



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202334129 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111140489

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/25 美國

63/263,003

(71)申請人：美商拓臻製藥公司(美國) TERNS PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：里夫斯 柯瑞 REEVES, COREY (US)；瓊斯 克里斯多弗 T JONES,

CHRISTOPHER T. (US)；羅密羅 F 安東尼 ROMERO, F. ANTHONY (US)；費

諾 馬蒂金 FENAUX, MARTIJN (US)；盧爾 蓋瑞 W LUEHR, GARY W. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：0 共 144 頁

(54)名稱

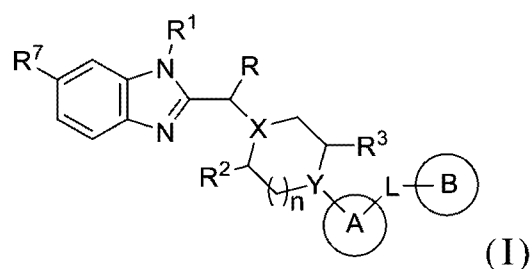
作為 G L P—1 R 促效劑的化合物

(57)摘要

本申請案提供可用作升糖素樣肽-1 受體(GLP-1R)促效劑的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。亦提供含有此類化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物。亦提供製備此等化合物及組成物的方法，以及使用此等化合物及組成物治療或預防由 GLP-1R 介導之疾病或病狀的方法。

The present application provides compounds that may be used as a glucagon-like peptide-1 receptors (GLP-1R) agonist, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Methods of preparing these compounds and compositions, and methods of using these compounds and compositions to treat or prevent a disease or a condition mediated by GLP-1R, are also provided.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 作為 GLP-1R 促效劑的化合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AS GLP-1R AGONISTS

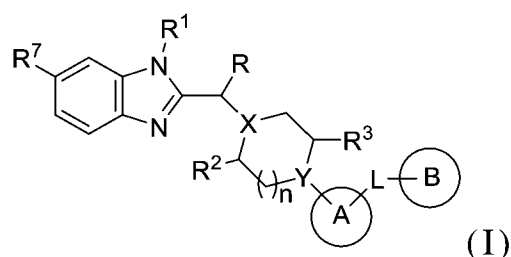
【中文】

本申請案提供可用作升糖素樣肽-1 受體(GLP-1R)促效劑的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。亦提供含有此類化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物。亦提供製備此等化合物及組成物的方法，以及使用此等化合物及組成物治療或預防由 GLP-1R 介導之疾病或病狀的方法。

【英文】

The present application provides compounds that may be used as a glucagon-like peptide-1 receptors (GLP-1R) agonist, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Methods of preparing these compounds and compositions, and methods of using these compounds and compositions to treat or prevent a disease or a condition mediated by GLP-1R, are also provided.

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為 GLP-1R 促效劑的化合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AS GLP-1R AGONISTS

【技術領域】

相關申請案之交叉參考

【0001】 本申請案主張 2021 年 10 月 25 日申請之美國臨時專利申請案第 63/263,003 號之優先權及權益，其揭示內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

【先前技術】

【0002】 糖尿病因其盛行率及相關健康風險增加而成為較大的公共衛生問題。此疾病的特徵為胰島素產生、胰島素作用或兩者缺乏而導致的高血糖含量。已認知兩種主要形式的糖尿病：第 1 型及第 2 型。當身體之免疫系統破壞胰臟 β 細胞(體內產生可調節血糖之激素胰島素的唯一細胞)時，出現第 1 型糖尿病(T1D)。為了生存，第 1 型糖尿病患者必須使用注射或幫浦投與胰島素。第 2 型糖尿病(T2DM)通常以胰島素抗性開始，或在胰島素產生不足以維持可接受的葡萄糖含量時開始。

【0003】 當前，各種藥理學方法可用於治療高血糖症及隨後的 T2DM (Hampp, C.等人 Use of Antidiabetic Drugs in the U.S., 2003-2012, Diabetes Care 2014, 37, 1367-1374)。其中之一為升糖素樣肽-1 受體 (GLP-1R) 促效劑(例如利拉魯肽(liraglutide)、阿比魯肽(albiglutide)、艾塞那肽(exenatide)、利司那肽(lixisenatide)、度拉糖肽(dulaglutide)、索馬魯肽(semaglutide))，其藉由作用於胰臟 β 細胞而增

強胰島素分泌。市售 GLP-1R 促效劑係皮下注射投與的肽。利拉魯肽另外批准用於治療肥胖症。

【0004】 GLP-1 為 30 個胺基酸長的腸促胰島素激素，其由腸道中之 L-細胞回應於食物攝入而分泌。GLP-1 已證明可以生理及葡萄糖依賴方式刺激胰島素分泌，減少升糖素分泌，抑制胃排空，降低食慾，並刺激 β 細胞增殖。在非臨床實驗中，GLP-1 藉由刺激對葡萄糖依賴型胰島素分泌重要的基因轉錄且促進 β 細胞新生來促進持續的 β 細胞感受態(Meier 等人, Biodrugs. 2003; 17 (2): 93-102)。

【0005】 在健康個體中，GLP-1 藉由刺激胰臟進行葡萄糖依賴性胰島素分泌、從而增加周邊中的葡萄糖吸收來發揮調節餐後血糖含量的重要作用。GLP-1 亦抑制升糖素分泌，引起肝葡萄糖輸出減少。另外，GLP-1 延遲胃排空且減緩小腸蠕動，延遲食物吸收。在 T2DM 患者中，正常的餐後 GLP-1 升高不存在或減少(Viltsboll T 等人, Diabetes. 2001. 50; 609-613)。

【0006】 Holst (Physiol. Rev. 2007, 87, 1409)及 Meier (Nat. Rev. Endocrinol. 2012, 8, 728)描述：GLP-1 受體促效劑，諸如利拉魯肽及艾塞那肽-4 (exendin-4)，藉由降低空腹及餐後葡萄糖(FPG 及 PPG)而具有改善 T2DM 患者之血糖控制的 3 種主要藥理學活性：(i)葡萄糖依賴性胰島素分泌增加(改善的第一及第二期)；(ii)在高血糖條件下的升糖素抑制活性；(iii)延遲胃排空速率，從而使得膳食來源葡萄糖之吸收遲延。

【0007】 仍需要針對心血管代謝及相關疾病開發作為容易投與之預防及/或治療劑的 GLP-1 受體促效劑。

【發明內容】

【0008】 所揭示之化合物可用作升糖素樣肽-1 受體(GLP-1R)促效劑、含有此等化合物之組成物及用於治療 GLP-1R 所介導之疾病及/或病狀之方法。

【0009】 在一個態樣中，提供一種如本文中詳述之式(I) (包括其子式)化合物或選自表 1 中列舉之化合物的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 進一步提供一種醫藥組成物，其包含式(I) (包括其子式)化合物或選自表 1 中列舉之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0011】 在另一態樣中，提供一種治療有需要之個體之由 GLP-1R 介導之疾病或病狀的方法，其包含向個體投與治療有效量之式(I) (包括其子式)化合物或選自表 1 中列舉之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體例中，該疾病或病狀為心血管代謝疾病。在一些具體例中，該疾病或病狀為糖尿病。在一些具體例中，該疾病或病狀為肝病。

【0012】 亦提供一種用於治療之如本文中詳述之式(I) (包括其子式)化合物或選自表 1 中列舉之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

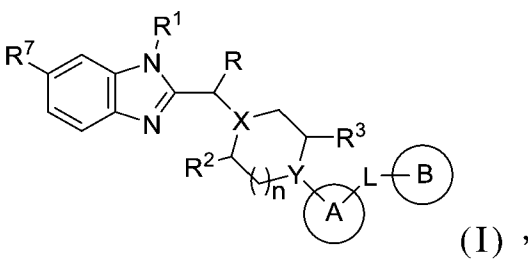
【0013】 亦提供一種如本文中詳述之式(I) (包括其子式)化合物或選自表 1 中列舉之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療的藥劑。

【0014】 進一步提供一種套組，其包含式(I) (包括其子式)化合物或選自表 1 中列舉之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體例中，該套組包含根據本文所描述方法的使用說明書。

【0015】 在又另一態樣中，提供一種製備式(I) (包括其子式)化合物

或選自表 1 中列舉之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法。
亦提供適用於合成式(I) (包括其子式)化合物或選自表 1 中列舉之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽第化合物中間物。

【0016】 在一個態樣中，本發明提供一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CH；

Y 為 N 或 CR⁴；

n 為 0 或 1；

R 為氫；

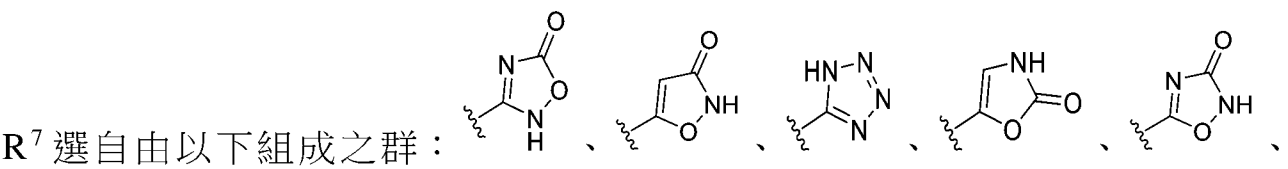
R¹ 為-C₁-C₆ 伸烷基-R⁵；

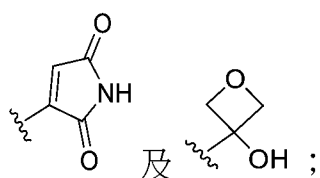
R² 為氫、側氧基或 C₁-C₆ 烷基；

R³ 為氫、側氧基或 C₁-C₆ 烷基，且 R⁴ 為氫、OH 或 C₁-C₆ 烷基，

或 R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C₁-C₃ 烷基取代的 C₃-C₆ 環烷基；

R⁵ 為 3 至 6 員雜環基或 5 至 6 員雜芳基，其中 R⁵ 之該 3 至 6 員雜環基或該 5 至 6 員雜芳基獨立地視情況經以下取代：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基；





或 R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ ，其中 R^8 為氫、 $-OH$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基或視情況經鹵基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基；

環 A 為 5 至 12 員雜環基、5 至 12 員雜芳基或 C_6-C_{14} 芳基，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 C_3-C_6 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基；

L 為鍵、 $-O-$ 、 C_1-C_6 伸烷基、 $*-O-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ 、 $*-C_1-C_6$ 伸烷基- $O-$ - $**$ 或 $*-NR^6-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ ，其中：

*表示與環 A 的連接點，且**表示與環 B 的連接點；

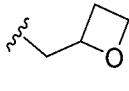
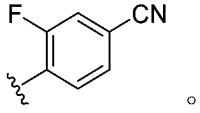
當 L 為 $*-O-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ 時，該 C_1-C_6 伸烷基視情況經 R^L 取代，其中各 R^L 獨立地為 C_1-C_6 烷基或鹵基，或兩個 R^L 與其所連接之原子碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 至 6 員雜環基；以及

當 L 為 C_1-C_6 伸烷基時，該 C_1-C_6 伸烷基視情況經 R^{L1} 取代，其中各 R^{L1} 獨立地為鹵基、 OH 、側氧基或 C_1-C_6 烷基，或兩個 R^{L1} 與其所連接之一或多個碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環基；

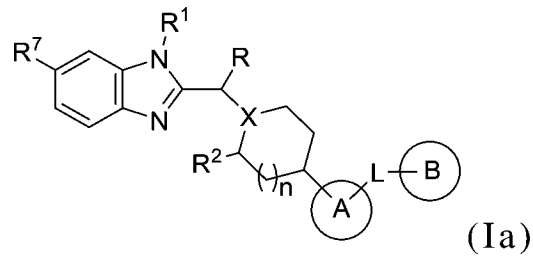
R^6 為氫或 C_1-C_6 烷基；以及

環 B 為 C_3-C_{10} 環烷基、 C_6-C_{14} 芳基、4 至 12 員雜環基或 5 至 12 員雜芳基，其各自獨立地視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、 CN 、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 環丙基及苯基，

其限制條件為：

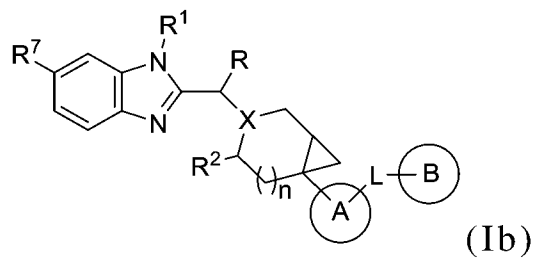
當 R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ ， R^1 為 ， X 為 N ， Y 為 CH ， n 為 1 ， R^2 及 R^3 各自為氫，環 A 為 6 員雜芳基，且 L 為 $^*-OCH_2-^*$ 時，則環 B 不為 。

【0017】 在一些具體例中，化合物具有式 Ia ：



或其醫藥學上可接受之鹽。

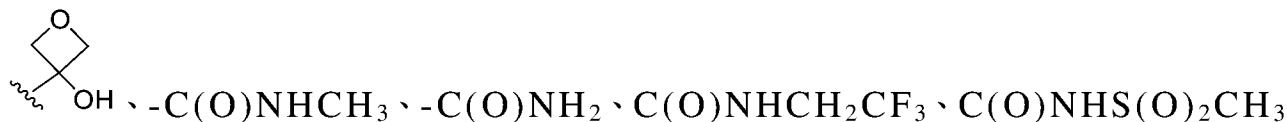
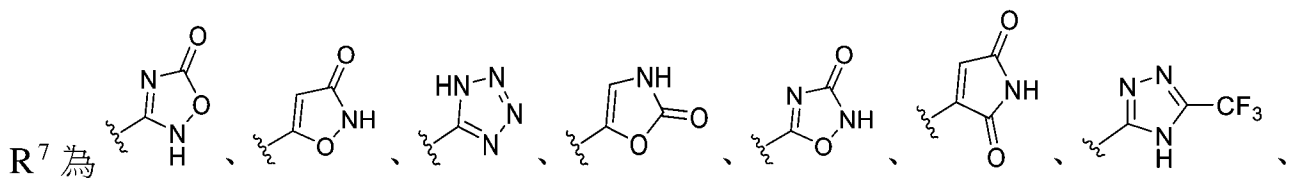
【0018】 在一些具體例中，化合物具有式 Ib ：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0019】 在一些具體例中：

- n 為 1 ；
- X 為 N ；
- R^2 為氫；
- R^5 為包含一或兩個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的視情況經取代之五員雜芳基，或包含一個氧原子的視情況經取代之四員雜環；



或 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$;

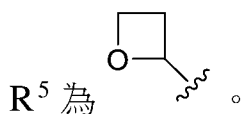
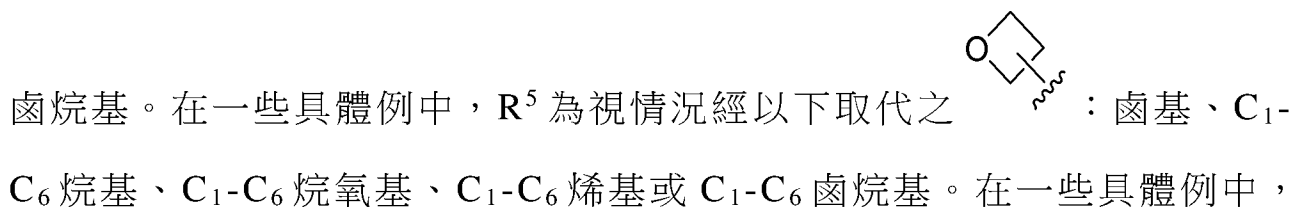
環 A 為視情況經取代之 6-9 員雜芳基；

L 為鍵或 $^{*}\text{-O-CH}_2\text{-}^{**}$ ；以及

環 B 為視情況經一至三個獨立地選自由鹵基及氰基組成之群之取代基取代的苯基。

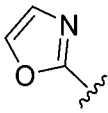
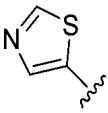
【0020】 在一些具體例中， R^1 為 $-CH_2-R^5$ 。

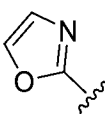
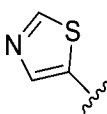
【0021】 在一些具體例中， R^5 為包含一個氧原子、視情況經以下取代之 4 員雜環基：鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烯基或 C_1 - C_6



【0022】 在一些具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些



況經以下取代之  或  : 鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-

C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些具體例中，R⁵ 為  或  。

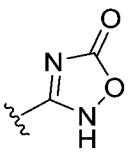
【0023】 在一些具體例中，X 為 N。

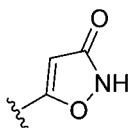
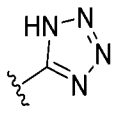
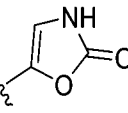
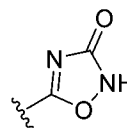
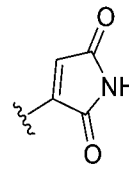
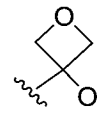
【0024】 在一些具體例中，n 為 1。

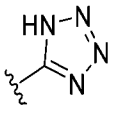
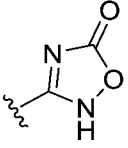
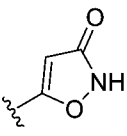
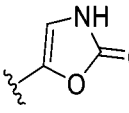
【0025】 在一些具體例中，Y 為 N。

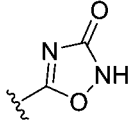
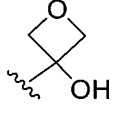
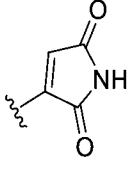
【0026】 在一些具體例中，Y 為 CR⁴。

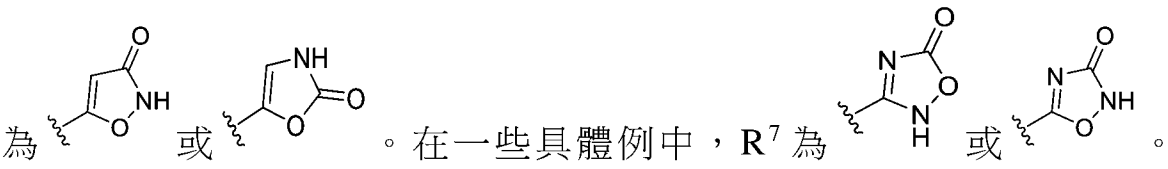
【0027】 在一些具體例中，R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。

【0028】 在一些具體例中，R⁷ 選自由以下組成之群：、

、、、、 及 。在一些具體例

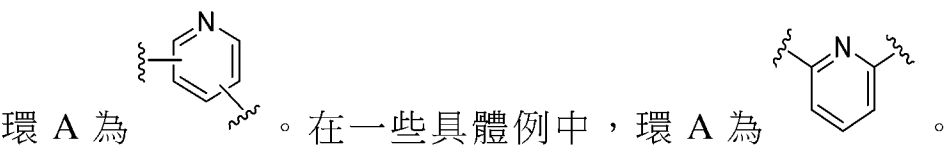
中，R⁷ 為 。在一些具體例中，R⁷ 為 、、、

 或 。在一些具體例中，R⁷ 為 。在一些具體例中，R⁷

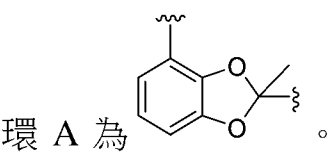


【0029】 在一些具體例中， R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ 。在一些具體例中， R^8 為氫。在一些具體例中， R^8 為 $-OH$ 。在一些具體例中， R^8 為 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基。在一些具體例中， R^8 為 $-S(O)_2CH_3$ 。在一些具體例中， R^8 為視情況經鹵基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。在一些具體例中， R^8 為 $-C_1-C_2$ 烷基，其各自獨立地視情況經鹵基取代。在一些具體例中， R^8 為 $-CH_2CF_3$ 。在一些具體例中， R^8 為 $-CH_3$ 。

【0030】 在一些具體例中，環 A 為 6 員雜芳基。在一些具體例中，

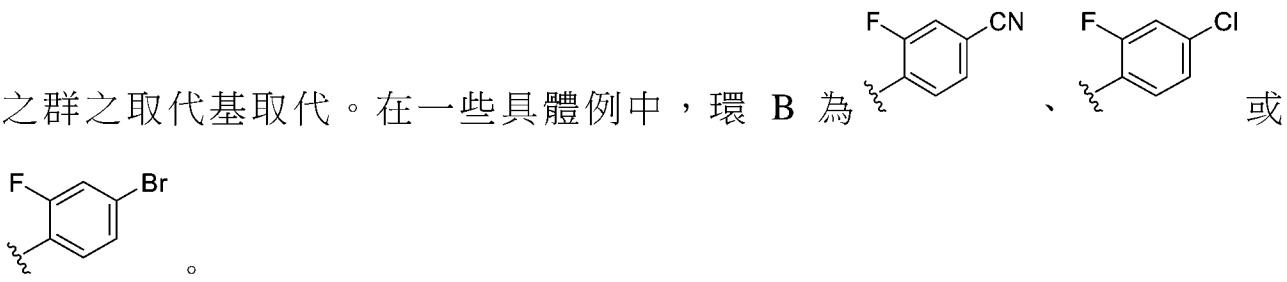


【0031】 在一些具體例中，環 A 為 9 員雜芳基。在一些具體例中，



【0032】 在一些具體例中，L 為 $*-O-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ 。在一些具體例中，L 為 $*-O-CH_2-*$ 。

【0033】 在一些具體例中，環 B 為 C_6 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由鹵基及 CN 組成之群之取代基取代。在一些具體例中，環 B 為 C_6 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及 $-CN$ 組成



【0034】 在一態樣中，本發明提供表 1 中之任一化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0035】 在一些具體例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含本文所揭示之任一化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0036】 在一些具體例中，本發明提供一種治療有需要之個體之由升糖素樣肽-1 受體(GLP-1R)介導之疾病的方法，包含向個體投與治療有效量之本文所揭示之任一化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本文所揭示之醫藥組成物。在一些具體例中，該疾病為肝病。在一些具體例中，肝病為原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、藥物誘發之膽汁鬱積、妊娠肝內膽汁鬱積、非經腸營養相關膽汁鬱積(PNAC)、細菌過度生長或敗血症相關膽汁鬱積、自體免疫肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、移植物抗宿主病、移植體肝臟再生、先天性肝纖維化、輸膽管結石、肉芽腫性肝病、肝內或肝外惡性疾病、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、類肉瘤病、威爾遜氏病(Wilson's disease)、高雪氏病(Gaucher's disease)、血色素沉著症或 α_1 抗胰蛋白酶缺乏。在一些具體例中，該疾病為糖尿病。在一些具體例中，疾病為心臟代謝疾病。

【0037】 在一些具體例中，本發明提供一種本文所揭示之任一化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療由 GLP-1R 介導之疾病的藥劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】**定義**

【0038】 除非另外指明，否則如本文所使用，下列定義應適用。此外，若本文所用之任何術語或符號的定義未列於下文，則其應具有本技藝中之一般含義。

【0039】 如本文中及隨附申請專利範圍中所用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數形式。

【0040】 如本文所用，且除非另外指定，否則當結合組成物或劑型之成分之劑量、量或重量百分比使用時，術語「約」及「大約」意謂熟悉本技藝者所認可之劑量、量或重量百分比，其可提供與指定劑量、量或重量百分比所獲得之藥物作用等效的藥物作用。特定言之，當結合值使用時，術語「約」及「大致」涵蓋在規定值之 $\pm 15\%$ 內、在 $\pm 10\%$ 內、在 $\pm 5\%$ 內、在 $\pm 4\%$ 內、在 $\pm 3\%$ 內、在 $\pm 2\%$ 內、在 $\pm 1\%$ 內或在 $\pm 0.5\%$ 內的變化。本文中提及「約」某一數值或參數包括(且描述)與該數值或參數本身有關之具體例。舉例而言，提及「約 X」的描述包括對「X」的描述。

【0041】 「包含」意指組成物及方法包括所引述之成分，但不排除其他。當用於定義組成物及方法時，「基本上由...組成」應意謂組合中排除具有任何必需意義的其他成分。舉例而言，基本上由如本文所定義之成分組成之組成物將不排除對所主張發明之基本及新穎特徵無實質影響的其他成分。「由...組成」應意謂排除超過痕量之例如其他成分及引述之實質方法步驟。由此等過渡術語中之每一者定義的具體例屬於本發明之範疇內。

【0042】 如本文所用，術語「賦形劑」意謂可用於製備藥物或醫藥

(諸如含有本發明化合物作為活性成分的錠劑)的惰性或無活性物質。術語賦形劑可涵蓋各種物質，包括但不限於用作以下的任何物質：黏合劑、崩解劑、包衣劑、壓縮/囊封助劑、乳膏或洗劑、潤滑劑、非經腸投與溶液、用於咀嚼錠、甜味劑或調味劑之材料、懸浮/膠凝劑或濕式造粒劑。黏合劑包括例如卡波姆(carbomers)、聚維酮(povidone)、三仙膠(xanthan gum)等；包衣劑包括例如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、結冷膠(gellan gum)、麥芽糊精、腸溶包衣等；壓縮/囊封助劑包括例如碳酸鈣、右旋糖、果糖 dc (dc 意謂「可直接壓縮」)、蜂蜜 dc、乳糖(無水物或單水合物；視情況與阿斯巴甜糖、纖維素或微晶纖維素組合)、澱粉 dc、蔗糖等；崩解劑包括例如交聯羧甲基纖維素鈉、結冷膠、乙醇酸澱粉鈉等；乳膏或洗劑包括例如麥芽糊精、角叉菜膠等；潤滑劑包括例如硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉等；用於咀嚼錠之材料包括例如右旋糖、果糖 dc、乳糖(單水合物，視情況與阿斯巴甜糖或纖維素組合)等。懸浮/膠凝劑包括例如角叉菜膠、乙醇酸澱粉鈉、三仙膠等；甜味劑包括例如阿斯巴甜糖、右旋糖、果糖 dc、山梨糖醇、蔗糖 dc 等；且濕式造粒劑包括例如碳酸鈣、麥芽糊精、微晶纖維素等。

【0043】「醫藥學上可接受」係指安全且無毒的，較佳用於活體內投與，更佳用於人類投與。

【0044】「醫藥學上可接受之鹽」係指為醫藥學上可接受的鹽。本文所描述之化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式進行投與。

【0045】「鹽」係指酸與鹼之間形成的離子化合物。當本文所提供之化合物含有酸性官能基時，此類鹽包括(但不限於)鹼金屬、鹼土金屬及銨鹽。如本文所用，銨鹽包括含有質子化氮鹼及烷基化氮鹼之鹽。適用於醫藥學上可接受之鹽的例示性及非限制性陽離子包括基於天然存在之胺

基酸的 Na、K、Rb、Cs、NH₄、Ca、Ba、咪唑鎓及銨陽離子。當本文所用之化合物含有鹼官能基時，此類鹽包括但不限於有機酸之鹽，諸如羧酸及磺酸，及礦物酸，諸如鹵化氫、硫酸、磷酸及類似物。適用於醫藥學上可接受之鹽之例示性及非限制性陰離子包括草酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、丙酸根、丁二酸根、酒石酸根、氯離子、硫酸根、硫酸氫根、單磷酸根、二磷酸根及三磷酸根、甲磺酸根、甲苯磺酸根及其類似物。

【0046】 「立體異構物(Stereoisomer/stereoisomers)」係指諸如但不限於在一或多個立構中心之對掌性方面或關於碳-碳或碳-氮雙鍵之順式或反式組態，構成原子之立體異構源性不同的化合物。立體異構物包括鏡像異構物及非鏡像異構物。

【0047】 如本文所用，術語「個體」係指動物，包括但不限於靈長類動物(例如，人類)、猴、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。在提及例如哺乳動物個體(諸如人類)時，術語「個體」與「患者」在本文中可互換使用。

【0048】 如本文所用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」為獲得包括臨床結果之有益或期望結果的方法。出於本發明之目的，有益或所需結果包括但不限於以下中之一或多者：減輕由疾病或病症引起之一或多種症狀；降低疾病或病症之程度；使疾病或病症穩定(例如預防或延遲疾病或病症惡化)；延遲疾病或病症發生或復發；延遲或減緩疾病或病症進展；改善疾病或病症狀態；使疾病或病症(不論部分或完全)緩解；將治療疾病或病症所需之一或多種其他藥物之劑量降低；增強用於治療疾病或病症之另一藥物之效果；延遲疾病或病症進展；提高患者生活品質；及/或延長患者存活期。「治療」亦涵蓋減少疾病或病症之病理後果。本發明方法涵蓋此等治療態樣中之任一或多者。

【0049】 化合物或組成物之「治療有效量」或劑量係指使得患者之症狀得以減輕或抑制或存活期得以延長的化合物或組成物的量。結果可能需要化合物或組成物之多次劑量。

【0050】 「烷基」係指具有 1 至 12 個碳原子、較佳 1 至 10 個碳原子、且更佳 1 至 6 個碳原子之單價飽和脂族烴基。此術語包括例如直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH₃-)、乙基(CH₃CH₂-)、正丙基(CH₃CH₂CH₂-)、異丙基((CH₃)₂CH-)、正丁基(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、異丁基((CH₃)₂CHCH₂-)、二級丁基((CH₃)(CH₃CH₂)CH-)、三級丁基((CH₃)₃C-)、正戊基(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-)及新戊基((CH₃)₃CCH₂-)。C_x 烷基係指具有 x 數目個碳原子之烷基。

【0051】 「伸烷基」係指具有 1 至 12 個碳原子、較佳 1 至 10 個碳原子且更佳 1 至 6 個碳原子之二價飽和脂族烴基。此術語例如包括直鏈及分支鏈烴基，諸如亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-或-CH(Me)-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-或-CH(Me)CH₂-，或-CH(Et)-)及其類似者。

【0052】 「烷氧基」係指基團-O-烷基，其中烷基定義於本文中。烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級二丁氧基及正戊氧基。

【0053】 「芳基」係指 6 至 14 個碳原子之單價芳族碳環基，其具有單個環(例如苯基(Ph))或多個縮合環(例如萘基或蒽基)，該等縮合環可為或可不為芳族(例如 2-苯并呋啉酮、2H-1,4-苯并呋啉-3(4H)-酮-7-基及其類似物)，限制條件為連接點位於芳族碳原子。較佳芳基包括苯基及萘基。

【0054】 「氰基」係指基團-C≡N。

【0055】 「環烷基」係指飽和或不飽和、但非芳族的環狀烷基，其

具有 3 至 10 個碳原子，較佳 3 至 8 個碳原子且更佳 3 至 6 個碳原子，且具有單個或多個環，包括稠合、橋接及螺接的環系統。 C_x 環烷基係指具有 x 數目個環碳原子之環烷基。適合環烷基之實施例包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環辛基。一或多個環可為芳基、雜芳基或雜環基，限制條件為連接點係經由非芳族、非雜環飽和碳環。「經取代之環烷基」係指具有 1 至 5 個或較佳 1 至 3 個取代基之環烷基，該等取代基選自由以下組成之群：側氧基、硫酮、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫醯基、硫醇、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基定義於本文中。

【0056】 「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘且較佳為氟或氯。

【0057】 「羥基(Hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指基團-OH。

【0058】 「雜芳基」係指環內具有 1 至 10 個碳原子及 1 至 4 個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的芳族基團。此類雜芳基可具有單個環(例如吡啶基或呋喃基)或多個縮合環(例如吲哚基或苯并噻吩基)，其中

該等縮合環可為或可不為芳族且/或含有雜原子，限制條件為連接點係經由芳族雜芳基之原子。在一個具體例中，雜芳基之氮及/或硫環原子視情況經氧化以提供 N-氧化物($N \rightarrow O$)、亞磺醯基或磺醯基部分。較佳雜芳基包括 5 或 6 員雜芳基，諸如吡啶基、吡咯基、苯硫基及呋喃基。其他較佳雜芳基包括 9 員或 10 員雜芳基，諸如吡啶基、喹啉基、喹啉酮基、異喹啉基及異喹啉酮基。

【0059】 「雜環(Heterocycle)」或「雜環(heterocyclic)」或「雜環烷基(heterocycloalkyl)」或「雜環基(heterocyclyl)」係指如下飽和或部分飽和但非芳族的基團，其具有 1 至 10 個環碳原子，較佳 1 至 8 個碳原子，且更佳 1 至 6 個碳原子；以及 1 至 4 個環雜原子，較佳 1 至 3 個雜原子，且更佳 1 至 2 個雜原子，該等雜原子選自由氮、硫或氧組成之群。
C_x 雜環烷基係指具有 x 數目個環原子(包括環雜原子)之雜環烷基。雜環涵蓋單個環或多個縮合環，包括稠環、橋聯環及螺環系統。在稠環系統中，一或多個環可為環烷基、芳基或雜芳基，其限制條件為連接點係經由非芳族環。在一個具體例中，雜環基之氮及/或硫原子視情況經氧化以提供 N-氧化物、亞磺醯基(S(O))、磺醯基(S(O)₂)部分。

【0060】 雜環基及雜芳基之實施例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、噻啶基、噻吩基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、二氫吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩基、噻吩基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、異噻吩基、吡嗪基、異噻吩基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、鄰苯二甲醯亞胺基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫苯并[b]苯硫基、噻吩基、噻吩基、苯硫基、苯并[b]苯硫基、嗎啉基、硫代嗎

啉基(亦稱為噻嗎啉基)、1,1-二氧硫代嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基及四氫呋喃基。

【0061】 「側氧基」係指原子($=O$)或($-O$)。

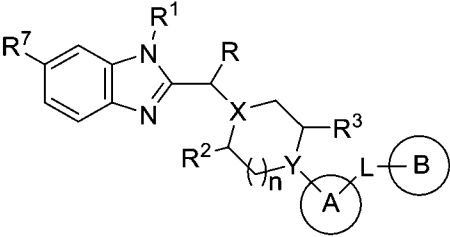
【0062】 如本文所用，術語「視情況(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生，但不一定發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況以及不發生之情況。舉例而言，「氮原子視情況經氧化以得到 N-氧化物($N \rightarrow O$)部分」意謂氮原子可經氧化，但不一定經氧化，且描述包括氮原子未經氧化之情形及氮原子經氧化之情形。

【0063】 除非另外說明，否則「視情況經取代」意謂基團可以未經取代或經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)針對其中取代基可以相同或不同之該基團所列的取代基取代。在一個具體例中，視情況經取代之基團具有一個取代基。在另一個具體例中，視情況經取代之基團具有兩個取代基。在另一個具體例中，視情況經取代之基團具有三個取代基。在另一個具體例中，視情況經取代之基團具有四個取代基。在一些具體例中，視情況經取代之基團具有 1 至 2、1 至 3、1 至 4、1 至 5、2 至 3、2 至 4 或 2 至 5 個取代基。在一個具體例中，視情況經取代之基團未經取代。

【0064】 應瞭解，若視情況經取代之部分上可用於取代的價數允許，則該部分可經超過五個取代基取代。舉例而言，丙基可經七個鹵素原子取代以得到全鹵丙基。取代基可相同或不同。

化合物

【0065】 在一個態樣中，提供一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CH；

Y 為 N 或 CR⁴；

n 為 0 或 1；

R 為氫；

R¹ 為-C₁-C₆ 伸烷基-R⁵；

R² 為氫、側氧基或 C₁-C₆ 烷基；

R³ 為氫、側氧基或 C₁-C₆ 烷基，且 R⁴ 為氫、OH 或 C₁-C₆ 烷基，

或 R³ 及 R⁴ 視情況與其所連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C₁-C₃ 烷基取代之 C₃-C₆ 環烷基；

R⁵ 為 3 至 6 員雜環基或 5 至 6 員雜芳基，其中 R⁵ 之 3 至 6 員雜環基或 5 至 6 員雜芳基獨立地視情況經以下取代：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基；

R⁷ 為 5 至 12 員雜環基或 5 至 12 員雜芳基，其中各 5 至 12 員雜環基或 5 至 12 員雜芳基獨立地視情況經側氧基取代，或 R⁷ 為-C(O)NH-R⁸，其中 R⁸ 為氫、-OH、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基或視情況經鹵基取代之-C₁-C₆ 烷基；

環 A 為 5 至 12 員雜環基、5 至 12 員雜芳基或 C₆-C₁₄ 芳基，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基；

L 為鍵、-O-、C₁-C₆ 伸烷基、*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**-**、*-C₁-C₆ 伸烷基-O-
或*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-，其中

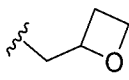
*表示與環 A 的連接點，且**表示與環 B 的連接點；

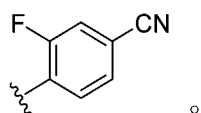
當 L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**時，該 C₁-C₆ 伸烷基視情況經 R^L 取代，
其中各 R^L 獨立地為 C₁-C₆ 烷基或鹵基，或兩個 R^L 與其所連接之原
子碳原子一起形成 C₃-C₆ 環烷基或 3 至 6 員雜環基；以及

當 L 為 C₁-C₆ 伸烷基時，該 C₁-C₆ 伸烷基視情況經 R^{L1} 取代，其中
各 R^{L1} 獨立地為鹵基、OH、側氧基或 C₁-C₆ 烷基，或兩個 R^{L1} 與其
所連接之一或多個碳原子一起形成 C₃-C₆ 環烷基或 3 員至 6 員雜環
基；

R⁶ 為氫或 C₁-C₆ 烷基；以及

環 B 為 C₃-C₁₀ 環烷基、C₆-C₁₄ 芳基、4 至 12 員雜環基或 5 至 12 員雜芳
基，其各自獨立地視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群之取代
基取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀
環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基及苯基，
其限制條件為

當 R⁷ 為-C(O)NH-R⁸，R¹ 為 ，X 為 N，Y 為 CH，n 為 1，R² 及
R³ 獨立地為氫，環 A 為 6 員雜芳基，且 L 為*-OCH₂-**時，則環 B 不為



【0066】 在本文描述中，應瞭解，部分/變數之每個描述、變型、具
體例或態樣可與其他部分/變數之每個描述、變型、具體例或態樣組合，
如同描述之每個組合被特別且個別列出一般。舉例而言，本文中關於式

(I)之 R¹ 所提供之每個描述、變型、具體例或態樣可與環 A 之每個描述、變型、具體例或態樣組合，如同每個組合被特別且個別列出一般。

【0067】 亦應理解，本文提供之條件可應用於本文所描述之式(I) (及其子式)之化合物之各具體例，只要其中之任一者適用即可。

【0068】 在一些具體例中，本發明提供一種式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CH；

Y 為 N 或 CR⁴；

n 為 0 或 1；

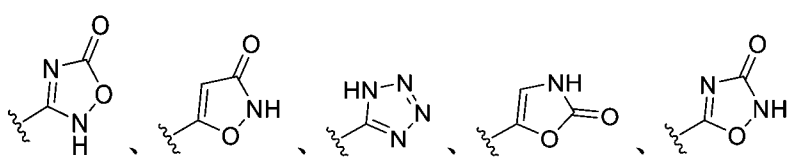
R 為氫；

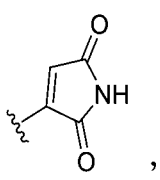
R¹ 為-C₁-C₆ 伸烷基-R⁵；

R² 為氫、側氧基或 C₁-C₆ 烷基；

R³ 為氫、側氧基或 C₁-C₆ 烷基，且 R⁴ 為氫、OH 或 C₁-C₆ 烷基，或 R³ 及 R⁴ 視情況與其所連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C₁-C₃ 烷基取代之 C₃-C₆ 環烷基；

R⁵ 為 3 至 6 員雜環基或 5 至 6 員雜芳基，其中 R⁵ 之 3 至 6 員雜環基或 5 至 6 員雜芳基獨立地視情況經以下取代：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基；

R⁷ 選自由以下組成之群： 及



或 R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ ，其中 R^8 為氫、 $-OH$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基或視情況經鹵基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基；

環 A 為 5 至 12 員雜環基、5 至 12 員雜芳基或 C_6-C_{14} 芳基，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 C_3-C_6 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基；

L 為鍵、 $-O-$ 、 C_1-C_6 伸烷基、 $*-O-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ 、 $*-C_1-C_6$ 伸烷基- $O-$ $**$ 或 $*-NR^6-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ ，其中

*表示與環 A 的連接點，且**表示與環 B 的連接點；

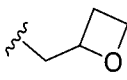
當 L 為 $*-O-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ 時，該 C_1-C_6 伸烷基視情況經 R^L 取代，其中各 R^L 獨立地為 C_1-C_6 烷基或鹵基，或兩個 R^L 與其所連接之原子碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 至 6 員雜環基；以及

當 L 為 C_1-C_6 伸烷基時，該 C_1-C_6 伸烷基視情況經 R^{L1} 取代，其中各 R^{L1} 獨立地為鹵基、 OH 、側氧基或 C_1-C_6 烷基，或兩個 R^{L1} 與其所連接之一或多個碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環基；

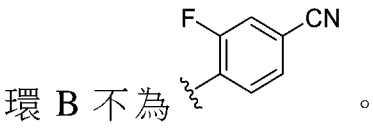
R^6 為氫或 C_1-C_6 烷基；以及

環 B 為 C_3-C_{10} 環烷基、 C_6-C_{14} 芳基、4 至 12 員雜環基或 5 至 12 員雜芳基，其各自獨立地視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、 CN 、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 環丙基及苯基，

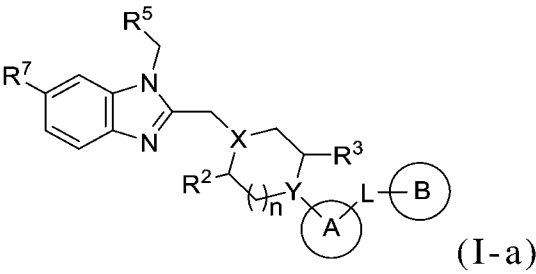
其限制條件為：

當 R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ ， R^1 為 ，X 為 N，Y 為 CH，n 為 1，

R^2 及 R^3 各自為氫，環 A 為 6 員雜芳基，且 L 為 $*-OCH_2-$ $**$ 時，則

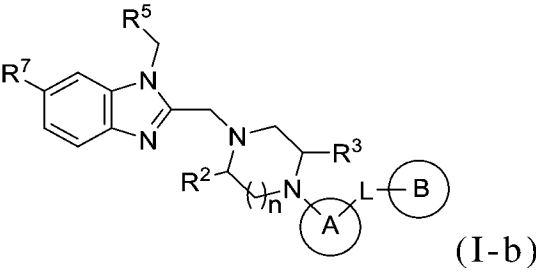


【0069】 在式(I)之一些具體例中，提供一種式(I-a)化合物：



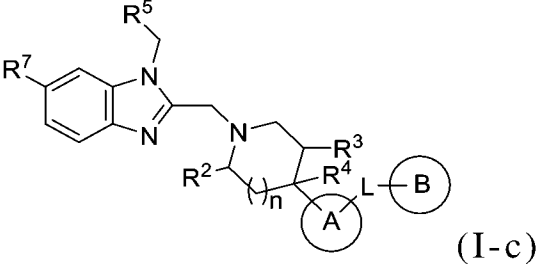
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、Y、n、R²、R³、R⁵、R⁷、環 A、L 及環 B 如針對式(I)所定義。

【0070】 在式(I-a)之一些具體例中，X 為 N 且 Y 為 N。在一些具體例中，化合物具有式(I-b)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n、R²、R³、R⁵、R⁷、環 A、L 及環 B 如針對式(I)所定義。

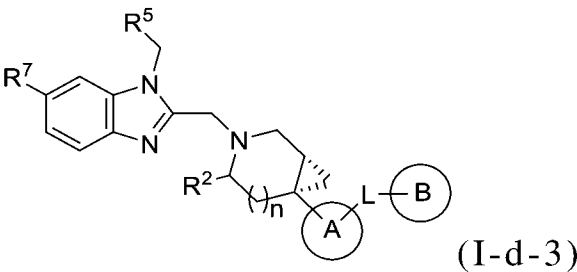
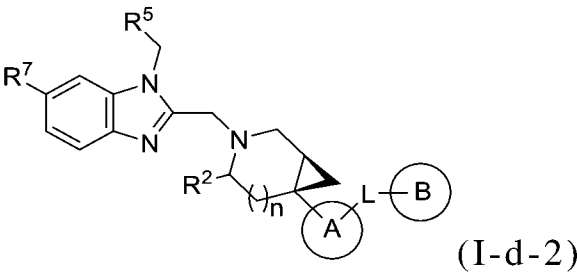
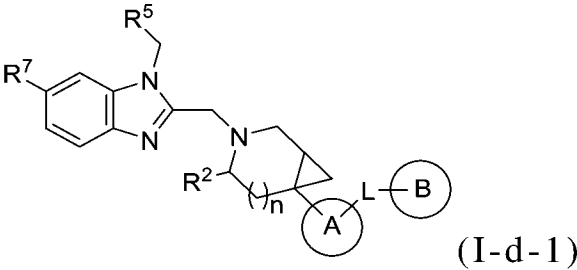
【0071】 在式(I-a)之一些具體例中，X 為 N 且 Y 為 CR⁴。在一些具體例中，化合物具有式(I-c)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、環 A、L 及環 B

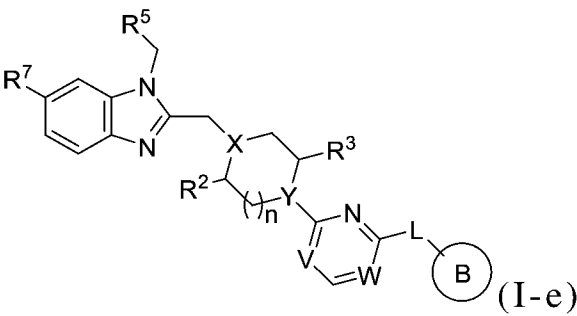
B 如針對式(I)所定義。

【0072】 在式(I-c)之一些具體例中，X 為 N，Y 為 CR⁴，且 R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。在一些具體例中，化合物具有式(I-d-1)、(I-d-2)或(I-d-3)：



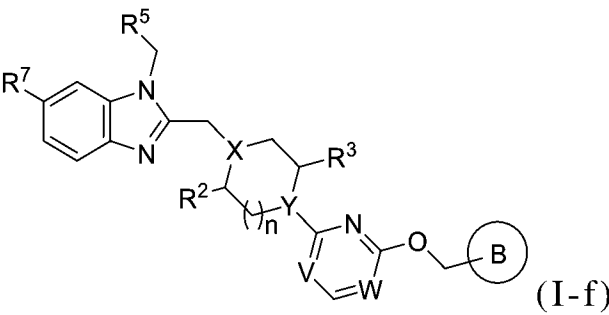
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n、R²、R⁵、R⁷、環 A、L 及環 B 如針對式(I)所定義。在一些具體例中，化合物具有式(I-d-1)。在一些具體例中，化合物具有式(I-d-2)。在一些具體例中，化合物具有式(I-d-3)。

【0073】 在式(I-a)之一些具體例中，環 A 為包含 1、2 或 3 個雜原子之 6 員雜芳基。在一些具體例中，化合物具有式(I-e)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、Y、n、R²、R³、R⁵、R⁷、L 及環 B 如針對式(I)所定義，且 V 及 W 獨立地為 N 或 CR^A，其中各 R^A 為 H、鹵基、CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些具體例中，V 為 N 且 W 為 CR^A。在一些具體例中，V 為 CR^A 且 W 為 N。在一些具體例中，V 及 W 各自為 CR^A。在一些具體例中，V 及 W 各自為 N。在一些具體例中，V 為 N 且 W 為 CH。在一些具體例中，V 為 CH 且 W 為 N。在一些具體例中，V 及 W 各自為 CH。

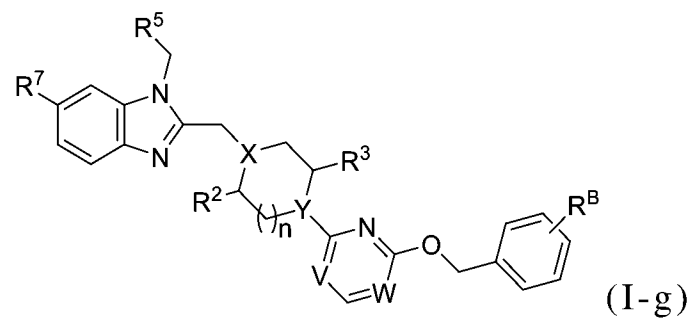
【0074】 在式(I-e)之一些具體例中，L 為視情況經 R^L 取代之*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，如針對式(I)所描述。在一些具體例中，L 為*-O-CH₂-**。在一些具體例中，化合物具有式(I-f)：



【0075】 其中 n、X、Y、R²、R³、R⁵、R⁷ 及環 B 如針對式(I)所定義，且 V 及 W 如針對式(I-e)所定義。

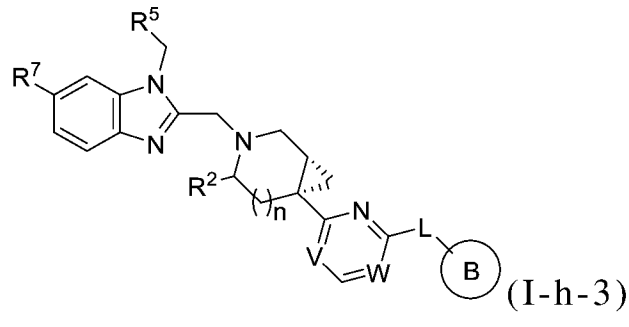
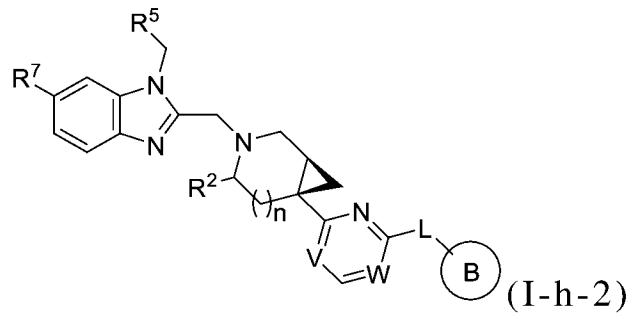
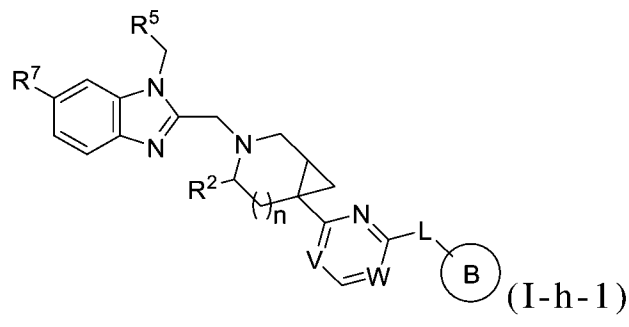
【0076】 在式(I-f)之一些具體例中，環 B 為視情況經一或多個 R^B 取代之苯基，其中各 R^B 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基及苯基。在一些具體例中，化合物具有式

(I-g) :



【0077】 其中 n 、 X 、 Y 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及 R^7 如針對式(I)所定義，且 V 及 W 如針對式(I-e)所定義。

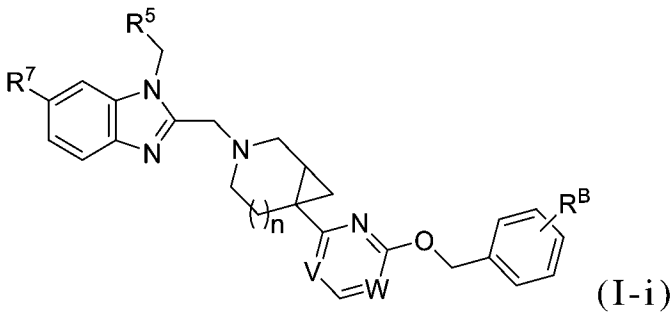
【0078】 在式(I-e)之一些具體例中， X 為 N ， Y 為 CR^4 ，且 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。在一些具體例中，化合物具有式(I-h-1)、(I-h-2)、(I-h-3)：



【0079】 其中 n 、 R^2 、 R^5 、 R^7 、 L 及環 B 如針對式(I)所定義，且 V 及 W 如針對式(I-e)所定義。在一些具體例中，化合物具有式(I-h-1)。在

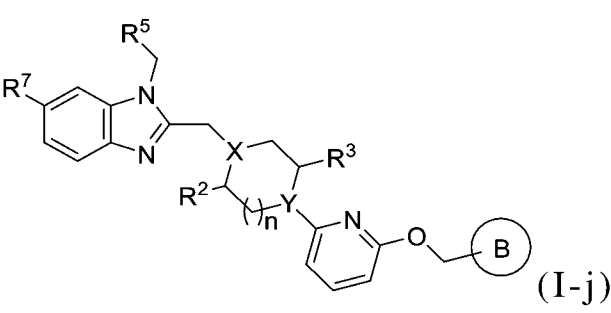
一些具體例中，化合物具有式(I-h-2)。在一些具體例中，化合物具有式(I-h-3)。

【0080】 在式(I-e)之一些具體例中，X 為 N，Y 為 CR⁴，R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成環丙基，且環 B 為視情況經一或多個 R^B 取代之苯基，其中各 R^B 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基及苯基。在一些具體例中，化合物具有式(I-i)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n、R⁵ 及 R⁷ 如針對式(I)所定義，且 V 及 W 如針對式(I-e)所定義。

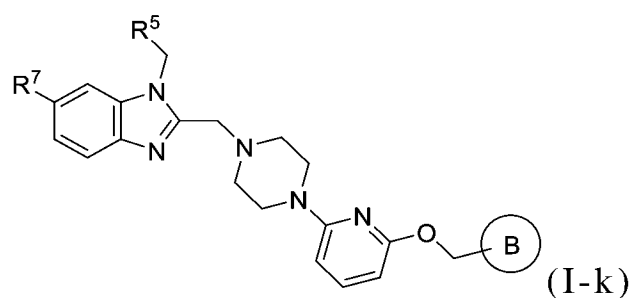
【0081】 在式(I-a)之一些具體例中，環 A 為吡啶且 L 為視情況經 R^L 取代之*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，如針對式(I)所描述。在一些具體例中，環 A 為吡啶且 L 為*-O-CH₂ -**。在一些具體例中，化合物具有式(I-j)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n、X、Y、R⁵、R⁷ 及環 B 如針對式(I)所定義。

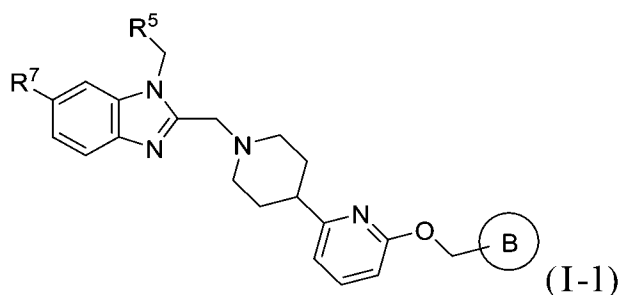
【0082】 在式(I-j)之一些具體例中，X 為 N，Y 為 N，R² 為 H，R³

為 H，且 n 為 1。在一些具體例中，化合物具有式(I-k)：



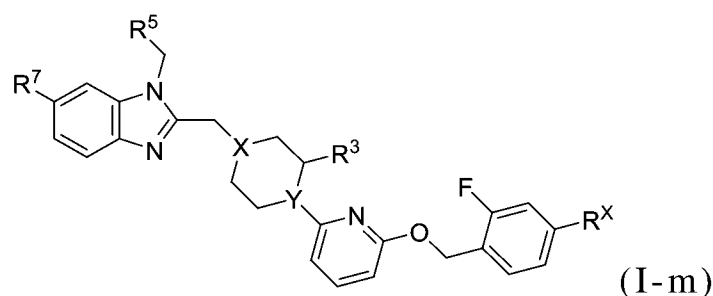
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 、 R^7 及環 B 如針對式(I)所定義。

【0083】 在式(I-j)之一些具體例中，X 為 N，Y 為 CH， R^2 為 H， R^3 為 H，且 n 為 1。在一些具體例中，化合物具有式(I-l)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 、 R^7 及環 B 如針對式(I)所定義。

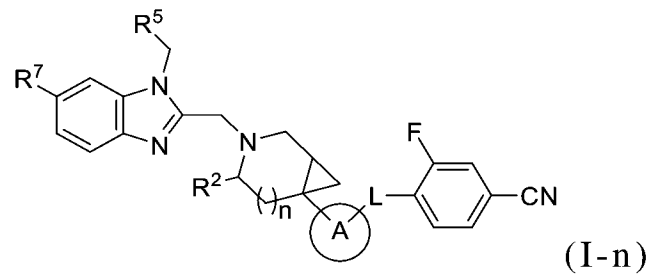
【0084】 在式(I-j)之一些具體例中， R^2 為 H，n 為 1，且環 B 為視情況經一或多個 R^x 取代之苯基，其中各 R^x 獨立地選自由鹵基及-CN 組成之群。在一些具體例中，化合物具有式(I-m)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、Y、 R^3 、 R^5 及 R^7 如針對式(I)所定義，且 R^x 如上文所定義。

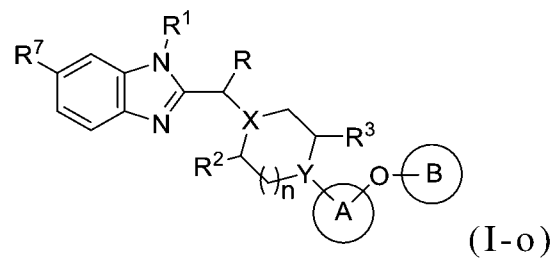
【0085】 在式(I-a)之一些具體例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ， R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成環丙基，且環 B 為 2-氟-4-氰基苯基。在一

些具體例中，提供一種式(I-n)化合物：



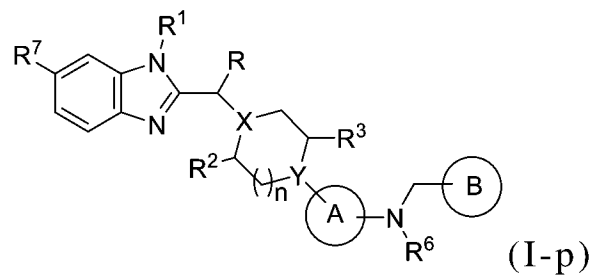
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 、 R^2 、 R^5 、 R^7 、環 A 及 L 如針對式(I)所定義。

【0086】 在式(I)之一些具體例中，L 為-O-。在一些具體例中，提供一種式(I-o)化合物：



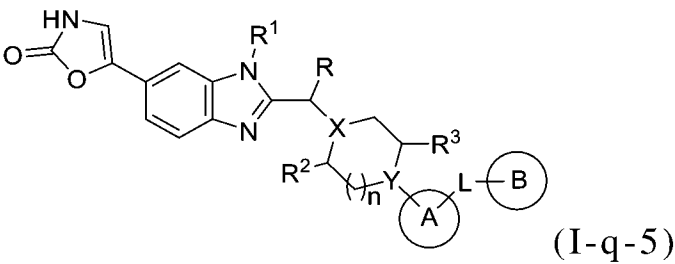
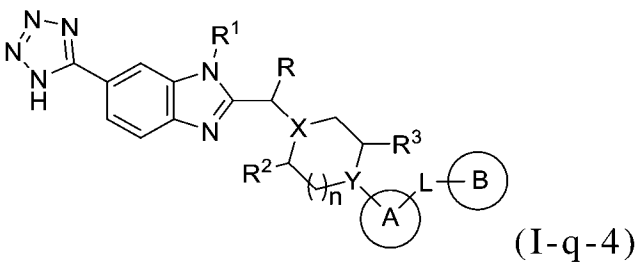
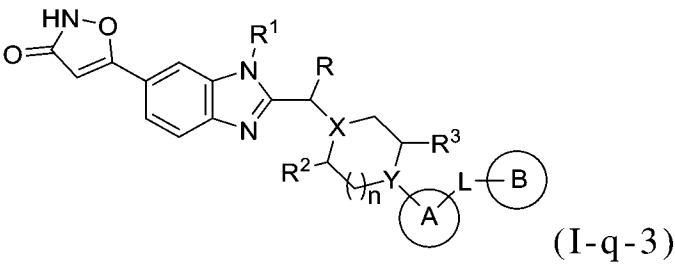
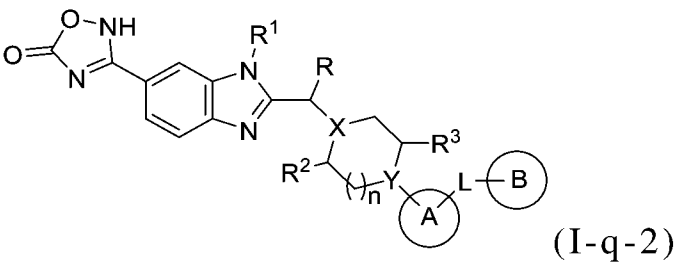
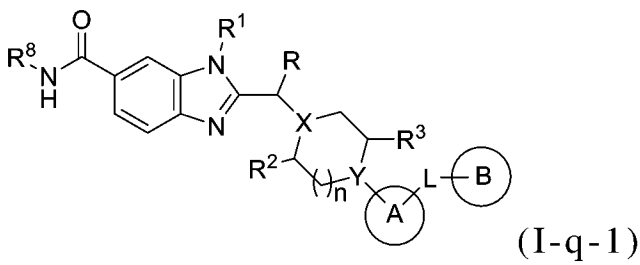
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 、X、Y、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、環 A 及環 B 如針對式(I)所定義。

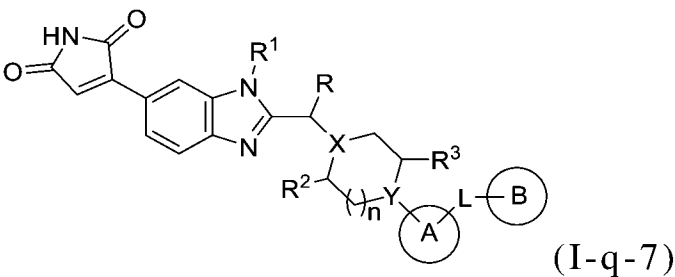
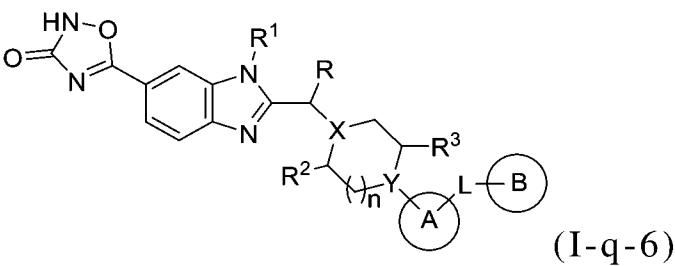
【0087】 在式(I)之一些具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆伸烷基-**，其中 R^6 為氫或 C₁-C₆ 烷基。在一些具體例中，L 為*-NR⁶-CH₂-**，其中 R^6 為氫或 C₁-C₆ 烷基。在一些具體例中，提供一種式(I-p)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 、X、Y、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、環 A 及環 B 如針對式(I)所定義。

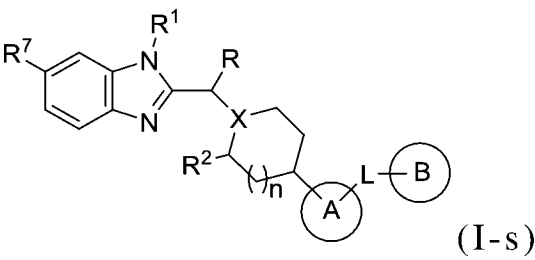
【0088】 在式(I)之一些具體例中，提供一種式(I-q-1)、(I-q-2)、(I-q-3)、(I-q-4)、(I-q-5)、(I-q-6)或(I-q-7)之化合物：





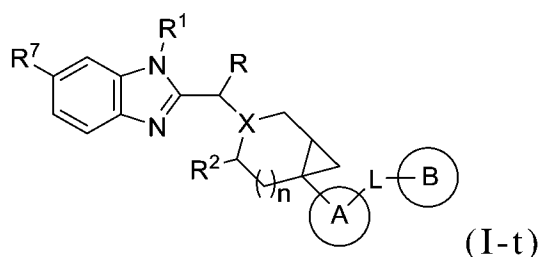
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、Y、n、R、R¹、R²、R³、環 A、L 及環 B 如針對式(I)所定義。在一些具體例中，化合物具有式(I-q-1)。在一些具體例中，化合物具有式(I-q-2)。在一些具體例中，化合物具有式(I-q-3)。在一些具體例中，化合物具有式(I-q-4)。在一些具體例中，化合物具有式(I-q-5)。在一些具體例中，化合物具有式(I-q-6)。在一些具體例中，化合物具有式(I-q-7)。

【0089】 在一些具體例中，本發明提供一種化合物，其中式 I 化合物具有式 I-s：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0090】 在一些具體例中，本發明提供一種化合物，其中式 I 化合物具有式 I-t：



或其醫藥學上可接受之鹽。

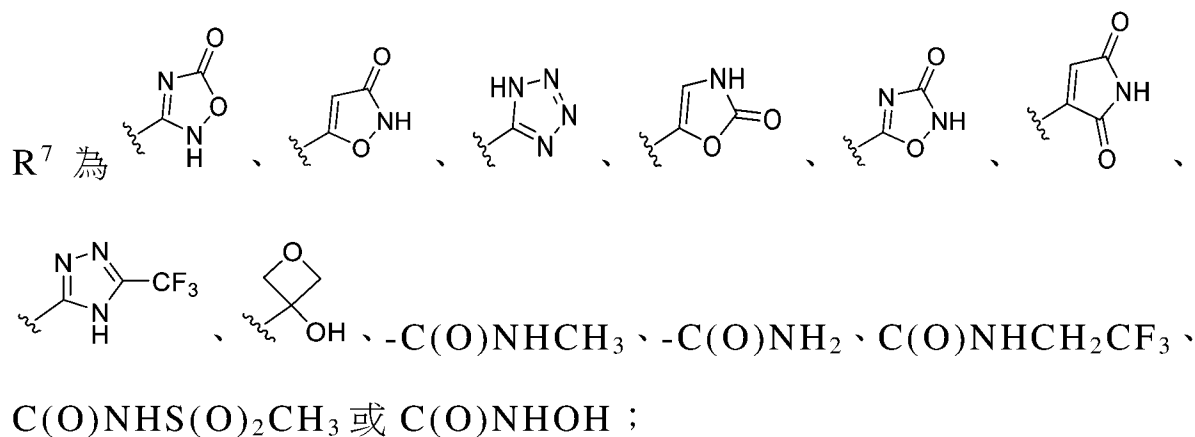
【0091】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中：

n 為 1 ；

X 為 N ；

R^2 為氫；

R^5 為包含一或兩個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的視情況經取代之五員雜芳基，或包含一個氧原子的視情況經取代之四員雜環；



環 A 為視情況經取代之 6-9 員雜芳基；

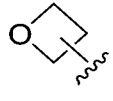
L 為鍵或 $^{*}\text{-O-CH}_2\text{-}^{**}$; 以及

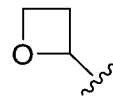
環 B 為視情況經一至三個獨立地選自由鹵基及氰基組成之群之取代基取代的苯基。

【0092】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受

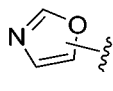
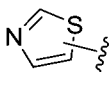
之鹽之一些具體例中， R^1 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 。

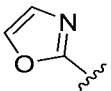
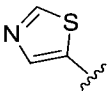
【0093】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中， R^1 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ ，且 R^5 為視情況經以下取代之 4 員雜環基：鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基。

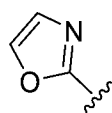
在一些此類具體例中， R^5 為視情況經以下取代之 ：鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基。在一些此類具體例中，

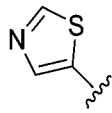
R^5 為 。

【0094】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中， R^1 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ ，且 R^5 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基：鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基。

在一些此類具體例中， R^5 為視情況經以下取代之  或 ：鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基。在一些此類具

體例中， R^5 為視情況經以下取代之  或 ：鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、

$\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基。在一些具體例中， R^5 為 

或 。

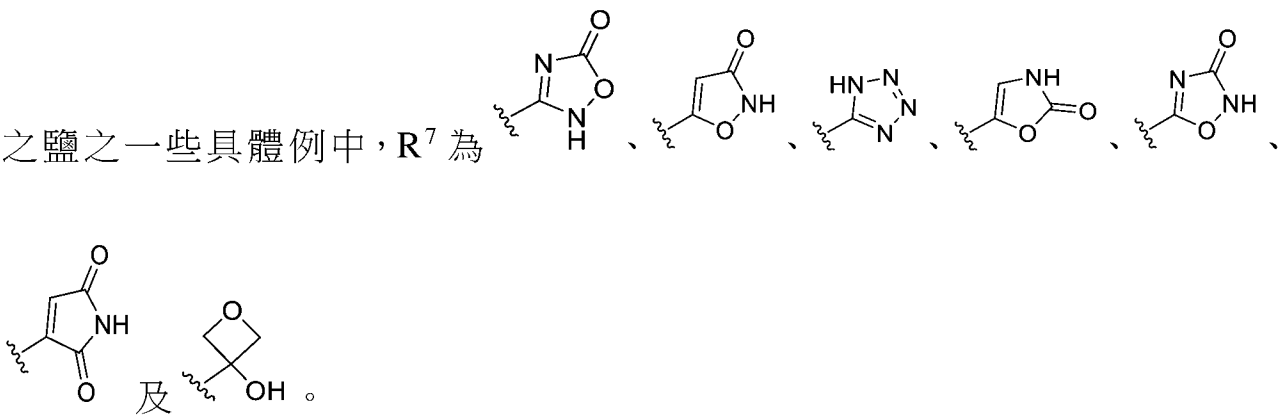
【0095】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，X 為 N。

【0096】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受

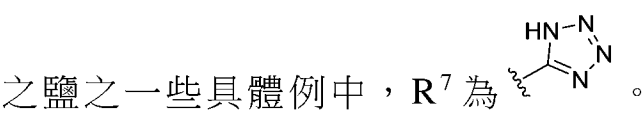
之鹽之一些具體例中， n 為 1。

【0097】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，Y 為 N。在其他具體例中，Y 為 CR⁴。在一些此類具體例中，R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C₁-C₃ 烷基取代之環丙基。

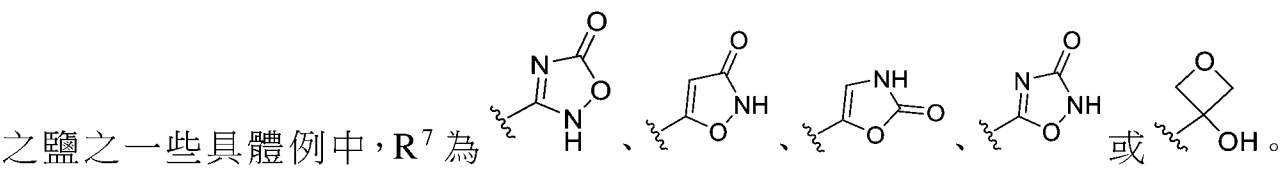
【0098】 在式(I) (若適用, 包括其子式) 化合物或其醫藥學上可接受



【0099】 在式(I) (若適用, 包括其子式) 化合物或其醫藥學上可接受



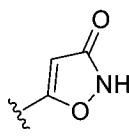
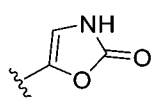
【0100】 在式(I) (若適用, 包括其子式) 化合物或其醫藥學上可接受



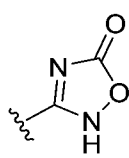
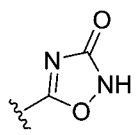
【0101】 在式(I) (若適用, 包括其子式) 化合物或其醫藥學上可接受



【0102】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽之一些具體例中， R^7 為  或 。

【0103】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受

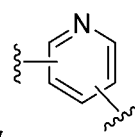
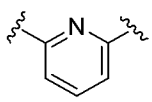
之鹽之一些具體例中， R^7 為  或 。

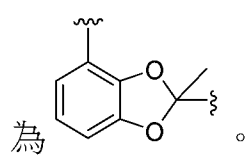
【0104】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中， R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ 。在一些此類具體例中， R^8 為氫。在其他此類具體例中， R^8 為 $-OH$ 。

【0105】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中， R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ ，且 R^8 為 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基。在一些此類具體例中， R^8 為 $-S(O)_2CH_3$ 。

【0106】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中， R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ ，且 R^8 為視情況經鹵基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。在一些此類具體例中， R^8 為 $-C_1-C_2$ 烷基，其各自獨立地視情況經鹵基取代。在一些此類具體例中， R^8 為 $-CH_2CF_3$ 。在其他此類具體例中， R^8 為 $-CH_3$ 。

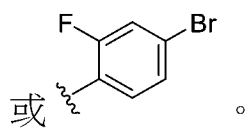
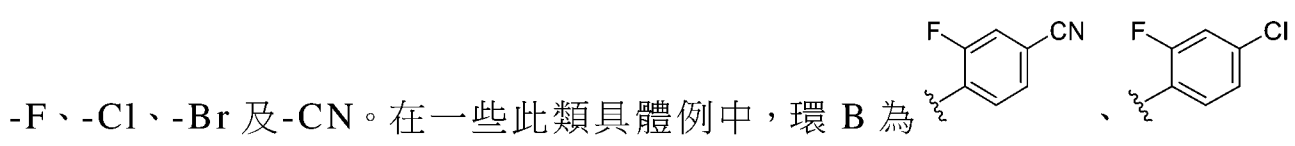
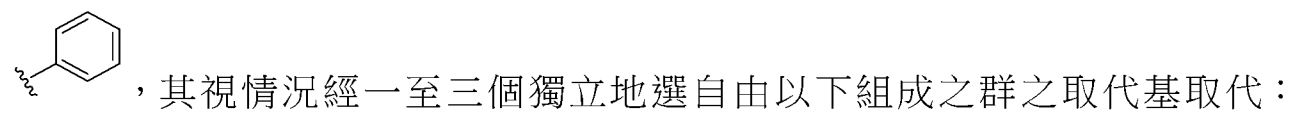
【0107】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 6 員雜芳基：鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 C_3-C_6 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基。

在一些此類具體例中，環 A 為 。在一些此類具體例中，環 A 為 。在一些具體例中，環 A 為 9 員雜芳基。在一些具體例中，環 A



【0108】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**。在一些此類具體例中, L 為*-O-CH₂-**。

【0109】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, 環 B 為 C₆ 芳基, 其視情況經一至三個獨立地選自由鹵基及 CN 組成之群的取代基取代。在一些此類具體例中環 B 為



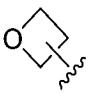
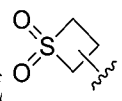
【0110】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, R¹ 為-C₁-C₆ 伸烷基-R⁵。在一些此類具體例中, R¹ 為-CH₂CH₂-R⁵。在其他此類具體例中, R¹ 為-CH₂-R⁵。

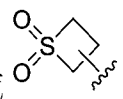
【0111】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, R⁵ 為-C₁₋₆ 烷氧基。在一些此類具體例中, R⁵ 為-OCH₃。在其他具體例中, R⁵ 為視情況經-CN 取代之-C(O)C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中, R⁵ 為視情況經-CN 取代之-C(O)C₂ 烷基。在其他具體例中, R⁵ 為視情況經以下取代之 3 至 6 員雜環基: 鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些此類具體例中, R⁵ 為視情況經以下取代之 3 至 6 員雜環基: -CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、

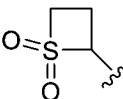
-CH=CH₂ 或 -Br。在其他具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 至 6 員雜芳基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或鹵基。在一些此類具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 至 6 員雜芳基：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH=CH₂ 或 -Br。

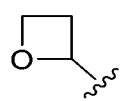
【0112】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 4 員雜環基：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些此類具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 4 員雜環基：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH=CH₂ 或 -Br。在其他具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 員雜環基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或鹵基。在一些此類具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 員雜環基：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH=CH₂ 或 -Br。

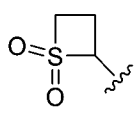
【0113】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 4 員雜環基：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些此類具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 4 員雜環基：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、

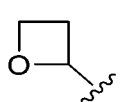
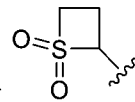
-CH=CH₂ 或 -Br。在其他此類具體例中，R⁵ 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或鹵基。

在一些此類具體例中，R⁵ 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH=CH₂ 或 -Br。在其他此類具體例

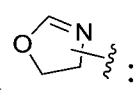
中，R⁵ 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：C₁-C₆ 烷

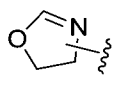
基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或鹵基。在一些此類具體例中，R⁵ 為 

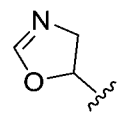
或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、

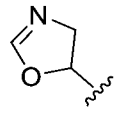
-CH=CH₂ 或 -Br。在一些此類具體例中，R⁵ 為  或 。

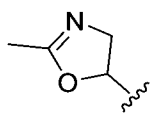
【0114】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 員雜環基：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些此類具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 員雜環基：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、

-CH=CH₂ 或 -Br。在其他此類具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 ：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或鹵基。在一些此類具體例中，

R⁵ 為視情況經以下取代之 ：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH=CH₂

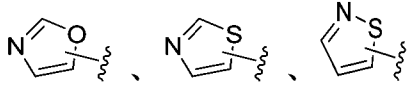
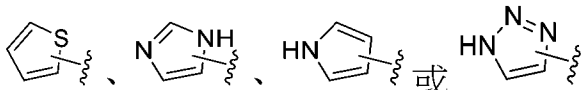
或 -Br。在其他此類具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 ：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或鹵基。在一些此類具體例中，R⁵ 為視

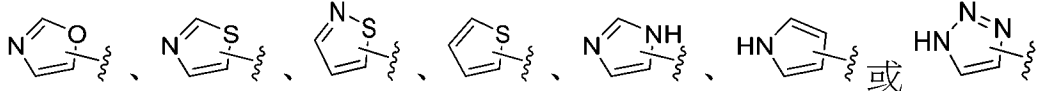
情況經以下取代之 ：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH=CH₂ 或 -Br。

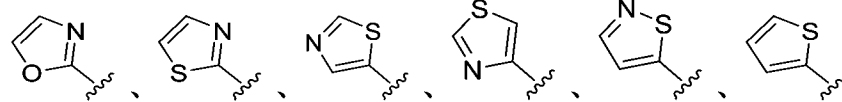
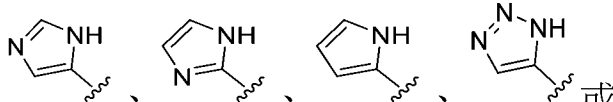
在一些此類具體例中，R⁵ 為 。

【0115】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基：鹵基、C₁-

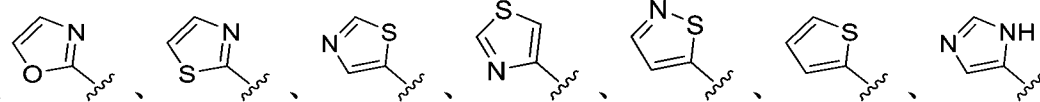
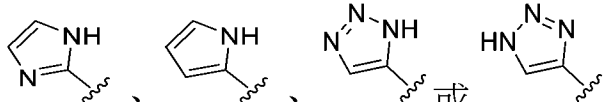
C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些此類具體例中，R⁵ 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、

-CH=CH₂ 或 -Br。在其他此類具體例中，R⁵ 為 、，其各自獨立地視情況經以下取代：C₁-

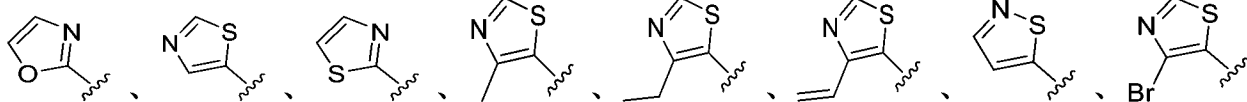
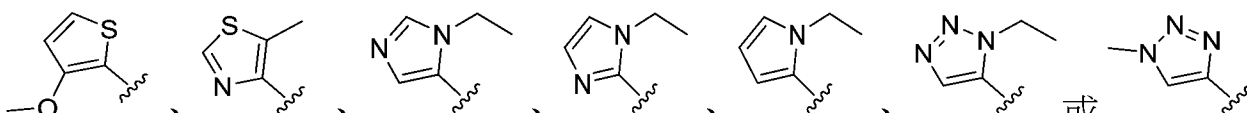
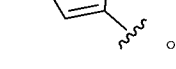
C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或鹵基。在一些此類具體例中，R⁵ 為 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH=CH₂ 或 -Br。在其

他此類具體例中，R⁵ 為 、，其各自獨立地視情況經以下

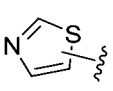
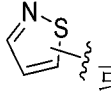
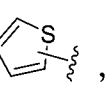
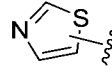
取代：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或鹵基。在一些此類具體

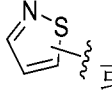
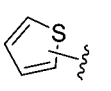
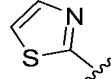
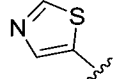
例中，R⁵ 為 、，其各自獨立地視情況經以下取代：-

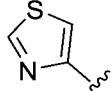
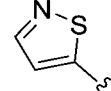
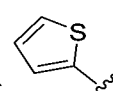
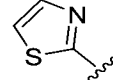
CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH=CH₂ 或 -Br。在一些此類具體例中，R⁵ 為

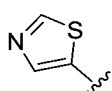
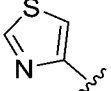
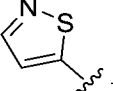
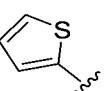
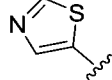
、 或 。

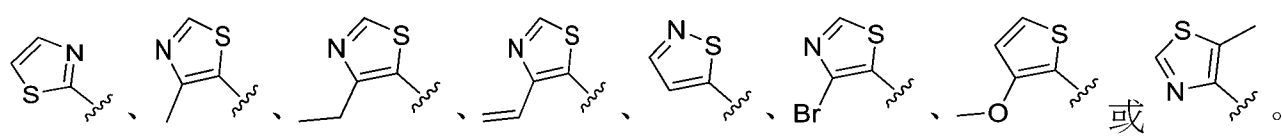
【0116】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中， R^5 為包含 1、2 或 3 個獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 員雜芳基，其中 R^5 之至少一個雜原子為 S，且此外其中 R^5 視情況經以下取代：鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烯基或 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些此類具體例中， R^5 為包含 1、2 或 3 個獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 員雜芳基，其中 R^5 之至少一個雜原子為 S，且此外其中 R^5 視情況經以下取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-Br$ 。在其他此類具體例中，

R^5 為 、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烯基或鹵基。在一些此類具體例中， R^5 為 

 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-Br$ 。在其他此類具體例中， R^5 為 、

、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烯基或鹵基。在一些此類具體例中， R^5 為 

、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-Br$ 。在一些此類具體例中， R^5 為 



【0117】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, X 為 N。在其他具體例中, X 為 CH。

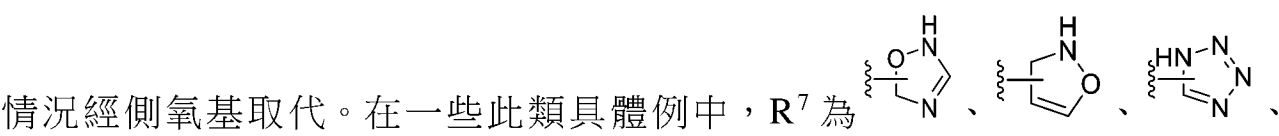
【0118】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, n 為 0。在其他具體例中, n 為 1。

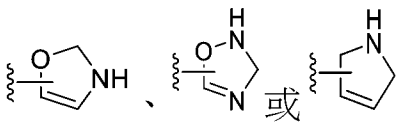
【0119】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, Y 為 N。在其他具體例中, Y 為 CR⁴。在一些此類具體例中, R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成 C₃-C₆ 環烷基。在一些此類具體例中, R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。

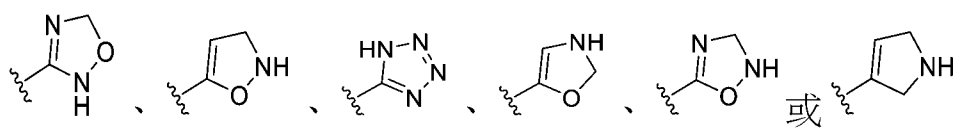
【0120】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, R⁷ 為 -C(O)NH-R⁸。在一些此類具體例中, R⁸ 為氫。在其他此類具體例中, R⁸ 為 -OH。在其他此類具體例中, R⁸ 為 -S(O)₂-C₁-C₆ 烷基。在其他此類具體例中, R⁸ 為視情況經鹵基取代之 -C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中, R⁸ 為 C₂ 烷基或 C₁ 烷基, 其各自獨立地視情況經鹵基取代。在一些此類具體例中, R⁸ 為 -CH₂CF₃。在其他此類具體例中, R⁸ 為 -CH₃。

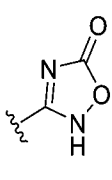
【0121】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, R⁷ 為 5 至 12 員雜環基或 5 至 12 員雜芳基, 其各自獨立地視情況經側氧基取代。

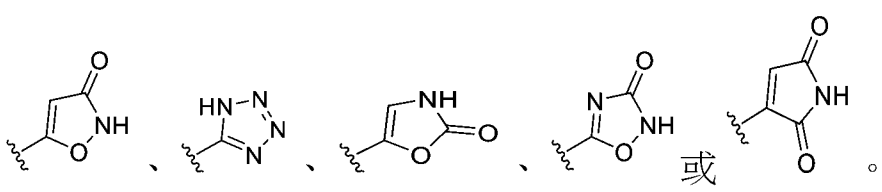
【0122】 在式(I) (若適用,包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, R⁷ 為 5 員雜環基或 5 員雜芳基, 其各自獨立地視



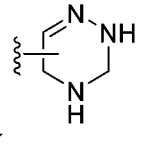
，其各自獨立地視情況經側氧基取代。在一些此類

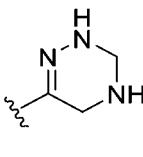
具體例中， R^7 為 ，

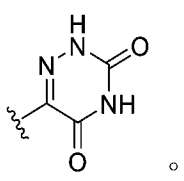
其各自獨立地視情況經側氧基取代。在一些此類具體例中， R^7 為 、

。

【0123】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中， R^7 為視情況經側氧基取代之 6 員雜芳基。在一些

此類具體例中， R^7 為視情況經側氧基取代之 。在一些此類具體例

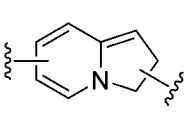
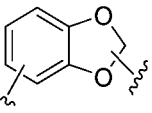
中， R^7 為視情況經側氧基取代之 。在一些此類具體例中， R^7 為

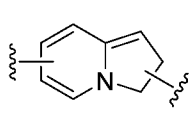
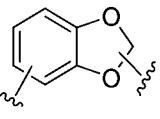
。

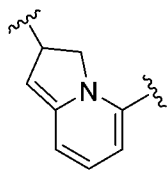
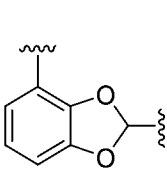
【0124】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜環基：鹵基、側氧基、-CN、 C_3 - C_6 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜環基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1 - C_3

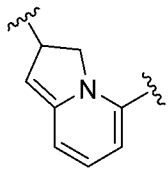
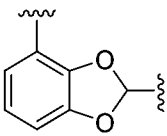
烷基。在其他具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在其他具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 C₆-C₁₄ 芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 C₆-C₁₄ 芳基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。

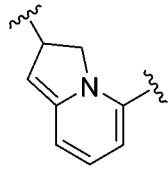
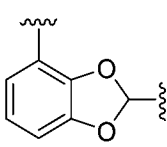
【0125】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 9 員雜環基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 9 員雜環基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在

其他此類具體例中，環 A 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH

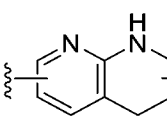
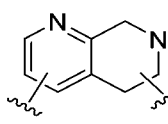
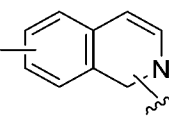
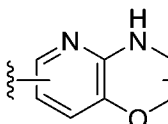
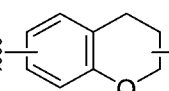
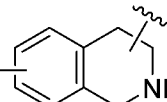
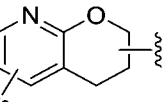
取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在其他此類具體例中，環 A 為

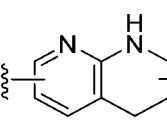
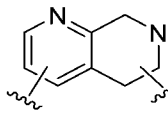
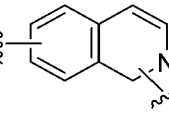
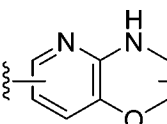
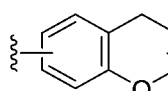
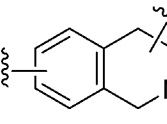
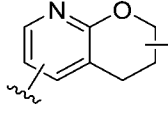
 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此

類具體例中，環 A 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-

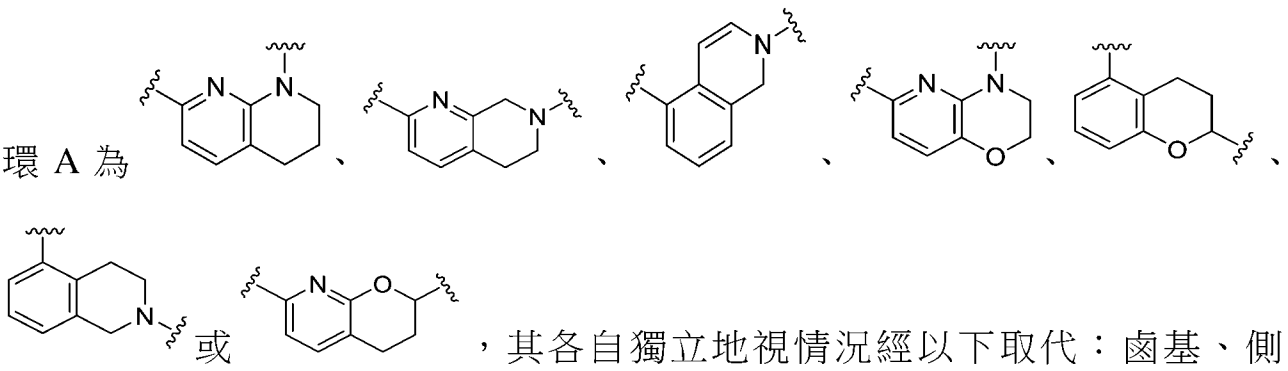
C₃ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為  或 。

【0126】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 10 員雜環基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 10 員雜環基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在

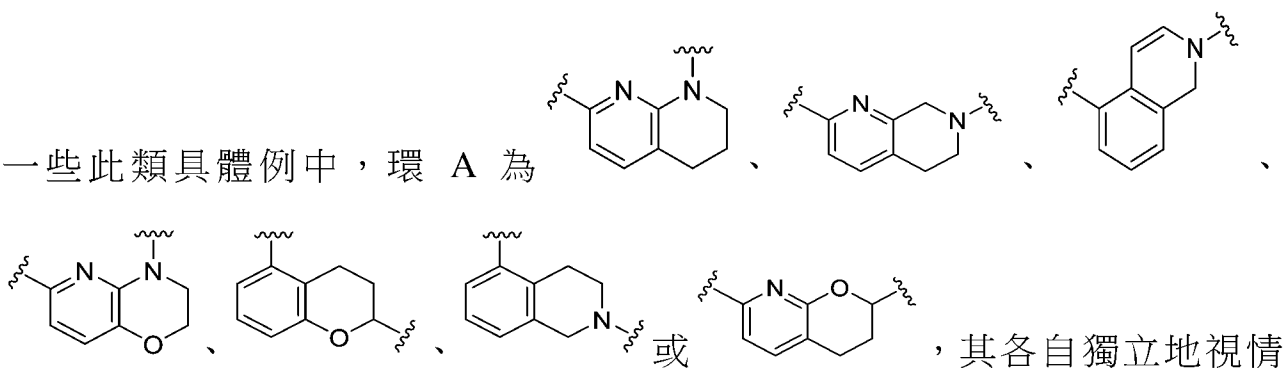
其他此類具體例中，環 A 為 、、、、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH

取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為 、、、、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、

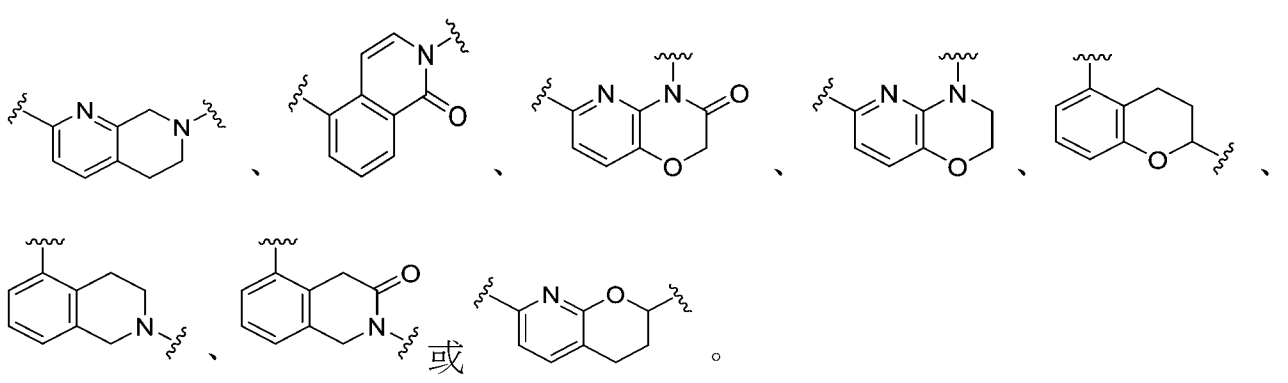
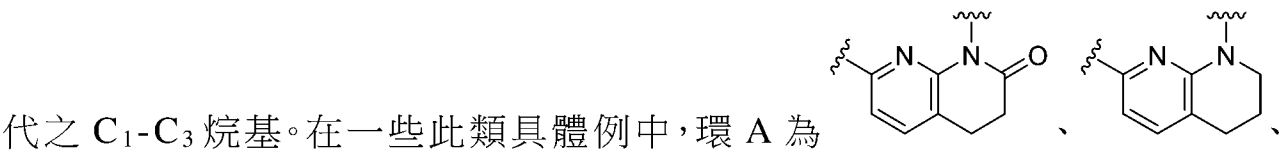
環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在其他此類具體例中，



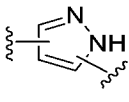
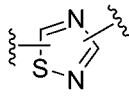
，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆烷基。在

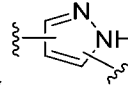
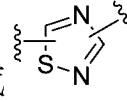


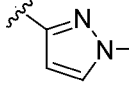
，其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取

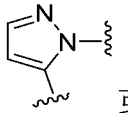
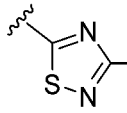


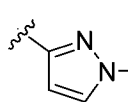
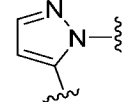
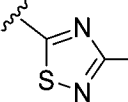
【0127】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆烷基。在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃烷基。在

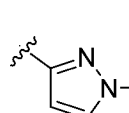
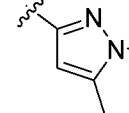
其他此類具體例中，環 A 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代

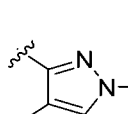
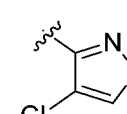
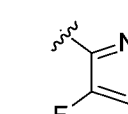
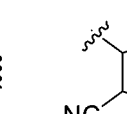
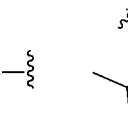
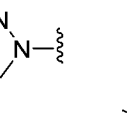
之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經

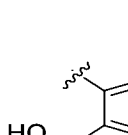
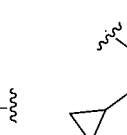
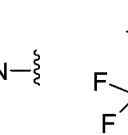
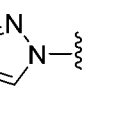
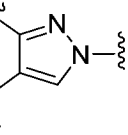
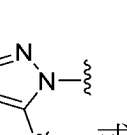
鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在其他此類具體例中，環 A 為 、

 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此

類具體例中，環 A 為 、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取

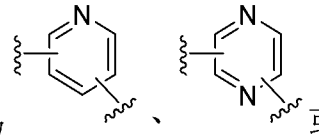
代之 C₁-C₃ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為 、、

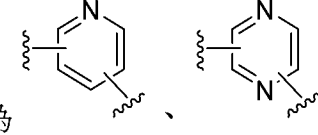
、、、、、、

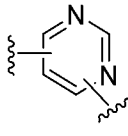
、、、、 或 。

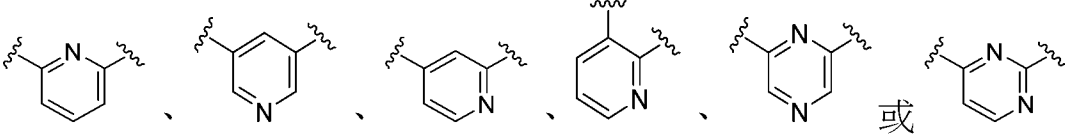
【0128】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 6 員雜芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。

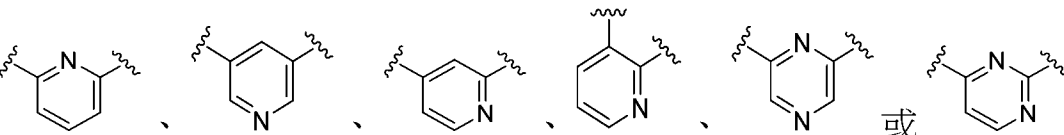
在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 6 員雜芳基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在

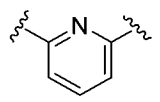
其他此類具體例中，環 A 為 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或

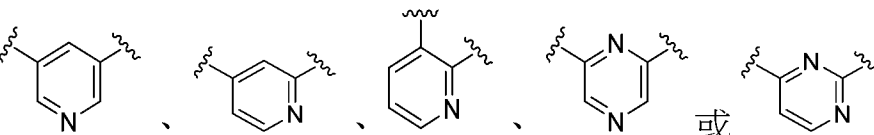
OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為 ，

或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在其他此類具體例中，

環 A 為 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為

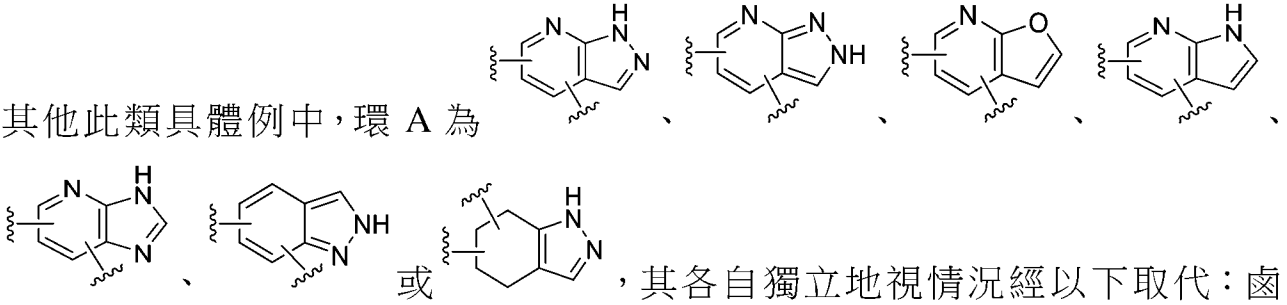
，其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵

基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為 、

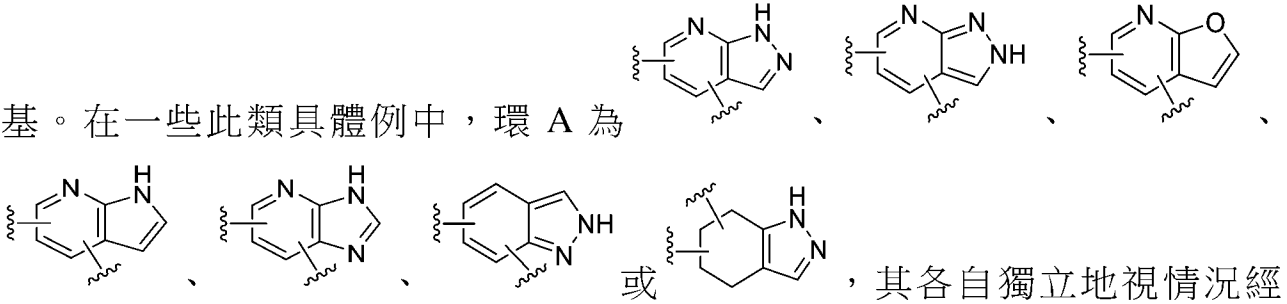
。

【0129】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 9 員雜芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。

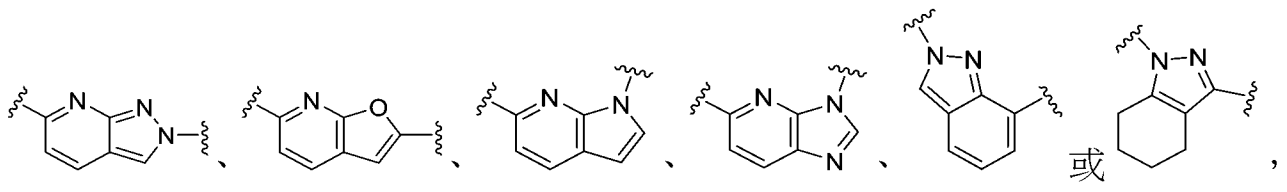
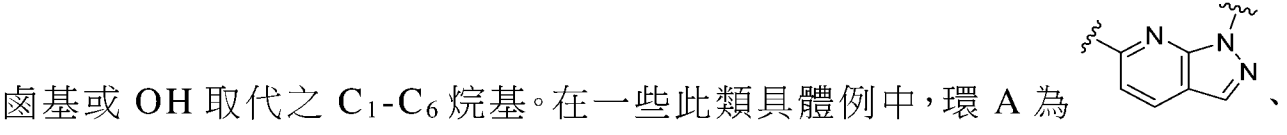
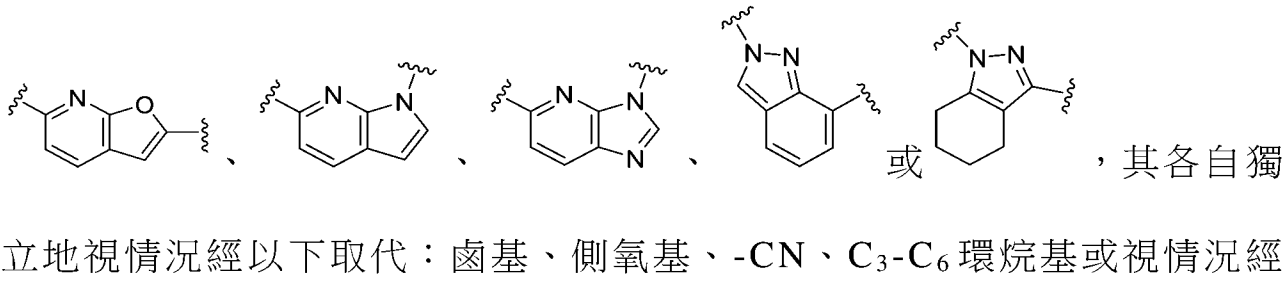
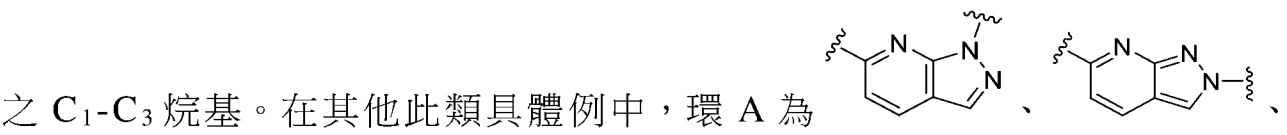
在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 9 員雜芳基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在



其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷

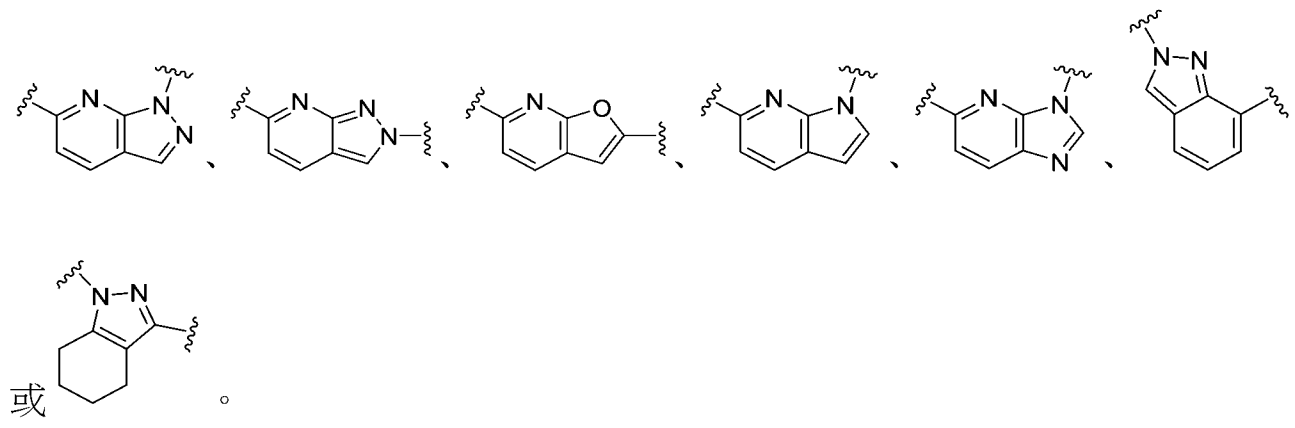


其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代

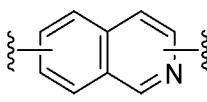


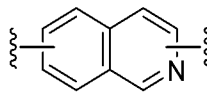
其各自獨立地視情況經以下取代：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視

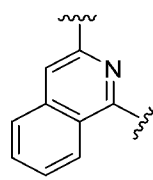
情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為

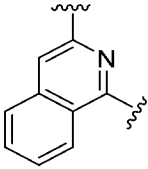


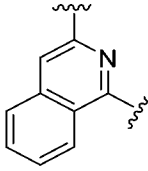
【0130】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 10 員雜芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 10 員雜芳基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在

其他此類具體例中，環 A 為 ，其視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。

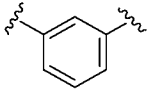
在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 ：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在

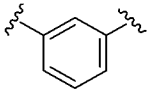
其他此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 ：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一

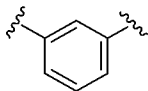
些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 ：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在一些此類

具體例中，環 A 為 。

【0131】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之伸苯基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例中，環 A 為視情況經以下取代之伸苯基：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在其他此類具體

例中，環 A 為 ，其視情況經以下取代：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基。在一些此類具體例

中，環 A 為視情況經以下取代之 ：-Cl、-F、側氧基、-CN、環丙基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₃ 烷基。在一些此類具體例中，

環 A 為 。

【0132】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，L 為鍵。在其他具體例中，L 為-O-。在其他具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在一些此類具體例中，L 為-CH₂-或-CH₂CH₂-。在其他具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點

且**表示與環 B 之連接點。在一些此類具體例中，L 為*-O-CH₂-**、*-O-CH(CH₃)-**或*-O-CH₂CH₂-**。在其他具體例中，L 為*-C₁-C₆ 伸烷基-O-**。在一些此類具體例中，L 為*-CH₂-O-**。在其他具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-**。在一些此類具體例中，L 為*-N(CH₃)-CH₂-**。

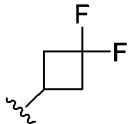
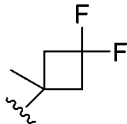
【0133】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C₃-C₁₀ 環烷基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C₃-C₁₀ 環烷基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C₆-C₁₄ 芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C₆-C₁₄ 芳基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 4 至 12 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 4 至 12 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在其他具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆

烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基： $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 烷基、環丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或苯基。

【0134】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C_4 環烷基：鹵基、 $-\text{CN}$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C_4 環烷基： $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 烷基、環丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$

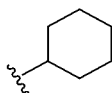
或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 ：鹵基、 $-\text{CN}$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，

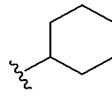
環 B 為視情況經以下取代之 ： $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 烷基、環丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$

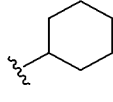
或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為 、 或 。

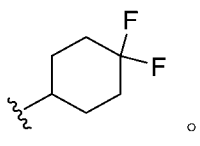
【0135】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C_6 環烷基：鹵基、 $-\text{CN}$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C_6 環烷基： $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、

側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 烷基、環丙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之

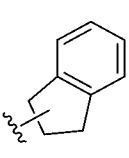
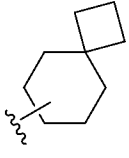
：鹵基、 $-CN$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 $-C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2C_1$ - C_6 烷基或苯基。在一

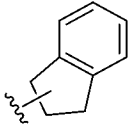
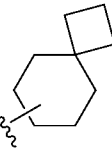
些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 ： $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 烷基、環丙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-$

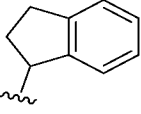
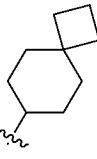
$C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為  或

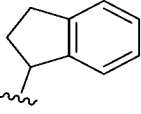
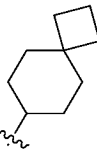


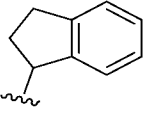
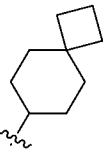
【0136】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C_9 環烷基：鹵基、 $-CN$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 $-C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2C_1$ - C_6 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C_9 環烷基： $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 烷基、環丙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$

或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、 $-CN$ 、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 $-C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2C_1$ - C_6 烷基或

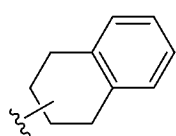
苯基。在一些此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他此類

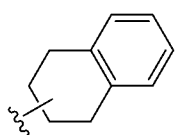
具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具

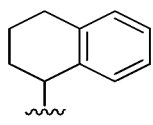
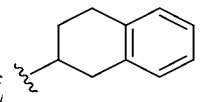
體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一些此類具體例中，環 B

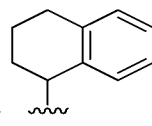
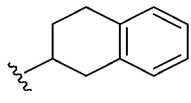
為  或 。

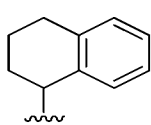
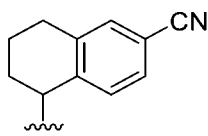
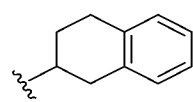
【0137】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C₁₀ 環烷基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 C₁₀ 環烷基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

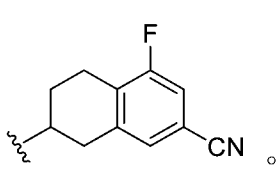
或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之  : 鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具

體例中，環 B 為視情況經以下取代之  : -Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、

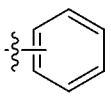
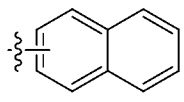
-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為  或  , 其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-

C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為  或  , 其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯

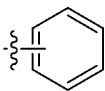
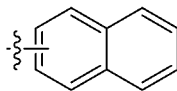
基。在一些此類具體例中，環 B 為  、  、  或

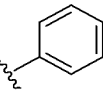
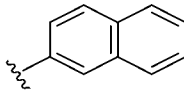


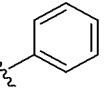
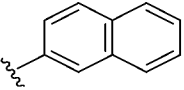
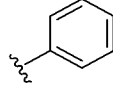
【0138】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受

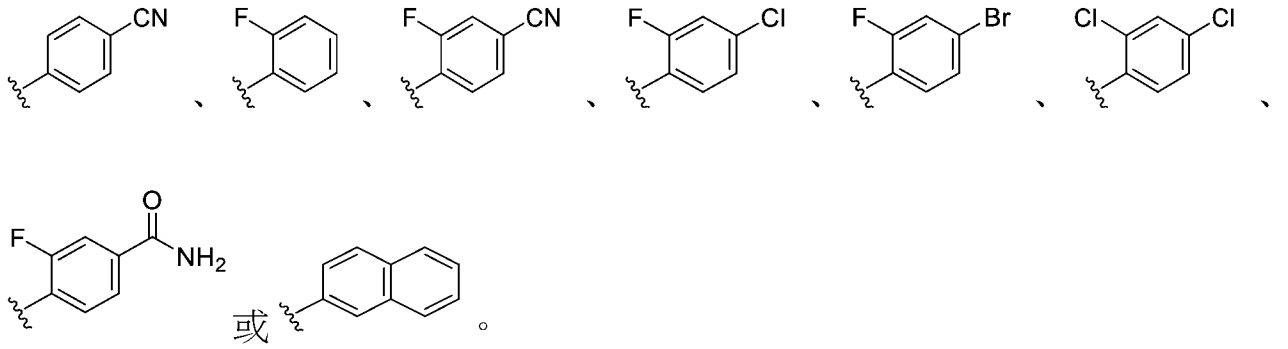
之鹽之一些具體例中，環 B 為  或  , 其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-

C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在

一些此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他此類具體例

中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，

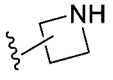
環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為 、

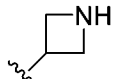


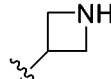
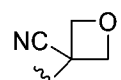
【0139】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 4 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 4 員雜環基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、

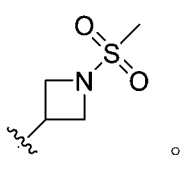
視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。

在一些此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他此類具體例

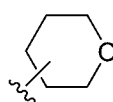
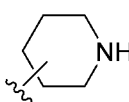
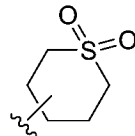
中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B

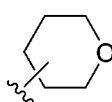
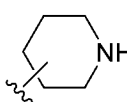
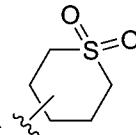
為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為 、 或

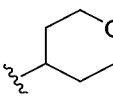
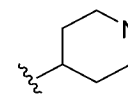
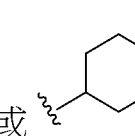


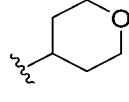
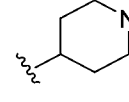
【0140】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 6 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-

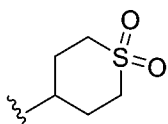
C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 6 員雜環基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

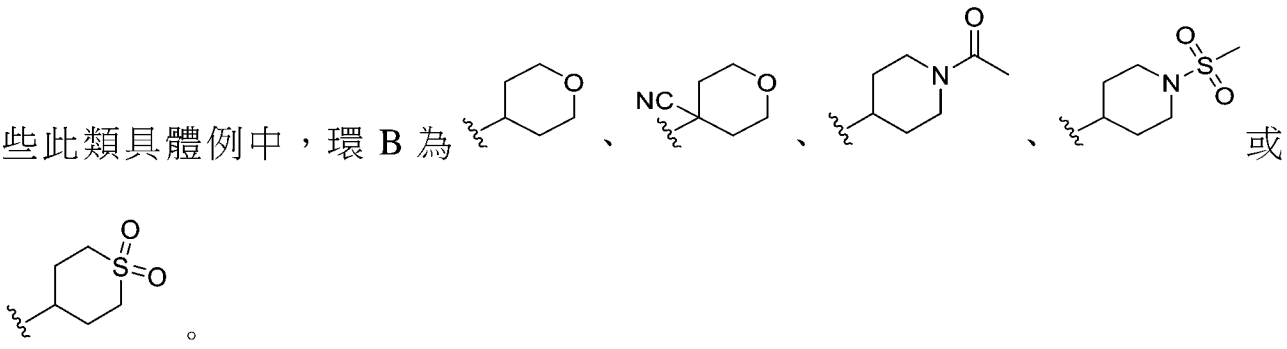
或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為 、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆

烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為 、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或

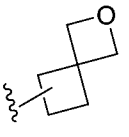
苯基。在其他此類具體例中，環 B 為 、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-

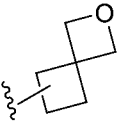
C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為 、 或

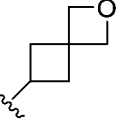
，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經 -Br、-Cl、-F、-CN、側氧基取代之 C₁-C₆ 烷基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一

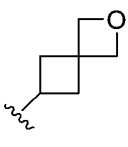


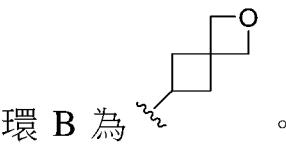
【0141】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 7 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 7 員雜環基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 ：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體

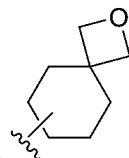
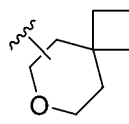
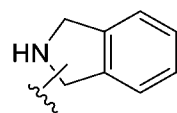
例中，環 B 為視情況經以下取代之 ：鹵基、-CN、側氧基、視情況經 -Br、-Cl、-F、-CN、側氧基取代之 C₁-C₆ 烷基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其

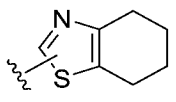
他此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 ：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B

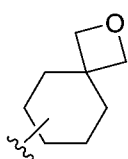
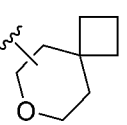
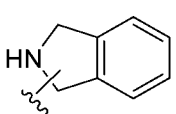
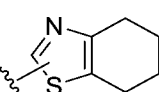
為視情況經以下取代之 ：鹵基、-CN、側氧基、視情況經-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基取代之 C₁-C₆ 烷基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一些此類具體例中，



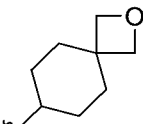
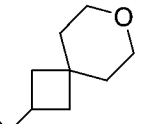
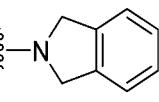
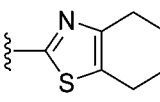
【0142】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 9 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 9 員雜環基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

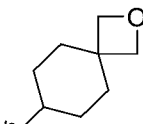
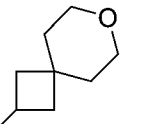
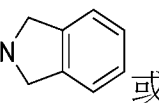
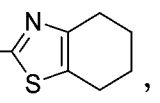
或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為 、、 或

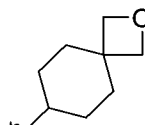
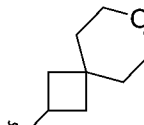
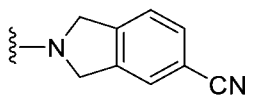
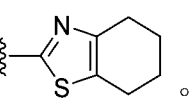
，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為

、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取

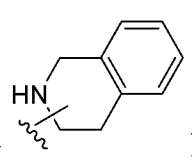
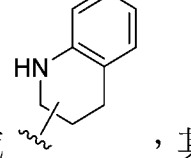
代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他此類具體例中，

環 B 為 、、或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。

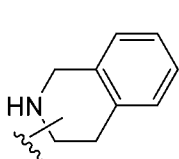
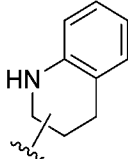
在一些此類具體例中，環 B 為 、、或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或

苯基。在一些此類具體例中，環 B 為 、、或 。

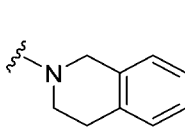
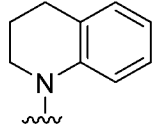
【0143】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 10 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 10 員雜環基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

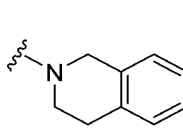
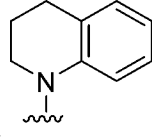
或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為 或 ，其各自獨立

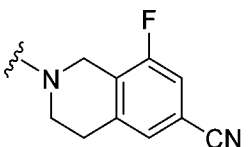
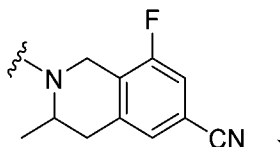
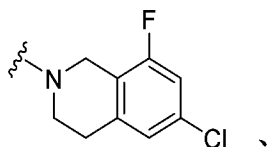
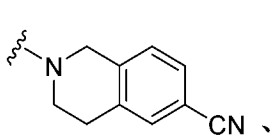
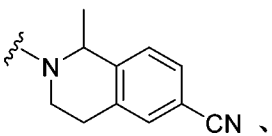
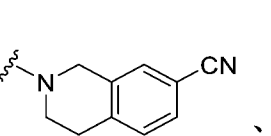
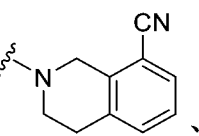
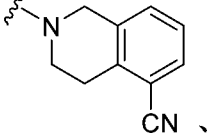
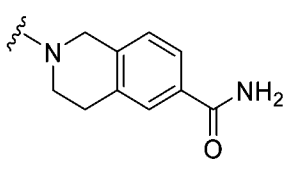
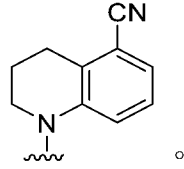
地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基

或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立

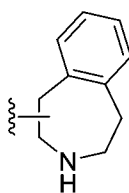
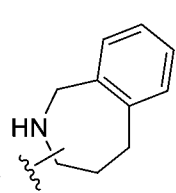
地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其

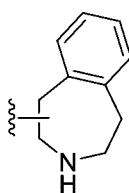
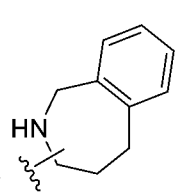
他此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在

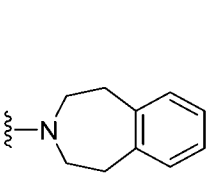
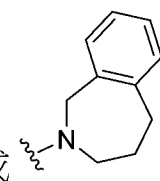
一些此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一些此類具

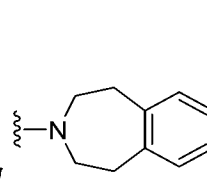
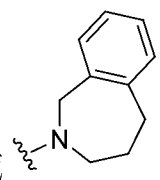
體例中，環 B 為 、、、
、、、、、
 或 。

【0144】 在式(I) (若適用, 包括其子式) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中, 環 B 為視情況經以下取代之 11 員雜環基: 鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中, 環 B 為視情況經以下取代之 11 員雜環基: -Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

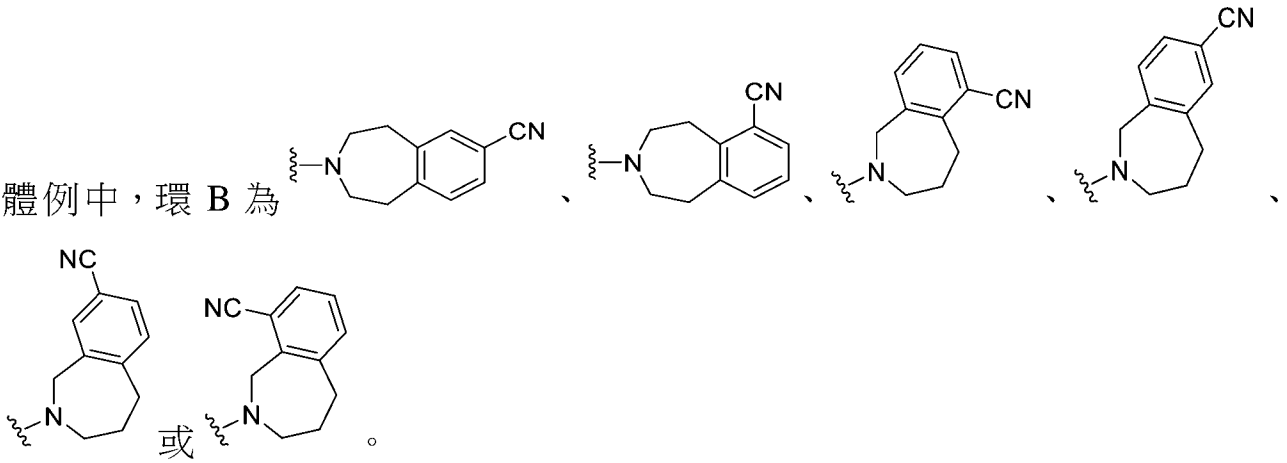
或苯基。在其他此類具體例中, 環 B 為  或 , 其各自獨立地視情況經以下取代: 鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基

或苯基。在一些此類具體例中, 環 B 為  或 , 其各自獨立地視情況經以下取代: -Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其

他此類具體例中, 環 B 為  或 , 其各自獨立地視情況經以下取代: 鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在

一些此類具體例中, 環 B 為  或 , 其各自獨立地視情

況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一些此類具



【0145】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為

，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。

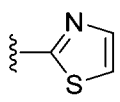
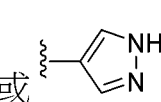
在一些此類具體例中，環 B 為

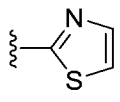
，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他此類具體例

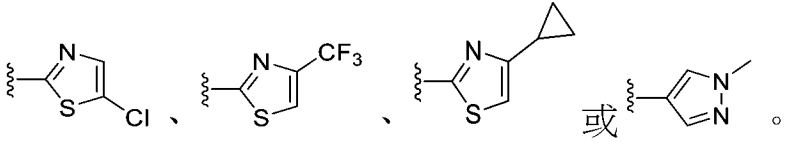
中，環 B 為

，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、

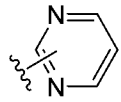
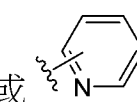
-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，

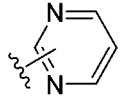
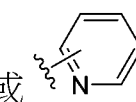
環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、

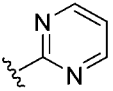
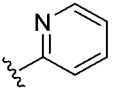
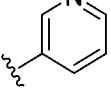
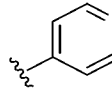
-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為 、

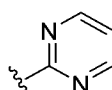
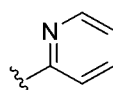
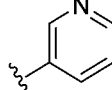
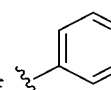


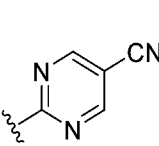
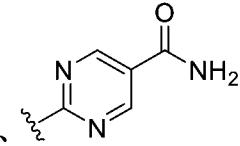
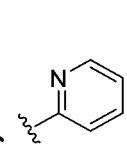
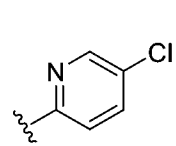
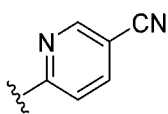
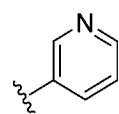
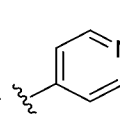
【0146】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 6 員雜芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 6 員雜芳基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或

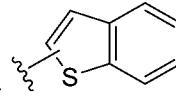
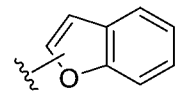
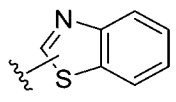
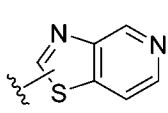
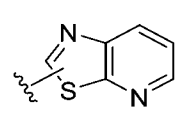
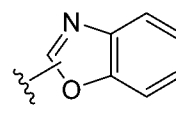
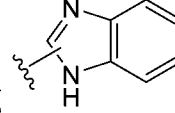
苯基。在一些此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他此類

具體例中，環 B 為 、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。

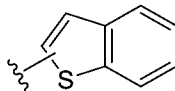
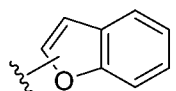
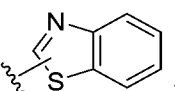
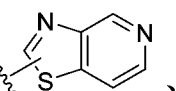
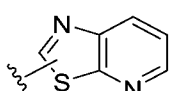
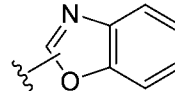
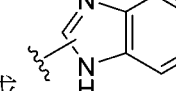
在一些此類具體例中，環 B 為 、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。

在一些此類具體例中，環 B 為 、、、、
、 或 。

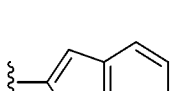
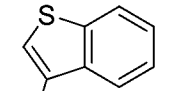
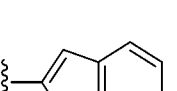
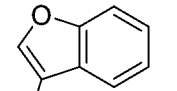
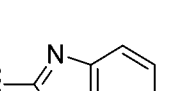
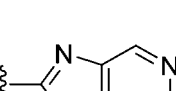
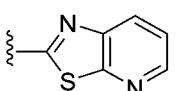
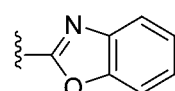
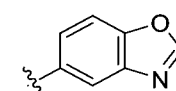
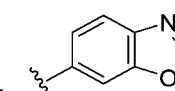
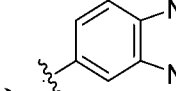
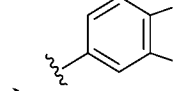
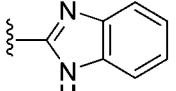
【0147】 在式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 9 員雜芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為視情況經以下取代之 9 員雜芳基：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃

或苯基。在其他此類具體例中，環 B 為 、、、
、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-

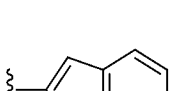
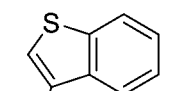
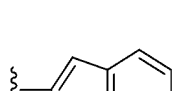
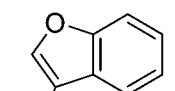
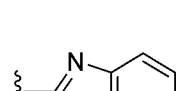
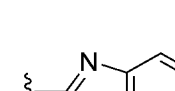
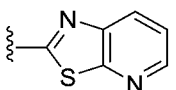
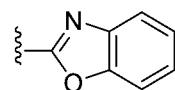
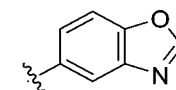
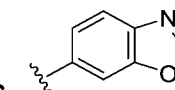
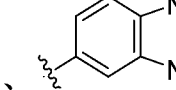
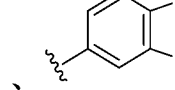
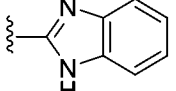
C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在

一些此類具體例中，環 B 為 、、、、
、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-

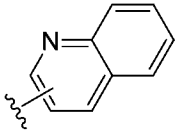
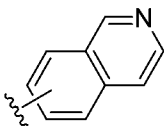
Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在其他此類具體例中，環 B

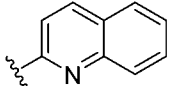
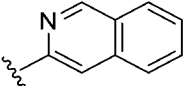
為 、、、、、、
、、、、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情

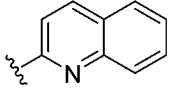
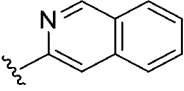
況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為

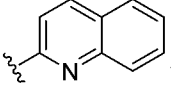
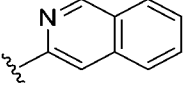
、、、、、、
、、、、、 或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧

基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-

基或苯基。在一些此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。

在其他此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。

在一些此類具體例中，環 B 為  或 ，其各自獨立地視情況經以下取代：-Br、-Cl、-F、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁ 烷基、環丙基、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃ 或苯基。在一些此類

具體例中，環 B 為  或 。

【0149】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜環基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 C₃-C₁₀ 環烷基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*-C₁-C₆ 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-**。

【0150】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜環基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 C₆-C₁₄ 芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*-C₁-C₆ 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-**。

【0151】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜環基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 4 至 12 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*-C₁-C₆ 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-**。

【0152】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜環基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-

C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*-C₁-C₆ 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-**。

【0153】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 C₃-C₁₀ 環烷基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*-C₁-C₆ 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-**。

【0154】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 C₆-C₁₄ 芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。

點。在其他此類具體例中，L 為 $^{*}\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- ** 。在其他此類具體例中，L 為 $^{*}\text{-NR}^6\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- ** 。

【0155】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、側氧基、 -CN 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 4 至 12 員雜環基：鹵基、 -CN 、側氧基、視情況經鹵基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{-C(O)C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 -C(O)NH_2 、 $\text{-S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為 -O- 。在其他此類具體例中，L 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為 $^{*}\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- ** ，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為 $^{*}\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- ** 。在其他此類具體例中，L 為 $^{*}\text{-NR}^6\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- ** 。

【0156】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、側氧基、 -CN 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、 -CN 、側氧基、視情況經鹵基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{-C(O)C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 -C(O)NH_2 、 $\text{-S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為 -O- 。在其他此類具體例中，L 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為 $^{*}\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- ** ，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為 $^{*}\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- ** 。在其他此類具體例中，L 為 $^{*}\text{-NR}^6\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- ** 。

【0157】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基：鹵基、側氧基、 -CN 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或

視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 C_3-C_{10} 環烷基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、-C(O) C_1-C_6 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂ C_1-C_6 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C_1-C_6 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O- C_1-C_6 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*- C_1-C_6 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶- C_1-C_6 伸烷基-**。

【0158】在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 C_6-C_{14} 芳基：鹵基、側氧基、-CN、 C_3-C_6 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 C_6-C_{14} 芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、-C(O) C_1-C_6 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂ C_1-C_6 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C_1-C_6 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O- C_1-C_6 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*- C_1-C_6 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶- C_1-C_6 伸烷基-**。

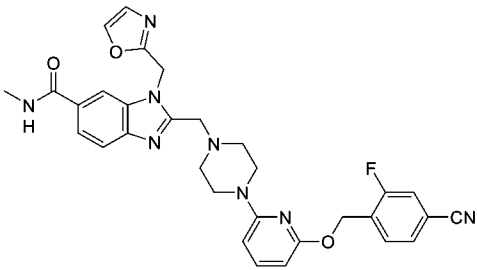
【0159】在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 C_6-C_{14} 芳基：鹵基、側氧基、-CN、 C_3-C_6 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 4 至 12 員雜環基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、-C(O) C_1-C_6 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂ C_1-C_6 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。

在其他此類具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*-C₁-C₆ 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-**。

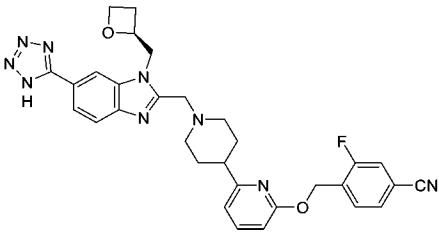
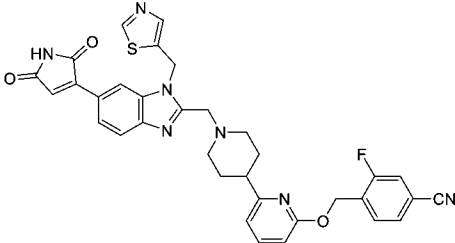
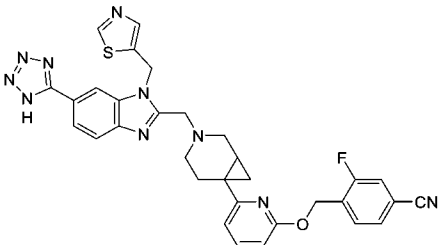
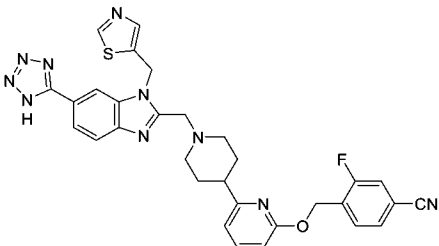
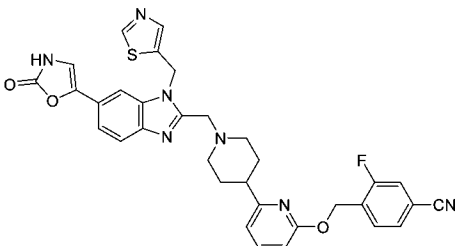
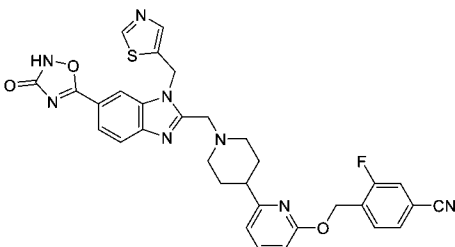
【0160】 在式(I) (若適用，包括其子式)之一些具體例中，環 A 為視情況經以下取代之 C₆-C₁₄ 芳基：鹵基、側氧基、-CN、C₃-C₆ 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C₁-C₆ 烷基；且環 B 為視情況經以下取代之 5 至 12 員雜芳基：鹵基、-CN、側氧基、視情況經鹵基取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基或苯基。在一些此類具體例中，L 為鍵。在其他此類具體例中，L 為-O-。在其他此類具體例中，L 為 C₁-C₆ 伸烷基。在其他此類具體例中，L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其中*表示與環 A 之連接點且**表示與環 B 之連接點。在其他此類具體例中，L 為*-C₁-C₆ 伸烷基-O-**。在其他此類具體例中，L 為*-NR⁶-C₁-C₆ 伸烷基-**。

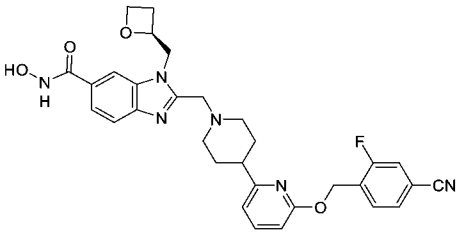
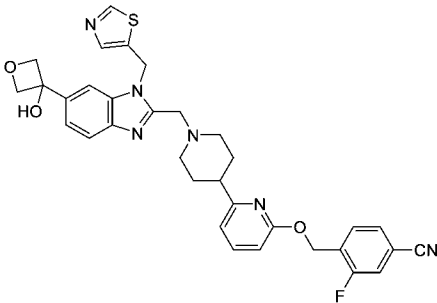
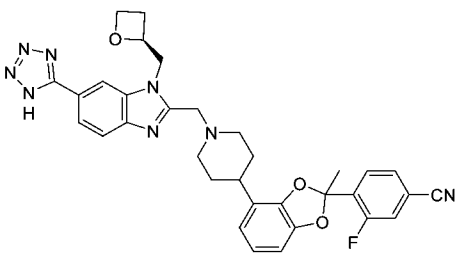
【0161】 在一些具體例中，提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自下表 1 中之第 1-18 號化合物。

表 1

化合物編號	結構	名稱
1		2-(((4-(6-((4- 氰基-2- 氟苯甲基)氧基)吡啶-2-基)哌咻-1-基)甲基)-N-甲基-1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲鹽胺

2		2-((4-(6-((4- 氰基-2- 氟苯甲基) 氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(喹 唑 -2- 基 甲 基)-1H- 苯并[d]咪唑-6-甲酰胺
3		2-((4-(6-((4- 氰基-2- 氟苯甲基) 氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(喹 唑 -2- 基 甲 基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺
4		2-((4-(6-((4- 氰基-2- 氟苯甲基) 氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-N-(二侧氧基-15-硫烷基)-1-(喹 唑 -2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺
5		(S)-3- 氟-4-(((6-(1-((1-(氧杂环丁-2-基甲基)-6-(5-侧氧基-2,5-二氢-1,2,4-喹二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈
6		(S)-5-(2-((4-(6-((4- 氟--2- 氟苯甲基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2- 基 甲 基)-1H- 苯并[d]咪唑-6-基) 異 喹 唑-3(2H)-酮
7		(S)-3-(2-((4-(6-((4- 溴-2- 氟苯甲基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2- 基 甲 基)-1H- 苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-喹二唑-5(2H)-酮

8		(S)-3-氟-4-(((6-(1-((1-(氧杂环丁-2-基甲基)-6-(1H-四唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈
9		4-(((6-(1-((6-(2,5-二侧氧基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(噻唑-5-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈
10		4-(((6-(3-((6-(1H-四唑-5-基)-1-(噻唑-5-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈
11		4-(((6-(1-((6-(1H-四唑-5-基)-1-(噻唑-5-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈
12		3-氟-4-(((6-(1-((6-(2-侧氧基-2,3-二氢噻唑-5-基)-1-(噻唑-5-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈
13		3-氟-4-(((6-(1-((6-(3-侧氧基-2,3-二氢-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(噻唑-5-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈

14		(S)-2-((4-(6-((4- 氟基-2-氟苯甲 基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基) 甲基)-N-羟基-1-(氧杂环丁-2- 基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲 酰胺
15		3-氟-4-(((6-(1-((6-(3-羟基氧杂 环丁-3-基)-1-(噻唑-5-基甲基)- 1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌 啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基) 苯甲腈
16		3-氟-4-(2-甲基-4-(1-(((S)- 氧杂环丁-2-基)甲基)-6-(1H-四 唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基)哌啶-4-基)苯并[d][1,3]二 氧杂环戊烯-2-基)苯甲腈

【0162】 在另一態樣中，提供一種製備式(I) (包括其子式)之化合物或選自由表 1 中列舉之化合物組成之群之化合物以及其醫藥學上可接受之鹽的方法。如藉由一般程序及具體例例示，本文中所描述之化合物可根據一般方案製備。沿用通用程序時，可對溫度、濃度、反應時間及其他參數進行微小修改，此等修改實質上不影響程序的結果。

【0163】 亦提供適用於合成式(I) (包括其子式)之化合物或選自由表 1 中列舉之化合物組成之群之化合物以及其醫藥學上可接受之鹽的化合物中間物。代表性化合物及中間物之合成顯示於以下實施例中。

【0164】 本文中描繪之化合物可以鹽形式存在，即使未描繪鹽，且應理解，本發明涵蓋本文中描繪之化合物之所有鹽及溶劑合物，及化合物

之非鹽及非溶劑合物形式，正如熟悉此項技藝者所瞭解。在一些具體例中，本文所提供之化合物的鹽為醫藥學上可接受之鹽。當化合物中存在一或多個三級胺部分時，亦提供及描述 N-氧化物。

【0165】 當本文所描述之任一種化合物可存在互變異構形式時，儘管可能僅明確描繪一種或一些互變異構形式，但亦預期每一種互變異構形式。具體描繪或當根據本文所描述方法使用時之互變異構形式可為或可不為溶液中之主要形式。

【0166】 本發明亦包括所描述化合物之任何或所有立體化學形式，包括任何鏡像異構或非鏡像異構形式。本文給定之任何式之化合物可具有不對稱中心且因此以不同鏡像異構或非鏡像異構形式存在。通式化合物之所有光學異構體及立體異構體及其任何比率之混合物視為在該式之範疇內。因此，除非另外指示特定立體化學，否則本文給定之任何式意欲表示外消旋物、一或多種鏡像異構形式、一或多種非鏡像異構形式、一或多種滯轉異構形式及其任何比率之混合物。當表 1 之化合物以特定立體化學組態描繪時，本文亦提供化合物之任何替代立體化學組態，以及化合物之立體異構物之任何比率的混合物。舉例而言，在表 1 之化合物之立體異構中心呈「S」立體化學組態的情況下，本文中亦提供該化合物之鏡像異構物，其中該立構中心呈「R」立體化學組態。同樣，當表 1 化合物的立體中心呈「R」組態時，本文亦提供呈「S」立體化學組態之化合物的鏡像異構物。亦提供具有「S」與「R」立體化學組態之化合物之混合物。

【0167】 本發明亦預期本文所描述化合物的同位素標記及/或富同位素形式。本文中之化合物可在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。在一些具體例中，化合物經同位素標記，諸如

經同位素標記之本文所描述式(I)化合物或其變化形式，其中一定分率的一或多個原子經同元素之同位素置換。可併入本發明化合物中之例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氯之同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。某些同位素標記化合物(例如 ^3H 及 ^{14}C)適用於化合物或受質組織分佈研究中。較重同位素(諸如氘(^2H))的併入可提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如延長之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在一些情況下可為較佳的。

【0168】 本發明之經同位素標記之化合物通常可藉由熟悉本技藝者已知之標準方法及技術，或藉由類似於隨附實施例中描述之程序、用適當同位素標記試劑取代對應非標記試劑來製備。

【0169】 本發明亦包括任一種所描述化合物的任何或所有代謝物。代謝物可包括所描述任一種化合物藉由生物轉化產生的任何化學物種，諸如化合物之中間物及代謝產物，諸如投與人類後在活體內產生的化學物種。

醫藥學上可接受之組成物及調配物

【0170】 本發明涵蓋本文中所詳述之任一種化合物的醫藥學上可接受之組成物或簡稱「醫藥組成物」。因此，本發明包括醫藥組成物，其包含式(I) (包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0171】 在一些具體例中，醫藥學上可接受之鹽為酸加成鹽，諸如由無機或有機酸形成之鹽。根據本發明的醫藥組成物可採取適於經口、口頰、非經腸、鼻、體表或直腸投與之形式或適合藉由吸入投與之形式。

【0172】 如本文中所詳述之化合物在一個態樣中可呈純化形式，且包含呈純化形式之化合物的組成物詳述於本文中。提供包含如本文所描

述之化合物或其鹽之組成物，諸如實質上純化合物之組成物。在一些具體例中，含有如本文詳述之化合物或其鹽的組成物呈實質上純形式。在一種變化形式中，「實質上純」意指組成物含有不超過 35% 的雜質，其中該雜質表示除構成組成物之大部分之化合物或其鹽以外的化合物。舉例而言，實質上純化合物之組成物意欲含有不超過 35% 雜質之組成物，其中雜質表示除化合物或其鹽外之化合物。在一種變化形式中，提供實質上純化合物或其鹽之組成物，其中該組成物含有不超過 25% 雜質。在另一變型中，提供實質上純化合物或其鹽之組成物，其中該組成物含有或不超過 20% 雜質。在另一變型中，提供實質上純化合物或其鹽之組成物，其中該組成物含有或不超過 10% 雜質。在另一變型中，提供實質上純化合物或其鹽之組成物，其中該組成物含有或不超過 5% 雜質。在另一變型中，提供實質上純化合物或其鹽之組成物，其中該組成物含有或不超過 3% 雜質。在另一變型中，提供實質上純化合物或其鹽之組成物，其中該組成物含有或不超過 1% 雜質。在另一變型中，提供實質上純化合物或其鹽之組成物，其中該組成物含有或不超過 0.5% 雜質。在又其他變型中，實質上純化合物之組成物意謂該組成物含有不超過 15% 或較佳不超過 10% 或更佳不超過 5% 或甚至更佳不超過 3% 且最佳不超過 1% 雜質，該雜質可為化合物的不同立體化學形式。

【0173】 在一種變型中，本文中之化合物為針對投與個體(諸如人類)而製備的合成化合物。在另一變型中，提供含有呈實質上純形式之化合物的組成物。在另一變型中，本發明涵蓋醫藥組成物，其包含本文詳述之化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在另一變型中，提供投與化合物之方法。純化形式、醫藥組成物及投與該等化合物之方法適用於本文所詳述之任何化合物或其形式。

【0174】 化合物可調配用於任何可用的遞送途徑，包括經口、黏膜(例如鼻、舌下、陰道、口頰或直腸)、非經腸(例如肌肉內、皮下或靜脈內)、體表或經皮遞送形式。可用適合載劑調配化合物以提供遞送形式，包括(但不限於)錠劑、囊片、膠囊(諸如硬明膠膠囊或軟彈性明膠膠囊)、扁囊劑、糖衣錠、口含錠、口香糖、分散液、栓劑、軟膏、泥罨劑(cataplasms/poultices)、糊狀物、散劑、敷料、乳膏、溶液、貼片、氣溶膠(例如鼻噴霧劑或吸入劑)、凝膠、懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酏劑。

【0175】 本文所描述之化合物可用於製備調配物，諸如醫藥調配物，其藉由將化合物作為活性成分與醫藥學上可接受之載劑(諸如上文所提及之彼等物)合併來製備。視系統之治療形式(例如經皮貼片相對於口服錠劑)而定，載劑可以呈各種形式。此外，醫藥調配物可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、再濕潤劑、乳化劑、甜味劑、染料、調節劑及用於調節滲透壓之鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。包含該化合物之調配物亦可含有具有寶貴治療特性之其他物質。醫藥調配物可藉由已知醫藥方法製備。適合的調配物可見於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 第 21 版 (2005)，該文獻以引用的方式併入本文中。

【0176】 如本文所描述的化合物可以普遍接受的口服組成物形式(諸如錠劑、包衣錠劑，及硬殼或軟殼凝膠膠囊、乳液或懸浮液)投與個體(例如人類)。可用於製備此類組成物的載劑實施例為乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等。軟殼凝膠膠囊的可接受載劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等。此外，醫藥調配物可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、再濕潤劑、乳化劑、甜味劑、染料、調節劑及用於調節

滲透壓之鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。

【0177】 描述包含本文所用兩種化合物的組成物。本文所描述之任一種化合物可調配成錠劑，調配成本文所描述之任何劑型。在一些具體例中，組成物包含式(I) (包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，如本文所描述。在一些具體例中，本文提供一種劑型，其包含治療有效量之式(I) (包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽選自表 1 中之第 1-18 號化合物。

使用方法及用途

【0178】 在一些態樣中，本文所描述之化合物及組成物可用於治療本文所描述之疾病及/或病狀，例如由 GLP-1R 介導之疾病及/或病狀。在一些具體例中，治療有需要之個體之疾病或病狀的方法包含向個體投與治療有效量之式(I) (若適用，包括其子式)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體例中，治療有需要之個體之疾病或病狀的方法包含向個體投與治療有效量之選自表 1 中之第 1-14 號化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0179】 根據本申請案，待治療及/或預防之疾病或病狀係選自由以下組成之群：心血管代謝及相關疾病，包括糖尿病(T1 D 及/或 T2DM，包括前期糖尿病)、特發性 T1 D (1 型 b)、成人潛伏性自體免疫糖尿病(LADA)、早發型 T2DM (EOD)、青年期發作型非典型糖尿病(YOAD)、年輕起病成人型糖尿病(MODY)、營養不良相關糖尿病、妊娠期糖尿病、高血糖症、抗胰島素症、抗肝胰島素症、葡萄糖耐量異常、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、腎臟疾病(例如急性腎臟病症、腎小管功能異常、近端腎小管之促炎性變化)、糖尿病性視網膜病變、脂肪細胞功能異常、內臟脂肪沈積、睡眠呼吸中止症、肥胖症(包括下丘腦肥胖症及單基因性肥

胖症)及相關共生病症(例如骨關節炎及尿失禁)、飲食障礙(包括暴食症候群、神經性貪食症及綜合症狀性肥胖症(諸如普-威二氏症候群(Prader-Willi syndrome)及巴-比二氏症候群(Bardet-Biedl syndrome))、使用其他藥劑所致的體重增加(例如由於使用類固醇及抗精神病藥)、過度的糖渴求、血脂異常(包括高脂質血症、高三酸甘油酯血症、總膽固醇增加、高 LDL 膽固醇及低 HDL 膽固醇)、高胰島素血症、肝病(諸如 NAFLD、脂肪變性、NASH、纖維化、肝硬化及肝細胞癌)、心血管疾病、動脈粥樣硬化(包括冠狀動脈疾病)、周邊血管疾病、高血壓、內皮細胞功能不良、血管順應性減弱、充血性心臟衰竭、心肌梗塞(例如壞死及細胞凋亡)、中風、出血性中風、缺血性中風、創傷性腦損傷、肺高血壓、血管成形術後再狹窄、間歇性跛行、餐後脂血症、代謝性酸中毒、丙酮血、關節炎、骨質疏鬆、巴金森氏症(Parkinson's Disease)、左心室肥大、周邊動脈疾病、黃斑變性、白內障、腎絲球硬化症、慢性腎衰竭、代謝症候群、症候群 X、經前症候群、心絞痛、栓塞、動脈粥樣硬化、暫時性缺血發作、血管再狹窄、葡萄糖代謝受損、空腹血漿葡萄糖受損之病狀、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、高 apo B 脂蛋白血症、阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、精神分裂症、認知障礙、發炎性腸病、短腸侯症群、克羅恩氏病(Crohn's disease)、大腸炎、大腸急躁症、多囊性卵巢症候群及成癮(例如酒精性及/或藥物濫用)、多囊性卵巢症候群之預防或治療及成癮(例如酒精性及/或藥物濫用)之治療。

【0180】 在一些具體例中，本文提供一種治療有需要之個體(例如人類患者)之心血管代謝疾病的方法，包含向該個體投與治療有效量之本文所描述化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0181】 在一些具體例中，本文提供一種治療有需要之個體(例如人類患者)之糖尿病的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所描述化合物或其醫藥學上可接受之鹽。例示性糖尿病包括但不限於 T1 D、T2DM、前期糖尿病、特發性 T1 D、LADA、EOD、YOAD、MODY、營養不良相關糖尿病及妊娠期糖尿病。

【0182】 在一些具體例中，本文提供一種治療有需要之個體(例如人類患者)之肝臟疾病的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所描述化合物或其醫藥學上可接受之鹽。例示性肝臟疾病包括但不限於肝炎、纖維化及脂肪性肝炎。在一些具體例中，肝臟病症係選自由以下組成之清單：原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、藥物誘導的膽汁淤積、妊娠肝內膽汁淤積、非經腸營養相關膽汁淤積(PNAC)、細菌過度生長或敗血症相關膽汁淤積、自體免疫性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、移植物抗宿主疾病、移植體肝臟再生、先天性肝纖維化、輸膽管結石、肉芽腫性肝病、肝內或肝外惡性疾病、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、類肉瘤病、威爾遜氏病(Wilson's disease)、高雪氏病(Gaucher's disease)、血色素沉著症或 α_1 抗胰蛋白酶缺乏。在一些具體例中，肝臟病症係選自由以下組成之清單：肝炎、肝纖維化、酒精誘導之纖維化、脂肪變性、酒精性脂肪變性、原發性硬化性膽管炎(PSC)、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在一些具體例中，肝臟疾病係選自由以下組成之群：肝纖維化、酒精誘導之纖維化、脂肪變性、酒精性脂肪變性、NAFLD 及 NASH。在一個具體例中，肝臟疾病為 NASH。在另一具體例中，肝臟疾病為肝炎。在另一具體例中，肝臟疾病為肝纖維化。在另一具體例中，肝臟疾病

為酒精誘導之纖維化。在另一具體例中，肝臟疾病為脂肪變性。在另一具體例中，肝臟疾病為酒精性脂肪變性。在另一具體例中，肝臟疾病為 NAFLD。在一個具體例中，本文提供之治療方法阻礙或減緩 NAFLD 惡化成 NASH。在一個具體例中，本文提供之治療方法阻礙或減緩 NASH 惡化。NASH 可惡化成諸如肝硬化、肝癌等中之一或多者。在一些具體例中，肝臟病症為 NASH。在一些具體例中，患者已經歷肝臟生檢。在一些具體例中，方法進一步包含獲得肝臟生檢之結果。

【0183】 根據本申請案，本文所描述的化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由任何適合途徑、以經適於此類途徑的醫藥組成物形式且以有效用於預定療法的劑量投與。在一些具體例中，其為式(I)之任何具體例之化合物或選自表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文所描述之化合物及/或組成物可經口、直腸、陰道、非經腸或體表投與。

【0184】 在一些具體例中，化合物及/或組成物可經口投與。經口投藥可包括吞咽，使得化合物進入胃腸道，或可使用口頰或舌下投藥，藉此使得化合物自口腔直接進入血流中。

【0185】 在一些具體例中，化合物及/或組成物可直接投與血流中、肌肉中或內器官中。適用於非經腸投藥之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下。適於非經腸投與之裝置包括針頭(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

【0186】 在一些具體例中，化合物及/或組成物可體表投與皮膚或黏膜，亦即，經皮或透皮。在一些具體例中，化合物及/或組成物可鼻內或藉由吸入投與。在一些具體例中，化合物及/或組成物可經直腸或陰道投與。在一些具體例中，化合物及/或組成物可直接投與眼睛或耳朵。

【0187】 本文所描述之化合物及/或組成物的劑量方案係基於多種

因素，包括患者之類型、年齡、體重、性別及醫學病狀；病狀的嚴重程度；施藥途徑；及特定化合物之活性。因此，劑量方案可廣泛地改變。在一些具體例中，本申請案之化合物用於治療本文所論述之指定病狀的每日總劑量典型地為約 0.001 至約 100 mg/kg (亦即，mg 化合物/kg 體重)。在一個具體例中，本申請案之化合物之每日總劑量為約 0.01 至約 30 mg/kg，且在另一具體例中，約 0.03 至約 10 mg/kg，且在又另一具體例中，約 0.1 至約 3。本申請案之化合物在一天中重複投與複數次(典型地不超過 4 次)並非不常見。必要時，典型地可使用每天多次劑量來增加每日總劑量。

【0188】 經口投與時，本文所描述之化合物及/或組成物可以含有 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 毫克活性成分的錠劑形式提供給患者，劑量依據症狀調整。藥劑典型地含有約 0.01 mg 至約 500 mg 活性成分，或在另一具體例中，含有約 1 mg 至約 100 mg 活性成分。在靜脈內投藥之情況下，在恆定速率輸注期間，劑量可在每分鐘約 0.01 至約 10 mg/kg 範圍內。

【0189】 本文所描述之化合物及/或組成物可單獨使用或與其他治療劑組合使用。兩種或更多種藥劑「組合」投與意謂在時間上足夠接近地投與所有藥劑，使得各自可在相同時間範圍內產生生物作用。一種藥劑的存在可改變其他藥劑的生物效應。兩種或更多種藥劑可同時、並行或依序投與。另外，同時投藥可如下進行：在投藥之前，將藥劑混合，或在同一時間點、但在相同或不同投藥部位作為各別劑型投與化合物。

【0190】 本申請案提供如本文所定義之用途、方法或組成物中的任一者，其中式(I)之任何具體例的化合物或選自如本文所描述之表 1 化合

物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他治療劑組合使用。此包括醫藥組成物，其包含式(I)之任何具體例之化合物或選自如本文所描述之任一具體例中所定義之表 1 化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及一或多種其他治療劑的混合物。

【0191】 在一些具體例中，一或多種其他治療劑為抗糖尿病藥劑，包括但不限於雙胍(例如二甲雙胍)、磺醯脲(例如甲苯磺丁尿、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲磺吡啶脲(tolazamide)、醋磺環己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopamide)、格列美脲(glimepiride)或格列吡啉(glipizide))、噻唑啉二酮(例如吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)或洛貝格列酮(lobeglitazone))、格列紫(glitazar) (例如沙格列紫(saroglitazar)、阿格列紫(aleglitazar)、莫格列紫(muraglitazar)或替格列紫(tesaglitazar))、美格替耐(meglitinide) (例如那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide))、二肽基肽酶 4 (DPP-4)抑制劑(例如西格列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、度格列汀(dutogliptin)或奧格列汀(omarigliptin))、格列酮(glitazone) (例如吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、巴拉列酮(balaglitazone)、利格列酮(rivoglitazone)或(洛貝格列酮))、鈉-葡萄糖連接之運輸蛋白 2 (SGLT2)抑制劑(例如恩格列淨(empagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、伊格列淨(ipragliflozin)、伊格列淨(Ipragliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)、依

碳酸舍格列淨(sergliflozin etabonate)、依碳酸瑞格列淨(remogliflozin etabonate)或埃格列淨(ertugliflozin)、SGLTL1 抑制劑、GPR40 促效劑(FFAR1/FFA1 促效劑，例如法斯利方(fasiglifam))、葡萄糖依賴性促胰島素釋放肽(GIP)及其類似物、 α 葡糖苷酶抑制劑(例如伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)或米格列醇(miglitol))或胰島素或胰島素類似物，包括特定提及藥劑之醫藥學上可接受之鹽以及該藥劑及鹽之醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0192】 在一些具體例中，一或多種其他治療劑為減肥劑，包括但不限於肽 YY 或其類似物、神經肽 Y 受體 2 型(NPYR2)促效劑、NPYR1 或 NPYR5 拮抗劑、大麻受體 1 型(CB1 R)拮抗劑、脂肪酶抑制劑(例如奧利司他 (orlistat))、人類前胰肽(human proislet peptide ; HIP)、黑皮質素受體 4 促效劑(例如司美諾肽(setmelanotide))、黑色素濃集激素受體 1 拮抗劑、法尼醇 X 受體(FXR)促效劑(例如奧貝膽酸(obeticholic acid))、唑尼沙胺、苯丁胺(單獨或與托吡酯(topiramate)組合)、去甲腎上腺素/多巴胺再吸收抑制劑(例如丁胺苯丙酮(bupropion))、類鴉片受體拮抗劑(例如那曲酮(naltrexone))、去甲腎上腺素/多巴胺再吸收抑制劑與類鴉片受體拮抗劑之組合(例如安非他酮與那曲酮之組合)、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(例如美特普汀(metroleptin))、血清素激導性藥劑(例如氯卡色林(lorcaserin))、甲硫胺酸胺基肽酶 2 (MetAP2)抑制劑(例如貝洛尼布(beloranib)或 ZGN-1061)、苯二甲嗎啉(phendimetrazine)、安非拉酮(diethylpropion)、苄非他明(benzphetamine)、SGLT2 抑制劑(例如恩格列淨、卡格列淨、達格列淨、伊格列淨、伊格列淨、托格列淨、舍格列淨依碳酸鹽、瑞格列淨依碳酸鹽

或埃格列淨)、SGLT1 抑制劑、雙重 SGLT2/SGLT1 抑制劑、纖維母細胞生長因子受體(FGFR)調節劑、AMP 活化蛋白激酶(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 促效劑組合，利拉魯肽(liraglutide)、艾塞那肽(exenatide)、度拉糖肽(dulaglutide)、阿比魯肽(albiglutide)、利司那肽(lixisenatide)或索馬魯肽(semaglutide))，包括特別提及之藥劑之醫藥學上可接受之鹽及該等藥劑及鹽之醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0193】 在一些具體例中，一或多種其他治療劑為治療 NASH 之藥劑，包括但不限於 PF-05221304、FXR 促效劑(例如奧貝膽酸)、PPAR α/δ 促效劑(例如艾拉菲諾(elafibranor))、合成脂肪酸-膽汁酸結合物(例如阿雷美羅(aramchol))、凋亡蛋白酶抑制劑(例如恩利卡生(emricasan))、抗離胺醯氧化酶同源物 2 (LOXL2)單株抗體(例如辛妥珠單抗(simtuzumab))、半乳糖凝集素 3 抑制劑(例如 GR-MD-02)、MAPK5 抑制劑(例如 GS-4997)、趨化介素受體 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(例如泰魯斯特(tipelukast))、菸酸類似物(例如 ARI 3037MO)、ASBT 抑制劑(例如沃力昔貝(volixibat))、乙醯輔酶 A 羧化酶(ACC)抑制劑(例如 NDI 010976)、己酮糖激酶(KHK)抑制劑、二乙醯基甘油基醯基轉移酶 2 (DGAT2)抑制劑、CB1 受體拮抗劑、抗 CB1 R 抗體，或細胞凋亡訊號調節激酶 1 (ASK1)抑制劑，包括特別提及之藥劑之醫藥學上可接受之鹽及該等藥劑及鹽之醫藥學上可接受之溶劑合物。

製品與套組

【0194】 本發明另外提供製品，其包含根據本申請案之化合物或其

醫藥學上可接受之鹽、本文所描述之組成物，或存在於適合封裝中的一或多個本文所描述單位劑型。在某些具體例中，該製品係用於本文所描述之任何方法。適合封裝(例如容器)為本技藝中已知的，且包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶子、罐、可撓性封裝及其類似物。製品可進一步滅菌及/或密封。

【0195】 套組可為單位劑型、散裝封裝(例如多劑量封裝)或次單位劑量。舉例而言，可提供的套組含有足夠劑量之根據本申請案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、本文所描述之組成物及/或一或多種適用於本文詳述之疾病之其他治療劑，以向個體提供延長時段的有效治療，諸如一週、2 週、3 週、4 週、6 週、8 週、3 個月、4 個月、5 個月、7 個月、8 個月、9 個月或更長時間中之任一者。套組亦可包括本文所描述之化合物/組成物之多個單位劑型及使用說明書，且足量封裝以供藥房(例如醫院藥房及混配藥房)儲存及使用。

【0196】 關於本發明之方法中之各組分的使用，套組可視情況包括一組說明書，通常為書面說明書，但含有說明書的電子儲存媒體(例如磁片或光碟)亦可接受。套組所包括的說明書通常包括關於各組分及其投與個體的資訊。

合成方法

【0197】 在一些態樣中，本發明提供一種製備本發明化合物之方法。

【0198】 在一些態樣中，本發明提供一種化合物之方法，其包含一或多個如本文所描述之步驟。

【0199】 在一些態樣中，本發明提供一種可藉由或藉由或直接藉由如本文所描述之化合物製備方法獲得的化合物。

【0200】 在一些態樣中，本發明提供如本文所描述之中間物，其適用於製備如本文所描述化合物之方法中。

【0201】 本發明之化合物可藉由本技藝中已知之任何適當技術製備。用於製備此等化合物之特定製程在隨附實施例中進一步描述。

【0202】 在本文所描述之合成方法描述中及在任何用於製備起始材料之參考合成方法中，應理解，所有提出的反應條件，包括溶劑之選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及加工程序，可由熟悉本技藝者選擇。

【0203】 熟悉本技藝者應瞭解，分子之各個部分上所存在之官能基須與所利用之試劑及反應條件相容。

【0204】 應瞭解，在本發明化合物利用本文中所定義之製程合成期間，或在某些起始材料之合成期間，可能需要保護某些取代基以防止其發生不期望的反應。熟悉化學技藝者將瞭解何時需要此類保護且如何可將此類保護基置於適當位置並隨後移除。關於保護基之實施例，參見關於該主題之許多常用教材中之一者，例如 Theodora Green 之『Protective Groups in Organic Synthesis』（出版商：John Wiley & Sons）。保護基可藉由文獻中所描述或熟練的化學工作者已知之適於移除所討論之保護基的任何方法來移除，選擇此類方法以便最小干擾分子中其他地方的基團之情況下有效移除保護基。因此，若反應物包括例如諸如胺基、羧基或羥基之基團，則本文所提及之一些反應中可能需要保護該基團。

【0205】 舉例而言，適用於胺基或烷胺基之保護基為例如醯基，例如烷醯基，諸如乙醯基；烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或三級丁氧基羰基；芳基甲氧基羰基，例如苯甲氧基羰基；或芳醯基，例如苯甲醯基。上述保護基的去保護條件必然隨著保護基的選擇而變化。因此，

舉例而言，醯基(諸如烷醯基或烷氧基羰基或芳醯基)可例如藉由用適合鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)水解來移除。或者，醯基(諸如三級丁氧基羰基)可例如藉由用適合之酸(如鹽酸、硫酸、磷酸或三氟乙酸)處理來移除，且芳基甲氧羰基(諸如苯甲氧羰基)可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化或藉由用例如參(三氟乙酸)硼之路易斯酸(Lewis acid)處理來移除。適於一級胺基之替代保護基為例如鄰苯二甲醯基，其可藉由用烷基胺(例如二甲胺基丙胺)或肼處理來移除。

【0206】 適於羥基之保護基為例如醯基，例如烷醯基，諸如乙醯基；芳醯基，例如苯甲醯基；或芳基甲基，例如苯甲基。上述保護基的去保護條件將必然隨著保護基的選擇而變化。因此，舉例而言，醯基(諸如烷醯基或芳醯基)可例如藉由用適合鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氨)水解來移除。或者，芳基甲基(諸如苯甲基)可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化來移除。

【0207】 適於羧基之保護基為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如藉由用諸如氫氧化鈉之鹼水解來移除；或例如三級丁基，其可例如藉由用酸(例如有機酸，諸如三氟乙酸)處理來移除；或例如苯甲基，其可例如藉由在諸如鈀/碳之催化劑上氫化來移除。

【0208】 一旦式(I)化合物已藉由本文所定義之任一製程合成後，則該等製程可進一步包含以下額外步驟：(i)移除存在之任何保護基；(ii)將式(I)化合物轉化成式(I)之另一化合物；(iii)形成醫藥學上可接受之鹽、水合物或其溶劑合物；及/或(iv)形成其前藥。

【0209】 所得式(I)化合物可使用本技藝中熟知之技術來分離及純化。

【0210】 在一些具體例中，化合物之反應在適合的溶劑存在下進

行，該溶劑較佳在各別反應條件下呈惰性。適合溶劑之實施例包含但不限於烴，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或三級丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚(CPME)、甲基三級丁基醚(MTBE)或二噁烷；乙二醇醚，諸如乙二醇單甲醚或單乙醚或乙二醇二甲基醚(二甘二甲醚)；酮，諸如丙酮、甲基異丁酮(MIBK)或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基吡咯啉酮(NMP)；腈，諸如乙腈；亞砜，諸如二甲砜(DMSO)；硝基化合物，例如硝基甲烷或硝基苯；酯，諸如乙酸乙酯或乙酸甲酯，或該等溶劑之混合物或與水之混合物。

【0211】 視反應步驟及使用條件而定，反應溫度宜在約-100°C與300°C之間。

【0212】 反應時間通常在分分鐘與數天之間的範圍內，此視相應化合物的反應性及相應反應條件而定。適合的反應時間容易藉由本技藝中已知之方法確定，例如監測反應。基於上文給定的反應溫度，適合的反應時間通常在 10 分鐘與 48 小時之間的範圍內。

【0213】 此外，藉由利用本文所描述之程序，結合本技藝中一般技術，可容易製備本發明之額外化合物。熟悉本技藝者將容易理解，以下製備程序之條件及製程的已知變化可用於製備此等化合物。

【0214】 如熟悉有機合成技藝者將瞭解，本發明之化合物可容易藉由各種合成途徑獲得，其中一些在隨附實施例中例示。熟悉本技藝者將容易認知使用哪種試劑及反應條件，以及在必要或有用的任何特定情形中如何應用及調整，以得到本發明化合物。另外，本發明的一些化合物可藉

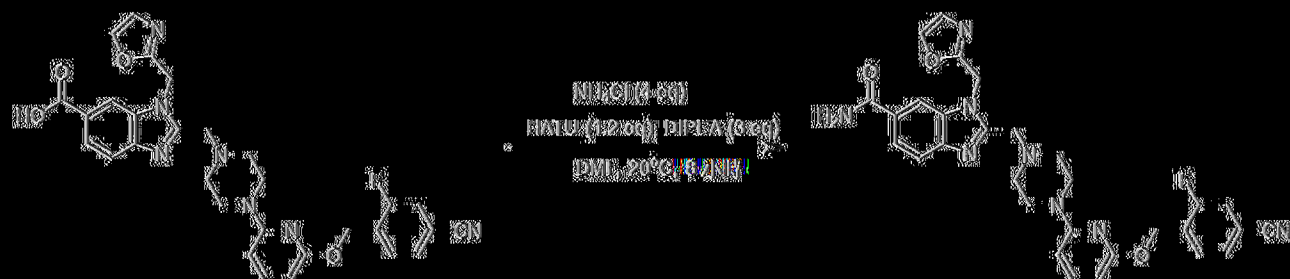
由使本發明之其他化合物在適合條件下反應而容易地合成，例如藉由應用標準合成方法(如還原、氧化、加成或取代反應)使存在於本發明化合物或其適合前驅體分子中的一種特定官能基轉化成另一種官能基來合成；此等方法為熟悉本技藝者所熟知。同樣，當必要或有用時，熟悉本技藝者將應用合成保護(或保護性)基團；適合保護基團以及引入及移除其的方法已為熟悉化學合成技藝者熟知且更詳細地描述於 P.G.M. Wuts, T.W. Greene, 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis', 第4版 (2006) (John Wiley & Sons)。

[0215] 用於製備本申請案化合物之一般途徑描述於本文中之流程 1-10 中。

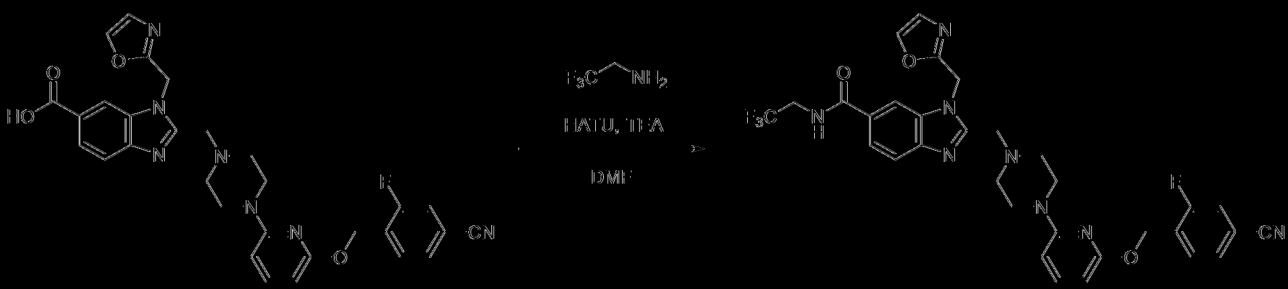
流程 1



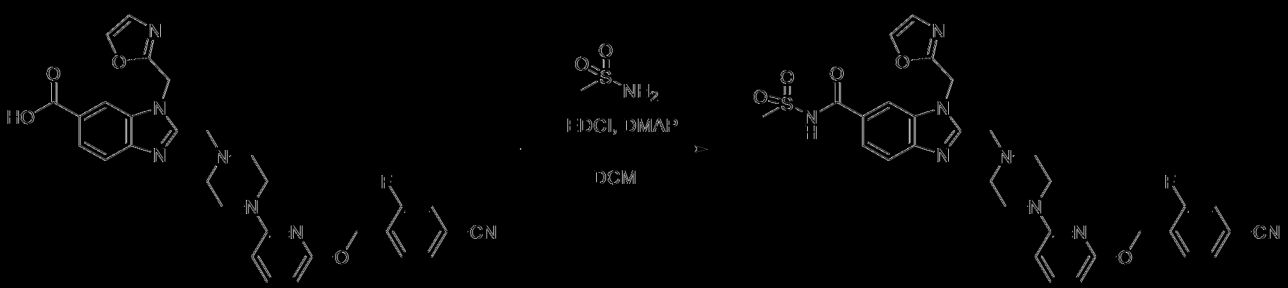
流程 2



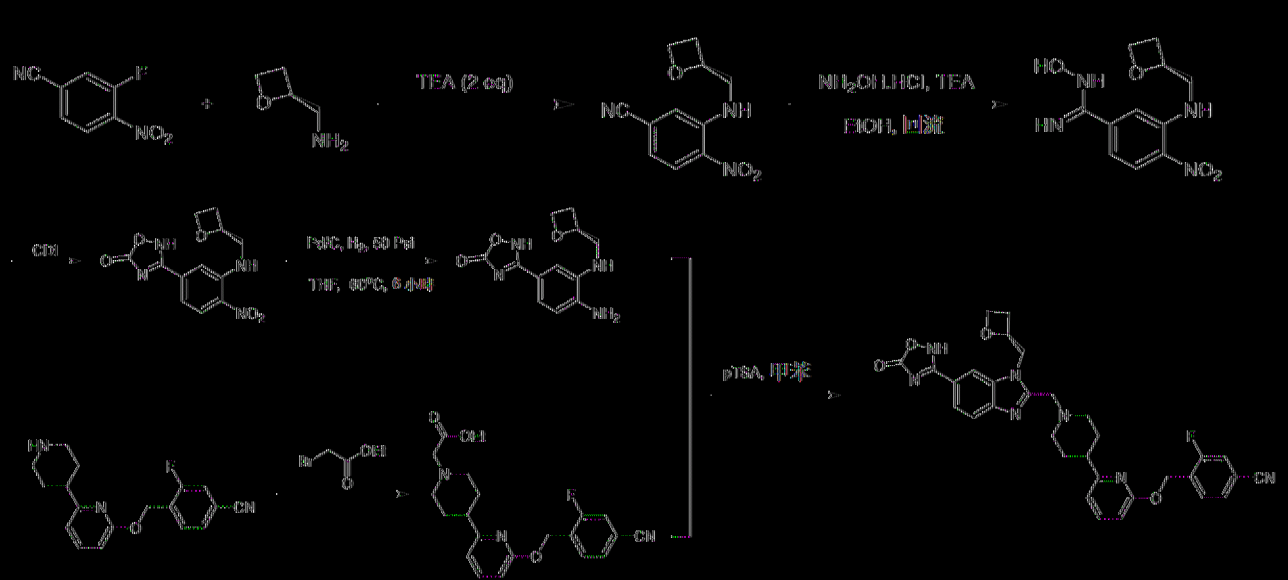
流程 3



流程 4

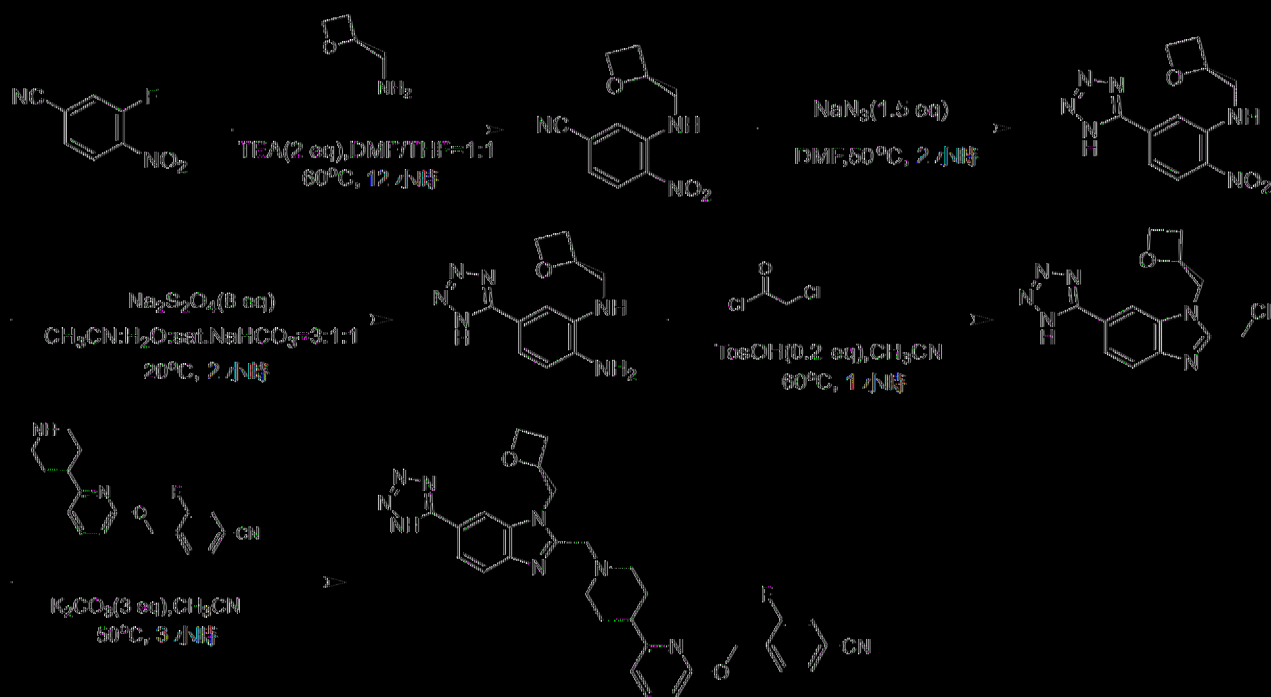


流程 5

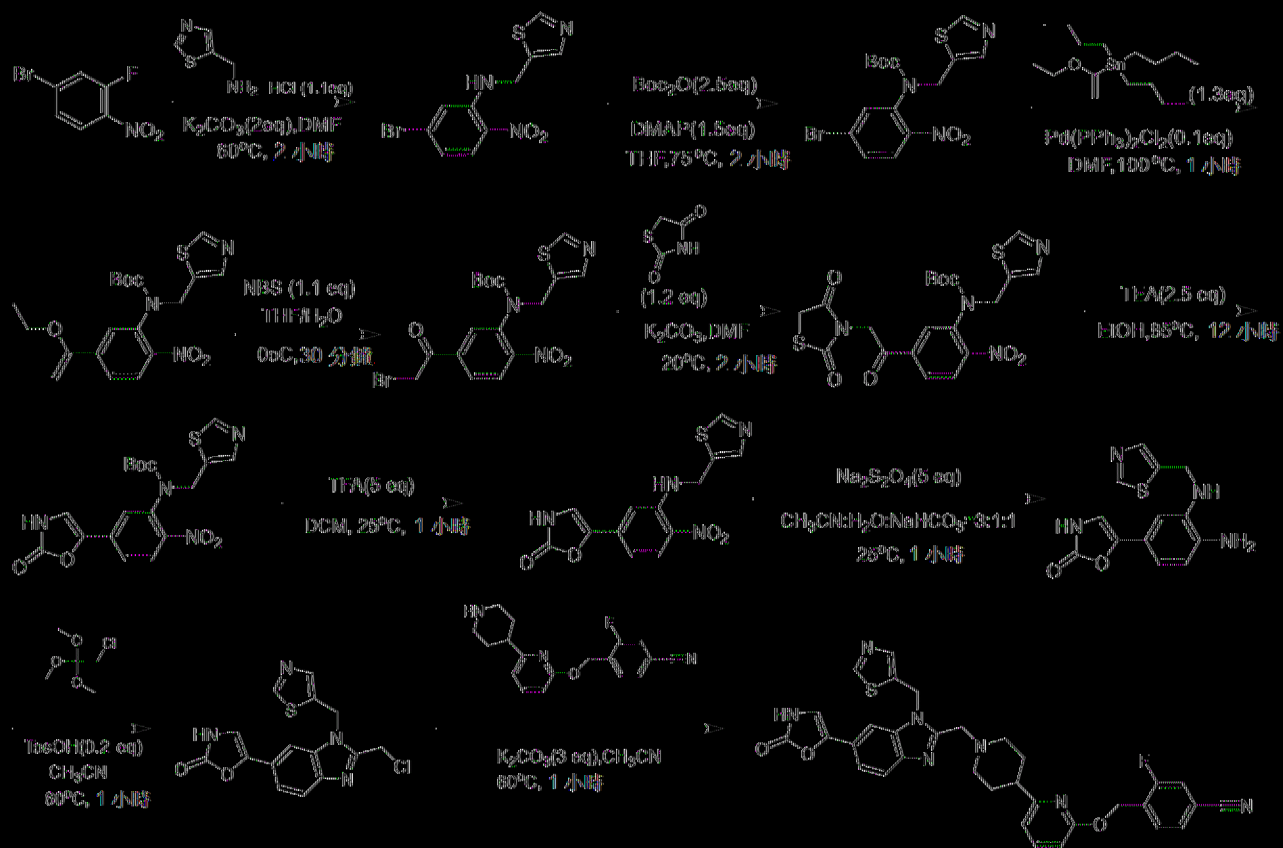


流程 ⑥

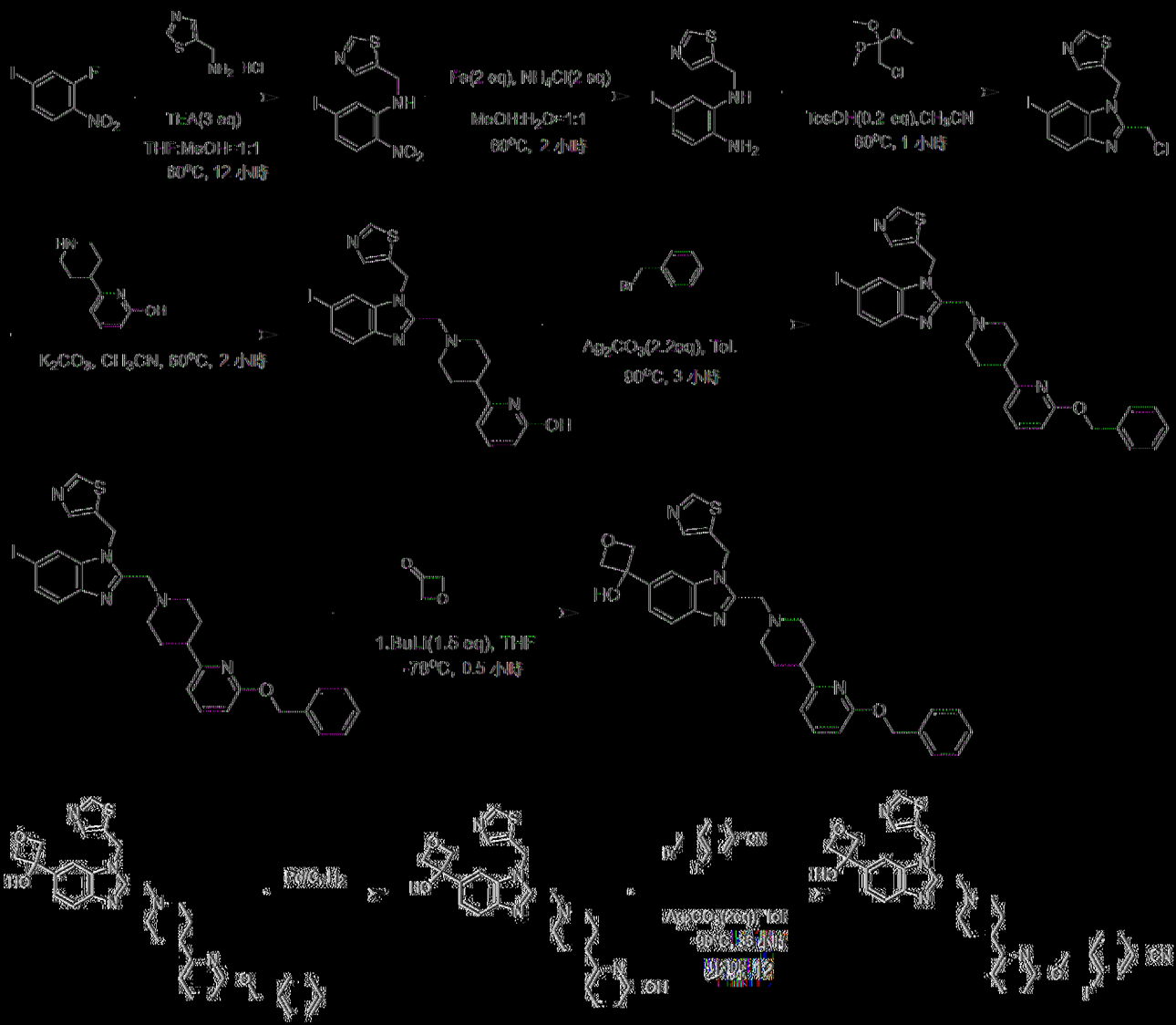
流程



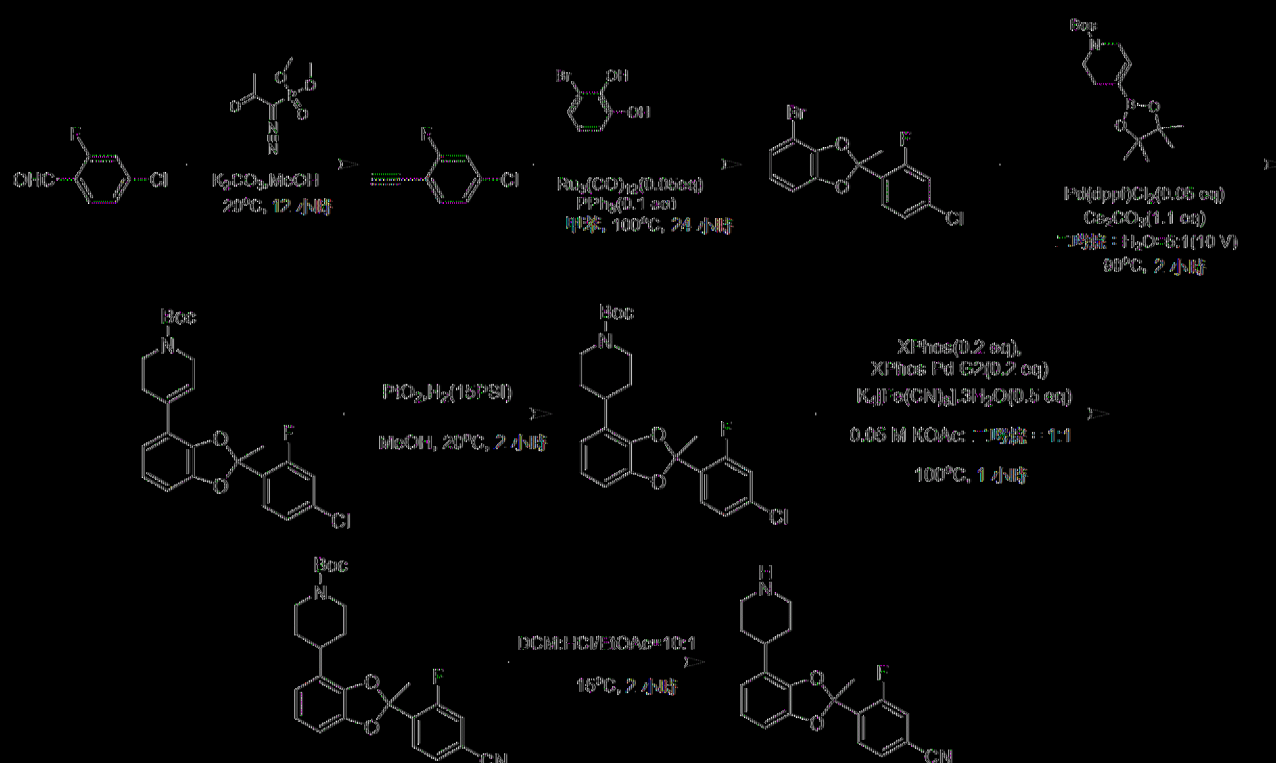
流程 8



流程 9



流程 10



生物分析

〔0216〕 藉由上文所描述之方法設計、選擇及/或最佳化之化合物在產生後可使用熟悉本技藝者已知之各種分析來表徵以確定該等化合物是否具有生物活性。舉例而言，分子可藉由習知分析，包括但不限於下文描述之彼等分析來表徵以確定其是否具有預計活性、結合活性及/或結合特异性。

〔0217〕 此外，高通量篩檢可用於加速使用此類分析進行的分析。因此，可使用本技藝已知的技術，快速地篩檢本文所描述分子之活性。執行高通量篩檢的通用方法描述於例如 Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; 及美國專利第 5,763,263 號。高通量分析可使用一或多種不同分析技術，包括但不限於下述分析技術。

〔0218〕 各種活體外或活體內生物分析可適合於偵測本發明化合

物之作用。此等活體外或活體內生物分析可以包括但不限於酶活性分析、電泳遷移率漂移分析、報導基因分析、活體外細胞存活力分析及本文所描述之分析。

【0219】 在一些具體例中，生物分析描述於本文中之實施例中。

GLP-1R 細胞分析

【0220】 在 CHO-K1 細胞中產生 GLP-1R 表面表現高及低的穩定細胞株，該等 CHO-K1 細胞經編碼人類 GLP-1R 受體之嘌呤黴素選擇性 DNA 質體(登錄號：NM_002062.5)在 EF1A 啟動子控制下轉染(Fugene 6)。將經轉染的細胞接種至含有完全培養基之 24 孔盤(9,000 個細胞/孔)中且在加濕培育箱中、在 37°C 及 5%二氧化碳下培育。隔夜培育之後，培養基用補充有嘌呤黴素(6 µg/mL)之完全培養基置換，且每 2 至 3 天更換培養基以選擇穩定轉染的細胞。擴增個別的所選細胞池，隨後使用偵測 cAMP 的 TR-FRET 分析(LANCE Ultra cAMP 分析，Perkin Elmer)分析對 GLP-1 對照肽的反應。簡言之，使用聲波分配器(ECHO)將細胞收集於 Versene 溶液中，接種於 384 孔盤(1,000 個細胞/孔)中且與連續稀釋的 GLP-1R 對照肽(10 nL)合併。在 25°C 下培育盤 30 分鐘，隨後向各孔中添加 EU-cAMP 示蹤劑(5 µL)及 Ulight-抗 cAMP (5 µL)試劑，隨後在 25°C 下培育 15 分鐘。使用 EnVision 多模讀盤器偵測 TR-FRET 訊號(激發=320 nm；發射=615 及 655 nm)。利用劑量反應曲線產生 EC₅₀ 值，作為對 GLP-1R 對照肽之反應的量度。監測所選細胞株在多次繼代期間之反應以確保穩定性。CHO-K1_hGLP-1R 高_純系 16 及 CHO-K1_hGLP-1R 低_純系 10 對 GLP-1R 對照肽分別顯示持續高的及低的反應，且選用於進一步分析以測定表面上的 GLP-1R 相對表現量。簡言之，使用螢光素標記之艾塞那肽-4 肽螢光探針(FLEX)，藉由流式細胞術分析

GLP-1R 表現。將細胞收集於 Versene 溶液中且用 PBS+0.5% BSA 洗滌 3 次，隨後在室溫與 FLEX 試劑(10 μ M)一起培育 2 小時。在培育之後，細胞最終再懸浮於 PBS 中之前用 PBS+0.5% BSA 洗滌 3 次，隨後藉由流式細胞術分析以量測 FLEX 平均螢光強度(MFI)作為細胞表面上之 GLP-1R 表現的量度。兩種細胞株均顯示 MFI 值高於對照 CHO-K1 細胞，證實 GLP-1R 表面表現；CHO-K1_hGLP-1R 高_純系 e16 細胞顯示的 MFI 水準顯著高於 CHO-K1-hGLP-1 低_純系 10 細胞。

【0221】 針對 CHO-K1_hGLP-1R 低_純系 10 細胞株測試化合物時，將細胞接種於 384 孔盤(1,000 個細胞/孔)中。將測試化合物於 DMSO 中連續稀釋(10 點，3 倍稀釋)，使用 ECHO 分配器添加至孔中(10 nL/孔)，且將培養盤離心 1 分鐘且在室溫下攪動 2 分鐘，之後在 25°C 培育 30 分鐘。在培育之後，將 Eu-cAMP (5 μ L)及 Ulight-抗 cAMP (5 μ L)試劑添加至各孔中，隨後離心 1 分鐘，在室溫下攪動 2 分鐘，且培養盤在 25°C 下最終培育 15 分鐘。使用 EnVision 微定量盤式讀取器讀盤(激發=320 nm；發射=615 及 655 nm)。利用雙複孔，基於活化百分比來產生劑量反應曲線，該活化百分比係相對於並行運作的對照 GLP-1 肽促效劑計算。藉由使用希爾方程式(Hill equation)擬合活化百分比與化合物濃度之函數(XLfit)來測定 EC₅₀ 值。

肝清除率

【0222】 肝清除率或當藥物通過肝臟時肝臟提取藥物且使藥物代謝的能力係受肝血流量(Q)、蛋白質結合(fu)及肝酶使藥物代謝的固有能力(CL_{int})控制。CL_{int} 為血流量或血漿蛋白質結合限制缺乏的情況下，未結合藥物被排除器官清除之理論無限制最高清除率的量度。此術語係指器官的功能存量。可在活體外利用酶動力學測定 CL_{int}。可執行活體外

肝細胞穩定性分析，以測定未結合測試藥劑的無限制最高肝臟清除率(與參考標準清除率相比)。

投與途徑

【0223】 本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可單獨以單一療法形式投與或可與一或多種其他物質及/或治療一起投與。此類聯合治療可以同時、依序或將治療之個別組分分別投與的方式達成。

【0224】 舉例而言，治療有效性可藉由投與佐劑(亦即，佐劑本身可僅具有最小的治療效益，但結合另一治療劑在對個體之總體治療效益增強)來增強。或者，僅藉助於實施例，個體經歷之效益可藉由投與式(I)化合物及亦具有治療效益之另一治療劑(其亦包括治療方案)來增加。

【0225】 在本發明化合物與其他治療劑組合投與之情況中，本發明化合物不必經由與其他治療劑相同的途徑來投與，且由於不同的物理及化學特徵可藉由不同的途徑來投與。舉例而言，本發明化合物可經口投與以產生且維持其良好的血液含量，而其他治療劑可靜脈內投與。初始投與可根據本技藝中已知之既定方案進行，且接著基於所觀測之效應，熟練臨床醫師可對劑量、投與模式及投與時間進行修改。

【0226】 其他治療劑之特定選擇將視主治醫師之診斷及其對個體之病狀之判斷及適當的治療方案而定。根據本發明之此態樣，提供一種用於治療涉及 GLP-1R 活性之疾病的組合，其包含如上文所定義之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及另一合適藥劑。

【0227】 根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組成物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與合適的，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0228】 除其在治療性醫學中之用途以外，式(I)化合物及其醫藥學

上可接受之鹽在用於評估 GLP-1R 活性調節劑在實驗室動物(諸如狗、兔子、猴、小型豬、大鼠及小鼠)中之效應的活體外及活體內測試系統之發展及標準化中亦適用作藥理學工具，作為搜尋新治療劑之一部分。

【0229】 在上文提及之醫藥組成物、製程、方法、用途、藥劑及本發明之製造特徵中之任一者中，亦應用本文中所描述之本發明之大分子之替代具體例中的任一者。

【0230】 本發明化合物或包含此等化合物之醫藥組成物可藉由任何投與途徑向個體投與，無論是全身性地/周邊地還是局部地(亦即，在所作用位點處)。

【0231】 投與途徑包括但不限於經口(例如藉由攝入)；經頰；舌下；經皮(包括例如藉由貼片、藥膏等)；經黏膜(包括例如藉由貼片、藥膏等)；鼻內(例如藉由鼻用噴霧或粉末)；經眼(例如藉由滴眼劑)；經肺(例如藉由吸入或吹入療法，使用例如經由氣溶膠，例如經由口腔或鼻)；經直腸(例如藉由栓劑或灌腸劑)；經陰道(例如藉由子宮托)；非經腸，例如藉由注射，包括皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、動脈內、心內、鞘內、脊柱內、囊內、囊下、眶內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蛛膜下及胸骨內；藉由例如皮下或肌肉內植入儲槽或儲集器。

實施例

【0232】 出於例示性目的，在實施例中合成及測試中性式(I)化合物。應瞭解，中性式(I)化合物可使用本技藝中之技術轉化為化合物之對應的醫藥學上可接受之鹽(例如藉由使酯發生皂化而轉化為羧酸鹽，或藉由使醯胺水解而形成對應羧酸且接著將羧酸轉化為羧酸鹽)。

縮寫：

ACN	乙腈
AIBN	偶氮二異丁腈
BOC	胺基甲酸三級丁酯
BOP	(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽
BTC	碳酸雙(三氯甲酯)
CDI	羰基二咪唑
DAD	二極體陣列偵測器
DCM	二氯甲烷
DIEA/DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EA	乙酸乙酯
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
ELSD	蒸發光散射偵測器
ES/ESI	電噴霧電離
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽
HOAT	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HOBT	羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
IPA	異丙醇
LC	液相層析
LiHMDS	六甲基二矽烷重氮鋰
MS	質譜
NMR	核磁共振
Py	吡啶
RT	滯留時間
SFC	超臨界流體層析
TBAI	碘化四丁銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃

TLC	薄層層析
TMS	四甲基矽烷
UV	紫外線

實施例 1. 製備化合物 1



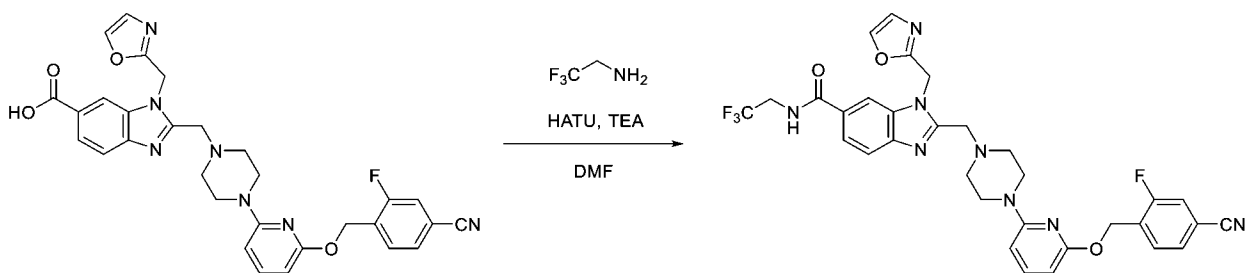
[0233] 在 20°C 下，向所指示前驅體(50 mg, 88.09 μmol , 1 *eq*)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 ELATU (40.20 mg, 105.71 μmol , 1.2 *eq*)及 DIPEA (34.16 mg, 264.28 μmol , 46.03 μL , 3 *eq*)。在 20°C 下攪拌混合物 0.5 小時後，在 20°C 下將甲胺(7.14 mg, 105.71 μmol , 1.2 *eq*, HCl)添加至混合物中，且在 20°C 下攪拌反應物 1.5 小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯: 1:2, 產物 Rf: 0.25)顯示起始材料消失且偵測到新的主要光點。LCMS (MS m/z 581.3 (M+H))顯示所需產物 MS。將混合物倒入水(15 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。經合併之乙酸乙酯用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (乙酸乙酯:石油醚: 2:1)純化。獲得呈白色固體狀之化合物 1 (24.40 mg, 39.17 μmol , 44.46% 產率, 93.2% 純度)。LCMS (Rt: 3.004 min, MS m/z 581.2 (M+H))。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.07 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.81 – 7.76 (m, 1 H), 7.75 – 7.68 (m, 1 H), 7.65 – 7.51 (m, 3 H), 7.43 (t, *J*: 8.0 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.23 (d, *J*: 8.0 Hz, 1 H), 6.13 (d, *J*: 7.6 Hz, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.29 (m, 4 H), 2.95 (s, 3 H), 2.50 (t, *J*: 4.8 Hz, 4 H)。

實施例 2. 製備化合物 2



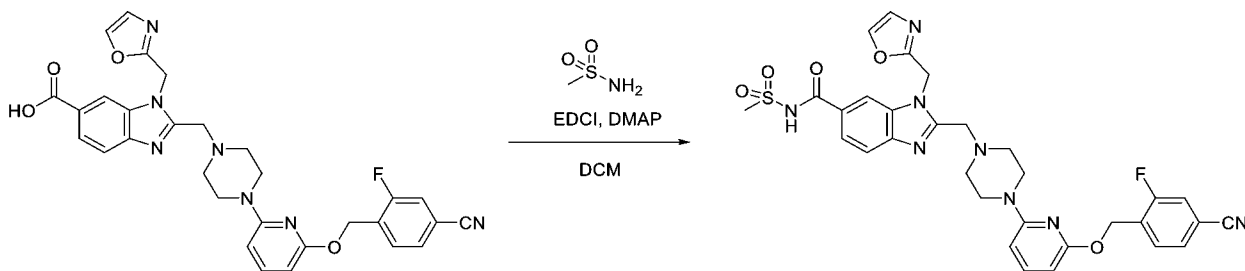
[(0234)] 在 20°C 下，向所指示前驅體(40 mg, 70.48 μmol , 1 *eq*) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 HATU (32.16 mg, 84.57 μmol , 1.2 *eq*) 及 DIPEA (27.32 mg, 211.43 μmol , 36.83 μL , 3 *eq*)。在 20°C 下攪拌混合物 0.5 小時後，在 20°C 下將 NH_4Cl (15.08 mg, 281.90 μmol , 4 *eq*) 添加至混合物中且在 20°C 下攪拌反應物 7.5 小時。TLC (乙酸乙酯: 甲醇 :: 10:1, 產物 Rf : 0.33) 顯示起始材料消失且偵測到新的主要光點。將混合物倒入水(15 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。經合併之乙酸乙酯用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (乙酸乙酯: 甲醇 :: 10:1) 純化。獲得呈白色固體狀之化合物 2 (28.05 mg, 46.69 μmol , 66.25% 產率, 96.65% 純度) 且藉由檢查 HPLC, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.88 ~ 7.86 (d, J : 10.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J : 8.4 Hz, 1 H), 7.72 ~ 7.60 (m, 3 H), 7.44 (t, J : 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.28 (d, J : 8.0 Hz, 1 H), 6.10 (d, J : 8.0 Hz, 1 H), 5.84 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 2.40 (m, 4 H). LCMS: RT : 2.270 min, MS 計算值 : 566.5, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 567.2

實施例 3. 製備化合物 3



【0235】 在 20℃下，向所指示前驅體(50 mg，88.09 μmol ，1 *eq*)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 HATU (40.20 mg，105.71 μmol ，1.2 *eq*)及 DIPEA (34.16 mg，264.28 μmol ，46.03 μL ，3 *eq*)。在 20℃下攪拌混合物 0.5 小時之後，在 20℃下將 2,2,2-三氟乙胺(43.63 mg，440.47 μmol ，34.63 μL ，5 *eq*)添加至混合物中，且在 20℃下攪拌反應物 7.5 小時。將混合物倒入水(15 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。經合併之乙酸乙酯用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化。獲得呈白色固體狀之化合物 **3**。LCMS (MS m/z 649.3 ($\text{M}+\text{H}$))。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.14 (s, 1 H), 7.87 (s, 2 H), 7.85 - 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.75 - 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.62 (m, 3 H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.23 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 6.13 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 4.12 (q, $J=9.2$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.30 - 3.26 (m, 4 H), 2.51 (m, 4 H).

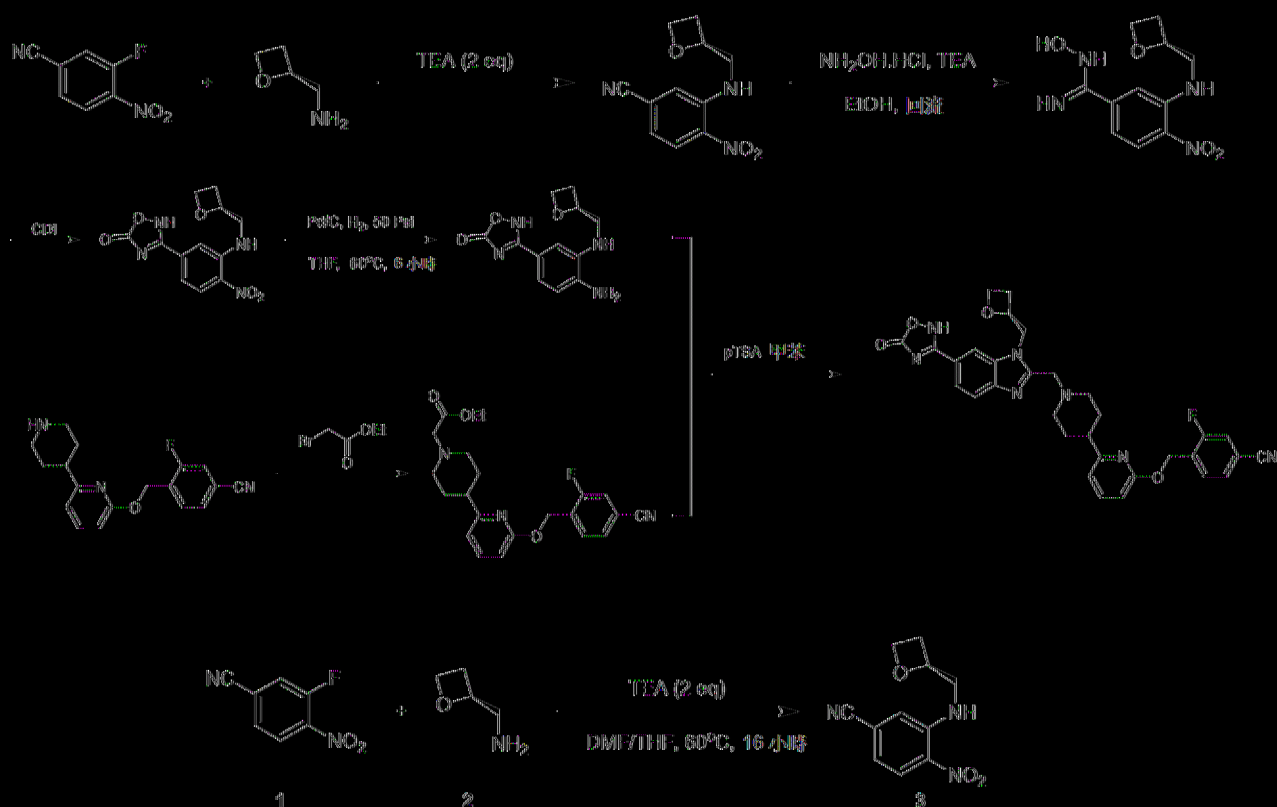
實施例 4. 製備化合物 4



【0236】 在 20℃下，向所指示前驅體(70 mg，123.33 μmol ，1 *eq*)

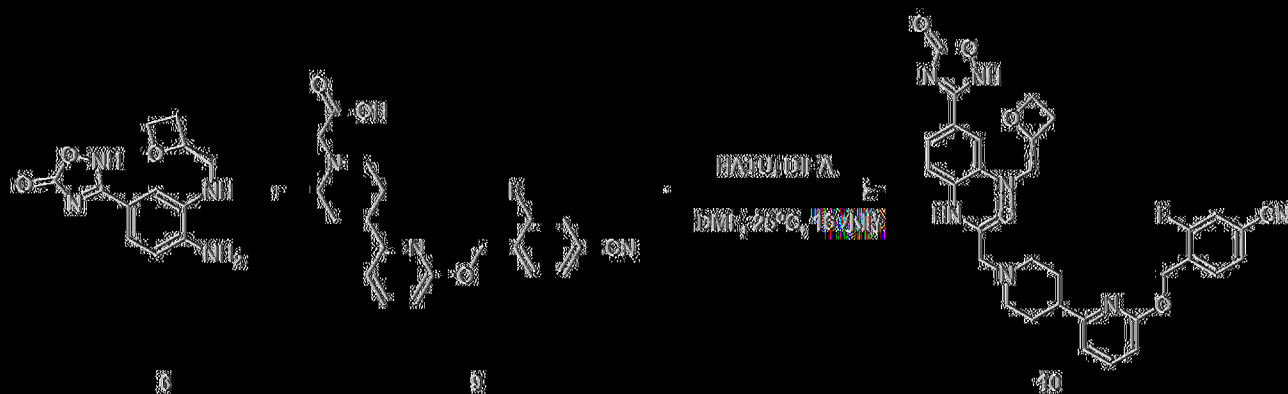
於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 2-氯-1-甲基-吡啶-1-鎘碘化物(37.81 mg, 148.00 μmol , 1.2 *eq*)、甲磺醯胺(23.46 mg, 246.67 μmol , 2 *eq*)及 DMAP (1.51 mg, 12.33 μmol , 0.1 *eq*)。在 20°C下攪拌反應物 10 min 後，在 20°C下將 TEA (37.44 mg, 370.00 μmol , 51.50 μL , 3 *eq*)添加至混合物中。在 20°C下攪拌反應物 16 小時。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, 產物 R_f = 0.60)顯示 SM 消失且偵測到新的主要光點。將混合物倒入水 (10 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。經合併之乙酸乙酯用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1)純化。獲得呈白色固體狀之化合物 4 (26.45 mg, 38.65 μmol , 31.34%產率, 94.20%純度)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ ppm 1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.12 - 6.21 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.39 (m, 7H), 2.61 (m, 4H). LCMS: RT = 2.229 min, MS 計算值: 644.7, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 645.2$ 。

實施例 5. 製備化合物 5



(0237) 向中間物 1 (500 mg, 3.01 mmol, 1 eq) 及中間物 2 (314.68 mg, 3.61 mmol, 1.2 eq) 於 THF (30 mL) 及 DMF (4 mL) 中之溶液中添加 TEA (609.18 mg, 6.02 mmol, 837.93 μ L, 2 eq)。在 60°C 下攪拌混合物 16 小時。TLC (石油醚: 乙酸乙酯: 3:1, R_f = 0.3) 顯示產生新的光點。混合物用水 (40 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取。經合併之有機相用鹽水 (20 mL $\times$ 3) 洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析 (石油醚: 乙酸乙酯: 10:1 ~ 1:1) 純化。獲得呈黃色固體狀之中間物 3 (740 mg, 粗產物)。 ^{100}F NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.42 (br s, 1H), 8.28 (d, J : 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J : 1.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J : 1.4, 8.7 Hz, 1H), 5.17 (d1, J : 3.7, 7.6 Hz, 1H), 4.83 ~ 4.73 (m, 1H), 4.62 (1d, J : 6.1, 9.2 Hz, 1H), 3.57 (t, J : 5.0 Hz, 2H), 2.88 ~ 2.75 (m, 1H), 2.69 ~ 2.57 (m, 1H)。

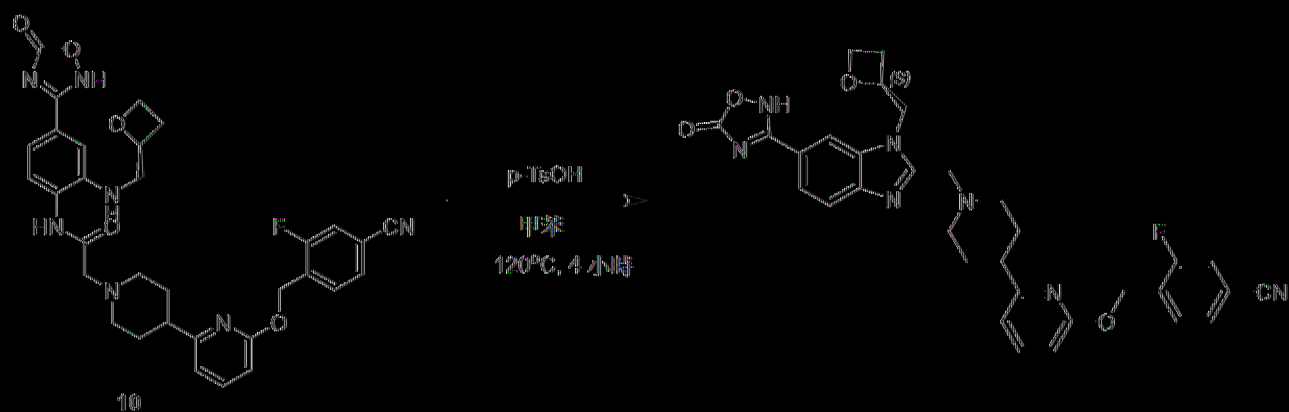
(0242) 向中間物 8 (450 mg, 1.13 mmol, 1 eq) 於 MeOH (2 mL) 及 TEOH (5 mL) 中之溶液中逐滴添加 NaOH (67.93 mg, 1.70 mmol, 1.5 eq) 於 H₂O (5 mL) 中之溶液。在 25°C 下攪拌混合物 2 小時。濃縮混合物以移除 TEOH 及 MeOH。且接著，將 1 M HCl 逐滴添加至反應混合物中直至至 pH 5。添加 H₂O (30 mL)，且水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮。產物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色固體狀之中間物 9 (0.7 g, 粗產物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (dd, *J*: 1.3, 10.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 4H), 6.93 (d, *J*: 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*: 8.2 Hz, 1H), 5.53 – 5.48 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.55 (br d, *J*: 12.2 Hz, 1H), 3.16 (br s, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 3H)。



(0243) 向中間物 9 (507.05 mg, 1.37 mmol, 1.8 eq) 及中間物 6 (200 mg, 762.59 μmol, 1 eq) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 HATU (434.94 mg, 1.14 mmol, 1.5 eq) 及 DIEA (197.12 mg, 1.53 mmol, 265.66 μL, 2 eq)。在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。

混合物用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL×3)洗滌，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由製備型 TLC (乙酸乙酯: 甲醇 = 5:1, R_f = 0.32) 純化。獲得呈黃色固體狀之中間物 10 (180 mg, 293.33 μmol, 38.47% 產率)。¹H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 9.38 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 ~ 7.52 (m, 3H), 7.43 (br d, J : 7.7 Hz, 1H), 7.33 (br d, J : 9.5 Hz, 1H), 7.15 (br s, 2H), 6.80 (d, J : 7.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J : 8.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.64 (br d, J : 6.8 Hz, 1H), 4.58 ~ 4.49 (m, 2H), 4.31 (br s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.29 (br s, 2H), 3.08 (br d, J : 9.0 Hz, 2H), 2.65 (br d, J : 7.3 Hz, 2H), 2.49 (br s, 3H), 1.94 (br s, 3H).

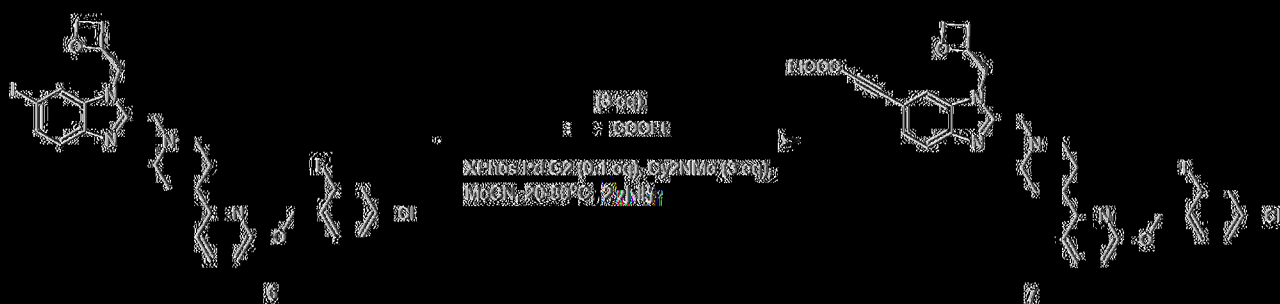


[0244] 向中間物 10 (170 mg, 277.04 μmol , 1 eq) 於甲苯 (6 mL) 中之溶液中添加 PTSA (23.85 mg, 138.52 μmol , 0.5 eq)。在 120°C 下攪拌混合物 4 小時。濃縮混合物。粗產物藉由製備型 HPLC (NH_4HCO_3) 純化。管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10 μm ; 移動相: [水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-40%, 8 min。獲得呈白色固體狀之化合物 5 (12.01 mg, 19.55 μmol , 7.06% 產率, 96.96% 純度)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.79 ~ 7.65 (m, 3H), 7.65 ~ 7.49 (m, 3H), 6.85 (d, J : 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J : 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.17 ~ 4.09 (d, J : 13.6 Hz, 1H), 4.05 ~ 3.98 (d, J : 13.6 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.87 ~ 2.78 (m, 1H), 2.73 ~ 2.63 (m, 1H), 2.60 ~ 2.52 (m, 1H), 2.50 ~ 2.37 (m, 2H), 1.94 ~ 1.82 (m, 4H)。LCMS:

$$[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+} : 596.3.$$

實施例 6. 製備化合物 6

389.54 μmol ，78.47%產率，90%純度)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲腈- d_4) δ ppm 8.03 (d, J : 1.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J : 8.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.82 (d, J : 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J : 8.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.24 (dq, J : 2.5, 7.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.67 – 4.59 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.91 (br d, J : 12.2 Hz, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 4H)。



[0251] 在 20°C 下，將 Xphos Pd G2 (29.43 mg，37.41 μmol ，0.1 eq) 及 N-環己基-N-甲基-環己胺 (219.22 mg，1.12 mmol，238.03 μL ，3 eq) 添加至中間物 6 (242 mg，374.08 μmol ，1 eq) 及丙-2-炔酸乙酯 (110.09 mg，1.12 mmol，110.09 μL ，3 eq) 於 CH_3CN (9 mL) 中之溶液中，且在 80°C 下攪拌混合物 4 小時。將混合物倒入水 (15 mL) 中且用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取。經合併之乙酸乙酯用鹽水 (15 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯 80:1 至 20:1) 及 TLC (石油醚:乙酸乙酯 1:1) 純化。獲得呈黃色固體狀之中間物 7 (110 mg，160.43 μmol ，42.89% 產率，90% 純度)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲腈- d_4) δ ppm 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.66 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J : 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J : 8.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.82 (d, J : 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J : 8.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.30 – 5.21 (m,

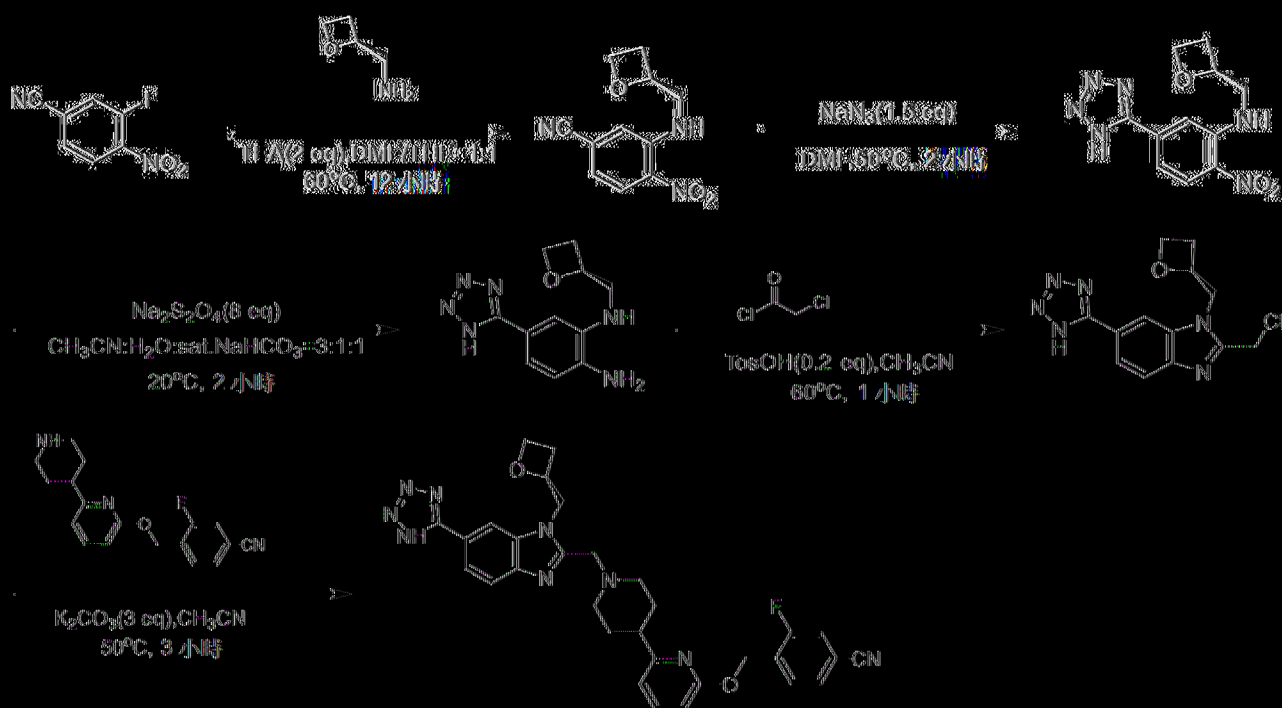
1H), 4.70 ~ 4.60 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.49 (td, J: 5.9, 9.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J: 7.1 Hz, 2H), 4.03 ~ 3.97 (m, 1H), 3.88 (d, J: 13.8 Hz, 1H), 3.04 (br d, J: 8.9 Hz, 1H), 2.92 (br d, J: 11.0 Hz, 1H), 2.86 ~ 2.74 (m, 1H), 2.71 ~ 2.60 (m, 1H), 2.57 ~ 2.47 (m, 1H), 2.38 ~ 2.20 (m, 2H), 1.92 ~ 1.78 (m, 5H), 1.33 (t, J: 7.1 Hz, 3H)。



(0252) 在 20°C 下，將 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (51.24 mg, 737.31 μmol , 3.5 *eq*) 及 KOH (94.55 mg, 1.69 mmol, 8 *eq*) 添加至中間物 5 (130 mg, 210.66 μmol , 1 *eq*) 於 MeOH (6 mL) 中之溶液中。在 20°C 下攪拌溶液 16 小時。將混合物倒入水 (15 mL) 中且用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。經合併之乙酸乙酯用鹽水 (15 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (乙酸乙酯: 甲醇: 10:1) 純化。獲得呈白色固體狀之化合物 6 (30.46 mg, 48.76 μmol , 23.14% 產率, 96.69% 純度)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.73 ~ 7.65 (m, 2H), 7.57 (t, J: 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J: 8.0 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.15 (m, 2H), 6.82 (d, J: 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J: 8.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.32 ~ 5.24 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.73 (d, J: 15.4 Hz, 1H), 4.67 ~ 4.61 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.08 ~ 4.01 (d, J: 13.6 Hz, 1H), 3.95 ~ 3.89 (d, J: 13.6 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.87 ~ 2.76 (m, 1H), 2.70 ~ 2.61 (m, 1H), 2.59 ~ 2.49 (m, 1H), 2.41 ~ 2.26 (m, 2H), 1.94 ~ 1.82 (m, 4H). LCMS: RT: 2.395 min, MS cal.: 604.0, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 604.3.

實施例 1. 製備化合物 1

實施例 8. 製備化合物 8



- 3.84 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.98 - 2.89 (m, 1 H), 2.76 - 2.67 (m, 2 H), 2.44 (m, 1 H), 2.34 - 2.21 (m, 2 H), 1.82 - 1.69 (m, 4 H). LCMS: $[M+H]^+ = 580.2$

實施例 9. 製備化合物 9

【0255】 化合物 9 係根據本文所揭示之方法製備。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.93 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.71 - 7.64 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.52 (m, 3 H), 7.45 (s, 1 H), 7.40 - 7.37 (s, 1 H), 6.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.53 - 3.46 (d, $J=2.0$ Hz, 2 H), 2.98 - 2.90 (m, 2 H), 2.66 - 2.53 (m, 1 H), 2.25 - 2.16 (m, 2 H), 1.80 - 1.62 (m, 4 H). LCMS: $[M+H]^+ = 598.2$

實施例 10. 製備化合物 10

【0256】 化合物 10 係以類似於化合物 8 之方式製備。WO 2022/040600 (其以引用之方式併入本文中)亦對於化合物 10 之製備具有指導性。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.88 (m, 2 H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.59 (m, 4 H), 6.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 3.88 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 2.89 - 2.65 (m, 2 H), 2.43 - 2.33 (m, 3 H), 1.94 - 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.04 (m, 1 H), 0.79 (m, 1 H). LCMS: $[M+H]^+ = 619.1$

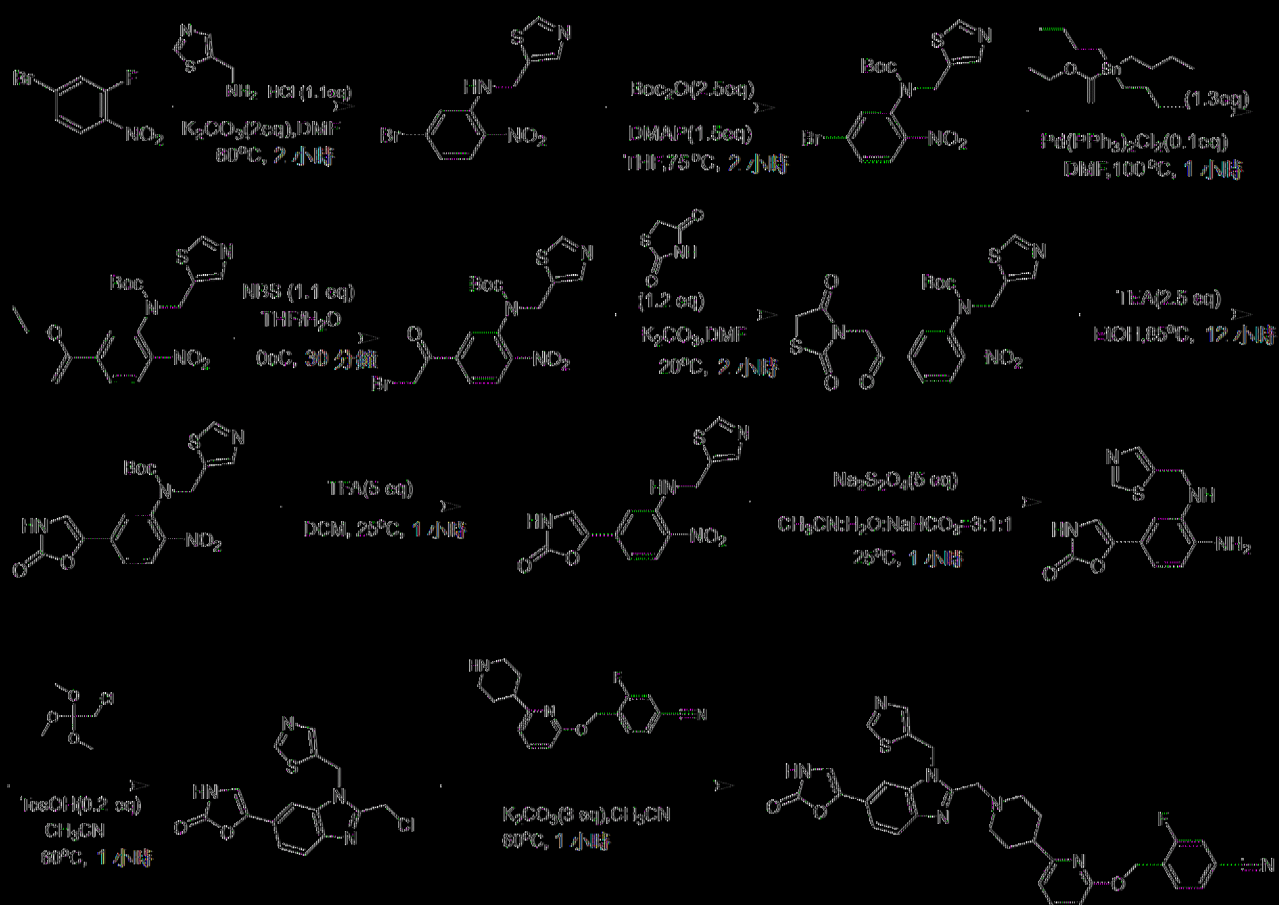
實施例 11. 製備化合物 11

【0257】 化合物 11 係以類似於化合物 8 之方式製備。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.94 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.03 -

8.00 (dd, J : 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J : 8.4 Hz, 1 H), 7.70 (t, J : 8.0 Hz, 1 H), 7.65 ~ 7.54 (m, 3 H), 6.85 (d, J : 7.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, J : 8.0 Hz, 1 H), 6.05 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.17 ~ 3.09 (m, 2 H), 2.74 ~ 2.62 (m, 1 H), 2.47 ~ 2.35 (m, 2 H), 1.90 ~ 1.79 (m, 4 H). LCMS: $[M+H]^+$: 607.4

(0258)

實施例 12. 製備化合物 12



(0259) 化合物 12 係根據本文中顯示之流程製備。¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.75 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.88 (d, J : 10.0 Hz, 1 H), 7.72 ~ 7.69 (m, 2 H), 7.67 (s, 2 H), 7.64 ~ 7.60 (t, J : 17.30, 8.86 Hz, 3 H), 7.45 (s, 1 H), 7.39 (d, J : 8.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, J : 7.2 Hz, 1 H), 6.71 (d, J : 8.0 Hz, 1 H), 5.90 (s, 2 H),

5.47 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.29 (s, 1 H), 2.94 (m, 2 H), 2.64 - 2.55 (m, 1 H), 2.22 - 2.13 (m, 2 H), 1.78 - 1.60 (m, 4 H). LCMS $[M+H]^+ = 622.1$.

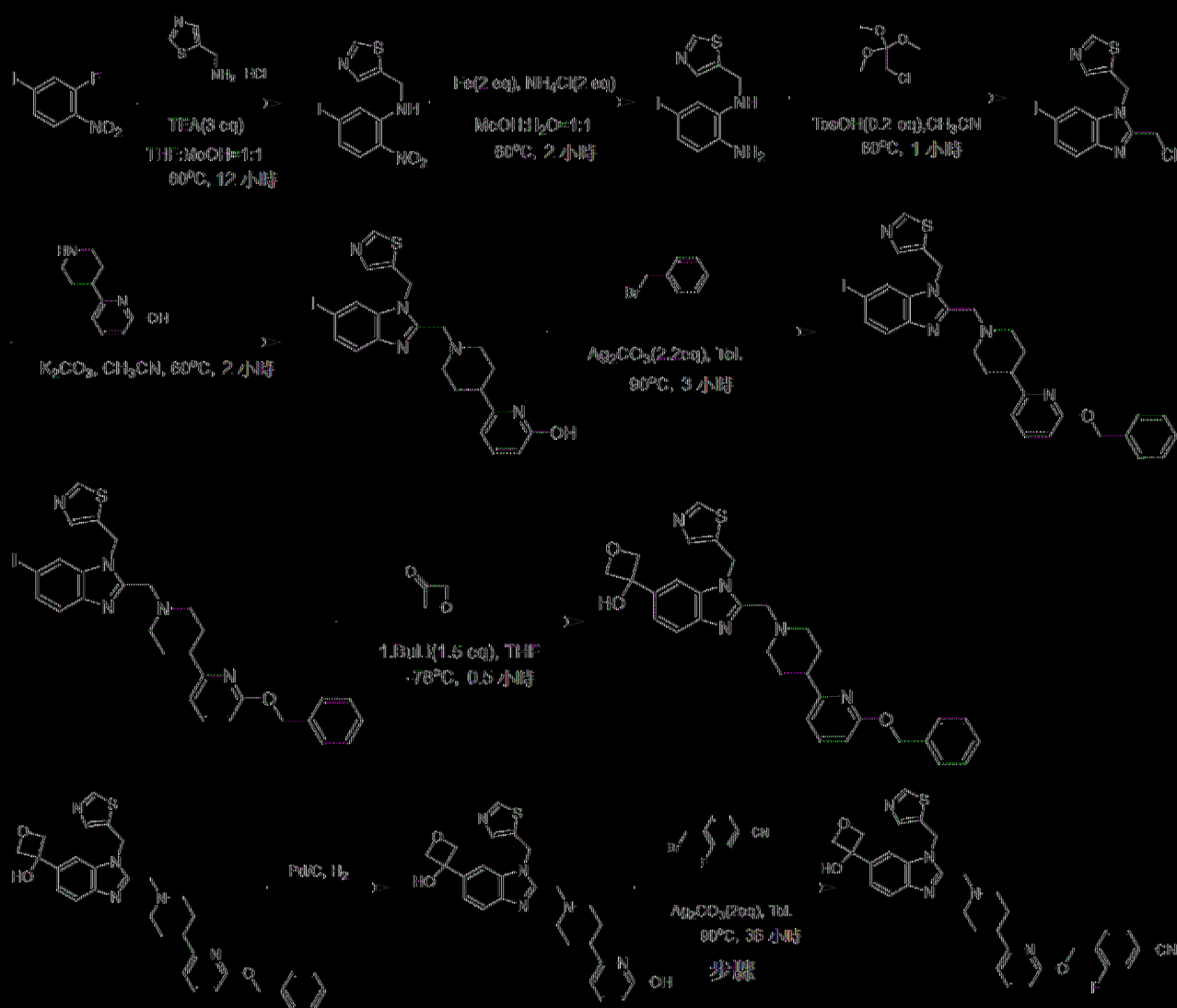
實施例 13. 製備化合物 13

【0260】 化合物 13 係以類似於化合物 5 之方式製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.98 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.91 - 7.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.78 - 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.73 - 7.69 (m, 3 H), 7.68 - 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.65 - 2.54 (m, 1 H), 2.26 - 2.15 (m, 2 H), 1.79 - 1.62 (m, 4 H). LCMS: $[M+H]^+ = 623.4$.

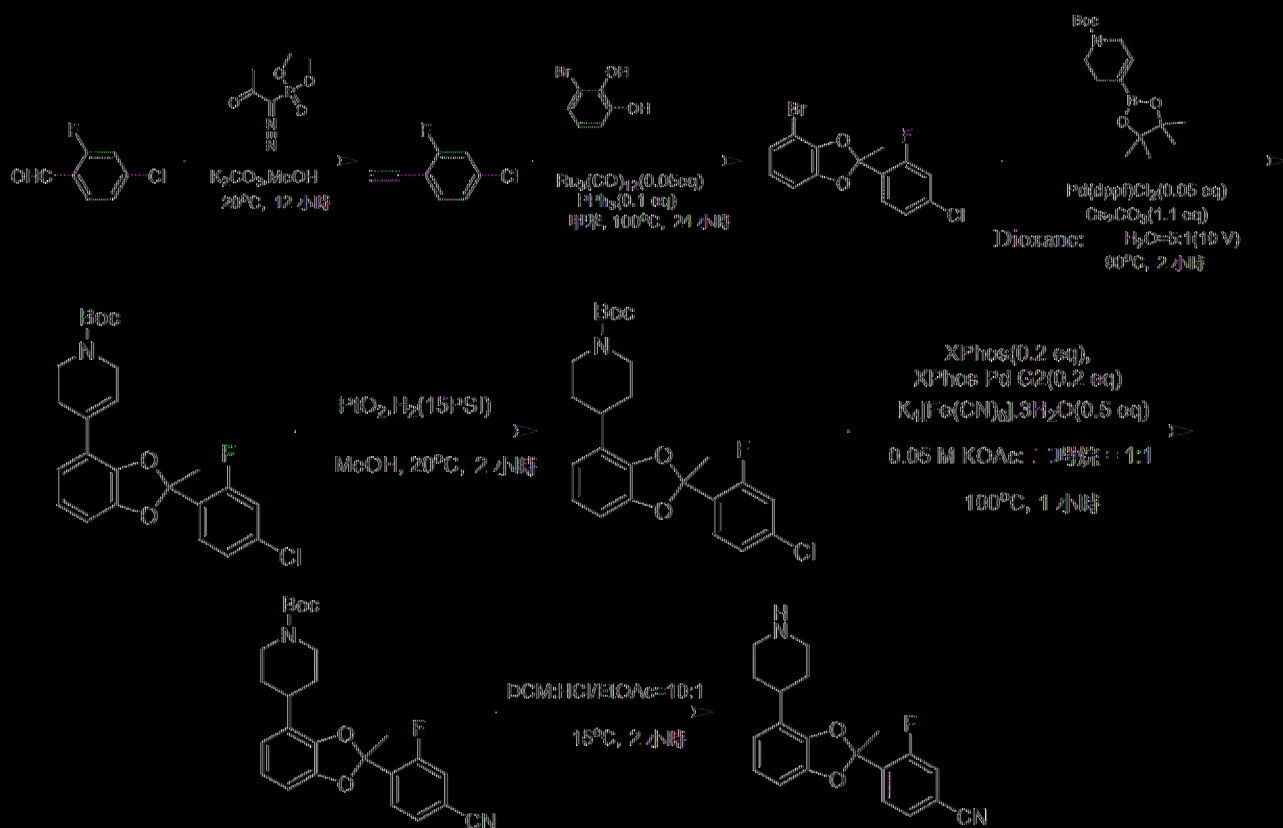
實施例 14. 製備化合物 14

【0261】 化合物 14 係以類似於化合物 1 之方式製備。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.07 (s, 1 H), 7.71 - 7.65 (m, 3 H), 7.63 - 7.52 (m, 3 H), 6.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 5.32 - 5.25 (m, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 4.68 - 4.62 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.11 - 4.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.98 - 3.92 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.11 (, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.87 - 2.77 (m, 1 H), 2.71 - 2.61 (m, 1 H), 2.49 - 2.60 (m, 1 H), 2.45 - 2.29 (m, 2 H), 1.91 - 1.78 (m, 4 H). LCMS : $[M+H]^+ = 571.1$.

實施例 15. 製備化合物 15



實施例 16. 製備化合物 16



實施例 B1. 本發明化合物之生物活性

〔0264〕 本發明化合物之生物活性係利用本文所描述之分析測定。

表 B1.

化合物編號	GLP1 EC ₅₀ (nM)
3	5938
4	231
5	45.4
6	10.6
7	148
8	14.986
9	460.91
10	117.55
11	53.247
12	704.26
13	25.154
14	49.991
15	>10000
16	2.6796

實施例 B2：大鼠藥物動力學

【0266】 靜脈內給藥：在包含 5%聚乙二醇 400 及 95% (12% (w/v) 磺丁基-β-環糊精於水中)(v/v)之溶液中以 0.5 mg/mL 調配化合物。經調配之化合物在給予之前，經由 0.22 微米過濾器無菌過濾。化合物以 1 mg/kg 之劑量藉由頸靜脈插管輸注 30 分鐘而投與 7 至 11 週齡雄性史泊格多利大鼠(Sprague-Dawley rats)。

【0267】 經口給藥：在包含 5%聚乙二醇 400 及 95% (12% (w/v) 磺丁基-β-環糊精於水中)(v/v)之溶液中以 0.3 mg/mL 或 0.6 mg/mL 調配化合物。所調配化合物以 10 mL/kg 之劑量藉由經口管飼投與至 7-11 週齡雄性史泊格多利大鼠。

【0268】 樣品收集：每個時間點自各動物之頸靜脈或其他適合部位收集約 0.2 mL 血液置於預冷卻的市售 EDTA-K2 管中且置於濕冰上直至離心。血液樣品藉由在約 4°C 下以 3,200 g 離心 10 分鐘加以處理以獲得血漿。收集血漿且轉移至預先標記的 96 孔盤或聚丙烯管中，在乾冰上快速冷凍且在 -60°C 或更低溫度下保存直至 LC-MS/MS 分析。

【0269】 資料分析：將血漿濃度相對於時間資料繪製成曲線且使用 Phoenix WinNonlin 6.3 軟體程式或更高構建(build)、藉由非隔室分析方法進行分析。根據給藥途徑計算相關 PK 參數，例如針對靜脈內投藥的 CL、V_{dss} 及 C₀；針對血管外投與的 C_{max}、T_{max} 或 %F；及針對所有途徑的 T_{1/2}、AUC_(0-t)、AUC_(0-inf)、MRT_(0-t)、MRT_(0-inf)。

表 B2.

化合物編號	大鼠 AUC _{0-t}	大鼠 C _{max}	大鼠 T _{1/2}
13	102	171 ± 165	1.58 ± 1.03

實施例 B3:肝細胞之代謝穩定性

【0270】 將測試化合物與大鼠及人類肝細胞一起培育且利用受質脫毛方法評估穩定性。將測試化合物溶解於二甲亞砜(DMSO)中以建立 10 mM 儲備液，且接著使用 DMSO 進一步稀釋以在 96 孔盤中建立 1 mM 測試化合物及陽性對照物(咪達唑侖(midazolam))之 1000×操作儲備液。自液氮罐中移出含有低溫保存之肝細胞的小瓶且立即浸沒於 37°C 水浴中。輕緩地振盪小瓶直至內含物解凍，且接著立即排入 50 mL 錐形管中之 48 mL 預溫熱 HT 培養基中。小瓶中剩餘的細胞用 1.0 mL 預溫熱 HT 培養基再懸浮且添加至錐形管中。將管蓋好且接著輕緩地翻轉若干次以使肝細胞再懸浮。將細胞懸浮液在室溫下以 50×g 離心 5 分鐘且丟棄上清

液。藉由輕緩地渦旋離心管而使細胞集結粒鬆散且再懸浮於 4 mL 溫熱的杜爾貝科氏修飾型伊格爾氏培養基 (Dulbecco's Modified Eagle medium, DMEM) 中。藉由 Nexcelom 的細胞計數器測定細胞密度，且添加 DMEM 培養基以獲得 1×10^6 個細胞/毫升的目標密度。在 96 孔微量滴定盤中進行分析。將 1 μ M 的測試化合物與 1×10^6 個細胞/毫升肝細胞一起在 DMEM 中培育 0、30、60、120 及 240 分鐘。在 37°C 下、在 95% 空氣/5% CO₂ 之潮濕氛圍下、在輕緩震盪下執行培育。培育混合物的體積為 37 μ L，DMSO 最終濃度為 0.1%。在各時間點，藉由添加 150 μ L 淬滅溶液(100% 乙腈，0.1% 甲酸，正 ESI 模式含有布西丁(bucetin)作為內標)中止培育。隨後，在 10°C 下將混合物渦旋 20 分鐘且以 4,000 RPM 離心。將上清液(80 μ L)轉移至潔淨的 96 孔盤中且藉由 LC-MS/MS 分析。為了驗證分析效能，將 1 μ M 咪達唑侖及最終濃度為 0.1% 的 DMSO 作為陽性對照包括在內。計算剩餘母體百分比、固有及預測肝清除率及 $t_{1/2}$ 。所有樣品均使用與 Shimadzu LC-20AD LC 幫浦系統耦聯的 AB Sciex API 4000 儀器、藉由 LC-MS/MS 加以分析。使用 Waters Atlantis T3 dC18 逆相 HPLC 管柱(20 mm x 2.1 mm)，在 0.5 mL/min 的流量下達成分離。移動相由 0.1% 甲酸/水(溶劑 A)及 0.1% 甲酸/100% 乙腈(溶劑 B)組成。稀釋條件詳述如下。

時間(min)	流速 (μ L/min)	A %	B %
0	500	98	2
0.30	500	98	2
1.40	500	2	98
2.20	500	2	98
2.21	500	98	2
3.00	500	98	2

【0271】 對各種測試化合物之離子光學器件的去簇電位(DP)、收集能量(CE)、碰撞室出口電位(CXP)進行最佳化且以正離子模式用於所選離子監測實驗中。接著評價各種測試化合物相對於內標的峰面積比率以獲知穩定性。基於測試化合物之消失(與其初始濃度相比)來計算代謝程度。利用剩餘化合物半對數%相對於時間之線性回歸圖計算測試化合物的初始清除速率。接著利用線性回歸圖之消除速率常數(k)、使用下式測定 $t_{1/2}$ 及固有清除率(CL_{int})，其中 $C_{肝細胞}$ (百萬細胞/毫升)為培育的細胞密度：

$$k = - \text{斜率}$$

$$t_{1/2} = 0.693/k$$

$$CL_{int} = k/C_{肝細胞}$$

【0272】 此固有清除率測定方法假設測試化合物濃度遠低於化合物相對於其代謝酶的米歇麗-門頓常數(Michaelis-Menten constant)。

【0273】 使用充分攪拌式方法，利用下式計算預測的肝清除率(CL_{hep})，其中 $CL_{int(活體內)}$ 基於肝臟重量標準化：

$$CL_{int(活體內)} = CL_{int} \times \text{肝細胞性} \times \text{肝臟重量}$$

$$CL_{hep \text{ 預測值}} = (CL_{int(活體內)} \times Q_{肝臟}) / (CL_{int(活體內)} + Q_{肝臟})$$

$$\text{其中 } Q_{肝臟} ((\text{ml/min/kg}) \text{ 為肝臟血流}$$

【0274】 不同物種之肝臟重量、血流量及肝細胞性的相關生理學參數列舉如下：

物種	肝臟重量 (g 肝臟/kg 體重)	肝細胞含量 (Hepatocellularity) (106 個細胞/g 肝臟)	肝臟血流 ($Q_{\text{肝臟}}$, mL/min/kg)
人類	25.7	135	20.7
Rat	40	120	55.2

【0275】 固有清除率(mL/min/kg)及半衰期($t_{1/2}$)的結果呈現於下表 B3 中。

表 B3.

化合物 編號	人類 CL _{int} (mL/min/kg)	人類 $T_{1/2}$ (min)	大鼠 CL _{int} (mL/min/kg)	大鼠 $T_{1/2}$ (min)
8	7.99 ± 0.99	301.04 ± 37.39	46.53 ± 2.11	71.49 ± 3.24
11	19.71 ± 0.4	122.01 ± 2.46	68.26 ± 2.52	48.73 ± 1.8
13	35.84 ± 1.06	67.09 ± 1.99	110.59 ± 2.29	30.08 ± 0.62
16	6.22 ± 0.55	386.5 ± 34.27	6.93 ± 0	480 ± 0

實施例 B4. 被動滲透率及流出比

【0276】 Caco-2 細胞(純系 C2BBel)係獲自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)(Manassas, VA)。細胞單層在 12 孔分析盤中的膠原蛋白塗覆微孔膜上生長至匯合。培養盤的詳情及其證書顯示如下。滲透率分析緩衝液為含有 10 mM HEPES 及 15 mM 葡萄糖的漢克氏平衡鹽溶液(Hanks' balanced salt solution)，其 pH 為 7.4。接收室中的緩衝液亦含有 1%牛血清白蛋白。測試物於分析緩衝液中的給藥溶液濃度為 5 μ M。細胞單層在頂側(A 至 B)或基側(B 至 A)給藥且在加濕培育箱中、在 37°C 及 5% CO₂ 下培育。第 120 分鐘時，自供應室及接收室取樣。各種測定雙重複執行。實驗後期亦量測螢光黃(lucifer yellow)

在各單層中的流量，以確保在流動期期間不會對細胞單層造成損傷。所有樣品皆使用電噴霧電離、藉由 LC-MS/MS 加以分析。表觀滲透率(P_{app})及回收百分比如下計算：

$$P_{app} = (dC_r / dt) \times V_r / (A \times C_A) \tag{1}$$

$$\text{回收百分比} = 100 \times ((V_r \times C_r^{\text{最終}}) + (V_d \times C_d^{\text{最終}})) / (V_d \times C_N) \tag{2},$$

其中， dC_r / dt 為累計接收濃度相對於時間的斜率($\mu\text{M s}^{-1}$)； V_r 為接收室的體積(cm^3)； V_d 為供應室的體積(cm^3)； A 為插件的面積(12 孔為 1.13 cm^2)； C_A 為標稱給藥濃度及所測 120 分鐘供應濃度的平均值(μM)； C_N 為給藥溶液的標稱濃度(μM)； $C_r^{\text{最終}}$ 為培育期結束時的累計接收濃度(μM)； $C_d^{\text{最終}}$ 為培育期結束時的供應濃度(μM)。流出比(ER)定義為 P_{app} (B 至 A) / P_{app} (A 至 B)。

表 B4

化合物編號	P_{app} (A 至 B)	P_{app} (B 至 A)
8	1.8	18.8
13	46.9	51.1

等效物

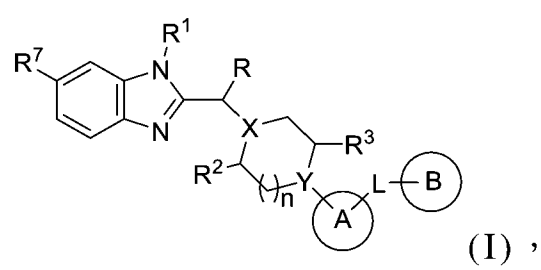
【0277】 本發明之一或多個具體例的細節在以上隨附描述中說明。儘管類似或等效於本文所描述之彼等者之任何方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但現描述較佳方法及材料。本發明之其它特徵、目標及優點將自實施方式及申請專利範圍而顯而易見。在說明書及隨附申請專利範圍中，除非上下文另外清楚指出，否則單數形成亦包括複數個提及物。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術者所理解相同之含義。本說明書中引用之所有專利

及公開案均以引用之方式併入。

【0278】 前述描述僅出於說明之目的提供，並不意欲將本發明限定為所揭示之確切形式，而是藉由隨附之申請專利範圍進行限定。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種式(I)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CH；

Y 為 N 或 CR⁴；

n 為 0 或 1；

R 為氫；

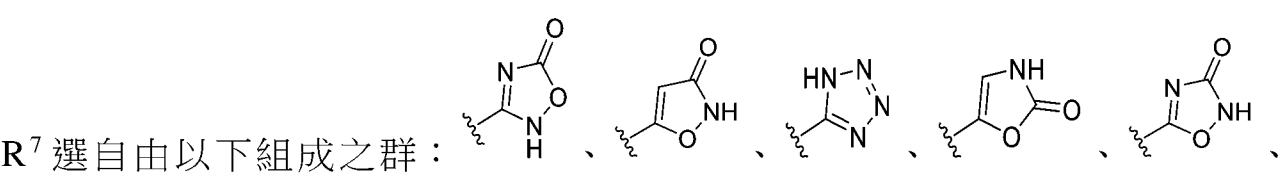
R¹ 為-C₁-C₆ 伸烷基-R⁵；

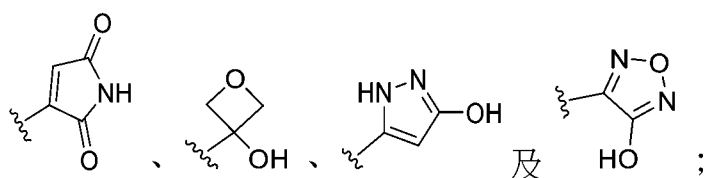
R² 為氫、側氧基或 C₁-C₆ 烷基；

R³ 為氫、側氧基或 C₁-C₆ 烷基，且 R⁴ 為氫、OH 或 C₁-C₆ 烷基，

或 R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C₁-C₃ 烷基取代的 C₃-C₆ 環烷基；

R⁵ 為 3 至 6 員雜環基或 5 至 6 員雜芳基，其中 R⁵ 之該 3 至 6 員雜環基或該 5 至 6 員雜芳基獨立地視情況經以下取代：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基；





或 R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ ，其中 R^8 為氫、 $-OH$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基或視情況經鹵基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基；

環 A 為 5 至 12 員雜環基、5 至 12 員雜芳基或 C_6-C_{14} 芳基，其各自獨立地視情況經以下取代：鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 C_3-C_6 環烷基或視情況經鹵基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基；

L 為鍵、 $-O-$ 、 C_1-C_6 伸烷基、 $*-O-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ 、 $*-C_1-C_6$ 伸烷基- $O-$ - $**$ 或 $*-NR^6-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ ，其中：

*表示與環 A 的連接點，且 ** 表示與環 B 的連接點；

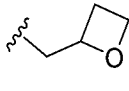
當 L 為 $*-O-C_1-C_6$ 伸烷基- $**$ 時，該 C_1-C_6 伸烷基視情況經 R^L 取代，其中各 R^L 獨立地為 C_1-C_6 烷基或鹵基，或兩個 R^L 與其所連接之原子碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 至 6 員雜環基；以及

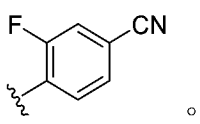
當 L 為 C_1-C_6 伸烷基時，該 C_1-C_6 伸烷基視情況經 R^{L1} 取代，其中各 R^{L1} 獨立地為鹵基、 OH 、側氧基或 C_1-C_6 烷基，或兩個 R^{L1} 與其所連接之一或多個碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環基；

R^6 為氫或 C_1-C_6 烷基；以及

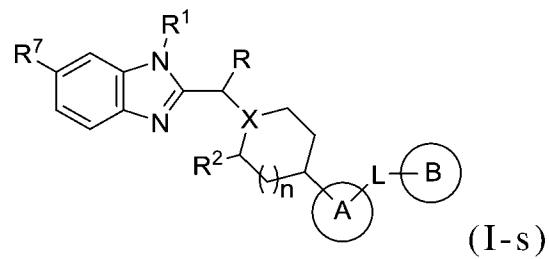
環 B 為 C_3-C_{10} 環烷基、 C_6-C_{14} 芳基、4 至 12 員雜環基或 5 至 12 員雜芳基，其各自獨立地視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、 CN 、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 環丙基及苯基，

其限制條件為：

當 R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ ， R^1 為 ， X 為 N ， Y 為 CH ， n 為 1 ， R^2 及 R^3 各自為氫，環 A 為 6 員雜芳基，且 L 為 $^*-OCH_2-^{**}$ 時，則環 B 不為

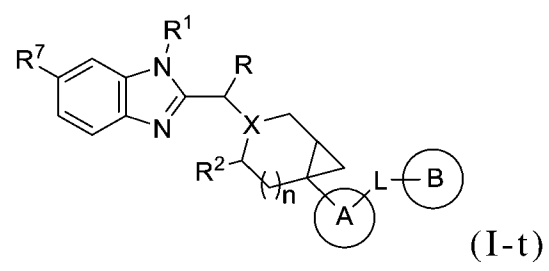


【請求項 2】 如請求項 1 之化合物，其中，該化合物具有式 I-s：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 3】 如請求項 1 之化合物，其中，該化合物具有式 I-t：



或其醫藥學上可接受之鹽。

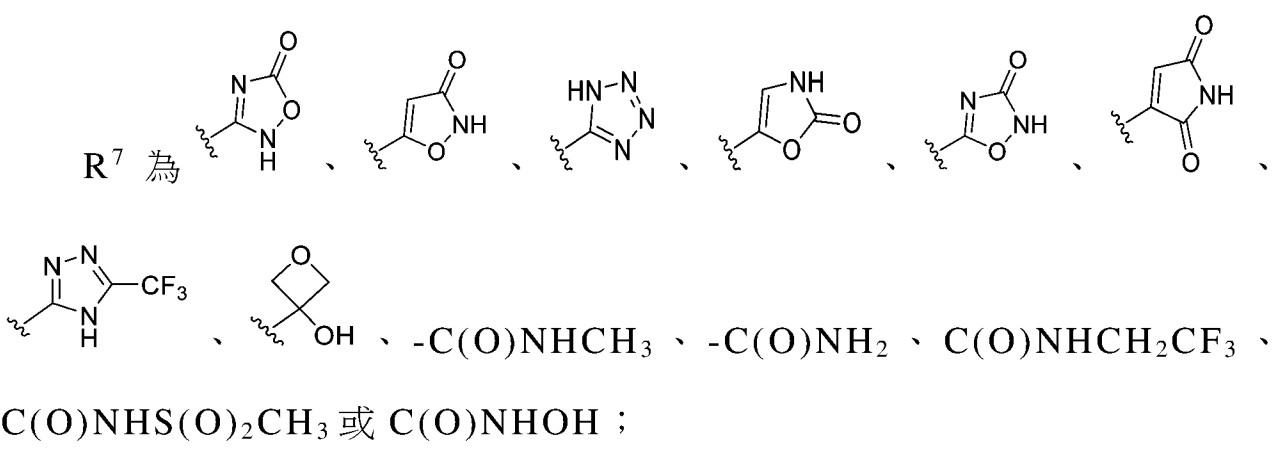
【請求項 4】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中：

n 為 1 ；

X 為 N ；

R^2 為氫；

R⁵ 為包含一或兩個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的視情況經取代之五員雜芳基，或包含一個氧原子的視情況經取代之四員雜環；



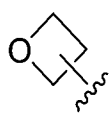
環 A 為視情況經取代之 6-9 員雜芳基；

L 為鍵或*-O-CH₂-**；

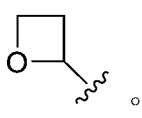
環 B 為視情況經一至三個獨立地選自由鹵基及氰基組成之群之取代基取代的苯基。

【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，R¹ 為-CH₂-R⁵。

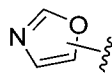
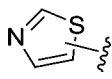
【請求項 6】 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，R⁵ 為包含一個氧原子、視情況經以下取代之 4 員雜環基：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。

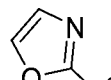
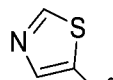
【請求項 7】 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，R⁵ 為視情況經以下取代之 ：鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基。

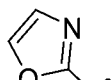
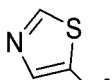
【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，或其醫藥學上可

接受之鹽，其中， R^5 為 。

【請求項 9】 如請求項 1 至 5 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^5 為視情況經以下取代之 5 員雜芳基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基。

【請求項 10】 如請求項 1 至 5 或 9 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^5 為視情況經以下取代之  或 ：鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基。

【請求項 11】 如請求項 1 至 5、9 或 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^5 為視情況經以下取代之  或 ：鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基。

【請求項 12】 如請求項 1 至 5 或 9 至 11 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^5 為  或 。

【請求項 13】 如請求項 1 至 3 或 5 至 12 中任一項之化合物，或其

醫藥學上可接受之鹽，其中，X 為 N。

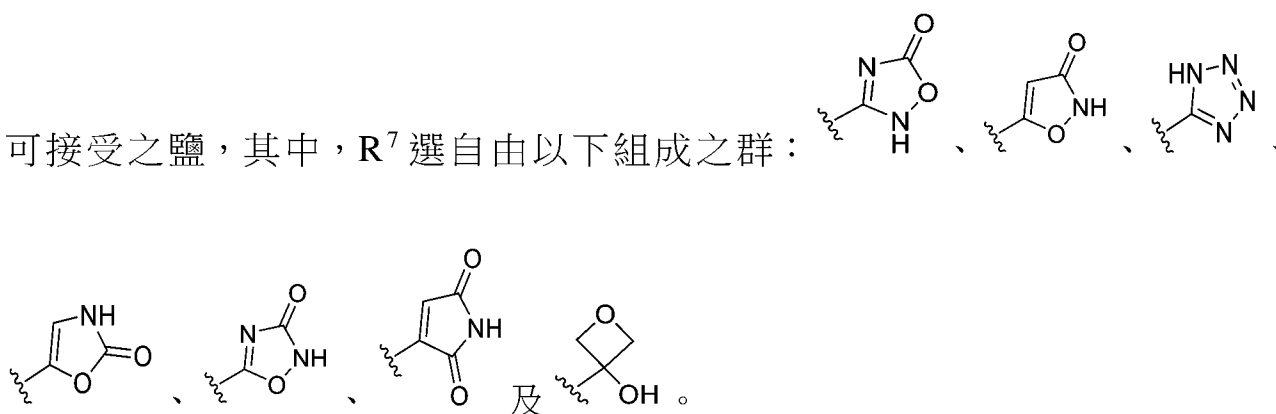
【請求項 14】 如請求項 1 至 3 或 5 至 13 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，n 為 1。

【請求項 15】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，Y 為 N。

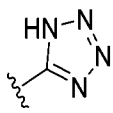
【請求項 16】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，Y 為 CR^4 。

【請求項 17】 如請求項 16 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。

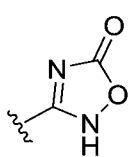
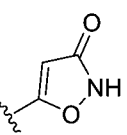
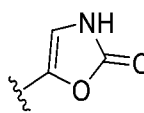
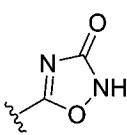
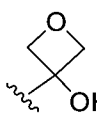
【請求項 18】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^7 選自由以下組成之群：



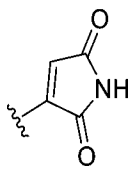
【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中， R^7 為 。

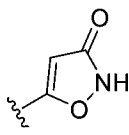
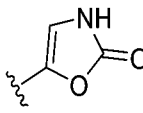
【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中， R^7 為 、、、 或 。

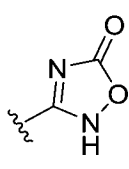
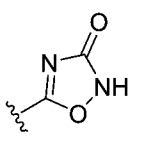
【請求項 21】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中， R^7 為 。

【請求項 22】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中， R^7 為  或 。

【請求項 23】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中， R^7 為  或 。

【請求項 24】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中， R^7 為 $-C(O)NH-R^8$ 。

【請求項 25】如請求項 1 至 17 或 24 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^8 為氫。

【請求項 26】如請求項 1 至 17 或 24 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^8 為-OH。

【請求項 27】如請求項 1 至 17 或 24 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^8 為-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基。

【請求項 28】如請求項 1 至 17 或 24 或 27 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^8 為-S(O)₂CH₃。

【請求項 29】如請求項 1 至 17 或 24 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^8 為視情況經鹵基取代之-C₁-C₆。

【請求項 30】如請求項 1 至 17、24 或 29 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^8 為-C₁-C₂ 烷基，其各自獨立地視情況經鹵基取代。

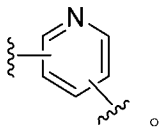
【請求項 31】如請求項 1 至 17、24、29 或 30 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^8 為-CH₂CF₃。

【請求項 32】如請求項 11 至 17、24、29 或 30 中任一項之化合物，

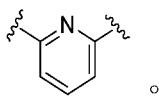
或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R^8 為 $-CH_3$ 。

【請求項 33】 如請求項 1 至 32 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，環 A 為 6 員雜芳基。

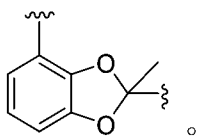
【請求項 34】 如請求項 1 至 33 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中，環 A 為 。

【請求項 35】 如請求項 1 至 34 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中，環 A 為 。

【請求項 36】 如請求項 1 至 33 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為 9 員雜芳基。

【請求項 37】 如請求項 36 之化合物，其中環 A 為 。

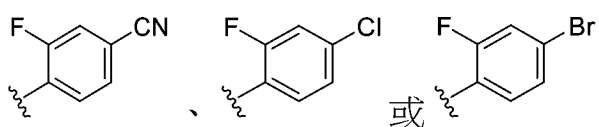
【請求項 38】 如請求項 1 至 37 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，L 為 $^*-O-C_1-C_6$ 伸烷基- ** 。

【請求項 39】 如請求項 1 至 38 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，L 為 $^*-O-CH_2-^{**}$ 。

【請求項 40】 如請求項 1 至 39 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，環 B 為 C₆ 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由鹵基及 CN 組成之群的取代基取代。

【請求項 41】 如請求項 1 至 40 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中，環 B 為 C₆ 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由 -F、-Cl、-Br 及 -CN 組成之群的取代基取代。

【請求項 42】 如請求項 1 至 41 中任一項之化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其中，環 B 為  。

【請求項 43】 一種選自由表 1 中之化合物組成之群之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 44】 一種醫藥組成物，其包含請求項 1 至 43 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項 45】 一種治療有需要之個體之由升糖素樣肽-1 受體 (glucagon-like peptide-1 receptor; GLP-1R) 介導之疾病的方法，其包含向該個體投與治療有效量之請求項 1 至 43 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，或請求項 44 之醫藥組成物。

【請求項 46】 如請求項 45 之方法，其中，該疾病為肝臟疾病。

【請求項 47】 如請求項 46 之方法，其中該肝臟疾病為原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、藥物誘導的膽汁淤積、妊娠肝內膽汁淤積、非經腸營養相關膽汁淤積(PNAC)、細菌過度生長或敗血症相關膽汁淤積、自體免疫性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、移植物抗宿主疾病、移植體肝臟再生、先天性肝纖維化、輸膽管結石、肉芽腫性肝病、肝內或肝外惡性疾病、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、類肉瘤病、威爾遜氏病(Wilson's disease)、高雪氏病(Gaucher's disease)、血色素沉著症或 α_1 抗胰蛋白酶缺乏。

【請求項 48】 如請求項 45 之方法，其中，該疾病為糖尿病。

【請求項 49】 如請求項 45 之方法，其中，該疾病為心臟代謝疾病。

【請求項 50】 一種請求項 1 至 43 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造治療由 GLP-1R 介導之疾病的藥劑之用途。