



(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 202322806 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：111136613

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 27 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/435 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61K31/41 (2006.01)**C07D405/14 (2006.01)**C07D417/14 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**C07D487/04 (2006.01)**C07D498/04 (2006.01)**C07D401/12 (2006.01)**C07D401/14 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)**A61P1/18 (2006.01)**A61P3/04 (2006.01)**A61P3/06 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/09/27

美國

63/261,717

(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)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：12 共 177 頁

(54) 名稱

作為 GLP-1R 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.

指定代表圖：

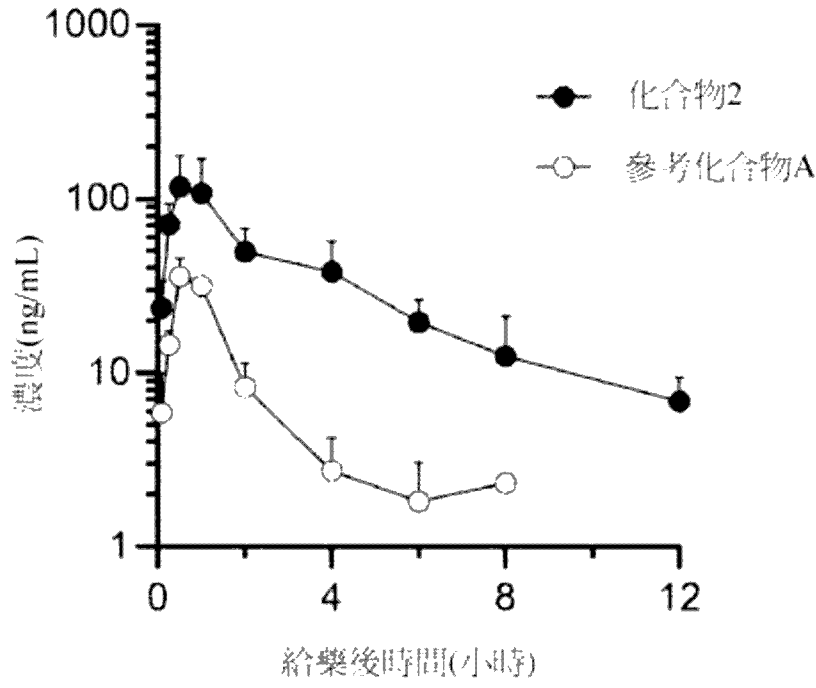
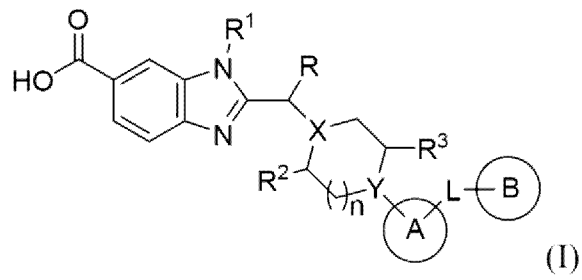


圖 1

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.

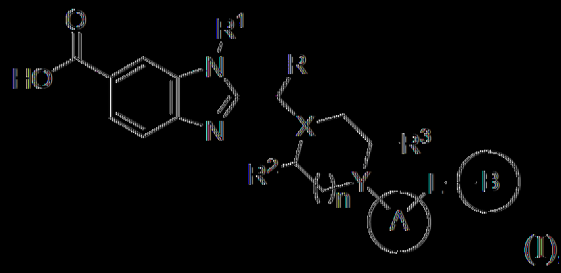
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

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 9 月 27 日提申之美國臨時專利申請案第 63/261,717 號之優先權及權益，其揭示內容以全文引用的方式併入本文以用於所有目的。

【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濃度時開始。

【0003】當前，有多種藥理學方法可用於治療高血糖症且從而治療 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 係 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(VilSBoll 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，諸如利拉魯肽及腸促胰島素類似物-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，提供如本文所詳述之式(I)化合物，包括式(II)至

(VIII)化合物，或選自由表 1 中所列之化合物組成之群的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】另外提供一種醫藥組成物，其包含式(I)化合物(包括式(II)至(VIII)化合物，或選自由表 1 中所列化合物組成之群的化合物)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，包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物，包括式(II)至(VIII)化合物，或選自由表 1 中所列化合物組成之群的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該疾病或病狀為心血管代謝疾病。在一些實施例中，該疾病或病狀為糖尿病。在一些實施例中，該疾病或病狀為肝病。

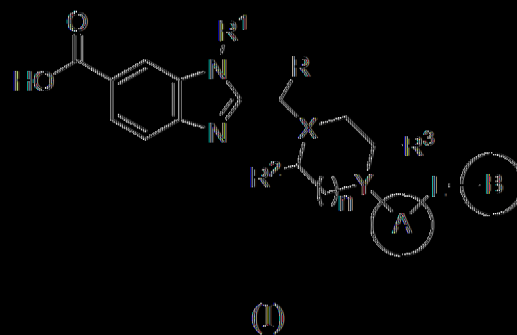
【0012】亦提供用於治療的如本文所詳述之式(I)化合物，包括式(II)至(VIII)化合物或選自由表 1 中所列化合物組成之群的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】亦提供如本文所詳述之式(I)化合物(包括式(II)至(VIII)化合物，或選自由表 1 中所列化合物組成之群的化合物)或其醫藥學上可接受之鹽用於製造供治療用之藥劑的用途。

【0014】另外提供一種套組，其包含式(I)化合物，包括式(II)至(VIII)化合物或選自由表 1 中所列化合物組成之群的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該套組包含根據本文所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)化合物(包括式(II)至(VIII)化合物，或選自由表 1 中所列化合物組成之群的化合物)或其醫藥學上可接受之鹽的方法。亦提供適用於合成式(I)化合物(包括式(II)至(VIII)化合物，或選自由表 1 中所列化合物組成之群的化合物)或其醫藥學上可接受之鹽的化合物中間物。

【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 仲烷基 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 與其所連接的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 5 員雜環基或 5 員雜芳基，其各自包含 1、2 或 3 個獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子，其中 R⁵ 之至少一個雜原子為 S，且另外其中 R⁵ 視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代；

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

L 為 -鍵-、-O-、C₁-C₆ 仲烷基、*O-C₁-C₆ 仲烷基**、*C₁-C₆ 仲烷基-O** 或 *NR⁶-C₁-C₆ 仲烷基**，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 仲烷基** 時，L 中的 C₁-C₆ 仲烷基視情況經 R⁴ 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 與其所連接的碳原子或原子一起形成 C_3 - C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環基；以及

當 L 為 C_1 - C_6 伸烷基時， 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} 與其所連接的碳原子或原子一起形成 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

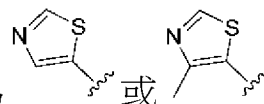
環 B 為 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、4 員至 12 員雜環基，或 5 員至 12 員雜芳基，其各自獨立地經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 CN 、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基。

【0017】 在一些實施例中， X 為 N 。在一些實施例中， X 為 CH 。

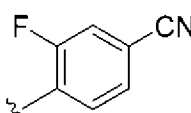
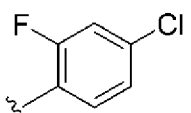
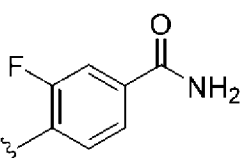
【0018】 在一些實施例中， Y 為 N 。在一些實施例中， Y 為 CR^4 。在一些實施例中， Y 為 CR^4 ，且 R^3 及 R^4 與其所連接的碳原子一起形成環丙基。

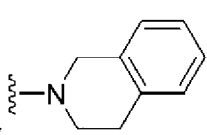
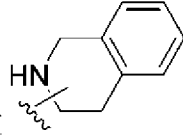
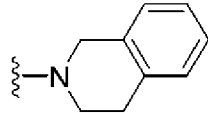
【0019】 在一些實施例中， n 為 0。在一些實施例中， n 為 1。

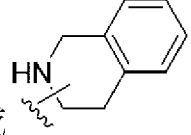
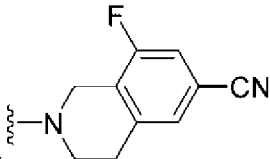
【0020】 在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2-R^5$ 。在一些實施例中， R^5 為 5 員雜芳基，其包含 1、2 或 3 個獨立地選自 O 、 N 及 S 的雜原子，其中 R^5 之至少一個雜原子為 S ，且另外其中 R^5 視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1 - C_6 鹵烷基取代。在一些實施例中， R^5 為 5 員雜芳基，其包含 1 或 2 個選自 S 及 N 之雜原子，其中 R^5 之一雜原子為 S ，且另外其中 R^5 視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1 - C_6 鹵烷基取代。在一些實施例中， R^5 為噻唑基或異噻唑基，各者視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1 - C_6 鹵烷基取代。在一些實施例中， R^5 為噻唑-2-基或噻唑-5-基，各者視情況經 C_1 - C_6 烷基取代。在一些實施例中， R^5 為



。在一些實

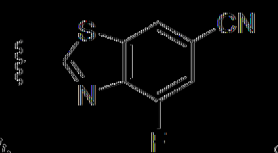
中，環 B 為  或  或 。在一些實施例中，環 B 為 4 員至 12 員雜環基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。在一些實施例中，環 B 為四氫異喹啉，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。在一些實施

例中，環 B 為  或 ，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。在一些實施例中，環 B 為 

或 ，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。在一些實施例中，環 B 為 。在一些實施例中，環 B

為 5 員至 12 員雜芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基取代基取代。在一些實施例中，環 B 為 9 員雜芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。在一些實施例中，環 B 為 9 員雜芳基，其視情況經一個至兩個獨立地選自由鹵基及 CN 組

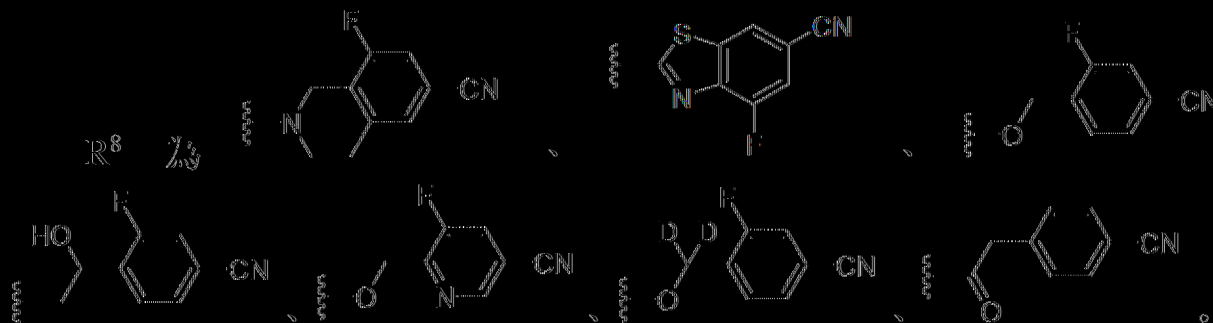
成之群的取代基取代。在一些實施例中，環 B 為



(0024) 在一些實施例中，化合物為式 VIII 化合物：



其中 R⁷ 為氫、氯、溴、氟、甲基或乙烯基；以及



(0025) 在一些實施例中，R⁷ 為氫。

(0026) 在一些實施例中，該化合物為葡甲胺鹽。

(0027) 在一個態樣中，本發明提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自表 1 中除參考化合物 A 之外的任一種化合物。

(0028) 在一些實施例中，選自表 1 中除參考化合物 A 之外之任一種化合物的化合物為葡甲胺鹽。

(0029) 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含式 I 至 VIII 化合物或化合物 1 至 31 或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

(0030) 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體之山升糖素

樣肽-1 受體(GLP-1R)介導之疾病的方法，包含向該個人投與本文所揭示之任一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或本文所揭示之任何醫藥組成物。在一些實施例中，該疾病為肝病。在一些實施例中，該肝病為原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、藥物誘導的膽汁淤積、妊娠肝外膽汁淤積、腸道外營養相關膽汁鬱積(PNAC)、細菌過度生長或敗血症相關的膽汁淤積、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)、非酒精性脂肝炎(NASH)、移植物對抗宿主疾病、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)、血色素沈著症或 *oti* 抗胰蛋白酶缺乏。在一些實施例中，該疾病為糖尿病。在一些實施例中，疾病為心臟代謝疾病。在一些實施例中，疾病為肥胖。

【0031】 在一些實施例中，本發明提供本文所揭示之任一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療 GLP-1R 所介導之疾病的藥劑。

【0032】 在一些實施例中，本發明提供一種減少有需要之個體之食物攝入的方法，其包含向個體投與本文所揭示之任一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。

【0033】 在一些實施例中，本發明提供一種增加有需要之個體之葡萄糖耐量的方法，包含向個體投與本文所揭示之任一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

【0034】 圖 1 顯示化合物 2 及參考化合物 A 經口(PO)投與大鼠之後的血漿濃度(3 mg/kg)。

【0035】 圖 2 顯示化合物 2、3 及 4 在經口(PO)投與大鼠之後的血漿濃度

(0.3 mg/mL、3 mg/kg)。

【0036】圖 3 顯示化合物 2 及 14 在經口(PO)投與大鼠之後的血漿濃度(0.6 mg/mL、3 mg/kg)。

【0037】圖 4 為顯示 C57BL/6 小鼠食物攝入研究之實驗設計的時間軸。

【0038】圖 5 顯示化合物 2、參考化合物 A 及利拉魯肽使得表現人類 GLP-1R 之 C57BL/6 小鼠的攝食量降低。

【0039】圖 6 為顯示 C57BL/6 小鼠葡萄糖耐量研究之實驗設計的時間軸。

【0040】圖 7 顯示表現人類 GLP-1R 之 C57BL/6 小鼠在腹膜內彈丸注射葡萄糖及投與化合物 2、參考化合物 A 及利拉魯肽之後，隨時間變化的血液葡萄糖濃度。

【0041】圖 8 顯示圖 7 中所示之葡萄糖濃度對時間曲線下面積。

【0042】圖 9 顯示表現野生型小鼠 GLP-1R (三角形)及人類化 GLP-1R (圓形)之 C57BL/6 小鼠在腹膜內彈丸注射葡萄糖及投與化合物 2 或利拉魯肽之後的血液葡萄糖濃度。

【0043】圖 10 顯示圖 9 中所示之葡萄糖濃度對時間曲線下面積。

【0044】圖 11A 及 11B 描繪根據使用不同量之化合物 2 的 IPGTT 評價，hGLP-1R 小鼠中之總化合物 2 (11A)及非結合化合物 2 (11B)。

【0045】圖 12A 及 12B 描繪根據使用不同量之參考化合物 A 的 IPGTT 評價，hGLP-1R 小鼠中之總參考化合物 A (12A)及非結合參考化合物 A (12B)。

【實施方式】

【0046】在一個態樣中，本發明係關於本發明人已發現的對 GLP-1R 具有促效作用之化合物。舉例而言，本發明人已發現，藥物動力學特性(例如 C_{max} 、 $AUC_{0-最末}$)優於替代 GLP-1R 促效劑的新穎 GLP-1R 促效劑為 GLP-1R 的強促效劑，且在人類化動物模型中，實現疾病相關表型(諸如攝食量及葡萄糖耐

量)的改良。值得關注的是，本發明所揭示之化合物的益處尚無先驗的預測。本發明亦關於包含本文所揭示之 GLP-1R 促效劑的組成物，及 GLP-1R 促效劑用於治療疾病的用途。

【0047】 定義

【0048】 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，則其應具有此項技術中之一般含義。

【0049】 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。

【0050】 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」意謂熟習此項技術者所認可之劑量、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。具體而言，當術語「約」及「大約」當結合與一數值使用時，涵蓋指定值 $\pm 10\%$ 範圍內的變化。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實施例。舉例而言，提及「約 X」的描述包括對「X」的描述。

【0051】 「包含」意指組成物及方法包括所引述之成分，但不排除其他。「基本上由……組成」用於定義組成物及方法時，應意謂組合中排除具有任何實質意義的其他成分。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實施例屬於本發明之範疇內。

【0052】 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。

【0053】「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。

【0054】「醫藥上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受之鹽。本文所述之化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式進行投與。

【0055】「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。可用於醫藥學上可接受之鹽中的例示性及非限制性陽離子包括 Na、K、Rb、Cs、NH₄、Ca、Ba、咪唑鎘及基於天然存在之胺基酸之銨陽離子，及不基於天然存在之胺基酸(例如葡甲胺)之銨陽離子。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中的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、反丁烯二酸根、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陰離子。

【0056】「立體異構物(Stereoisomer/stereoisomers)」係指在組成原子之立體異構原性方面(諸如但不限於在一或多個立構中心之對掌性方面)不同或與碳-碳或碳-氮雙鍵之順式或反式組態有關的化合物。立體異構物包括鏡像異構物及非鏡像異構物。

【0057】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、犬、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。

【0058】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。

【0059】在一些實施例中，術語「葡萄糖耐量」係指個體分配葡萄糖負荷或個體之血糖控制的能力。

【0060】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。

【0061】「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基團。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。

【0062】「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。此術語包括例如直鏈及分支鏈烴基，諸如亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-或-CH(Me)-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-或-CH(Me)CH₂-，或-CH(Et)-)及其類似烴基。

【0063】「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。

【0064】「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-苯并嘔唑啉酮、2H-1,4-苯并嘔 吡-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。

【0065】「氰基」係指基團-C≡N。

【0066】「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 個或較佳一至三個取代基之環烷基，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、甲脞基、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。

【0067】「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘且較佳為氟或氯。

【0068】「羥基(Hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指基團-OH。

【0069】「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(例如吡啶基或咪喃基)或多個縮合環(例如吡啶基或苯并噻吩基)，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。在一個實施例中，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→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、

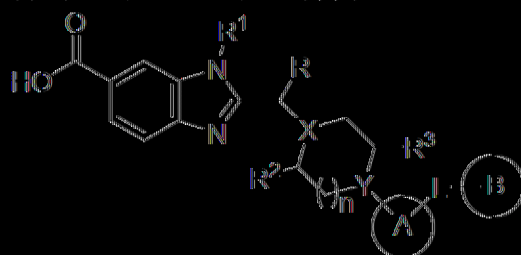
件或情形發生之情況以及不發生之情況。舉例而言，「氮原子視情況經氧化以得到 N-氧化物(N >O)部分」意謂氮原子可經氧化，但不一定經氧化，且描述包括氮原子未經氧化之情形及氮原子經氧化之情形。

(00/4) 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。在一個實施例中，視情況經取代之基團具有一個取代基。在另一個實施例中，視情況經取代之基團具有兩個取代基。在另一個實施例中，視情況經取代之基團具有三個取代基。在另一個實施例中，視情況經取代之基團具有四個取代基。在一些實施例中，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。在一個實施例中，視情況經取代之基團未經取代。

(00/5) 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

(00/6) 在一個態樣中，提供一種式(1)化合物：



(1)

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 與其所連接的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 5 員雜環基或 5 員雜芳基，其各自包含 1、2 或 3 個獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子，其中 R⁵ 之至少一個雜原子為 S，且另外其中 R⁵ 視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁₋₆ 鹵烷基取代；

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

L 為一鍵、-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，L 中的 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 與其所連接的碳原子或原子一起形成 C₃-C₆ 環烷基或 3 員至 6 員雜環基；以及

當 L 為 C₁-C₆ 伸烷基時，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} 與其所連接的碳原子或原子一起形成 C₃-C₆ 環烷基或 3 員至 6 員雜環基；

R⁶ 為氫或 C₁-C₆ 烷基；以及

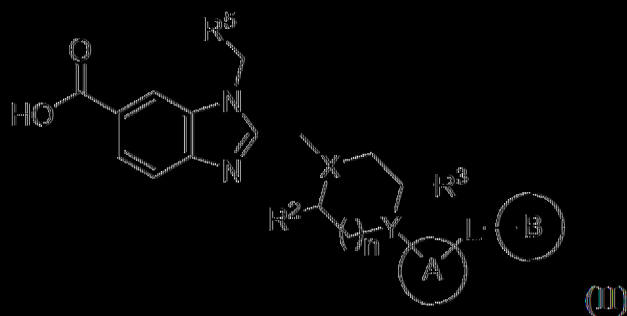
環 B 為 C₃-C₁₀ 環烷基、C₆-C₁₄ 芳基、4 員至 12 員雜環基，或 5 員至 12 員

雜芳基，其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $COCl_3$ 、 $CONCl_2$ 、 $S(O)_2Cl_3$ 及苯基。

[(00/7)] 在本文描述中，應瞭解，部分/變數之每個描述、變型、實施例或態樣可與其他部分/變數之每個描述、變型、實施例或態樣組合，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(II)之 R^1 所提供之每個描述、變型、實施例或態樣可與環 A 之每個描述、變型、實施例或態樣組合，如同每個組合被特別且個別列出一般。

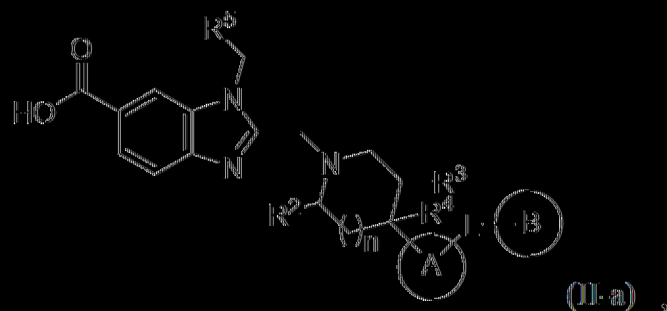
[(00/8)] 在式(II)的一些實施例中，X 及 Y 各自為 N。在一些實施例中，X 為 N 且 Y 為 CR^4 。在一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ，且 R^4 為 H、OH 或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ，且 R^4 為 H、OH 或 C_1-C_3 烷基。在一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ，且 R^4 為 H 或 OH。在一些此類實施例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ，且 R^4 為 H 或 OH。在一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ，且 R^4 為 H。在一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ，且 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C_1-C_3 烷基取代之環丙基。在一些實施例中，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視情況經鹵或甲基取代之環丙基。

[(00/9)] 在式(II)的一些實施例中，提供一種式(II)化合物：



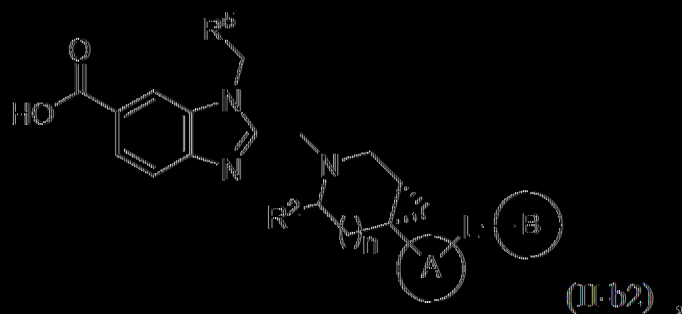
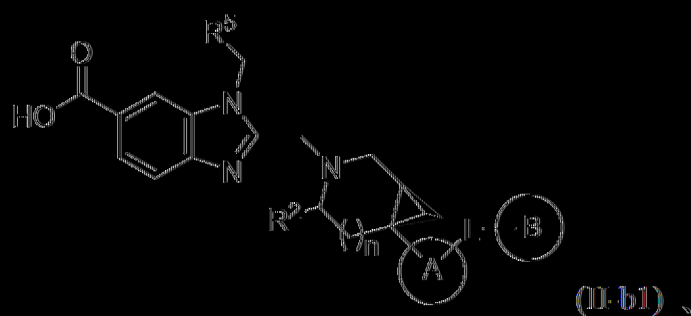
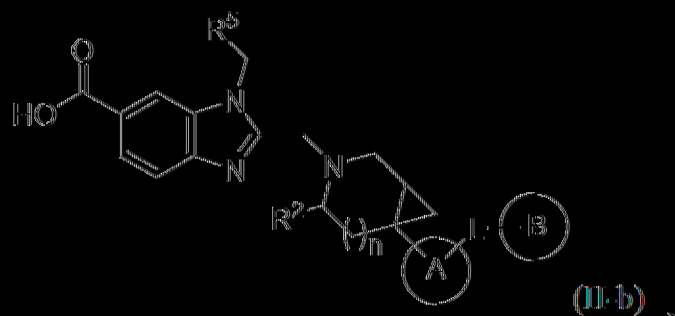
或其醫藥上可接受之鹽，其中 X、Y、m、 R^2 、 R^3 、 R^5 、環 A、L 及環 B 係如針對式(II)所定義。

(0080) 在式(I)或(II)之一些實施例中，X 為 N 且 Y 為 CR⁴。在一些實施例中，化合物為式(III-a)：



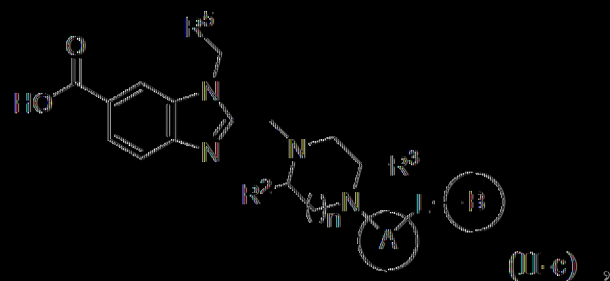
或其醫藥上可接受之鹽，其中 m、R²、R³、R⁴、R⁵、環 A、L 及環 B 係如針對式(I)所定義。

(0081) 在式(I)或(II)之一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR⁴，且 R³及 R⁴與其所連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C₁-C₃ 烷基取代之環丙基。在一些實施例中，化合物具有式(III-b)、(III-b1)或(III-b2)：



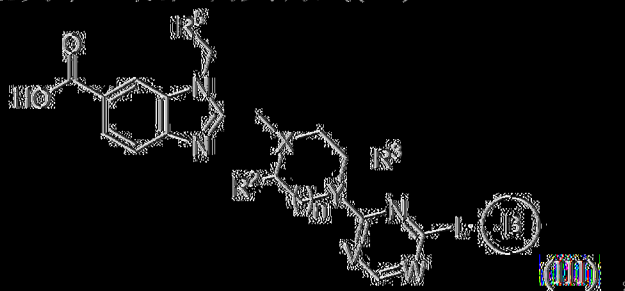
其中 m 、 R^2 、 R^5 、環 A、L 及環 B 係如針對式(II)所定義。

(0082) 在式(II)的一些實施例中，X 及 Y 各自為 N。在一些實施例中，化合物具有式(II.c)：

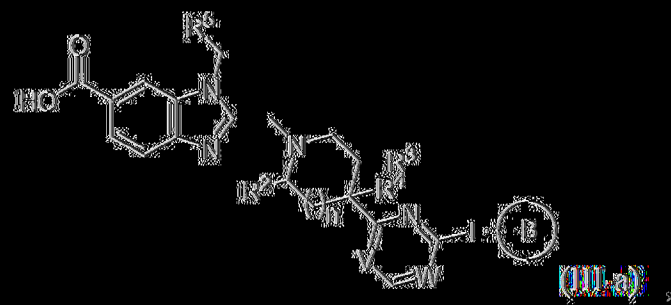


其中 m 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、環 A、L 及環 B 係如針對式(II)所定義。

(0083) 在式(II)的一些實施例中，環 A 為包含 1、2 或 3 個雜原子之 6 員雜芳基。在一些實施例中，化合物具有式(III)：

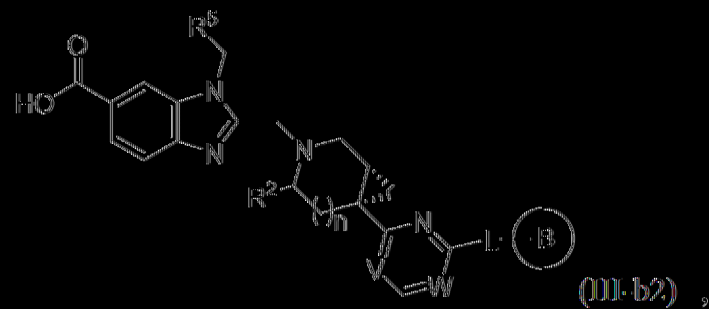
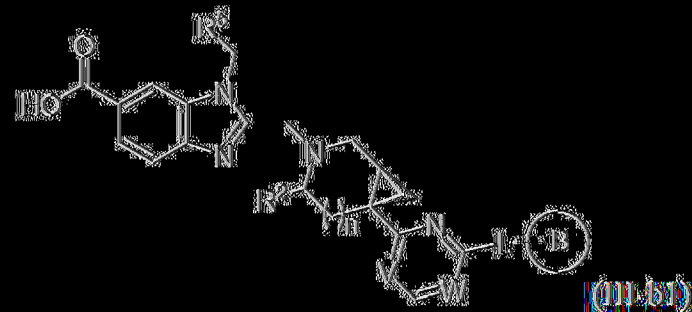
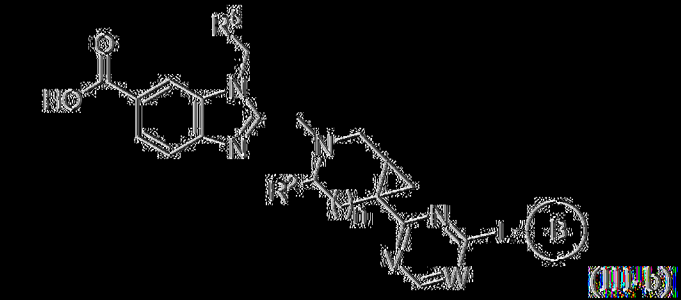


其中 V 及 W 獨立地為 N 或 CR^A ，其中各 R^A 為 H、鹵基、CN、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 烷基，其視情況經鹵基或 OCl 取代。在一些實施例中，V 為 N 且 W 為 CR^A 。在一些實施例中，V 為 CR^A 且 W 為 N。在一些實施例中，V 及 W 各自為 CR^A 。在一些實施例中，V 及 W 各自為 N。在一些實施例中，V 為 N 且 W 為 Cl。在一些實施例中，V 為 Cl 且 W 為 N。在一些實施例中，V 及 W 各自為 Cl。在式(III)的一些實施例中，X 為 N 且 Y 為 CR^A 。在一些實施例中，化合物為式(III.a)化合物：

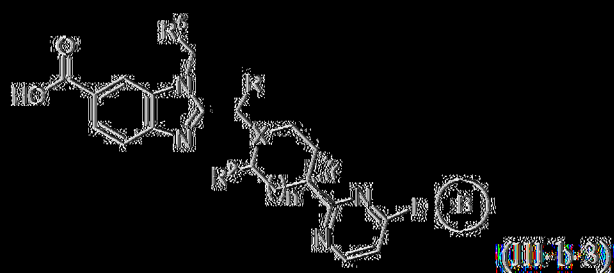


其中 n 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L 及環 B 係如針對式(II)所定義，且 V 及 W 係如針對式(III)所定義。

(0084) 在式(III)之一些實施例中， 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視情況經鹵基或 C_1 - C_3 烷基取代之環丙基。在一些實施例中，化合物具有式(III-b)、(III-b1)或(III-b2)：

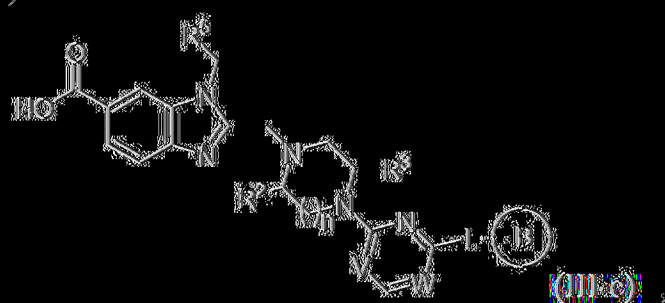


其中 n 、 R^2 、 R^5 、 L 及環 B 係如針對式(II)所定義，且 V 及 W 係如針對式(III)所定義。在一些實施例中，化合物具有式(III-b-3)：



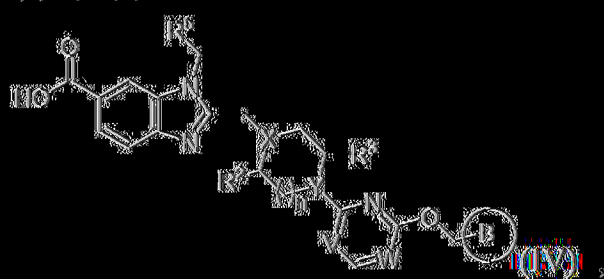
其中 m 、 R^2 、 R^5 、 L 及環 B 係如針對式(III)所定義。

(0085) 在式(III)的一些實施例中， X 及 Y 各自為 N 。在一些實施例中，化合物具有式(III-c)：



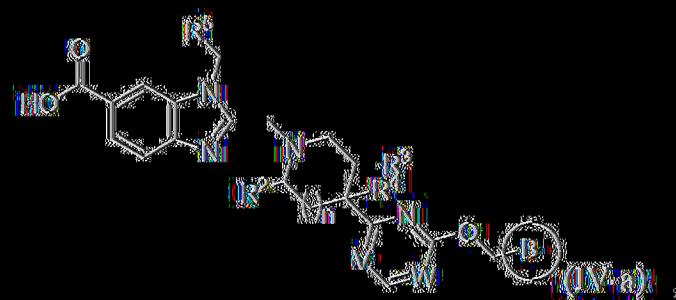
其中 m 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 L 及環 B 係如針對式(III)所定義，且 V 及 W 係如針對式(III)所定義。

(0086) 在式(III)的一些實施例中， L 為視情況經 R^4 取代的 $^*O-CH_2-C_6$ 仲烷基 ** ，如針對式(III)所描述。在一些實施例中， L 為 $^*O-CH_2$ ** 。在一些實施例中，化合物為式(IV)化合物：



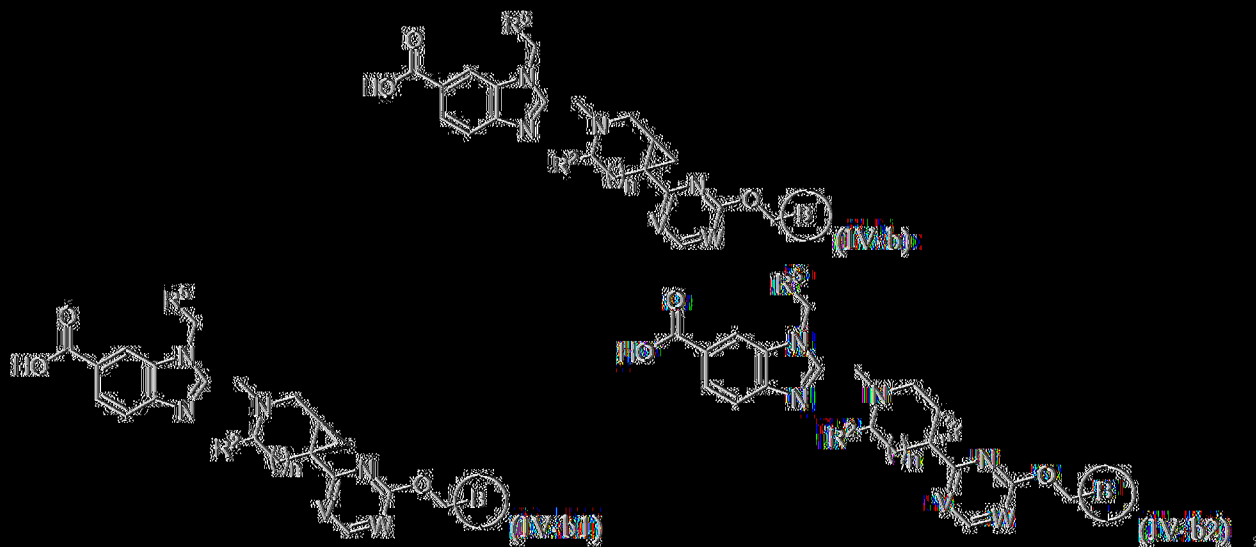
其中 m 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及環 B 係如針對式(III)所定義，且 V 及 W 係如針對式(III)所定義。

(0087) 在式(IV)的一些實施例中， X 為 N 且 Y 為 CR^4 。在一些實施例中，化合物具有式(IV-a)：

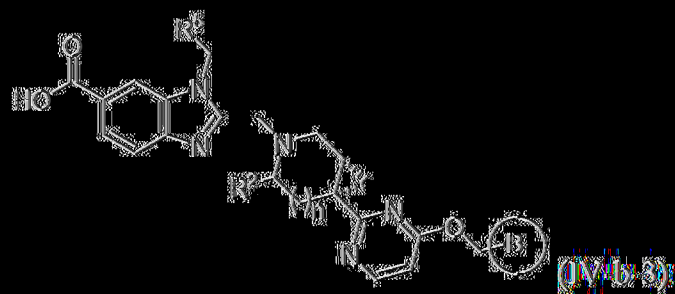


其中 m 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及環 B 係如針對式(0)所定義，且 V 及 W 係如針對式(000)所定義。

(0088) 在式(IV)之一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR⁴，且 R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C₁-C₃ 烷基取代之環丙基。在一些實施例中，化合物具有式(IV-b)、(IV-b1)或(IV-b2)：



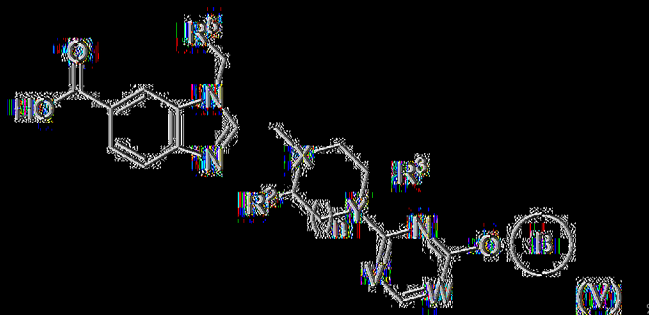
其中 m 、 R^2 、 R^5 及環 B 係如針對式(0)所定義，且 V 及 W 係如針對式(000)所定義。在一些實施例中，化合物具有式(IV-b.3)：



其中 m 、 R^2 、 R^5 、L 及環 B 係如針對式(0)所定義。

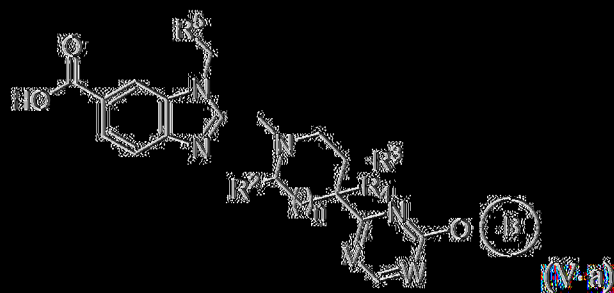
(0089) 在式(000)之一些實施例中，L 為 O。在一些實施例中，化合物具

行式(V)：



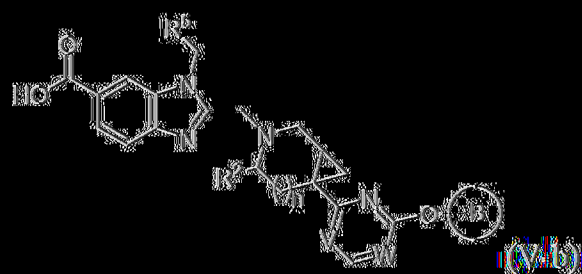
其中 n 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及環 B 係如針對式(I)所定義，且 V 及 W 係如針對式(III)所定義。

(0090) 在式(V)的一些實施例中，X 為 N 且 Y 為 CR^4 。在一些實施例中，化合物具有式(V-a)：



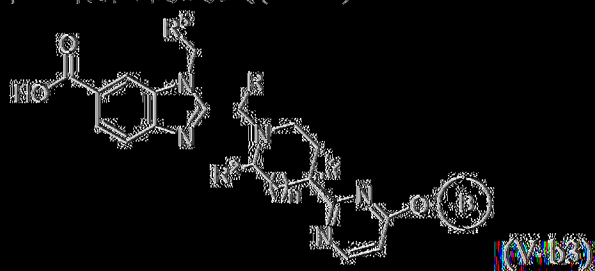
其中 n 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及環 B 係如針對式(I)所定義，且 V 及 W 係如針對式(III)所定義。

(0091) 在式(I)或(V)之一些實施例中，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視情況經鹵基或 C_1-C_3 烷基取代之環丙基。在一些實施例中，化合物具有式(V-b)、(V-b1)或(V-b2)：





其中 m 、 R^2 、 R^5 及環 B 係如針對式(II)所定義，且 V 及 W 係如針對式(III)所定義。在一些實施例中，化合物為式(V-b3)：



其中 m 、 R^2 、 R^5 、L 及環 B 係如針對式(II)所定義。

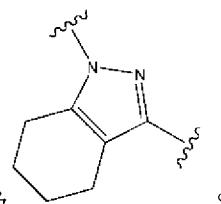
(0092) 在式(II)(若適用，則包括式(III)至(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ； R^3 及 R^4 與其所連接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 環烷基；且 m 、 R^2 、環 A 及環 B 如本文中針對式(II)所詳述。在式(II)(若適用，則包括式(III)至(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，Y 為 CR^4 ； R^3 及 R^4 與其所連接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 環烷基；環 B 為視情況經取代之苯基；且 X、 m 、 R^2 及環 A 係如本文中關於式(II)所詳述。在前述中的一些實施例中， R^3 及 R^4 與其所連接的碳原子一起形成 C_3 環烷基。在前述中的一些實施例中，X 為 N。在前述中的一些實施例中， m 為 1。在前述中的一些實施例中， R^2 為 H。在前述中的一些實施例中，環 A 為吡啶基。在前述中的一些實施例中，X 為 N， m 為 1， R^2 為 H。

【0093】在式(I)(若適用，則包括式(II)至(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N；Y 為 CR^4 ； R^4 為 H；且 n、 R^2 、 R^3 、環 A 及環 B 如本文中針對式(I)所詳述。在式(I)(若適用，則包括式(II)至(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N；Y 為 CR^4 ； R^4 為 H；環 B 為 C_3 - C_{10} 環烷基、4 員至 12 員雜環基，或 5 員至 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的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；且 n、 R^2 、 R^3 及環 A 如本文中針對式(I)所詳述。在式(I)(若適用，則包括式(II)至(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N；Y 為 CR^4 ； R^4 為 H；環 B 為 4 員至 12 員雜環基，或 5 員至 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的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；且 n、 R^2 、 R^3 及環 A 如本文中針對式(I)所詳述。在式(I)(若適用，則包括式(II)至(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N；Y 為 CR^4 ； R^4 為 H；n 為 1； R^2 及 R^3 各自為 H；環 A 為吡啶基；環 B 為 4 員至 12 員雜環基，或 5 員至 12 員雜芳基，其各自獨立地經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【0094】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 及 Y 各自為 N；環 B 為 C_3 - C_{10} 環烷基、4 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜環基，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的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；且 n、 R^2 、 R^3 及環 A 如本文中關於式(I)所詳述。在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 及 Y 各自為 N；環 B 為 C_3 - C_{10} 環烷基、4 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜環基，

其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；n 為 1；R² 及 R³ 各自為 H；且環 A 如本文中針對式(I)所詳述。在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 及 Y 各自為 N；環 B 為 4 員至 12 員雜環基，或 5 員至 12 員雜芳基，其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；n 為 1；R² 及 R³ 各自為 H；且環 A 如本文中針對式(I)所詳述。在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 及 Y 各自為 N；環 B 為 C₃-C₁₀ 環烷基、4 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；n 為 1；R² 及 R³ 各自為 H；且環 A 為吡啶基或吡啶基，其各自視情況經以下取代：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基。

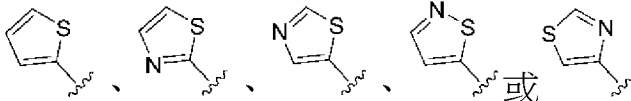
【0095】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施

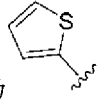


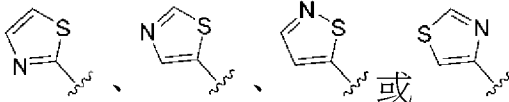
例中，X 為 N，Y 為 CH，n 為 1，R² 與 R³ 均為氫，且環 A 為

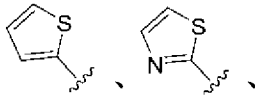
【0096】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N，Y 為 CH，n 為 1，R² 與 R³ 均為氫，環 A 為吡啶基，且環 B 為 5 員至 12 員雜芳基，其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【0097】在式(I)化合物(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中， R^1 為 $-C_1-C_3$ 伸烷基- R^5 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2-R^5$ 。在式(I)化合物(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中， 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 員雜環基，其中 R^5 中之至少一個雜原子為 S，且其中 R^5 視情況經以下取代： $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基。在一些實施例中， 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 中之至少一個雜原子為 S，且其中 R^5 視情況經以下取代：鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(I)化合物(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中， R^5 為 5 員雜環基或 5 員雜芳基，其各自包含 1 或 2 個獨立地選自 N 及 S 之雜原子，其中 R^5 中之至少一個雜原子為 S，且其中 R^5 視情況經以下取代：鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(I)化合物(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中， R^5 為 5 員雜環基或 5 員雜芳基，其各自包含 1 或 2 個選自 N 或 S 的雜原子，其中 R^5 中之一個雜原子為 S，且其中 R^5 視情況經以下取代：鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基。在一些實施例中， R^5 為噻唑基、異噻唑基或硫代苯基，其各自視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。在一些實施例中，

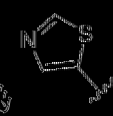
R^5 為 ，其各自視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷

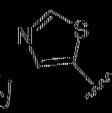
基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。在一些實施例中， R^5 為 、

，其各自視情況經鹵基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷

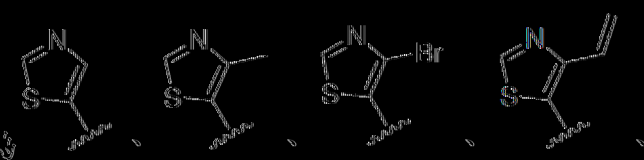
基、 C_{2-6} 烯基或 C_1-C_3 鹵烷基取代。在一些實施例中， R^5 為 、

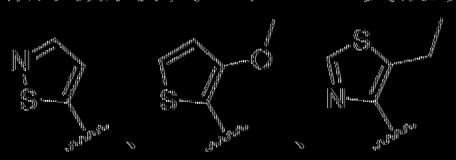
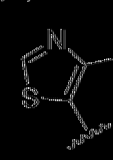
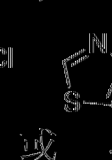
，其各自視情況經溴、 $\cdot\text{O}\cdot\text{C}\text{H}_3$ 、甲基、乙基或乙烯基取

代。在一些實施例中， R^5 為 ，其視情況經鹵基、 $\cdot\text{O}\cdot\text{C}_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷

基、 C_{2-6} 烯基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵烷基取代。在一些實施例中， R^5 為未經取代的 。

在一些實施例中， R^5 為噁唑，其視情況經甲基、溴、乙烯基、乙基、甲氧基、

氬或氟取代。在一些實施例中， R^5 為 、

、 或 。

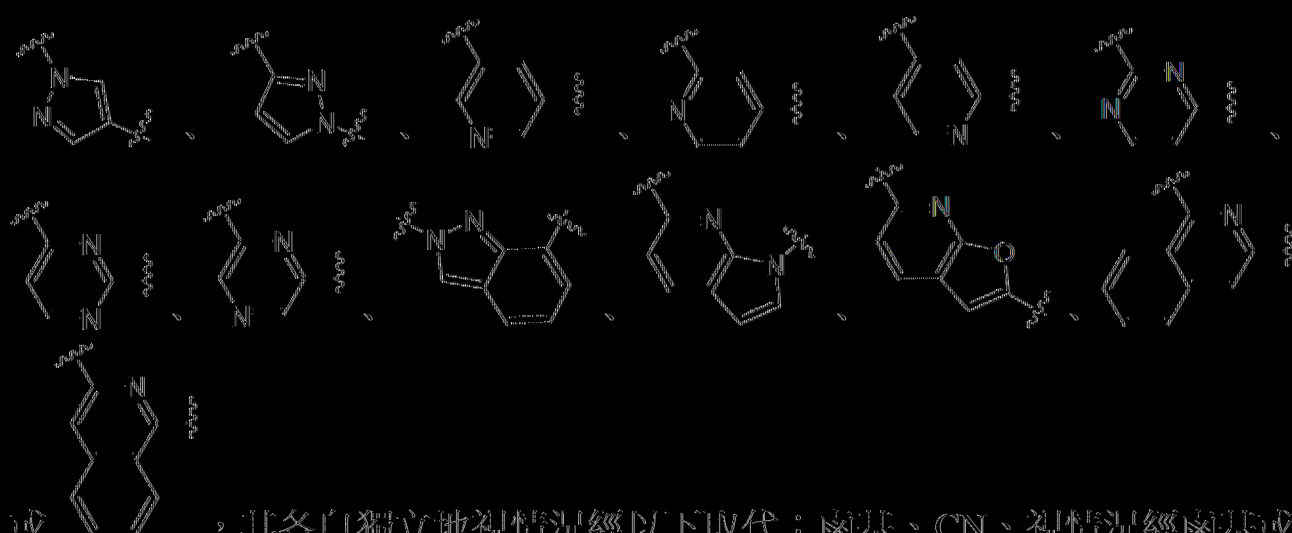
[0098] 在式(II)化合物(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一、
些實施例中， X 為 N 。在其他實施例中， X 為 Cl 。

[0099] 在式(II)化合物(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一、
些實施例中， n 為 0。在其他實施例中， n 為 1。

[0100] 在式(II)化合物(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一、
些實施例中， Y 為 N 。在其他實施例中， Y 為 CR^4 ，其中 R^4 為氬、 OH 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$
烷基。在其他實施例中， Y 為 CR^4 ，且 R^3 及 R^4 視情況其所連接的碳原子一起
形成經鹵基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基。舉例而言， $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基可為視
情況經以下取代的環丙基：鹵基，諸如氬，或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，諸如甲基。

[0101] 在式(II)化合物(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一、
些實施例中， R^2 及 R^3 獨立地為氬、側氧基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些實施例中， R^2
及 R^3 為氬。在一些實施例中， R^2 及 R^3 為側氧基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 為
甲基。

[0102] 在式(II)式(III)化合物(包括式(III)-(V)化合物及其子調配物，如適用)



OEt 取代的 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，環 A 為 、、、 或 ，其各自獨立地視情況

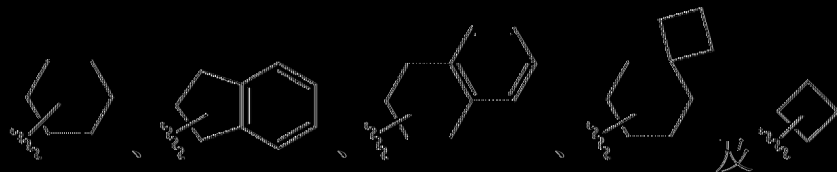
經以下取代：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OEt 取代的 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，環 A 為苯并間二氧雜環戊烯基、吡啶基、噁吩基或吡吩

基。在一些實施例中，環 A 為 、、、 或 。

[0104] 在式(II)化合物(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一、
 一些實施例中，Y 為一鍵。在一些實施例中，L 為 O。在一些實施例中，L 為
 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，L 為未經取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，
 L 為視情況經 R^{11} 取代的 C_1-C_6 仲烷基，其中各 R^{11} 獨立地為鹵基、OEt、側氧
 基或 C_1-C_6 烷基，或兩個 R^{11} 與其所連接的碳原子或原子一起形成 C_3-C_6 環烷基
 或 3 員至 6 員雜環基。在一些實施例中，L 為未經取代之 C_1-C_2 仲烷基。在一些
 實施例中，L 為視情況經 R^{11} 取代的 C_1-C_2 仲烷基，其中各 R^{11} 獨立地為鹵基、
 OEt、側氧基或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，L 為未經取代之 C_2 仲烷基。在一

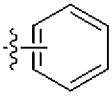
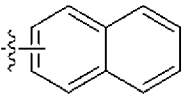
些實施例中，L 為視情況經 R^{11} 取代之 C_2 仲烷基，其中各 R^{11} 獨立地為鹵基、 OH 、側氧基或 C_1-C_6 烷基。在一些此類實施例中，L 為 、、、 或 。在一些實施例中，L 為 $*O-C_1-C_6$ 仲烷基 $**$ ，其中 $*$ 表示與環 A 的連接點，且 $**$ 表示與環 B 的連接點。舉例而言，L 可為 $*OCH_2**$ 。在一些實施例中，當 L 為 $*O-C_1-C_6$ 仲烷基 $**$ 時，L 之 C_1-C_6 仲烷基經 R^1 取代，其中各 R^1 獨立地為 C_1-C_6 烷基或鹵基，或兩個 R^1 與其所連接的碳原子或原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環基。在一些實施例中，當 L 為 $*O-C_1-C_6$ 仲烷基 $**$ 時， C_1-C_6 仲烷基經 R^1 取代，其中各 R^1 獨立地為 C_1-C_6 烷基或兩個 R^1 與其所連接的碳原子或原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環基。為提供特定實例，當 L 為 $*OC(R^1)_2**$ 時，兩個 R^1 可與其所連接的碳原子或原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環基。在一些實施例中，L 為 $*C_1-C_6$ 仲烷基 $O**$ 。在一些實施例中，L 為 $*NR^6-C_1-C_6$ 仲烷基 $**$ ，其中 R^6 為鹵或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，L 包含氮同位素，例如氘。在一些實施例中，L 為 $*O-CH_2**$ 或 $*O-CD_2**$ 。在一些實施例中，L 為 $*O-CD_2**$ 。在一些實施例中，L 包含側氧基。在一些實施例中，L 為 $*C(O)-CH_2**$ 。

[0105] 在式(II)化合物(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 B 為 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 CN 、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCl_3$ 、 $-CONCl_2$ 、 $-S(O)_2Cl_3$ 及苯基。例示性 C_3-C_{10} 環烷基包括但不限於



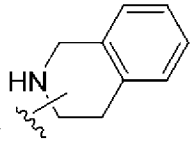
，其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 CN 、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCl_3$ 、 $-CONCl_2$ 、 $-S(O)_2Cl_3$ 及苯基。在一些

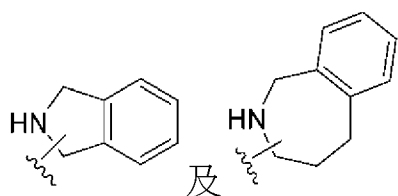
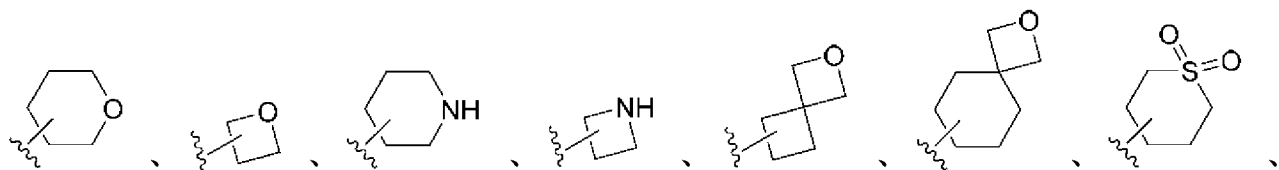
實施例中，環 B 為 C₆-C₁₄ 芳基，其視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、

-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。舉例而言，C₆-C₁₄ 芳基可為  或 ，其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-

COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。在一些實施例中，環 B 為 4 員至 12 員雜環基，其視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成

之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-

S(O)₂CH₃ 及苯基。例示性 4 員至 12 員雜環基包括但不限於 、



，其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等

取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵

鹵基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。在一些實施例中，環 B 為 5 員

至 12 員雜芳基，其視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由

以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-



例中，X、n、R、R¹、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述，且環 B 為 C₆-C₁₄ 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【0108】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X、n、R、R¹、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述，且環 B 為 C₆ 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【0109】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X、n、R、R¹、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述，L 為 *-OCH₂-**，且環 B 為 C₆ 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

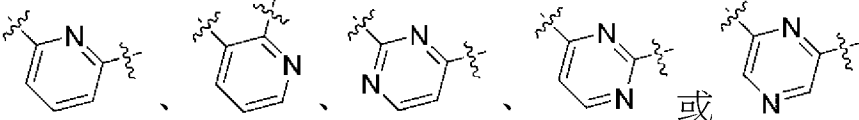
【0110】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X、n、R、R¹、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述，且環 B 為 4 員至 12 員雜環基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

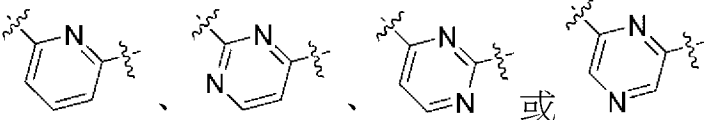
【0111】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X、n、R、R¹、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述，且環 B 為 5 員至 12 員雜芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【0112】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N，n 為 1，環 A 為視情況經以下取代的 9 員至 10 員雜環基：鹵

基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基；且 R、R¹、R²、L 及環 B 如針對式(I)所述。

【0113】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N，n 為 1，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 12 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基；且 R、R²、L 及環 B 如針對式(I)所述。在一些此類實施例中，環 A 為 5 員至 6 員雜芳基。在一些此類實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基。在一些此類實施例中，環

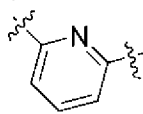
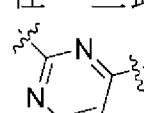
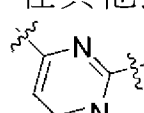
A 為 ，其各自視情況經以下取代：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基。

在一些此類實施例中，環 A 為 ，其各自視情況經以下取代：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基。

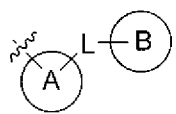
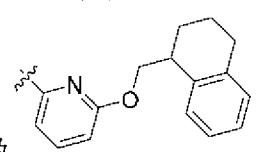
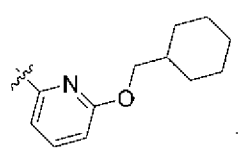
【0114】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N，n 為 1，環 B 為 C₃-C₁₀ 環烷基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；且 R、R¹、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述。

【0115】在式(I)、(V)、(Va)或(Vb)之一些實施例中，環 A 為 5 員至 6 員雜芳基，其視情況經以下取代：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基；環 B 為 C₃-C₁₀ 環烷基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、

$-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 及苯基；且 R 、 R^1 、 R^2 及 L 如針對式(I)所述。

在一些此類實施例中，環 A 為 。在其他此類實施例中，環 A 為 。在又其他此類實施例中，環 A 為 。在前述中之任一者的一些實施例中， X 為 N ， n 為 1， R^1 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ ，且 R^5 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中， X 為 N ， n 為 1， R^1 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ ，且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。

【0116】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、 CN 、視情況經鹵基或 OH 取代的 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 烷基； L 為 $^*-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 伸烷基 ** ，其視情況經如針對式(I)所述的 R^L 取代；環 B 為 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 CN 、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 及苯基；且 R 及 R^2 如針對式(I)所述。在一些此類實施例中， L 為 $^*-\text{O}-\text{CH}_2-^{**}$ 。舉例而言，在一些實施例

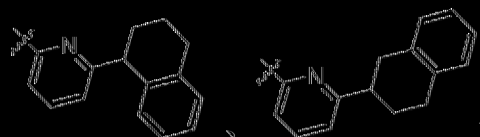
中， 為 、 或其類似物，其如本文中對於環 A、 L 及環 B 所述而視情況經取代。在前述中之任一者的一些實施例中， X 為 N ， n 為 1， R^1 為 CH_2-R^5 ，且 R^5 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中， X 為 N ， n 為 1， R^1 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ ，且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。

【0117】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施

例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基；L 為一鍵；環 B 為 C₃-C₁₀ 環烷基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCl₂、-CONCl₂、-S(O)₂Cl₂ 及苯基；且 R 及 R² 如針對式(II)所述。舉例而言，在一些實施例中，



為



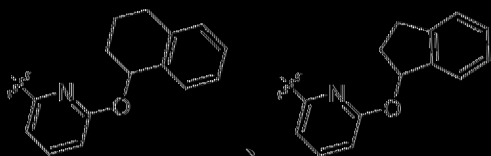
或類似物，其視情況如本文中針對環 A 及環 B 所述經取代。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為 Cl₂、R⁵，且 R⁵ 為如針對式(II)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n

為 1，R¹ 為 Cl₂、R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

[(0118)] 在式(II)(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基；L 為 O；環 B 為 C₃-C₁₀ 環烷基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCl₂、-CONCl₂、-S(O)₂Cl₂ 及苯基；且 R 及 R² 如針對式(II)所述。舉例而言，在一些實施例中，



為



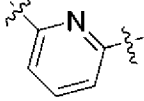
或類似者，其如本文中對於環 A 及環 B 所述視

情況經取代。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為 Cl₂、R⁵，且 R⁵ 為如針對式(II)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為 Cl₂、R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳

基，其視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_{1-6} 鹵烷基取代。

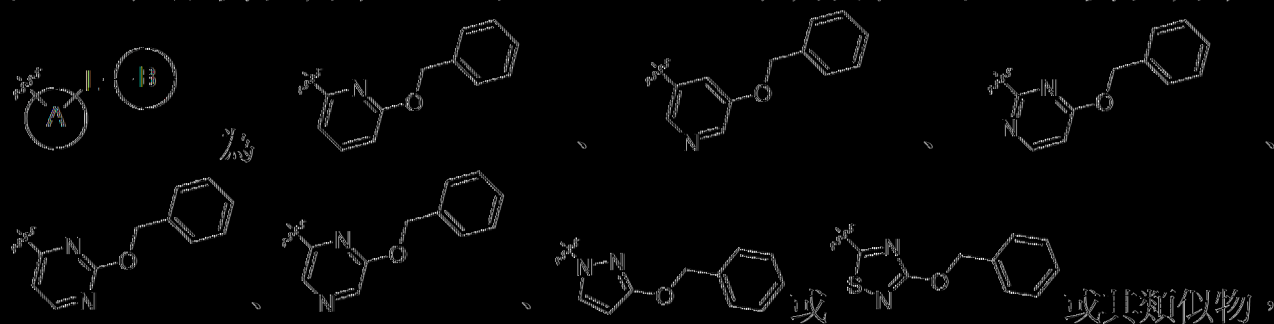
【0119】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 B 為 C_6-C_{14} 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基；且 R、 R^2 、環 A 及 L 如針對式(I)所述。在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N，n 為 1，環 B 為 C_6-C_{14} 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基；且 R、 R^2 、環 A 及 L 如針對式(I)所述。在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，X 為 N，n 為 1，環 B 為 C_6 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基；且 R、 R^2 、環 A 及 L 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_{1-6} 鹵烷基取代。

【0120】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C_3-C_6 環烷基或 C_{1-6} 烷基；環 B 為 C_6 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基；且 R、 R^1 、 R^2 及

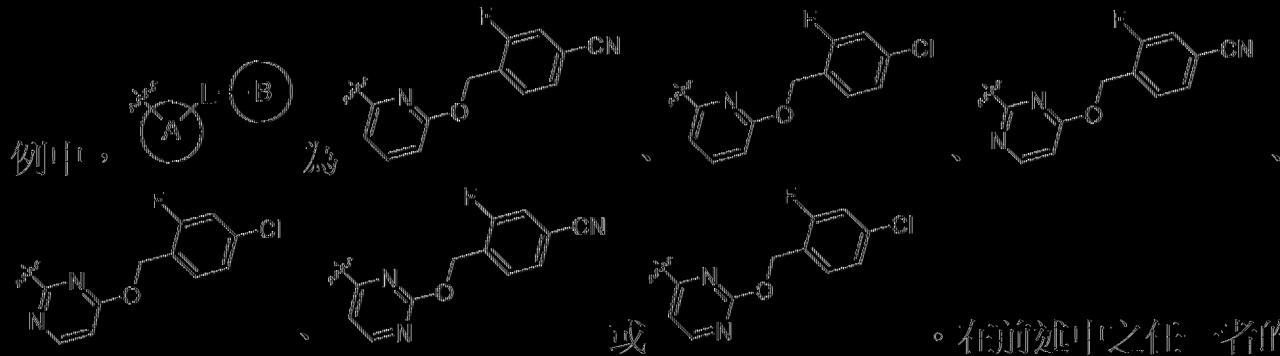
L 如針對式(I)所述。在一些此類實施例中，環 A 為 。在其他此類實施

例中，環 A 為 。在又其他此類實施例中，環 A 為 。

〔0121〕在式(II)(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 烷基；L 為 $^*O-C_1-C_6$ 仲烷基 ** ，其視情況經如針對式(II)所述的 R^1 取代；環 B 為 C_6 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基；及 R 及 R^2 如針對式(II)所述。在一些此類實施例中，L 為 $^*O-CH_2$ ** 。舉例而言，在一些實施例中，



其如本文中針對環 A、L 及環 B 所述而視情況經取代。舉例而言，在一些實施



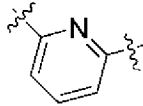
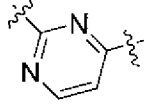
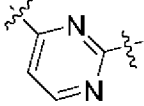
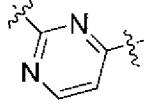
一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 CH_2R^5 ，且 R^5 如針對式(II)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 CH_2R^5 ，且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、 $-O-C_1-6$ 烷基、 C_1-6 烷基、 C_1-6 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。

〔0122〕在式(II)(若適用，則包括式(III)-(V)及其子式之化合物)之一些實施

例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆環烷基或 C₁-C₆烷基；L 為一鍵；環 B 為 C₆芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃及苯基；且 R 及 R² 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

【0123】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆環烷基或 C₁-C₆烷基；L 為-O-；環 B 為 C₆芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃及苯基；且 R 及 R² 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

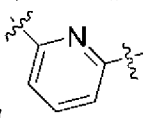
【0124】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 B 為 4 員至 12 員雜環基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃及苯基；且 R、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述。

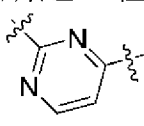
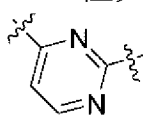

 在一些此類實施例中，環 A 為 。在其他此類實施例中，環 A 為 。在又其他此類實施例中，環 A 為 。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為 -CH₂-R⁵，R⁵ 為針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為 -CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

【0125】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 B 為 4 員至 12 員雜環基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；且 R、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述。在式(I)、(V)、(Va)或(Vb)之一些實施例中，環 B 為 9 員至 12 員雜環基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；且 R、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為 -CH₂-R⁵，且 R⁵ 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為 -CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

【0126】 在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基；環 B 為 4 員至 12 員雜環基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧

基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基；且 R 、

R^2 及 L 如針對式(I)所述。在一些此類實施例中，環 A 為 。在其他此類

實施例中，環 A 為 。在又其他此類實施例中，環 A 為 。在前

述中之任一者的一些實施例中， X 為 N ， n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 如針對式

(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中， X 為 N ， n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，

且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1 - C_6 鹵烷基取代。

【0127】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、 CN 、視情況經

鹵基或 OH 取代的 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 烷基； L 為 $^*-O-C_{1-6}$ 伸烷基 ** ，其視

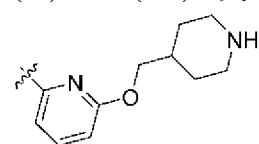
情況經如針對式(I)所述的 R^L 取代；環 B 為 4 員至 12 員雜環基，其視情況經一

至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 CN 、側氧基、 C_1 - C_6

烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基；且 R 及 R^2 如針

對式(I)所述。在一些此類實施例中， L 為 $^*-O-CH_2-^{**}$ 。舉例而言，在式(I)、

(V)、(Va) 或 (Vb) 之一些實施例中， 為 、



或類似物，其視情況如本文中針對環 A 及環 B 所述經取代。在

前述中之任一者的一些實施例中， X 為 N ， n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 如針對

式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中， X 為 N ， n 為 1， R^1 為 $-CH_2-$

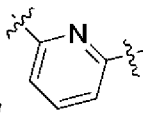
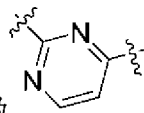
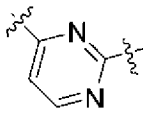
R^5 ，且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵

基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1 - C_6 鹵烷基取代。

【0128】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施

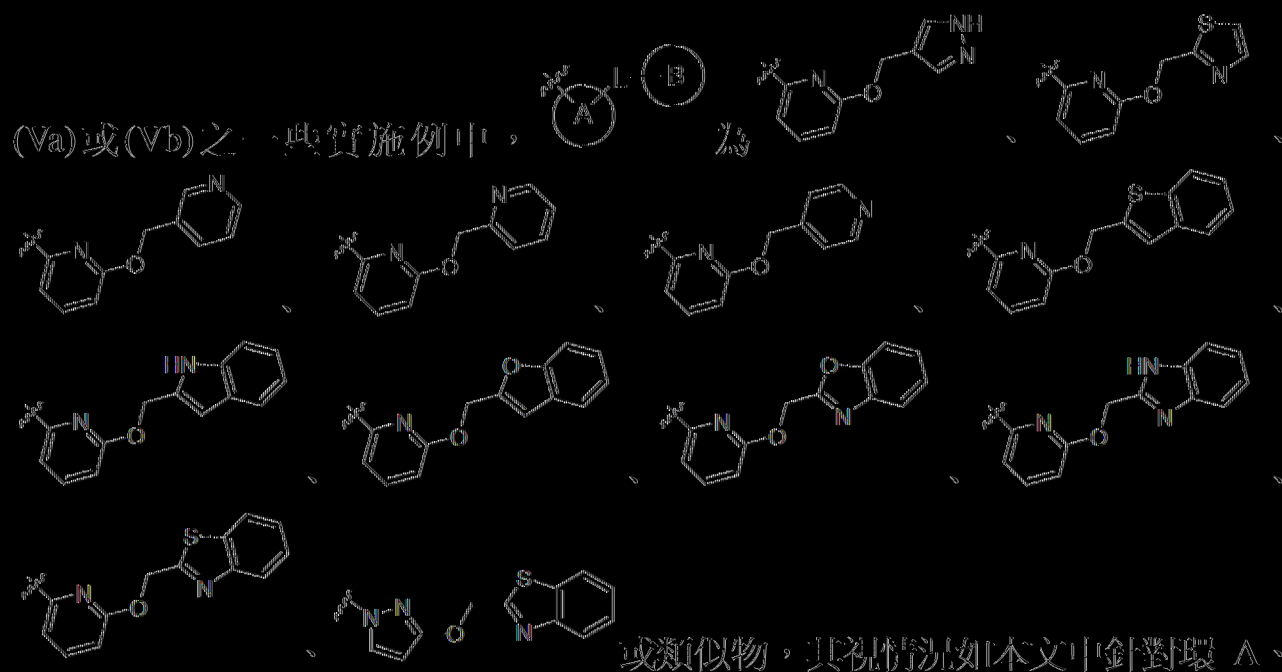
例中，環 B 為 5 員至 12 員雜芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；且 R、R²、環 A 及 L 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

【0131】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基；環 B 為 5 員至 12 員雜芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基；且 R、

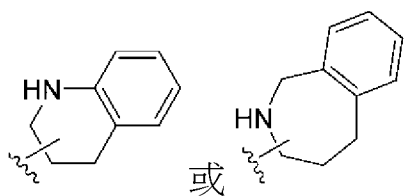
R² 及 L 如針對式(I)所述。在一些此類實施例中，環 A 為 。在其他此類實施例中，環 A 為 。在又其他此類實施例中，環 A 為 。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

【0132】在式(I)(若適用，則包括式(II)-(V)及其子式之化合物)之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C₃-C₆ 環烷基或 C₁-C₆ 烷基；L 為*-O-C₁-C₆ 伸烷基-**，其視情況如針對式(I)所述經 R^L 取代；環 B 為 5 員至 12 員雜芳基，其視情況經一至

三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCl_3$ 、 $-CONCl_2$ 、 $-S(O)_2Cl_3$ 及苯基；且 R 及 R^2 如針對式 (D) 所述。在一些此類實施例中，L 為 $-O-Cl_2-$ 。舉例而言，在式 (D)、(V)、



〔0133〕在式 (D) (若適用，則包括式 (D)-(V) 及其子式之化合物) 之一些實施例中，環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 烷基；L 為一鍵；環 B 為 5 員至 12 員雜芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCl_3$ 、 $-CONCl_2$ 、 $-S(O)_2Cl_3$ 及苯基；且 R 及 R^2 如針對式 (D) 所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，m 為 1， R^1 為 $-Cl_2-R^5$ ，且 R^5 如針對式 (D) 所述。在前述中之任一者的一些實

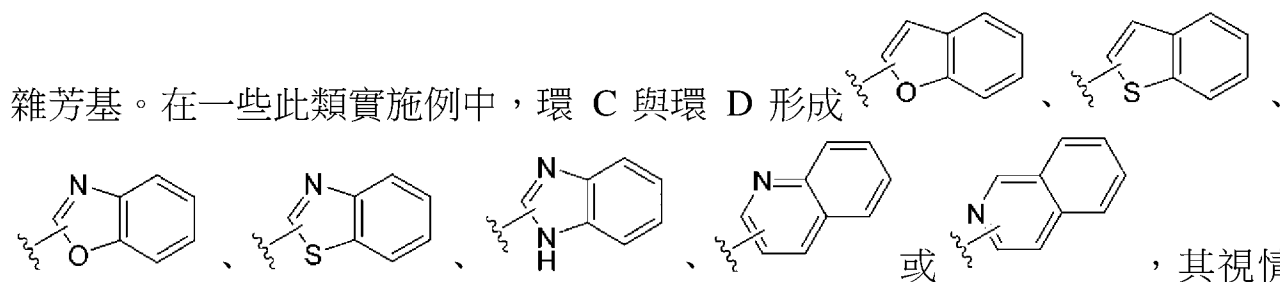


或

，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的

取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 為視情況經 C_1-C_6 烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 如針對式 (I) 所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。

【0139】在式(VI)之一些實施例中，環 D 為 C_6 芳基且環 C 為 5 員至 6 員



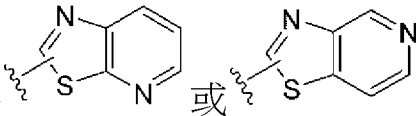
，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及苯基。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 為視情況經 C_1-C_6 烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 $-CH_2-R^5$ ，且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。

【0140】在式(VI)之一些實施例中，環 D 為 6 員雜芳基且環 C 為 C_5-C_6 環烷基、5 員至 7 員雜環基或 5 員至 6 員雜芳基，其中環 C 及環 D 視情況經一至

三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C_{1-c} 6 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

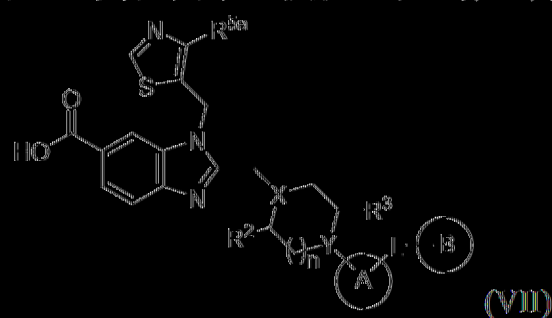
【0141】 在式(VI)之一些實施例中，環 D 為 6 員雜芳基且環 C 為 C₅-C₆ 環烷基，其中環 C 及環 D 視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 苯基。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

【0142】 在式(VI)之一些實施例中，環 D 為 6 員雜芳基且環 C 為 5 員至 7 員雜環基，其中環 C 及環 D 視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 如針對式(I)所述。在前述中之任一者的一些實施例中，X 為 N，n 為 1，R¹ 為-CH₂-R⁵，且 R⁵ 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基或 C₁-C₆ 鹵烷基取代。

【0143】 在式(VI)之一些實施例中，環 D 為 6 員雜芳基且環 C 為 5 員至 6 員雜芳基。在一些實施例中，環 C 及環 D 為 ，其視

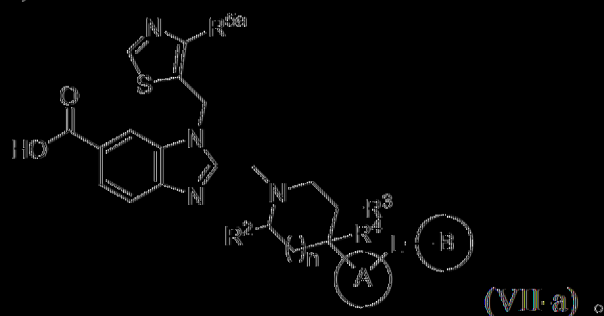
情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCl_2$ 、 $-CONCl_2$ 、 $-S(O)_2Cl_2$ 及苯基。在前述中之任一者之一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 Cl_2 、 R^5 ，且 R^5 如針對式(I)所述。在前述中之任一者之一些實施例中，X 為 N，n 為 1， R^1 為 Cl_2 、 R^5 ，且 R^5 為包含一個 S 雜原子及一個 N 雜原子的 5 員雜芳基，其視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。

(0144) 在式(I)之一些實施例中，提供一種式(VII)化合物



其中 X、Y、n、 R^2 、 R^3 、環 A、L 及環 B 如針對式(I)所述，且 R^{5a} 為 H、鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(VII)之一些實施例中， R^{5a} 為 H 或 CH_3 。

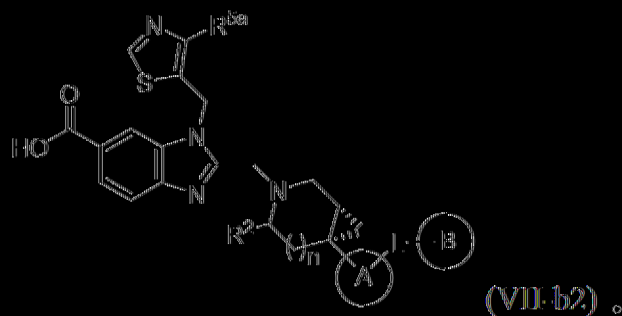
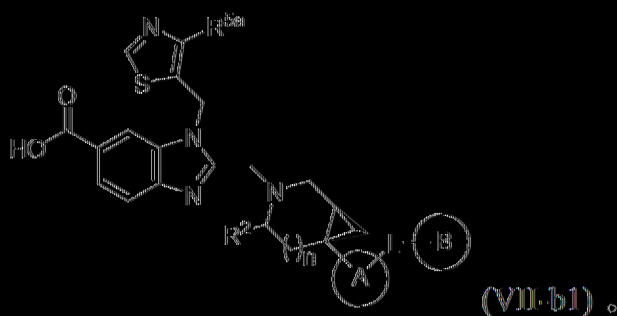
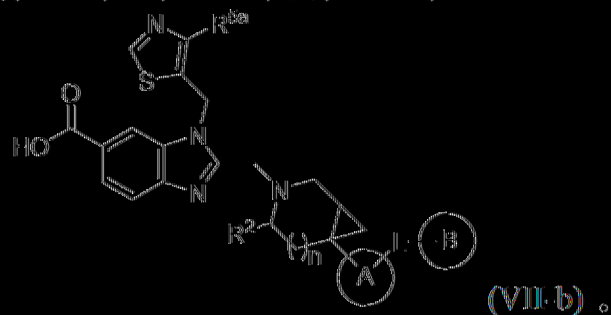
(0145) 在式(VII)之一些實施例中，X 為 N 且 Y 為 CR^4 。在 一些實施例中，化合物為式(VII-a)：



(0146) 其中 n、 R^2 、 R^3 、 R^4 、環 A、L 及環 B 如針對式(I)所述，且 R^{5a} 如針對式(VII)所述。

(0147) 在式(VII)之一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR^4 ，且 R^3 及 R^4 與其連接之碳原子一起形成視情況經鹵基或 C_1-C_3 烷基取代之環丙基。在 一些實施

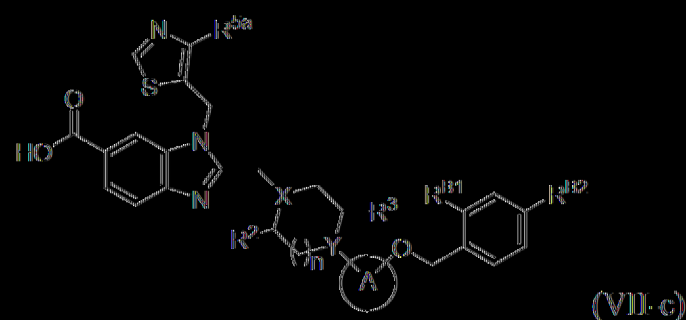
例中，化合物具有式(VII.b)、(VII.b1)或(VII.b2)：



(0148) 其中 m 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、環 A、L 及環 B 如針對式(I)所述，且 R^{5a} 如針對式(VII)所述。

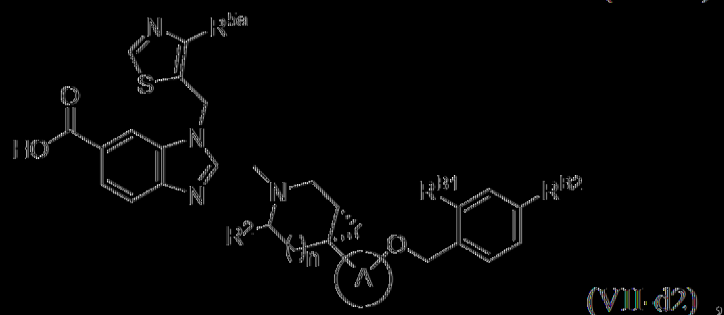
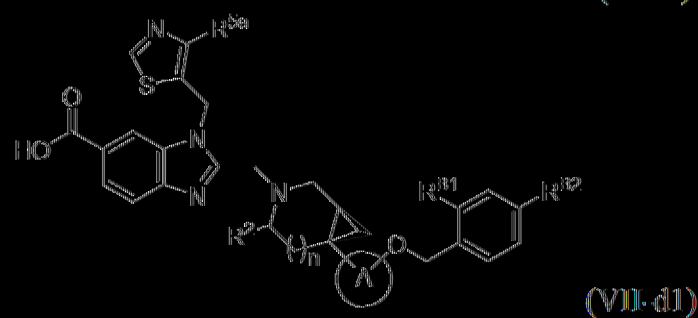
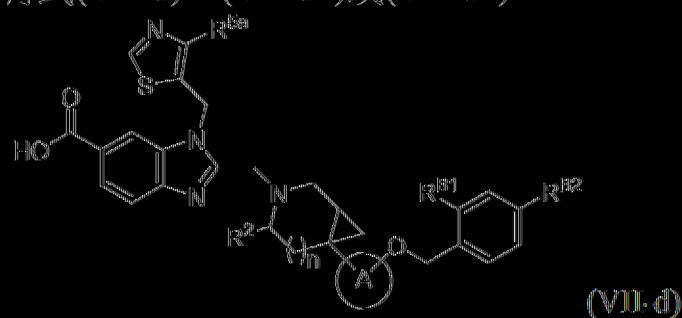
(0149) 在式(VII)(包括其子式)的一些實施例中，環 B 為 C_6 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $\cdot\text{COCl}_3$ 、 $\cdot\text{CONCl}_2$ 、 $\cdot\text{S(O)}_2\text{Cl}_3$ 及苯基。在式(VII)的一些實施例中，環 B 為 C_6 芳基，其視情況經一至兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $\cdot\text{COCl}_3$ 、 $\cdot\text{CONCl}_2$ 、 $\cdot\text{S(O)}_2\text{Cl}_3$ 及苯基。在式(VII)之一些實施例中，環 B 為 C_6 芳基，其視情況經一至兩個獨立地選自由鹵基及 CN 組成之群的取代基取代。在前述中之任一者的一些實施例中，L 為 $\cdot\text{O}\cdot\text{Cl}_2$ 。在一些實施例中，化合

物為式(VIII.c)：



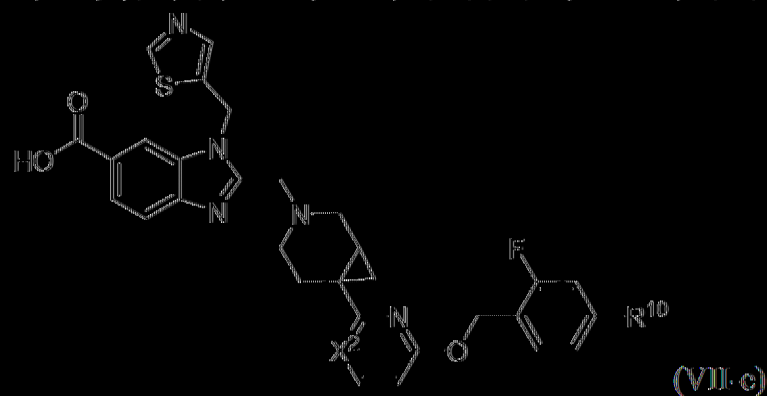
其中 X、Y、n、R²、R³及環 A 如針對式(I)所述，R^{5a}如針對式(VIId)所述，且 R^{B1}及 R^{B2}獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-COCl₂、-CONCl₂、-S(O)₂Cl₂及苯基。在一些實施例中，R^{B1}及 R^{B2}獨立地選自由鹵基及 CN 組成之群。

(0150) 在式(VIII.c)之一些實施例中，X 為 N，Y 為 CR⁴，且 R³及 R⁴與其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。在一些實施例中，化合物具有式(VIII.d)、(VIII.d1)或(VIII.d2)：



其中 R^2 及環 A 如針對式(I)所述， R^{5a} 如針對式(VII)所述，且 R^{B1} 及 R^{B2} 如針對式(VIII.c)所述。

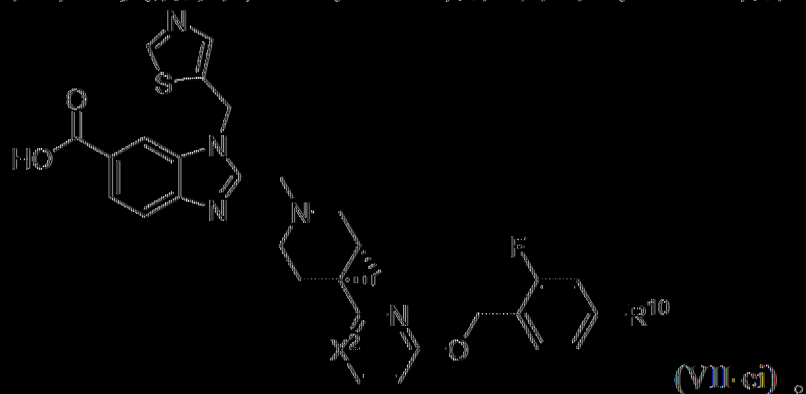
(0151) 在某實施例中，式 VII 化合物為式 VII.c 化合物：



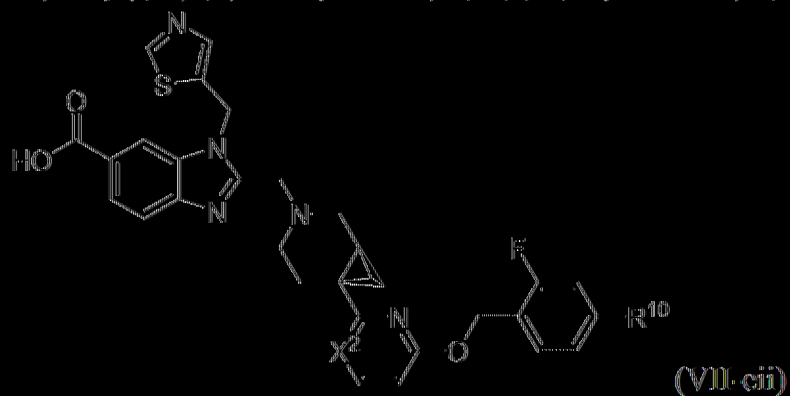
其中 X^2 為 N 或 Cl；以及

R^{10} 為 Cl 或 CN。

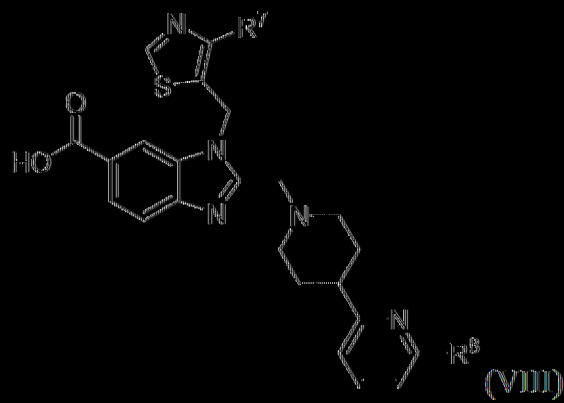
(0152) 在某實施例中，式 VII.c 化合物為式 VII.ci 化合物



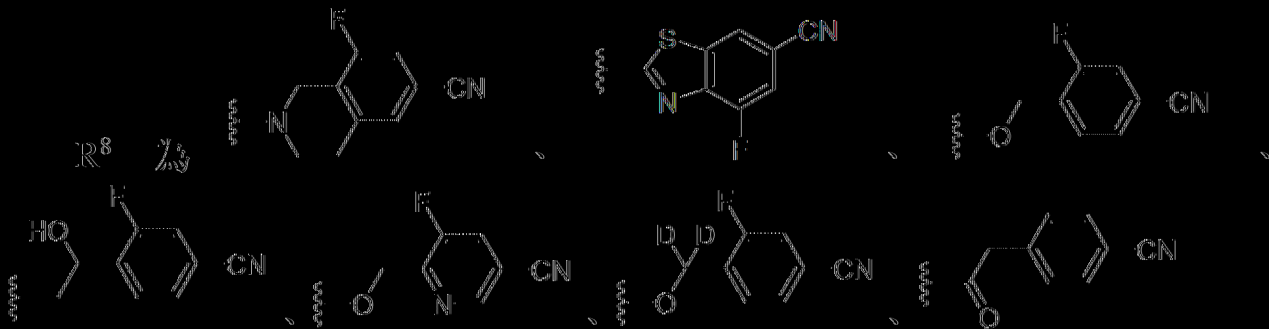
(0153) 在某實施例中，式 VII.c 化合物為式 VII.cii 化合物：



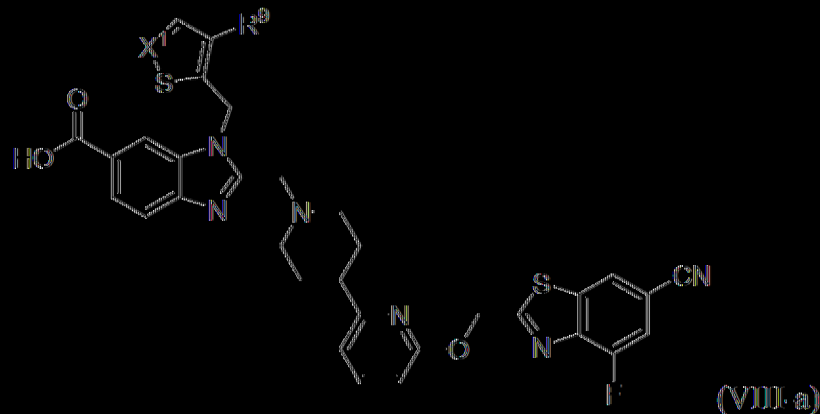
(0154) 在某實施例中，式 I 化合物為式 VII 化合物



其中 R^1 為氫、氯、溴、氟、甲基或乙烯基；以及



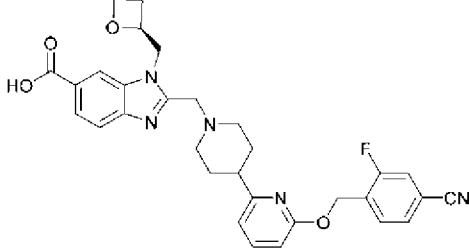
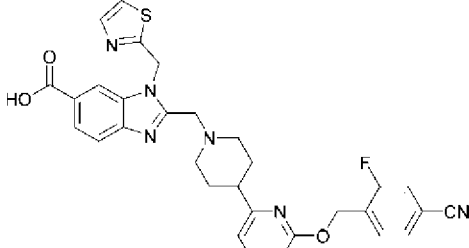
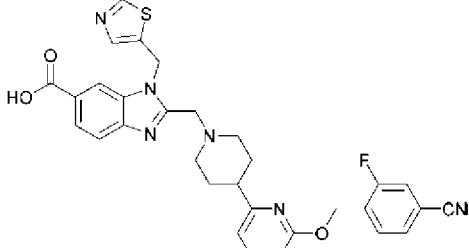
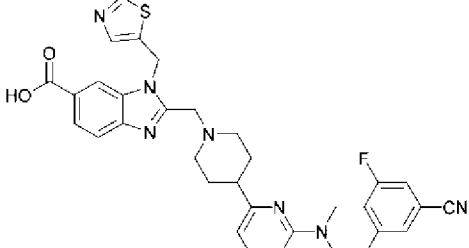
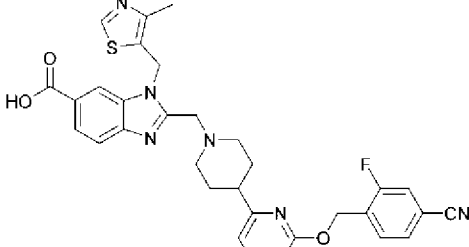
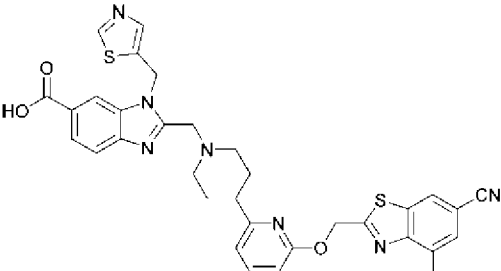
(0155) 在一些實施例中，式 I 化合物為式 VIII.a 化合物：



其中 X^1 為 N 或 Cl；且 R^9 為 H 或 $OC(=O)R^9$ 。

(0156) 代表性化合物列於下表 1 中。在一些實施例中，提供如表 1 中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，提供選自表 1 中之第 1 號至第 16 號化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，提供選自表 1 中之第 1 號至第 31 號化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。化合物係如實例中提供的通用程序中所述製備。

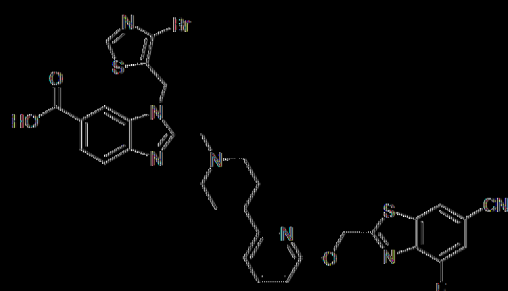
表 1

化合物編號	結構
參考化合物 A	
1	
2	
3	
4	
5	

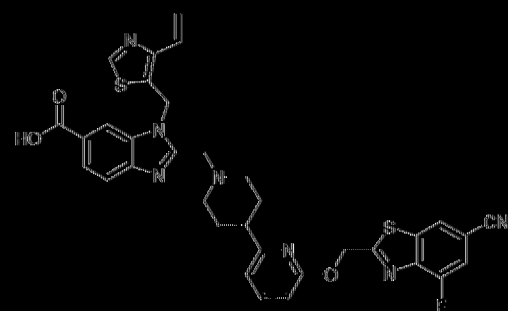
化合物編號

多晶型

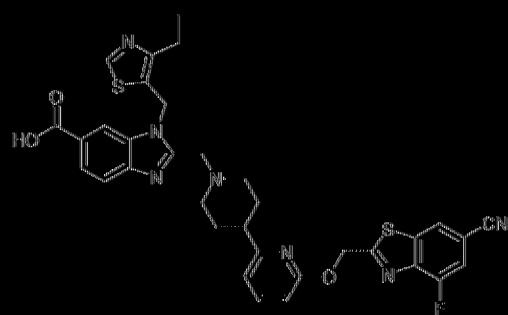
6



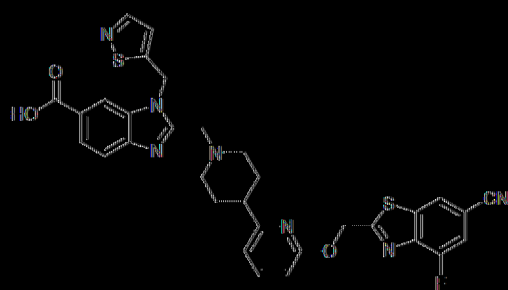
7



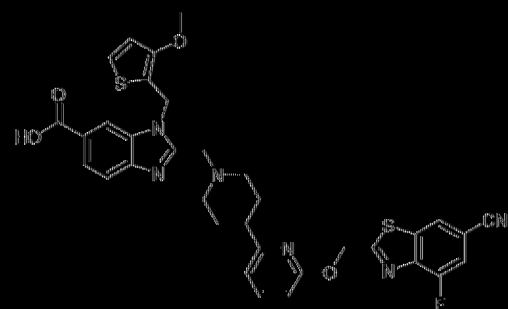
8



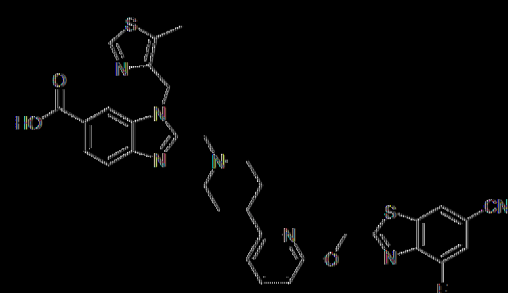
9

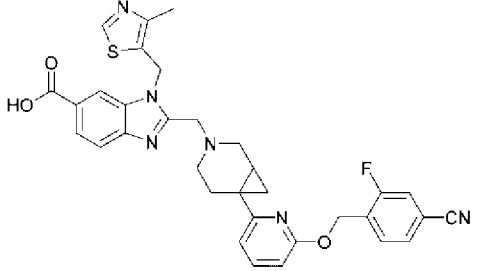
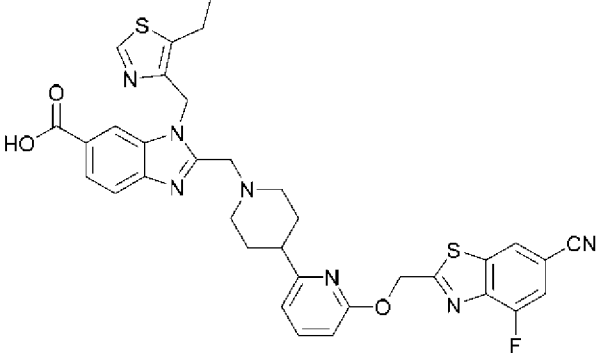
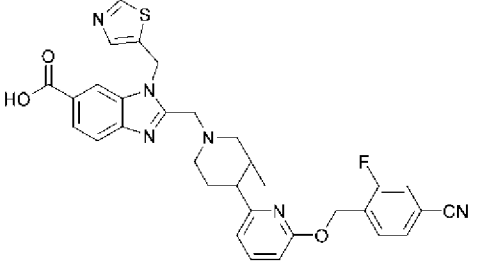
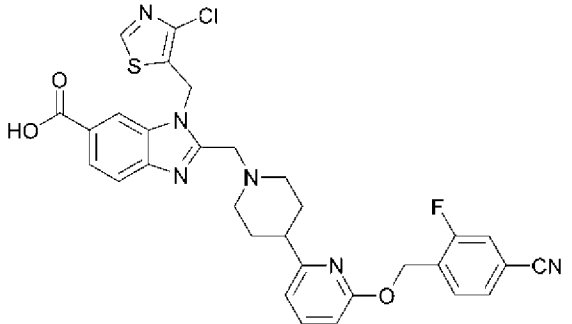
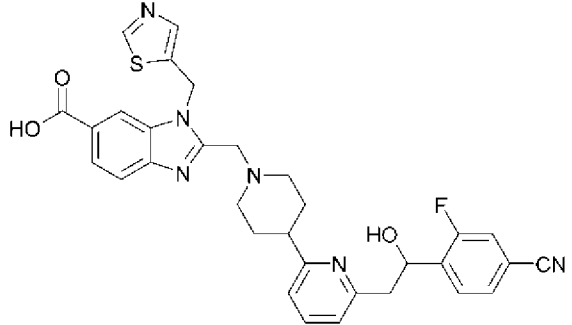


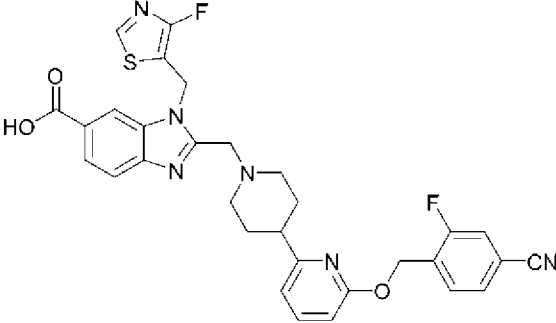
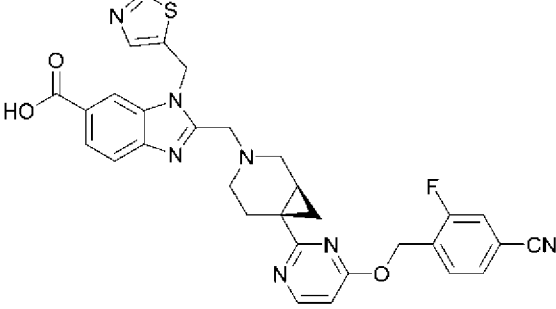
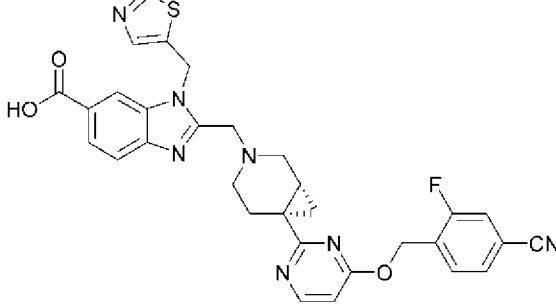
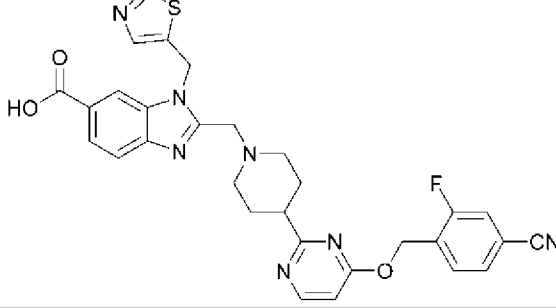
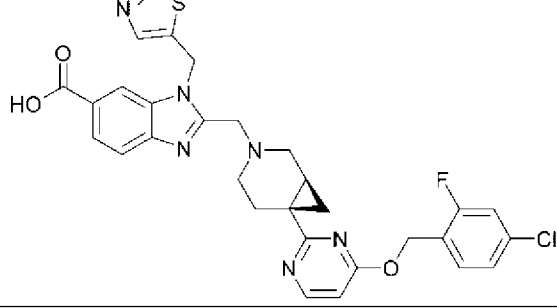
10

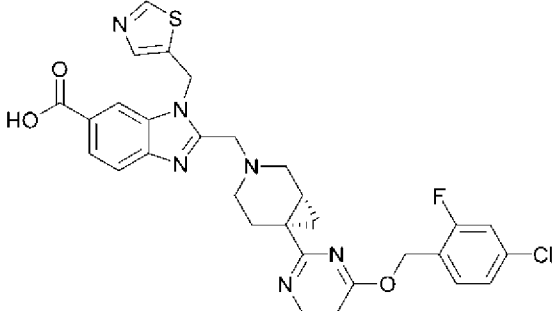
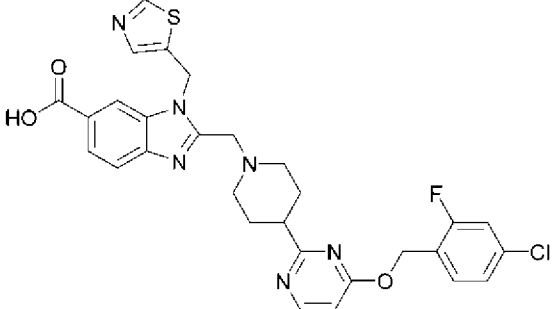
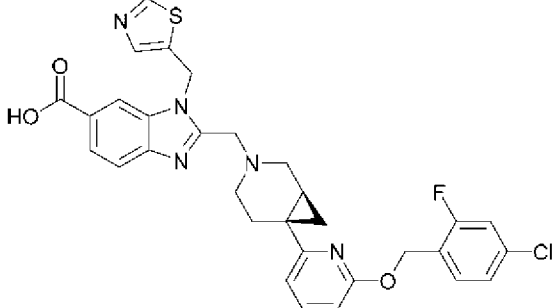
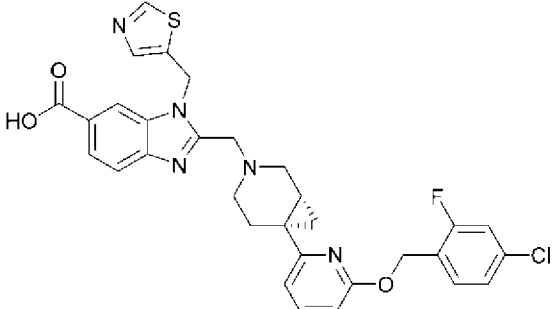
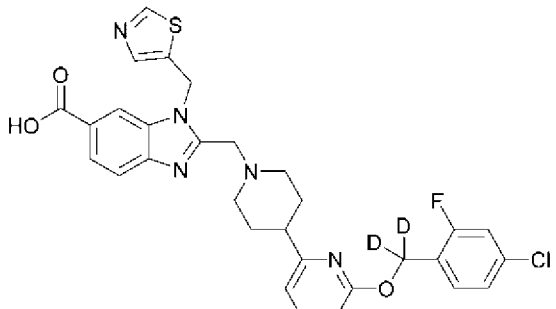


11



化合物編號	結構
12	
13	
14	
15	
16	

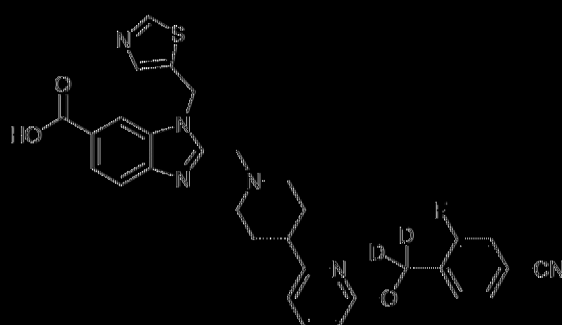
化合物編號	結構
17	
18	
19	
20	
21	

化合物編號	結構
22	
23	
24	
25	
26	

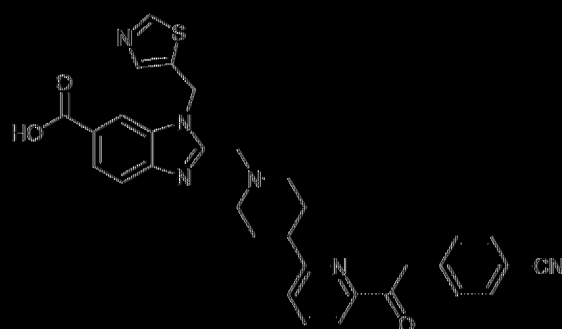
化合物編號

結構式

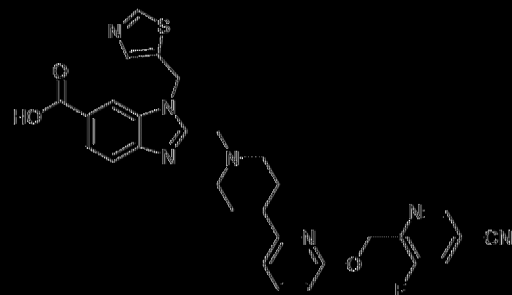
27



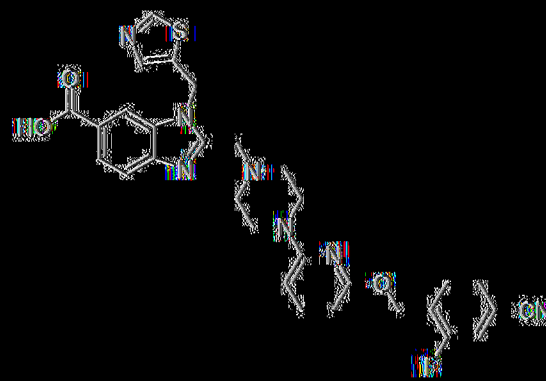
28



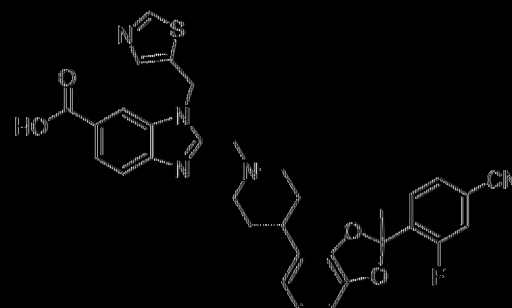
29



30



31



(0157) 在另一態樣中，本發明提供一種製造式(I)化合物(包括式(III)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)及其子式之化合物)或選自由以下組成之群之化合物的

方法：表 1 中所列化合物或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。如藉由一般程序及實施例例示，本文中所述之化合物可根據一般方案製備。沿用通用程序時，可對起始物質、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。

【0158】 亦提供中間化合物，其適用於合成式(I)化合物(包括式(II)-(VIII)之化合物，或選自由表 1 中所列化合物組成之群的化合物)或前述中之任一者的立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

【0159】 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，正如熟習此項技藝者所瞭解。在一些實施例中，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。

【0160】 當本文所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。

【0161】 本發明還包括所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。

【0162】 本發明亦預期本文所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。在一些實施例中，化合物經同位素標記，諸如經同位素標記之本文所述式(D)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。

【0163】 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。

【0164】 本發明亦包括任一種所述化合物的任何或所有代謝物。代謝物可包括所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。

【0165】 在一些實施例中，本發明亦包括本文所揭示之任一種化合物的鹽，例如醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供本文所揭示之任一種化合物的葡甲胺鹽，例如 1:1 化合物：葡甲胺鹽、2:1 化合物：葡甲胺鹽、

1:2 化合物：葡甲胺鹽。

醫藥學上可接受之組成物及調配物

【0166】 本發明涵蓋本文中所詳述之任一種化合物的醫藥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)化合物(包括式(II)-(VIII)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0167】 在一些實施例中，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。

【0168】 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。在一些實施例中，含有如本文中所詳述之化合物或其鹽之組成物實質上呈純形式。在一變型中，「實質上純」意指含有不超過 35%雜質之組成物，其中該雜質表示除構成該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。在一個變型中，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。

【0169】 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。

【0170】 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。

【0171】 本文所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。

【0172】 如本文所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。

【0173】 描述包含本文所用兩種化合物的組成物。本文所述之任一種化合物可調配成錠劑, 調配成本文所述之任何劑型。在一些實施例中, 組成物包含式(I)化合物(包括式(II)-(VIII)化合物)或其醫藥上可接受之鹽, 如本文所描述。在一些實施例中, 本文提供一種劑型, 其包含治療有效量之式(I)化合物(包括式(II)-(VIII)化合物)或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中, 化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自表 1 之化合物編號 1-11。在一些實施例中, 化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自表 1 中的第 1 號至第 31 號化合物

使用方法與用途

【0174】 在一些態樣中, 本文所述之化合物及組成物可用於治療本文所述之疾病及/或病狀, 例如由 GLP-1R 介導之疾病及/或病狀。在一些實施例中, 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)化合物(包括式(II)-(VI)之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中, 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 中之任一種化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0175】 在一些實施例中, 治療有需要之個體之疾病或病狀的方法包含向

個體投與有效量的式(I)化合物(包括式(II)-(VIII)之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，治療有需要之個體之疾病或病狀的方法包含向個體投與有效量之選自表 1 中之任一種化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0176】 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。

【0177】 在一些實施例中，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述化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0178】 在一些實施例中，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。

【0179】 在一些實施例中，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、纖維化及脂肪肝炎。在一些實施例中，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)、血色素沈著症或 α_1 抗胰蛋白酶缺乏。在一些實施例中，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)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。在一些實施例中，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。在一個實施例中，肝臟疾病為 NASH。在另一實施例中，肝臟疾病為肝炎。在另一實施例中，肝臟疾病為肝纖維化。在另一實施例中，肝臟疾病為酒精誘導之纖維化。在另一實施例中，肝臟疾病為脂肪變性。在另一實施例中，肝臟疾病為酒精性脂肪變性。在另一實施例中，肝臟疾病為 NAFLD。在一個實施例中，本文提供之治療方法阻礙或減緩 NAFLD 惡化成 NASH。在一個實施例中，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。在一些實施例中，肝臟病症為 NASH。在一些實施例中，患者已經歷肝臟切片檢查。在一些實施例中，方法進一步包含獲得肝臟切片檢查之結果。

【0180】 在一些實施例中，本發明提供一種減少有需要之個體之攝食量的方法，該方法包含向該個體投與有效量的本文所揭示之任一種化合物或醫藥組成物。在一些實施例中，相對於不存在本文所揭示之化合物情況下的個體攝食量，本文所揭示之化合物的投與使得個體之攝食量減少至少 10%，例如至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。在一些實施例中，在投與後的至少 1 小時，例如在投與後的至少 1 小時、至少 2 小時、至少 3 小時、至少 4 小時、至少 5 小時、至少 6 小時、至少 12 小時、至少 1 天或至少 2 天，個體攝食量減少，例如減少至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至

少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。

【0181】 在一些實施例中，本發明提供一種改善有需要之個體之葡萄糖耐量的方法。在一些實施例中，在葡萄糖攝入(例如食用食物而引起的葡萄糖攝入)及投與本文所揭示之化合物之後，個體血液中的葡萄糖濃度比尚未投與本文所揭示之化合物之個體的血糖濃度低，例如低 10%、低 20%、低 30%、低 40%、低 50%、低 60%、低 70%、低 80%、低 90%、低 100%、低 200%、低 500%、低 1000%。

【0182】 根據本申請案，本文所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。在一些實施例中，其為式(I)之任何實施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。

【0183】 在一些實施例中，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。

【0184】 在一些實施例中，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。

【0185】 在一些實施例中，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。在一些實施例中，化合物及/或組成物可鼻內或藉由吸入投與。在一些實施例中，化合物及/或組成物可經直腸或陰道投與。在一些實施例中，化合物及/或組成物可直接投與眼睛或耳朵。

【0186】 本文所述之化合物及/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。在一些實施例中，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)。在一個實施例中，本申請案之化合物之每日總劑量為約 0.01 至約 30 mg/kg，且在另一實施例中，約 0.03 至約 10 mg/kg，且在又另一實施例中，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。

【0187】 經口投與時，本文所述之化合物及/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，或在另一實施例中，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。

【0188】 本文所述之化合物及/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。

【0189】 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)之任何實施例的化合物或選自如本文所述之表 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)之任何實施例之化合物或選自如本文所述之任一實施例中所定義之表 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。

【0190】 在一些實施例中，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(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲磺吡庚脲(tolazamide)、乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopamide)、格列美脲(glimepiride)或格列吡嗪(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))、格列紮(glitazar) (例如沙格列紮(saroglitazar)、阿格列紮(aleglitazar)、莫格列紮(muraglitazar)或替格列紮(tesaglitazar))、美格替耐(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(aagliptin)、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(lobeglitazone))、葡萄糖鈉連接之轉運子 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(migliitol))或胰島素或胰島素類似物，包括特別提及之藥劑之醫藥學上可接受之鹽以及該等藥劑及鹽之醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0191】 在一些實施例中，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(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)、苾非他明(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。

【0192】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為治療 NASH 的藥劑，

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(例如辛圖珠單抗(simtuzumab))、半乳糖凝集素 3 抑制劑(例如 GR-MD-02)、MAPK5 抑制劑(例如 GS-4997)、趨化因子受體 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 2 (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，或細胞凋亡信號調節激酶 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

【0193】 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、本文所述之組成物，或存在於適合封裝中的一或多個本文所述單位劑型。在某些實施例中，該製品係用於本文所述之任何方法。適合封裝(例如容器)為此項技術中已知的，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。

【0194】 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。

【0195】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(例如磁盤或光盤)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

【0196】在一些態樣中，本發明提供一種製備本發明化合物之方法。

【0197】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述之步驟。

【0198】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述之化合物製備方法獲得的化合物。

【0199】在一些態樣中，本發明提供如本文所述之中間物，其適用於製備如本文所述化合物之方法中。

【0200】本發明之化合物可藉由此項技術中已知之任何適當技術製備。用於製備此等化合物之特定方法在隨附實例中進一步描述。

【0201】在本文所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，可由熟習此項技術者選擇。

【0202】熟悉有機合成技藝者應瞭解，分子之各種部分上存在之官能基必須與所用試劑及反應條件相容。

【0203】應瞭解，在本發明化合物利用本文中所定義之方法合成期間，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。熟習化學技術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述或熟習化學技術者已知適於移除所討論之保護基的任何便利方法來移除，選擇此類方法以便實現保護基的移除、同時使對分子中別處之基團的干擾最小化。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。

【0204】 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)可例如藉由用適合酸(如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)處理來移除，且芳基甲氧基羰基(諸如苯甲氧基羰基)可例如藉由在諸如鈀/碳之催化劑上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。

【0205】 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，諸如苯甲基之芳基甲基可例如藉由在諸如鈀/碳之催化劑上氫化移除。

【0206】 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。

【0207】 式(I)化合物已藉由本文中所定義之任一方法合成後，該等方法可進一步包括以下額外步驟：**(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。

【0208】 所得式(I)化合物可使用此項技術中熟知之技術來分離及純化。

【0209】 方便地，化合物之反應係在適合溶劑存在下進行，其在相應反應條件下較佳呈惰性。適合溶劑之實例包含但不限於烴，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、N,N-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。

【0210】 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。

【0211】 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此項技術中已知之方法確定，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。

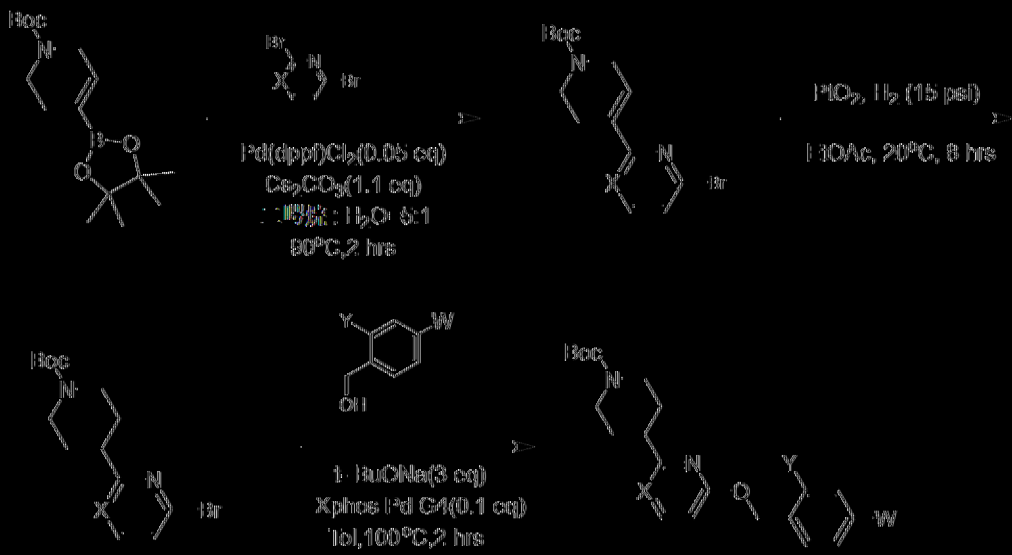
【0212】此外，利用本文中所述之程序，結合本領域一般技術，可容易製備本發明之其他化合物。熟習此項技術者將容易理解，以下製備程序之條件及方法的已知變化可用於製備此等化合物。

【0213】如熟悉有機合成技術者將瞭解，本發明之化合物可容易藉由各種合成途徑獲得，其中一些在隨附實例中例示。熟習此項技術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容易由本發明之其他化合物在適合條件下反應而合成，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；此等方法為熟習此項技術者所熟知。同樣，當必要或有用時，熟習此項技術者將應用合成保護(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習化學合成技術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)。

【0214】用於製備本發明化合物之途徑描述於實例中。

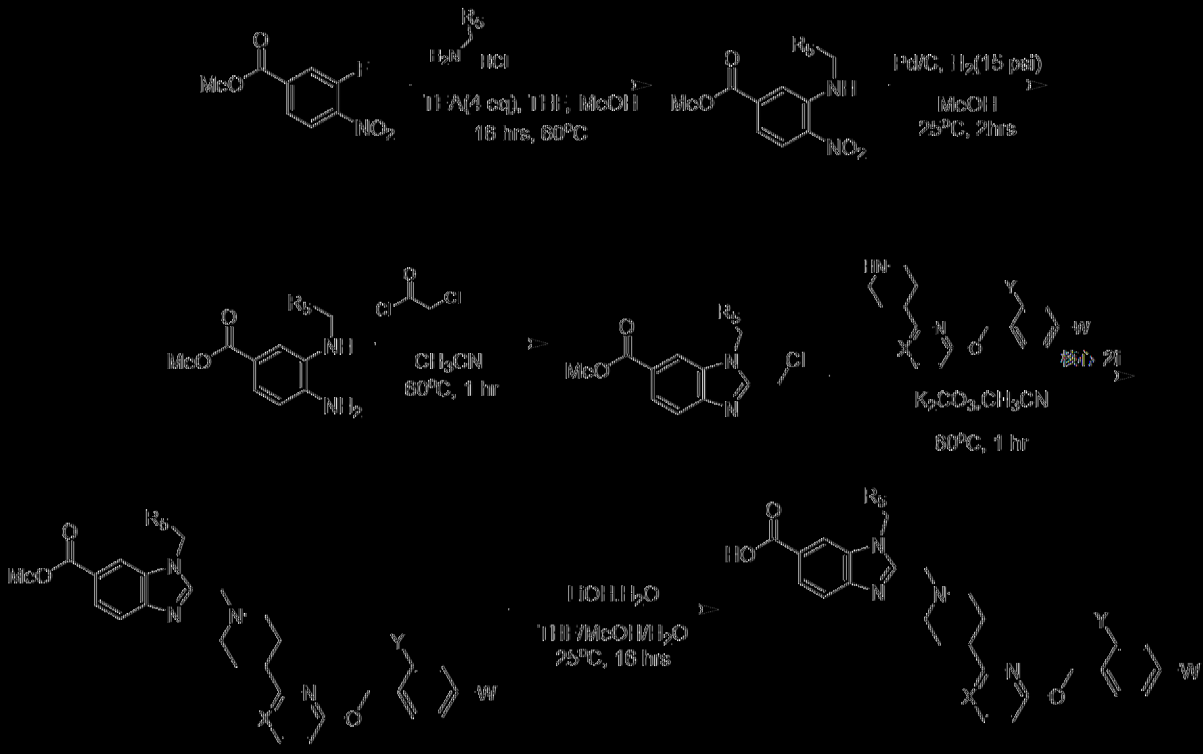
【0215】用於製備本發明化合物之通用途徑描述於本文中之通用流程 A-D 中。

通用流程 A



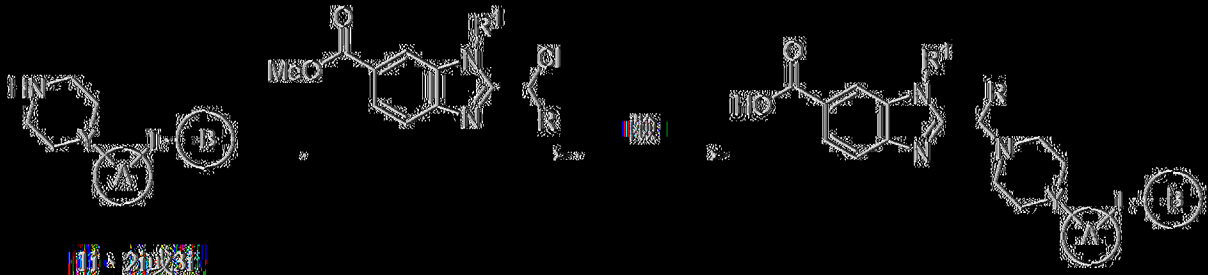
(02.16) 通用流程 B 顯示用於製備各種化合物的通用方法。

通用流程 B



通用流程 C

(02.17) 通用流程 C 顯示由核心 1i、2i 及 3i 製備化合物。



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的 24 孔盤(9,000 個細胞/孔)中並在具有 5%二氧化碳的 37°C 加濕培育箱中培育。隔夜培育後，培養基用補充有嘌呤黴素(6 µg/mL)的完全培養基置換，且每 2-3 天更換培養基以選擇穩定轉染的細胞。擴增個別所選細胞池，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，使用音波分配器(ECHO)將細胞收集於 Versene 溶液中，接種於 384 孔盤(1,000 個細胞/孔)中且與連續稀釋之 GLP-1R 對照肽(10 nL)合併。將培養盤在 25°C 下培育 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，接著在 25°C 下培育 15 分鐘。使用 EnVision 多模讀盤器(激發=320 nm；放射= 615 和 655 nm)偵測 TR-FRET 信號。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，使用螢光素標記之腸促胰島素類似物-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 µM)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 位準顯著高於 CHO-K1-hGLP-1 低_純系 10 細胞。

【0225】 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。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, 接著離心 1 分鐘, 在室溫下攪動 2 分鐘, 且培養盤最終在 25°C 下培育 15 分鐘。使用 EnVision 微量盤式讀取器讀盤(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

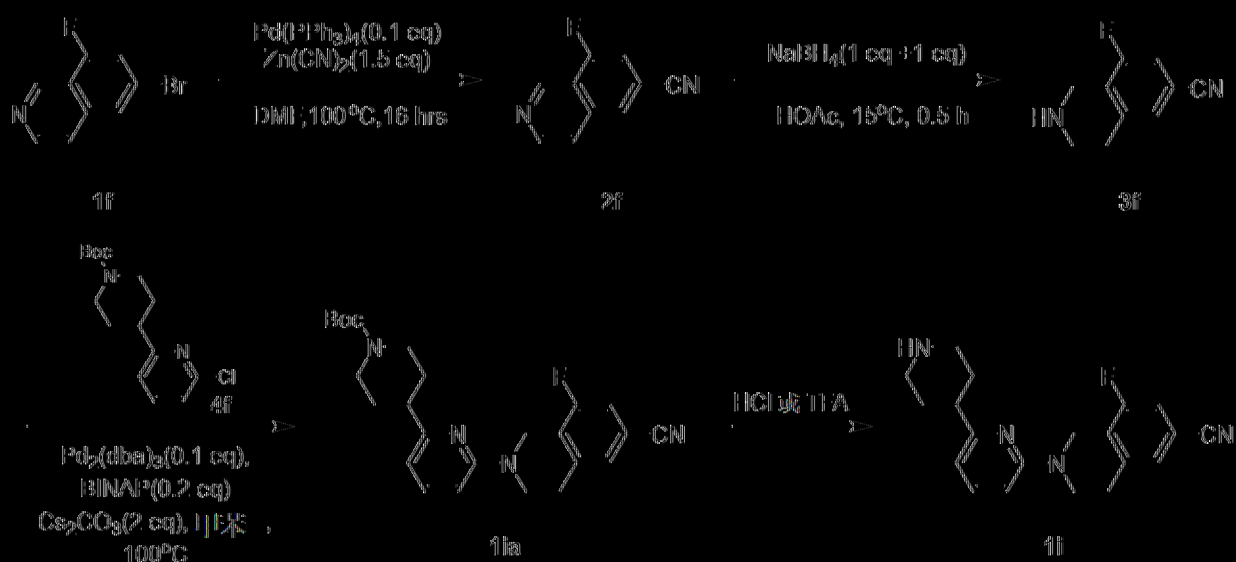
【0226】 肝清除率或當藥物通過肝臟時肝臟提取藥物且使藥物代謝的能力係受肝血流量(Q)、蛋白質結合(fu)及肝酶使藥物代謝的固有能力(CL_{int})控制。CL_{int} 為血流量或血漿蛋白質結合限制缺乏的情況下, 未結合藥物被排除器官清除之理論無限制最高清除率的量度。此術語係指器官的功能存量。可在活體外利用酶動力學測定 CL_{int}。可執行活體外肝細胞穩定性分析, 以測定未結合測試藥劑的無限制最高肝臟清除率(與參考標準清除率相比)。

實例

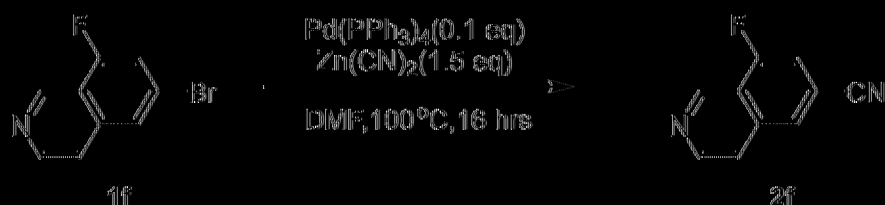
【0227】 通用合成程序

【0228】 第 I 部分: 由核心 1i、2i、3i 及 4i 製備化合物

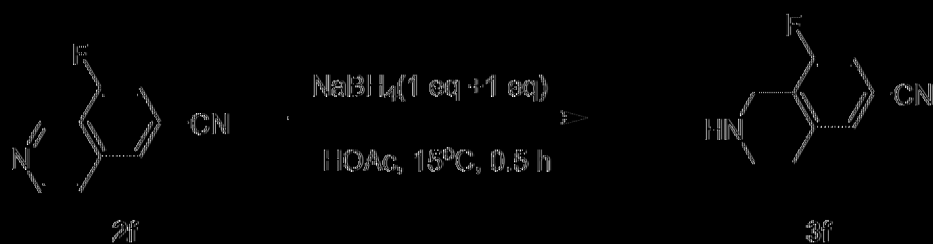
【0229】 流程 1: 核心 1i 之通用製備流程



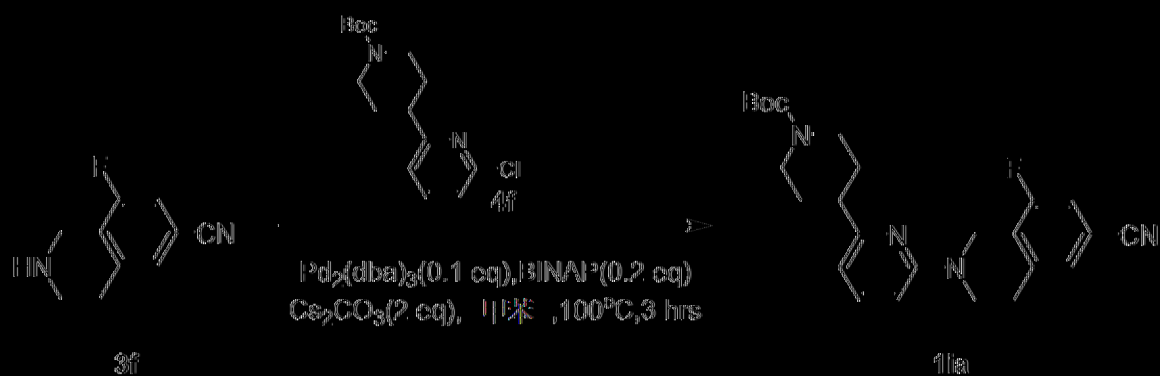
(0230) 核心 1i 之通用製備程序



(0231) 步驟 1：將中間物 1f (3.8 g, 16.81 mmol, 1 eq)、Pd(PPh₃)₄ (1.94 g, 1.68 mmol, 0.1 eq)、Zn(CN)₂ (2.96 g, 25.22 mmol, 1.60 mL, 1.5 eq) 於 DMF (10 mL) 中的混合物除氣且用 N₂ 吹掃 (3 次)，且接著在 100°C 下、在 N₂ 氣氛下攪拌混合物 16 小時。HPLC (己烷/醇：乙酸乙酯：2:1，產物 RT：0.45) 顯示中間物 1f 被消耗。接著用 H₂O (50 mL) 淬滅反應。用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取溶液且合併有機層。所得混合物用鹽水 (2x50 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由管柱析 (SiO₂，己烷/醇/乙酸乙酯：100/1 至 10/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀的中間物 2f (2.4 g, 13.94 mmol, 82.93% 產率)。LCMS: RT: 0.409 min, MS 計算值: 172.04, [M+H]⁺: 173.0. ¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ: 9.64 (br s, 1 H) 8.75 - 8.83 (m, 1 H) 8.05 (br s, 1 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H) 7.43 (br d, J: 9.29 Hz, 1 H) 7.24 - 7.27 (m, 1 H)。



(0232) 步驟 2：在 15°C 下，將 NaBH₄ (417.53 mg, 11.04 mmol, 1 eq) 添加至中間物 2f (1.9 g, 11.04 mmol, 1 eq) 於 AcOEt (10 mL) 中的溶液中。在 15°C 下攪拌溶液 15 分鐘。接著在 15°C 下，將 NaBH₄ (417.53 mg, 11.04 mmol, 1 eq) 添加至溶液中。在 15°C 下攪拌溶液 15 分鐘。TLC (己烷/醋酸乙酯)：2/1，產物 R_f：0.45) 指示中間物 2f 耗盡。用 Na₂CO₃ 淬滅混合物直至 pH 8。用 DCM (50 mL * 3) 萃取混合物。合併的 DCM 用鹽水 (15 mL) 洗滌，在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮。獲得呈白色固體狀的中間物 3f (1.6 g, 9.08 mmol, 82.28% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ：7.24 (s, 1 H) 7.15 (d, *J*：8.80 Hz, 1 H) 4.05 - 4.12 (m, 2 H) 3.15 (t, *J*：5.87 Hz, 2 H) 2.85 (t, *J*：5.75 Hz, 2 H) 1.94 - 1.99 (m, 1 H)。

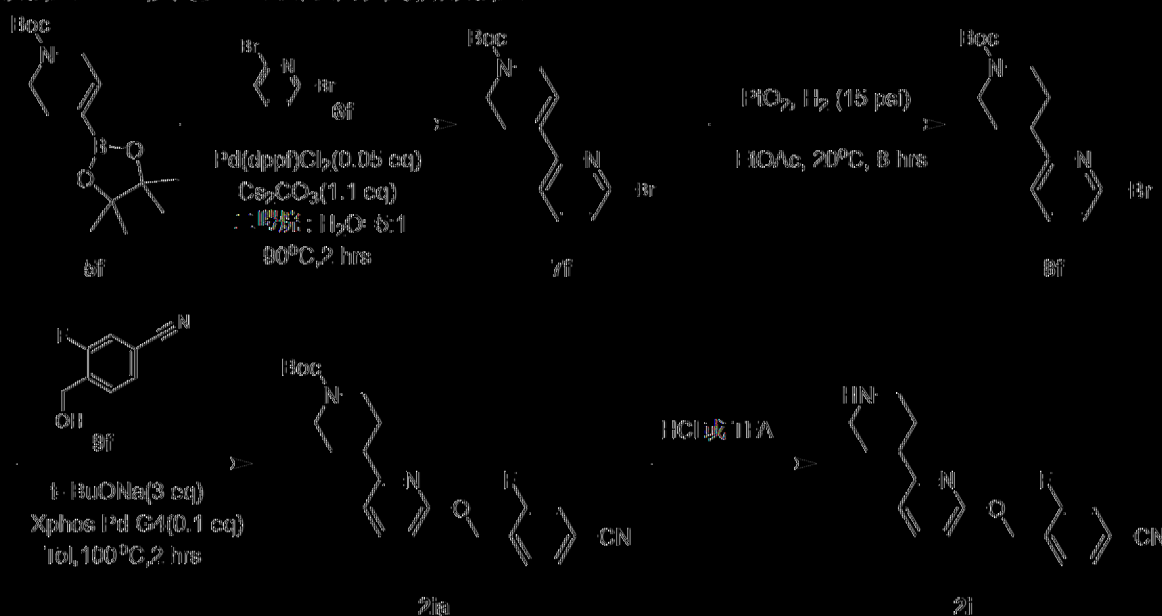


(0233) 步驟 3：將中間物 3f (2 g, 6.74 mmol, 1 eq)、中間物 4f (1.42 g, 8.09 mmol, 1.2 eq)、BINAP (839.20 mg, 1.35 mmol, 0.2 eq)、Cs₂CO₃ (4.39 g, 13.48 mmol, 2 eq) 及 Pd₂(dba)₃ (617.08 mg, 673.87 μmol, 0.1 eq) 於甲苯 (80 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次，且在 100°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 3 小時。LC-MS 顯示中間物 3f 消耗且偵測到一個主峰具有所需質量。殘餘物用 H₂O (20 mL) 稀釋且用 EtOAc (50 mL * 2) 萃取。合併的有機層以鹽水 (30 mL) 洗

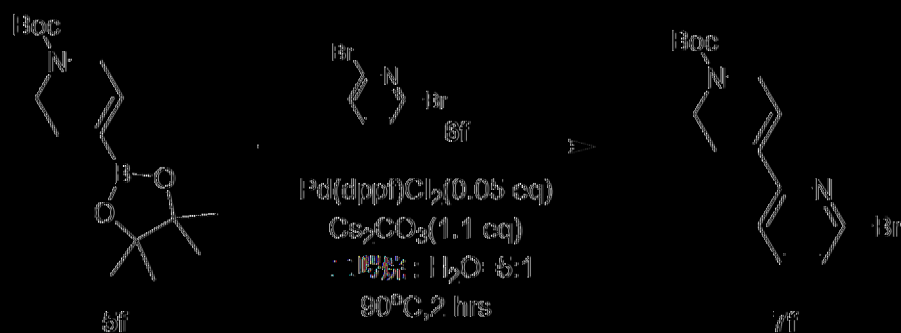
滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱精析法 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯：100/1 至 0/1) 純化殘餘物。藉由逆相 HPLC (管柱：Welch Ximate C18 250*10mm#10um；移動相：[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：55%-85%，20min) 純化粗產物。獲得呈黃色固體狀之 1ia (1.3 g，16.72 mmol，82.72% 產率)。LCMS: RT: 0.973 min, MS 計算值: 436.52, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.3 ^1H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ : 7.44-7.53 (m, 1H) 7.29 (s, 1H) 7.21 (d, J : 8.88 Hz, 1H) 6.56 (br dd, J : 15.51, 7.75 Hz, 2H) 4.73 (s, 2H) 4.22 (br s, 2H) 3.93 (br d, J : 5.50 Hz, 2H) 3.03-3.04 (m, 1H) 2.99 (br s, 2H) 2.85 (br t, J : 11.57 Hz, 2H) 2.71 (br s, 1H) 1.90 (br d, J : 12.51 Hz, 2H) 1.65-1.79 (m, 2H) 1.59 (s, 1H) 1.50 (s, 9H)。

(0234) 即將在與針對製備中間物 3i 所述類似的酸性條件下使用之前，將 1ia 脫除保護基，得到二級胺 2i。

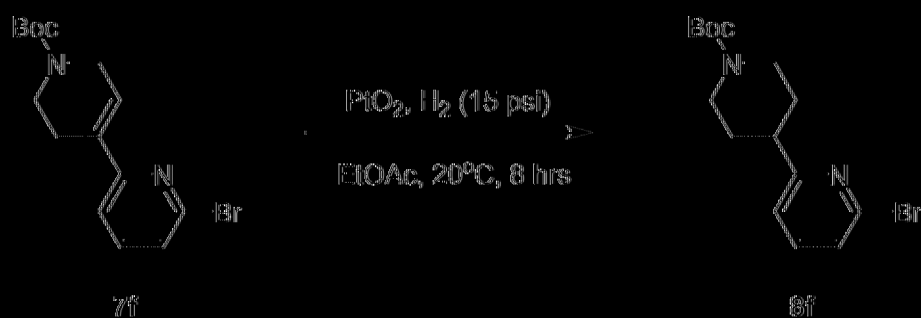
流程 2：核心 2i 之通用製備流程



(0235) 核心 2i 之通用製備程序

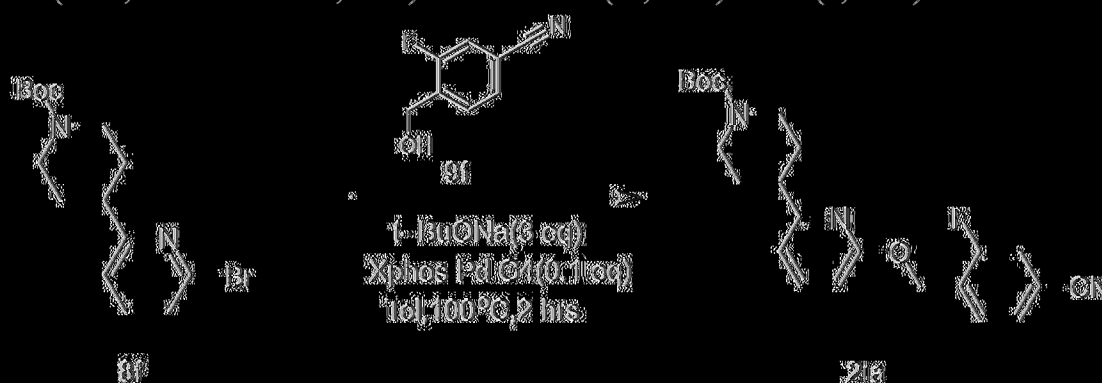


(0236) 步驟 1：將中間物 5f (50 g, 161.70 mmol, 1 eq)、中間物 6f (38.31 g, 161.70 mmol, 1 eq)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (13.21 g, 16.17 mmol, 0.1 eq)、K₂CO₃ (44.70 g, 323.41 mmol, 2 eq)於 THF(800 mL)、H₂O (160 mL)中之混合物除氣且用 N₂吹掃 3 次，且接著在 90°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 2 小時。殘餘物用 H₂O (500 mL)稀釋且用 EtOAc (100 mL*2)萃取。合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 100/1 至 0/1)純化殘餘物。石油醚/乙酸乙酯 3/1，產物 R_f = 0.5)。獲得呈無色油狀的中間物 7f (10 g, 206.35 mmol, 63.81%產率)。LCMS: RT = 0.965 min, MS 計算值: 339.23, [M-C₄H₉+H]⁺ = 282.9 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 6.63 (br s, 1 H) 4.07 (br d, *J* = 2.69 Hz, 2 H) 3.57 (br t, *J* = 5.38 Hz, 2 H) 2.50 - 2.56 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H)。



(0237) 步驟 2：在 N₂ 下，向中間物 7f (15 g, 44.22 mmol, 1 eq)於 EtOAc (200 mL)中的混合物中添加 PtO₂ (3.13 g, 13.76 mmol)。使懸浮液在真空下除氣且用 H₂吹掃若干次。在 20°C 下，在 H₂ (15 psi)下攪拌混合物 8 小時。

LC-MS 顯示中間物 7f 耗盡，且偵測到一個主要峰具有所需質量。過濾反應混合物，且濃縮濾液。藉由管柱析法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 100/1 至 0/1, TLC: 石油醚/乙酸乙酯 3/1, 產物 R_f : 0.5)純化殘餘物。獲得呈黃色無色油狀的中間物 8f (5 g, 14.65 mmol, 16.51%產率)。LCMS: RT: 0.982 min, MS 計算值: 341.24, $[\text{M}^+\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2]$: 285.0 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ : 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 7.32 (d, J : 7.88 Hz, 1 H) 7.10 (d, J : 7.63 Hz, 1 H) 4.24 (br s, 2 H) 2.74 - 2.89 (m, 3 H) 1.92 (br d, J : 12.88 Hz, 2 H) 1.59 - 1.75 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H)

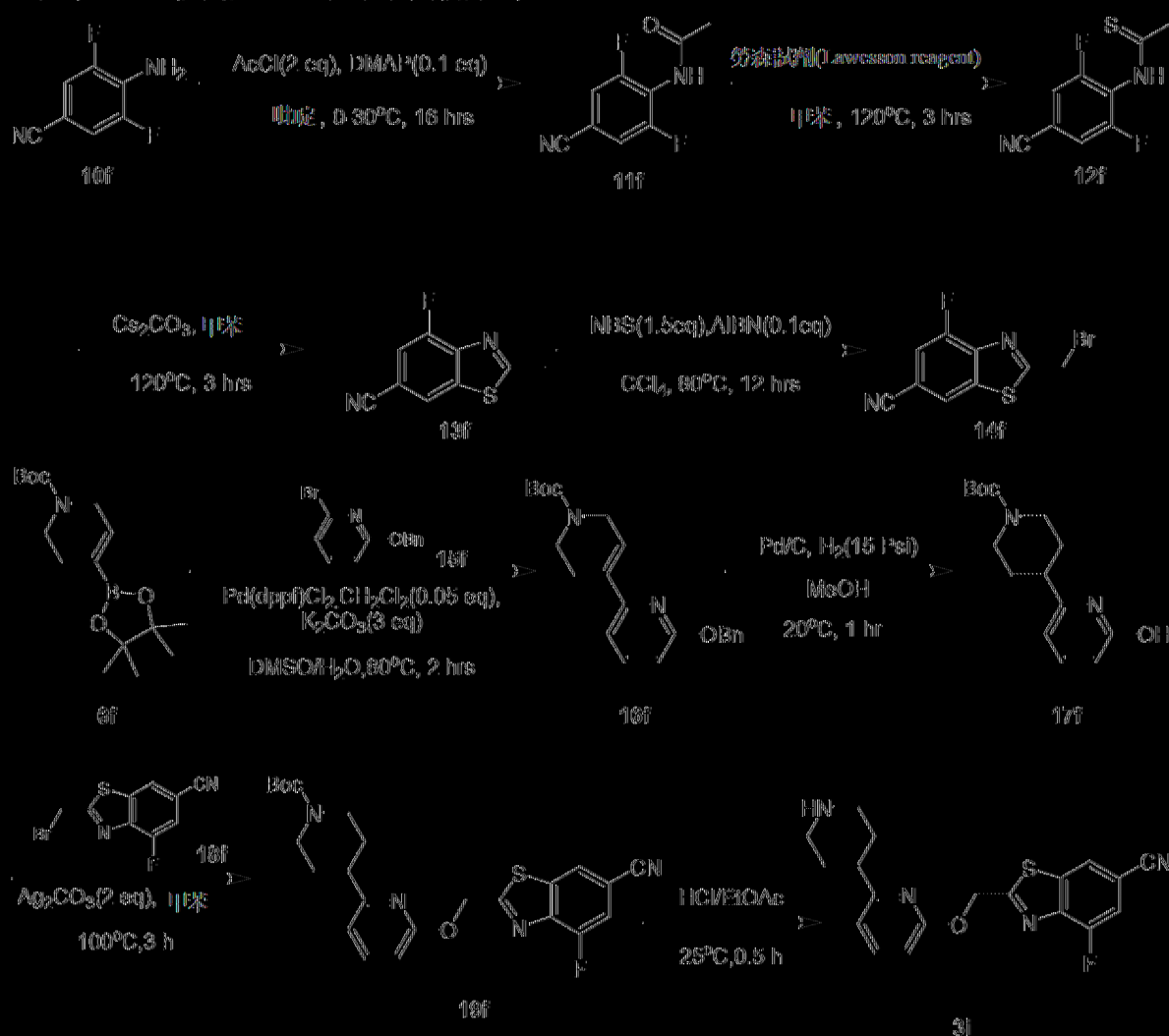


(0238) 步驟 3: 將中間物 8f (10 g, 29.30 mmol, 1 eq)、中間物 9f (5.31 g, 35.17 mmol, 1.2 eq)、 $t\text{-BuONa}$ (8.45 g, 87.91 mmol, 3 eq)、Xphos Pd G4 (2.52 g, 2.93 mmol, 0.1 eq)於甲苯(100 mL)之混合物中除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 100°C 下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。LC-MS 顯示中間物 8f 耗盡，且偵測到一個主要峰具有所需質量。殘餘物用 H_2O (30 mL)稀釋且用 EtOAc (50 mL*2)萃取。合併的有機層以鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱析法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 100/1 至 10/1, TLC: 石油醚/乙酸乙酯 3/1, 產物 R_f : 0.5)純化殘餘物。獲得呈酒紅色固體狀的中間物 2ia (6.8 g, 16.53 mmol, 56.39%產率)。LCMS: RT: 1.049 min, MS 計算值: 411.47, $[\text{M}^+\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2]$: 356.2 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ : 7.62 (t, J : 7.50 Hz, 1 H) 7.54 (t, J : 7.75 Hz, 1 H) 7.45 (d, J : 8.00 Hz, 1 H) 7.38 (d, J : 9.26 Hz, 1 H) 6.75 (d, J : 7.25 Hz, 1 H) 6.66 (d, J : 8.25 Hz, 1 H) 5.50

(s, 2H) 4.21 (br s, 1H) 4.16 - 4.30 (m, 1H) 4.12 (q, $J = 7.13$ Hz, 1H) 2.82 (br t, $J = 12.19$ Hz, 1H) 2.71 (t, $J = 11.79$, 3.66 Hz, 1H) 2.65 - 2.88 (m, 1H) 2.05 (s, 1H) 1.83 (br d, $J = 12.51$ Hz, 2H) 1.65 - 1.71 (m, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.26 (t, $J = 7.19$ Hz, 1H)。

〔0239〕 即將在與針對製備中間物 3i 所述類似的酸性條件下使用之前，將 2ia 脫除保護基，得到二級胺 2i。

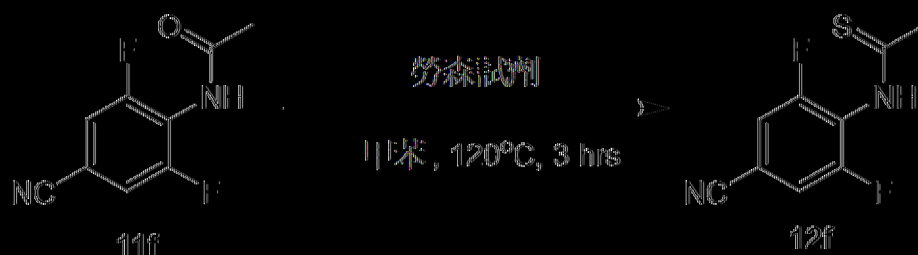
流程 3：核心 3i 之通用製備流程



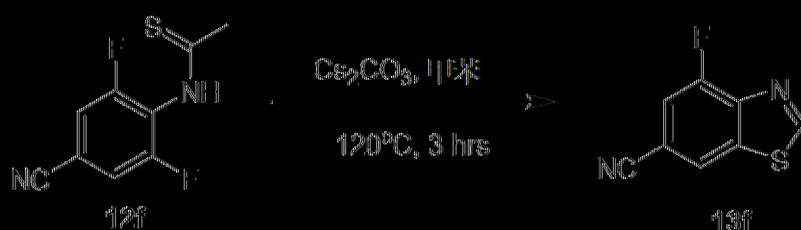
〔0240〕 核心 3i 之通用製備程序



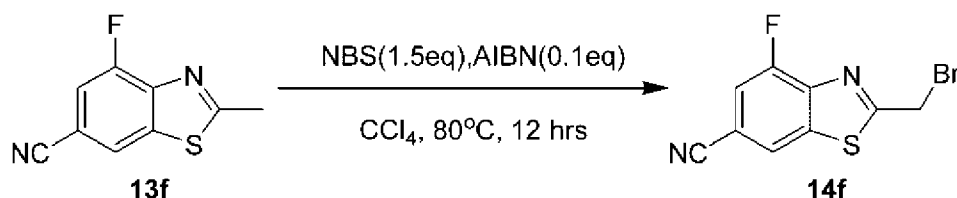
(0241) 步驟 1：在 0°C 下，向中間物 10f (1.5 g, 9.73 mmol, 1 eq) 於吡啶 (12 mL) 中的溶液中添加 DMAP (118.90 mg, 973.29 μ mol, 0.1 eq)，隨後添加乙酰氯 (916.81 mg, 11.68 mmol, 833.46 μ L, 1.2 eq)。在 0-30°C 攪拌混合物 16 小時。LC-MS 顯示中間物 10f 消耗。在減壓下濃縮反應混合物且藉由管柱析法 (SiO₂, 己烷/乙酸乙酯 100/1 至 1/1) 純化。獲得呈白色固體狀之中間物 11f (3.6 g, 17.80 mmol, 91.45% 產率, 91% 純度)。LCMS: RT: 0.635 min, MS 計算值: 196.1, [M+H]⁺: 197.2, ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ : 7.47-7.62 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 2.12, 2.27 (m, 3H)



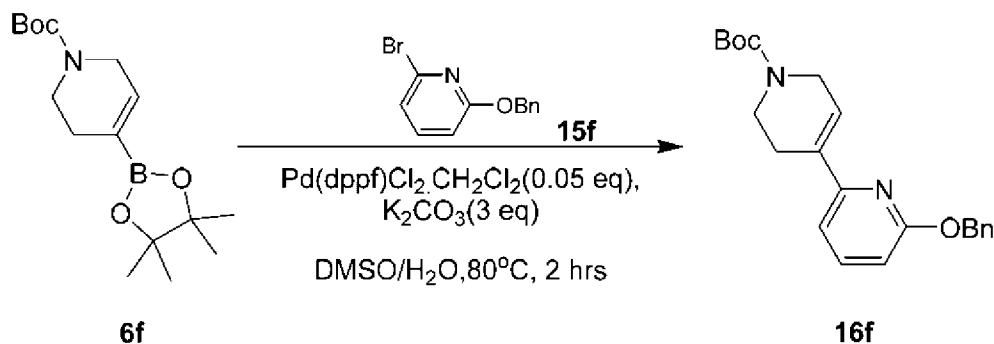
(0242) 步驟 2：將中間物 11f (1.3 g, 6.63 mmol, 1 eq)、勞森試劑 (1.61 g, 3.98 mmol, 0.6 eq) 於甲苯 (20 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次，且接著在 120°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 3 小時。TLC (己烷/EtOAc 5:1) 指示中間物 11f 被耗盡而得到新的單一中間物。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。獲得呈黃色液體狀之粗中間物 12f (2.81 g, 13.24 mmol, 100.00% 產率)。



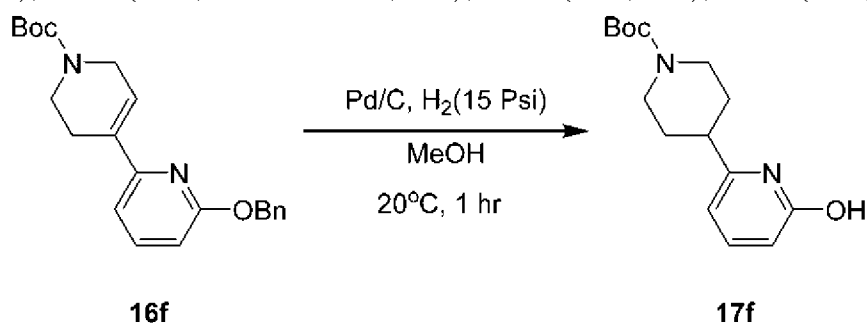
【0243】 步驟 2：向中間物 **12f** (1.4 g, 6.60 mmol, 1 eq) 於甲苯(20 mL)中的溶液中添加 Cs₂CO₃ (5.37 g, 16.49 mmol, 2.5 eq)。在 120°C 下混合物攪拌 3 小時。殘餘物用 H₂O (10 mL) 稀釋且用 EtOAc (15 mL*3) 萃取。分離反應混合物，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1 至 1/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之中間物 **13f** (2 g, 10.41 mmol, 78.86% 產率)。LCMS: RT = 0.789 min, MS 計算值：192.2, [M+H]⁺ = 193.2. ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.97-7.99 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.38, 9.63 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H)。



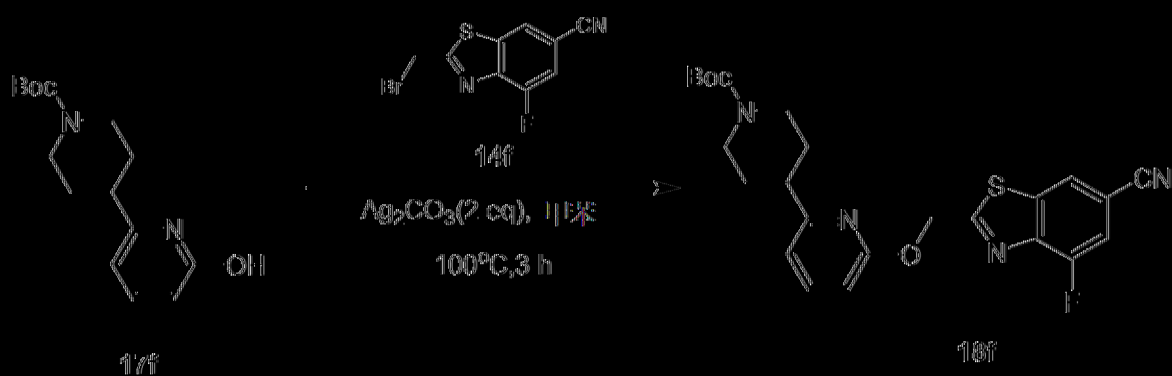
【0244】 步驟 3：將中間物 **13f** (600 mg, 3.12 mmol, 1 eq)、NBS (833.38 mg, 4.68 mmol, 1.5 eq)、AIBN (51.26 mg, 312.15 μmol, 0.1 eq) 於 CCl₄ (6 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次，且接著在 80°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以 H₂O (30 mL) 稀釋且用 DCM (30 mL*3) 萃取。合併的有機層以 NaCl 水溶液(10 mL * 3) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1 至 1/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之中間物 **14f** (400 mg, 1.48 mmol, 16.68% 產率)。LCMS: RT = 0.719 min, MS 計算值：271.1, [M+H]⁺ = 272.1 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.04 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.21, 9.54 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H)。



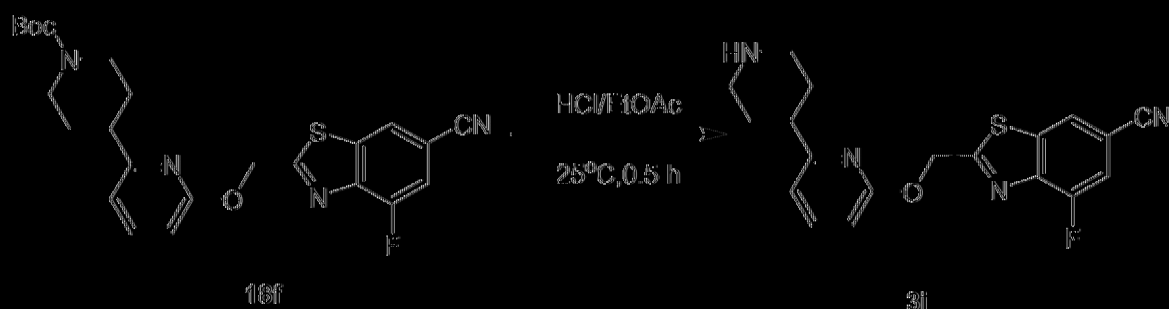
【0245】 步驟 4：將中間物 **6f** (2.8 g, 9.06 mmol, 1 *eq*)、中間物 **15f** (2.63 g, 9.96 mmol, 1.1 *eq*)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (369.75 mg, 452.77 μmol, 0.05 *eq*)、K₂CO₃ (3.75 g, 27.17 mmol, 3 *eq*)於 DMSO (15 mL)及 H₂O (1.5 mL)中之混合物除氣且用 N₂吹掃 3 次，且接著在 80°C 下、在 N₂氛圍下攪拌混合物 2 小時。反應混合物用 H₂O 10 mL 稀釋且用 EtOAc (10 mL * 3)萃取。合併的有機層以 NaCl (5 mL)洗滌，用 Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1 至 1/1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀的中間物 **16f** (2.7 g, 7.37 mmol, 81.37%產率, 100%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.56 (t, *J* = 7.82 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.21 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.27 Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.46 Hz, 1H), 6.67-6.76 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.15 (br d, *J* = 1.83 Hz, 2H), 3.66 (br s, 2H), 2.62 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H)



【0246】 步驟 5：向中間物 **16f** (1.3 g, 3.55 mmol, 1 *eq*)於 MeOH (15 mL)中之溶液中添加 Pd/C (300 mg, 10%純度)。在 H₂ (15 psi)下、在 20°C 下攪拌混合物 1 小時。LC-MS 顯示中間物 **16f** 耗盡且偵測到所需質量。過濾反應混合物，且用 DCM (20 mL*3)洗滌墊餅。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。獲得呈白色固體狀之中間物 **17f** (1.7 g, 6.11 mmol, 86.08%產率)。LCMS: RT = 0.857 min, MS 計算值：278.3, [M+H]⁺ = 279.4



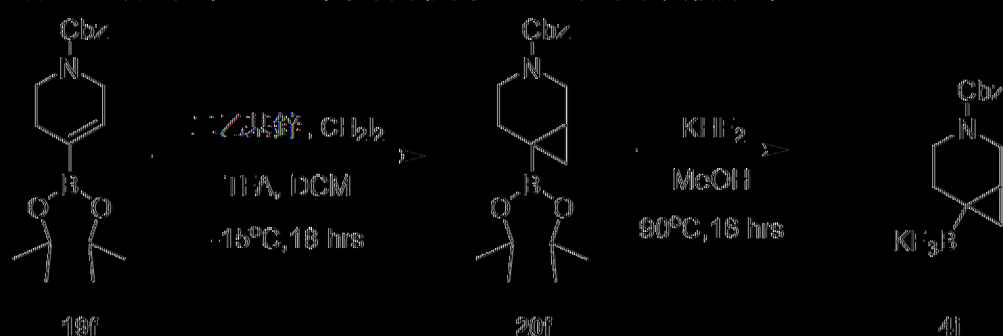
(0247) 步驟 6：將中間物 17f (410 mg, 1.47 mmol, 1 eq)、中間物 14f (399.34 mg, 1.47 mmol, 1 eq)、 Ag_2CO_3 (812.34 mg, 2.95 mmol, 2 eq) 於甲苯 (7 mL) 中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 100°C 下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。LC-MS 顯示中間物 17f 耗盡，且存在一個期望的主峰。反應混合物用 H_2O (20 mL) 稀釋且用 EtOAc (20 mL*3) 萃取。合併的有機層以 NaCl (10 mL * 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱析法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯：100/1 至 1/1) 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之中間物 18f (330 mg, 704.31 μmol , 47.82% 產率)。LCMS: RT: : 1.056 min, MS 計算值: 468.5, [M+H]⁺: 469.5 ¹H NMR (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ : 8.02 (s, 1H), 7.62 (t, J : : 7.78 Hz, 1H), 7.47 (dd, J : : 1.21, 9.54 Hz, 1H), 6.74-6.87 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.20 (br d, J : : 12.28 Hz, 2H), 2.69-2.87 (m, 3H), 1.86 (br d, J : : 12.50 Hz, 2H), 1.67 (dq, J : : 4.28, 12.53 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。



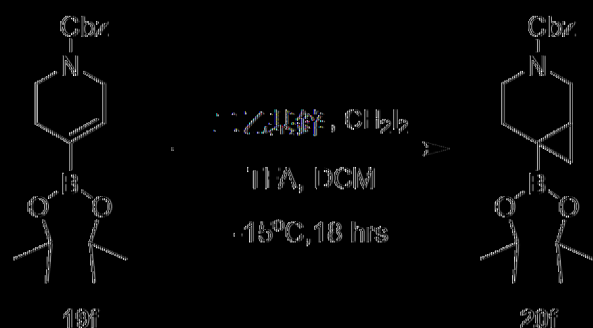
(0248) 步驟 7：將中間物 18f (190 mg, 405.51 μmol , 1 eq)、 HCl/EtOAc (4 M, 2.85 mL, 28.11 eq) 於 EtOAc (2 mL) 中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 25°C 下、在 N_2 下氛圍攪拌混合物 0.5 小時。LC-MS 顯示中間物 18f

耗盡，且存在一個期望的主峰。在減壓下濃縮反應混合物。獲得呈白色固體狀之核心 3i (150 mg, 370.47 μ mol, 91.36% 產率, HCl 鹽)。LCMS: RT = 0.735 min, MS 計算值: 368.1, [M+H]⁺: 369.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.91 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.10 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 1.28, 10.57 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.82 Hz, 1H), 6.86-7.01 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.29 (br d, *J* = 12.59 Hz, 2H), 2.88-3.02 (m, 3H), 1.97 (br d, *J* = 14.79 Hz, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H)。

(0249) 流程 4: 中間物核心 4i 之通用製備流程

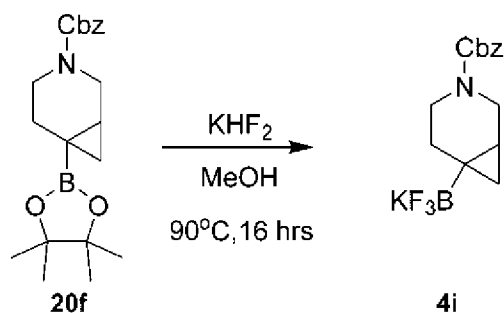


(0250) 中間物 20f 之通用製備程序



(0251) 步驟 1: 在 -15°C 下，向二乙基鋅 (1 M, 303.01 mL, 8 eq) 於 DCM (50 mL) 中之溶液中添加含有 TBPA (34.55 g, 303.01 mmol, 22.44 mL, 8 eq) 的 DCM (50 mL) 且在 -15°C 下攪拌混合物 1 小時。在 -15°C 下，向混合物中添加含有 Cl₂ (162.31 g, 606.02 mmol, 48.89 mL, 16 eq) 的 DCM (50 mL) 且在 -15°C 下攪拌混合物 1 小時。接著在 -15°C 下，向反應混合物中緩慢添加含有中間物 19f (13 g, 37.88 mmol, 1 eq) 的 DCM (50 mL) 且在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。用 NaCO₃ 淬滅混合物直至 pH 8。過濾反應混合物，且用 DCM (300 mL * 3) 萃

取濾液。合併的 DCM 層用鹽水(500 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=100/1 至 0/1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀的**中間物 20f** (9 g, 25.19 mmol, 66.51%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.28 - 7.40 (m, 5 H) 5.11 - 5.16 (m, 2 H) 3.83 - 3.96 (m, 1 H) 3.43 - 3.67 (m, 2 H) 2.87 - 3.05 (m, 1 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 1.49 - 1.61 (m, 1 H) 1.21 (s, 13 H) 0.91 (br s, 1 H) 0.41 - 0.48 (m, 1 H)。

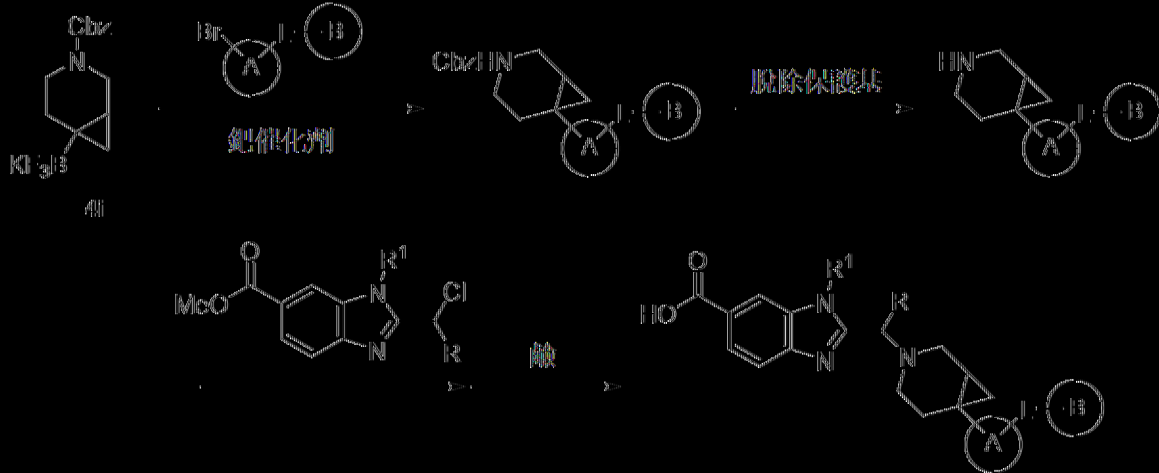


【0252】 步驟 2：在 25°C 下，向**中間物 20f** (9 g, 25.19 mmol, 1 *eq*)於 MeOH (90 mL)中的溶液中添加 KHF_2 (13.77 g, 176.35 mmol, 5.81 mL, 7 *eq*)。在 90°C 下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 MeOH。固體用石油醚：MTBE = 5:1 之溶液(30 mL)濕磨。過濾混合物；將濾餅真空乾燥，得到呈白色固體狀之粗產物。將粗產物溶解於熱 MeCN (50 mL)中並過濾。在減壓下濃縮濾液，得到白色固體。獲得呈白色固體狀之**核心 4i** (6.4 g, 18.98 mmol, 75.34%產率, K^+)。LCMS: RT =0.779 min, MS 計算值：337.19, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276.0$ ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.26 - 7.40 (m, 5 H) 4.98 - 5.08 (m, 2 H) 3.44 - 3.62 (m, 2 H) 3.10 - 3.25 (m, 1 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 1.22 - 1.37 (m, 1 H) 0.62 (br s, 1 H) 0.25 (br d, $J = 5.50$ Hz, 1 H) -0.25 (br s, 1 H)。

【0253】 流程 5：由核心 1i、2i 及 3i 製備化合物的通用流程。

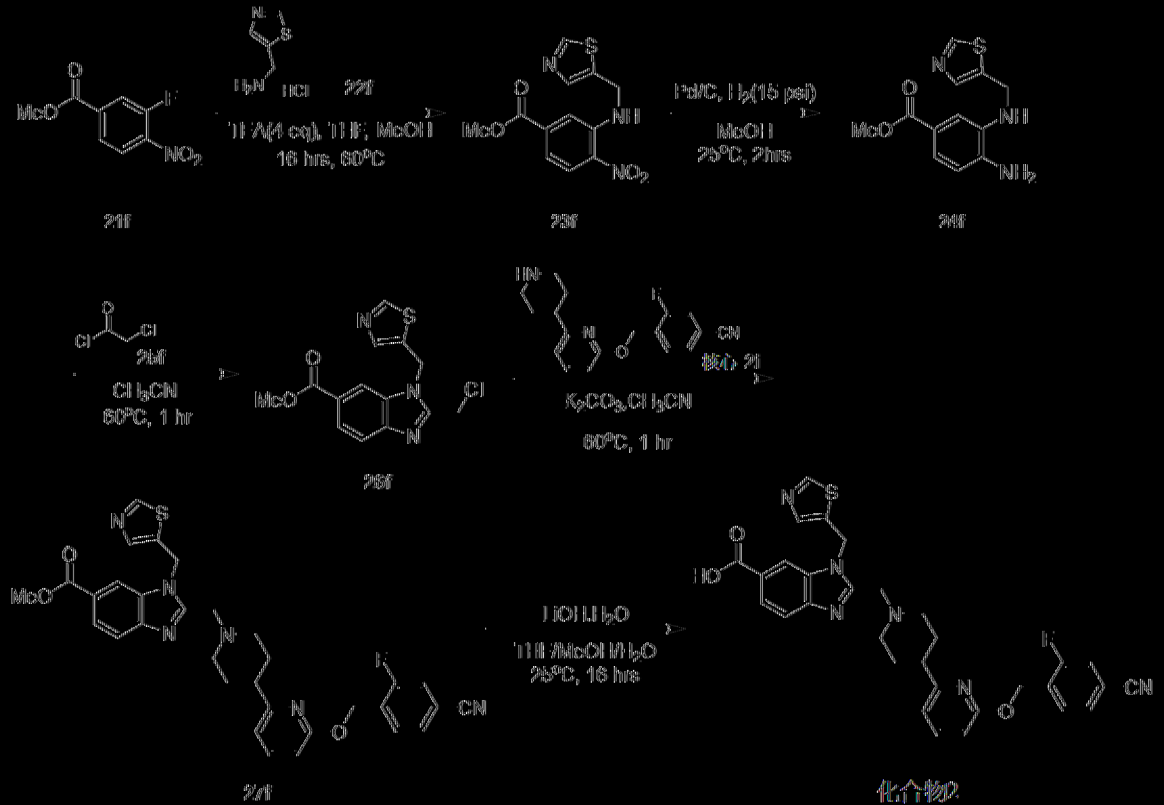


(0254) 方案 6：由核心 4ii 製備化合物的通用流程。

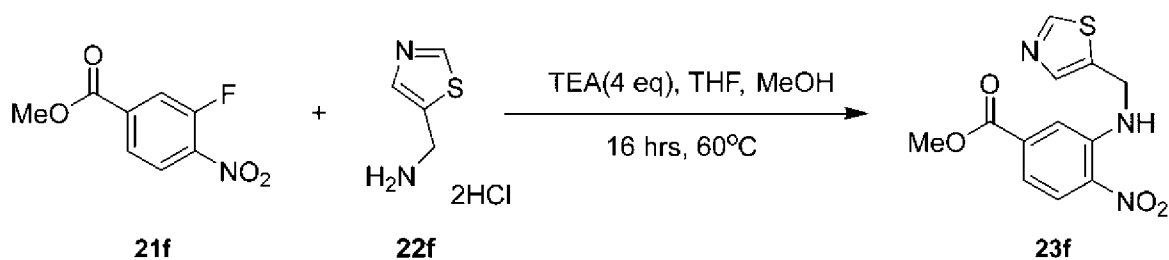


第 101 部分：合成實例

實例 1：化合物 2 之製備

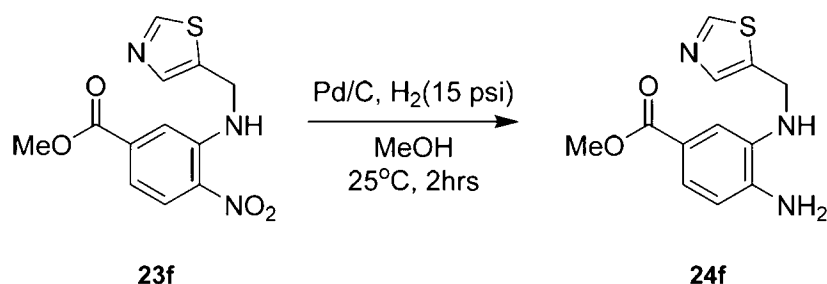


(0255) 步驟 1：製備中間物 23f



【0256】將中間物 **21f** (1 g, 5.02 mmol, 1 *eq*)、中間物 **22f** (939.51 mg, 5.02 mmol, 1 *eq*, 2HCl)、TEA (2.03 g, 20.09 mmol, 2.80 mL, 4 *eq*)於 THF (10 mL)及 MeOH (7.5 mL)中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次，且接著在 60°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 16 小時。反應混合物用 H₂O (100 mL)稀釋且用 EtOAc (100 mL * 3)萃取，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1 至 1/1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之中間物 **23f** (2.68 g, 9.14 mmol, 90.98%產率)。LCMS: RT = 0.694 min, MS 計算值： 293.1, [M+H]⁺ =294.1 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.81 (s, 1H), 8.24-8.34 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.59 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 1.65, 8.86 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 5.26 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.19 (br s, 1H)。

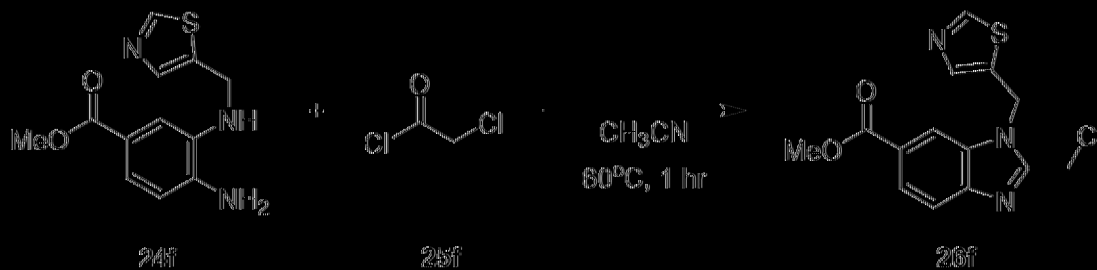
【0257】步驟 2：製備中間物 **24f**



【0258】將中間物 **23f** (500 mg, 1.70 mmol, 1 *eq*)、Pd/C (125 mg, 1.70 mmol, 10 wt%, 1 *eq*)於 MeOH (5 mL)中之混合物除氣且用 H₂吹掃 3 次，且接著在 25°C 下、在 H₂ 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。獲得呈綠色固體狀之中間物 **24f** (860 mg, 3.27 mmol, 95.79%產率)。LCMS: RT = 0.614 min, MS 計算值： 263.1, [M+H]⁺ =264.0 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 0.86,

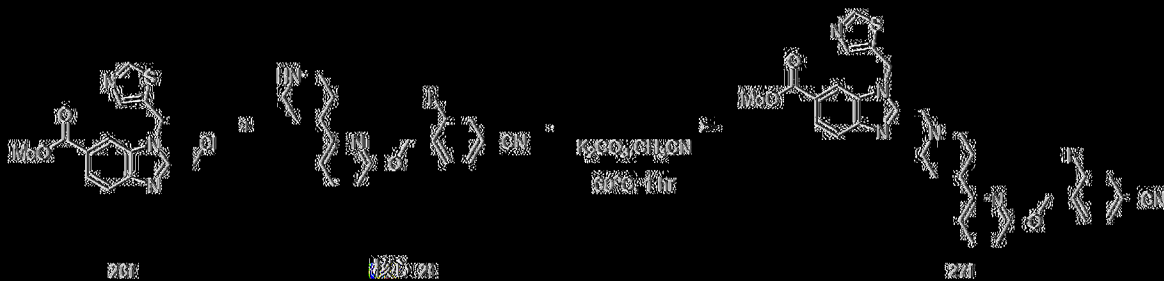
8.07 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.73 (d, J : 8.19 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

(0259) 步驟 3：製備中間物 26f



(0260) 將中間物 24f (160 mg, 607.64 μmol , 1 eq)、中間物 25f (54.90 mg, 486.11 μmol , 38.66 μL , 0.8 eq)、 $\text{P}(\text{t}\text{B}\text{u})_3\text{OCl}$ (20.93 mg, 121.53 μmol , 0.2 eq) 於 CH_3CN (3 mL) 中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 60°C 下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。獲得呈白色固體狀之中間物 26f (192 mg, 596.68 μmol , 98.20% 產率)。LCMS: RT: 0.633 min, MS 計算值: 321.0, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 322.1

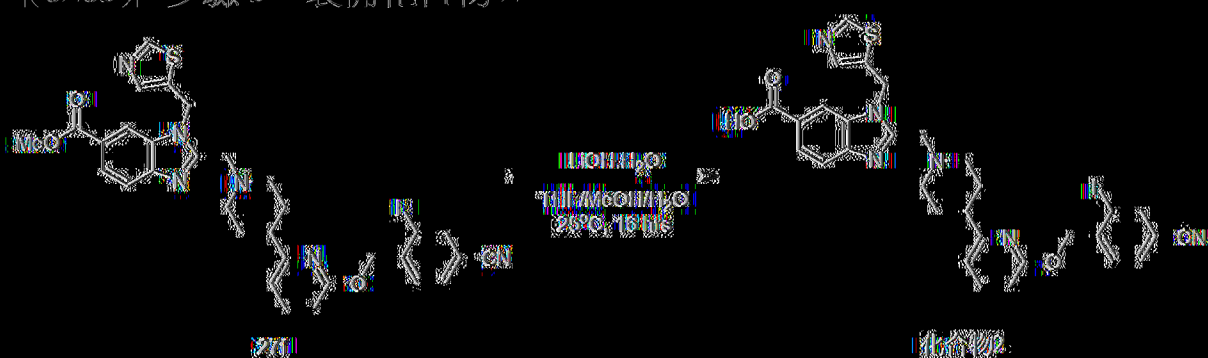
(0261) 步驟 4：製備中間物 27f



(0262) 將中間物 26f (200 mg, 642.36 μmol , 1 eq)、核心 2i (190 mg, 590.46 μmol , 9.19cc, 1 eq) 及 K_2CO_3 (266.33 mg, 1.93 mmol, 3 eq) 於 CH_3CN (4 mL) 中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 N_2 氛圍下、在 60°C 下攪拌混合物 1 小時。反應混合物用 H_2O (80 mL) 稀釋且用 EtOAc (40 mL * 3) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱分析法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 100/1 至 1/1) 純化殘餘物。獲得呈綠色固體狀之中間物 27f (260 mg, 435.75 μmol , 67.84% 產率)。LCMS: RT: 0.790 min, MS 計算值: 596.2,

$[\text{M}+\text{H}]^+$: 597.2. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ : 8.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (br d, J : 8.51 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J : 8.51 Hz, 1H), 7.64 (br t, J : 7.44 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.45 (d, J : 8.25 Hz, 1H), 7.37 (dd, J : 1.31, 9.32 Hz, 1H), 6.76 (d, J : 7.38 Hz, 1H), 6.66 (d, J : 8.13 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.86-3.92 (m, 1H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.63 (br s, 1H), 2.24-2.38 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.68-1.94 (m, 3H), 1.22-1.32 (m, 1H)。

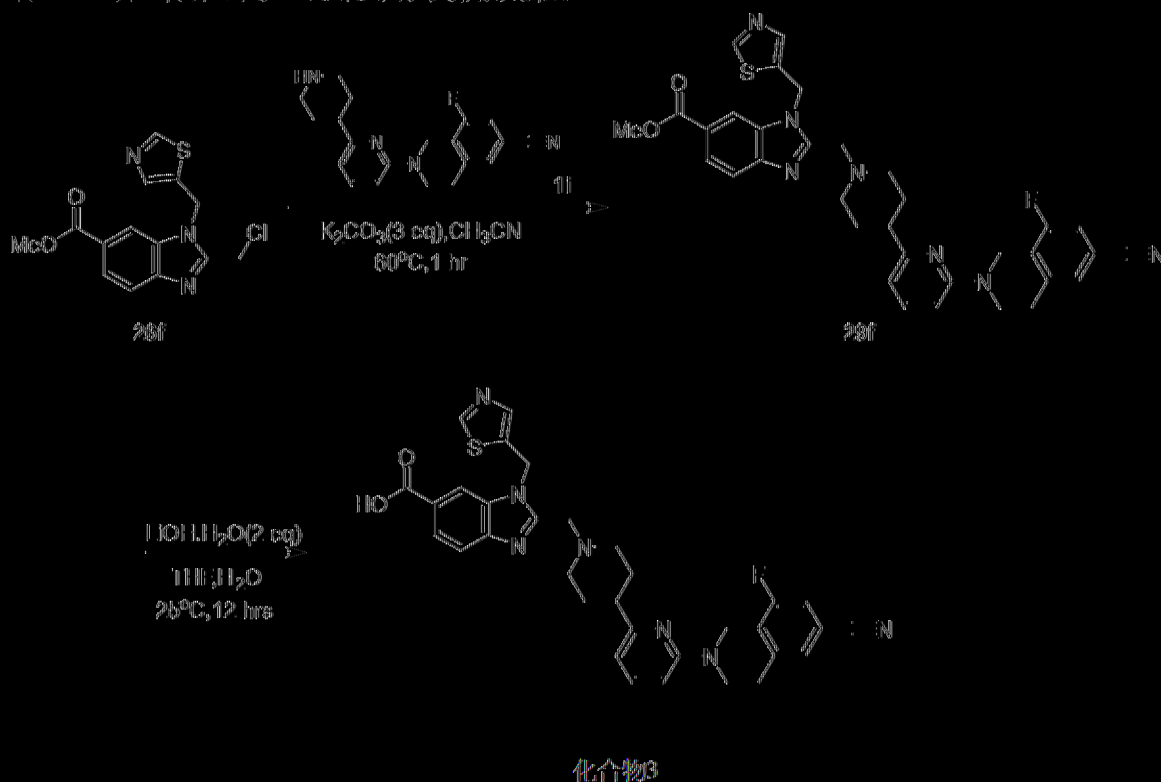
(0263) 步驟 5: 製備化合物 2



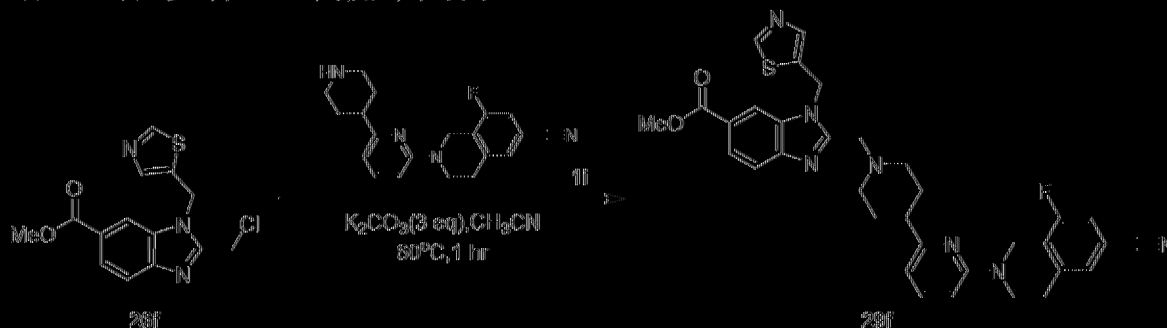
(0264) 將中間物 2/f (120 mg, 201.12 μmol , 1 *eq*)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25.32 mg, 603.35 μmol , 3 *eq*)及 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{O}$ (0.3 mL)於 CHCl_3 (0.7 mL)中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 25°C下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。用檸檬酸調節反應溶液直至 pH 7，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型 HPLC (HPLC 條件: 管柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ; 移動相: [水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 min)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 2 (36.22 mg, 62.16 μmol , 30.91%產率)。LCMS: RT: 1.573 min, MS 計算值: 582.2, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 583.2. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 3H), 6.81 (d, J : 7.21 Hz, 1H), 6.67 (d, J : 8.19 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.00 (br d, J : 11.49 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.28 (dt, J : 3.55, 11.13 Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 4H)。

(02.65) 實例 2：製備化合物 3

(02.66) 化合物 3 之通用製備流程



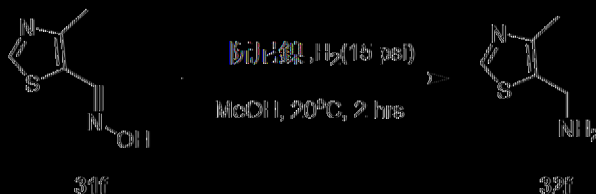
(02.67) 步驟 1：製備中間物 29f



(02.68) 向中間物 26f (300 mg, 932.31 μmol , 1 eq)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (386.55 mg, 2.80 mmol, 3 eq)，接著在 N_2 下添加新鮮製備的核心 1i (313.63 mg, 932.31 μmol , 1 eq)。在 $60^\circ C$ 下混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物，藉由製備型 HPLC 純化濾液(管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10 μm ；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：55%-85%，8 min)。獲得呈白色固體狀之中間物 29f (150 mg, 241.26 μmol , 25.88%產率)。LCMS: RT: 0.964 min, MS 計算值: 621.2, $[M+H]^+$: 622.4 HCNMR (400 MHz, $CDCl_3$, 4)

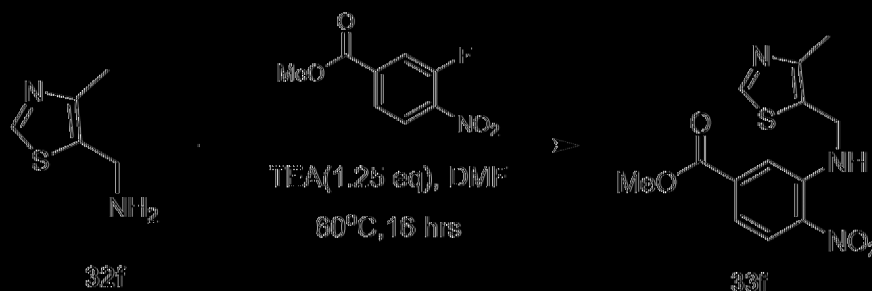
mmol, 81.65%產率)。LCMS: RT : 0.479 min, MS 計算值 : 142.0, [M+H]⁺ : 143.0

(02/15) 步驟 2: 製備化合物 32f



(02/16) 在 N₂ 下, 向中間物 31f (4.9 g, 34.46 mmol, 1 eq) 於 MeOH (50 mL) 中之溶液中添加阮尼鎳(Raney-Ni)(980.00 mg, 11.44 mmol, 3.32e-1 eq)。懸浮液在真空下除氣且用 Et₂ 吹掃數次。在 Et₂ (15 psi) 下、在 20°C 下攪拌混合物 2 小時。LCMS 偵測到反應完成。過濾懸浮液且用 MeOH (50 mL*2) 洗滌濾餅。將合併的濾液濃縮至乾燥, 得到呈黃色油狀之中間物 32f (1.5 g, 11.70 mmol, 33.95%產率)。LCMS: RT : 0.127 min, MS 計算值 : 128.1, [M+H]⁺ : 129.1 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ : 8.62 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

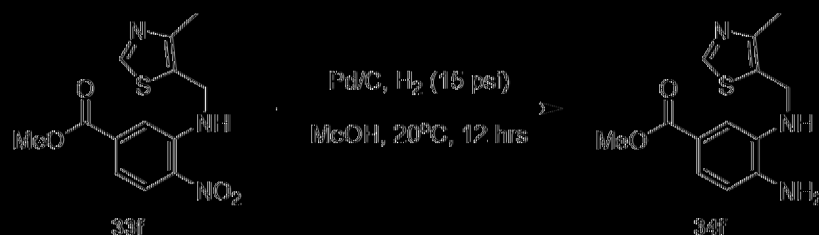
(02/17) 步驟 3: 製備中間物 33f



(02/18) 將中間物 32f (400 mg, 3.12 mmol, 1 eq)、芳基胺(621.35 mg, 3.12 mmol, 1 eq)及 TEA (394.61 mg, 3.90 mmol, 542.81 μL, 1.25 eq) 於 DMF (4 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次, 且接著在 60°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 16 小時。LCMS 顯示反應完成。混合物用 Et₂O (10 mL) 稀釋, 用 EtOAc (50 mL*3) 萃取。合併的有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥, 過濾且濃縮濾液, 得到粗產物。藉由管柱析法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 50/1 至 2/1) 純化殘餘物, 得到呈

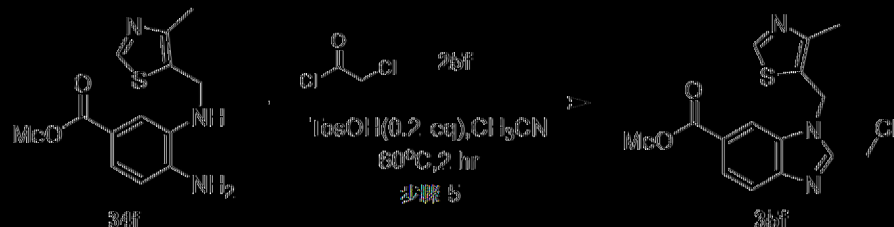
黃色固體狀之中間物 33f (650 mg, 2.12 mmol, 61.18% 產率)。LCMS: RT: 0.826 min, MS 計算值: 307.1, $[M+H]^+$: 308.1 1H NMR (400MHz, 氘仿-d) δ : 8.72 (s, 1H), 8.26 (d, J : 8.9 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.60 (d, J : 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J : 1.6, 8.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J : 5.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

(0279) 步驟 4: 製備中間物 34f



(0280) 在 N₂ 下，向中間物 33f (650 mg, 2.12 mmol, 1 eq) 於 MeOH (12 mL) 中之溶液中添加 Pd/C (120 mg, 10 wt%)。懸浮液在真空下除氣且用 H₂ 吹掃數次。在 H₂ (15 psi) 下、在 20°C 下攪拌混合物 12 小時。LCMS 顯示反應完成。過濾懸浮液且濕餅以 MeOH (5 mL \times 2) 洗滌。將合併的濾液濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之中間物 34f (500 mg, 1.80 mmol, 85.24% 產率)。LCMS: RT: 0.671 min, MS 計算值: 277.1, $[M+H]^+$: 278.1 1H NMR (400MHz, 氘仿-d) δ : 8.68 (s, 1H), 7.54 (dd, J : 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J : 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J : 8.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

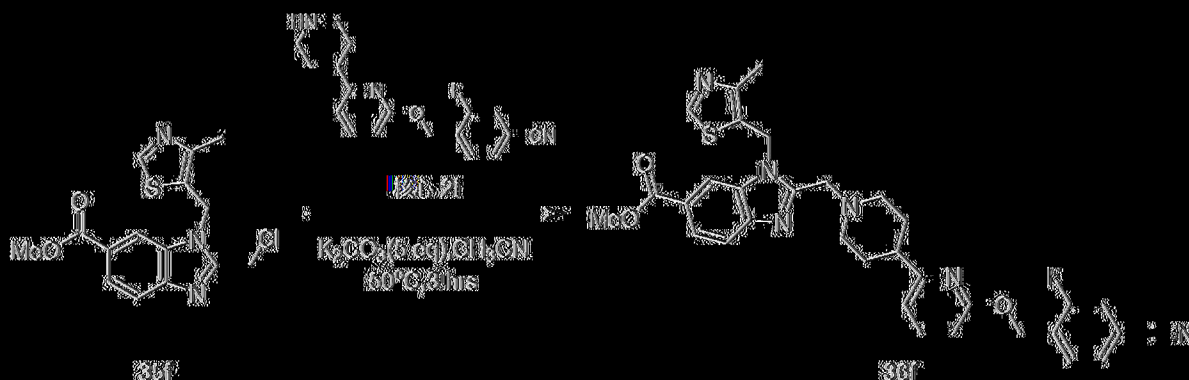
(0281) 步驟 5: 製備中間物 35f



(0282) 將中間物 34f (300 mg, 1.08 mmol, 1 eq)、25f (122.17 mg, 1.08 mmol, 86.04 μ L, 1 eq) 及 p-TsOH (37.25 mg, 216.34 μ mol, 0.2 eq) 於 CH₃CN (3 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次，且接著在 60°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 2 小時。LCMS 顯示反應完成。將反應混合物濃縮至乾燥，得到呈黃色固

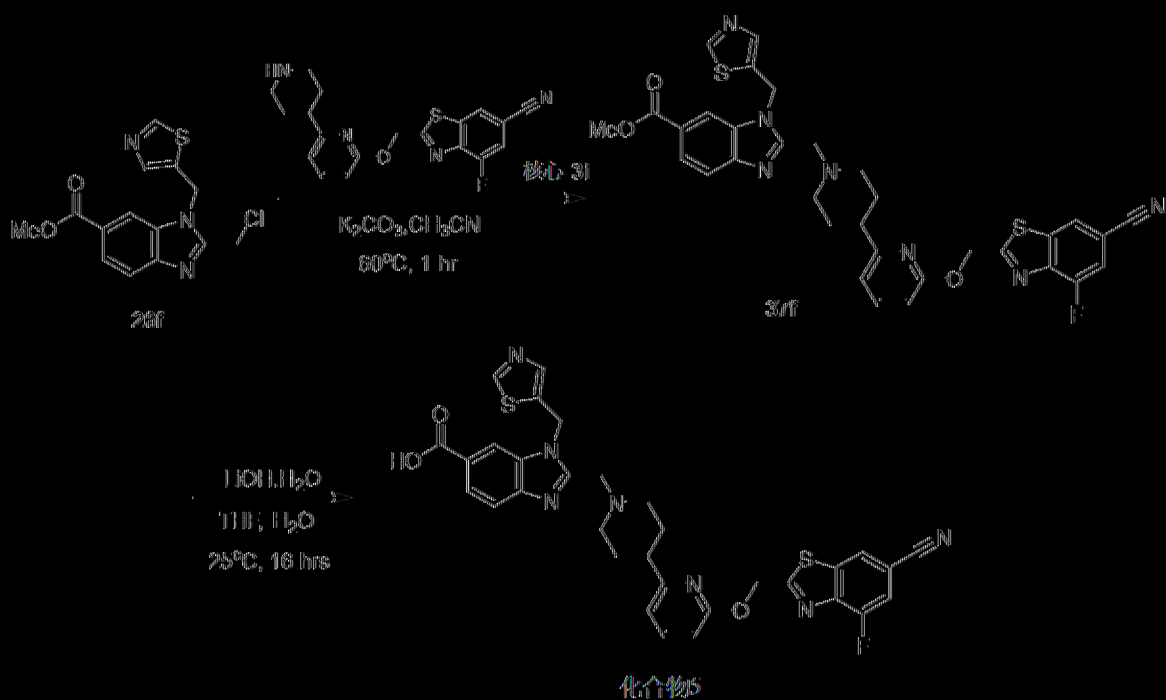
黏狀之中間物 35f (350 mg, 1.04 mmol, 96.35% 產率)。LCMS: RT: 0.752 min, MS 計算值: 335.1, [M+H]⁺: 336.1 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.16 (d, J: 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J: 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J: 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J: 7.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

(0283) 步驟 6: 製備中間物 36f

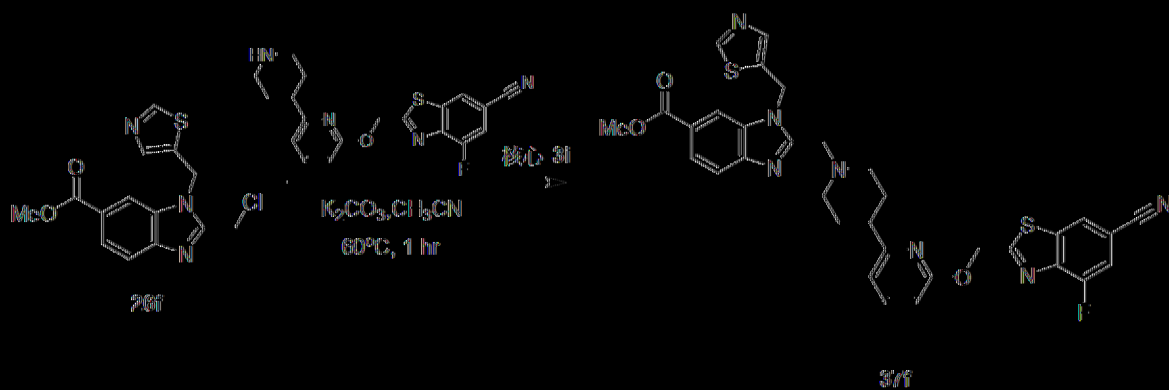


(0284) 將中間物 35f (300 mg, 893.37 μmol, 1 eq)、核心 2i (278.15 mg, 893.37 μmol, 1 eq) 及 K₂CO₃ (617.34 mg, 4.47 mmol, 5 eq) 於 CH₃CN (3 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次，且接著在 50°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 3 小時。LCMS 顯示反應完成。混合物用 H₂O (10 mL) 稀釋，用 EtOAc (10 mL×3) 萃取。將合併的有機相在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾且濃縮濾液，得到粗產物。藉由製備型 HPLC (NH₄HCO₃) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀的中間物 36f (150 mg, 245.62 μmol, 27.49% 產率)。LCMS: RT: 0.806 min, MS 計算值: 610.1, [M+H]⁺: 611.2 ¹H NMR (400MHz, 氘代) δ: 8.62 (s, 1H), 8.08 (d, J: 1.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J: 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J: 8.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J: 7.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J: 7.4, 8.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J: 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J: 1.4, 9.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J: 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J: 8.1 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.95 (br d, J: 11.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (dt, J: 2.1, 11.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H)。

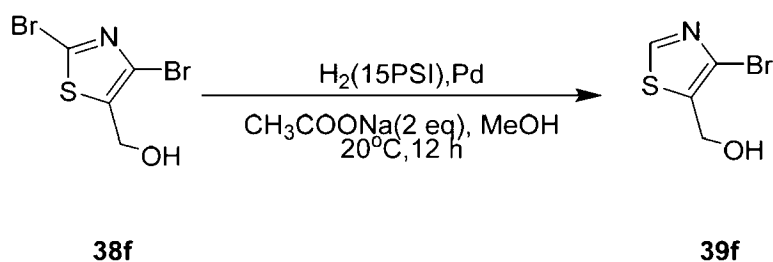
(0285) 步驟 7: 製備化合物 4



(0287) 步驟 1：製備中間物 3/f

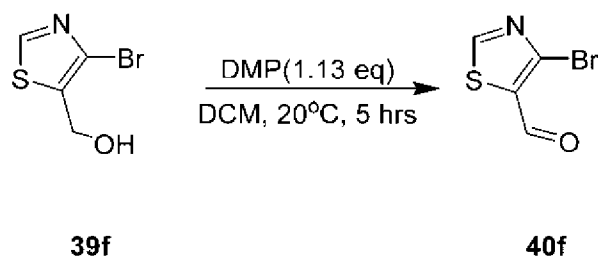


(0288) 將化合物 26f (130 mg, 404.00 μmol , 1 eq)、核心 3i (148.84 mg, 404.00 μmol , 1 eq)、 K_2CO_3 (167.51 mg, 1.21 mmol, 3 eq) 於 CH_3CN (2 mL) 中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 $60^\circ C$ 下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。LC-MS 顯示化合物 26f 耗盡，且存在一個期望的主峰。反應混合物用 H_2O (60 mL) 稀釋且用 $EtOAc$ (30 mL * 3) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱分析法 (SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯 100/1 至 1/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 3/f (180 mg, 275.34 μmol , 68.15% 產率)。LCMS: RT: 2.542 min, MS 計算值: 653.75, $[M+H]^+$: 654.1 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : ppm 1.17 (dd, J : 6.25, 2.88 Hz, 2H) 1.59 - 1.76 (m, 4H) 1.96



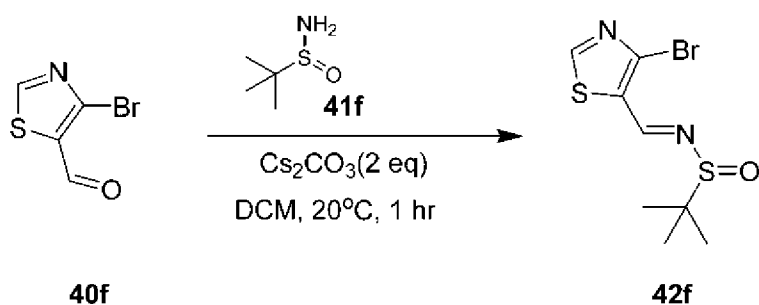
【0292】在 N_2 下，向中間物 **38f** (5 g, 18.32 mmol, 1 *eq*) 於 MeOH (50 mL) 中之溶液中添加 Pd (1 g, 9.40 mmol, 5.13e-1 *eq*) 及乙酸鈉 (3.01 g, 36.64 mmol, 2 *eq*)。懸浮液在真空下除氣且用 H_2 吹掃數次。將反應混合物在 H_2 下、在 20°C 下攪拌 12 小時並過濾，且濃縮濾液。獲得油狀中間物 **39f** (3.5 g, 粗製)。LCMS: RT = 0.227 min, MS 計算值: 192.9, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193.8$, 195.8 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta = 8.65 - 8.78$ (1 H, m) 4.77 - 4.91 (2 H, m) 4.02 (2 H, br s) 2.07 (1 H, br s)。

【0293】步驟 2：製備中間物 40f



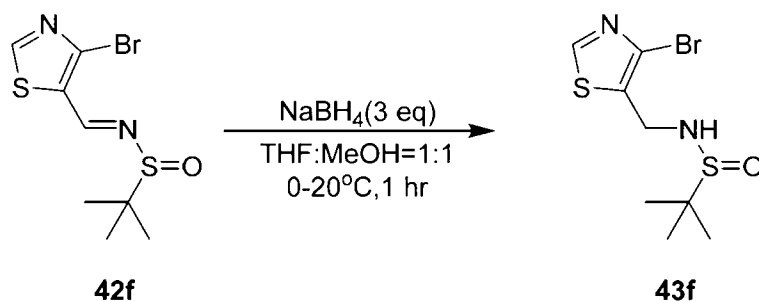
【0294】將中間物 **39f** (14 g, 72.15 mmol, 1 *eq*)、DMP (34.72 g, 81.86 mmol, 25.34 mL, 1.13 *eq*) 於 DCM (300 mL) 中之混合物除氣，且用 N_2 吹掃 3 次，接著在 Ar 氛圍下、在 20°C 下攪拌混合物 5 小時。使用 NaHCO_3 水溶液將混合物鹼化至 pH 8，隨後用 H_2O (10 mL) 稀釋殘餘物且用 DCM (20 mL*2) 萃取。將反應混合物倒入分液漏斗中，分離，且將合併的有機層以鹽水 (10 mL) 洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 92/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀的中間物 **40f** (11 g, 57.28 mmol, 79.40% 產率)。LCMS: RT = 0.646 min, MS 計算值: 190.9, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 192.8$, 194.0 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta = 10.05$ (1 H, d, $J = 1.07$ Hz) 9.03 (1 H, d, $J = 0.83$ Hz)。

【0295】 步驟 3：製備中間物 42f



【0296】 向中間物 40f (4.3 g, 22.39 mmol, 1 eq)於 DCM (43 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (14.59 g, 44.78 mmol, 2 eq)及中間物 41f (5.43 g, 44.78 mmol, 2 eq)。在 20°C 下攪拌混合物 1 小時。LC-MS 顯示中間物 40f 耗盡，且偵測到一個具有所需質量的主峰。過濾混合物且真空濃縮。獲得呈褐色固體狀的中間物 42f (9 g, 粗製)。LCMS: RT = 0.646 min, MS 計算值： 294.0, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295.0$ ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.25 - 9.55$ (1 H, m) $8.41 - 8.66$ (1 H, m) 1.17 (9 H, s)。

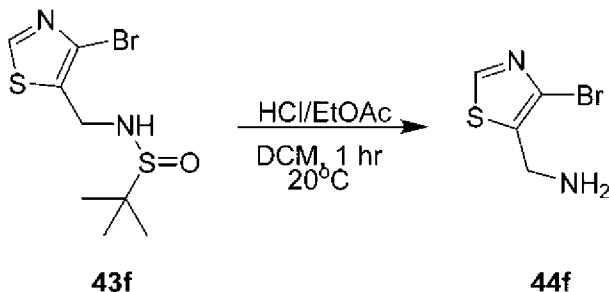
【0297】 步驟 3：製備中間物 43f



【0298】 在 0°C 下，向中間物 42f (9 g, 30.49 mmol, 1 eq)於 THF (50 mL) 及 MeOH (50 mL)中之溶液中添加 NaBH_4 (3.52 g, 93.04 mmol, 3.05 eq)。在 $0-20^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物 1 小時且接著倒入飽和 NH_4Cl 溶液(200 mL)中且用乙酸乙酯 (50 mL*3)萃取。合併的有機相用鹽水(50 mL*2)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 0/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀的中間物 43f (4.6 g, 15.48 mmol, 50.76%產率)。LCMS: RT = 0.607 min, MS 計算值： 296.0, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296.9, 298.9$ ^1H NMR (400

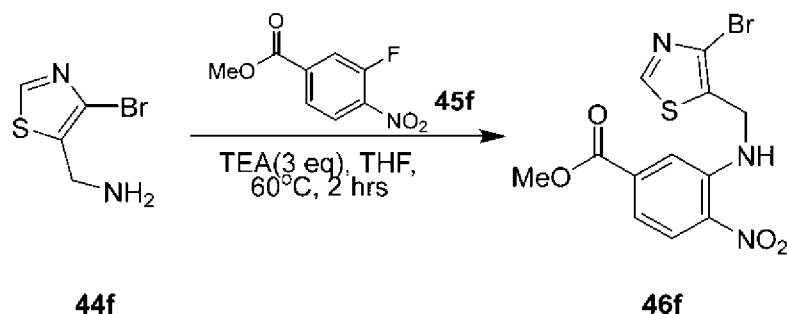
MHz, DMSO- d_6) δ = 9.08 (1 H, s) 6.13 (1 H, t, $J=5.71$ Hz) 4.23 - 4.39 (2 H, m) 1.14 (9 H, s)。

【0299】 步驟 4：製備中間物 44f



【0300】 向中間物 **43f** (3.2 g, 10.77 mmol, 1 *eq*)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 HCl/EtOAc (20 mL)。在 20°C 下攪拌混合物 1 小時，接著在真空下濃縮。獲得呈白色固體狀的中間物 **44f** (2.5 g, 粗製)。LCMS: RT = 0.130 min, MS 計算值： 191.9, $[M+H]^+$ = 192.8, 194.8 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.16 - 9.36 (1 H, m) 8.76 (3 H, br s) 6.62 (3 H, br s) 4.22 (2 H, q, $J=5.58$ Hz)。

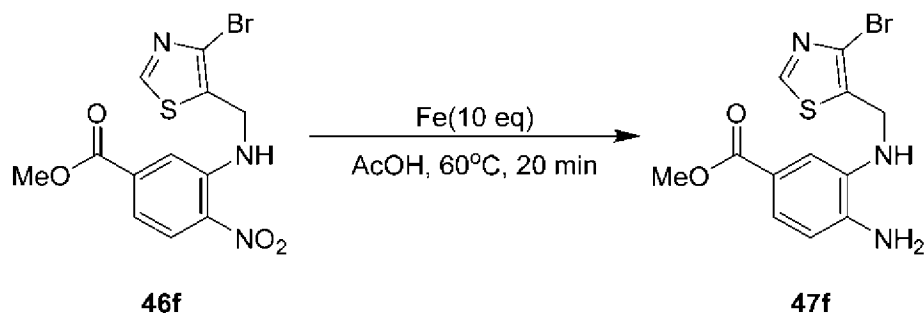
【0301】 步驟 5：製備中間物 46f



【0302】 向中間物 **44f** (2.5 g, 12.95 mmol, 1 *eq*)及中間物 **45f** (2.58 g, 12.95 mmol, 1 *eq*)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 TEA (3.93 g, 38.85 mmol, 5.41 mL, 3 *eq*)。在 60°C 下、在 N_2 下攪拌混合物 2 小時。將殘餘物倒入水(50 mL)中。用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取水相。合併的有機相用鹽水(30 mL*2)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 0/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀的中間物 **46f** (1 g, 2.69 mmol, 20.75%產率)。LCMS: RT = 0.769 min, MS 計算值： 371.0, $[M+H]^+$

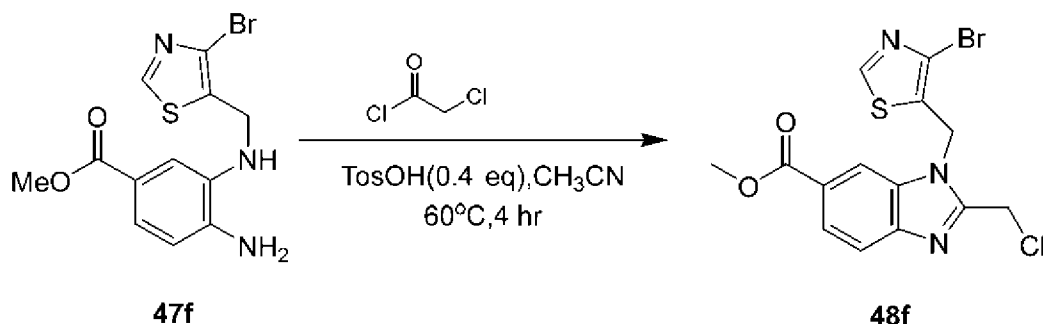
=371.8, 373.8 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.04 - 9.10 (1 H, m) 8.74 - 8.82 (1 H, m) 8.19 - 8.26 (1 H, m) 7.45 - 7.51 (1 H, m) 7.18 - 7.27 (1 H, m) 4.76 - 4.84 (2 H, m) 3.83 - 3.89 (3 H, m)。

【0303】 步驟 6：製備中間物 47f



【0304】 在 0°C 下，向中間物 46f (950 mg, 2.55 mmol, 1 eq) 於 AcOH (10 mL) 中之混合物中添加 Fe (1.43 g, 25.52 mmol, 10 eq)，且在 N_2 氛圍下、在 60°C 下攪拌混合物 20 分鐘。過濾混合物且將濾液倒入 1M Na_2CO_3 溶液 (210 mL) 中並攪拌 60 分鐘。用 DCM (50 mL*3) 萃取水相。合併的有機相用鹽水 (50 mL*3) 洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。獲得呈白色固體狀的中間物 47f (900 mg, 粗)。LCMS: RT = 0.522 min, MS 計算值：341.0, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 342.0, 343.9 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.02 - 9.15 (1 H, m) 7.18 - 7.30 (1 H, m) 7.01 - 7.11 (1 H, m) 6.61 - 6.67 (1 H, m) 5.47 - 5.68 (3 H, m) 4.49 - 4.58 (2 H, m) 3.74 - 3.78 (3 H, m)。

【0305】 步驟 7：製備中間物 48f



【0306】 在 20°C 下，向中間物 47f (270 mg, 788.99 μmol , 1 eq) 於 MeCN

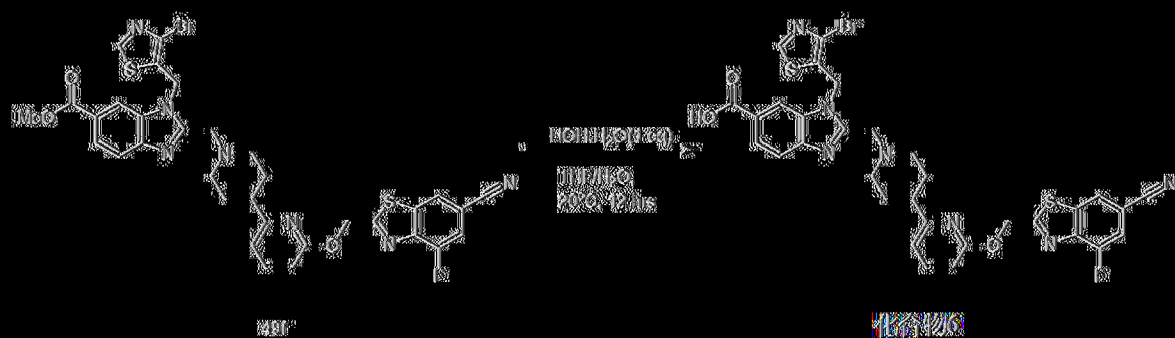
(4 mL)中之溶液中添加 $p\text{-TsOEt}$ (54.35 mg, 315.59 μmol , 0.4 eq)，接著添加 2-
 氯乙醯氯(106.93 mg, 946.78 μmol , 75.30 μL , 1.2 eq)，接著在 60°C 下攪拌混合
 物 4 小時。在真空下濃縮混合物。獲得呈黃色固體狀之中間物 48f (350 mg, 粗
 製)。LCMS: RT: 0.715 min, MS 計算值: 398.9, [M+H]⁺: 399.9, 401.9 ¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.12 - 9.16 (1 H, m) 8.29 - 8.31 (1 H, m) 7.84 - 7.88 (1 H,
 m) 7.51 - 7.58 (1 H, m) 5.96 - 5.99 (2 H, m) 5.19 - 5.24 (2 H, m) 3.93 (3 H, s)。

(0307) 步驟 8: 製備中間物 49f



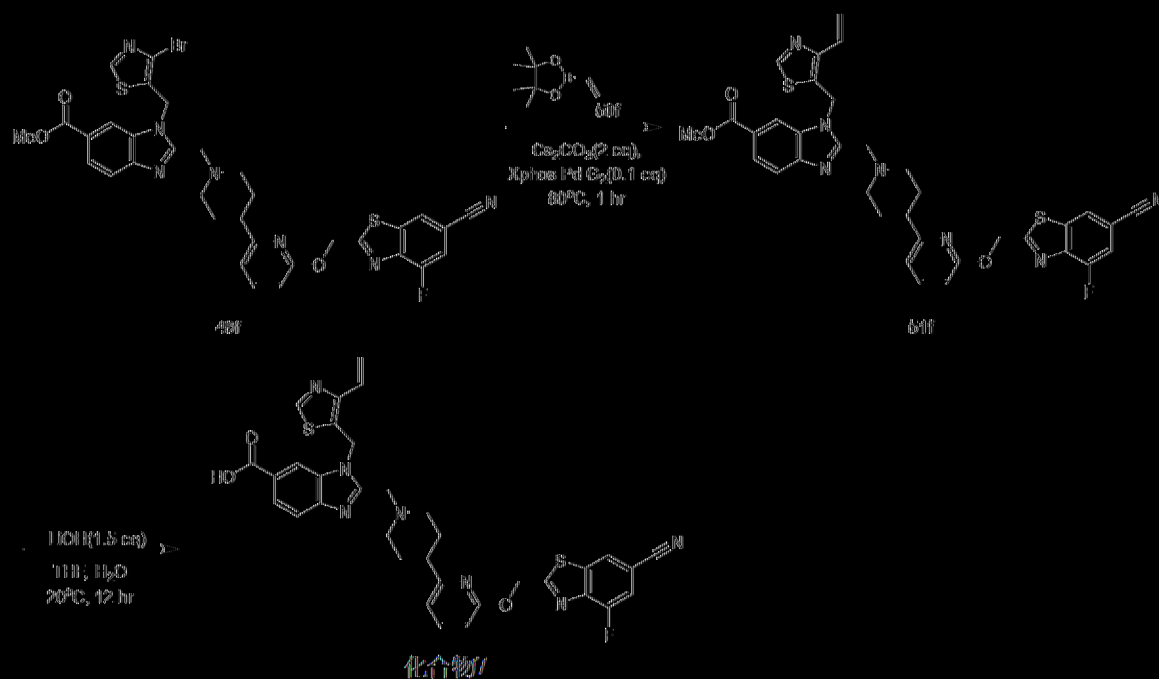
(0308) 向中間物 48f (310 mg, 713.69 μmol , 1 eq)及核心 3i (313.21 mg,
 713.69 μmol , 1 eq , TEA)於 MeCN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (427.71 mg,
 3.09 mmol, 4 eq)。在 60°C 下攪拌混合物 2 小時。過濾混合物且保留濾餅。獲
 得呈白色固體狀之中間物 49f (350 mg, 477.72 μmol , 61.75%產率)。LCMS: RT
 : 2.816 min, MS 計算值: 731.1, [M+H]⁺: 732.1, 734.1 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*
d) δ : 8.68 - 8.80 (1 H, m) 8.18 - 8.23 (1 H, m) 8.02 - 8.08 (2 H, m) 7.78 - 7.85 (1 H,
 m) 7.57 - 7.68 (1 H, m) 7.42 - 7.52 (1 H, m) 6.75 - 6.89 (2 H, m) 5.92 (2 H, s) 5.86 (2
 H, s) 3.98 (3 H, s) 3.91 (2 H, s) 2.94 - 3.04 (2 H, m) 2.59 - 2.69 (1 H, m) 2.25 - 2.35
 (2 H, m) 1.80 - 1.88 (2 H, m) 1.68 - 1.80 (2 H, m)。

(0309) 步驟 9: 製備化合物 6

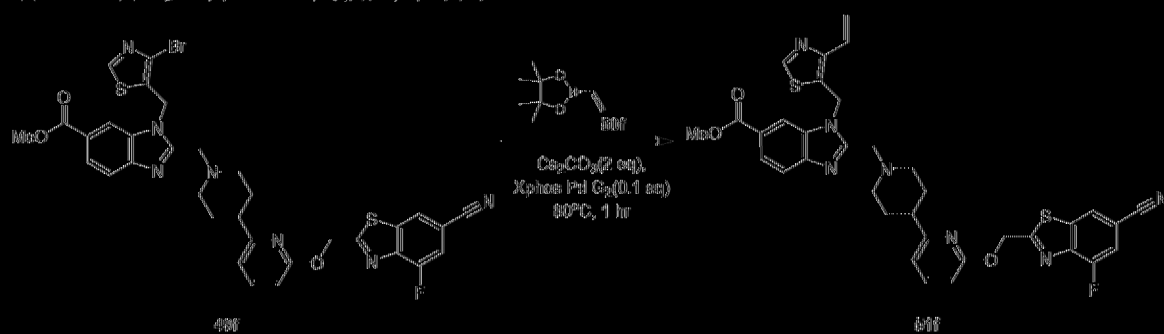


(0310) 向中間物 49f (150 mg, 204.74 μmol , 1 *eq*) 於 EtOH (5 mL) 及 Et_2O (2.1 mL) 之溶液中添加 LiOEtEt_2 (10.31 mg, 245.69 μmol , 1.2 *eq*)。將混合物在 20°C 下攪拌 12 小時，接著使用 1 M 檸檬酸調節至 pH 7，接著在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC (中性條件：管柱：Phenomenex C18 80*40mm*3 μm ；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 min) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀的化合物 6 (15.09 mg, 21.00 μmol , 10.26% 產率)。
 LCMS: R_t : 0.715 min, MS 計算值: 717.1, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 717.9, 719.9 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ : 8.74 - 8.78 (1 H, m) 8.23 (1 H, s) 8.06 - 8.11 (1 H, m) 8.00 - 8.04 (1 H, m) 7.79 - 7.86 (1 H, m) 7.55 - 7.63 (1 H, m) 7.40 - 7.47 (1 H, m) 6.71 - 6.84 (2 H, m) 5.88 - 5.91 (2 H, m) 5.85 (2 H, s) 3.88 - 3.94 (2 H, m) 2.92 - 3.01 (2 H, m) 2.58 - 2.69 (2 H, m) 2.24 - 2.34 (3 H, m) 1.68 - 1.87 (17 H, m)。

實例 6：製備化合物 7



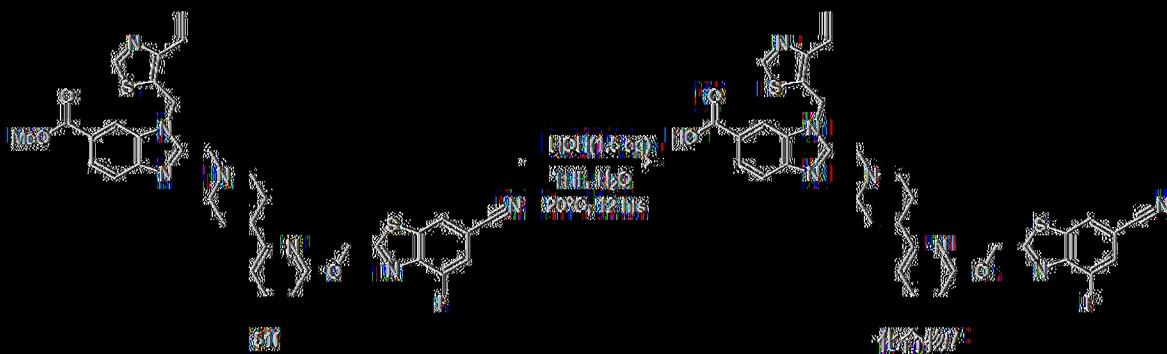
(0311) 步驟 1：製備中間物 51f



(0312) 將中間物 49f (300 mg, 409.48 μmol , 1 *eq*)、中間物 50f (126.13 mg, 818.95 μmol , 138.91 μL , 2 *eq*)、 Cs_2CO_3 (266.83 mg, 818.95 μmol , 2 *eq*)、XPHOS-PD-G₂ (32.22 mg, 40.95 μmol , 0.1 *eq*)於 1,2-二噁烷(3 mL)及 H_2O (1.5 mL)中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 80°C 下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。將殘餘物倒入水(10 mL)中。用乙酸乙酯(5 mL*3)萃取水相。合併的有機相用(5 mL*2)鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯 10/1 至 0/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之中間物 51f (150 mg, 220.66 μmol , 53.89%產率)。LCMS: R_t : 2.215 min, MS 計算值: 679.2, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 680.2, 681.6 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ : 8.60 (1 H, s) 8.04 (1 H, s) 7.91 - 7.95 (2 H, m) 7.69 (1 H, d, J : 8.53 Hz) 7.53 (1 H, t, J : 7.72 Hz)

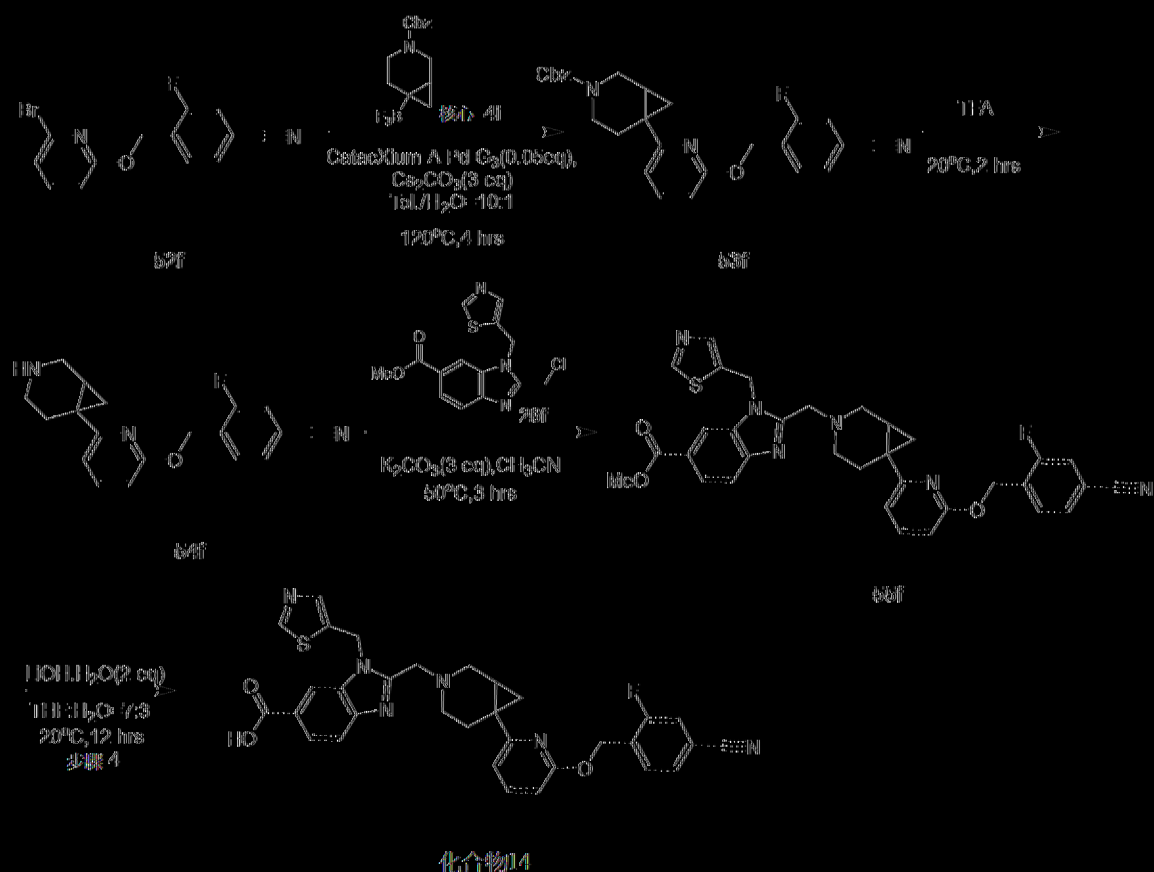
7.35 (1 H, d, J : 9.45 Hz) 6.88 ~ 6.97 (1 H, m) 6.75 (1 H, d, J : 7.28 Hz) 6.68 (1 H, d, J : 8.28 Hz) 6.21 (1 H, dd, J : 17.00, 1.57 Hz) 5.86 (2 H, s) 5.81 (2 H, s) 5.50 ~ 5.54 (1 H, m) 3.87 (3 H, s) 3.70 ~ 3.79 (2 H, m) 2.81 ~ 2.89 (2 H, m) 2.56 (1 H, br d, J : 3.64 Hz) 2.12 ~ 2.23 (2 H, m) 1.66 ~ 1.81 (4 H, m)。

(0313) 步驟 2：製備化合物 7

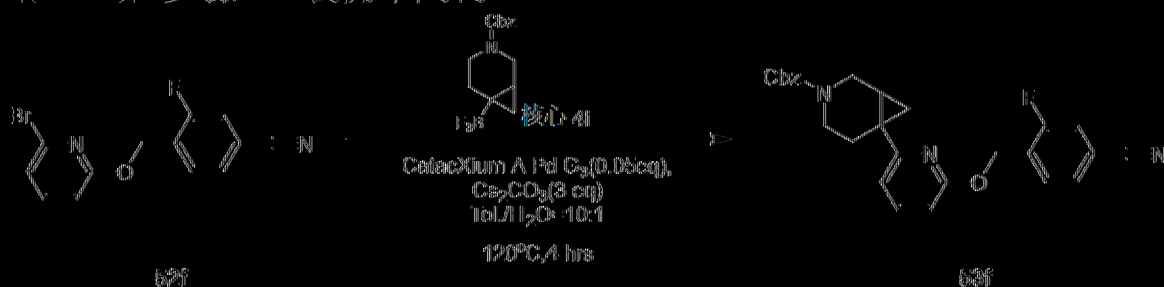


(0314) 向中間物 51f (140 mg, 205.95 μmol , 1 eq)於 MeOH (4.9 mL)及 Et_2O (2.1 mL)中之溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (12.96 mg, 308.92 μmol , 1.5 eq)。在 20°C 下攪拌混合物 12 小時，接著使用 1 M 檸檬酸調節至 pH 7，且接著在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC (中性條件：管柱：Phenomenex C18 80*40mm*3 μm ；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：50%-60%，8 min)純化殘餘物。LCMS: R_t : 1.771 min, MS 計算值：665.2, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 666.3 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ : 8.68 ~ 8.71 (1 H, m) 8.17 ~ 8.21 (1 H, m) 8.04 ~ 8.10 (1 H, m) 7.99 ~ 8.02 (1 H, m) 7.79 ~ 7.85 (1 H, m) 7.58 ~ 7.64 (1 H, m) 7.40 ~ 7.46 (1 H, m) 6.95 ~ 7.05 (1 H, m) 6.75 ~ 6.75 (1 H, m) 6.73 ~ 6.85 (1 H, m) 6.29 (1 H, dd, J : 17.05, 1.31 Hz) 5.93 ~ 6.01 (2 H, m) 5.84 ~ 5.92 (2 H, m) 5.57 ~ 5.63 (1 H, m) 3.85 (2 H, s) 2.96 (1 H, br s) 2.91 ~ 3.00 (1 H, m) 2.60 ~ 2.69 (1 H, m) 2.24 ~ 2.32 (2 H, m) 1.75 ~ 1.90 (4 H, m)。

實例 7：製備化合物 14



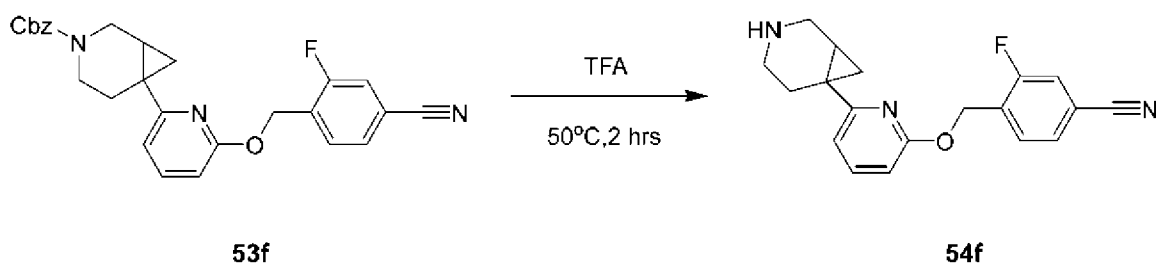
(0315) 步驟 1：製備中間物 53f



(0316) 將中間物 52f (100 mg, 325.61 μ mol, 1 eq)、核心 4ii (165.18 mg, 488.41 μ mol, 1.5 eq, K⁺)、Cs₂CO₃ (318.27 mg, 976.82 μ mol, 3 eq)、CatecXium A Pd G₃ (11.86 mg, 16.28 μ mol, 0.05 eq) 於甲苯 (5 mL)、H₂O (0.5 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次，且接著在 120°C 下、在 N₂ 下攪拌混合物 4 小時。殘餘物用 H₂O (10 mL) 稀釋且用 EtOAc (20 mL*2) 萃取。將反應混合物倒入分液漏斗中且分離。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯：100/1 至 0/1，TLC 石油醚/乙酸乙酯：10/1，產物 R_f 0.6) 純化殘餘物。獲得呈

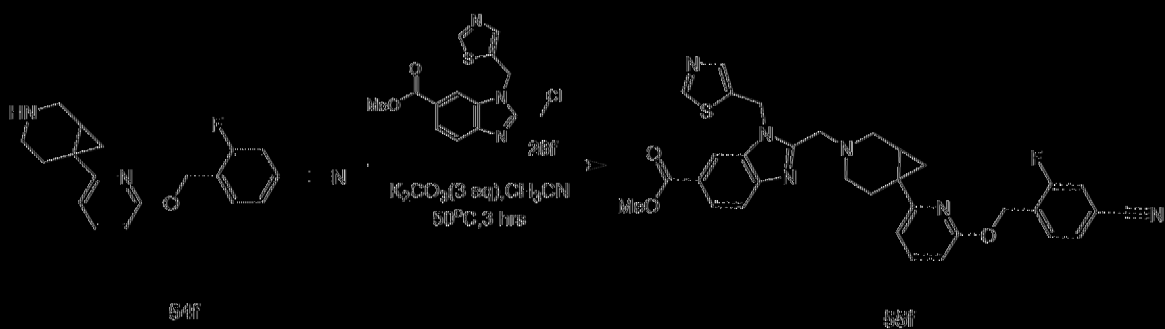
黃色油狀的中間物 **53f** (200 mg, 437.16 μmol , 67.13%產率)。LCMS: RT = 1.049min, MS 計算值: 457.50, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.2$ ^1H NMR (400 MHz, 氘仿-*d*) $\delta =$ ppm 7.55 (dt, $J = 17.79, 7.67$ Hz, 2 H) 7.29 - 7.47 (m, 7 H) 6.78 - 6.87 (m, 1 H) 6.62 (d, $J = 8.32$ Hz, 1 H) 5.45 (d, $J = 3.22$ Hz, 2 H) 5.31 (s, 1 H) 5.15 (s, 2 H) 3.74 - 3.88 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 1 H) 3.30 (br s, 1 H) 2.41 - 2.51 (m, 1 H) 2.02 - 2.18 (m, 1 H) 1.69 (br s, 1 H) 1.20 - 1.31 (m, 2 H) 0.83 - 0.97 (m, 2 H)。

【0317】 步驟 2：製備中間物 54f



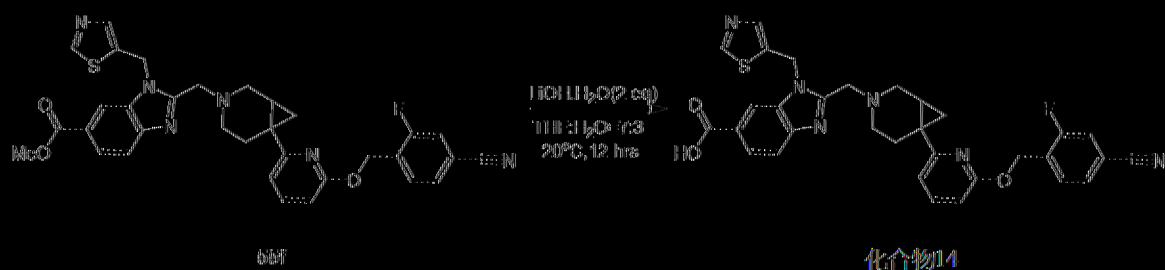
將中間物 **53f** (15 mg, 32.79 μmol , 1 *eq*)於 TFA (32.79 μmol , 1.00 *eq*)中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 50°C 下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。獲得呈黃色油狀的中間物 **54f** (14 mg, 粗製, TFA)。LCMS: RT = 0.735 min, MS 計算值: 323.36, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.2$ ^1H NMR (400 MHz, 氘仿-*d*) $\delta =$ ppm 7.72 (t, $J = 7.88$ Hz, 1 H) 7.62 (t, $J = 7.50$ Hz, 1 H) 7.48 (br d, $J = 8.00$ Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 6.96 (d, $J = 7.50$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J = 8.25$ Hz, 1 H) 5.39 - 5.53 (m, 2 H) 4.58 (br s, 16 H) 3.76 - 3.86 (m, 1 H) 3.26 - 3.43 (m, 2 H) 2.95 (br d, $J = 9.26$ Hz, 1 H) 2.69 - 2.79 (m, 1 H) 2.31 - 2.39 (m, 1 H) 1.79 - 1.88 (m, 1 H) 1.49 (dd, $J = 9.26, 5.63$ Hz, 1 H) 1.46 - 1.53 (m, 1 H) 1.26 (s, 1 H) 1.08 (t, $J = 5.75$ Hz, 1 H)

【0318】 步驟 3：製備中間物 55f



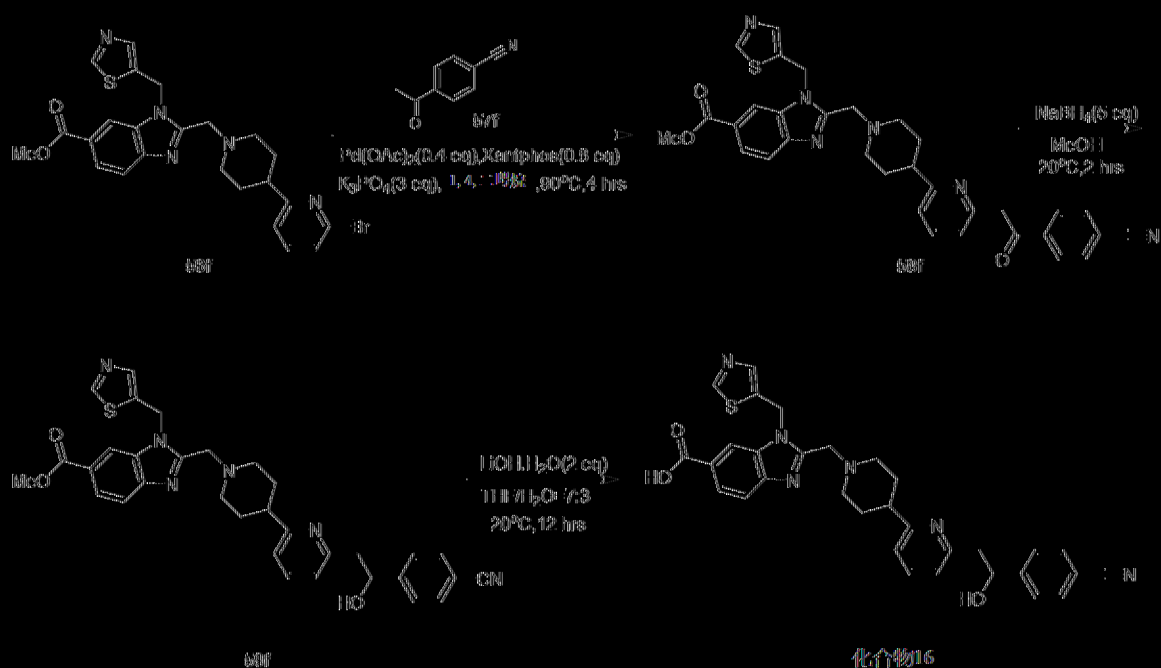
(0319) 將中間物 54f (241.18 mg, 745.85 μ mol, 1 eq)、26f (240 mg, 745.85 μ mol, 1 eq)、 K_2CO_3 (309.24 mg, 2.24 mmol, 3 eq)於 ACN (5 mL)中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 50°C下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。殘餘物用 CH_2O (30 mL)稀釋且用 $EtOAc$ (50 mL*2)萃取。將反應混合物倒入分液漏斗中且分離。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱分析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯：100/1 至 30/1， ELC ：二氯甲烷/甲醇 10/1，產物 R_f 0.6)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀的中間物 55f (300 mg, 粗製)。LCMS: RT : : 0.807 min, MS 計算值 : 608.69, $[M+H]^+$: : 609.3 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : ppm 9.03 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 8.89 - 8.92 (m, 1 H) 8.29 (d, J : : 1.25 Hz, 1 H) 8.19 (d, J : : 1.00 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 2 H) 7.77 (d, J : : 8.50 Hz, 1 H) 7.60 - 7.74 (m, 4 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 1 H) 6.66 (d, J : : 8.13 Hz, 1 H) 6.02 (s, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 5.38 - 5.47 (m, 2 H) 5.19 (s, 1 H) 3.90 (br s, 1 H) 3.88 (d, J : : 6.75 Hz, 5 H) 2.68 - 2.90 (m, 2 H) 2.32 - 2.43 (m, 2 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 1.61 - 1.73 (m, 1 H) 1.01 - 1.09 (m, 1 H) 0.78 (dd, J : : 5.88, 3.50 Hz, 1 H)。

(0320) 步驟 4：製備化合物 14

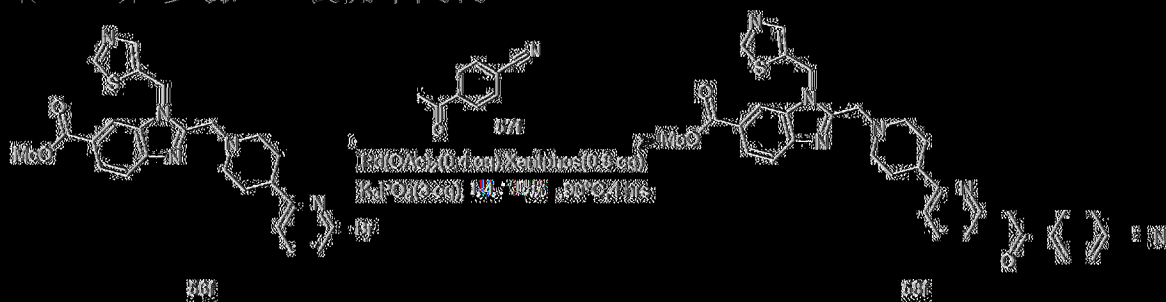


(0321) 將中間物 55f (150 mg, 246.43 μmol , 1 *eq*)、LiOH·H₂O (20.68 mg, 492.87 μmol , 2 *eq*)於 MeOH (2.1 mL)及 H₂O (0.9 mL)中之混合物除氣且用 N₂吹掃 3 次，且接著在 20°C 下、在 N₂下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ；移動相：[水(NH₄HCO₃)-ACN]；B%：15%-45%，8 min)純化粗產物。獲得呈白色固體狀之中間物 14 (26.73 mg, 43.93 μmol , 17.83%產率，97.74%純度)。LCMS: RT: 2.67/min, MS 計算值: 594.66, [M+H]⁺: 595.3
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : ppm 8.91 (d, *J*: 0.63 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.89 (dd, *J*: 10.01, 1.25 Hz, 1 H) 7.82 (dd, *J*: 8.38, 1.50 Hz, 1 H) 7.68 - 7.71 (m, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 3 H) 6.92 (d, *J*: 7.63 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*: 8.13 Hz, 1 H) 5.93 (s, 2 H) 5.42 (d, *J*: 3.00 Hz, 2 H) 3.87 (d, *J*: 13.63 Hz, 1 H) 3.75 (d, *J*: 13.63 Hz, 1 H) 2.81 - 2.85 (m, 1 H) 2.76 (br d, *J*: 10.38 Hz, 2 H) 2.38 - 2.46 (m, 2 H) 1.86 - 1.94 (m, 1 H) 1.86 - 1.94 (m, 1 H) 1.62 - 1.70 (m, 1 H) 1.04 (dd, *J*: 9.13, 3.13 Hz, 1 H) 0.80 (dd, *J*: 5.94, 3.56 Hz, 1 H)。

實例 8：製備化合物 16

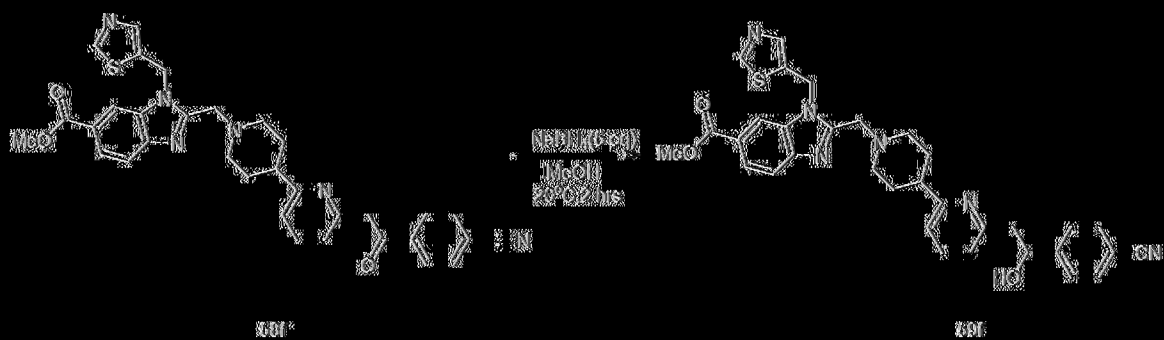


(0322) 步驟 1：製備中間物 58f



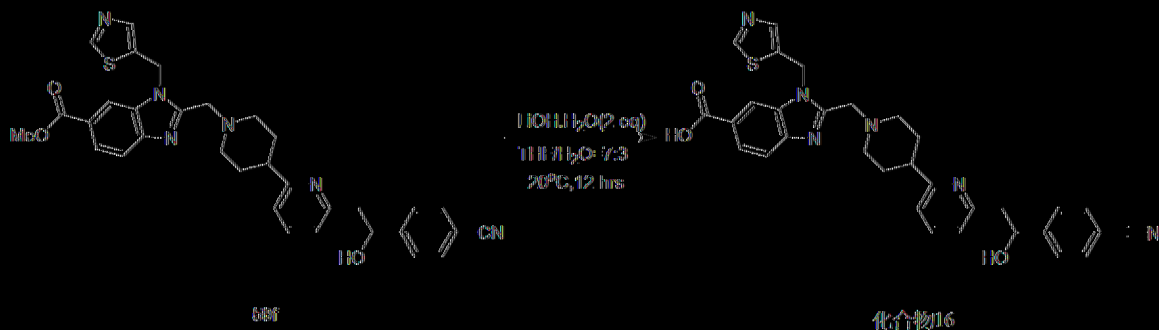
(0323) 將中間物 56f (21.51 mg, 189.95 μmol , 2 *eq*)、中間物 57f (50 mg, 94.98 μmol , 1 *eq*)、K₃PO₄ (60.48 mg, 284.93 μmol , 3 *eq*)、Xantphos (43.96 mg, 75.98 μmol , 0.8 *eq*)及 Pd(OAc)₂ (8.53 mg, 37.99 μmol , 0.4 *eq*)於 1,2-二噁烷(2 mL)中之混合物除氣且用 N₂吹掃 3 次，且接著在 90°C 下、在 N₂氛圍下攪拌混合物 4 小時。殘餘物用 Et₂O (5 mL)稀釋且用 EtOAc (4 mL*2)萃取。將反應混合物倒入分液漏斗中且分離。合併之有機層用鹽水(2 mL)洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO₂, 石油醚：乙酸乙酯 = 0:1, 產物 R_f = 0.5)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之中間物 58f (10 mg, 16.93 μmol , 17.82%產率)。LCMS: RT = 0.574min, MS 計算值： 590.69, [M+H]⁺ = 591.4 ¹H NMR (400 MHz, 氘代 DMSO) δ = ppm 8.77 (d, *J* = 0.63 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J* = 1.50 Hz, 1 H) 7.98 - 8.02 (m, 1 H) 7.88 - 7.94 (m, 3 H) 7.76 - 7.79 (m, 1 H) 7.68 - 7.72 (m, 2 H) 7.62 (t, *J* = 7.82 Hz, 1 H) 7.26 (s, 4 H) 6.92 - 7.01 (m, 2 H) 6.15 (s, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 3.92 (s, 2 H) 3.06 (br d, *J* = 11.63 Hz, 2 H) 2.73 - 2.82 (m, 1 H) 2.73 - 2.82 (m, 1 H) 2.32 - 2.41 (m, 2 H) 1.89 - 2.03 (m, 5 H) 1.35 - 1.35 (m, 1 H) 0.75 - 0.93 (m, 7 H)。

(0324) 步驟 2：製備中間物 59f



(0325) 將中間物 58f (90 mg, 152.36 μmol, 1 eq)、NaBH₄ (28.82 mg, 761.82 μmol, 5 eq) 於 MeOH (5 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃 3 次，且接著在 20°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 2 小時。殘餘物用飽和 NaCl (1 mL) (0°C) 稀釋且用 DCM (2 mL*2) 萃取。將反應混合物倒入分液漏斗中且分離。合併之有機層用鹽水 (1 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之中間物 59f (80 mg, 粗製)。LCMS: RT: : 0.616 min, MS 計算值: 592.71, [M+H]⁺: 593.3¹ H NMR (400 MHz, 氘代 *d*) δ: ppm 8.78 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.01 (d, *J*: : 8.50 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.77 (d, *J*: : 8.50 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*: : 8.13 Hz, 2 H) 7.50 - 7.60 (m, 3 H) 7.08 (d, *J*: : 7.75 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*: : 7.63 Hz, 1 H) 5.88 (s, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 5.23 (dd, *J*: : 8.50, 2.63 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.90 (s, 2 H) 3.01 - 3.18 (m, 4 H) 2.75 (br t, *J*: : 11.76 Hz, 1 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 1.84 - 1.98 (m, 3 H)。

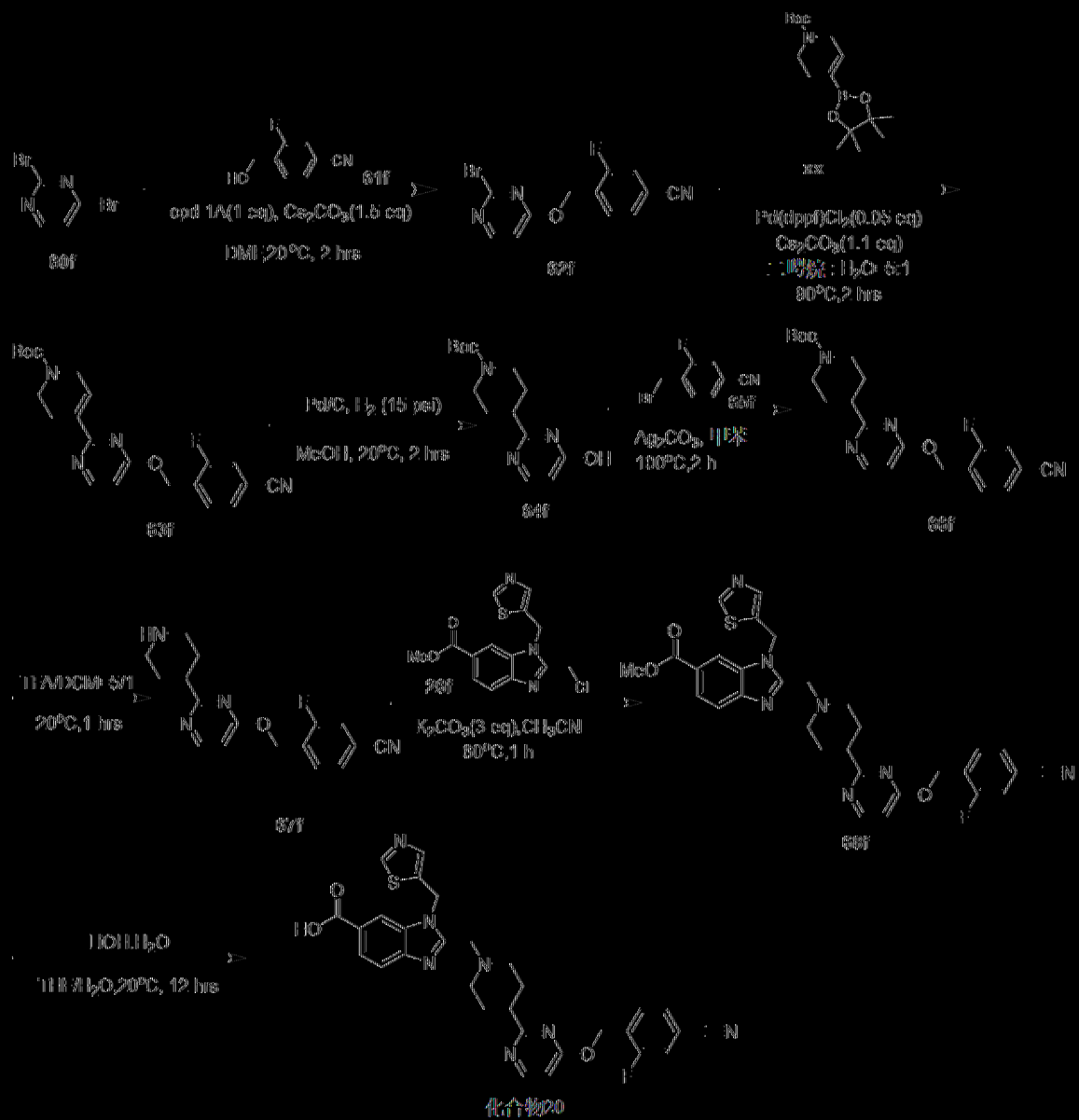
(0326) 步驟 3: 製備化合物 16



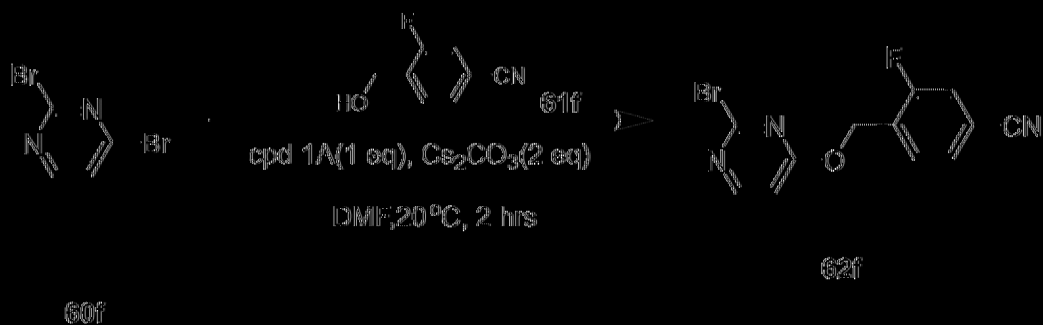
(0327) 將中間物 59f (80 mg, 134.97 μmol, 1 eq)、LiOH.H₂O (11.33 mg, 269.95 μmol, 2 eq) 於 MeOH (1.4 mL) 及 H₂O (0.6 mL) 中之混合物除氣且用 N₂ 吹掃

3 次，且接著在 20°C 下、在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH₄HCO₃)-ACN]；B%：12%-42%，8 min) 純化粗產物。獲得呈白色固體狀之化合物 **16** (26.98 mg，46.32 μmol，34.31% 產率，99.34% 純度)。LCMS: RT = 2.284 min, MS 計算值：578.68, [M+H]⁺ = 579.3
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = ppm 8.96 (d, *J* = 0.75 Hz, 1 H) 8.23 (d, *J* = 1.00 Hz, 1 H) 7.96 - 8.01 (m, 2 H) 7.70 (d, *J* = 8.50 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 3 H) 7.50 (d, *J* = 8.13 Hz, 2 H) 7.10 (d, *J* = 7.75 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J* = 7.25 Hz, 1 H) 6.01 (s, 2 H) 5.16 (dd, *J* = 7.38, 5.75 Hz, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 3.09 - 3.15 (m, 2 H) 3.05 (br d, *J* = 11.38 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.28 - 2.40 (m, 2 H) 1.69 - 1.89 (m, 4 H)。

實例 9：製備化合物 20



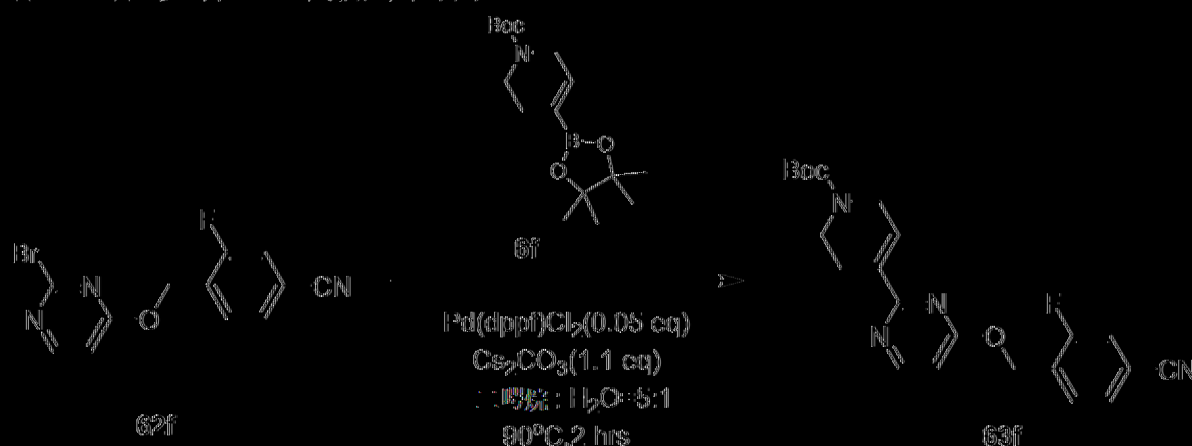
(0328) 步驟 1：製備中間物 62f：



(0329) 向中間物 60f (3.18 g, 21.02 mmol, 1 eq) 於 DMF (40 mL) 中之溶液中添加 Cs₂CO₃ (13.70 g, 42.04 mmol, 2 eq) 及中間物 61f (5 g, 21.02 mmol, 1 eq)。在 20°C 下攪拌混合物 2 小時。殘餘物用 H₂O (30 mL) 稀釋且用 EtOAc (30

mL * 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯：50/1 至 5/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之中間物 62f (2 g, 6.49 mmol, 30.88% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.32 (s, 1 H) 5.53 (s, 2 H) 7.10 - 7.20 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.77 (d, J : 3.42 Hz, 2 H) 7.94 (d, J : 9.90 Hz, 1 H) 8.45 (d, J : 5.75 Hz, 1 H)。

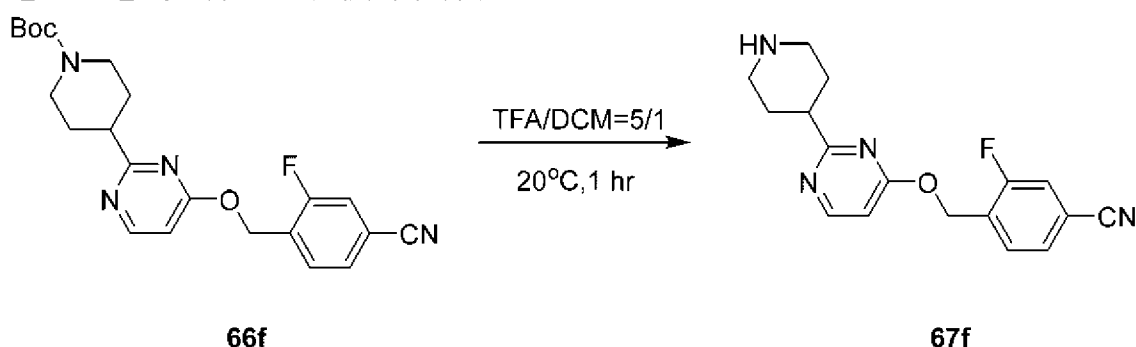
(0330) 步驟 2: 製備中間物 63f



(0331) 向中間物 62f (1.5 g, 4.87 mmol, 1 eq)、中間物 6f (1.51 g, 4.87 mmol, 1 eq)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (178.11 mg, 243.42 μmol , 0.05 eq)、 K_2CO_3 (2.02 g, 14.61 mmol, 3 eq) 於 二甲苯 (10 mL) 及 Et_2O (2 mL) 中之混合物除氣且用 N_2 吹掃 3 次，且接著在 90°C 下、在 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。反應混合物用 Et_2O (30 mL) 稀釋且用 EtOAc (30 mL * 3) 萃取。合併之有機層用 NaCl 水溶液 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱析法 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯：10/1 至 0/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之中間物 63f (1.2 g, 2.92 mmol, 60.05% 產率)。LCMS: R_t : 0.971 min, MS 計算值: 410.2, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.2. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ : 1.25 (s, 3 H) 1.50 (s, 10 H) 1.95 (s, 1 H) 2.68 (br s, 2 H) 3.63 (br t, J : 5.38 Hz, 2 H) 4.17 (br d, J : 2.00 Hz, 2 H) 5.58 (s, 2 H) 6.66 (d, J : 5.75 Hz, 1 H) 7.17 (br s, 1 H) 7.42 (dd, J : 9.26, 1.25 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J : 8.00, 1.00 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 1 H) 8.45 - 8.49 (m, 1 H)。

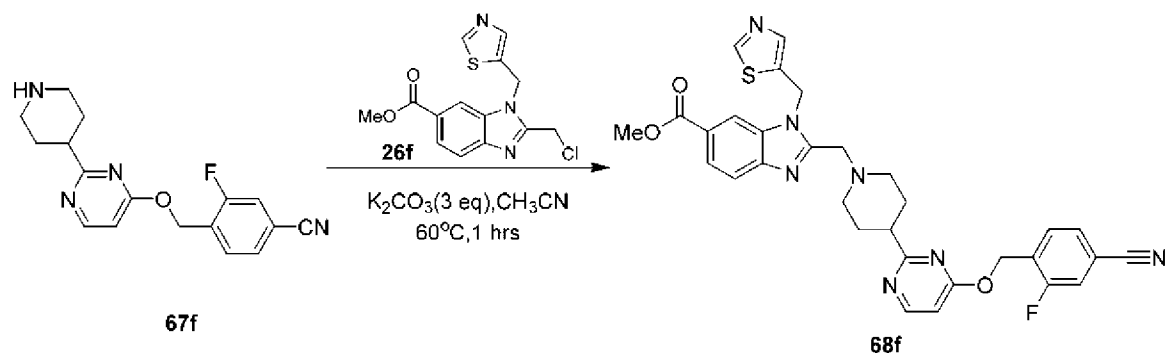
縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 1/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之**中間物 66f** (330 mg, 800.08 μmol , 74.50%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 1.49 (s, 10 H) 1.77 (qd, J = 12.41, 4.34 Hz, 2 H) 1.95 (br d, J = 12.23 Hz, 2 H) 2.81 - 2.99 (m, 3 H) 4.20 (br d, J = 2.20 Hz, 2 H) 5.55 (s, 2 H) 6.66 (d, J = 5.75 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J = 9.17, 1.47 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J = 7.83, 1.34 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 1 H) 8.40 - 8.44 (m, 1 H)。

【0336】 步驟 3：製備**中間物 67f**



【0337】 向**中間物 66f** (0.3 g, 727.35 μmol , 1 *eq*)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 TFA (3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 37.14 *eq*)。在 20°C 下攪拌混合物 1 小時。根據 TLC，反應完成。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。獲得呈黃色油狀的**中間物 67f** (220 mg, 704.36 μmol , 96.84%產率)。

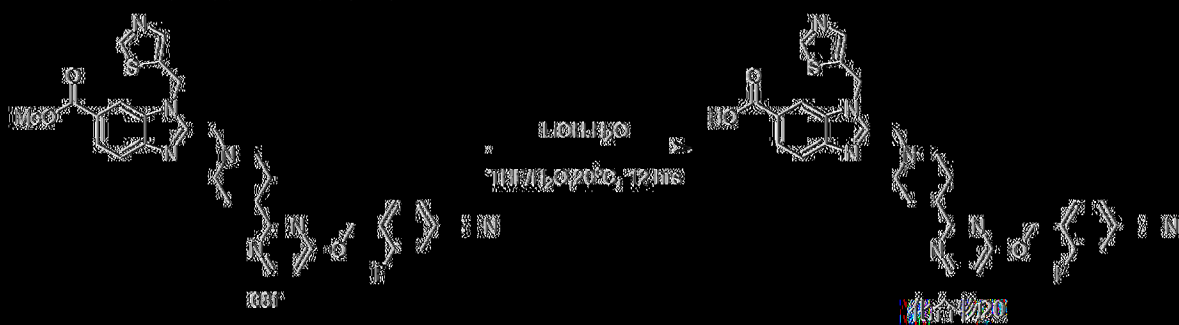
【0338】 步驟 4：製備**中間物 68f**



【0339】 向**中間物 67f** (220 mg, 683.69 μmol , 1 *eq*)於 ACN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (283.47 mg, 2.05 mmol, 3 *eq*)及**中間物 26f** (213.55 mg, 683.69 μmol , 1 *eq*)。在 60°C 下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以

移除溶劑。殘餘物用 H_2O (30 mL) 稀釋且用 EtOAc (30 mL * 3) 萃取。合併之有機相用 NaCl 水溶液 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。得到殘餘物。藉由管柱析法 (SiO_2 ， $\text{己烷}/\text{乙酸乙酯}$ = 10/1 至 0/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之中間物 68f (200 mg, 334.64 μmol , 48.95% 產率)。LCMS: R_t = 1.230 min, MS 計算值: 597.2, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 598.4 ^1H NMR (400 MHz, $\text{氯仿-}d$) δ : 1.90 (br d, J : 11.26 Hz, 2H) 1.97 - 2.14 (m, 6H) 2.35 (br d, J : 8.25 Hz, 2H) 2.78 - 2.90 (m, 1H) 3.01 (br d, J : 9.51 Hz, 2H) 3.91 (s, 2H) 3.96 (s, 3H) 5.56 (s, 2H) 5.94 (s, 2H) 6.66 (d, J : 5.75 Hz, 1H) 7.35 - 7.45 (m, 1H) 7.48 (d, J : 8.00 Hz, 1H) 7.60 - 7.68 (m, 1H) 7.77 (d, J : 8.50 Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.01 (dd, J : 8.57, 1.06 Hz, 1H) 8.14 (s, 1H) 8.39 - 8.45 (m, 1H) 8.73 - 8.76 (m, 1H)。

(0340) 步驟 5: 製備化合物 20



(0341) 向中間物 68f (0.1 g, 167.32 μmol , 1 eq) 於 TECEP (1.5 mL) 中之溶液中添加含有 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10.53 mg, 250.98 μmol , 1.5 eq) 的 H_2O (0.5 mL)。在 20°C 下攪拌混合物 12 小時。向反應物中添加檸檬酸以調節至 pH 8，接著直接純化混合物。藉由製備型 HPLC (中性條件; 管柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ; 移動相: [水(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-50%, 8 min) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 20 (43.79 mg, 75.03 μmol , 44.84% 產率)。LCMS: R_t = 2.003 min, MS 計算值: 583.1, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 584.1 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 1.82 - 1.96 (m, 4H) 2.33 (td, J : 11.07, 4.03 Hz, 2H) 2.80 (dt, J : 10.30, 5.18 Hz, 1H) 3.02 (br d, J : 11.37 Hz, 2H) 3.94 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 6.01

(s, 2 H) 6.78 (d, $J = 5.87$ Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.67 - 7.72 (m, 2 H) 7.96 - 8.01 (m, 2 H) 8.22 (d, $J = 0.98$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J = 5.87$ Hz, 1 H) 8.91 - 8.93 (m, 1 H)。

【0342】化合物 31 可根據本文所述的合成方法、視情況根據 WO2019/239319 的指導來製備。

生物分析

實例 B1：GLP-1R 細胞分析

【0343】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 $\mu\text{g}/\text{mL}$)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 信號(激發=320 nm；發射=615 及 655 nm)。利用劑量反應曲線產生 EC_{50} 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，使用螢光素標記之腸促胰島素類似物-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 位準顯著高於 CHO-K1-hGLP-1 低_純系 10 細胞。

【0344】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。

【0345】例示性化合物在低表現分析中的 EC₅₀ 值顯示於下表 2 中。所測試的化合物為根據實例章節中所述之通用程序製備的化合物樣品。

表 2

化合物編號	GLP-1R 低表現細胞分析 EC ₅₀ (nM)
參考化合物 A	1.4
1	50.1
2	3.1
3	44.2
4	2.5
5	5.4
6	135.2
7	90.6

8	360.5
9	16.6
10	392.7
11	292.5
12	231.5
13	724.2
14	30.1
15	25.81
16	>10000
18	9.9
19	161.3
20	9.4
21	6.6
22	87.5
23	3.3
24	15.1
25	24.4
26	4.0
27	8.6
29	27.8
30	1.7
31	0.6

實例 B2：大鼠藥物動力學

【0346】 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白鼠(Sprague-Dawley rats)。

【0347】 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。經調配之化合物以 3 mg/kg 之劑量藉由經口管飼而投與 7 至 11 週齡雄性史泊格多利大白鼠。

【0348】 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。

【0349】資料分析：將血漿濃度相對於時間資料繪製成曲線圖且利用 Phoenix WinNonlin 6.3 軟體程式、藉由非隔室方法加以分析。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 C_0 ；針對血管外投藥的 C_{max} 、 T_{max} 或 %F；及針對所有途徑的 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-inf)}$ 、 $MRT_{(0-t)}$ 、 $MRT_{(0-inf)}$ 。

【0350】結果：靜脈內給藥之後的血漿 PK 參數顯示於表 3 中。經口給藥之後的血漿 PK 參數顯示於表 4 及表 5 中。以 3 mg/kg 經口給藥之後的血漿化合物 2 及參考化合物 A 濃度顯示於圖 1 中。以 0.3 mg/mL、3 mg/kg 經口給藥之後的血漿化合物 2、3 及 4 濃度顯示於圖 2 中。以 0.6 mg/mL、3 mg/kg 經口給藥之後的血漿化合物 2 及 14 濃度顯示於圖 3 中。

表 3

化合物編號	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	$AUC_{0-終末}$
參考化合物 A (PF-006882961)	486 ± 37.9	0.613 ± 0.344	51.2 ± 2.59	325 ± 16.8
2	596 ± 42.3	1.57 ± 0.583	38.8 ± 2.55	427 ± 27.7

1 mg/kg IV (0.5 mg/mL，存在於包含 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)

表 4

化合物編號	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-終末}$
參考化合物 A (PF-006882961)	37.7 ± 8.09	2.00 ± 1.07	60.6 ± 9.01
2	117 ± 61	3.3 ± 0.44	384 ± 182
3	79.8 ± 24.4	1.1 ± 0.29	116 ± 23.2
4	21.6 ± 9.8	0.96 ± 0.33	28.3 ± 21.7

3 mg/kg PO (0.3 mg/mL，存在於：5%聚乙二醇 400、95% (12% (w/v)磺丁基-β-環糊精於水中)(v/v))

表 5

化合物編號	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-終末}
參考化合物 A (PF-006882961)	102 ± 57.0	1.68 ± 0.44	121 ± 36.9
2	491 ± 256	2.66 ± 1.74	525 ± 138
14	581 ± 100	3.14 ± 1.88	582 ± 45
25	412 ± 98.3	1.52 ± 0.21	558 ± 100
27	478 ± 186	1.37 ± 0.18	617 ± 248
29	299 ± 62.9	1.54 ± 0.46	411 ± 32
3 mg/kg PO (0.6 mg/mL, 存在於：5%聚乙二醇 400、95% (12% (w/v)磺丁基-β-環糊精於水中)(v/v))			

【0351】 在投藥途徑及方法不同的情況下，與參考化合物 A 相比，化合物 2 及其類似化合物(亦即，化合物 14)展現持續改良的活體內藥物動力學效能。與參考化合物 A 相比，化合物 2 在靜脈內投與之後展現更大的暴露量、長約 2 倍的 t_{1/2} 及低 30% 的清除率(表 3)。相對於參考化合物 A，化合物 2 在經口投與之後亦展現顯著增強的 PK 特性(表 4、表 5)，以及改良的 t_{1/2} 及高 4 至 6 倍的 AUC。相對於參考化合物 A，化合物 14、25、27 及 29 在相同條件下經口給予時，展現類似改良的 PK 特性。

實例 B3. 人類化小鼠模型的攝食量

【0352】 評價本文所揭示之化合物調節表現人類 GLP-1R (hGLP-1R) 之 C57BL/6 小鼠之攝食量的能力。

【0353】 媒劑：5%聚乙二醇 400：95% (12% (w/v)磺丁基-β-環糊精於水中)(v/v)。

【0354】 製備媒劑：將磺丁基-β-環糊精(12,000.0 mg)添加至 100 mL 量瓶中且用水補足至 100 mL 且進行渦旋直至完全溶解；轉移 95 mL 至一個新的 100 mL 燒瓶/量筒中且添加 5 mL 聚乙二醇 400，將混合物渦旋直至完全溶解以達成透明溶液。

【0355】 調配物製備：調配物在製備之後的 24 小時內使用。若產生懸浮液，則在室溫下連續攪拌調配物。

【0356】製備參考化合物 A (30 mg/kg, 10 mL/kg)(經口給藥)：將參考化合物 A (11.70 mg)溶解於 3.900 mL 媒劑中，進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 3.0000 mg/mL 的透明溶液。

【0357】製備參考化合物 A (10 mg/kg、10 mL/kg)(經口給藥)：將參考化合物 A (12.000.0 mg)溶解(30 mg/kg)於 2.600 mL 媒劑中，進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 1.0000 mg/mL 的透明溶液。

【0358】製備利拉魯肽(0.3 mg/kg、2 mL/kg)(皮下給藥)：利拉魯肽溶液 (0.05 mL)於 1.950 mL 生理鹽水中稀釋(6 mg/mL)且進行渦旋以達成最終濃度為 0.150 mg/mL 的透明溶液。

【0359】製備化合物 2 (60 mg/kg、10 mL/kg)(經口給藥)：將化合物 2 (32.76 mg)的葡甲胺鹽溶解於 3.900 mL 媒劑中且進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 8.4000 mg/mL 的懸浮液(約 6.0 mg/mL 活性醫藥成分[API])。

【0360】製備化合物 2 (30 mg/kg、10 mL/kg)(經口給藥)：化合物 2 (2.600 mL)(60 mg/kg)於 2.600 mL 媒劑中稀釋，進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 4.2000 mg/mL 的懸浮液(約 3.0 mg/mL API)。

【0361】製備化合物 2 (10 mg/kg、10 mL/kg)(經口給藥)：化合物 2 (1.300 mL)(30 mg/kg)於 2.600 mL 媒劑中稀釋，進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 1.4000 mg/mL 的懸浮液(約 1.0 mg/mL API)。

【0362】動物圈養：控制動物室內環境的溫度(21-25°C)及相對濕度(40-70%)。每天兩次監測且記錄溫度及相對濕度。使用電子時間控制照明系統，提供 12 小時光/12 小時暗循環，7:00 pm-7:00 am 關燈。小鼠在適應期間飼餵正常飲食及淡水，動物在研究開始之前，在測試設施中適應一週。

【0363】本研究使用的劑量方案如表 6 所述。

表 6：劑量方案

群組 ID	治療	小鼠	數目	劑量位準 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	給藥方法
1	媒劑	hGLP1r	10	-	10	PO
3	利拉魯肽	hGLP1r	10	0.3	2	SC
4	參考化合物 A	hGLP1r	10	10	10	PO
5	參考化合物 A	hGLP1r	10	30	10	PO
6	化合物 2	hGLP1r	10	10	10	PO
7	化合物 2	hGLP1r	10	30	10	PO
8	化合物 2	hGLP1r	10	60	10	PO

【0364】攝食量研究程序：

【0365】適應及分組：小鼠適應後 QD PO 給予媒劑 4 天，連續 4 天量測基線體重及攝食量。基於體重及第 3 天的攝食量，將動物分成 8 組。

【0366】給藥、量測體重及攝食量：將所有動物置放於具有鋸屑墊料的乾淨籠中且禁食隔夜，小鼠在早晨給予媒劑或測試化合物。所有組在給藥後的 15 分鐘添加食物，記錄給藥後第 2、4、6、8、10 及 24 小時的食物餘量。(圖 4)在研究期間每天測定體重。

【0367】 本研究的時間方案如表 7 所述。

表 7：時間排程

實驗日	實驗
第-3 天	BW、FI、PO、適應
第-2 天	BW、FI、PO、適應
第-1 天	BW、FI、PO、適應
第 0 天	BW、FR、PO、適應、分組、換籠及禁食隔夜
第 1 天	BW、劑量、2、4、6、8、10 hr FI
第 2 天	BW、24 hr FI
BW = 體重；FI = 食物攝入；FR = 食物餘量；PO = 經口(經由口腔)	

【0368】 相對於媒劑對照組，化合物 2 顯著抑制人類化小鼠的攝食量(圖 5)。

【0369】資料處理及分析：將人工資料轉移至 excel 試算表中。所有數值係以平均值 ± S.E.M 表示。組間差異與組內差異的顯著性係使用 Graph Pad 統計軟體、藉由單向或雙向 ANOVA 評價。p 值低於 0.05 被認為是統計上顯著

的。

【0370】 實例 B4：葡萄糖耐量

【0371】 評價本文所揭示之化合物調節表現人類 GLP-1R (hGLP-1R)之 C57BL/6 小鼠之葡萄糖耐量的能力。

【0372】 媒劑：5%聚乙二醇 400：95% (12% (w/v)磺丁基-β-環糊精於水中)，(v/v)

【0373】 製備媒劑：將磺丁基-β-環糊精(12,000.0 mg)添加至 100 mL 量瓶中且用水補足至 100 mL，進行渦旋直至完全溶解，轉移 95 mL 至一個新的 100 mL 燒瓶/量筒中。將 5 mL 聚乙二醇 400 添加至混合物中且進行渦旋直至完全溶解以達成透明溶液。

【0374】 調配物製備：調配物在製備之後的 24 小時內使用。若產生懸浮液，則在室溫下連續攪拌調配物。

【0375】 製備利拉魯肽(0.3 mg/kg、2 mL/kg)(皮下給藥)：0.05 mL 利拉魯肽溶液(6 mg/mL)在 1.950 mL 生理鹽水中稀釋且進行渦旋以達成最終濃度為 0.150 mg/mL 的透明溶液。

【0376】 製備參考化合物 A (1 mg/kg、10 mL/kg)(經口給藥)：將 1 mg 參考化合物 A 溶解於 10.000 mL 媒劑中且進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 0.1000 mg/mL 的透明溶液。

【0377】 製備參考化合物 A (0.3 mg/kg、10 mL/kg)(經口給藥)：1.050 mL 參考化合物 A (1 mg/kg)在 2.450 mL 媒劑中稀釋且進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 0.0300 mg/mL 的透明溶液。

【0378】 製備化合物 2 (3 mg/kg、10 mL/kg)(經口給藥)：將 2 mg 化合物 2 的葡甲胺鹽溶解於 4.762 mL 媒劑中且進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 0.4200 mg/mL 的懸浮液溶液(約 0.3 mg/mL 活性醫藥成分[API])。

【0379】製備化合物 2 (1 mg/kg, 10 mL/kg)(經口給藥)：1.520 mL 化合物 2 (3 mg/kg)的葡甲胺鹽在 3.040 mL 媒劑中稀釋且進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 0.1400 mg/mL 的透明溶液(約 0.1 mg/mL API)。

【0380】製備化合物 2 (0.3 mg/kg, 10 mL/kg)(經口給藥)：1.050 mL 化合物 2 (1 mg/kg)的葡甲胺鹽在 2.450 mL 媒劑中稀釋且進行渦旋直至完全溶解以達成最終濃度為 0.0420 mg/mL 的透明溶液(約 0.03 mg/mL API)。

【0381】動物圈養：控制動物室內環境的溫度(21-25°C)及相對濕度(40-70%)。每天兩次監測且記錄溫度及相對濕度。使用電子時間控制照明系統提供 12 小時光/12 小時暗循環，7:00 am-7:00 pm 關燈。小鼠在適應期間飼餵正常飲食及淡水，動物在研究開始之前，在測試設施中適應一週。

【0382】研究程序：腹膜內葡萄糖耐量測試：

【0383】本研究使用的分組設計如表 8 所述。

表 8：劑量方案-IPGTT

群組 ID	小鼠	治療	數目	劑量位準 (mg/kg)	劑量體積 (mg/kg)	給藥方法
1	hGLP-1R	媒劑	7	-	10	PO
3	hGLP-1R	利拉魯肽	7	0.3	2	SC
4	hGLP-1R	參考化合物 A	7	0.3	10	PO
5	hGLP-1R	參考化合物 A	7	1	10	PO
6	hGLP-1R	化合物 2	7	0.3	10	PO
7	hGLP-1R	化合物 2	7	1	10	PO

【0384】適應及分組：小鼠在活著完成攝食量研究後的一週清除期之後，用於進行腹膜內葡萄糖耐量測試(IPGTT)；攝食量研究後的小鼠仍留在治療組中進行研究。利用基線空腹葡萄糖含量平衡各治療組(每個治療組最終 n=7)；基於異常空腹血糖及體重之離群值小鼠(n=3)用於 PK 評估。

【0385】腹膜內葡萄糖耐量測試(IPGTT)：小鼠置放於具有鋸屑墊料的乾淨籠中且禁食隔夜。早晨給藥之前，藉由尾靜脈切口量測基礎空腹葡萄糖，利

用每組 3 隻小鼠的異常空腹血糖及體重進行 PK 評估。根據劑量方案(表 8)，在 9:30 am 向小鼠投與媒劑或測試化合物。媒劑或測試化合物給予後的第 0.5 小時，在 10:00 am，腹膜內注射 2 g/kg 葡萄糖，劑量體積為 10 mL/kg。在 0 (給予前)、葡萄糖給予後的第 15 分鐘、30 分鐘、60 分鐘及 120 分鐘，量測血糖含量。(圖 6)另外，在 0 分鐘及 15 分鐘量測葡萄糖之後，自尾靜脈收集約 30 μ L 血液置於預冷卻的 EDTA-2K 管中且置於冰上。儘可能快地藉由在 4°C 下以 3200 x g 離心 10 分鐘來處理血液樣品以獲得血漿且在-80°C 儲存血漿用於胰島素分析。

【0386】 IPGTT (120 分鐘)-PK 放血：在 IPGTT - 血糖量測之後的第 120 分鐘，自小鼠顎下收集 40 μ L 血液樣品(所有治療組)置於預冷卻的 EDTA-2K 管中。藉由在 4°C 下以 3200 x g 離心 10 分鐘來處理血液樣品以獲得血漿。在-80°C 下儲存 15 μ L 血漿用於 PK 分析。在 PD 群組的第 7 組中，在給藥後第 120 分鐘收集血液之後，收集 4 隻小鼠的全腦，用生理鹽水沖洗且拍乾且置放於預稱重的管中且在-80°C 下儲存，彙集用於 PK 分析。

【0387】 PK 放血組設計描述於表 9 中。

表 9：劑量方案-PK

群組 ID	治療	數目	劑量位準 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	給藥方法	給藥頻率
4	參考化合物 A	3	1	10	PO	單次
5	參考化合物 A	3	0.3	10	PO	單次
6	化合物 2	3	0.3	10	PO	單次
7	化合物 2	3	1	10	PO	單次
8	化合物 2	3	3	10	PO	單次

【0388】 PK 放血：在第 0.25、0.5、1、2、4 及 8 小時，收集 30 μ L 血液。藉由在 4°C 下以 3200 x g 離心 10 分鐘來處理血液樣品以獲得血漿。在-80°C 下收集 12 μ L 血漿用於進一步分析。在 PD 群組的第 7 組中，在給藥後第 8 小時收集血液之後，收集 3 隻小鼠的全腦，用生理鹽水沖洗且拍乾且置放於預稱

重的管中且在-80°C下儲存，收集用於 PK 分析。PK 時間點概述於表 10 中。

表 10：PK 時間點

群組 ID	治療/分析物	劑量，mg/kg (途徑)	調配物	性別	N	給藥後的放血時間點 (0.030 mL)
4	參考化合物 A	0.3 (PO)	媒劑	M	3	0.25、0.5、1、2、4 及 8
5	參考化合物 A	1 (PO)	媒劑	M	3	0.25、0.5、1、2、4 及 8
6	化合物 2	0.3 (PO)	媒劑	M	3	0.25、0.5、1、2、4 及 8
7	化合物 2	1 (PO)	媒劑	M	3	0.25、0.5、1、2、4 及 8
8	化合物 2	3 (PO)	媒劑	M	3	0.25、0.5、1、2、4 及 8

【0389】資料處理及分析：將人工資料轉移至 excel 試算表中。所有數值皆以平均值 ± S.E.M 表示。使用 Graph Pad 統計軟體，藉由單向或雙向 ANOVA 評價組間差異與組內差異的顯著性。p 值低於 0.05 被認為是統計上顯著的。

【0390】相對於媒劑對照組，化合物 2 顯著增強小鼠的葡萄糖耐量(圖 7 及圖 8)。

【0391】使用類似於上文所述方法之方法投與化合物 2 之後，亦評價表現野生型(WT)小鼠 GLP-1R 之小鼠的葡萄糖耐量。化合物 2 對表現 WT 小鼠 GLP-1R 之小鼠的葡萄糖耐量無影響，但化合物 2 卻使表現人類 GLP-1R 之小鼠的葡萄糖耐量改善(圖 9 及圖 10)。

【0392】PK 實驗結果顯示於圖 11A、11B、12A 及 12B 中，且概述於表 11 及表 12 中：

表 11. hGLP-1R 小鼠中之化合物 2 PK 資料

總化合物 2 劑量	T _{1/2}	T _{max}	C _{max}		AUC _{終末}	
		中值	平均值	%CV	平均值	%CV
mg/kg	h	h	ng/mL	%	h.ng/mL	%
0.3	1.40	0.5 (0.25 - 0.5)	82.7	37.0	107	16.2
1.0	1.42	0.5	283	14.0	390	24.3
3.0	2.03	0.5 (0.25 - 0.5)	1821	77.5	2441	79.5

表 12. hGLP-1R 小鼠中之參考化合物 A PK 資料

總參考化合物 A 劑量	T _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC _{終末}		
		中值	平均值	%CV	平均值	%CV
mg/kg	h	h	ng/mL	%	h.ng/mL	%
0.3	0.604	0.5 (0.25 - 0.5)	27.0	64.2	24.5	39.3

1.0	2.0	0.5 (0.5 - 1.0)	49.7	23.6	85.5	18.9
-----	-----	-----------------	------	------	------	------

【0393】 如上文所示，化合物 2 達成的血漿濃度高於參考化合物 A。舉例而言，與參考化合物 A 相比，化合物 2 以 0.3 mg/kg 投與時達成約三倍高的 C_{max} 及四倍高的 $AUC_{終末}$ 。化合物 2 以 1.0 mg/kg 投與時達成的 C_{max} 比參考化合物 A 高約 5.7 倍且 $AUC_{終末}$ 比參考化合物 A 高約 4.6 倍。

【0394】 樣品處理

【0395】 對於血漿：3 μ L 樣品之等分試樣在 60 μ L 內標(含有 100 ng/mL 拉貝洛爾(Labetalol)及 100 ng/mL 地塞米松(Dexamethasone)及 100 ng/mL 甲苯磺丁脲(Tolbutamide)及 100 ng/mL 維拉帕米(Verapamil)及 100 ng/mL 格列本脲(Glyburide)及 100 ng/mL 塞內昔布(Celecoxib)的 ACN)存在下發生蛋白質沈澱，且混合物接著以 800 rpm 渦旋混合 10 分鐘且以 3220 \times g 離心 15 分鐘(4 $^{\circ}$ C)。將 55 μ L 上清液之等分試樣轉移至另一個潔淨的 96 孔盤上且以 3220 \times g 離心 5 分鐘(4 $^{\circ}$ C)，注射 4 μ L (參考化合物 A)或 6 μ L (化合物 2 及再測試)樣品用於 LC-MS/MS 分析。

【0396】 稀釋程序描述：(對於再測試而言)稀釋係數為 10：將 2 μ L 樣品之等分試樣與 18 μ L 空白基質混合。

【0397】 資料處理：使用 Analyst[®] 1.6.3 軟體(SCIEX, MA, USA)執行滯留時間、層析圖之標繪及峰面積積分及計算。

【0398】 研究樣品

【0399】 樣品儲存：在分析期間，研究樣品在-20 $^{\circ}$ C 溫度下儲存。分析之後，研究樣品在冷凍機中、在-80 $^{\circ}$ C 之標稱溫度下儲存。

【0400】 藥物動力學資料分析：利用 Phoenix WinNonlin 軟體(6.3 版或更高版，Certara)，在血管外輸入及均勻加權的情況下，對參考化合物 A 及化合物 2 在研究動物中之個別血漿濃度進行非隔室藥物動力學分析。應用線性/對數

梯形法則獲得 PK 參數。低於定量下限(LOQ)之個別血漿濃度值不納入 PK 參數計算中。使用標稱劑量位準及標稱取樣時間計算所有藥物動力學參數。

【0401】 分析結果

【0402】 線性度：利用八種非零標準(就血漿而言，在 1.00 至 3000 ng/mL 範圍內)構建參考化合物 A 及化合物 2 之校準曲線。藉由對參考化合物 A 與化合物 2 對 IS 之峰面積比率(Y)相對於其濃度(X)(ng/mL)作圖而對參考化合物 A 及化合物 2 分別執行回歸分析。參考化合物 A 校準曲線之擬合方程式為使用 $1/x^2$ 作為加權因數的線性回歸。血漿化合物 2 校準曲線之擬合方程式為使用 $1/x^2$ 作為加權因數的二次回歸。血漿中參考化合物 A 之線性回歸相關係數 $(R) \geq 0.9875$ 。血漿中化合物 2 之二次回歸相關係數 $(R) \geq 0.996$ 。

【0403】 校準標準物：對於血漿而言，當反算時，至少 75%校準標準物或至少 6 種校準標準物應落入標稱值之 $\pm 20\%$ 內。

【0404】 QC 樣品：對於血漿樣品而言，當反算時，所有 QC 樣品的至少三分之二及 50%的 QC 樣品在各種濃度位準下應落入血漿樣品之標稱值的 $\pm 20\%$ 內。

【0405】 研究樣品濃度：所有生物分析運作皆成功地完成且被接受。

【0406】 參考化合物 A 經口(0.300 及 1.00 mg/kg)投與之後，測定雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中的參考化合物 A 濃度。雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中的參考化合物 A 生物分析濃度列舉於表 13 及表 14 中。

【0407】 化合物 2 經口(0.300、1.00 及 3.00 mg/kg)投與之後，測定雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中的化合物 2 濃度。C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中之化合物 2 生物分析濃度列舉於表 15 及表 16 中。

【0408】 藥物動力學分析結果：一般而言，經口給予 C57BL/6 hGLP-1R 小鼠之後，所有動物皆暴露於參考化合物 A 或化合物 2。參考化合物 A 之 PK

參數顯示於表 17 及表 18 中，且化合物 2 之 PK 參數顯示於表 19、表 20 及表 21 中。

【0409】參考化合物以 0.3 及 1 mg/kg 經口投與小鼠之後，在投與後 0.5 小時的中值 T_{max} 達到最高血漿濃度觀測值，且接著下降，其中終末消除 $t_{1/2}$ 在 0.3 mg/kg 之後為 0.604 小時且在 1 mg/kg 之後為 1.99 小時。以 0.3 mg/kg 投與後 4 小時，所有濃度皆低於定量限值(<1 ng/mL)，從而得到 24.5 ng.h/mL 之 $AUC_{0-終末}$ 。一般而言，1 mg/kg 投與後的 8 小時可測出血漿濃度，從而得到 85.5 ng.h/mL 的 $AUC_{0-終末}$ 。總體而言，參考化合物 A 的暴露隨劑量大致成比例增加。

【0410】化合物 2 以 0.3、1 及 3 mg/kg 經口投與小鼠之後，在投與後 0.5 小時的中值 T_{max} 達到最高血漿濃度觀測值，且接著下降，其中終末消除 $t_{1/2}$ 在 0.3 mg/kg、1 mg/kg 及 3 mg/kg 之後分別為 1.40 小時、1.42 小時及 2.03 小時。一般而言，所有劑量投與後的 8 小時可測出血漿濃度，在 0.3 mg/kg、1 mg/kg 及 3 mg/kg 的情況下分別得到 107 ng.h/mL、390 ng.h/mL 及 2441 ng.h/mL 的平均 $AUC_{0-終末}$ 。

【0411】總體而言，化合物 2 的暴露隨劑量以大於比例的方式增加，其中劑量增加十倍，暴露值增加 22 倍。相比之下，在 0.3 及 1 mg/kg 下，血漿化合物 2 在小鼠中的暴露比參考化合物 A 的暴露高約 4 倍。

【0412】C57BL/6 hGLP-1R 雄性小鼠的吸收快，參考化合物 A 與化合物 2 的中值 T_{max} 均為 0.5 小時，其中血漿濃度接著下降，兩種測試物的終末 $T_{1/2}$ 均小於 2 小時。參考化合物 A 的暴露與 0.3 mg/kg 至 1 mg/kg 劑量大致成比例增加，而化合物 2 的暴露自 0.3 mg/kg 至 3 mg/kg 以大於比例的方式增加。相比之下，在 0.3 mg/kg 與 1 mg/kg 下，血漿化合物 2 的暴露比參考化合物 A 的暴露大 4 倍。

表 13. 參考化合物 A 以 0.3 及 1 mg/kg 單次經口投與之後，雄性 C57BL/6J

hGLP-1R 小鼠中之參考化合物 A 的個別及平均血漿濃度

分組	取樣時間	動物 ID	濃度(ng/mL)	平均濃度(ng/mL)	SD
參考化合物 A 0.3 mpk	0.25h	8	16.7	24.9	19.2
		80	46.8		
		89	11.2		
	0.5h	8	19.6	17.3	2.52
		80	17.6		
		89	14.6		
	1h	8	13.4	16.0	6.60
		80	23.5		
		89	11.1		
	2h	8	2.43	3.37	1.35
		80	4.91		
		89	2.76		
4h	8	BQL	ND	ND	
	80	BQL			
	89	BQL			
8h	8	BQL	ND	ND	
	80	BQL			
	89	BQL			
參考化合物 A 1 mpk	0.25h	36	43.5	35.7	6.73
		56	31.9		
		69	31.8		
	0.5h	36	62.8	48.1	12.8
		56	40.2		
		69	41.2		
	1h	36	48.7	39.5	13.7
		56	23.7		
		69	46.0		
	2h	36	22.4	14.5	8.38
		56	5.72		
		69	15.4		
4h	36	3.59	3.40	ND	
	56	BQL			
	69	3.21			
8h	36	BQL	2.42	ND	

表 14. 雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠中之參考化合物 A 的個別及平均血漿濃度，該等濃度在參考化合物 A 以 0.3 及 1 mg/kg 單次經口投與之後的第 120 分鐘收集

分組	取樣時間	動物 ID	濃度(ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	SD
參考化合物 A 0.3 mpk , PO , 10 mL/kg 媒劑：5% 聚乙二醇 400：95% (12% (w/v) 磺丁基-β-環糊精於水中)， (v/v)	120min	2	6.14	7.16	1.12
		19	7.91		
		20	8.61		
		40	8.10		
		57	5.55		
		68	7.19		
		83	6.60		
		參考化合物 A 1mpk , PO , 10 mL/kg 媒劑：5% 聚乙二醇 400：95% (12% (w/v) 磺丁基-β-環糊 精於水中)，(v/v)	120min		
29	31.0				
50	17.9				
61	14.2				
65	15.9				
66	14.9				
74	26.5				

表 15. 化合物 2 以 0.3、1 及 3 mg/kg 單次經口投與之後，雄性 C57BL/6J

hGLP-1R 小鼠中之化合物 2 的個別及平均血漿濃度

分組	取樣時間	動物 ID	濃度(ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	SD
化合物 2 0.3 mpk	0.25h	39	52.2	78.3	33.4
		67	66.8		
		88	116		
	0.5h	39	63.4	80.6	32.5
		67	60.3		
		88	118		
	1h	39	43.3	49.4	6.25
		67	49.2		
		88	55.8		
	2h	39	18.2	10.6	6.57
		67	6.53		

分組	取樣時間	動物 ID	濃度(ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	SD	
	4h	88	7.14	3.74	2.96	
		39	7.15			
		67	1.84			
	8h	88	2.23	1.99	ND	
		39	2.34			
		67	1.64			
化合物 2 1 mpk	0.25h	27	320	251	60.6	
		53	208			
		85	224			
	0.5h	27	329	283	39.8	
		53	256			
		85	265			
	1h	27	252	197	49.5	
		53	183			
		85	156			
	2h	27	77.6	48.6	25.2	
		53	36.6			
		85	31.7			
	4h	27	7.58	7.51	1.12	
		53	8.59			
		85	6.36			
	8h	27	4.90	4.73	1.59	
		53	6.23			
		85	3.07			
	化合物 2 3 mpk	0.25h	26	823	1574	1127
			33	1030		
			55	2870		
		0.5h	26	982	1790	1438
			33	937		
			55	3450		
1h		26	592	990	872	
		33	387			
		55	1990			
2h		26	157	304	305	
		33	100			
		55	655			
4h		26	48.1	84.4	74.4	
		33	35.1			
		55	170			
8h		26	92.1	47.5	39.1	

表 16. 雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠中之化合物 2 的個別及平均血漿濃度，該等濃度在化合物 2 以 0.3、1 及 3 mg/kg 單次經口投與之後的第 120 分鐘

收集

分組	動物 ID	濃度 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	SD
化合物 2 0.3 mpk , PO , 10 mL/kg 媒劑 : 5% 聚乙二醇 400 : 95% (12% (w/v) 磺丁基-β-環糊精於水中) , (v/v)	6	13.1	18.8	7.27
	15	26.1		
	28	11.5		
	37	15.0		
	43	31.4		
	52	17.3		
	78	17.2		
化合物 2 1 mpk , PO , 10 mL/kg 媒劑 : 5% 聚乙二醇 400 : 95% (12% (w/v) 磺丁基-β-環糊精於水中) , (v/v)	13	61.2	69.8	34.8
	21	53.6		
	30	148		
	49	60.4		
	59	60.3		
	60	48.9		
	86	56.3		
化合物 2 3mpk , PO , 10 mL/kg 媒劑 : 5% 聚乙二醇 400 : 95% (12% (w/v) 磺丁基-β-環糊精於水中) , (v/v)	5	159	277	129
	12	227		
	14	555		
	32	301		
	63	239		
	71	229		
	76	231		

表 17. 以 0.3 mg/kg 經口投與之後，雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中之參考化合物 A 的 PK 參數

PK 參數	小鼠 8	小鼠 80	小鼠 89	平均值	SD	CV (%)
Rs _q _adj	0.948	0.527	0.936	--	--	--
T1/2 使用的時點數	3.00	3.00	3.00	3.00	--	--

Cmax (ng/mL)	19.6	46.8	14.6	27.0	17.3	64.2
Tmax (h)	0.500	0.250	0.500	0.417	0.144	34.6
T1/2 (h)	0.482	0.727*	0.602	0.604	0.123	20.3
T 終末(h)	2.00	2.00	2.00	2.00	--	--
AUC0-終末(ng.h/mL)	21.2	35.4	17.0	24.5	9.64	39.3
AUC0-inf (ng.h/mL)	22.9	40.5	19.4	27.6	11.3	41.0
MRT0-終末(h)	0.803	0.797	0.861	0.820	0.0353	4.31
MRT0-inf (h)	0.943	1.08	1.11	1.04	0.0890	8.53
AUCExtra (%)	7.39	12.7	12.4	10.8	2.98	27.5
AUMCExtra (%)	21.1	35.8	32.0	29.6	7.63	25.7

若% AUCExtra>20%，則 AUC0-inf、CL、MRT0-inf 及 Vdss 可能無法準確估算。若 AUMCExtra %>20%，則 MRT0-inf 及 Vdss 可能無法準確估算。*：末期濃度值的經調整線性回歸係數小於 0.9，T1/2 可能無法準確估算

表 18. 以 1 mg/kg 經口投與之後，雄性

C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中之參考化合物 A 的 PK 參數

PK 參數	小鼠 36	小鼠 56	小鼠 69	平均值	SD	CV (%)
Rsqr_adj	0.997	0.218	0.787	--	--	--
T1/2 使用的時點數	3.00	3.00	3.00	3.00	--	--
Cmax (ng/mL)	62.8	40.2	46.0	49.7	11.7	23.6
Tmax (h)	0.500	0.500	1.00	0.667	0.289	43.3
T1/2 (h)	0.791	3.42*	1.77*	1.99	1.33	66.6
T 終末(h)	4.00	8.00	8.00	ND	--	--
AUC0-終末(ng.h/mL)	101	68.7	86.7	85.5	16.2	18.9
AUC0-inf (ng.h/mL)	105	86.4	89.9	93.8	9.88	10.5
MRT0-終末(h)	1.30	2.39	1.74	1.81	0.548	30.3
MRT0-inf (h)	1.45	4.55	2.05	2.68	1.64	61.3
AUCExtra (%)	3.91	20.5	3.54	9.32	9.69	104
AUMCExtra (%)	13.8	58.3	18.2	30.1	24.5	81.5

ND = 未測定

若% AUCExtra>20%，則 AUC0-inf、CL、MRT0-inf 及 Vdss 可能無法準確估算。若% AUCExtra>20%，則 MRT0-inf 及 Vdss 可能無法準確估算。

*：末期濃度值之經調整線性回歸係數小於 0.9，T1/2 可能無法準確估算。

表 19. 以 0.3 mg/kg 經口投與之後，雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中之化合物 2 的 PK 參數

PK 參數	小鼠 39	小鼠 67	小鼠 88	平均值	SD	CV (%)
Rsq_adj	0.962	0.625	0.766	--	--	--
T1/2 使用的時點數	3.00	5.00	3.00	ND	--	--
Cmax (ng/mL)	63.4	66.8	118	82.7	30.6	37.0
Tmax (h)	0.500	0.250	0.500	0.417	0.144	34.6
T1/2 (h)	2.08	1.44*	0.691*	1.40	0.695	49.5
T 終末(h)	8.00	8.00	4.00	ND	--	--
AUC0-終末(ng.h/mL)	117	87.0	117	107	17.3	16.2
AUC0-inf (ng.h/mL)	124	90.4	120	111	18.4	16.5
MRT0-終末(h)	1.98	1.36	0.851	1.40	0.565	40.5
MRT0-inf (h)	2.49	1.69	0.928	1.70	0.781	45.9
AUCExtra (%)	5.66	3.76	1.86	3.76	1.90	50.5
AUMCExtra (%)	25.0	22.4	10.0	19.1	8.02	41.9

ND = 未測定

若% AUCExtra>20%，則 AUC0-inf、CL、MRT0-inf 及 Vdss 可能無法準確估算。若% AUCExtra>20%，則 MRT0-inf 及 Vdss 可能無法準確估算。

*：末期濃度值之經調整線性回歸係數小於 0.9，T1/2 可能無法準確估算

表 20. 以 1 mg/kg 經口投與之後，雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中之化合物 2 的 PK 參數

PK 參數	小鼠 27	小鼠 53	小鼠 85	平均值	SD	CV (%)
Rsq_adj	0.691	0.602	0.727	--	--	--
T1/2 使用的時點數	4.00	4.00	4.00	4.00	--	--
Cmax (ng/mL)	329	256	265	283	39.8	14.0
Tmax (h)	0.500	0.500	0.500	0.500	0.00	0.00
T1/2 (h)	1.28*	1.62*	1.36*	1.42	0.178	12.5
T 終末(h)	8.00	8.00	8.00	8.00	--	--
AUC0-終末(ng.h/mL)	498	352	320	390	94.9	24.3
AUC0-inf (ng.h/mL)	507	366	326	400	95.1	23.8
MRT0-終末(h)	1.32	1.46	1.26	1.35	0.103	7.62
MRT0-inf (h)	1.47	1.81	1.42	1.57	0.212	13.5
AUCExtra (%)	1.78	3.97	1.84	2.53	1.25	49.3
AUMCExtra (%)	11.9	22.6	12.9	15.8	5.91	37.4

若% AUCExtra>20%，則 AUC0-inf、CL、MRT0-inf 及 Vdss 可能無法準確估算。若% AUCExtra>20%，則 MRT0-inf 及 Vdss 可能無法準確估算。

*：末期濃度值之經調整線性回歸係數小於 0.9，T1/2 可能無法準確估算。

表 21. 以 3 mg/kg 經口投與之後，雄性 C57BL/6J hGLP-1R 小鼠血漿中之

化合物 2 的 PK 參數

PK 參數	26	33	55	平均值	SD	CV (%)
Rsq_adj	0.0909	0.611	0.994	--	--	--
T1/2 使用的時點數	4.00	5.00	3.00	ND	--	--
Cmax (ng/mL)	982	1030	3450	1821	1411	77.5
Tmax (h)	0.500	0.250	0.500	0.417	0.144	34.6
T1/2 (h)	3.21*	1.68*	1.19	2.03	1.05	52.0
T 終末(h)	8.00	8.00	8.00	8.00	--	--
AUC0-終末(ng.h/mL)	1497	1154	4673	2441	1940	79.5
AUC0-inf (ng.h/mL)	1923	1229	4707	2620	1841	70.3
MRT0-終末(h)	2.04	1.54	1.40	1.66	0.336	20.3
MRT0-inf (h)	4.39	2.08	1.46	2.64	1.54	58.4
AUCExtra (%)	22.2	6.12	0.710	9.68	11.2	116
AUMCExtra (%)	63.8	30.6	4.74	33.0	29.6	89.6

實例 B4:肝細胞之代謝穩定性

【0413】 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 1×10⁶ 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 μM 的測試化合物與 1 x 10⁶ 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 μL，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)	流量(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

【0414】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)進行優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：

$$k = - \text{斜率}$$

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

$$CL_{int} = k/C_{肝細胞}$$

【0415】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)。

【0416】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 $CL_{\text{int(活體內)}}$ 基於肝臟重量標準化：

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

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

其中 $Q_{\text{肝臟}}$ ((ml/min/kg) 為肝臟血流

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

【0417】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：

【0418】固有清除率(mL/min/kg)及半衰期($t_{1/2}$)的結果展現於下表中。

化合物#	大鼠		人類	
	Clint (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (min)	Clint (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (min)
A	48.16 ± 1.33	72.33 ± 2.55	7.18 ± 0.45	347.47 ± 22.71
2	42.6 ± 2.46	79.39 ± 4.98	15.51 ± 0.82	156.48 ± 9.23
4	35.97 ± 1.36	97.24 ± 2.86	24.26 ± 0.74	99.65 ± 3.05
12	91.73 ± 1.76	36.26 ± 0.7	26.83 ± 0.8	89.62 ± 2.67
14	92.83 ± 3.3	35.83 ± 1.27	20.13 ± 0.59	119.44 ± 3.5
20	38.93 ± 1.14	89.6 ± 2.64	10.59 ± 0.66	229.31 ± 14.45
26	24.13 ± 0.83	137.83 ± 4.75	20.86 ± 0.98	115.27 ± 5.43
27	28.99 ± 0.58	114.74 ± 2.3	15.57 ± 0.7	154.45 ± 6.99
29	35.83 ± 1.42	92.83 ± 3.69	15.33 ± 0.76	156.86 ± 7.79
23	57.94 ± 1.25	57.42 ± 1.23	42.28 ± 1.59	66.39 ± 3.14
31	30.24 ± 1.5	110 ± 5.44	17.48 ± 1.33	137.58 ± 10.46
30	32.45 ± 0.73	102.51 ± 2.3	7.18 ± 0.31	334.94 ± 14.66

【0419】相對於參考標準物，化合物 12、14 及 23 於大鼠肝細胞的 CL_{int} 值顯著增大，而其餘化合物 4、20、26、27、29、30 及 31 的值顯著低於參考值。化合物 2 之 CL_{int} 與參考值無顯著差異。

【0420】 化合物 4、20、26、27、29、30、31 於大鼠肝細胞中的半衰期顯著高於參考值，而 12、13 及 23 所得的值顯著更低；化合物顯示與參考值無顯著差異。

【0421】 所有化合物的人類 CLint 計算值高於參考值，但其中化合物 30 顯示無顯著差異。

【0422】 除化合物 30 外之所有化合物的半衰期計算值皆顯著低於標準；化合物 30 相對於參考值顯示無顯著差異。

【0423】 相對於參考標準，除化合物 30 之外的所有化合物在人體中皆顯示改良的 CLint 及半衰期。

實例 B5. 被動滲透率及流出比

【0424】 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 μM 。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% CO_2 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：

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

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

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 $P_{\text{app}}(\text{B 至 A}) / P_{\text{app}}(\text{A 至 B})$ 。

化合物 ID	平均被動滲透率(Papp)	流出比(ER)
參考化合物 A	15.5	2.89
2	31.5	1.66
4	49.9	0.975
20	2.82	9.77
30	9.41	2.14
31	16.8	1.31

【0425】 被動滲透率及流出比意欲充當評價分子口服生物可用性之潛力的指標。在此，被動滲透率(Papp)高及流出比(ER)低為較佳的且表示口服生物可用化合物的可能性較高。此等資料證明 Papp 及 ER 優於基準分子。

【0426】 本說明書中提及之所有出版物，包括專利、專利申請案及科學論文，皆以全文引用之方式併入本文中用於所有目的，其程度如同各個別公開案，包括專利、專利申請案或科學論文，特別地且個別地指示以引用的方式併入一般。

【0427】 雖然本發明前述內容已藉由說明及實例較詳細地描述以用於清楚理解之目的，但是熟習此項技術者顯而易知可根據上述教示內容實施某些較小變更及潤飾。因此，說明及實例不應理解為限制本發明之範疇。

*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，L 中之該 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與其所連接的碳原子或原子一起形成 C₃-C₆環烷基或 3 員至 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}與其所連接的碳原子或原子一起形成 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 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自獨立地視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃及苯基。

【請求項2】如請求項 1 之化合物，其中 X 為 N。

【請求項3】如請求項 1 之化合物，其中 X 為 CH。

【請求項4】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 Y 為 N。

【請求項5】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 Y 為 CR⁴。

【請求項6】如請求項 1 至 3 或 5 中任一項之化合物，其中 Y 為 CR⁴，且 R³及 R⁴與其所連接的碳原子一起形成環丙基。

【請求項7】如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 n 為 0。

【請求項8】如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 n 為 1。

【請求項9】如前述請求項中任一項之化合物，其中 R¹為-CH₂-R⁵。

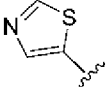
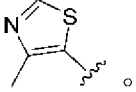
【請求項10】如前述請求項中任一項之化合物，其中 R⁵為包含 1、2 或 3 個獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 員雜芳基，其中 R⁵中之至少一個雜原子為 S，且另外其中 R⁵視情況經鹵基、-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基或 C₁-C₆

鹵烷基取代。

【請求項11】如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^5 為包含 1 或 2 個選自 S 及 N 之雜原子的 5 員雜芳基，其中 R^5 中之一個雜原子為 S，且另外其中 R^5 視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。

【請求項12】如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^5 為噻唑基或異噻唑基，其各自視情況經鹵基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_1-C_6 鹵烷基取代。

【請求項13】如請求項 12 之化合物，其中 R^5 為視情況經甲基、溴、乙烯基、乙基、甲氧基、氯或氟取代之噻唑。 15. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^5 為噻唑-2-基或噻唑-5-基，其各自視情況經 C_1-C_6 烷基取代。

【請求項14】如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^5 為  或 。

【請求項15】如請求項 14 之化合物，其中 R^5 為 。

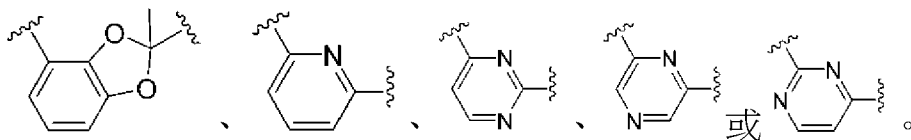
【請求項16】如前述請求項中任一項之化合物，其中環 A 為視情況經以下取代的 5 員至 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 烷基。

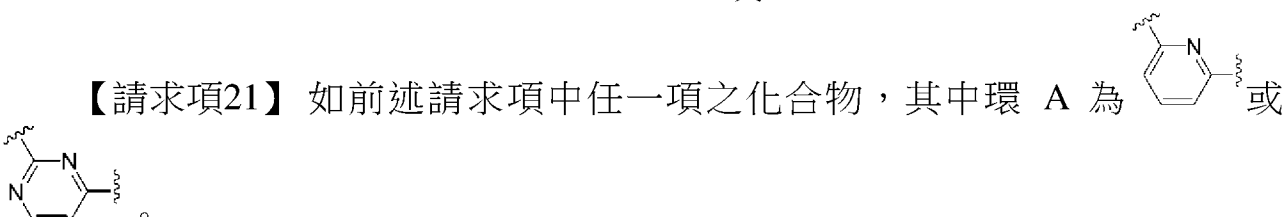
【請求項17】如前述請求項中任一項之化合物，其中環 A 為視情況經以下取代之 6 員雜芳基：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 烷基。

【請求項18】如前述請求項中任一項之化合物，其中環 A 為苯并間二氧雜環戊烯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，其各自視情況經以下取代：鹵基、CN、視情況經鹵基或 OH 取代的 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 烷基。

【請求項19】如前述請求項中任一項之化合物，其中環 A 為苯并間二氧雜環戊烯基、吡啶基、嘓啶基或吡咻基。

【請求項20】如前述請求項中任一項之化合物，其中環 A 為



【請求項21】如前述請求項中任一項之化合物，其中環 A 為 

【請求項22】如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其中 L 為視情況經 R^L 取代的*-O-C₁-C₆伸烷基-**。

【請求項23】如請求項 22 之化合物，其中 L 為*-O-CH₂-**或*-O-CD₂-**。

【請求項24】如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其中 L 為-O-。

【請求項25】如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其中 L 為一鍵。

【請求項26】如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其中 L 為*-C(O)-CH₂-**。

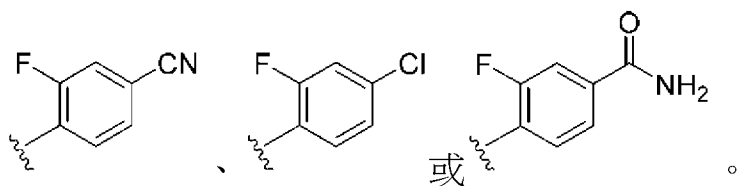
【請求項27】如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，其中環 B 為 C₆-C₁₄ 芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【請求項28】如請求項 1 至 27 中任一項之化合物，其中環 B 為苯基，其視情況經一至三個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【請求項29】如請求項 1 至 28 中任一項之化合物，其中環 B 為苯基，其視情況經一至三個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN

及-CONH₂。

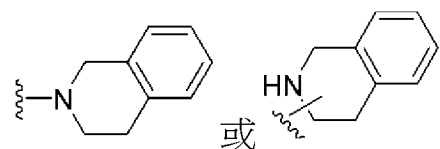
【請求項30】如請求項 1 至 29 中任一項之化合物，其中環 B 為



【請求項31】如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，其中環 B 為 4 員至 12 員雜環基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

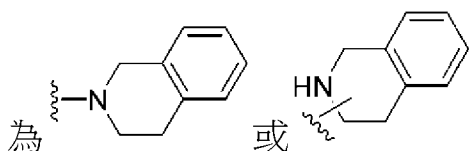
【請求項32】如請求項 1 至 26 或 31 中任一項之化合物，其中環 B 為四氫異喹啉基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【請求項33】如請求項 1 至 26、31 或 32 中任一項之化合物，其中環 B 為



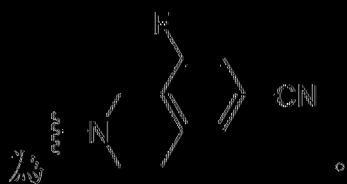
，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、-COCH₃、-CONH₂、-S(O)₂CH₃ 及苯基。

【請求項34】如請求項 1 至 26 或 31 至 33 中任一項之化合物，其中環 B



，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35】如請求項 1 至 26 或 31 至 34 中任一項之化合物，其中環 B



〔請求項36〕如請求項1至26中任一項之化合物，其中環B為5員至12員雜芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCl_3$ 、 $-CONCl_2$ 、 $-S(O)_2Cl_3$ 及苯基。

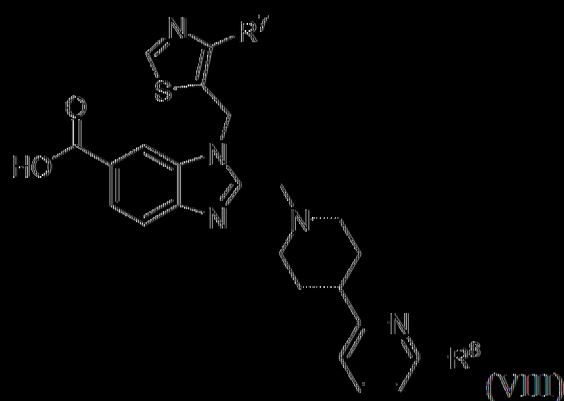
〔請求項37〕如請求項1至26或36中任一項之化合物，其中環B為9員雜芳基，其視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、CN、側氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-COCl_3$ 、 $-CONCl_2$ 、 $-S(O)_2Cl_3$ 及苯基。

〔請求項38〕如請求項1至26、36或37中任一項之化合物，其中環B為9員雜芳基，其視情況經一至兩個獨立地選自由鹵基及CN組成之群的取代基取代。

〔請求項39〕如請求項38之化合物，其中環B為



〔請求項40〕如請求項1之化合物，其中該化合物具有式VIII



其中 R' 為氫、氯、溴、氟、甲基或乙烯基；以及

(Gaucher's disease)、血色素沈著症或 α 1 抗胰蛋白酶缺乏。

【請求項49】 如請求項 46 之方法，其中該疾病為糖尿病。

【請求項50】 如請求項 46 之方法，其中該疾病為心臟代謝疾病。

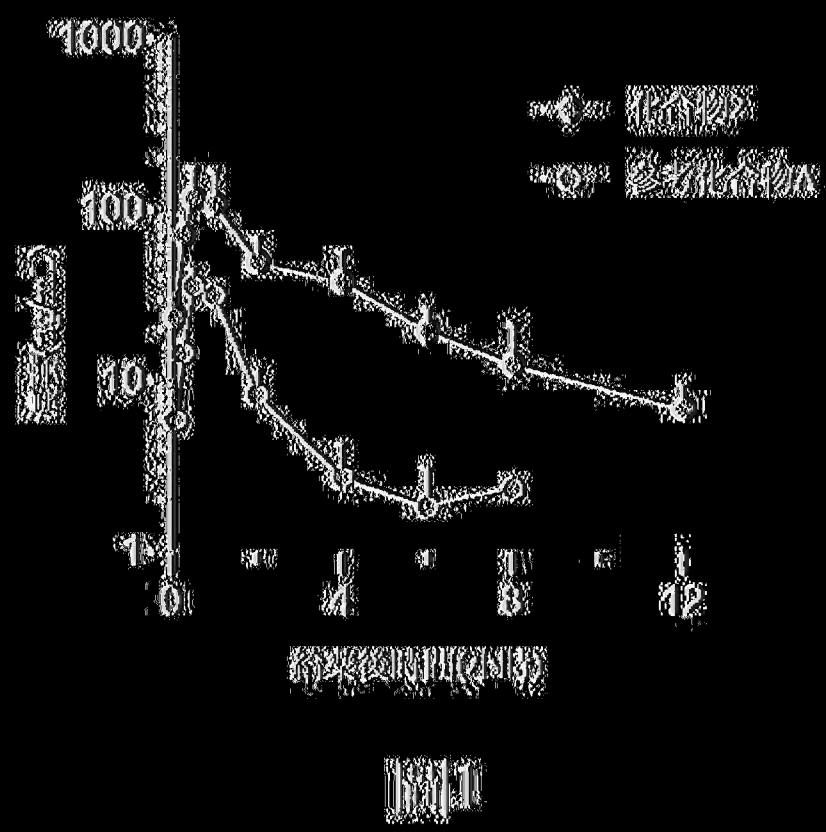
【請求項51】 如請求項 46 之方法，其中該疾病為肥胖。

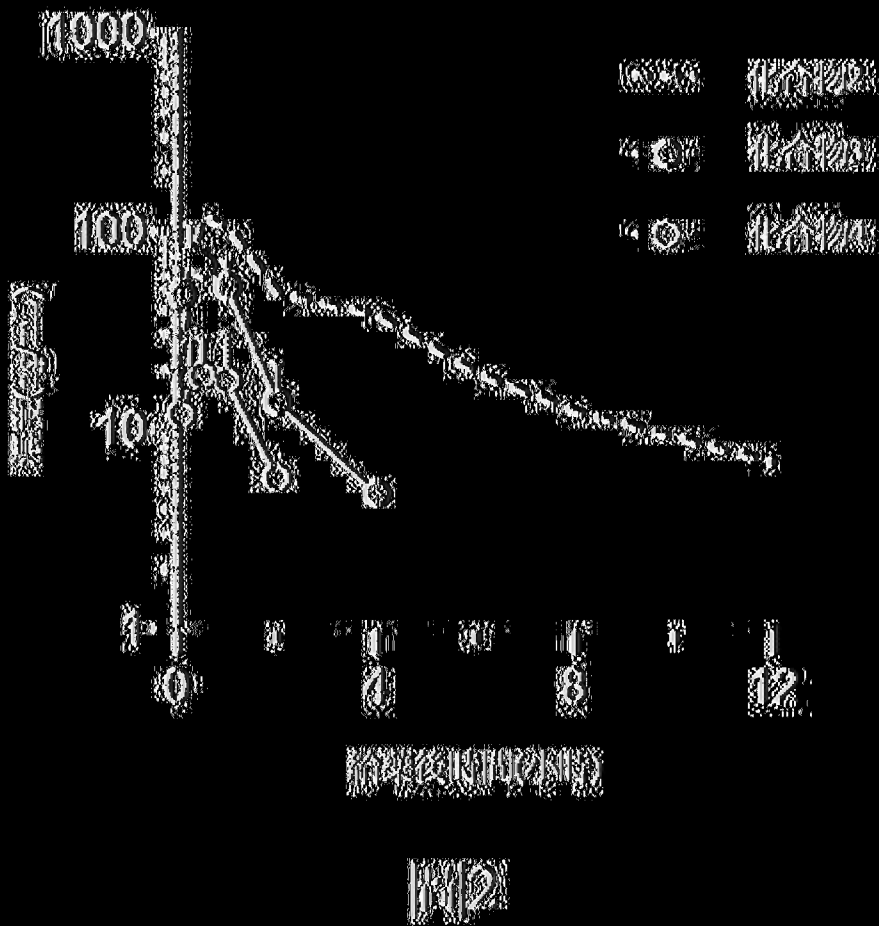
【請求項52】 一種如請求項 1 至 44 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療 GLP-1R 所介導之疾病的藥劑。

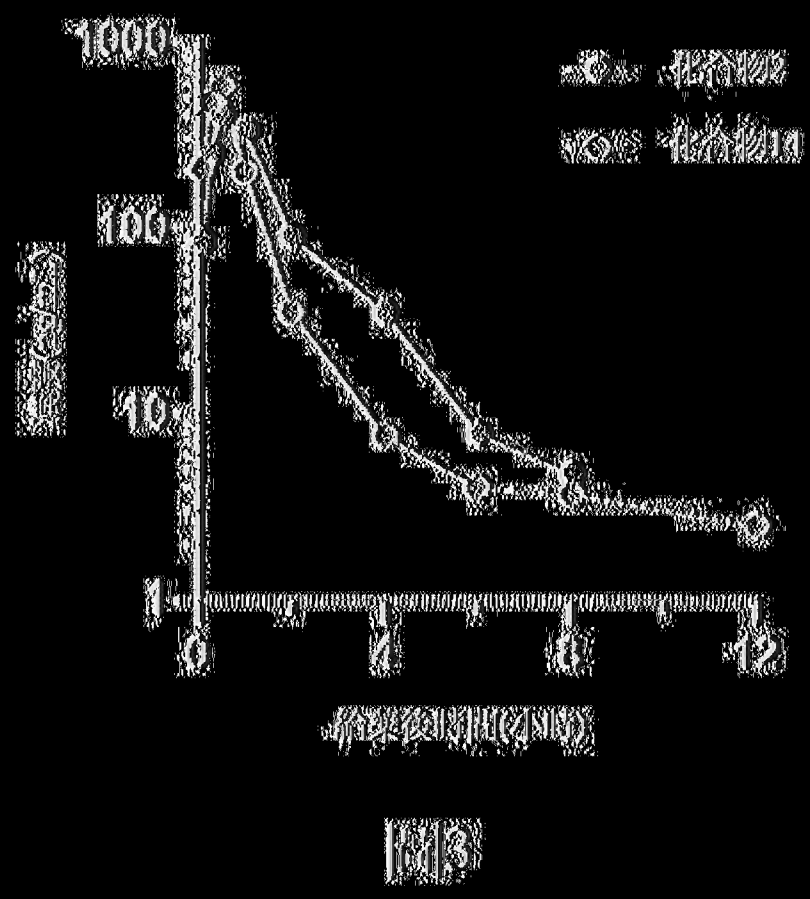
【請求項53】 一種減少有需要之個體之攝食量的方法，其包含向該個體投與如請求項 1 至 44 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 45 之醫藥組成物。

【請求項54】 一種提高有需要之個體之葡萄糖耐量的方法，其包含向該個體投與如請求項 1 至 44 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 45 之醫藥組成物。

(發明圖式)







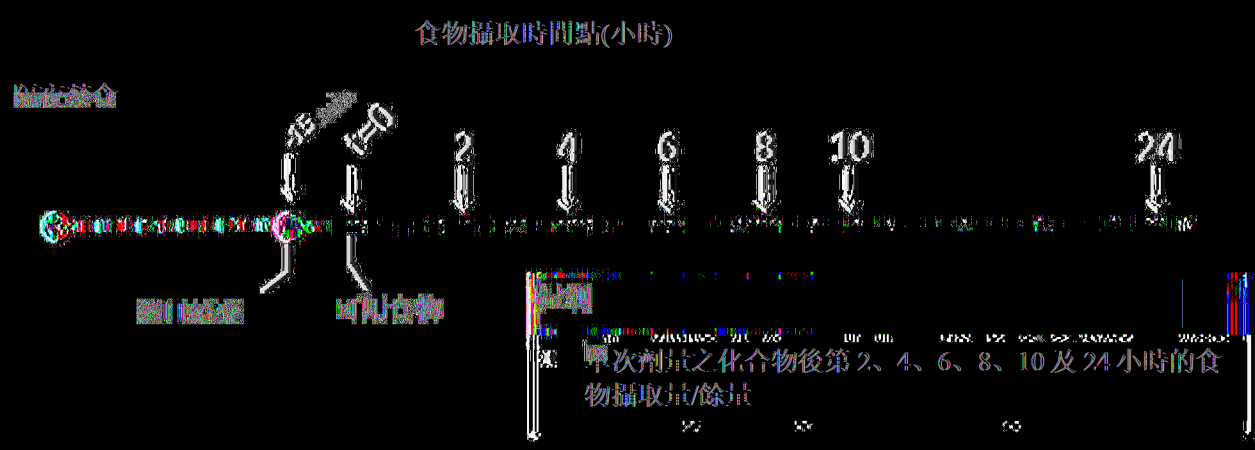


圖 4

攝食量(藥劑對照百分比)

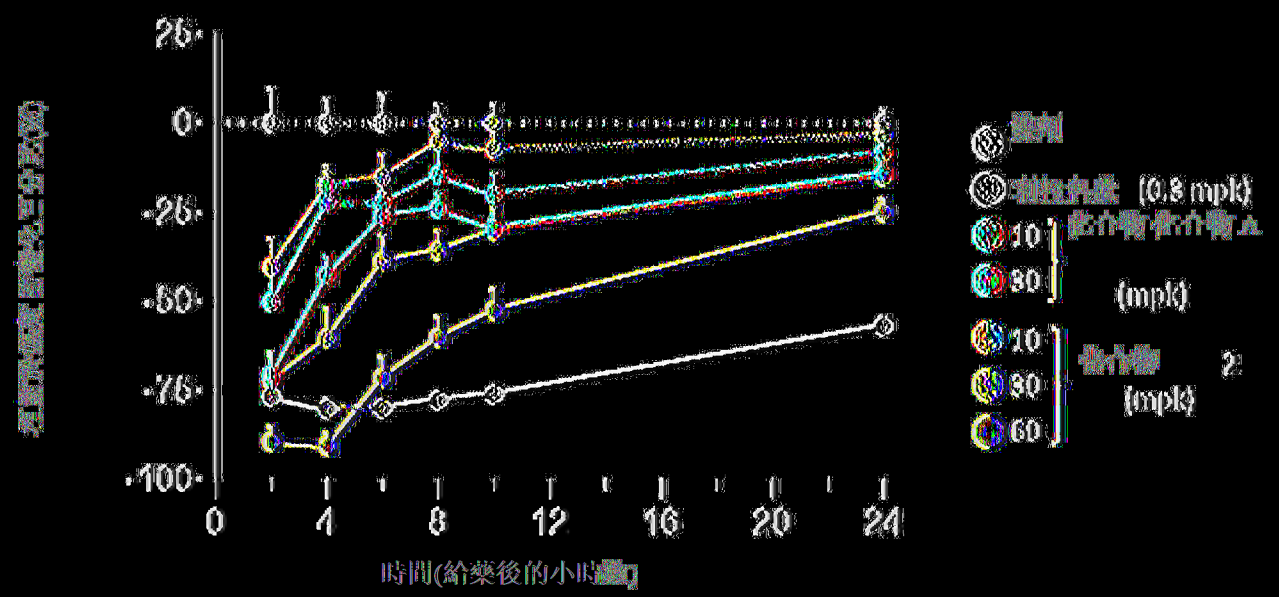


圖 5

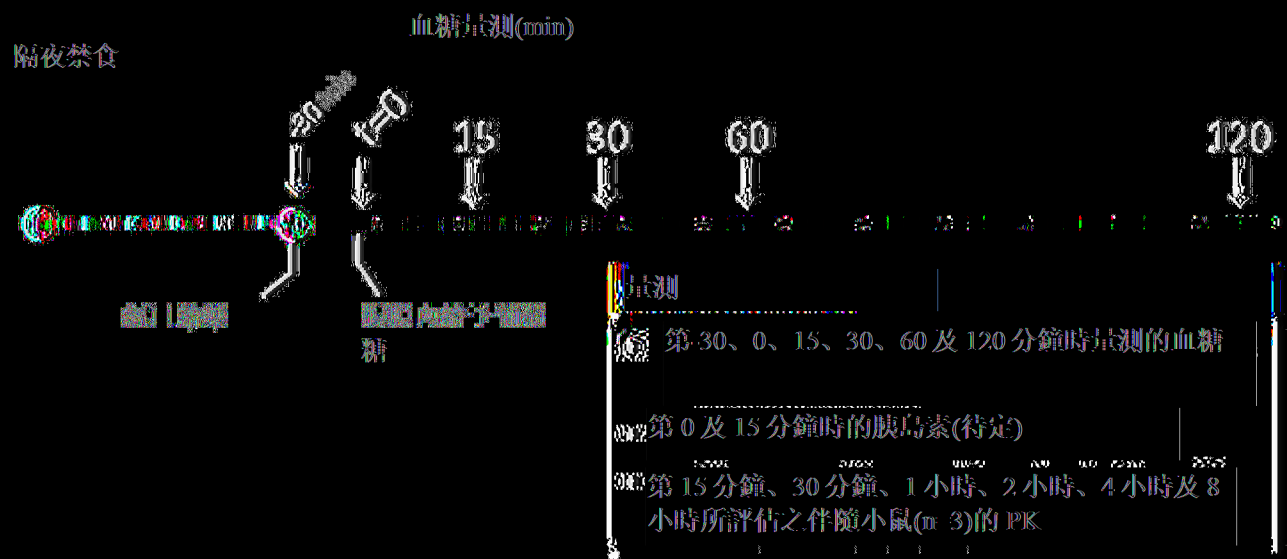


圖 6

葡萄糖反應

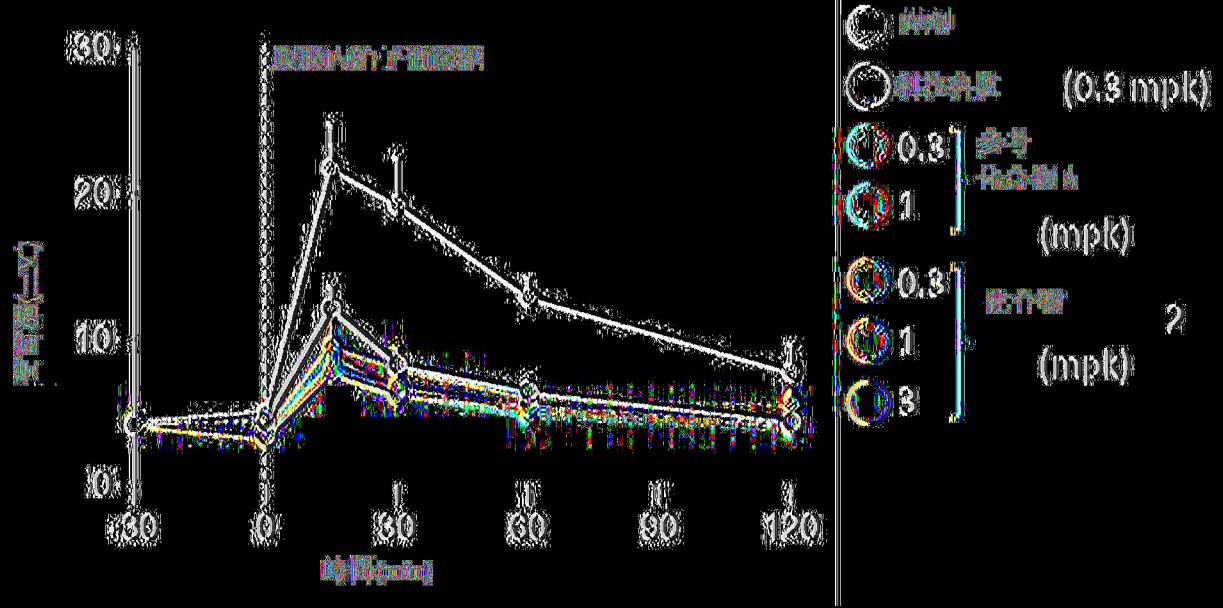
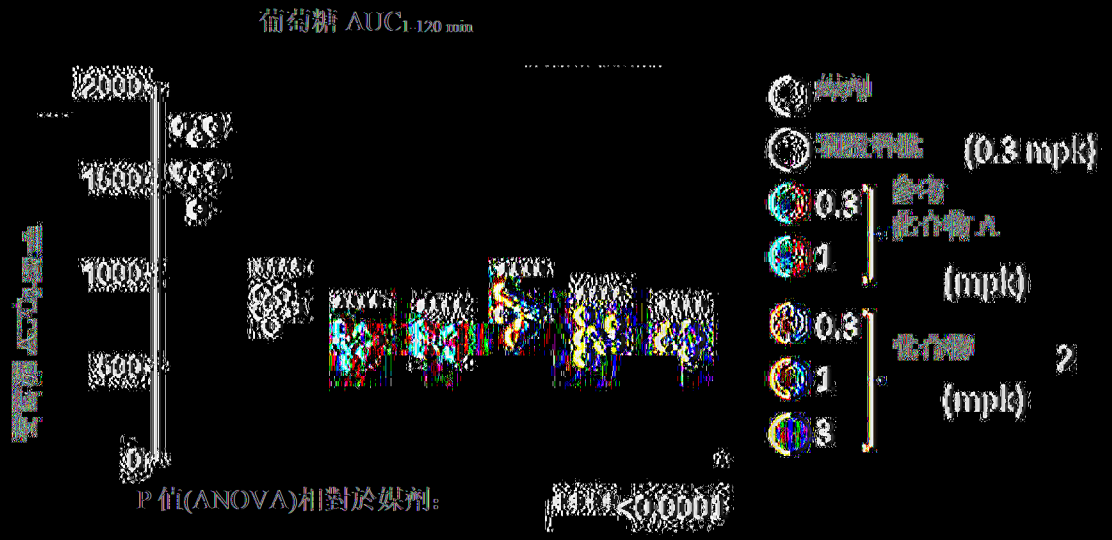
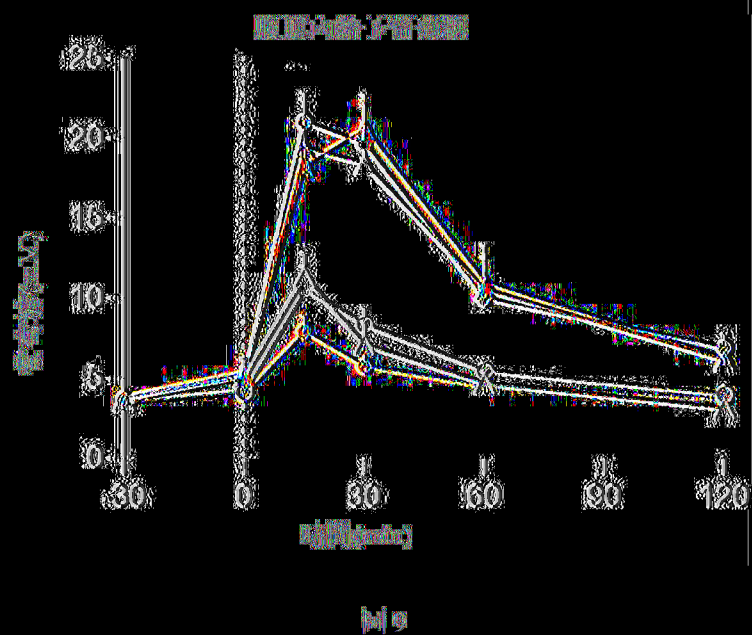


圖 7



葡萄糖反應



WT 小鼠

- Control
- 0.3 mpmk
- 2 (1 mpmk)

MHC2-11 小鼠

- Control
- 0.3 mpmk
- 2 (1 mpmk)

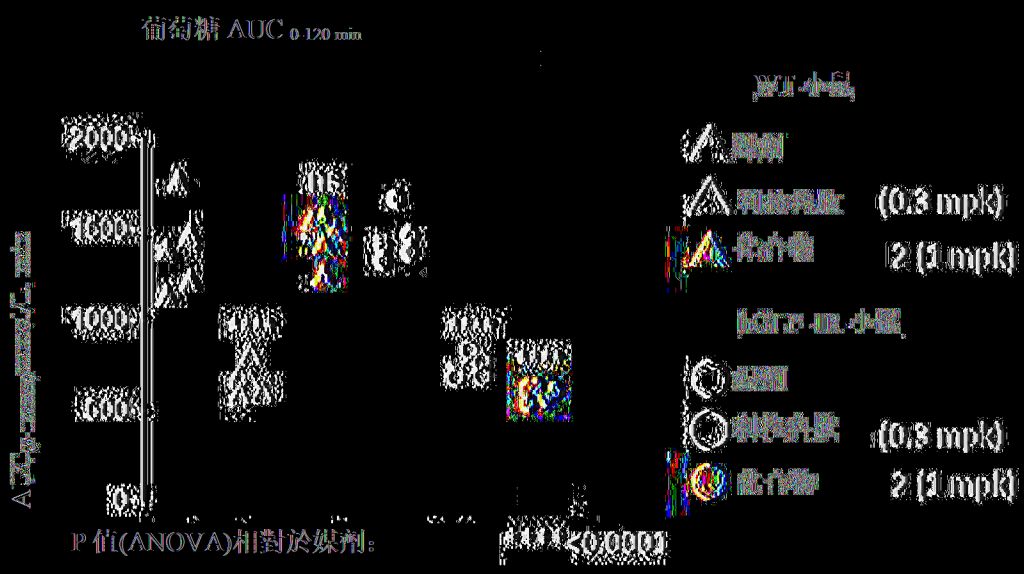


圖 10

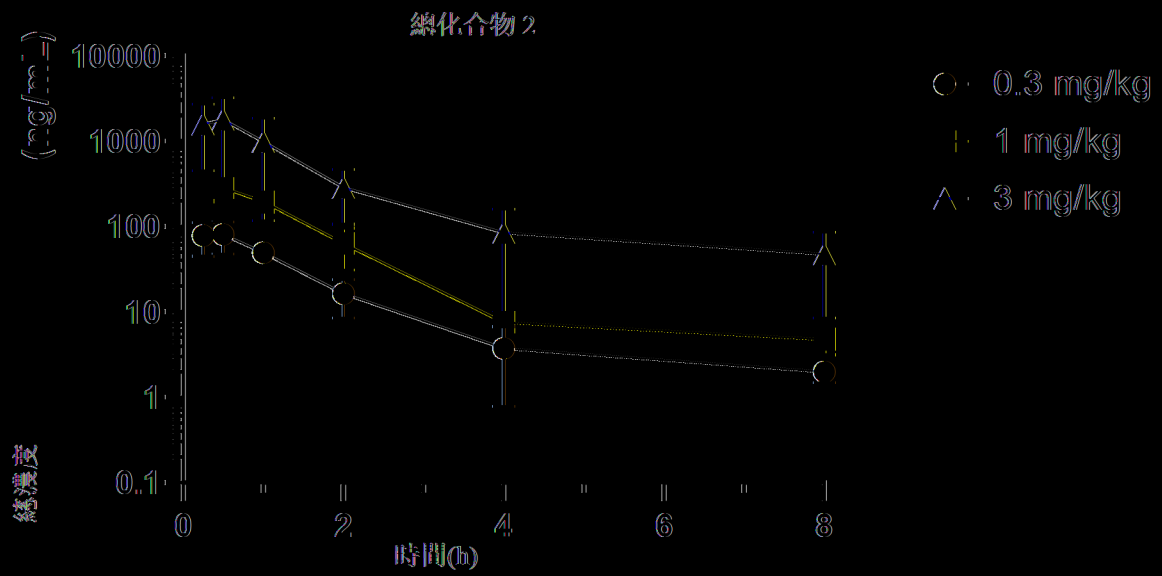


圖 11A

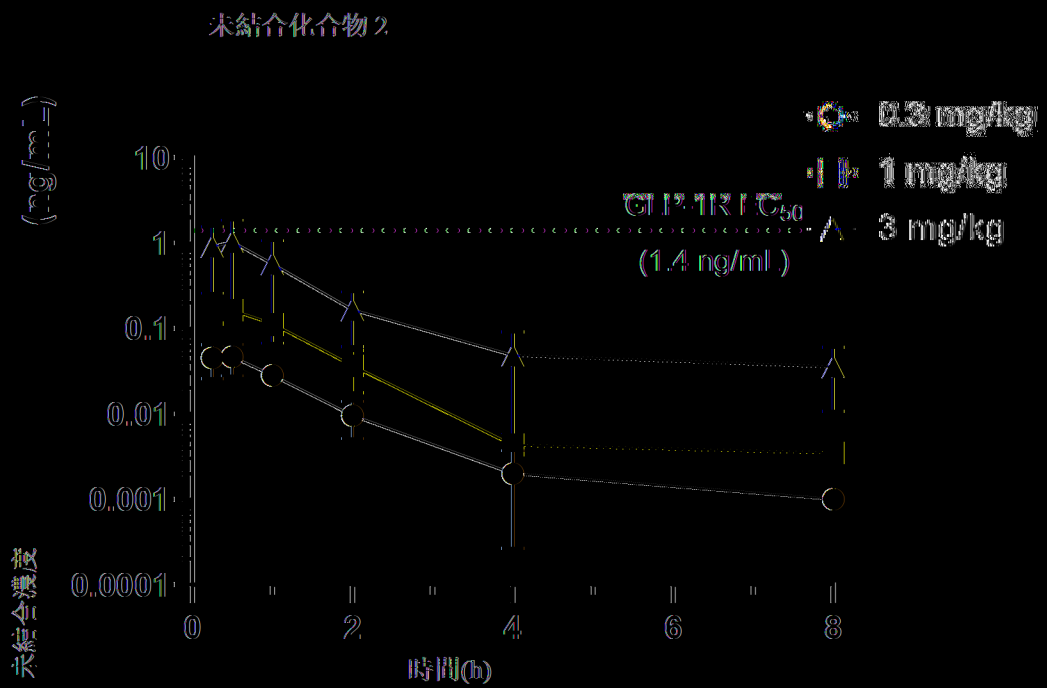


圖 11B

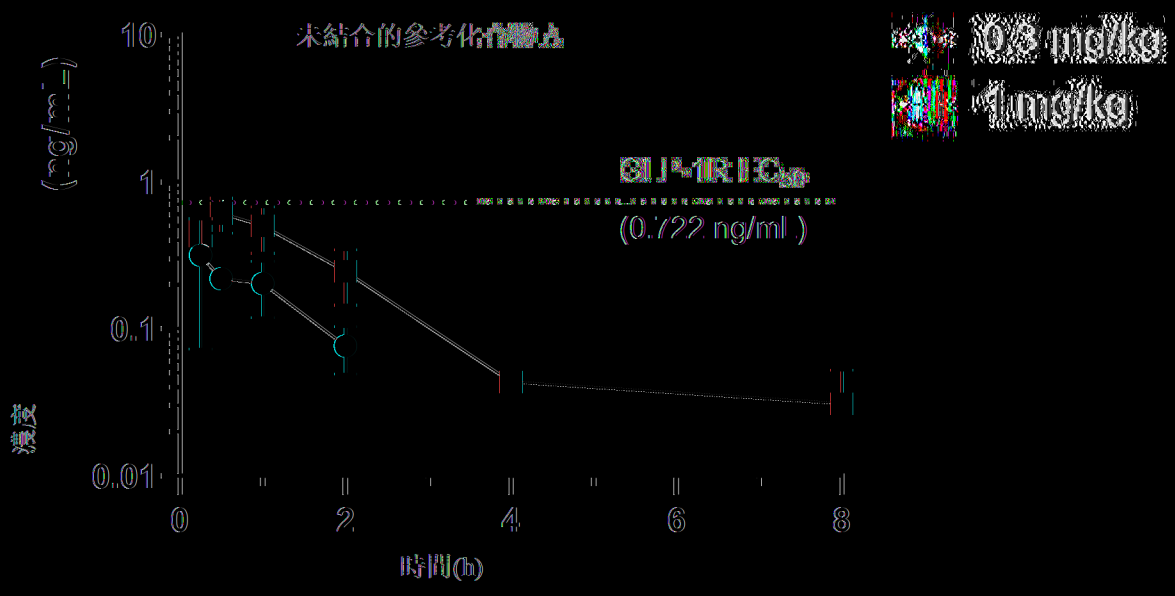


圖 12B