍第4項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中 R^b 為

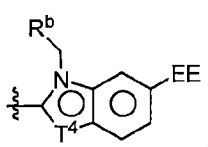
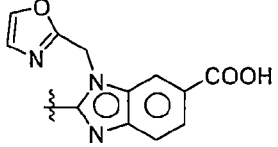
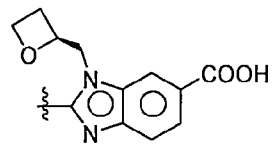


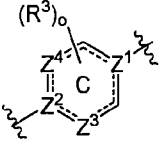
其中 R^b 係視情況經 1 或 2 個選自側氧基、CN、F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代，其中在由 R^b 表示的基團中之 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基係視情況經 1 或 2 個選自 F、OH 及 OCH_3 之基團取代。

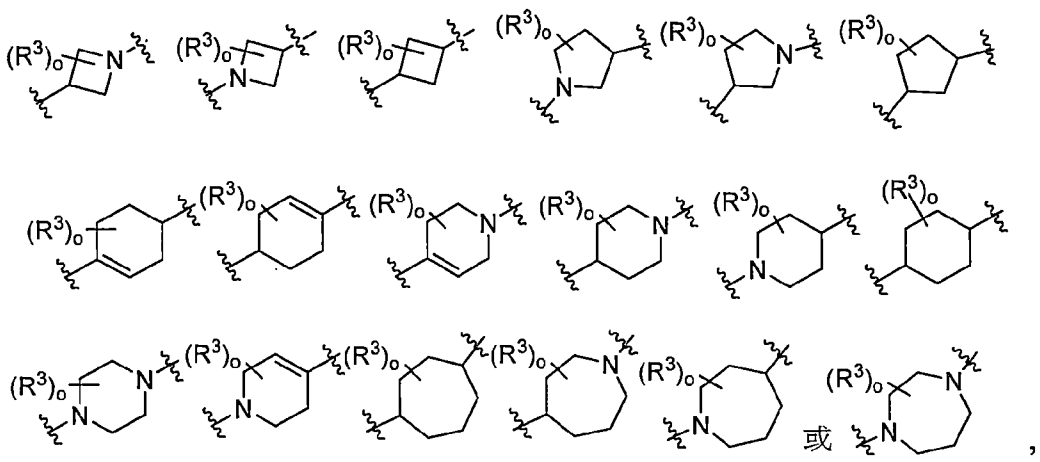
【第6項】 如申請專利範圍第4項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中R^b為



其中 R^b係視情況經 1 或 2 個選自鹵素、OH、NR^{5'}R^{6'}、C₁-C₃ 烷基及 C₁-C₃ 烷氧基之基團取代，其中在由 R^b表示的基團中之 C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 烷氧基係視情況經 1 或 2 個選自 F、OH 及 OCH₃之基團取代。

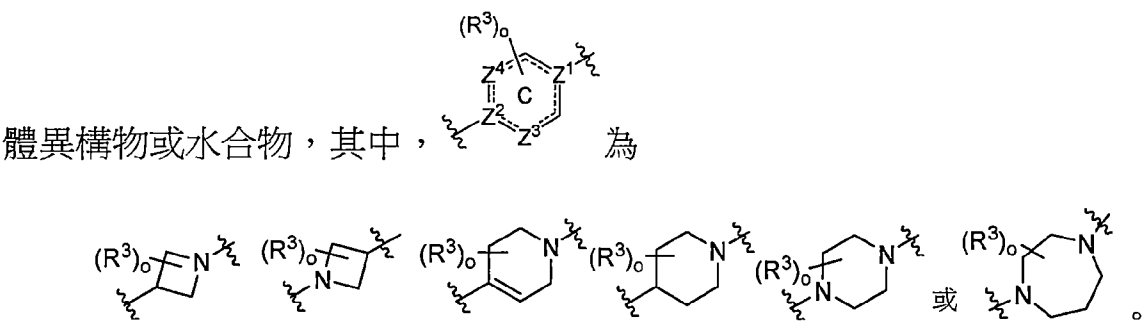
【第7項】 如申請專利範圍第4項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中， 為  或  。

【第8項】 如申請專利範圍第5項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中， 為

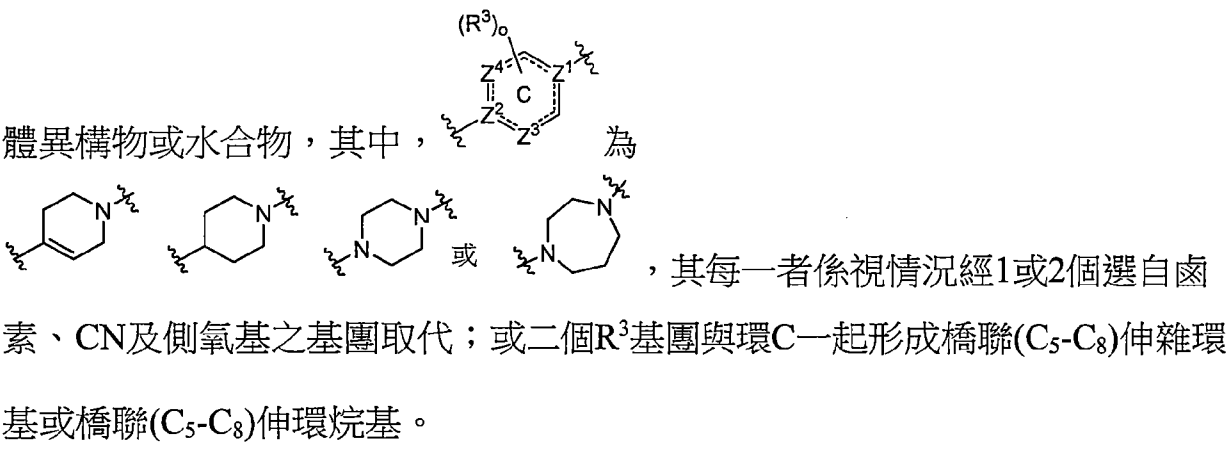


其中 R^3 為鹵素、CN、OH、側氧基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 $NR^{5'}R^{6'}$ ；及 o 為選自 0、1、2 及 3 的整數。

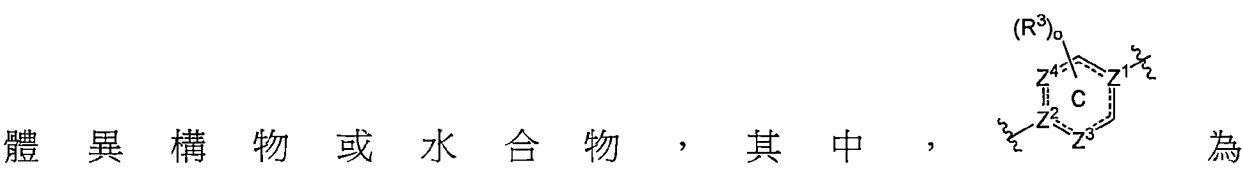
【第9項】 如申請專利範圍第6項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立

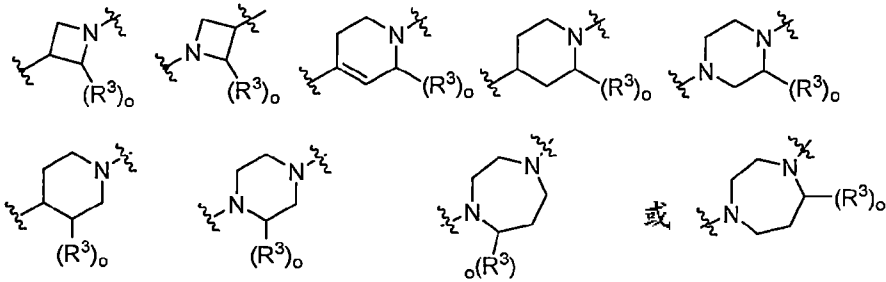


【第10項】 如申請專利範圍第7項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立



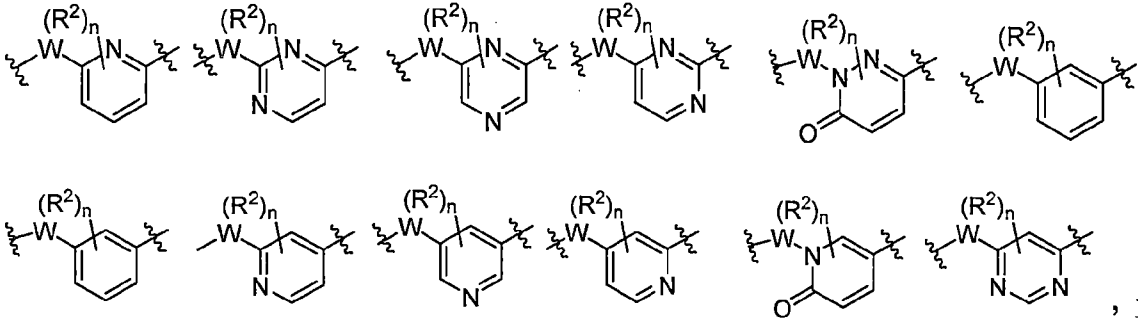
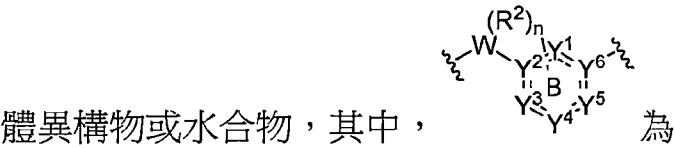
【第11項】 如申請專利範圍第7項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立





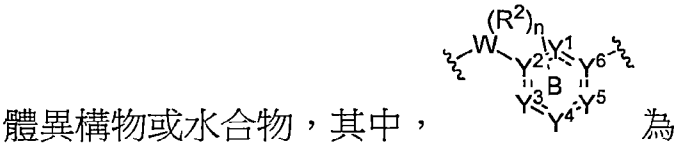
，其中R³為鹵素、CN、
側氧基、CH₃、CF₃、CH₂CH₃或CH₂CF₃；及o為0或1。

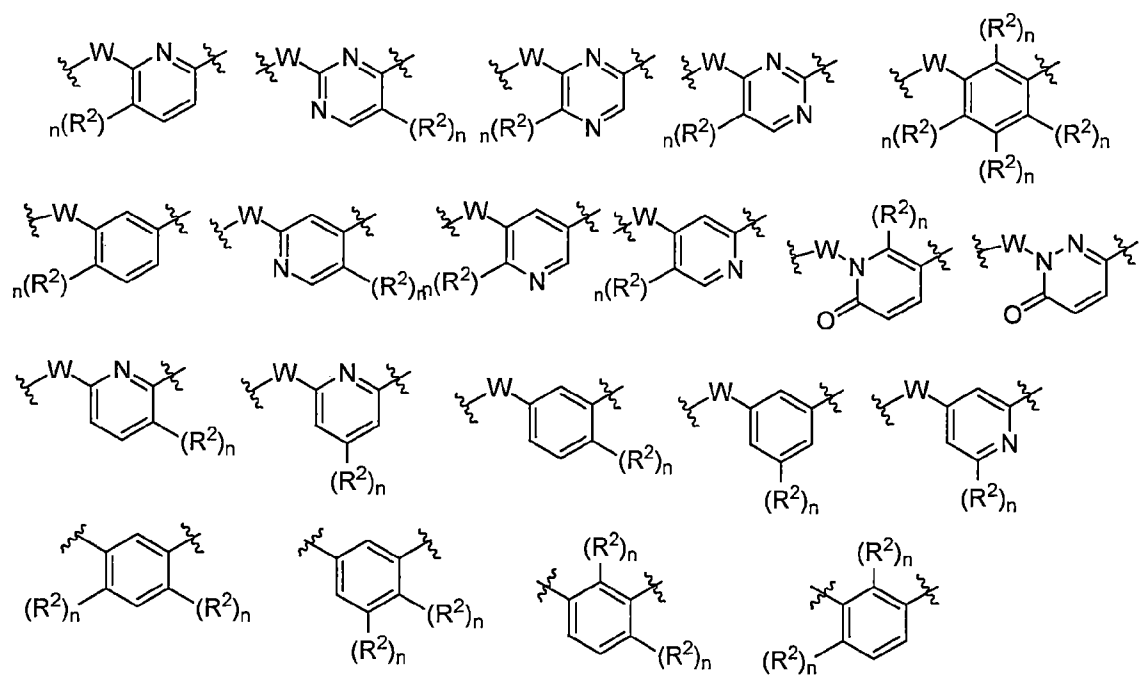
【第12項】 如申請專利範圍第8項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立



，其中各
R²係獨立地選自鹵素、-CN、OH、側氧基、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及 C₁-C₂烷
氧基；及 n 為選自 0、1、2 及 3 的整數。

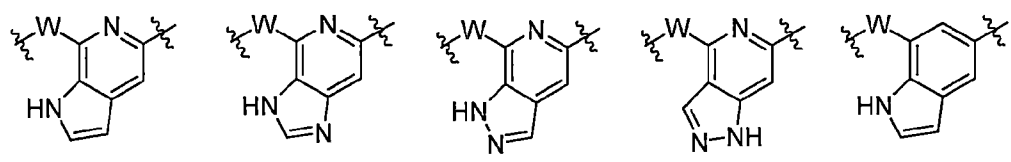
【第13項】 如申請專利範圍第9項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立

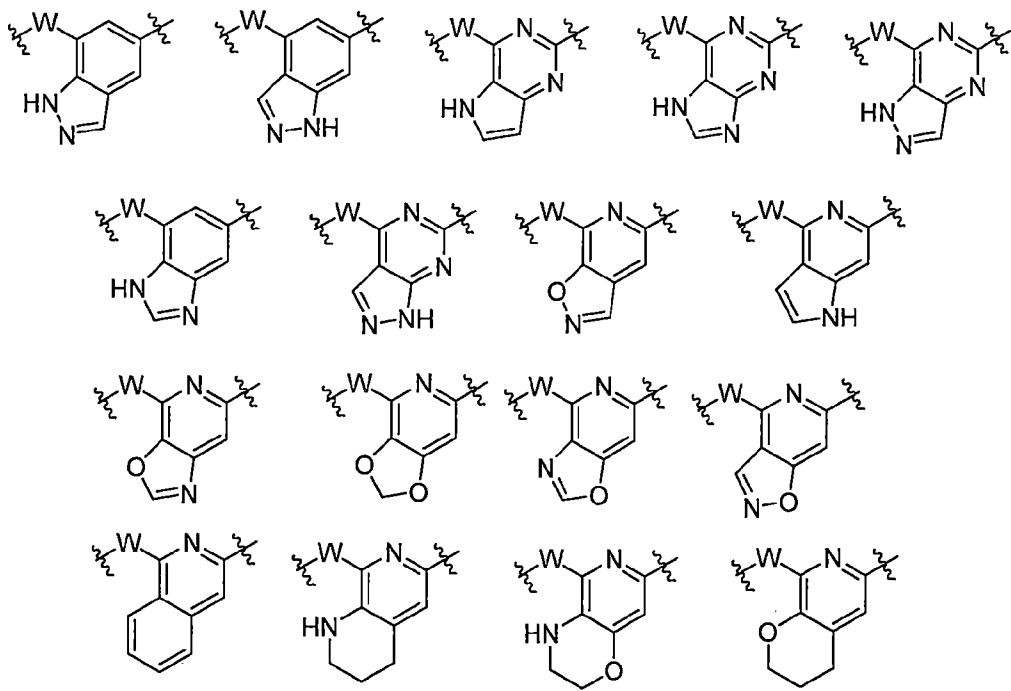




其中 R^2 為鹵素、 $-CN$ 、 OH 、側氧基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基或 C_1 - C_2 烷氧基， n 為 0 或 1，及不超過二個 R^2 附接至環 B。

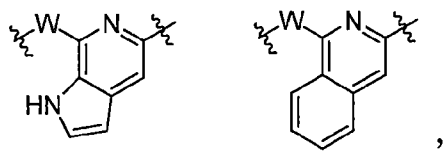
【第14項】 如申請專利範圍第8項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中，二個 R^2 基團與環B一起形成雙環結構：





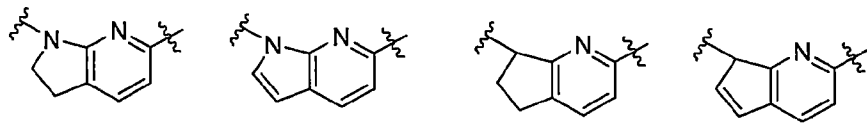
其每一者視情況經 1 或 2 個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 鹵烷基、C₁-C₂ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁-C₂ 烷基、及 -N(C₁-C₂ 烷基)₂ 之基團取代。

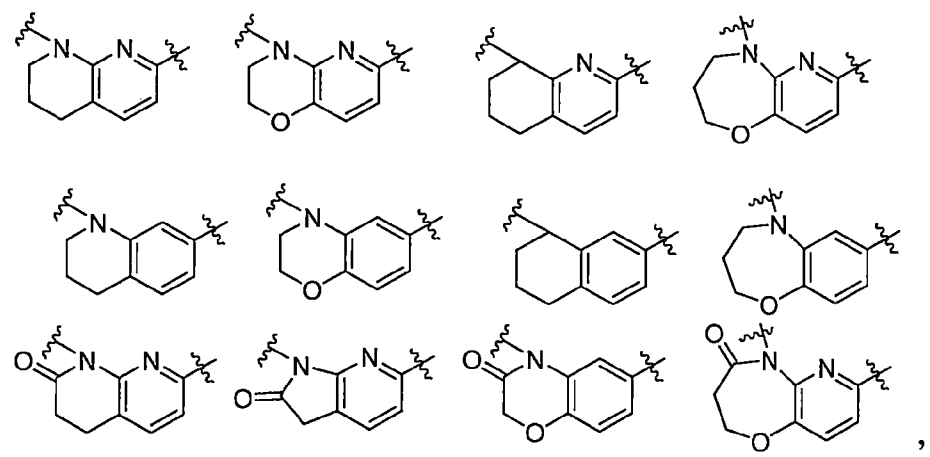
【第15項】 如申請專利範圍第14項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中，二個R²基團與環B一起形成雙環結構：



其每一者係視情況經鹵素取代。

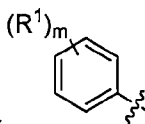
【第16項】 如申請專利範圍第8項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中，W與環B形成雙環結構：



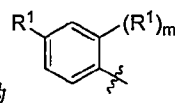


其每一者視情況經 1 或 2 個選自鹵素、側氧基、CN、CF₃、-NH₂、-NHC₁-C₂ 烷基、及-N(C₁-C₂ 烷基)₂之基團取代。

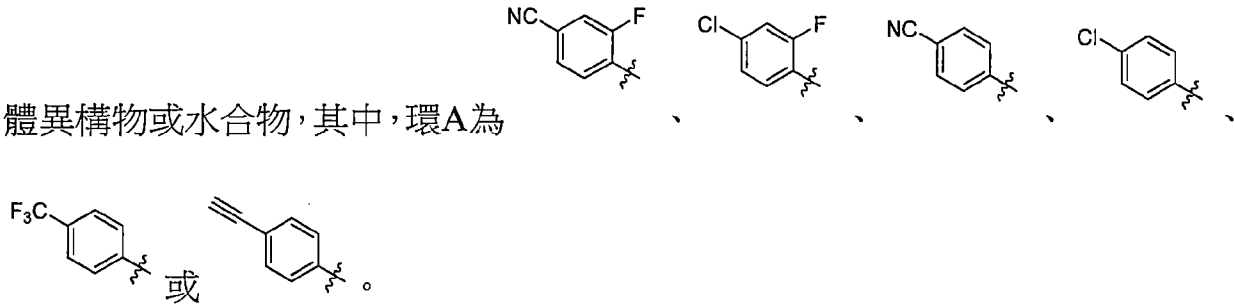
【第17項】 如申請專利範圍第1至16項中任一項所述之化合物或其醫藥上可

接受的鹽、立體異構物或水合物，其中，環A為 ，各R¹係獨立地選自鹵素、OH、CN、CF₃、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂烷氧基、-NH₂、-NHC₁-C₂ 烷基、-N(C₁-C₂烷基)₂、及視情況經環丙烷取代的C₂-C₄炔基；及m為選自0、1、2及3的整數。

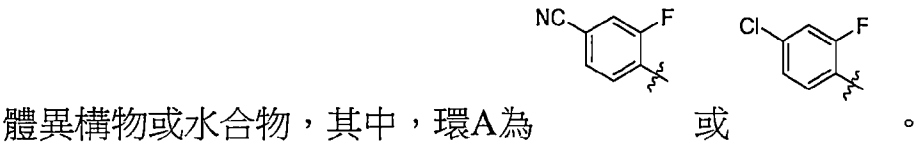
【第18項】 如申請專利範圍第17項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立

體異構物或水合物，其中，環A為 ，且m為0或1，且R¹為鹵素、CN、CH₃、CF₃、OH、或視情況經環丙烷取代的C₂-C₄炔基。

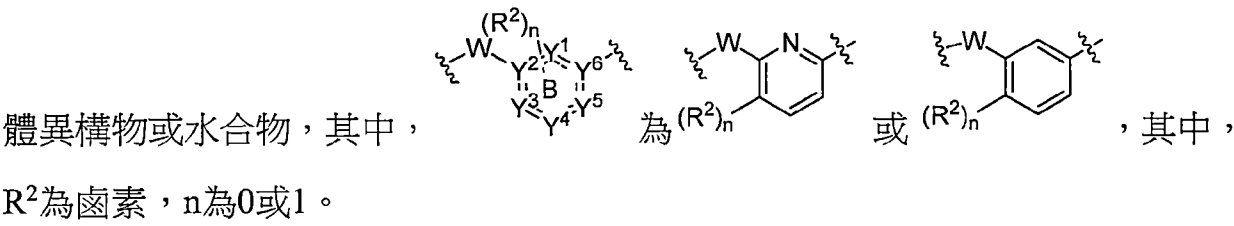
【第19項】 如申請專利範圍第18項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立



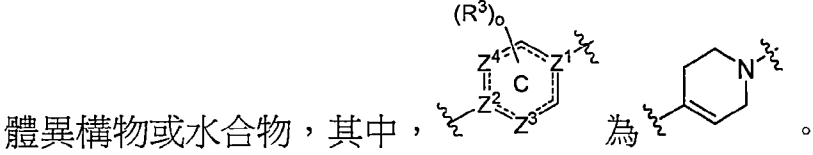
【第20項】 如申請專利範圍第19項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立



【第21項】 如申請專利範圍第7項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立

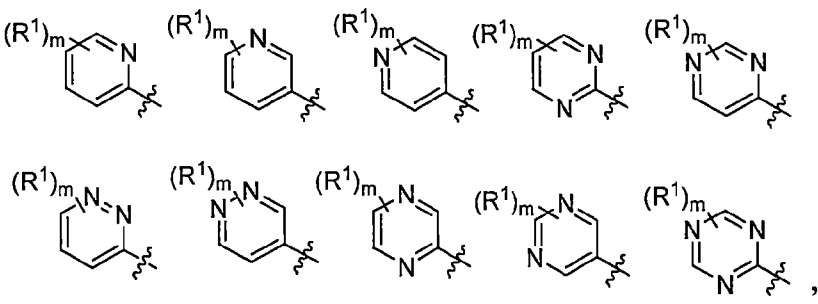


【第22項】 如申請專利範圍第21項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立



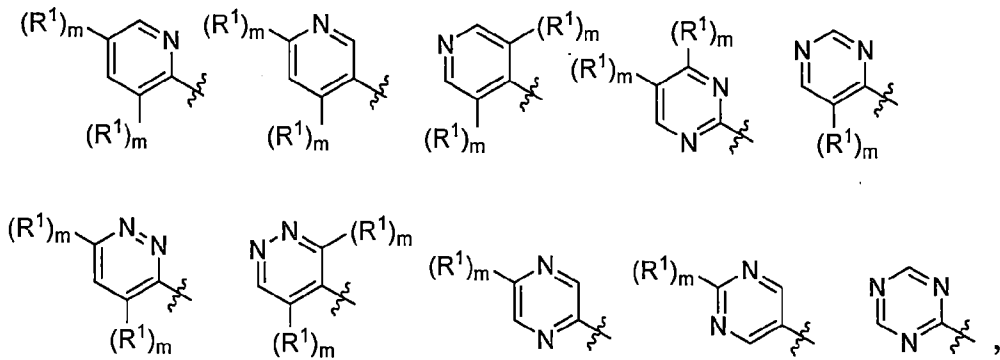
【第23項】 如申請專利範圍第22項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立

體異構物或水合物，其中，環A為



各 R^1 係獨立地選自鹵素、OH、CN、 CF_3 、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1$ - C_2 烷基、 $-N(C_1$ - C_2 烷基) $_2$ 、及視情況經環丙烷取代的 C_2 - C_4 炔基；及 m 為選自 0、1 及 2 的整數。

【第24項】 如申請專利範圍第23項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中，環A為

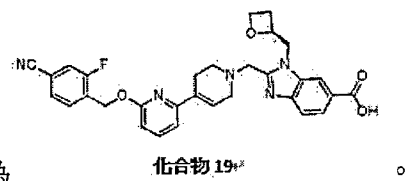


其每一者係視情況經鹵素、OH、CN、 $C\equiv CH$ 、 CH_3 或 CF_3 取代，而 m 為 0 或 1。

【第25項】 如申請專利範圍第24項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中，W為O、NH或 CH_2 。

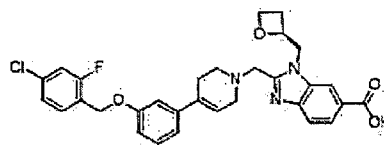
【第26項】 如申請專利範圍第25項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，其中， R^1 係選自鹵素、CN、 CH_3 、 CF_3 及 $C\equiv CH$ 。

【第27項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立



體異構物或水合物，其中，所述化合物為

【第28項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立



化合物 28

體異構物或水合物，其中，所述化合物為

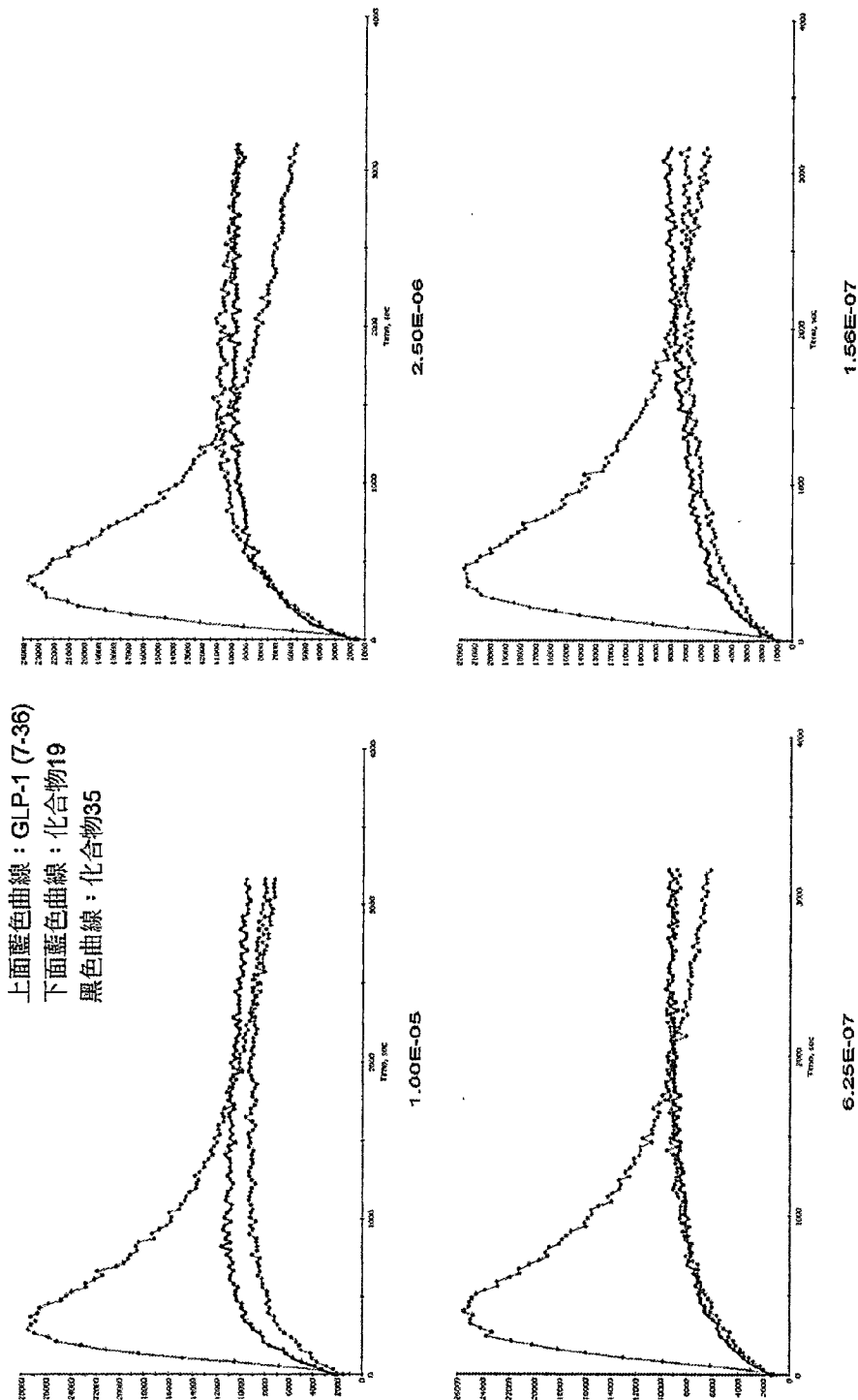
【第29項】 一種醫藥組成物，其包括如申請專利範圍第1至28項中任一項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物，以及醫藥上可接受的賦形劑。

【第30項】 一種治療有效量之如申請專利範圍第1至28項中任一項所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽、立體異構物或水合物在製造用於治療患有心臟代謝及相關疾病之有需要的個體之藥物的用途，其中，該疾病為T1D、T2DM、糖尿病前期、特發性T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、營養不良相關性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰島素抗性、肝臟胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、腎疾病、糖尿病視網膜病變、脂肪細胞功能障礙、內臟脂肪細胞囤積、睡眠窒息症、肥胖症、飲食異常、使用其他試劑的增重、過度嗜糖、異常血脂症、高胰島素血症、NAFLD、NASH、纖維變性、硬化、肝細胞癌、心血管疾病、動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、周邊血管疾病、高血壓、內皮功能障礙、血管順應性不良、鬱血性心臟衰竭、心肌梗塞、中風、出血性中風、缺血性中風、創傷性腦損傷、肺性高血壓、血管成形術後再狹窄、間歇性跛行、餐後血脂症、代謝性酸中毒、酮病、關節炎、骨質疏鬆症、帕金森氏症、左心室肥厚、周邊動脈疾病、黃斑部病變、白內障、腎小球硬化、慢性腎衰竭、代謝性症候群、症候群X、經前症候群、心絞痛、血栓症、動脈粥樣硬化、短暫性腦缺血發作、血管再狹窄、葡萄糖代謝不良、空腹血糖不良症狀、高尿酸血症、

痛風、勃起功能障礙、皮膚及結締組織病症、牛皮癬、足部潰瘍、潰瘍性結腸炎、
apo B 高脂蛋白血症、阿茲海默氏症、精神分裂症、認知功能受損、發炎性腸病、
短腸症候群、克隆氏症、結腸炎、大腸激躁症、多囊性卵巢症候群的治療及成癮
治療。

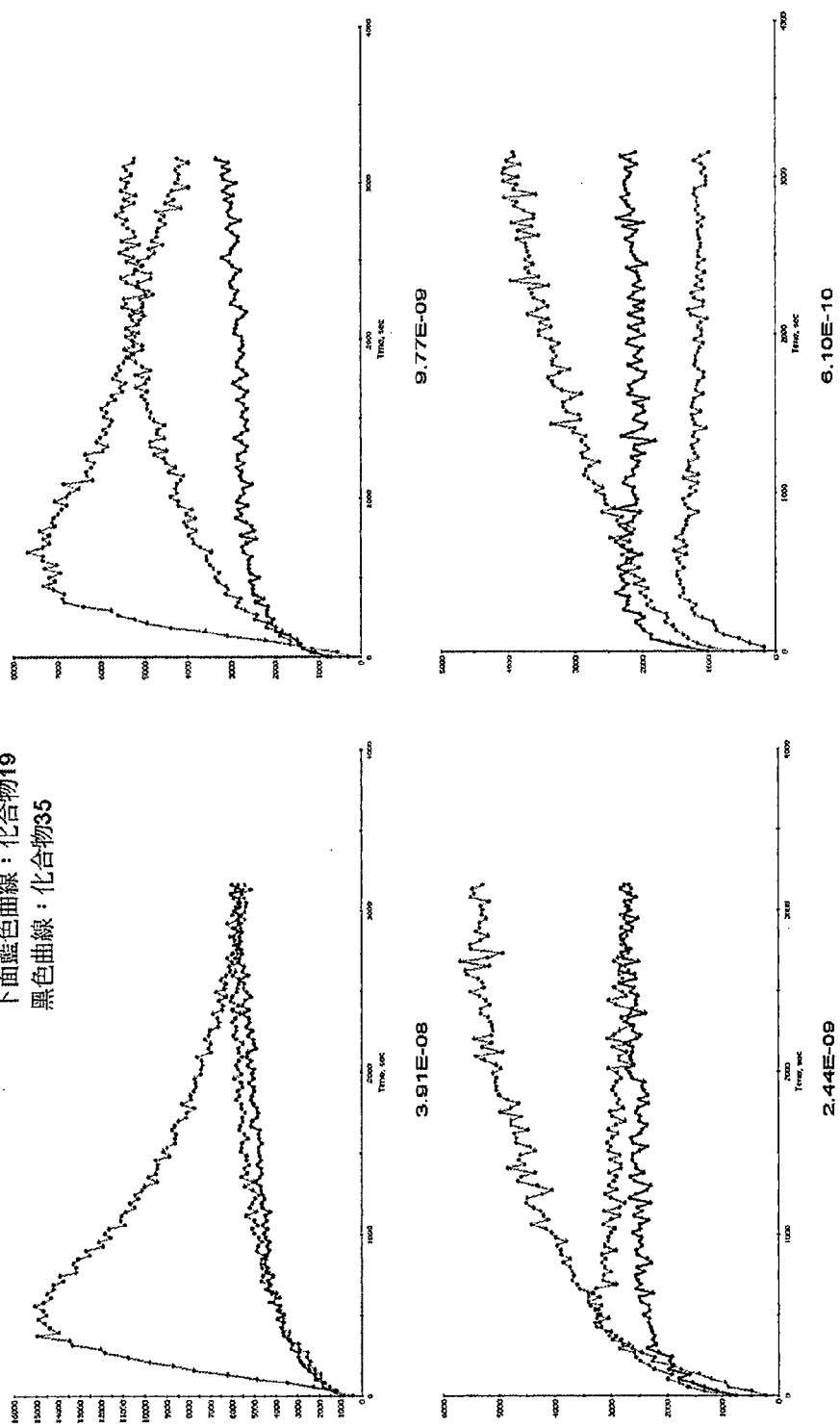
【第31項】如申請專利範圍第30項所述之用途，該疾病為T1D、T2DM、肥胖症、高血糖症、NASH、阿茲海默氏症、帕金森氏症或NAFLD。

【發明圖式】

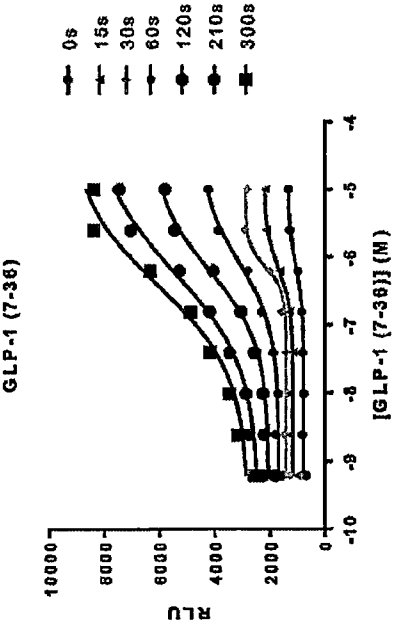


【第1圖】

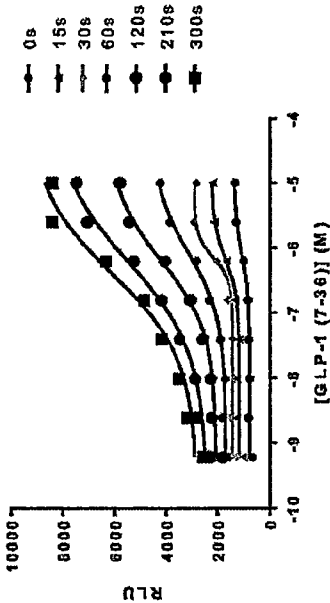
上面藍色曲線：GLP-1 (7-36)
下面藍色曲線：化合物19
黑色曲線：化合物35



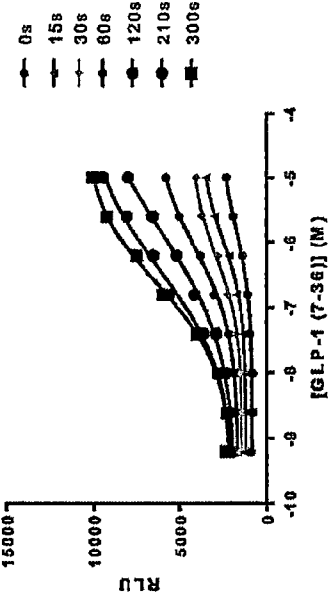
【第2圖】



化合物19



化合物35



【第3圖】