



(21)申請案號：108133468

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/5383(2006.01)

(30)優先權：2018/09/18 美國

62/732,735

(71)申請人：美商克林提克斯醫藥股份有限公司(美國) CRINETICS PHARMACEUTICALS, INC.  
(US)

美國

(72)發明人：韓相敦 HAN, SANGDON (KR)；金孫熙 KIM, SUN HEE (KR)；朱 運飛 ZHU, YUNFEI (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2015/0232478A1

WO 2018/147300A1

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 115 頁

(54)名稱

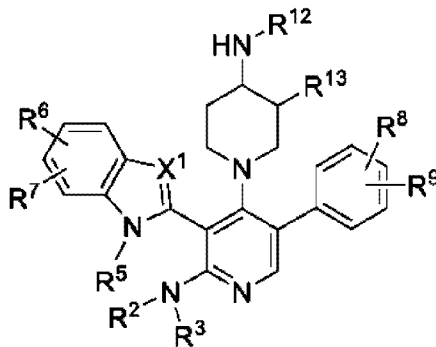
生長抑制素(SOMATOSTATIN)調節劑及其用途

(57)摘要

本文闡述作為生長抑制素(somatostatin)調節劑之化合物、製備此等化合物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此等化合物治療將受益於調節生長抑制素活性之病狀、疾病或病症之方法。

Described herein are compounds that are somatostatin modulators, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments comprising such compounds, and methods of using such compounds in the treatment of conditions, diseases, or disorders that would benefit from modulation of somatostatin activity.

特徵化學式：



式(I)



公告本

I852944

【發明摘要】

【中文發明名稱】

生長抑制素(SOMATOSTATIN)調節劑及其用途

【英文發明名稱】

SOMATOSTATIN MODULATORS AND USES THEREOF

【中文】

本文闡述作為生長抑制素(somatostatin)調節劑之化合物、製備此等化合物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此等化合物治療將受益於調節生長抑制素活性之病狀、疾病或病症之方法。

【英文】

Described herein are compounds that are somatostatin modulators, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments comprising such compounds, and methods of using such compounds in the treatment of conditions, diseases, or disorders that would benefit from modulation of somatostatin activity.

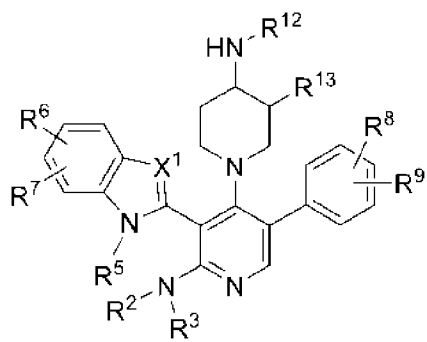
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

生長抑制素(SOMATOSTATIN)調節劑及其用途

### 【英文發明名稱】

SOMATOSTATIN MODULATORS AND USES THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本文闡述作為生長抑制素(somatostatin)調節劑之化合物、製備此等化合物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此等化合物治療將受益於調節生長抑制素活性之病狀、疾病或病症之方法。

### 【先前技術】

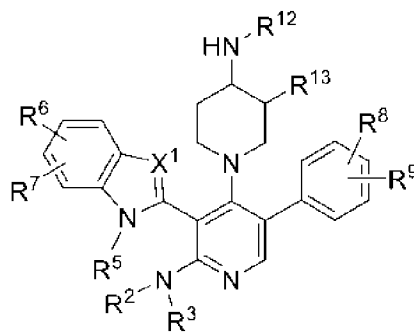
【0002】 生長抑制素係肽激素，其調控內分泌系統且經由與G蛋白偶合之生長抑制素受體相互作用並抑制多種二級激素之釋放來影響神經傳遞及細胞增殖。已鑑別出六種亞型生長抑制素受體蛋白(SSTR1、SSTR2a、SSTR2b、SSTR3、SSTR4、SSTR5)，且其係由五種不同的生長抑制素受體基因編碼。調節特定亞型生長抑制素受體或其組合對於治療將受益於調節生長抑制素活性之病狀、疾病或病症而言具有吸引力。

### 【發明內容】

【0003】 本文所闡述之化合物係生長抑制素調節劑化合物。在一些實施例中，本文所闡述之化合物調節一或多種亞型生長抑制素受體蛋白。在一些實施例中，本文所闡述之化合物調節一種亞型生長抑制素受體。在一些實施例中，本文所闡述之化合物調節SSTR2生長抑制素受體。通常使用調配為積存注射物之生長抑制素肽類似物(例如奧曲肽(octreotide)及帕瑞肽(pasireotide))來使激素含量正常化以用於治療生長激素(GH)分泌腺

瘤、胰臟神經內分泌腫瘤及類癌腫瘤。不幸的是，該等類似物僅在約一半之患有GH腺瘤之肢端肥大症患者中有效，且患有類癌腫瘤之患者通常因SST2a受體之內化及去敏化而變得對療法具有抗性。另外，該等肽藥物極其昂貴且需要頻繁到醫師辦公室就診以進行可引起注射部位反應之疼痛注射。本文所闡述之化合物係在結構上不同於肽類似物之分子。本文所闡述之化合物係作為激素分泌之強效抑制劑之生長抑制素調節劑。

【0004】 在一態樣中，本文闡述式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(I)

其中：

$R^2$  係氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

$R^3$  係氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之4員、經取代或未經取代之5員或經取代或未經取代之6員含N雜環；

$R^5$  係氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ -

C<sub>4</sub>氟烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基或經取代或未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

R<sup>6</sup>係經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、-CN、-OR<sup>15</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(R<sup>15</sup>)OR<sup>15</sup>、-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>15</sup>C(=O)R<sup>15</sup>或-C(R<sup>15</sup>)=N-OR<sup>15</sup>；

R<sup>7</sup>係-CN；

每一R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、-CN、-OH或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；

X<sup>1</sup>係N或C-R<sup>10</sup>；

R<sup>10</sup>係氫、F、Cl、Br、-CN、-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷氧基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>雜烷基或經取代或未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

R<sup>12</sup>係氫或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sup>13</sup>係氫、-N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-C(=O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>16</sup>、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

或R<sup>12</sup>及R<sup>16</sup>與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含

N雜環；

每一 $R^{14}$ 獨立地選自經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3-C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2-C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

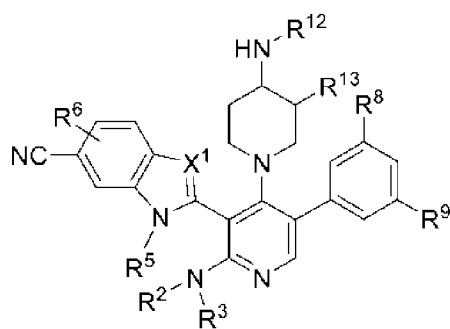
每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3-C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2-C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一N原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

每一 $R^{16}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3-C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2-C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

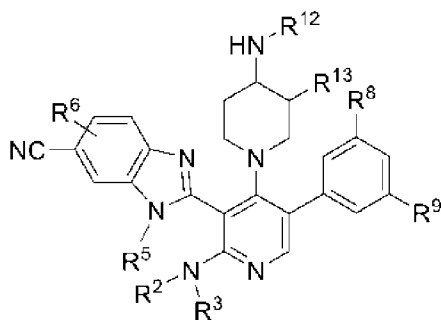
或同一N原子上之兩個 $R^{16}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

**【0005】** 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ia)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



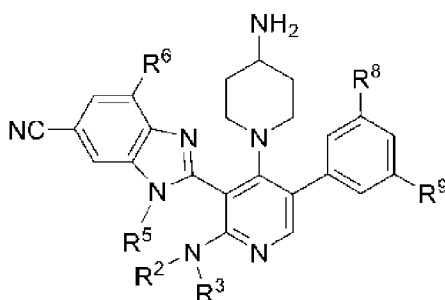
式(Ia)。

【0006】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ib)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(Ib)。

【0007】 在一些實施例中，式(I)化合物具有以下式(Ic)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(Ic)

其中：

$R^2$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基；

$R^3$  係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之5員或經取代或未經取代之6員含N雜環；

$R^5$  係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

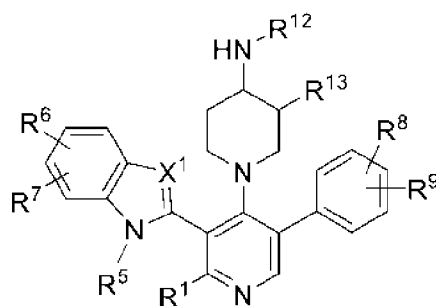
$R^6$  係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$ 或 $-C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基；

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一N原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

**【0008】** 在一態樣中，本文闡述式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物；



式(II)

其中：

$R^1$  係  $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2R^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{15})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2R^{15}$  或  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R^{15})_2$ ；

$R^5$  係氫、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 環烷基；

每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係鹵素、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{CO}_2R^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{15})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{15})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(R^{15})_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})R^{15}$  或  $-\text{C}(R^{15})=\text{N}-\text{OR}^{15}$ ；

每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基；

$X^1$  係 $\text{N}$ 或 $\text{C}-R^{10}$ ；

$R^{10}$  係氫、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(R^{15})_2$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷

基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

$R^{12}$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R^{13}$ 係氫、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-OR^{16}$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基；

或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

或 $R^{12}$ 及 $R^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

每一 $R^{14}$ 獨立地選自經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

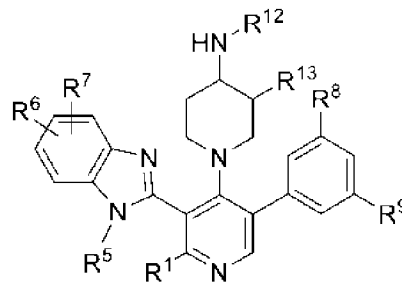
或同一N原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

每一 $R^{16}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經

取代之單環雜芳基；

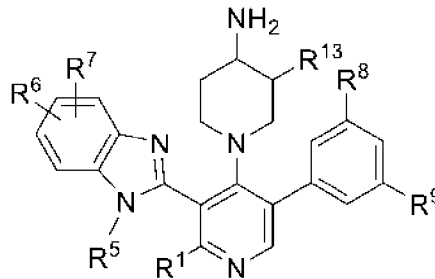
或同一N原子上之兩個R<sup>16</sup>與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

【0009】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIa)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



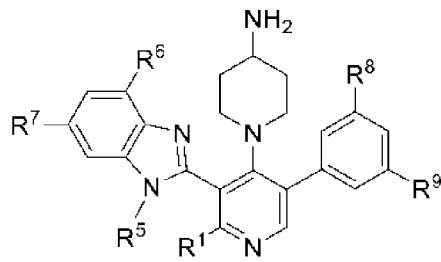
式(IIa)。

【0010】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIb)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(IIb)。

【0011】 在一些實施例中，式(II)化合物具有以下式(IIc)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(IIc)

其中：

$R^1$  係  $-CN$ 、 $-CO_2R^{15}$  或  $-C(=O)N(R^{15})_2$ ；

$R^5$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基；

每一  $R^6$  及  $R^7$  獨立地係鹵素、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  烯基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  炔基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$  或  $-C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

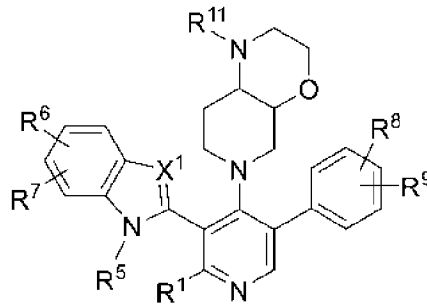
每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、 $-CN$ 、 $-OH$  或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；

每一  $R^{15}$  獨立地選自氫、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_7$  環烷基、經取代或未經取代之單環  $C_2$ - $C_6$  雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一  $N$  原子上之兩個  $R^{15}$  與其等所連接之  $N$  原子一起形成經取代或未經取代之含  $N$  雜環。

**【0012】** 在另一態樣中，本文闡述式(III)化合物或其醫藥上可接受

之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(III)

其中：

$R^1$  係  $-NR^2R^3$ 、 $-OR^2$  或  $R^4$ ；

$R^2$  係氫、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  雜烷基或經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_6$  環烷基；

$R^3$  係氫、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  雜烷基或經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_6$  環烷基；

或  $R^2$  及  $R^3$  與其等所連接之 N 原子一起形成經取代或未經取代之 4 員、經取代或未經取代之 5 員或經取代或未經取代之 6 員含 N 雜環；

$R^4$  係 F、Cl、Br、 $-CN$ 、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $-SC_1$ - $C_4$  烷基、 $-S(=O)C_1$ - $C_4$  烷基、 $-S(=O)_2$ - $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  雜烷基、經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_6$  環烷基、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ ；

$R^5$  係氫、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  烯基或經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_6$  環烷基；

每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$  或  $-C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基；

$X^1$ 係 $N$ 或 $C-R^{10}$ ；

$R^{10}$ 係氫、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷氧基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

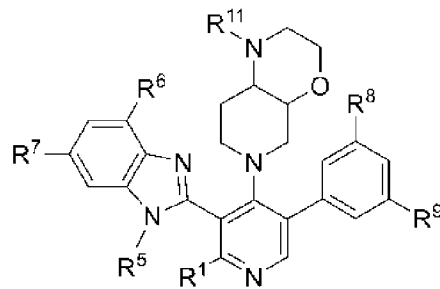
$R^{11}$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一 $N$ 原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之 $N$ 原子一起形成經取代或未經取代之含 $N$ 雜環。

**【0013】** 在一些實施例中，式(III)化合物具有以下式(IIIa)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個

別鏡像異構物：



式(IIIa)

其中：

$R^1$  係  $-NR^2R^3$ 、 $-OR^2$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_1$ - $C_4$  氟烷基；

$R^2$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基；

$R^3$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基；

或  $R^2$  及  $R^3$  與其等所連接之 N 原子一起形成經取代或未經取代之 5 員或經取代或未經取代之 6 員含 N 雜環；

$R^5$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基；

每一  $R^6$  及  $R^7$  獨立地係鹵素、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  烯基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  炔基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$  或  $-C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、 $-CN$ 、 $-OH$  或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；

$R^{11}$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基；

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3-C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2-C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一N原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

**【0014】** 本文涵蓋上文對於各個變量所闡述基團之任一組合。在整個本說明書中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

**【0015】** 本文亦闡述醫藥組合物，其包含本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以用於藉由靜脈內投與、皮下投與、經口投與、吸入、經鼻投與、經皮投與或經眼投與來投與給哺乳動物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以用於藉由經口投與來投與給哺乳動物。在一些實施例中，醫藥組合物係呈錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、凝膠、分散液、溶液、乳液、軟膏劑或洗劑之形式。在一些實施例中，醫藥組合物係呈錠劑、丸劑或膠囊之形式。

**【0016】** 本文亦闡述治療將受益於生長抑制素受體活性之調節之哺乳動物疾病或病狀之方法，其包含向該有需要之哺乳動物投與小分子非肽基化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，經口投與該小分子非肽基化合物。在一些實施例中，該小分子非肽基化合物係如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該小分子非肽基化合物係如本文所闡述之SSTR2調節劑或其醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，疾病或病狀係肢端肥大症、神經內分泌腫瘤、眼部疾病或病狀、神經病變、腎病變、呼吸疾病或病狀、癌症、疼痛、神經退化性疾病或病狀、發炎性疾病或病狀、精神性疾病或病狀或其組合。

**【0017】** 在任一上文所提及之態樣中係其他實施例，其中將有效量之式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽：(a) 全身性投與給哺乳動物；及/或(b) 經口投與給哺乳動物；及/或(c) 經靜脈內投與給哺乳動物；及/或(d) 藉由吸入投與；及/或(e) 藉由經鼻投與來投與；或及/或(f) 藉由注射投與給哺乳動物；及/或(g) 局部投與給哺乳動物；及/或(h) 藉由經眼投與來投與；及/或(i) 經直腸投與給哺乳動物；及/或(j) 非全身性或局部投與給哺乳動物。

**【0018】** 在任一上文所提及之態樣中係包含有效量之化合物之單一投與之其他實施例，包括其中每天一次向哺乳動物投與化合物或在一天跨度內多次向哺乳動物投與化合物之其他實施例。在一些實施例中，化合物係以連續投藥時間表來投與。在一些實施例中，化合物係以連續每日投藥時間表來投與。

**【0019】** 在本文所揭示之任一實施例中，哺乳動物係人類。

**【0020】** 在一些實施例中，本文所提供之化合物係以經口方式投與給人類。

**【0021】** 提供製品，其包括包裝材料；在該包裝材料內之式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽；及標籤，該標籤指示化合物或組合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構物、醫藥上可接受之N-氧化物、醫藥活性代謝物、醫藥上可接受之前藥或醫藥上可接受之溶劑合物係

用於調節一或多種亞型生長抑制素受體蛋白或用於治療、預防或改善將受益於調節一或多種亞型生長抑制素受體蛋白之疾病或病狀之一或多種症狀。

【0022】自以下詳細說明將明瞭本文所闡述之化合物、方法及組合物之其他目標、特徵及優點。然而，應理解，儘管詳細說明及具體實例指示具體實施例，但其僅以說明之方式給出，此乃因熟習此項技術者自此詳細說明將明瞭在本揭示內容之精神及範圍內之各種改變及修改。

### 【實施方式】

#### 相關申請案

【0023】本申請案主張於2018年9月18日提出申請之美國臨時專利申請案第62/732,735號之權益，該臨時專利申請案係以全文引用的方式併入本文中。

#### 關於聯邦政府贊助研究之聲明

【0024】本發明部分地係由國立衛生研究院(National Institutes of Health)在美國政府支持下根據SBIR 1R44NS092231-01來進行。

【0025】生長抑制素(SST)亦稱為生長激素釋放抑制因子(SRIF)，其最初係作為14-胺基酸肽自羊下丘腦分離(Brazeau等人，*Science* 179, 77-79, 1973)。隨後分離出與14-胺基酸生長抑制素具有類似生物活性之N末端延伸之28-胺基酸肽(Pradayrol等人，*FEBS Letters*, 109, 55-58, 1980；Esch等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 77, 6827-6831, 1980)。SST係由若干細胞類型因應於其他神經肽、神經傳遞質、激素、細胞介素及生長因子而產生之調控性肽。SST經由內分泌及旁分泌路徑二者起作用以影響其靶細胞。許多該等效應與其他激素(最尤其生長激素(GH))之分泌

之抑制相關。其係由中樞神經系統(CNS)及腸中之眾多種細胞類型而產生且具有多種功能，包括調節生長激素(GH)、胰島素、升糖素以及許多其他抗增殖性激素之分泌。

**【0026】** 生長抑制素之該等多效性作用係由六種生長抑制素受體蛋白(SSTR1、SSTR2a、SSTR2b、SSTR3、SSTR4、SSTR5)來調介。該六種生長抑制素受體蛋白係由五種不同的生長抑制素受體基因編碼(Reisine 及 Bell, *Endocr Rev.* 16, 427-442, 1995; Patel 及 Srikant, *Trends Endocrinol Metab* 8, 398-405, 1997)。所有該等受體均係GPCR超家族之A類亞群之成員。SSTR2a受體係在人類腫瘤中表現最廣泛之亞型且係阻抑GH分泌之顯性受體。除非另外陳述，否則術語SSTR2意指SSTR2a。

**【0027】** 可選擇性地調節該等生長抑制素受體亞型中之任一者或其組合。在一些實施例中，相對於其他生長抑制素受體亞型，選擇性地調節該等生長抑制素受體亞型中之任一者降低多種臨床應用中之不期望副作用。

**【0028】** 舉例而言，選擇性調節SSTR2活性可調介對來自垂體前葉之生長激素(GH)釋放及來自胰臟之升糖素釋放之抑制。SSTR2亦參與許多其他生物功能，例如(但不限於)細胞增殖、傷害感受、發炎及血管生成。在一些實施例中，選擇性SSTR2調節劑用於治療肢端肥大症、神經內分泌腫瘤、疼痛、神經病變、腎病變及發炎以及源自異常血管生長之視網膜病變。在一些其他實施例中，選擇性SSTR2調節劑用於治療關節炎、疼痛、癌症、發炎性腸病、腸躁症候群、克隆氏病(Crohn's disease)、庫興氏病(Cushing's disease)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群及眼部病症(例如年齡相關性黃斑退化(AMD)、糖尿病視網膜病變、糖尿病黃斑水腫

及格雷夫斯眼病(Graves ophthalmology))等。

**【0029】** 在一態樣中，本文所闡述之化合物係SSTR2之調節劑。在一些實施例中，本文所闡述之化合物相對於其他生長抑制素受體選擇性地調節SSTR2之活性。

**【0030】** 在一些實施例中，本文所闡述之化合物適於經口投與需要利用生長抑制素調節劑進行治療之哺乳動物。

**【0031】** 在一些實施例中，本文所闡述之生長抑制素受體調節劑可用於大範圍之治療性應用中。在一些實施例中，本文所闡述之生長抑制素受體調節劑用於治療多種疾病或病狀，例如(但不限於)肢端肥大症、神經內分泌腫瘤、視網膜病變及其他眼部病症、神經病變、腎病變、呼吸疾病、癌症、疼痛、神經退化性疾病、發炎性疾病以及精神性及神經退化性病變。在一些實施例中，本文所闡述之生長抑制素受體調節劑用於治療哺乳動物之肢端肥大症。

**【0032】** 在一些實施例中，本文所闡述之生長抑制素受體調節劑抑制哺乳動物中各種激素及營養因子之分泌。在一些實施例中，該等化合物用於阻抑某些內分泌物，例如(但不限於) GH、胰島素、升糖素及泌乳素。阻抑某些內分泌物可用於治療諸如以下等病症：肢端肥大症；內分泌腫瘤，例如類癌、血管活性腸肽瘤(VIPoma)、胰島素瘤及升糖素瘤；或糖尿病及糖尿病相關病變，包括視網膜病變、神經病變及腎病變。在一些實施例中，本文所闡述之生長抑制素受體調節劑用於阻抑胰臟、胃及腸中之外分泌物，以供治療諸如以下等病症：胰臟炎、癩管、出血性潰瘍及與諸如AIDS或霍亂等疾病相關之腹瀉。可藉由投與本文所闡述之化合物來治療的涉及諸如IGF-1等營養因子(以及一些內分泌因子)之自分泌或旁分

泌物之病症包括乳癌、前列腺癌及肺癌(小細胞及非小細胞表皮樣癌二者)以及肝細胞瘤、神經胚細胞瘤、結腸及胰臟腺癌(導管型)、軟骨肉瘤及黑色素瘤、糖尿病性視網膜病變及與血管移植物及血管成形術後再狹窄相關之動脈粥樣硬化。

【0033】 在一些實施例中，本文所闡述之生長抑制素受體調節劑用於阻抑神經性發炎之媒介物(例如物質P或速激肽)，且可用於治療類風濕性關節炎；牛皮癬；局部發炎，例如與曬傷、濕疹或其他搔癢源相關之發炎；發炎性腸病；腸躁症候群；過敏，包括氣喘及其他呼吸疾病。在一些其他實施例中，本文所闡述之生長抑制素受體調節劑用作中樞神經系統中之神經調節劑且可用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及其他形式之失智症、疼痛及頭痛。在一些實施例中，本文所闡述之生長抑制素受體調節劑在涉及內臟血流之病症(包括硬化及食管靜脈曲張)中提供細胞保護。

## 化合物

【0034】 式(I)、式(II)或式(III)之化合物、包括其醫藥上可接受之鹽、前藥、活性代謝物及醫藥上可接受之溶劑合物係生長抑制素受體調節劑。在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)之化合物、包括其醫藥上可接受之鹽、前藥、活性代謝物及醫藥上可接受之溶劑合物係SSTR2調節劑。在一些實施例中，生長抑制素受體調節劑係生長抑制素受體激動劑。

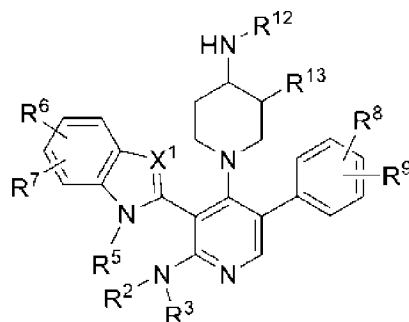
【0035】 在一些實施例中，本文所闡述之化合物對於調節SSTR2活性之選擇性較對於SSTR4受體活性大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少15倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍。在

一些實施例中，本文所闡述化合物之 $R^1$ 基團賦予調節SSTR2活性之選擇性。

【0036】 在一些實施例中，藉由增加氫鍵供體，期望SSTR2調節劑具有增加之水溶性及降低之可滲透BBB之可能性。在一些實施例中，本文所闡述化合物之 $R^1$ 基團減少與BBB滲透相關之不利因素。在一些實施例中，本文所闡述化合物之 $R^1$ 基團增加水溶性。

【0037】 在一些實施例中，期望SSTR2調節劑具有降低之代謝不穩定性。在一些實施例中，本文所闡述化合物之 $R^1$ 基團降低人類肝微粒體中之代謝不穩定性。在一些實施例中， $R^1$ 對應於式(I)之 $-NR^2R^3$ 。

【0038】 在一態樣中，本文提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物、個別鏡像異構物：



式(I)

其中：

$R^2$ 係氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

$R^3$ 係氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之4員、經取代或未經取代之5員或經取代或未經取代之6員含N雜環；

$R^5$ 係氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

$R^6$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$ 或 $-C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

$R^7$ 係 $-CN$ ；

每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基；

$X^1$ 係N或 $C-R^{10}$ ；

$R^{10}$ 係氫、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷氧基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

$R^{12}$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R^{13}$ 係氫、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-OR^{16}$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基；

或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

或 $R^{12}$ 及 $R^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

每一 $R^{14}$ 獨立地選自經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一N原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；且

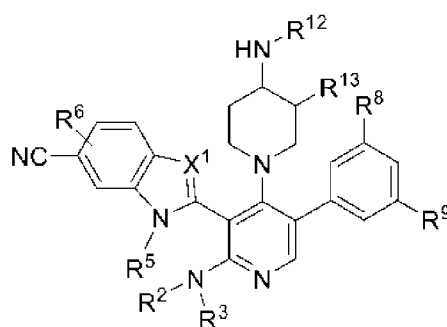
$R^{16}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一N原子上之兩個 $R^{16}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

**【0039】** 對於任一及所有實施例，取代基係選自所列示替代選擇之子集。舉例而言，在一些實施例中，X係 $C-R^1$ 或N。在其他實施例中，X係 $C-R^1$ 。在一些實施例中，X係N。

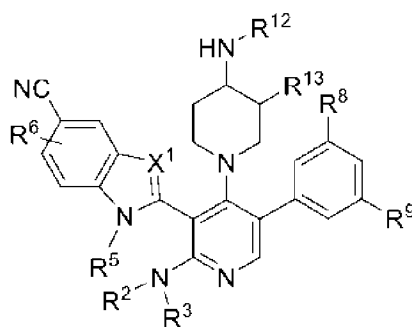
【0040】 在一些實施例中， $R^{12}$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^{12}$ 係氫。在一些實施例中， $R^{12}$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

【0041】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ia)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



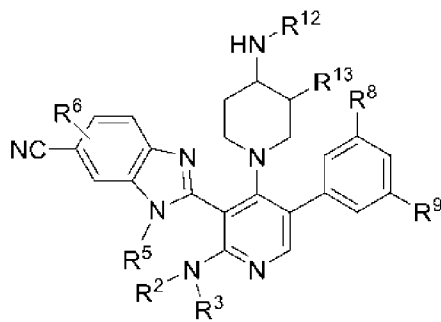
式(Ia)。

【0042】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ia-1)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



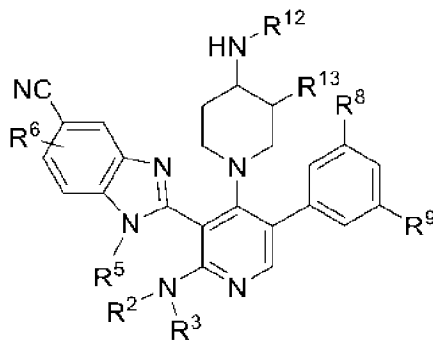
式(Ia-1)。

【0043】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ib)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(Ib)。

【0044】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ib-1)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(Ib-1)。

【0045】 在一些實施例中， $R^2$  係氫、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  氟烷基或  $C_3$ - $C_6$  環烷基； $R^3$  係氫、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  氟烷基或  $C_3$ - $C_6$  環烷基；或  $R^2$  及  $R^3$  與其等所連接之 N 原子一起形成經取代或未經取代之 5 員或經取代或未經取代之 6 員含 N 雜環。在一些實施例中， $R^2$  係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$  或  $-CH_2CH_2OCH_3$ ； $R^3$  係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$  或  $-CH_2CF_3$ ；或  $R^2$  及  $R^3$  與其等所連接之 N 原子一起形成經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之吡咯啉基、經取代或未

經取代之六氫吡啶基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之硫嗎啉基或經取代或未經取代之六氫吡嗪基。在一些實施例中， $R^2$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCF_3$ ； $R^3$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCF_3$ ；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之吡咯啶基、經取代或未經取代之六氫吡啶基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之硫嗎啉基或經取代或未經取代之六氫吡嗪基。在一些實施例中， $R^2$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCF_3$ ； $R^3$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCF_3$ ；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之吡咯啶基、經取代或未經取代之六氫吡啶基、經取代或未經取代之嗎啉基或經取代或未經取代之六氫吡嗪基。在一些實施例中， $R^2$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCF_3$ ； $R^3$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCF_3$ ；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之吡咯啶基、經取代或未經取代之六氫吡啶基或經取代或未經取代之嗎啉基。在一些實施例中， $R^2$ 係氫或 $-CH_3$ ；且 $R^3$ 係氫或 $-CH_3$ 。

【0046】 在一些實施例中， $R^5$ 係氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。在一些實施例中， $R^5$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些實施例中， $R^5$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，

$R^5$  係氫。

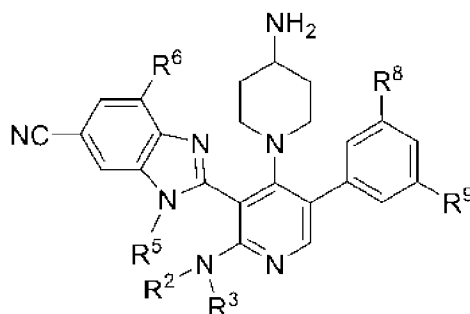
【0047】 在一些實施例中， $R^6$  係經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  烯基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  炔基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$  或  $-NR^{15}C(=O)R^{15}$ 。在一些實施例中， $R^6$  係經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  烯基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  炔基、 $-CN$  或  $-OR^{15}$ 。在一些實施例中， $R^6$  係  $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$  或  $-OCF_3$ 。在一些實施例中， $R^6$  係  $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$  或  $-OCF_3$ 。在一些實施例中， $R^6$  係  $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$  或  $-OCF_3$ 。在一些實施例中， $R^6$  係  $-OCH_3$ 。

【0048】 在一些實施例中，每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  氟烷基或  $C_1$ - $C_4$  烷氧基。在一些實施例中，每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係氫、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$  或  $-OCH_2CH_3$ 。在一些實施例中，每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係氫、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$  或  $-OCH_3$ 。在一些實施例中，每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$  或  $-OCH_3$ 。在一些實施例中，每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係  $F$ 、 $Cl$ 、 $-CH_3$  或  $-OCH_3$ 。

【0049】 在一些實施例中， $R^{12}$  係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$  或  $-CH(CH_3)_2$ ； $R^{13}$  係氫、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、

$C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-OR^{16}$ 或經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 雜烷基；或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；或 $R^{12}$ 及 $R^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；且每一 $R^{16}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^{12}$ 係氫、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ； $R^{13}$ 係氫、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-OR^{16}$ 或經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 雜烷基；或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N 6員雜環；或 $R^{12}$ 及 $R^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之嗎啉基；且每一 $R^{16}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^{12}$ 係氫、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ； $R^{13}$ 係氫、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCF_3$ ；或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N 6員雜環；或 $R^{12}$ 及 $R^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之嗎啉基。在一些實施例中， $R^{12}$ 係氫；且 $R^{13}$ 係氫。

【0050】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ic)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(Ic)

其中：

$R^2$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1-C_4$ 烷基；

$R^3$  係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之5員或經取代或未經取代之6員含N雜環；

$R^5$  係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^6$  係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$ 或 $-C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基；

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

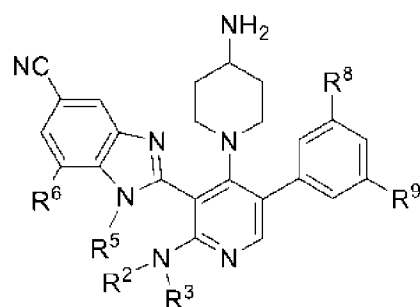
或同一N原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

**【0051】** 在一些實施例中， $R^2$  係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$  或  $-CH_2CH_2OCF_3$ ； $R^3$  係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCF_3$ ；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之

N原子一起形成經取代或未經取代之吡咯啉基、經取代或未經取代之六氫吡啉基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之硫嗎啉基或經取代或未經取代之六氫吡嗪基；且 $R^5$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^2$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ； $R^3$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之吡咯啉基、經取代或未經取代之六氫吡啉基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之硫嗎啉基或經取代或未經取代之六氫吡嗪基；且 $R^5$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^2$ 係氫或 $-CH_3$ ； $R^3$ 係氫或 $-CH_3$ ；且 $R^5$ 係氫。

**【0052】** 在一些實施例中， $R^6$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $-CN$ 或 $-OR^{15}$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基或 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基。在一些實施例中， $R^6$ 係 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $OCH_3$ 。在一些實施例中， $R^6$ 係 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， $R^6$ 係 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。

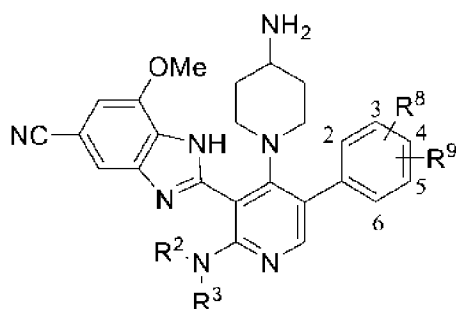
**【0053】** 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(Ic-1)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(Ic-1)

其中變量係如針對式(Ic)所定義。

【0054】 在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



【0055】 在一些實施例中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 及 $R^9$ 係如表1中所闡述。

【0056】 本文涵蓋上文對於各個變量所闡述基團之任一組合。在整個本說明書中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

【0057】 在一些實施例中，式(I)化合物可具有式(Id)或(Ie)之結構。式(Id)與式(Ie)係互變異構物。式(Id)與式(Ie)應視為相同結構，即使其名稱可能不同：

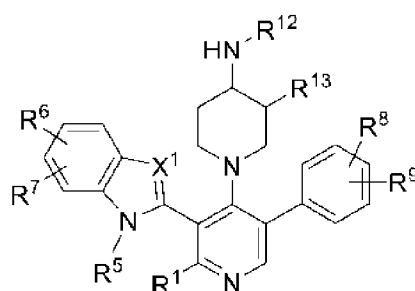


基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈；及

**1-3**：2-[4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-2-(二甲基胺基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈。

**【0061】** 在一些實施例中，本文提供表1中所闡述化合物之醫藥上可接受之鹽。

**【0062】** 在另一態樣中，本文提供式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(II)

其中：

$R^1$  係  $-CN$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{15}$  或  $-S(=O)_2N(R^{15})_2$ ；

$R^5$  係氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$  或  $-C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、-CN、-OH或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基；

$X^1$ 係N或 $C-R^{10}$ ；

$R^{10}$ 係氫、F、Cl、Br、-CN、- $N(R^{15})_2$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷氧基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

$R^{12}$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R^{13}$ 係氫、- $N(R^{16})_2$ 、-CN、- $CO_2R^{14}$ 、- $C(=O)N(R^{15})_2$ 、- $OR^{16}$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基；

或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

或 $R^{12}$ 及 $R^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

每一 $R^{14}$ 獨立地選自經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經

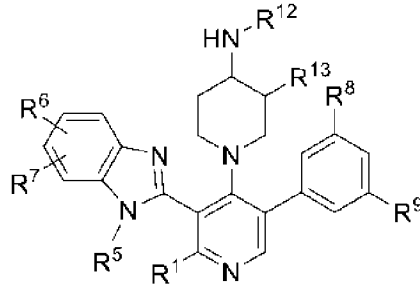
取代之單環雜芳基；

或同一N原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；

每一 $R^{16}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、經取代或未經取代之單環 $C_2$ - $C_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

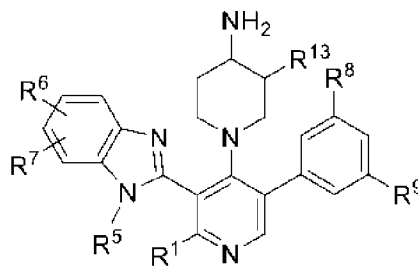
或同一N原子上之兩個 $R^{16}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

**【0063】** 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIa)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(IIa)。

**【0064】** 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIb)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(IIb)。

【0065】 在一些實施例中， $R^1$ 係-CN、 $-\text{CO}_2R^{15}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{15})_2$ 。在一些實施例中，每一 $R^{15}$ 獨立地係氫或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。

【0066】 在一些實施例中， $R^5$ 係氫、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 環烷基。在一些實施例中， $R^5$ 係氫或經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。在一些實施例中， $R^5$ 係氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， $R^5$ 係氫。

【0067】 在一些實施例中， $R^6$ 係鹵素、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之單環 $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 雜芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{CO}_2R^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{15})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{15})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(R^{15})_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})R^{15}$ 或 $-\text{C}(R^{15})=\text{N}-\text{OR}^{15}$ ；且 $R^7$ 係鹵素、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}$ -(經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)。在一些實施例中， $R^6$ 係F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、氧雜環丁基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四唑基、 $-\text{CN}$ 、-

OH、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NCH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NCH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ；且 $\text{R}^7$ 係F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^6$ 及 $\text{R}^7$ 獨立地係經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 或 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^6$ 及 $\text{R}^7$ 獨立地係經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OR}^{15}$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^6$ 及 $\text{R}^7$ 獨立地係F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^6$ 及 $\text{R}^7$ 獨立地係F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^6$ 及 $\text{R}^7$ 獨立地係F、Cl、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^6$ 及 $\text{R}^7$ 獨立地係F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^6$ 及 $\text{R}^7$ 獨立地係F、Cl、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。

【0068】 在一些實施例中，每一 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 獨立地係鹵素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 獨立地係

F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 獨立地係氫、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 獨立地係F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 獨立地係F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。

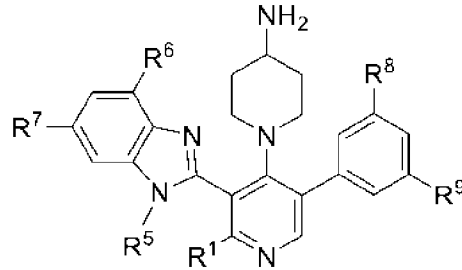
**【0069】** 在一些實施例中， $\text{R}^{12}$ 係氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ； $\text{R}^{13}$ 係氫、 $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 或經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基；或 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；或 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環；每一 $\text{R}^{16}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基。

**【0070】** 在一些實施例中， $\text{R}^{12}$ 係氫、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $\text{R}^{13}$ 係氫、 $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 或經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基；或 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N 6員雜環；或 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之嗎啉基；且每一 $\text{R}^{16}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基。

**【0071】** 在一些實施例中， $\text{R}^{12}$ 係氫、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $\text{R}^{13}$ 係氫、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；或 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{13}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之含N 6員雜環；或 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{16}$ 與其等所連接之中間原子一起形成經取代或未經取代之嗎啉基。

**【0072】** 在一些實施例中， $\text{R}^{12}$ 係氫；且 $\text{R}^{13}$ 係氫。

【0073】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIc)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(IIc)

其中：

$R^1$  係 -CN、 $-CO_2R^{15}$  或  $-C(=O)N(R^{15})_2$ ；

$R^5$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基；

每一  $R^6$  及  $R^7$  獨立地係鹵素、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  烯基、經取代或未經取代之  $C_2$ - $C_4$  炔基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、-CN、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$  或  $-C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、-CN、-OH 或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；

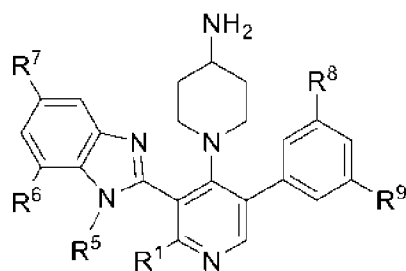
每一  $R^{15}$  獨立地選自氫、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  雜烷基、經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_7$  環烷基、經取代或未經取代之單環  $C_2$ - $C_6$  雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一N原子上之兩個 $R^{15}$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

【0074】 在一些實施例中， $R^1$ 係-CN、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$ 係 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$ 係 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， $R^1$ 係 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

【0075】 在一些實施例中，每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係鹵素、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、-CN或 $-\text{OR}^{15}$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基。在一些實施例中，每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、-CN、-OH、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係F、Cl、-CN或 $-\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基。在一些實施例中，每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。

【0076】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIc-1)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(IIc-1)

其中變量係如針對式(IIc)所定義。

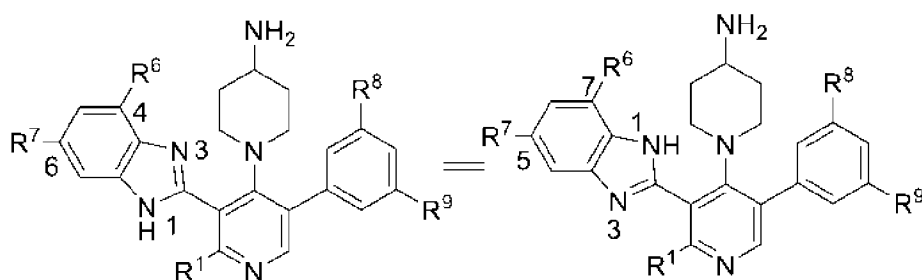
【0077】 在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



【0078】 在一些實施例中， $R^1$ 係如表2中所闡述。

【0079】 本文涵蓋上文對於各個變量所闡述基團之任一組合。在整個本說明書中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

【0080】 在一些實施例中，式(II)化合物可具有式(IIId)或(IIe)之結構。式(IIId)與式(IIe)係互變異構物。式(IIId)與式(IIe)應視為相同結構，即使其名稱可能不同：



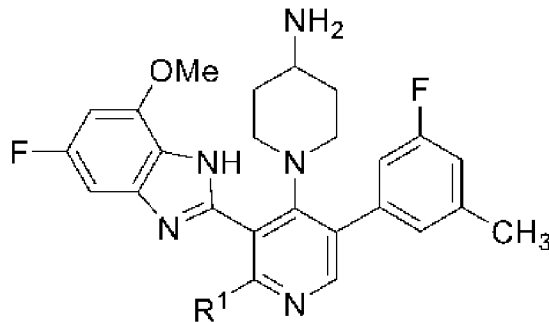
式(IIId)

式(IIe)。

【0081】 同樣，式(IIc)與式(IIc-1)係互變異構物。

【0082】 本文所闡述之例示性化合物包括下表2中所闡述之化合物。

表2：



化合物編號	R <sup>1</sup>
2-1	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2-2	-CN
2-3	-CONH <sub>2</sub>
2-4	-CONHCH <sub>3</sub>

【0083】 表2中化合物之名稱為：

**2-1**：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲酸甲基酯；

**2-2**：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲腈；

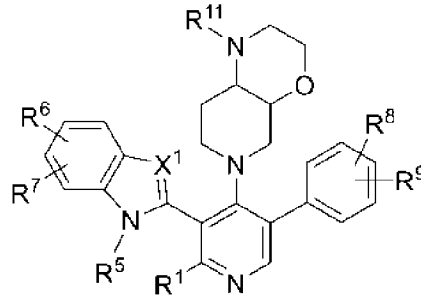
**2-3**：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲醯胺；

**2-4**：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺。

【0084】 在一些實施例中，本文提供表2中所闡述化合物之醫藥上

可接受之鹽。

【0085】 在另一態樣中，本文闡述式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(III)

其中：

$R^1$  係  $-NR^2R^3$ 、 $-OR^2$  或  $R^4$ ；

$R^2$  係氫、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  雜烷基或經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_6$  環烷基；

$R^3$  係氫、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  雜烷基或經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_6$  環烷基；

或  $R^2$  及  $R^3$  與其等所連接之 N 原子一起形成經取代或未經取代之 4 員、經取代或未經取代之 5 員或經取代或未經取代之 6 員含 N 雜環；

$R^4$  係 F、Cl、Br、-CN、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $-SC_1$ - $C_4$  烷基、 $-S(=O)C_1$ - $C_4$  烷基、 $-S(=O)_2C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  雜烷基、經取代或未經取代之  $C_3$ - $C_6$  環烷基、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ ；

$R^5$  係氫、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1$ -

C<sub>4</sub>氟烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基或經取代或未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

每一R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>獨立地係鹵素、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、-CN、-OR<sup>15</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(R<sup>15</sup>)OR<sup>15</sup>、-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>15</sup>C(=O)R<sup>15</sup>或-C(R<sup>15</sup>)=N-OR<sup>15</sup>；

每一R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、-CN、-OH或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；

X<sup>1</sup>係N或C-R<sup>10</sup>；

R<sup>10</sup>係氫、F、Cl、Br、-CN、-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷氧基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>雜烷基或經取代或未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

R<sup>11</sup>係氫或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

每一R<sup>15</sup>獨立地選自氫、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、經取代或未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、經取代或未經取代之單環C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一N原子上之兩個R<sup>15</sup>與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之含N雜環。

【0086】 在一些實施例中， $R^1$ 係 $-NR^2R^3$ 。在一些實施例中， $R^2$ 係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基； $R^3$ 係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 雜烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之4員、經取代或未經取代之5員或經取代或未經取代之6員含N雜環。在一些實施例中， $R^2$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CN$ ； $R^3$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2CF_3$ ；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之吡咯啉基、經取代或未經取代之六氫吡啶基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之硫嗎啉基或經取代或未經取代之六氫吡嗪基。

【0087】 在一些實施例中， $R^3$ 係氫。在一些實施例中， $R^2$ 係 $-CH_3$ 。

【0088】 在一些實施例中， $R^1$ 係 $-OR^2$ 。在一些實施例中， $R^2$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

【0089】 在一些實施例中， $R^1$ 係 $R^4$ ；且 $R^4$ 係F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-SC_1$ - $C_4$ 烷基、 $-S(=O)C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-S(=O)_2C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $-CO_2C_1$ - $C_4$ 烷基或 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 。在一些實施例中， $R^4$ 係F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；

【0090】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基。

【0091】 在一些實施例中， $\text{R}^5$ 係氫或經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。在一些實施例中， $\text{R}^5$ 係氫。

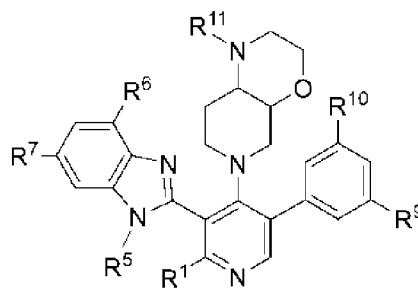
【0092】 在一些實施例中， $\text{R}^6$ 係鹵素、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之單環 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 雜環烷基、經取代或未經取代之單環 $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 雜芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{15})=\text{N}-\text{OR}^{15}$ ；且 $\text{R}^7$ 係鹵素、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 雜烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}$ -(經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)。在一些實施例中， $\text{R}^6$ 係 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、氧雜環丁基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、

$C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHOCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NCH_3C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NCH_3C(=O)OCH_3$ 、 $-CH=N-OH$ 或 $-CH=N-OCH_3$ ；且 $R^7$ 係F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCF_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係F、Cl、 $-CN$ 或 $-OCH_3$ 。

【0093】 在一些實施例中，每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基或 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基。在一些實施例中，每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。

【0094】 在一些實施例中， $R^{11}$ 係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些實施例中， $R^{11}$ 係氫。

【0095】 在一些實施例中，式(III)化合物具有式(IIIa)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(IIIa)

其中：

$R^1$  係  $-NR^2R^3$ 、 $-OR^2$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CN$ 、 $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  氟烷基；

$R^2$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  烷基；

$R^3$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  烷基；

或  $R^2$  及  $R^3$  與其等所連接之  $N$  原子一起形成經取代或未經取代之 5 員或經取代或未經取代之 6 員含  $N$  雜環；

$R^5$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  烷基；

每一  $R^6$  及  $R^7$  獨立地係鹵素、經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_2-C_4$  烯基、經取代或未經取代之  $C_2-C_4$  炔基、經取代或未經取代之  $C_1-C_6$  雜烷基、經取代或未經取代之單環碳環、經取代或未經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(=O)R^{15}$  或  $C(R^{15})=N-OR^{15}$ ；

每一  $R^8$  及  $R^9$  獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  氟烷基、經取代或未經取代之  $C_1-C_6$  雜烷基、 $-CN$ 、 $-OH$  或經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  烷氧基；

$R^{11}$  係氫或經取代或未經取代之  $C_1-C_4$  烷基；

每一  $R^{15}$  獨立地選自氫、經取代或未經取代之  $C_1-C_6$  烷基、經取代或未經取代之  $C_1-C_6$  雜烷基、經取代或未經取代之  $C_3-C_7$  環烷基、經取代或未經取代之單環  $C_2-C_6$  雜環烷基、經取代或未經取代之苯基及經取代或未經取代之單環雜芳基；

或同一  $N$  原子上之兩個  $R^{15}$  與其等所連接之  $N$  原子一起形成經取代或

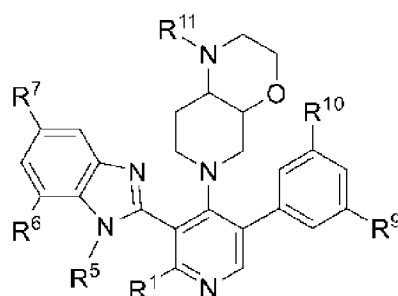
未經取代之含N雜環。

【0096】 在一些實施例中， $R^2$  係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$  或  $-CH_2CH_2OCF_3$ ； $R^3$  係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$  或  $-CH_2CH_2OCF_3$ ；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之吡咯啉基、經取代或未經取代之六氫吡啶基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之硫嗎啉基或經取代或未經取代之六氫吡嗪基；且 $R^5$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^2$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ； $R^3$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與其等所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之吡咯啉基、經取代或未經取代之六氫吡啶基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之硫嗎啉基或經取代或未經取代之六氫吡嗪基；且 $R^5$ 係氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^2$ 係氫或 $-CH_3$ ； $R^3$ 係氫；且 $R^5$ 係氫。

【0097】 在一些實施例中，每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $-CN$ 或 $-OR^{15}$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基或 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基。在一些實施例中，每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $-OCH_3$ 。在一些實施例中，

每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^6$ 及 $R^7$ 獨立地係F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ ；且每一 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地係氫、F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。

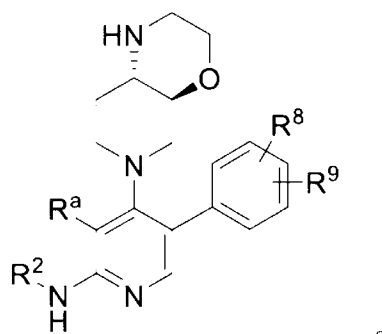
【0098】 在一些實施例中，式(III)化合物具有式(IIIa-1)結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：



式(IIIa-1)

其中變量係如針對式(IIIa)所定義。

【0099】 在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構，或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物：

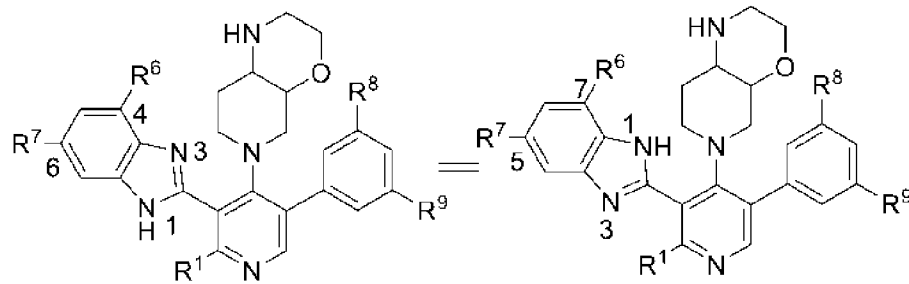


【0100】 在一些實施例中， $R^a$ 、 $R^1$ 、 $R^8$ 及 $R^9$ 係如表3中所闡述。

【0101】 本文涵蓋上文對於各個變量所闡述基團之任一組合。在整個本說明書中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化

合物。

【0102】 在一些實施例中，式(III)化合物可具有式(IIIb)或(IIIc)之結構。式(IIIb)與式(IIIc)係互變異構物。式(IIIb)與式(IIIc)應視為相同結構，即使其名稱可能不同：



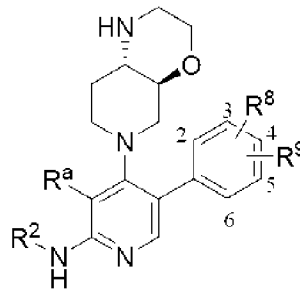
式(IIIId)

式(IIIe)。

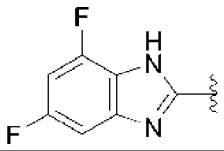
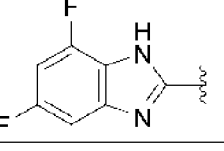
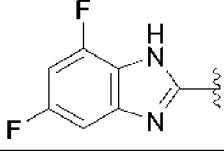
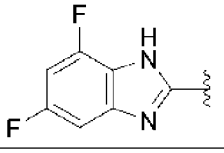
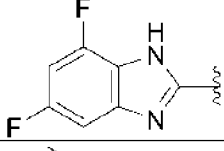
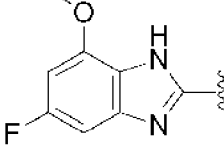
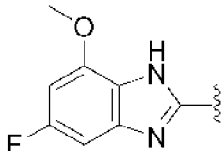
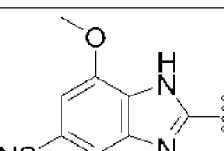
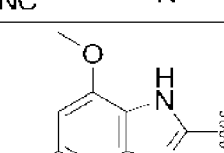
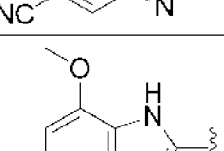
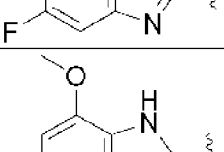
【0103】 同樣，式(IIIa)與式(IIIa-1)係互變異構物。

【0104】 本文所闡述之例示性化合物包括下表3中所闡述之化合物。

表3：



化合物編號	R <sup>a</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
3-1		-H	3-F	5-CH <sub>3</sub>
3-2		-H	3-F	5-F
3-3		-H	3-F	5-H

化合物編號	R <sup>a</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
3-4		-H	3-F	5-OMe
3-5		-C-H <sub>3</sub>	3-F	5-OMe
3-6		-C-H <sub>3</sub>	3-F	5-F
3-7		-H	3-Cl	5-F
3-8		-H	3-F	5-OC-H <sub>3</sub>
3-9		-H	3-F	5-H
3-10		-C-H <sub>3</sub>	3-F	5-H
3-11		-H	3-F	5-H
3-12		-C-H <sub>3</sub>	3-F	5-H
3-13		-C-H <sub>3</sub>	3-Cl	5-F
3-14		-H	3-F	5- C-H <sub>3</sub>

化合物編號	R <sup>a</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
3-15		-C-H <sub>3</sub>	3-F	5- C-H <sub>3</sub>
3-16		-H	3-F	5- C-H <sub>3</sub>
3-17		-H	3-Cl	5-F
3-18		-H	3-F	5-F
3-19		-H	3-F	5-F

【0105】 表3中化合物之名稱為：

**3-1**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-胺；

**3-2**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-胺；

**3-3**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟苯基)吡啶-2-胺；

**3-4**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-2-胺；

**3-5**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-N-甲基吡啶-2-胺；

**3-6** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3,5-二氟苯基)-N-甲基吡啶-2-胺 ;

**3-7** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)吡啶-2-胺 ;

**3-8** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-2-胺 ;

**3-9** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟苯基)吡啶-2-胺 ;

**3-10** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-N-甲基吡啶-2-胺 ;

**3-11** : 2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-胺基-5-(3-氟苯基)吡啶-3-基}-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈 ;

**3-12** : 2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(3-氟苯基)-2-(甲基胺基)吡啶-3-基}-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈 ;

**3-13** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-N-甲基吡啶-2-胺 ;

**3-14** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-胺 ;

**3-15** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-N-甲基吡啶-2-胺 ;

**3-16** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-胺 ;

**3-17** : 4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)吡啶-2-胺 ;

**3-18** : 2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-胺基-5-(3,5-二氟苯基)吡啶-3-基}-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲脞 ;

**3-19** : 2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-胺基-5-(3,5-二氟苯基)吡啶-3-基}-4-氟-1H-1,3-苯并二唑-6-甲脞 。

**【0106】** 在一些實施例中，本文提供表3中所闡述化合物之醫藥上可接受之鹽。

**【0107】** 在一態樣中，本文所闡述之化合物係呈醫藥上可接受之鹽之形式。具有相同類型活性之該等化合物之活性代謝物亦包括在本揭示內容之範圍內。另外，本文所闡述之化合物可以非溶劑化形式以及與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)的溶劑化形式存在。本文所呈現化合物之溶劑化形式亦視為本文所揭示之化合物。

**【0108】** 如本文所使用，「醫藥上可接受」係指材料(例如載劑或稀釋劑)不會消除化合物之生物活性或性質，且相對無毒，即將該材料投與個體而不會引起不期望之生物效應或以有害方式與組合物中所含之任一組分相互作用。

**【0109】** 術語「醫藥上可接受之鹽」係指由以下組成之治療活性劑形式：治療活性劑之陽離子形式與適宜陰離子之組合，或在替代實施例中治療活性劑之陰離子形式與適宜陽離子之組合。 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. 國際純化學及應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH 2002。S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci.

1977, 66, 1-19。P. H. Stahl 及 C. G. Wermuth 編輯，*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002。醫藥鹽通常較非離子物質更易溶且更快速溶於胃液及腸液中，且因此可用於固體劑型中。此外，由於其溶解性通常隨pH而變化，因此可選擇性溶解於消化道之一部分或另一部分中，且此能力可作為延遲及持續釋放行為之一個態樣來操縱。同樣，由於成鹽分子可與中性形式達成平衡，因此可調整穿過生物膜之通過性。

**【0110】** 在一些實施例中，藉由使式(I)、式(II)或式(III)之化合物與酸反應來獲得醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)之化合物(即游離鹼形式)係鹼性的且與有機酸或無機酸反應。無機酸包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及偏磷酸。有機酸包括(但不限於) 1-羥基-2-萘甲酸；2,2-二氯乙酸；2-羥基乙磺酸；2-側氧基戊二酸；4-乙醯胺基苯甲酸；4-胺基柳酸；乙酸；己二酸；抗壞血酸(L)；天冬胺酸(L)；苯磺酸；苯甲酸；樟腦酸(+); 樟腦-10-磺酸(+); 羊脂酸(癸酸)；羊油酸(己酸)；亞羊脂酸(辛酸)；碳酸；肉桂酸；檸檬酸；環拉酸；十二烷基硫酸；乙烷-1,2-二磺酸；乙磺酸；甲酸；富馬酸；半乳糖二酸；龍膽酸；葡萄糖庚酸(D)；葡萄糖酸(D)；葡萄糖醛酸(D)；麩胺酸；戊二酸；甘油磷酸；乙醇酸；馬尿酸；異丁酸；乳酸(DL)；乳糖酸；月桂酸；馬來酸；蘋果酸(-L)；丙二酸；苦杏仁酸(DL)；甲磺酸；萘-1,5-二磺酸；萘-2-磺酸；菸鹼酸；油酸；草酸；棕櫚酸；撲酸；磷酸；丙酸；焦麩胺酸(-L)；柳酸；癸二酸；硬脂酸；琥珀酸；硫酸；酒石酸(+L)；硫氰酸；(對)甲苯磺酸；及十一碳烯酸。

**【0111】** 在一些實施例中，將式(I)、式(II)或式(III)之化合物製備

為氯化物鹽、硫酸鹽、溴化物鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽。

**【0112】** 在一些實施例中，藉由使式(I)、式(II)或式(III)之化合物與鹼反應來獲得醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)之化合物係酸性的且與鹼反應。在此等情形中，式(I)、式(II)或式(III)之化合物之酸性質子由金屬離子(例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣或鋁離子)替代。在一些情形中，本文所闡述之化合物與有機鹼(例如(但不限於)乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、葡甲胺、N-甲基葡萄糖胺、二環己基胺、參(羥甲基)甲胺)進行配位。在其他情形中，本文所闡述之化合物與胺基酸(例如(但不限於)精胺酸、離胺酸及諸如此類)形成鹽。用於與化合物形成鹽之可接受之無機鹼包括酸性質子，包括(但不限於)氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰及諸如此類。在一些實施例中，將本文所提供之化合物製備為鈉鹽、鈣鹽、鉀鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽或銨鹽。

**【0113】** 應理解，對醫藥上可接受之鹽之提及包括溶劑加成形式。在一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且係在利用醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)進行結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。本文所闡述化合物之溶劑合物係在本文所闡述製程期間便捷地製備或形成。另外，本文所提供之化合物視情況以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在。

**【0114】** 本文所闡述之方法及調配物包括使用具有式(I)、式(II)或式(III)之結構的化合物之N-氧化物(若適當)或醫藥上可接受之鹽以及具有相同類型活性之該等化合物之活性代謝物。

【0115】 在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)之化合物之有機基團(例如烷基、芳香族環)上之位點易於發生各種代謝反應。在有機基團上納入適當取代基將減少、最小化或消除此代謝路徑。在具體實施例中，減小或消除芳香族環對代謝反應之易感性之適當取代基係(僅舉例而言)鹵素、氬、烷基、鹵代烷基或氬代烷基。

【0116】 在另一實施例中，本文所闡述之化合物係以同位素方式(例如利用放射性同位素)或藉由另一方式(包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記)來標記。

【0117】 本文所闡述之化合物包括經同位素標記之化合物，除一或多個原子由原子質量或質量數不同於在自然界中所通常發現之原子質量或質量數之原子替代以外，該等化合物與本文所呈現各個式及結構中所列舉之彼等化合物相同。可納入至本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟、氯、碘、磷之同位素，例如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 及 $^{33}\text{P}$ 。在一態樣中，經同位素標記之本文所闡述化合物(例如納入諸如 $^3\text{H}$ 及 $^{14}\text{C}$ 等放射性同位素之彼等)可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。在一態樣中，利用同位素(例如氬)進行取代由於更強之代謝穩定性而提供某些治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低。

【0118】 在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)之化合物具有一或多個立體中心且每一立體中心係以R或S構形獨立性地存在。在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)之化合物係以R構形存在。在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)之化合物係以S構形存在。本文所呈現之化合物包括所有非鏡像異構形式、個別鏡像異構物、阻轉異構物及差向異構形式

以及其適當混合物。本文所提供之化合物及方法包括所有順式、反式、順位、反位、異側(E)及同側(Z)異構物以及其適當混合物。

**【0119】** 必要時，則藉由諸如以下等方法來獲得個別立體異構物：立體選擇性合成及/或藉由手性層析管柱分離立體異構物或藉由非手性或手性層析管柱分離非鏡像異構物或在適當溶劑或溶劑混合物中進行結晶及重結晶。在某些實施例中，藉由以下方式將式(I)、式(II)或式(III)之化合物製備為其個別立體異構物：使化合物之外消旋混合物與光學活性拆分劑進行反應以形成一對非鏡像異構化合物/鹽，分離該等非鏡像異構物，且回收光學純之個別鏡像異構物。在一些實施例中，使用本文所闡述化合物之共價非鏡像異構衍生物實施對個別鏡像異構物進行拆分。在另一實施例中，基於溶解度差異藉由分離/拆分技術來分離非鏡像異構物。在其他實施例中，藉由層析或藉由形成非鏡像異構鹽且藉由重結晶或層析或其任一組合進行分離來實施立體異構物之分離。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons, Inc., 1981。在一些實施例中，藉由立體選擇性合成來獲得立體異構物。

**【0120】** 在一些實施例中，將本文所闡述之化合物製備成前藥。「前藥」係指可在活體內轉化成母體藥物之藥劑。通常可使用前藥，此乃因在一些情形中，其較母體藥物更易於投與。其可(例如)具有經口投與之生物利用度，而母體藥物則沒有。此外或替代地，相較於母體藥物，前藥在醫藥組合物中亦具有改良之溶解性。在一些實施例中，前藥之設計增加了有效水溶性。前藥之實例係(但不限於)以酯(「前藥」)形式投與，但隨後發生代謝水解以提供活性實體之本文所闡述化合物。前藥之另一實例係

與酸基團鍵結之短肽(聚胺基酸)，其中該肽經代謝以展現活性部分。在某些實施例中，當以活體內投與時，前藥係以化學方式轉化成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。在某些實施例中，前藥藉由一或多個步驟或過程以酶促方式代謝成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。

**【0121】** 本文所闡述化合物之前藥包括(但不限於)酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-醯基衍生物、N-醯氧基烷基衍生物、N-烷基氧基醯基衍生物、三級胺之四級銨化衍生物、N-曼尼希鹼(N-Mannich base)、席夫鹼(Schiff base)、胺基酸偶聯物、磷酸酯及磺酸酯。例如，參見Design of Prodrugs，Bundgaard, A 編輯，Elsevier, 1985 及 Method in Enzymology，Widder, K.等人編輯，Academic, 1985，第42卷，第309-396頁；Bundgaard, H. 「Design and Application of Prodrugs」，A Textbook of Drug Design and Development，Krosgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 編輯，1991，第5章，第113-191頁；及 Bundgaard, H.，Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38，其各自係以引用的方式併入本文中。在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物中之羥基來形成前藥，其中將羥基納入至醯氧基烷基酯、烷氧基羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚及諸如此類中。在一些實施例中，本文所揭示之化合物中之羥基係前藥，其中然後使羥基在活體內代謝以提供羧酸基團。在一些實施例中，使用羧基來提供酯或醯胺(即前藥)，然後使酯或醯胺在活體內代謝以提供羧酸基團。在一些實施例中，將本文所闡述之化合物製備為烷基酯前藥。

**【0122】** 本文所闡述化合物之前藥形式包括在申請專利範圍之範圍內，其中前藥在活體內代謝以產生如本文所陳述之式(I)、式(II)或式(III)

之化合物。在一些情形中，一些本文所闡述之化合物係另一衍生物或活性化合物之前藥。

**【0123】** 在一些實施例中，以適宜方式對羥基、胺基及/或羧酸基團中之任一者實施官能化以提供前藥部分。在一些實施例中，前藥部分係如上文所闡述。

**【0124】** 在額外或其他實施例中，本文所闡述之化合物在投與給有需要之生物體後經代謝以產生代謝物，然後該代謝物用以產生期望效應，包括期望治療效應。

**【0125】** 本文所揭示化合物之「代謝物」係該化合物在代謝時所形成之該化合物之衍生物。術語「活性代謝物」係指化合物在代謝時所形成之該化合物之生物活性衍生物。如本文所使用，術語「代謝」係指生物體改變特定物質之過程之總和(包括(但不限於)水解反應及由酶催化之反應)。因此，酶可使化合物產生特定結構改變。舉例而言，細胞色素P450催化多種氧化及還原反應，而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶則催化活化葡萄糖醛酸分子轉移至芳香族醇、脂肪醇、羧酸、胺及游離硫氫基上。視情況藉由向宿主投與化合物並分析來自該宿主之組織樣品或藉由將化合物與肝細胞一起在活體外進行培育並分析所得化合物來鑑別本文所揭示化合物之代謝物。

### 化合物之合成

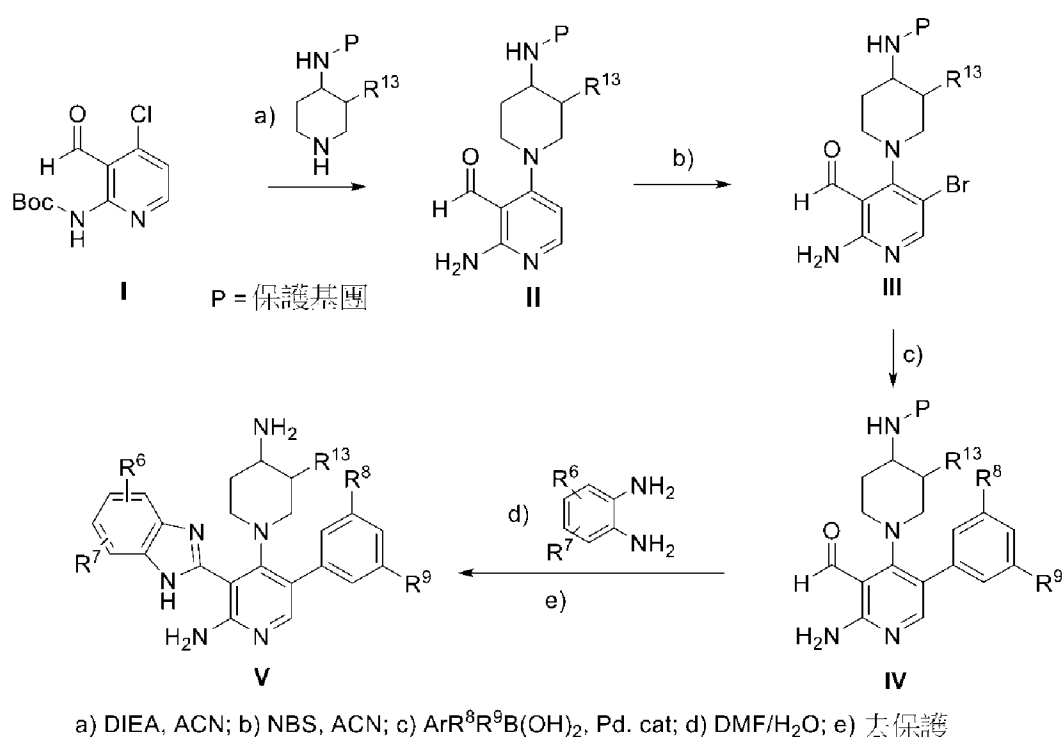
**【0126】** 使用標準合成技術或使用業內已知之方法與本文所闡述方法之組合來合成本文所闡述之式(I)、式(II)或式(III)之化合物。

**【0127】** 除非另外指示，否則採用質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學等習用方法。

【0128】 使用標準有機化學技術(例如闡述於(例如) March's Advanced Organic Chemistry, 第6版, John Wiley and Sons, Inc中之彼等)來製備化合物。可採用用於本文所闡述合成轉變之替代反應條件, 例如溶劑、反應溫度、反應時間之改變以及不同化學試劑及其他反應條件。

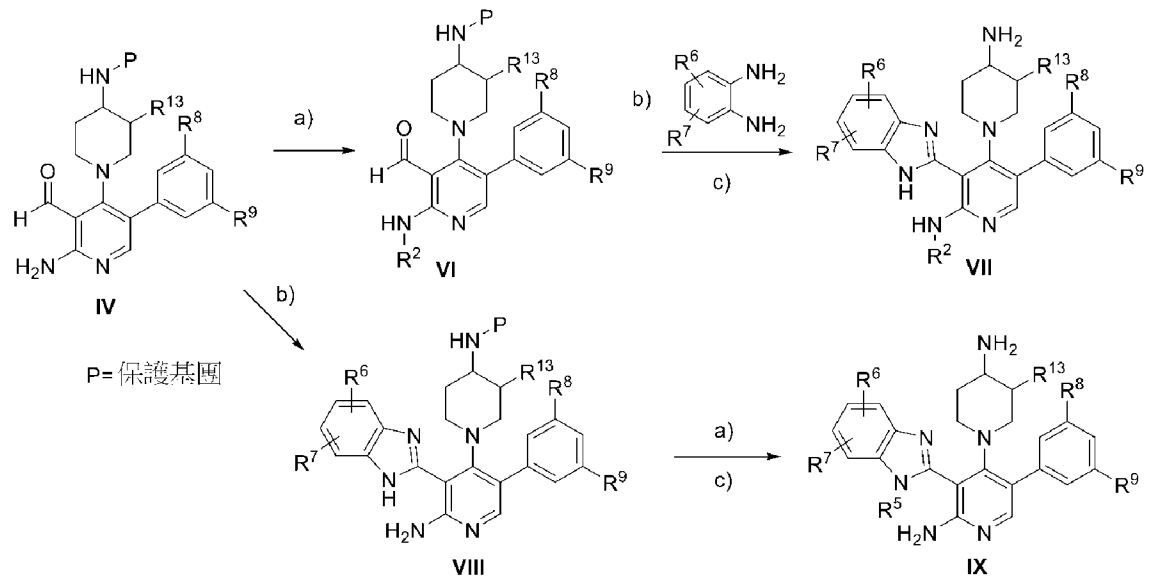
【0129】 在一些其他實施例中, 如**方案A**中所闡述來製備本文所闡述之化合物。

### 方案A



【0130】 藉由4-Boc胺基六氫吡啶對**I**進行親核取代提供中間體**II**。利用NBS處理化合物**II**以產生中間體**III**, 其隨後藉由有機金屬偶合反應(例如鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應)利用ArR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>B(OH)<sub>2</sub>轉化成中間體**IV**。藉由在濕潤DMF或NMP或DMSO或含有或不含Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>之其他溶劑中在大氣氧下加熱來達成**IV**與相應1,2-二胺基苯之間的苯并咪唑形成。使用適當去保護方法隨後去除保護基團產生化合物**V**。在一些其他實施例中, 如**方案B**中所闡述來製備本文所闡述之化合物。

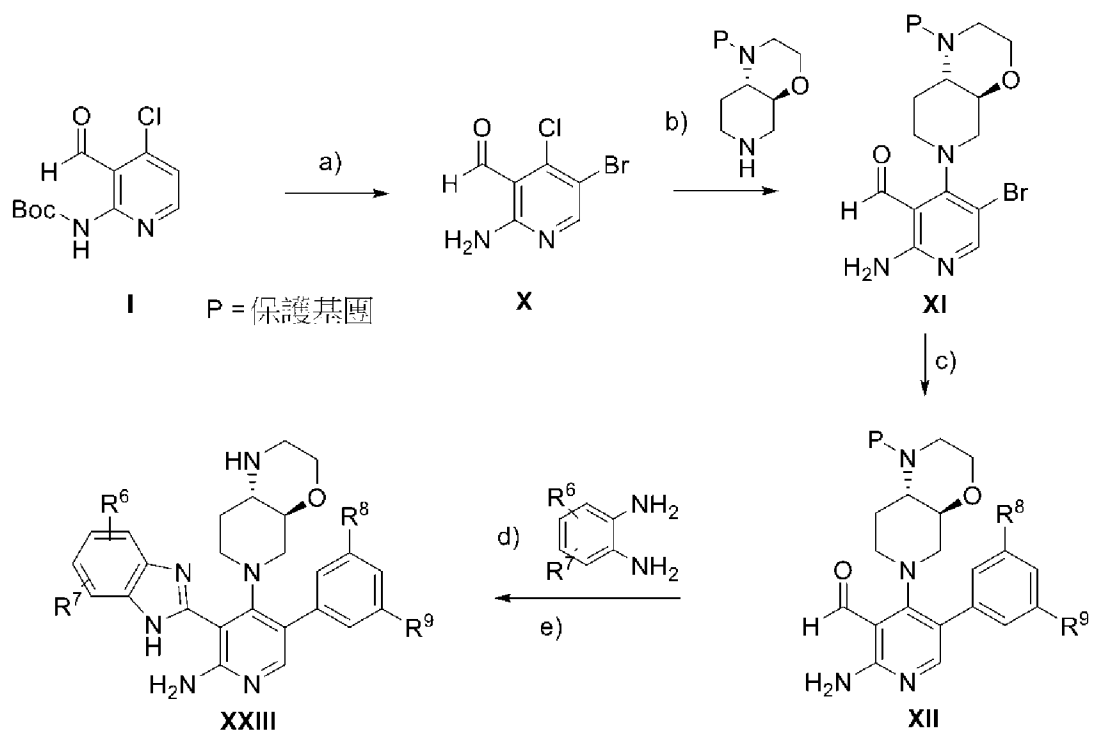
## 方案B



【0131】 使用相應鹵代烷(R<sup>2</sup>-X)及鹼使胺基吡啶IV烷基化為VI。藉由方案A中所闡述之類似方式形成苯并咪唑并去保護得到化合物VII。利用鹵代烷(R<sup>5</sup>-X)對VIII進行N-烷基化可位向選擇性地達成，且使胺基保護基團去保護亦產生化合物IX。

【0132】 在一些其他實施例中，如方案C中所闡述來製備本文所闡述之化合物。

## 方案C

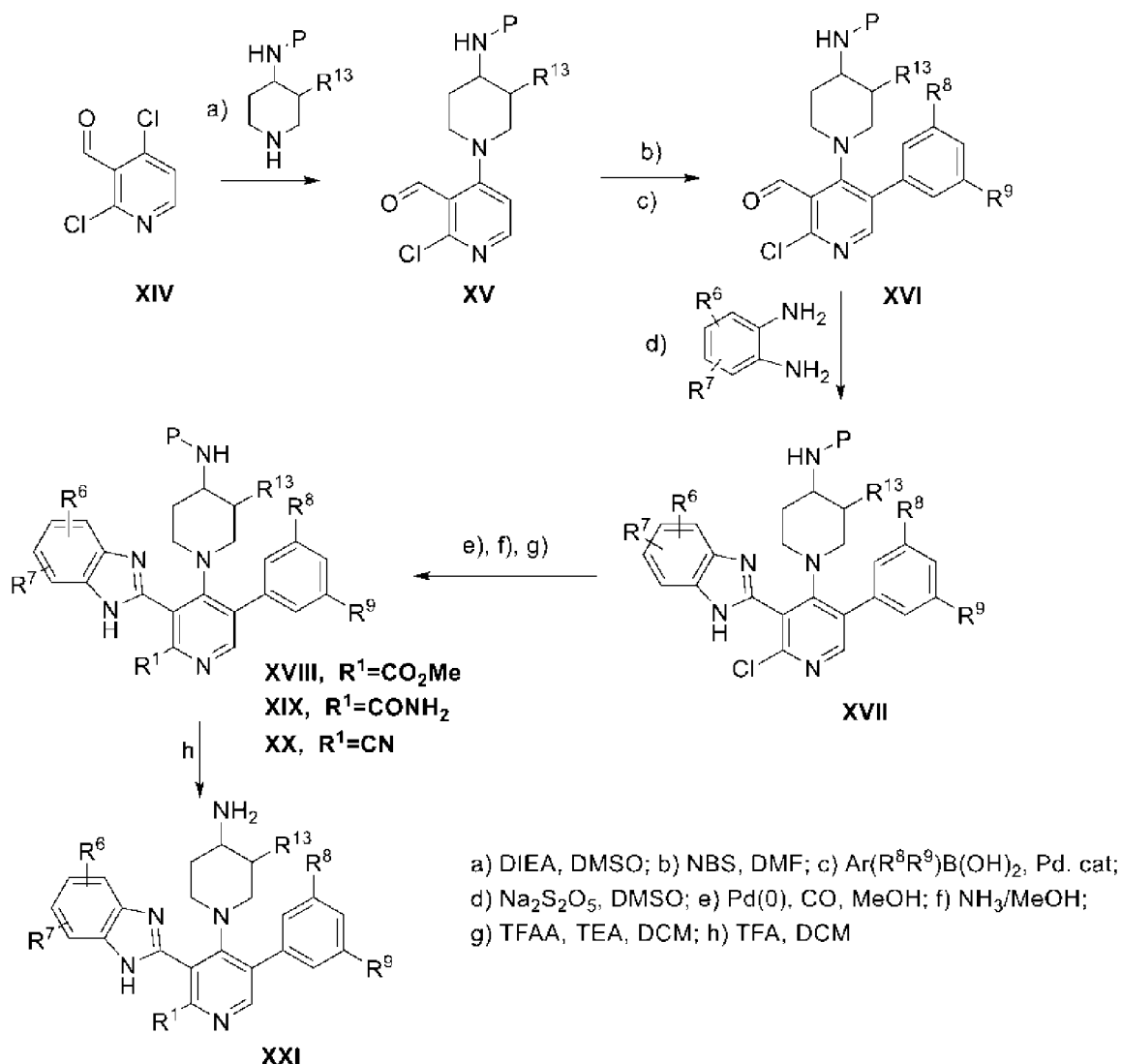


a) NBS, DCE; b) DIEA, ACN; c)  $\text{ArR}^8\text{R}^9\text{B}(\text{OH})_2$ , Pd. cat; d) DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; e) 去保護

【0133】 利用NBS對I進行位向選擇性溴化提供中間體X。藉由方案A中所闡述之類似方式完成X至XXIII之轉化。

【0134】 在一些其他實施例中，如方案D中所闡述來製備本文所闡述之化合物。

方案D



【0135】使化合物**XIV**與胺反應以形成**XV**。使**XV**溴化且隨後進行鈴木偶合反應產生**XVI**，將其與芳基-二胺一起加熱以產生**XVII**。在醇存在下插入一氧化碳導致形成**XVIII**，其可藉由氨轉化成**XIX**，進一步實施去水以提供**XX**。使**XVIII**或**XIX**或**XX**去保護產生**XXI**。

### 某些術語

【0136】除非另外陳述，否則本申請案中所使用之以下術語具有下文所給出之定義。術語「包括(including)」以及其他形式(例如「包括(include、includes及included)」)之使用無限制。本文所使用之各部分標題僅係出於組織性目的，且不應解釋為限制所闡述之標的物。

**【0137】** 如本文所使用， $C_1-C_x$ 包括 $C_1-C_2$ 、 $C_1-C_3$ …… $C_1-C_x$ 。僅舉例而言，命名為「 $C_1-C_6$ 」之基團指示在該部分中存在1至6個碳原子，即含有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子或4個碳原子之基團。因此，僅舉例而言，「 $C_1-C_4$ 烷基」指示，烷基中存在1至4個碳原子，即烷基係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

**【0138】** 「烷基」係指脂肪族烴基。烷基為具支鏈或直鏈。在一些實施例中，「烷基」具有1至10個碳原子，即 $C_1-C_{10}$ 烷基。每當在本文中出現時，諸如「1至10個」等數值範圍係指給定範圍內之每一整數；例如，「1至10個碳原子」意指烷基係由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、最多且包括10個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。在一些實施例中，烷基係 $C_1-C_6$ 烷基。在一態樣中，烷基係甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。典型烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、新戊基或己基。

**【0139】** 「伸烷基」係指二價烷基。以上所提及單價烷基中之任一者均可藉由自烷基去除第二氫原子而變成伸烷基。在一些實施例中，伸烷基係 $C_1-C_6$ 伸烷基。在其他實施例中，伸烷基係 $C_1-C_4$ 伸烷基。典型伸烷基包括(但不限於)  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 及諸如此類。在一些實施例中，伸烷基係 $-CH_2-$ 。

**【0140】** 「烷氧基」係指(烷基)O-基團，其中烷基如本文所定義。

**【0141】** 術語「烷基胺」係指 $-N(\text{烷基})_xH_y$ 基團，其中x係0且y係2，或其中x係1且y係1，或其中x係2且y係0。

**【0142】** 「羥基烷基」係指其中一個氫原子由羥基替代之烷基。在

一些實施例中，羥基烷基係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羥基烷基。典型羥基烷基包括(但不限於) -CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH及諸如此類。

**【0143】** 「胺基烷基」係指其中一個氫原子由胺基替代之烷基。在一些實施例中，胺基烷基係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>胺基烷基。典型胺基烷基包括(但不限於) -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>及諸如此類。

**【0144】** 術語「烯基」係指其中存在至少一個碳-碳雙鍵之一類烷基。在一個實施例中，烯基具有式-C(R)=CR<sub>2</sub>，其中R係指烯基之其餘部分，其可相同或不同。在一些實施例中，R係H或烷基。在一些實施例中，烯基係選自乙烯基(即，乙烯基)、丙烯基(即，烯丙基)、丁烯基、戊烯基、戊二烯基及諸如此類。烯基之非限制性實例包括-CH=CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>及-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。

**【0145】** 術語「炔基」係指其中存在至少一個碳-碳三鍵之一類烷基。在一個實施例中，炔基具有式-C≡C-R，其中R係指炔基之其餘部分。在一些實施例中，R係H或烷基。在一些實施例中，炔基係選自乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及諸如此類。炔基之非限制性實例包括-C≡CH、-C≡CCH<sub>3</sub>、-C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C≡CH。

**【0146】** 術語「雜烷基」係指烷基之一或多個骨架原子選自除碳以外之原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其組合)之烷基。雜烷基係在該雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。在一態樣中，雜烷基係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基。

**【0147】** 術語「芳香族」係指具有含4n+2個π電子之非定域π電子系

統之平面環，其中 $n$ 係整數。術語「芳香族」包括碳環芳基(「芳基」，例如苯基)及雜環芳基(或「雜芳基」或「雜芳香族」)(例如吡啶)二者。該術語包括單環或稠合環多環(即，共用毗鄰碳原子對之環)基團。

**【0148】** 術語「碳環(carbocyclic或carbocycle)」係指形成環之主鏈之原子均為碳原子之環或環系統。因此，該術語將碳環與在環主鏈中含有至少一個不為碳之原子之雜環「(heterocyclic ring或heterocycle)」區分開來。在一些實施例中，二環碳環之兩個環中之至少一者為芳香族。在一些實施例中，二環碳環之兩個環均為芳香族。碳環包括芳基及環烷基。

**【0149】** 如本文所使用，術語「芳基」係指其中形成環之每一原子均為碳原子之芳香族環。在一態樣中，芳基係苯基或萘基。在一些實施例中，芳基係苯基。在一些實施例中，芳基係苯基、萘基、二氫萘基、萘基或四氫萘基。在一些實施例中，芳基係 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。端視結構而定，芳基係單價基團或二價基團(即伸芳基)。

**【0150】** 術語「環烷基」係指其中形成環之每一原子(即骨架原子)均係碳原子之單環或多環脂肪族、非芳香族基團。在一些實施例中，環烷基係螺環或橋接化合物。在一些實施例中，環烷基視情況與芳香族環稠合，且連接點係在不為芳香族環碳原子之碳處。環烷基包括具有3至10個環原子之基團。在一些實施例中，環烷基係選自環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、螺[2.2]戊基、降莖基及二環[1.1.1]戊基。在一些實施例中，環烷基係 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

**【0151】** 術語「鹵基」或替代地「鹵素」或「鹵化物」意指氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，鹵基係氟、氯或溴。

**【0152】** 術語「氟烷基」係指其中一或多個氫原子由氟原子替代之



噁二唑基、噻二唑基、呋咕基、苯并呋咕基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹啉基、萘啶基及呋喃并吡啶基。前述基團係C連接(或C鏈接)或N連接的(若此係可能的)。舉例而言，衍生自吡咯之基團包括吡咯-1-基(N連接)或吡咯-3-基(C連接)。此外，衍生自咪唑之基團包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(二者均經N連接)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(所有均經C連接)。雜環基團包括苯并稠合環系統。非芳香族雜環視情況經一或兩個側氧基(=O)部分取代，例如吡咯啉-2-酮。在一些實施例中，二環雜環之兩個環中之至少一者為芳香族。在一些實施例中，二環雜環之兩個環均為芳香族。

**【0154】** 術語「雜芳基」或替代地「雜芳香族」係指包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子之芳基。雜芳基之說明性實例包括單環雜芳基及二環雜芳基。單環雜芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、嗒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基及呋咕基。單環雜芳基包括吡嗪、吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、吡啶、苯并咪唑、嘌呤、喹啉、喹啉、異喹啉、吡啶、嘧啶、噻啉、喹啉、喹啉、1,8-萘啶及喋啶。在一些實施例中，雜芳基在環中含有0至4個N原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有1至4個N原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有0至4個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有1至4個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子。在一些實施例中，雜芳基係C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基係C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基係5員或6員雜芳基。在一些實施例中，二環雜芳基係C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>雜芳基。

**【0155】** 「雜環烷基」係指包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子之環烷基。在一些實施例中，雜環烷基與芳基或雜芳基稠合。在一些實施例中，雜環烷基係噁唑啉酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、六氫吡啉基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、六氫吡啉-2-酮基、吡咯啉-2,5-二亞硫醯基、吡咯啉-2,5-二酮基、吡咯啉酮基、咪唑啉基、咪唑啉-2-酮基或噻唑啉-2-酮基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，包括(但不限於)單醣、二醣及寡醣。在一態樣中，雜環烷基係C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>雜環烷基。在另一態樣中，雜環烷基係C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基在環中含有0至2個N原子。在一些實施例中，雜環烷基在環中含有0至2個N原子、0至2個O原子及0至1個S原子。

**【0156】** 術語「鍵」或「單鍵」係指兩個原子或兩個部分之間的化學鍵，此時認為由鍵接合之原子係較大于結構之一部分。在一態樣中，在本文所闡述之基團係鍵時，所提及基團不存在，由此可在剩餘鑑別基團之間形成鍵。

**【0157】** 術語「部分」係指分子之特定區段或官能基。化學部分通常視為包埋於分子中或附加至分子上之化學實體。

**【0158】** 術語「視情況經取代」或「經取代」意指所提及基團視情況經一或多個個別地且獨立地選自以下之額外基團取代：鹵素、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH(烷基)、-S(=O)<sub>2</sub>N(烷基)<sub>2</sub>、烷基、環烷基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、氟烷氧基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亞砷、芳基

亞磺、烷基磺及芳基磺。在一些其他實施例中，可選取代基獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{雜烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{氟烷氧基}$ 、 $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 。在一些實施例中，可選取代基獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，經取代之基團經前述基團中之一或兩者取代。在一些實施例中，脂肪族碳原子(非環或環狀)上之可選取代基包括側氧基(=O)。

**【0159】** 在一些實施例中，每一經取代之烷基、經取代之氟烷基、經取代之雜烷基、經取代之碳環及經取代之雜環經一或多個獨立地選自由以下組成之群之 $\text{R}^s$ 基團取代：鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、單環碳環、單環雜環、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ；每一 $\text{R}^{20}$ 獨立地選自氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{雜烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基}$ 、苯基、苄基、5員雜芳基及6員雜芳基；或兩個 $\text{R}^{20}$ 基團與其等所連接之N原子一起形成含N雜環；每一 $\text{R}^{21}$ 獨立地選自 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{雜烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基}$ 、苯基、苄基、5員雜芳基及6員雜芳基。

**【0160】** 如本文所使用之關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意指對所治療個體之一般健康狀況無持久有害效應。

**【0161】** 如本文所使用，術語「調節」意指直接或間接地與靶標相互作用以便改變靶標之活性，包括(僅舉例而言)增強靶標之活性、抑制靶

標之活性、限制靶標之活性或擴展靶標之活性。

**【0162】** 如本文所使用，術語「調節劑」係指直接或間接地與靶標相互作用之分子。相互作用包括(但不限於)激動劑、部分激動劑、反向激動劑、拮抗劑、降解劑或其組合之相互作用。在一些實施例中，調節劑係激動劑。

**【0163】** 如本文所使用，術語「投與(administer、administering、administration)」及諸如此類係指可用於使得能夠將化合物或組合物遞送至生物作用之期望位點之方法。該等方法包括(但不限於)經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌內、血管內或輸注)、局部及直腸投與。熟習此項技術者熟知本文所闡述之化合物及方法可採用之投與技術。在一些實施例中，經口投與本文所闡述之化合物及組合物。

**【0164】** 如本文所使用，術語「共投與」或諸如此類意欲涵蓋向單一患者投與所選治療劑，且意欲包括該等藥劑以相同或不同投與途徑或在相同或不同時間投與之治療方案。

**【0165】** 如本文所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指足以將所治療疾病或病狀之一或多種症狀減輕一定程度之所投與藥劑或化合物之量。結果包括降低及/或緩解疾病之徵象、症狀或病因或生物系統之任何其他期望改變。舉例而言，對於治療用途而言，「有效量」係使疾病症狀在臨床上顯著減輕所需之包含如本文所揭示化合物之組合物之量。視情況使用諸如劑量遞增研究等技術來確定任一個別情形下之適當「有效」量。

**【0166】** 如本文所使用，術語「增強(enhance或enhancing)」意指

增加或延長期望效應之功效或持續時間。因此，就增強治療劑之效應而言，術語「增強」係指增加或延長其他治療劑對系統之效應之功效或持續時間之能力。如本文所使用，「增強有效量」係指足以增強另一治療劑在期望系統中之效應之量。

**【0167】** 如本文所使用之術語「醫藥組合」意指自混合或組合一種以上之活性成分產生且包括活性成分之固定及非固定組合二者之產品。術語「固定組合」意指將活性成分(例如式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽)及輔助藥劑二者以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語「非固定組合」意指將活性成分(例如式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽)及輔助藥劑作為分開之實體同時、並行或依序且無具體間隔時間限制地投與給患者，其中此投與在患者體內提供該兩種化合物之有效含量。後者亦適用於雞尾酒療法，例如投與三種或更多種活性成分。

**【0168】** 術語「製品」及「套組」係作為同義詞使用。

**【0169】** 術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)任何哺乳動物綱成員：人類；非人類靈長類動物，例如黑猩猩及其他猿及猴類；農場動物，例如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，例如兔、狗及貓；實驗室動物，包括齧齒類動物，例如大鼠、小鼠及天竺鼠及諸如此類。在一態樣中，哺乳動物係人類。

**【0170】** 如本文所使用，術語「治療(treat、treating或treatment)」包括緩解、減弱或改善疾病或病狀之至少一種症狀、預防額外症狀、抑制疾病或病狀，例如預防性及/或治療性地阻止疾病或病狀發展、減輕疾病或病狀、使疾病或病狀消退、減輕由疾病或病狀所引起之狀況或使疾病或

病狀之症狀終止。

### 醫藥組合物

【0171】 在一些實施例中，將本文所闡述之化合物調配成醫藥組合物。以習用方式使用一或多種有助於將活性化合物處理成在醫藥上使用之製劑之醫藥上可接受之非活性成分來調配醫藥組合物。適當調配物取決於所選投與途徑。本文所闡述醫藥組合物之概述參見(例如) Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第 19 版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company，1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A. 及 Lachman, L. 編輯，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，此揭示內容係以引用的方式併入本文中。

【0172】 在一些實施例中，將本文所闡述之化合物單獨投與或與醫藥上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合以醫藥組合物形式投與。可藉由任一使得能夠將化合物遞送至作用部位之方法來實現本文所闡述化合物及組合物之投與。該等方法包括(但不限於)經由以下方式進行遞送：經腸途徑(包括經口、胃或十二指腸營養管、直腸栓劑及直腸灌腸劑)、非經腸途徑(注射或輸注，包括動脈內、心內、真皮內、十二指腸內、髓內、肌內、骨內、腹膜內、鞘內、血管內、靜脈內、玻璃體內、硬膜外及皮下)、吸入、經皮、經黏膜、舌下、經頰及經局部(包括皮上、真皮、灌腸劑、滴眼劑、滴耳劑、鼻內、經陰道)投與，但最適宜途徑可取決於(例如)接受者之病狀及病症。僅舉例而言，可藉由(例如)在手術期間之局部

輸注、局部施加(例如乳霜或軟膏劑)、注射、導管或植入來將本文所闡述之化合物局部投與至需要治療之區域。亦可藉由在患病組織或器官之部位處直接注射來進行投與。

【0173】 在一些實施例中，適於經口投與之醫藥組合物呈現為以下形式：離散單元，例如膠囊、扁囊劑或錠劑，其各自含有預定量之活性成分；粉末或顆粒；於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油型液體乳液或油包水型液體乳液。在一些實施例中，活性成分呈現為濃注劑、舐劑或糊劑形式。

【0174】 可經口使用之醫藥組合物包括錠劑、由明膠製得之推入配合式(push-fit)膠囊以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製得之密封軟膠囊。錠劑可視情況與一或多種輔助成分一起藉由壓製或模製來製得。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓縮自由流動形式(例如粉末或顆粒)之活性成分來製備，該活性成分視情況與黏合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製得。在一些實施例中，該等錠劑經包衣或經刻痕且經調配以提供其中活性成分之緩慢或受控釋放。所有用於經口投與之調配物均應具有適於此投與之劑量。推入配合式膠囊可含有活性成分與填充劑(例如乳糖)、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石或硬脂酸鎂)以及視情況穩定劑之混合物。在軟質膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮於適宜液體(例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。在一些實施例中，添加穩定劑。糖衣錠核心提供有適宜包衣。出於此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯樹膠(gum arabic)、滑石、聚乙烯基吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液(lacquer

solution)及適宜有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣錠包衣中以用於鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

**【0175】** 在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於藉由注射(例如藉由濃注注射或連續輸注)來進行非經腸投與。注射用調配物可以單位劑型呈現，例如於安瓿或於多劑量容器中，同時添加有防腐劑。組合物可採取諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑等調配劑。該等組合物可以單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)呈現，且可以粉末形式儲存或儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，從而僅需在即將使用之前添加無菌液體載劑(例如鹽水或無菌無熱原水)。臨時注射溶液及懸浮液可自先前所闡述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑來製備。

**【0176】** 用於非經腸投與之醫藥組合物包括活性化合物之水性及非水性(油性)無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及可使調配物與預期接受者之血液等滲之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。適宜親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或三酸甘油酯)或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加該懸浮液黏度之物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或聚葡萄糖。視情況，該懸浮液亦可含有適宜穩定劑或增加化合物之溶解度之試劑以容許製備高濃度溶液。

**【0177】** 亦可將醫藥組合物調配為儲積製劑。可藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌內注射投與此等長效調配物。因此，舉例而言，化合物可利用適宜聚合或疏水性材料(例如作為於可接受油中之乳液)或離子交換樹脂調配，或作為微溶衍生物(例如作為微溶鹽)。

【0178】對於經頰或舌下投與而言，組合物可採用以習用方式調配之錠劑、菱形錠劑、軟錠劑或凝膠之形式。此等組合物包括存在於矯味基質(例如蔗糖及阿拉伯樹膠或黃耆膠)中之活性成分。

【0179】可以局部方式(亦即藉由非全身投與)來投與醫藥組合物。此包括將本發明之化合物自外部施加至表皮或頰腔及將此一化合物滴注至耳朵、眼睛及鼻中，從而使得化合物不會大量進入血流中。相比之下，全身投與係指經口、靜脈內、腹膜內及肌內投與。

【0180】適於局部投與之醫藥組合物包括適於滲透穿過皮膚至發炎部位之液體或半液體製劑(例如凝膠、擦劑、洗劑、乳霜、軟膏劑或糊劑)及適於投與至眼睛、耳朵或鼻之滴劑。對於局部投與而言，活性成分可包含0.001%至10% w/w (例如1重量%至2重量%)之調配物。

【0181】用於藉由吸入投與之醫藥組合物便捷地自吹入器、霧化器、加壓包或遞送氣溶膠噴霧之其他便利構件來遞送。加壓包可包含適宜推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體。在加壓氣溶膠之情形下，劑量單位可藉由提供閥以遞送計量來確定。或者，對於藉由吸入或吹入投與而言，醫藥製劑可採用乾粉組合物之形式，例如化合物與適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)之粉末混合物。粉末組合物可以可借助於吸入器或吹入器投與粉末之單位劑型呈現，例如膠囊、藥筒、明膠或泡罩包。

【0182】應理解，考慮到所討論調配物之類型，除上文所特別提及之成分以外，本文所闡述之化合物及組合物亦可包括業內習用之其他試劑，例如適用於經口投與之彼等試劑可包括矯味劑。

## 投藥方法及治療方案

**【0183】** 在一個實施例中，使用式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽來製備用於治療哺乳動物中將受益於調節生長抑制素活性之疾病或病狀之藥劑。用於治療需要此治療之哺乳動物之本文所闡述任一疾病或病狀之方法涉及向該哺乳動物投與治療有效量之醫藥組合物，其包括至少一種式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或醫藥上可接受之溶劑合物。

**【0184】** 在某些實施例中，投與含有本文所闡述化合物之組合物以用於預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，以足以治癒或至少部分地阻止疾病或病狀之至少一種症狀之量向已患有該疾病或病狀之患者投與該等組合物。針對此用途有效之量可端視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。視情況藉由包括(但不限於)劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗在內之方法來確定治療有效量。

**【0185】** 在預防性應用中，將含有本文所闡述化合物之組合物投與易患特定疾病、病症或病狀或在其他方面處於特定疾病、病症或病狀風險下之患者。將此一量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，確切量亦取決於患者之健康狀況、體重及諸如此類。在用於患者中時，針對此用途之有效量將取決於疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之判斷。在一態樣中，預防性治療包括向先前經歷所治療疾病之至少一種症狀且目前處於緩解之哺乳動物投與包含式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，以預防疾病或病狀之症狀復發。

**【0186】** 在患者病狀未改良之某些實施例中，遵醫囑長期(亦即較長

一段時間，包括整個患者生命之持續時間)投與化合物之投與以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病狀之症狀。

**【0187】** 在患者病狀得以改良後，視需要投與維持劑量。隨後，在具體實施例中，根據症狀變化將投與劑量或頻率或二者降低至保持疾病、病症或病狀改良之程度。然而，在某些實施例中，在出現任何症狀復發時，患者需要長期間歇治療。

**【0188】** 對應於此一量之給定藥劑之量端視於諸如以下等因素而變化：特定化合物、疾病病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之屬性(例如體重、性別)，但儘管如此亦根據該病例之特定情況來確定，包括(例如)所投與之具體藥劑、投與途徑、所治療之病狀及所治療之個體或宿主。

**【0189】** 然而，一般而言，針對成人治療所採用之劑量通常係在0.01 mg/天-2000 mg/天範圍內。在一個實施例中，期望劑量便捷地以單一劑量或以同時或以適當間隔投與之分開劑量(例如每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)呈遞。

**【0190】** 在一個實施例中，本文所闡述之式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之適當日劑量為約0.01 mg/kg體重至約50 mg/kg體重。在一些實施例中，基於關於個別治療方案之多個變量，日劑量或劑型中之活性量低於或高於本文所指示之範圍。在各個實施例中，日劑量及單位劑量端視於多個變量而變化，該等變量包括(但不限於)所用化合物之活性、欲治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之要求、所治療疾病或病狀之嚴重程度及從業醫師之判斷。

**【0191】** 藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中測定此等治

療方案之毒性及治療效能，包括(但不限於)測定LD<sub>50</sub>及ED<sub>50</sub>。毒性與治療效應之間的劑量比係治療指數，且其表示為LD<sub>50</sub>與ED<sub>50</sub>之間的比率。在某些實施例中，自細胞培養分析及動物研究獲得之數據用於調配用於哺乳動物(包括人類)中之治療有效日劑量範圍及/或治療有效單位劑量。在一些實施例中，本文所闡述化合物之日劑量係在包括具有最小毒性之ED<sub>50</sub>之循環濃度範圍內。在某些實施例中，日劑量範圍及/或單位劑量端視於所採用之劑型及所利用之投與途徑在此範圍內變化。

**【0192】** 在任一上文所提及之態樣中係其他實施例，其中將有效量之式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽：(a) 全身性投與給哺乳動物；及/或(b) 經口投與給哺乳動物；及/或(c) 經靜脈內投與給哺乳動物；及/或(d) 藉由注射投與給哺乳動物；及/或(e) 局部投與給哺乳動物；及/或(f) 非全身性或局部投與給哺乳動物。

**【0193】** 在任一上文所提及之態樣中係包含有效量之化合物之單一投與之其他實施例，包括(i) 每天一次投與化合物；或(ii) 在一天跨度內多次向哺乳動物投與化合物之其他實施例。

**【0194】** 在任一上文所提及之態樣中係包含多次投與有效量之化合物之其他實施例，包括以下其他實施例：(i) 連續或間歇地投與化合物；以單一劑量形式；(ii) 多次投與之間的時間為每6小時；(iii) 每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv) 每12小時向哺乳動物投與化合物；(v) 每24小時向哺乳動物投與化合物。在其他或替代實施例中，該方法包含休藥期(drug holiday)，其中暫時性地中斷投與化合物或暫時性地降低所投與化合物之劑量；在休藥期結束時，重新開始投用化合物。在一個實施例中，休藥期之長度自2天至1年不等。

## 組合治療

【0195】 在某些情況中，適當地投與至少一種式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種其他治療劑之組合。

【0196】 在一個實施例中，藉由投與佐劑來增強本文所闡述化合物中之一者之治療有效性(即，佐劑自身具有極小治療益處，但與另一治療劑組合則會增強對患者之總體治療益處)。或者，在一些實施例中，藉由投與本文所闡述化合物中之一者與亦具有治療益處之另一藥劑(其亦包括治療方案)來增加患者所經歷之益處。

【0197】 在一個具體實施例中，將式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽與第二治療劑一起共投與，其中該式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及該第二治療劑調節所治療疾病、病症或病狀之不同態樣，藉此提供大於單獨投與任一治療劑時之總體益處。

【0198】 在任一情形中，不管所治療之疾病、病症或病狀為何，患者所經歷之總體益處無非為兩種治療劑之加和或患者經歷協同益處。

【0199】 對於本文所闡述之組合療法而言，共投與化合物之劑量端視於所採用之共藥物之類型、所採用之具體藥物、所治療之疾病或病狀等而變化。在其他實施例中，當與一或多種其他治療劑共投與時，將本文所提供之化合物與該一或多種其他治療劑同時或依序投與。

【0200】 在組合療法中，以任何順序或甚至同時投與多種治療劑(其中之一者係本文所闡述化合物中之一者)。若同時投與，則(僅舉例而言)以單一統一形式或以多種形式(例如，作為單一丸劑或作為兩個單獨丸劑)提供多種治療劑。

【0201】 在疾病或病狀發生之前、期間或之後投與式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及組合療法，且投與含有化合物之組合物之時間不同。因此，在一個實施例中，本文所闡述之化合物係作為預防劑使用，且連續投與給傾向於發生病狀或疾病之個體以預防疾病或病狀之發生。在另一實施例中，在症狀發作期間或在症狀發作之後儘可能快地向個體投與該等化合物及組合物。在具體實施例中，在檢測到或懷疑疾病或病狀發作之後，在可行情況下儘快投與本文所闡述之化合物且達治療疾病所需之時長。在一些實施例中，治療所需之時長不同，且調整治療時長以適用於每一個體之具體需要。

### 實例

【0202】 除非另外指示，否則如上文及在整個本發明說明中所使用，以下縮寫應理解為具有以下含義：

縮寫：

AcOH：乙酸；

ACN或MeCN或CH<sub>3</sub>CN：乙腈；

DCM：二氯甲烷

DMF：二甲基甲醯胺；

DMSO：二甲亞砜；

LC-MS：液相層析-質譜；

MS：質譜；

NBS：N-溴琥珀醯亞胺；

NMP：*N*-甲基-2-吡咯啉酮；

NMR：核磁共振；

Prep-HPLC：製備型高效液相層析；

RP-HPLC：反相高效液相層析；

SST：生長抑制素；

SSTR：生長抑制素受體；

TEA：三乙胺；

TFA：三氟乙酸；

TFAA：三氟乙酸酐；

°C：攝氏度；

equiv：當量；

g：克

h或hr：小時；

hr：小時；

mg：毫克；

MHz：百萬赫；

min：分鐘；

mL或ml：毫升；

mm：毫米；

mmol：毫莫耳；

μm或um：微米；

nm：奈米；

rt：室溫；

CHCl<sub>3</sub>：氯仿；

CO：一氧化碳；

H<sub>2</sub>O：水；

HB<sub>4</sub>F：四氟硼酸；

HCl：鹽酸或鹽酸鹽；

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>：碳酸鉀；

KOH：氫氧化鉀；

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>：磷酸三鉀；

MeOH：甲醇；

Me<sub>2</sub>NH：二甲胺

N<sub>2</sub>：氮氣；

NH<sub>3</sub>：氨

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>：硫酸鈉；

Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>：偏亞硫酸氫鈉；

P(t-Bu)<sub>3</sub>：三-第三丁基磷；

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>：參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)；

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：雙(三苯基磷)二氯化鈀(II)；

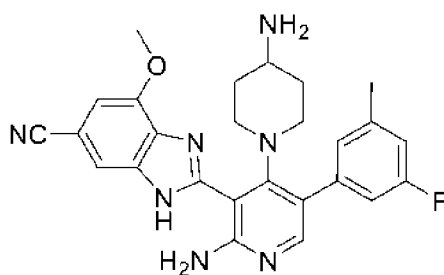
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>：[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)；

Xantphos - 4,5-雙(二苯基磷基)-9,9-二甲基吡 ；

Zn(CN)<sub>2</sub>：氰化鋅。

**【0203】** 以下實例僅出於說明性目的而提供且並不限制本文所提供申請專利範圍之範圍。

**實例1：2-[2-胺基-4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈(1-1)**



【0204】 步驟1-1，5-溴-1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯之製備：將5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(10.0 g, 42.0 mmol, 1.0 equiv)、KOH (3.1 g, 55.3 mmol, 1.3 equiv)於甲醇(100 ml)中之混合物在40°C下攪拌3 hr，然後用水(200 ml)稀釋。用乙酸乙酯(3 × 200 ml)萃取該混合物。將合併之有機溶液用鹽水洗滌，乾燥並濃縮以產生呈粗產物形式之標題化合物(11.0 g)。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ, 7.59 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)。

【0205】 步驟1-2，5-溴-3-甲氧基-2-硝基苯胺之製備：將5-溴-1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(11 g, 20.0 mmol)、氫氧化銨(30%, 100 ml)於NMP (100 ml)中之混合物在50°C下加熱並攪拌2天，然後冷卻至室溫，用水(300 ml)稀釋。然後用乙酸乙酯(3×300 ml)萃取該混合物。然後將合併之有機溶液用鹽水洗滌，在將固體過濾出之後乾燥並濃縮。將殘餘物濃縮，產生呈黃色固體之標題化合物(10 g)。MS [M+H]<sup>+</sup> = 247.1、249.1。

【0206】 步驟1-3，5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二胺之製備：將5-溴-3-甲氧基-2-硝基苯胺(10 g, 40.5 mmol, 1.0 equiv)、NH<sub>4</sub>Cl (10.8 g, 201.9 mmol, 5.0 equiv)、乙醇(100 ml)、水(10 ml)及Fe粉(11.4 g, 5.0 equiv)之混合物在70°C下攪拌3 hr。在冷卻至室溫後，用乙酸乙酯(200 ml)稀釋該混合物且然後過濾出固體。然後將混合物用水(200 ml)進一步稀釋。分離出有機層且將水層進一步用乙酸乙酯(3 × 200 ml)萃取。將合併之有機溶液用鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析，利用乙酸乙酯/石油醚

進行溶析來純化殘餘物，提供呈灰白色固體之標題化合物(6.5 g)。MS  $[M+H]^+ = 217.1$ 、 $219.1$ 。

**【0207】 步驟1-4，N-[1-(2-胺基-5-溴-3-甲醯基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯之製備：**將2-胺基-5-溴-4-氯吡啶-3-甲醛(25.0 g, 106.2 mmol, 1.0 equiv)、N-(六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(21.2 g, 105.9 mmol, 1.0 equiv)、TEA (32.1 g, 317.2 mmol, 3.0 equiv)、N,N-二甲基甲醯胺(120 mL)之混合物在80°C下攪拌2 hr。然後藉由添加500 mL水使反應淬滅。用3×500 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併。將所得混合物用5 × 200 mL水洗滌。使混合物經無水硫酸鈉乾燥。將固體過濾出且將液體在真空下濃縮。經由矽膠管柱，利用二氯甲烷/乙酸乙酯(5:1)進行溶析來純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(15 g)。MS  $[M+H] = 399.1$ 、 $401.1$ 。

**【0208】 步驟1-5，N-{1-[2-胺基-5-(3-氟-5-甲基苯基)-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向利用惰性氮氣氛吹掃並維持之250-mL圓底燒瓶中置入N-[1-(2-胺基-5-溴-3-甲醯基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(5.0 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv)、(3-氟-5-甲基苯基) 酸(2.9 g, 18.8 mmol, 1.5 equiv)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot HCCl_3$  (1.3 g, 1.4 mmol, 0.10 equiv)、 $K_3PO_4$  (8.0 g, 37.7 mmol, 3.00 equiv)、 $P(t-Bu)_3 \cdot HBF_4$  (1.1 g, 0.3 equiv)、甲苯(50 mL)、水(5 mL)。將所得溶液在70°C下攪拌2 hr，且然後在真空下濃縮。在矽膠管柱上利用乙酸乙酯/石油醚(1:2)進行溶析來層析殘餘物，產生呈棕色固體之標題化合物(5.0 g)。MS  $[M+H] = 429.2$ 。

**【0209】 H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  10.02 (s, 1H),**

7.87 (s, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.02 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.96 - 6.77 (m, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.10 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 2.77 (t,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 11H)。

**【0210】 步驟1-6**，N-{1-[2-胺基-3-(6-溴-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：將N-{1-[2-胺基-5-(3-氟-5-甲基苯基)-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(5 g, 11.7 mmol)、5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二胺(3.8 g, 17.5 mmol, 1.0 equiv)、水(5 ml)於DMSO (50 ml)中之混合物在120°C下加熱16 hr，冷卻至室溫，且然後用水(100 ml)稀釋。用乙酸乙酯(3 ×200 ml)萃取該混合物。將合併之有機溶液用鹽水洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且然後濃縮。藉由矽膠層析利用乙酸乙酯/石油醚進行溶析來純化殘餘物，提供呈棕色固體之標題化合物(4.2 g)。MS [M+H]<sup>+</sup> = 625.1、627.1。

**【0211】 步驟1-7**，N-{1-[2-胺基-3-(6-氟基-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：向在惰性N<sub>2</sub>氣氛下吹掃並維持之總計四個微波管中之每一者中添加N-{1-[2-胺基-3-(6-溴-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(1.1 g, 1.7 mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (600 mg, 5.1 mmol, 3.0 equiv)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (53 mg, 0.06 mmol, 0.03 equiv)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡 (105 mg, 0.18 mmol, 0.1 equiv)及DMF (10 ml)。於微波中將每一管在120°C下加熱8 hr，然後冷卻至室溫。將來自四個管之混合物合併並過濾以去除固體，且然後用水稀釋。用乙酸乙酯(3 ×100 ml)萃取有機物。將合併之有機溶

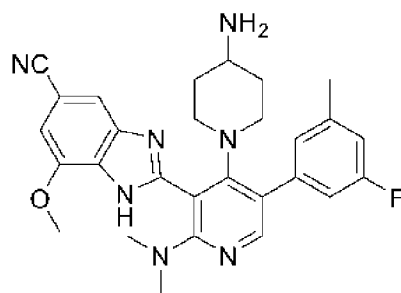
液用鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由RP-HPLC純化殘餘物，提供呈灰白色固體之標題化合物(2.6 g)。MS  $[M+H]^+ = 572.6$ 。

**【0212】 步驟1-8，2-[2-胺基-4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈之製備：**將N-{1-[2-胺基-3-(6-氟基-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(80 mg, 0.14 mmol)及三氟乙酸(1 mL)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌2 hr且然後濃縮。藉由Prep-HPLC按照以下條件(XBridge Prep C18)純化粗產物：管柱，30 ×100 mm 5 μm；移動相，水(0.05% TFA)、ACN (在6 min內26%直至44%)；檢測器，220 nm。將含有純產物之部分合併且在添加1N HCl (0.1 ml)後凍乾，此產生呈灰白色固體之標題化合物(HCl鹽，41.4 mg)。MS  $[M+H]^+ = 472.3$ 。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ, 7.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.26(m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.55 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.23 (m, 2H)。

**【0213】** 以下化合物係類似於**實例1**在不同步驟處利用適當代替試劑、溶劑及受質來製備，且其可能需要經由眾所周知之化學利用適當試劑在苯并咪唑側鏈上進行額外官能基修飾，且可獲得不同鹽(例如TFA鹽或甲酸鹽)。

化合物編號	MS (M+H) <sup>+</sup>
1-2	492.2

**實例2：**2-[4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-2-(二甲基胺基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈(化合物1-3)



**【0214】 步驟2-1，N-[1-(2-氯-3-甲醯基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向40-mL圓底燒瓶中置入2,4-二氯吡啶-3-甲醯(2.0 g, 11.36 mmol, 1.0 equiv)、N-(六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.3 g, 11.48 mmol, 1.0 equiv)、TEA (3.5 g, 34.59 mmol, 3.0 equiv)、N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)。將所得溶液在40°C下攪拌1 h，且然後用50 mL水淬滅。藉由3×20 mL乙酸乙酯將粗產物萃取出，且用4 × 20 mL鹽水洗滌乙酸乙酯層，然後經無水硫酸鈉乾燥。將固體過濾出。將所得混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析利用乙酸乙酯/石油醚(1:3)進行溶析來純化，提供3.2 g (83%)呈黃色固體之標題化合物。MS (M+H)<sup>+</sup> = 340.1/342.1。

**【0215】 步驟2-2，N-{1-[2-(二甲基胺基)-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向40-mL密封管中置入N-[1-(2-氯-3-甲醯基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(700 mg, 2.06 mmol, 1.0 equiv)、四氫呋喃/Me<sub>2</sub>NH(2 M) (10 mL)。將所得溶液密封且在70°C下攪拌4 hr。使反應混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮。利用乙酸乙酯/石油醚(1 : 1)將剩餘殘餘物施加至矽膠管柱上，產生650 mg (91%)呈淺黃色固體之標題化合物。MS (M+H)<sup>+</sup> = 349.2/351.2。

**【0216】 步驟2-3，N-{1-[5-溴-2-(二甲基胺基)-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向於DCM (10 ml)中之N-{1-[2-(二甲基胺基)-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁

基酯(600 mg, 1.72 mmol, 1.0 equiv)添加NBS (306 mg, 1.72 mmol, 1.0 equiv)。然後將混合物在80°C下攪拌20 min。然後使其冷卻至室溫，濃縮且藉由矽膠管柱層析利用乙酸乙酯/石油醚(2/3)進行溶析來純化，提供呈黃色固體之標題化合物(580 mg)。MS (M+H)<sup>+</sup>= 427.2/429.2。

**【0217】 步驟2-4，N-[1-[2-(二甲基氨基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)]-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向利用惰性氮氣氛吹掃並維持之100-mL圓底燒瓶中置入N-[1-(5-溴-2-(二甲基氨基)-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(550 mg, 1.29 mmol)、(3-氟-5-甲基苯基) 酸(396 mg, 2.57 mmol, 2.0 equiv)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (25 mg, 0.03 mmol, 0.02 equiv)、P(t-Bu)<sub>3</sub> (50 mg)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (817 mg, 3.85 mmol, 3.0 equiv)、甲苯(10 ml)、水(1 mL)。將所得溶液在70°C下攪拌30 min。使反應混合物冷卻至室溫，濃縮。在矽膠管柱上利用乙酸乙酯/石油醚(1:1)進行溶析來層析殘餘物，提供呈黃色固體之標題化合物(560 mg)。MS (M+H)<sup>+</sup>= 457.3。

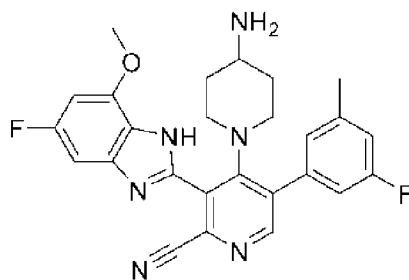
**【0218】 步驟2-5，N-{1-[3-(6-溴-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-2-(二甲基氨基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向10 ml密封管中置入N-[1-[2-(二甲基氨基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)]-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(150 mg, 0.33 mol)、5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二胺(142 mg, 0.65 mmol, 2.0 equiv)、NMP (2 ml)、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (125 mg, 2.0 equiv)。將混合物密封且在120°C下加熱並攪拌8 hr。在使其冷卻至室溫後，添加水(50 ml)。然後用乙酸乙酯(3 × 50 ml)萃取混合物。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將溶液濃縮且藉由矽膠層析利用乙酸乙酯/石

油醚(1/1)進行溶析來純化，提供呈棕色固體之標題化合物(160 mg)。MS (M+H)<sup>+</sup>= 653.2、655.2。

**【0219】 步驟2-6**，N-{1-[3-(6-氟基-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-2-(二甲基胺基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：向利用惰性氮氣吹掃並維持之10-mL微波管中置入N-{1-[3-(6-溴-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-2-(二甲基胺基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(150 mg, 0.23 mmol)、Xantphos (30 mg, 0.05 mmol, 0.23 equiv)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg)、DMF (2 mL)、Zn(CN)<sub>2</sub> (75 mg, 3.0 equiv)。利用微波輻射將反應混合物在140°C下輻照2 hr。在冷卻至室溫後，用水(50 ml)稀釋該混合物。用乙酸乙酯(3 × 50 ml)萃取所得溶液。將有機層合併且用鹽水洗滌，然後經無水硫酸鈉乾燥。在將固體過濾出後，將溶液濃縮且藉由矽膠管柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)進行溶析來層析殘餘物，提供呈棕色固體之標題化合物(90 mg)。MS (M+H)<sup>+</sup>= 600.2。

**【0220】 步驟2-7**，2-[4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-2-(二甲基胺基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈之製備：將N-{1-[3-(6-氟基-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-2-(二甲基胺基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(90 mg, 0.15 mmol)、TFA (1 ml)於DCM (5 ml)中之混合物在室溫下攪拌2 hr。將該混合物濃縮且產生呈灰白色固體之標題化合物(84.1 mg)。MS (M+H)<sup>+</sup>= 500.3。

**實例3：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲腈(化合物2-2)**



**【0221】 步驟3-1，N-[1-(5-溴-2-氯-3-甲醯基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯之製備：**將N-[1-(2-氯-3-甲醯基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.47 mmol, 步驟2-1)及 NBS (290 mg, 1.63 mmol, 1.1 equiv)於DMF (10 ml)中之混合物在室溫下攪拌 16 hr。用水(100 ml)稀釋該混合物，且用乙酸乙酯(3 × 100 ml)萃取粗製物。將有機物用鹽水洗滌，乾燥且然後濃縮。然後藉由矽膠管柱層析，利用乙酸乙酯/石油醚(2:3)進行溶析來純化粗製物，提供呈黃色固體之標題化合物(300 mg)。MS [M+H]<sup>+</sup> = 418.2/420.1。

**【0222】 步驟3-2，N-[1-[2-氯-5-(3-氟-5-甲基苯基)-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向利用惰性氮氣氛吹掃並維持之50-mL圓底燒瓶中置入N-[1-(5-溴-2-氯-3-甲醯基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(250 mg, 0.60 mmol)、(3-氟-5-甲基苯基) 酸(92 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 mg, 0.07 mmol, 0.12 equiv)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165 mg, 1.2 mmol, 2.0 equiv)、二噁烷(5 mL)、H<sub>2</sub>O (0.5 mL)。將所得混合物在60°C下攪拌 2 hr，且然後在真空下濃縮。在矽膠管柱上利用乙酸乙酯/石油醚進行溶析來層析殘餘物，產生呈黃色固體之標題化合物(250 mg)。MS [M+H]<sup>+</sup> = 448.1。

**【0223】 步驟3-3，N-{1-[2-氯-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：**根據步驟1-5中所闡述之程序，使用於DMSO (5 mL)中之N-[1-

[2-氯-5-(3-氟-5-甲基苯基)-3-甲醯基吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(230 mg, 0.51 mmol)、5-氟-3-甲氧基苯-1,2-二胺(160 mg, 1.02 mmol, 2.0 equiv)、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (196 mg, 1.03 mmol, 2.0 equiv), 獲得呈黃色固體之標題化合物(220 mg)。MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584.1$ 。

**【0224】 步驟3-4, 4-(4-[[第三丁氧基]羰基]胺基)六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲酸甲基酯之製備：**向利用惰性CO氣氛(10 atm)吹掃並維持之壓力容器(50 ml)中添加N-{1-[2-氯-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(180 mg, 0.31 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (18 mg, 0.02 mmol)、TEA (94 mg, 0.93 mmol)、MeOH (15 mL)。將所得混合物在120°C下攪拌8 hr, 冷卻至室溫並濃縮。經由矽膠管柱利用乙酸乙酯/石油醚(5:4)進行溶析來純化殘餘物, 得到呈淺黃色固體之標題化合物(160 mg)。MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 608.5$ 。

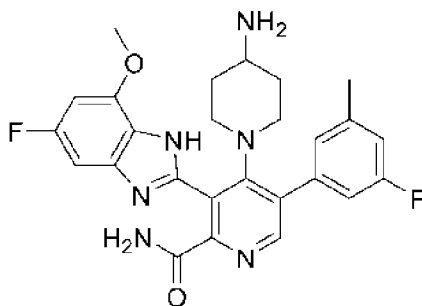
**【0225】 步驟3-5, N-{1-[2-胺甲醯基-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向40-mL密封管中置入4-(4-[[第三丁氧基]羰基]胺基)六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲酸甲基酯(150 mg, 0.25 mmol)、MeOH/ $\text{NH}_3$  (10 mL, 7 mol/L)。將所得溶液在80°C下攪拌5 hr, 然後濃縮, 產生呈棕色固體之標題化合物(140 mg)。MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 593.1$ 。

**【0226】 步驟3-6, N-{1-[2-氟基-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯之製備：**向8-mL圓底燒瓶中置入N-{1-[2-胺甲醯基-3-(6-氟-4-甲氧基

-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.03 mmol)、TEA (10 mg, 0.10 mmol, 3.3 equiv)、DCM (1 mL)、三氟乙酸酐(14 mg, 0.07 mmol, 2.3 equiv)。將所得溶液在室溫下攪拌2 hr且然後濃縮。藉由Prep-HPLC純化粗製物，產生呈灰白色固體之標題化合物(10 mg)。MS  $[M+H]^+ = 575.3$ 。

【0227】 步驟3-7，4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲脞之製備：向100-mL圓底燒瓶中置入所產生之N-{1-[2-氟基-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(10 mg, 0.02 mmol)、DCM (5 mL)、TFA (1 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌2 hr且然後濃縮。用水(5 mL)及CH<sub>3</sub>CN (1 mL)稀釋殘餘物且然後凍乾，產生呈TFA鹽形式之標題化合物(灰白色固體，7.8 mg)。MS  $[M+H]^+ = 475.2$ 。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ , 8.47 (s, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.85-6.73 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.3.21-3.12 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.59-2.42 (m, 5H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H)。

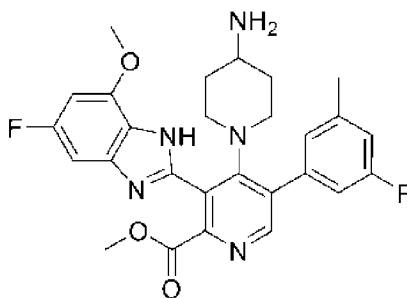
實例4：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲脞胺(化合物2-3)



【0228】 步驟4-1：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-

1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲醯胺之製備：將N-{1-[2-胺甲醯基-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.04 mmol, 步驟3-5)、DCM (5 mL)及TFA (1 mL)之混合物在室溫下攪拌2 hr並濃縮。藉由Prep-HPLC純化粗產物，提供呈灰白色固體之標題化合物(TFA鹽, 6.7 mg)。MS  $[M+H]^+ = 493.2$ 。 $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ , 8.56 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 4H), 6.90 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 5H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H)。

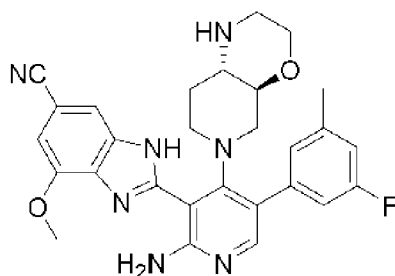
**實例5：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲酸甲基酯(化合物2-1)**



**【0229】 步驟5-1：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲酸甲基酯之製備：**將來自步驟3-4之4-(4-{(第三丁氧基)羰基}胺基)六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲酸甲基酯(20 mg)於TFA/DCM (1 ml, 1:1)中之混合物攪拌1 h並濃縮。藉由RP HPLC純化粗製物，提供呈灰白色固體之標題化合物(13.7 mg)。MS  $[M+H]^+ = 508.2$ 。

**實例6：2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-**

胺基-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基}-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈  
(化合物3-16)



【0230】 步驟6-1，2-胺基-5-溴-4-氯吡啶-3-甲醛之製備：向1 L圓底燒瓶中置入N-(4-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(30.0 g, 117 mmol, 1.00 equiv)、DCE (400 mL)、NBS (42.0 g, 236 mmol, 2.0 equiv)。將所得溶液在80°C下攪拌16 hr，且然後在真空下濃縮。將殘餘物與200 mL乙酸乙酯一起攪拌以形成沈澱物。然後藉由過濾收集沈澱固體且於烘箱中在減壓下乾燥，產生呈紅色固體之標題化合物(17.0 g)。MS  $[M+H]^+ = 236.9$ 。

【0231】 步驟6-2，(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S) 6-(2-胺基-5-溴-3-甲醯基-吡啶-4-基)-八氫-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-甲酸苄基酯之製備：向100-mL圓底燒瓶中置入2-胺基-5-溴-4-氯吡啶-3-甲醛(2 g, 8.5 mmol, 1.5 equiv)、(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-1-甲酸苄基酯(1.57 g, 5.7 mmol, 1.0 equiv)、TEA (1.72 g, 17.00 mmol, 3.0 equiv)、N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)。將所得溶液在80°C下攪拌過夜，然後冷卻至室溫並用水(50 ml)稀釋。用乙酸乙酯(3  $\times$  100 ml)萃取混合物且將有機層合併，用鹽水(3  $\times$  100 ml)洗滌且然後在真空下濃縮，此產生呈黃色固體之標題化合物(1.2 g)。MS  $[M+H]^+ = 475.1$ 。

【0232】 步驟6-3，(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-6-[2-胺基-5-(3-氟-5-甲基苯基)-3-甲醯基吡啶-4-基]-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-1-甲酸苄基酯之製備：向利

用氮吹掃並維持之50-mL 3頸圓底燒瓶中置入(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-6-(2-胺基-5-溴-3-甲醯基吡啶-4-基)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-1-甲酸苄基酯(300 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv)、(3-氟-5-甲基苯基) 酸(192 mg, 1.25 mmol, 2.0 equiv)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (65 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv)、P(t-Bu)<sub>3</sub>.HBF<sub>4</sub> (37 mg, 0.13 mmol, 0.2 equiv)、甲苯(3 mL)、水(0.3 mL)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (402 mg, 3.0 equiv)。將所得混合物在70°C下攪拌2 hr，且在冷卻至室溫後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱利用乙酸乙酯/石油醚進行溶析來層析殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(200 mg)。MS [M+H]<sup>+</sup> = 505.2。

**【0233】 步驟6-4，(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-6-[2-胺基-3-(6-溴-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-1-甲酸苄基酯之製備：**向50-mL圓底燒瓶中置入(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-6-[2-胺基-5-(3-氟-5-甲基苯基)-3-甲醯基吡啶-4-基]-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-1-甲酸苄基酯(100 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv)、5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二胺(65 mg, 0.30 mmol, 1.50 equiv)、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (75 mg, 0.39 mmol, 2.00 equiv)、DMSO (2 mL)。將所得混合物在100°C下攪拌16 hr，然後冷卻至室溫並用水(50 ml)稀釋。用乙酸乙酯(3 × 50 ml)萃取混合物且將有機層合併並用鹽水(3 × 50 ml)洗滌，且然後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱利用乙酸乙酯/石油醚進行溶析來層析殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(120 mg)。MS [M+H]<sup>+</sup> = 701.2。

**【0234】 步驟6-5，(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-6-[2-胺基-3-(6-氟基-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-1-甲酸苄基酯之製備：**向利用氮吹掃並維持之10-mL小瓶中置入

(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-6-[2-胺基-3-(6-溴-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-1-甲酸苄基酯(120 mg, 0.17 mmol, 1.00 equiv)、N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv)、Xantphos (20 mg, 0.03 mmol, 0.20 equiv)、二甲腈鋅(40 mg, 0.34 mmol, 2.00 equiv)。利用微波輻射將混合物在120°C下輻照2 hr，然後冷卻至室溫並用水(5 ml)稀釋。用乙酸乙酯(3 × 50 ml)萃取粗製物。將有機層合併，用鹽水(3 × 50 ml)洗滌並在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析利用乙酸乙酯/石油醚進行溶析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(70 mg)。MS [M+H]<sup>+</sup> = 648.3。

步驟6-6，2-[4-[(4 $\alpha$ S, 8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-6-基]-2-胺基-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈之製備：將(4 $\alpha$ S, 8 $\alpha$ S)-6-[2-胺基-3-(6-氟基-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]嗎啉-1-甲酸苄基酯(70 mg, 0.11 mmol, 1.00 equiv)、三氟乙酸(2 mL)之混合物在60°C下攪拌3 hr。使反應混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物溶解於DMF (4 mL)中且藉由Prep-HPLC進行進一步純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(49.6 mg，白色固體)。MS [M+H]<sup>+</sup> = 514.4。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ , 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 4H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 1H)。

**【0235】** 類似於**實例6**，在不同步驟中利用適當代替試劑及受質或

在沒有將溴基轉化為氰基之步驟之情形下製備以下化合物：

化合物編號	MS (M+H) <sup>+</sup>
3-1	495.2
3-2	499.2
3-3	481.2
3-6	513.2
3-7	515.2
3-8	511.3
3-9	493.2
3-10	507.3
3-11	500.3
3-12	514.3
3-13	541.3
3-14	507.3
3-15	521.3
3-17	527.1
3-18	518.2
3-19	506.2

#### 實例A-1：非經腸醫藥組合物

【0236】 為製備適於藉由注射(皮下、靜脈內)投與之非經腸醫藥組合物，將1-100 mg式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之水溶性鹽溶解於無菌水中，且然後與10 mL 0.9%無菌鹽水混合。視情況添加適宜緩衝液以及可選酸或鹼以調整pH。將混合物納入至適於藉由注射投與之劑量單位形式中。

#### 實例A-2：口服溶液

【0237】 為製備用於經口遞送之醫藥組合物，將足量式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽添加至水中(含有可選增溶劑、

可選緩衝劑及味道掩蔽賦形劑)以提供20 mg/mL溶液。

### 實例A-3：口服錠劑

【0238】藉由將20-50重量%之式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、20-50重量%之微晶纖維素、1-10重量%之低取代羥丙基纖維素及1-10重量%之硬脂酸鎂或其他適當賦形劑混合來製備錠劑。藉由直接壓製來製備錠劑。將壓製錠劑之總重量維持在100 -500 mg。

### 實例A-4：口服膠囊

【0239】為製備用於經口遞送之醫藥組合物，將10-500 mg式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽與澱粉或其他適宜粉末摻合物混合。將混合物納入至適於經口投與之諸如硬質明膠膠囊等口服劑量單位中。

【0240】在另一實施例中，將10-500 mg式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽置入4號膠囊或1號膠囊(羥丙甲纖維素或硬質明膠)中，且將膠囊封閉。

### 實例A-5：局部凝膠組合物

【0241】為製備醫藥局部凝膠組合物，將式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽與羥丙基纖維素、丙二醇、肉豆蔻酸異丙基酯及經純化醇USP混合。然後將所得凝膠混合物納入至適於局部投與之容器(例如管)中。

### 實例B：SSTR分析

#### 膜製備

【0242】自穩定表現五種人類或齧齒類動物生長抑制素受體亞型中之一者之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞來製備粗製膜部分。使細胞在標準組織

培養盤上於含有以下添加劑之DM-MEM生長培養基(Gibco)中生長至85% - 100%鋪滿：10%胎牛血清(Gibco)、100 U/mL青黴素(Gibco)、100 ug/mL鏈黴素(Gibco)、10 mM HEPES (Gibco)、0.5 mg/mL G-418 (Gibco)。為製備膜，利用含有10 mM HEPES (Gibco)之1×杜貝克氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate buffered saline) (Gibco)將細胞洗滌一次，然後利用不含鈉之結合緩衝液(50 mM Tris鹼、5 mM MgCl<sub>2</sub>-6H<sub>2</sub>O及1 mM EGTA，調整至pH 7.8)洗滌一次。然後將細胞刮至含有蛋白酶抑制劑混合液(100 ug/mL胃酶抑素A (pepstatin A) (Sigma)、50 ug/mL亮抑肽酶(leupeptin) (Sigma)、25 ug/mL抑肽酶(aprotinin) (Sigma)及10 mg/mL桿菌肽(Bacitracin) (USB Corporation))之結合緩衝液中。將細胞在43,500 × g下離心，均質，且藉由在67,000 × g下離心來收集所得膜。然後使用玻璃杜恩斯均質器(dounce homogenizer)將膜重新懸浮於含有蛋白酶抑制劑混合液之結合緩衝液中。

### SSTR2激動劑之功能分析

【0243】 總體概述：所有五種SSTR亞型均係Gi偶合之G蛋白偶合受體(GPCR)，其在由激動劑活化時導致細胞內環狀AMP (cAMP)之降低。因此，量測細胞內cAMP含量可用於評價本發明之化合物是否係SSTR亞型之激動劑(John Kelly, Troy Stevens, W. Joseph Thompson及Roland Seifert, *Current Protocols in Pharmacology*, 2005, 2.2.1-2.2)。下文闡述細胞內cAMP分析之一個實例。

### cAMP分析方案

【0244】 在分析前4天，將5,000個穩定表現人類生長抑制素受體亞型2之中國倉鼠卵巢細胞(CHO-K1，ATCC編號CCL-61)平鋪於經組織培

養物處理之96孔板之每一孔中的漢姆氏F12 (Ham's F12)生長培養基 (ThermoFisher 編號 10-080-CM，補充有10%供體牛血清(Gemini Bio-Products 編號100-506)、100 U/mL青黴素、100 ug/mL鏈黴素、2 mM L-麩醯胺酸 (Gemini Bio-Products 編號 400-110) 及 0.2 mg/mL 潮黴素 B (GoldBio 編號31282-04-9))中。將細胞在37°C、5% CO<sub>2</sub>及95%濕度下培養。在分析當天，吸出培養基且利用50 µL於分析緩衝液[1×漢克氏平衡鹽溶液(Hank's Balanced Salt Solution) (ThermoFisher 編號SH3058802)、0.5 mM HEPES pH 7.4、0.1%牛血清白蛋白、0.2 mM 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤(IBMx, VWR 編號200002-790)]中之1.6 µM NKH477 (Sigma 編號 N3290)加上本發明化合物之各種稀釋液處理細胞。將細胞在37°C下培育20分鐘(本發明化合物之最終濃度通常為0 - 10,000 nM)。利用50 µL溶解緩衝液(HRTF cAMP套組, Cisbio)處理細胞。將溶解物轉移至384孔板中且添加cAMP檢測及觀察抗體並在室溫下培育1-24小時。利用Tecan M1000Pro多板讀取器讀取時間解析螢光信號。藉由回歸至標準曲線來計算細胞內cAMP濃度且將其針對本發明化合物之濃度進行繪圖並使用標準方法來計算化合物之EC<sub>50</sub>。所有數據操作均在GraphPad Prism v6中進行。

【0245】藉由經由人類SST2受體(SSTR2)評估對cAMP活性之抑制，將化合物之說明性生物活性展現於下表(表A)中：

表A：

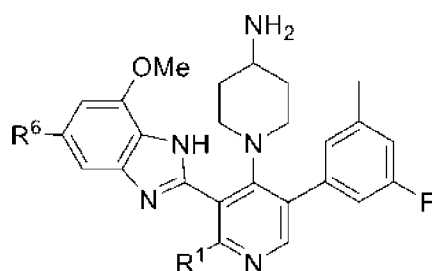
化合物編號	EC <sub>50</sub>
1-1	A
1-2	B
1-3	C

化合物編號	EC <sub>50</sub>
2-1	B
2-2	B
2-3	B
3-1	A
3-2	B
3-3	B
3-6	B
3-7	A
3-8	A
3-9	B
3-10	B
3-11	B
3-12	C
3-13	B
3-14	A
3-15	A
3-16	A
3-17	A
3-18	B
3-19	B

A = EC<sub>50</sub> < 0.1 nM ; B = EC<sub>50</sub>介於≥0.1 nM與<1 nM之間 ; C = EC<sub>50</sub> ≥1 nM

【0246】 下表(表B)展現例示性化合物經由hSSTR2相對於hSSTR4抑制cAMP之選擇性改良。

**表B：**

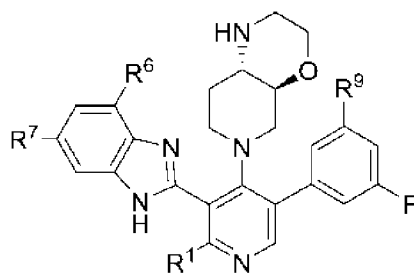


化合物 編號	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	hSST4/hSST2 (比率)
	H	CN	d
1-1	NH <sub>2</sub>	CN	a
	H	F	f
2-1	CO <sub>2</sub> Me	F	d
2-2	CN	F	e
2-3	CONH <sub>2</sub>	F	b

a=高於50，b=介於15與50之間；c=介於2.5與15之間；d=介於1與2.5之間；e=介於1與0.5之間；f=低於0.5。

【0247】 下表(表C)進一步展現其他例示性化合物經由hSSTR2相對於hSSTR4抑制cAMP之選擇性改良。

表C：



化合物 編號	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	hSST4/hSST2 (比率)
	H	F	F	H	f
3-3	NH <sub>2</sub>	F	F	H	c
	H	OMe	F	H	f
3-9	NH <sub>2</sub>	OMe	F	H	c

化合物 編號	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	hSST4/hSST2 (比率)
3-10	CH <sub>3</sub> NH-	OMe	F	H	a
	H	OMe	CN	H	d
3-11	NH <sub>2</sub>	OMe	CN	H	a
3-12	CH <sub>3</sub> NH-	OMe	CN	H	a
	H	OMe	F	Cl	d
3-17	NH <sub>2</sub>	OMe	F	Cl	c
3-13	CH <sub>3</sub> NH-	OMe	F	Cl	a
	H	OMe	CN	F	d
3-18	NH <sub>2</sub>	OMe	CN	F	b
	H	F	CN	F	d
3-19	NH <sub>2</sub>	F	CN	F	b

a=高於50，b=介於15與50之間；c=介於2.5與15之間；d=介於1與2.5之間；e=介於1與0.5之間；f=低於0.5

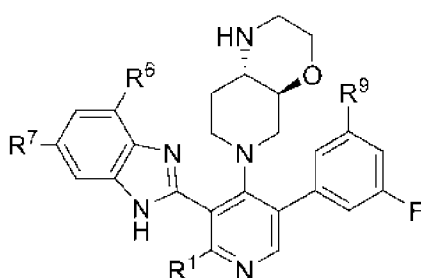
### 實例C：肝微粒體穩定性分析方案

【0248】 使用合併之男性及女性、合併之雄性史-道二氏(Sprague-Dawley)大鼠、合併之雄性食蟹猴及合併之雄性比格犬(Beagle dog)肝微粒體，在0.5 mg/mL之微粒體蛋白濃度下測定對於各種物種所關注化合物之活體外穩定性。在磷酸鉀緩衝液(50 mM)中實施培育。對於所有實驗，NADPH產生系統均係由以下構成：NADP<sup>+</sup> (1 mM)、氯化鎂(3 mM)、EDTA (1 mM)、葡萄糖-6-磷酸(5 mM)及葡萄糖-6-磷酸去氫酶(1單位/mL)。添加於DMSO中之所關注化合物以達成1 μM之最終培育濃度(最終DMSO含量為0.1% v/v且最終乙腈含量為0.9%)。最終培育體積為400 μL。於振盪水浴中在37°C下進行培育達0、5、10、20、40及60分鐘，且藉由移除50 μL培育混合物並添加至100 μL含有內標準品之冰冷乙腈中來

終止。藉由在3500 rpm及4°C下離心30分鐘沈澱之後，使用多重反應監測 (MRM) LC-MS/MS方法在所得上清液中分析所關注化合物及內標準品。針對每一分析物對MS條件進行最佳化。量測所關注化合物之消耗速率，且使用此數據進行半衰期、定標(scaled)固有清除率及預測定標全身清除率計算。

【0249】 下表(表D)說明例示性化合物之人類肝微粒體穩定性。

表D：



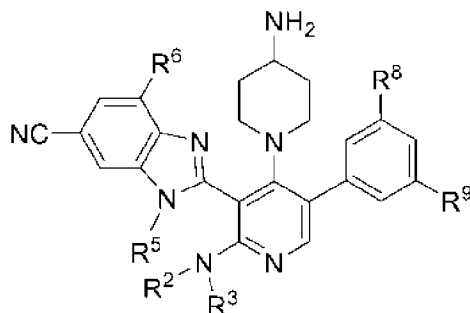
化合物編號	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	HLM t <sub>1/2</sub> (min)
	H	F	F	H	41
3-3	NH <sub>2</sub>	F	F	H	231
	H	OMe	CN	H	115
3-11	NH <sub>2</sub>	OMe	CN	H	>693
	H	OMe	CN	F	58
3-18	NH <sub>2</sub>	OMe	CN	F	99
	H	F	CN	F	144
3-19	NH <sub>2</sub>	F	CN	F	347

【0250】 本文所闡述之實例及實施例僅出於說明性目的，且熟習此項技術者所建議之各種修改或改變均包括在本申請案之精神及範圍內及隨附申請專利範圍之範圍內。

## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種式(Ic)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，



式(Ic)

其中：

$R^2$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^3$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^5$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^6$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、-CN或-OR<sup>15</sup>；

$R^8$ 及 $R^9$ 各者獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基；且

$R^{15}$ 係氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

### 【第2項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，其中：

$R^2$ 係氫、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>；

$R^3$ 係氫、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-

CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>；

R<sup>5</sup>係氫、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；且

R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>各者獨立地係氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。

### 【第3項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，其中該化合物係：

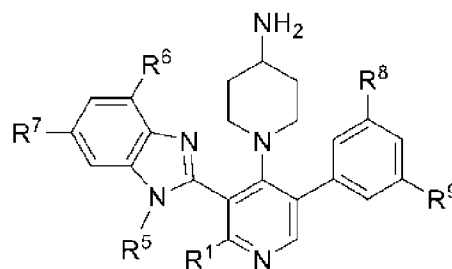
**1-1**：2-[2-胺基-4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈；

**1-2**：2-[2-胺基-4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-5-(3-氯-5-氟苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈；或

**1-3**：2-[4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-2-(二甲基胺基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈。

### 【第4項】

一種式(IIc)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，



式(IIc)

其中：

R<sup>1</sup>係-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>或-C(=O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>5</sup>係氫或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

第 2 頁(發明申請專利範圍)

$R^6$ 及 $R^7$ 各者獨立地係鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、-CN或-OR<sup>15</sup>；

$R^8$ 及 $R^9$ 各者獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基；且

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

#### 【第5項】

如請求項4之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，其中該化合物係：

**2-1**：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲酸甲基酯；

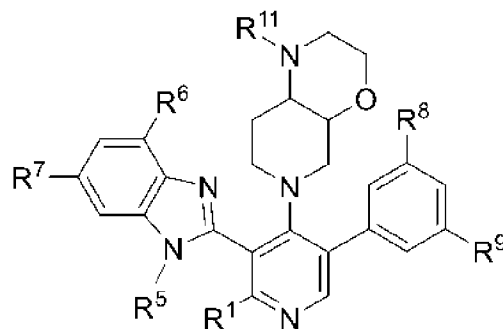
**2-2**：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲腈；

**2-3**：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-甲醯胺；或

**2-4**：4-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺。

#### 【第6項】

一種式(IIIa)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，



第3頁(發明申請專利範圍)

## 式(IIIa)

其中：

$R^1$ 係-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>；

$R^2$ 係氫或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

$R^3$ 係氫或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

$R^5$ 係氫或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

$R^6$ 及 $R^7$ 各者獨立地係鹵素、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CN或-OR<sup>15</sup>；

$R^8$ 及 $R^9$ 各者獨立地係氫、鹵素、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；

$R^{11}$ 係氫或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；且

每一 $R^{15}$ 獨立地選自氫或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

## 【第7項】

如請求項6之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，其中：

$R^2$ 係氫、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>；

$R^3$ 係氫、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>；

$R^5$ 係氫、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；且

$R^8$ 及 $R^9$ 各者獨立地係氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。

## 【第8項】

如請求項6之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，其中該化合物係：

**3-1**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-胺；

**3-2**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-胺；

**3-3**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟苯基)吡啶-2-胺；

**3-4**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-2-胺；

**3-5**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-N-甲基吡啶-2-胺；

**3-6**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3,5-二氟苯基)-N-甲基吡啶-2-胺；

**3-7**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-(4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)吡啶-2-胺；

**3-9**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟苯基)吡啶-2-胺；

**3-10**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-N-甲基吡啶-2-胺；

**3-11**：2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-胺基-5-(3-氟苯基)吡啶-3-基}-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲脞；

**3-12**：2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-

(3-氟苯基)-2-(甲基胺基)吡啶-3-基}-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈；

**3-13**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-N-甲基吡啶-2-胺；

**3-14**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-胺；

**3-15**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-N-甲基吡啶-2-胺；

**3-16**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-胺；

**3-17**：4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-(6-氟-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)吡啶-2-胺；

**3-18**：2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-胺基-5-(3,5-二氟苯基)吡啶-3-基}-4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈；或

**3-19**：2-{4-[(4 $\alpha$ S,8 $\alpha$ S)-八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-胺基-5-(3,5-二氟苯基)吡啶-3-基}-4-氟-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈。

#### 【第9項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至8中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物，及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

#### 【第10項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物之用途，其係用以製備用於治

療哺乳動物中肢端肥大症、神經內分泌腫瘤或其組合之藥物。

**【第11項】**

一種如請求項1至8中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、非鏡像異構混合物或個別鏡像異構物之用途，其係用以製備用於抑制哺乳動物中激素或營養因子之分泌之藥物，其中該激素或營養因子係生長激素(GH)、胰島素、升糖素、類胰島素生長因子1(IGF-1)或泌乳素之藥物。

**【第12項】**

如請求項10或11之用途，其中該哺乳動物係人類。

**【第13項】**

如請求項10或11之用途，其中該哺乳動物係狗或貓。