



(21)申請案號：112138314

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 03 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/05 美國

62/694,138

2018/11/05 美國

62/755,845

(71)申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：王曉釗 WANG, XIAOZHAO (CN)；卡森 彼得 尼爾斯 CARLSEN, PETER NIELS

(US)；甘霽 GAN, PEI (CN)；黃 嘉 HOANG, GIA (US)；李勇 LI, YONG (CN)；

祁超 QI, CHAO (CN)；吳亮星 WU, LIANGXING (CN)；姚 文慶 YAO, WENQING

(US)；余志勇 YU, ZHIYONG (CN)；朱 文育 ZHU, WENYU (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

(56)參考文獻：

WO 2004/092177A1

審查人員：徐永任

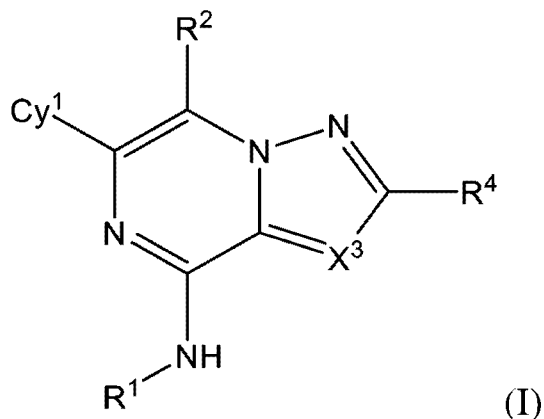
申請專利範圍項數：48 項 圖式數：0 共 332 頁

(54)名稱

作為 A2A/A2B 抑制劑之稠合吡嗪衍生物

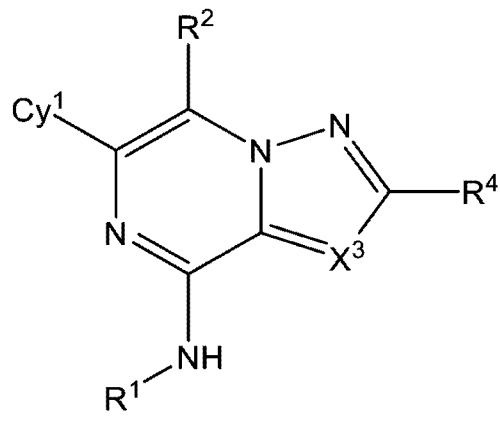
(57)摘要

本申請案係關於式(I)化合物，



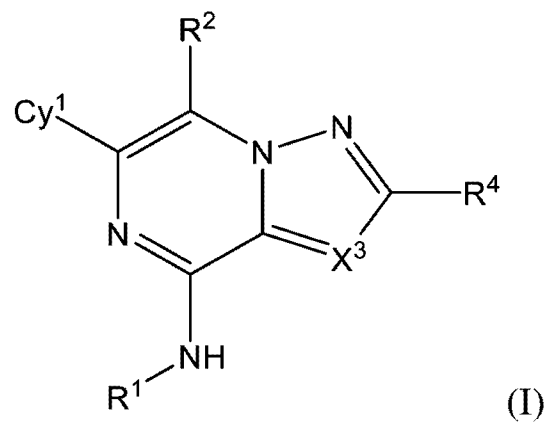
或其醫藥學上可接受之鹽，其調節腺苷受體、諸如亞型 A2A 及 A2B 受體之活性，且可用於治療與腺苷受體之活性有關之疾病，包括例如癌症、發炎性疾病、心血管疾病及神經退化性疾病。

This application relates to compounds of Formula (I):



or pharmaceutically acceptable salts thereof, which modulate the activity of adenosine receptors, such as subtypes A2A and A2B receptors, and are useful in the treatment of diseases related to the activity of adenosine receptors including, for example, cancer, inflammatory diseases, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

特徵化學式：





I851441

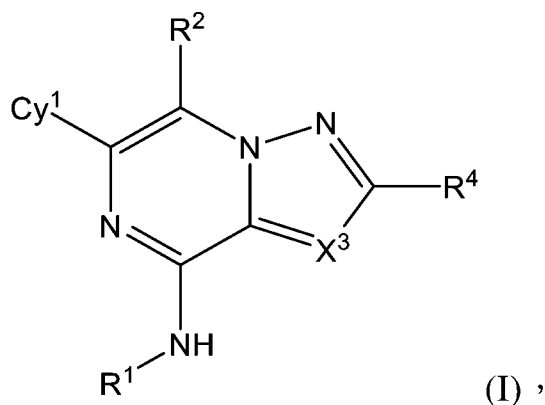
【發明摘要】

【中文發明名稱】作為 A2A/A2B 抑制劑之稠合吡嗪衍生物

【英文發明名稱】FUSED PYRAZINE DERIVATIVES AS A2A/A2B INHIBITORS

【中文】

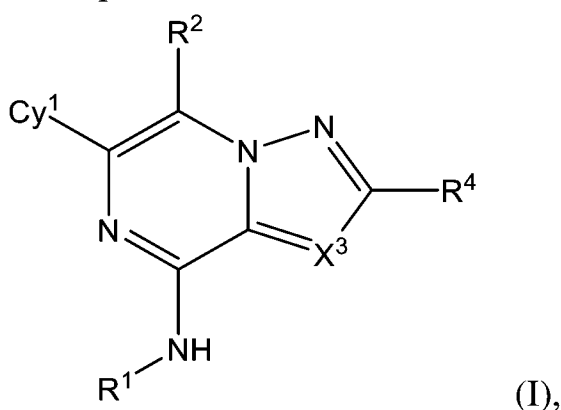
本申請案係關於式(I)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其調節腺苷受體、諸如亞型 A2A 及 A2B 受體之活性，且可用於治療與腺苷受體之活性有關之疾病，包括例如癌症、發炎性疾病、心血管病及神經退化性疾病。

【英文】

This application relates to compounds of Formula (I):



or pharmaceutically acceptable salts thereof, which modulate the activity of adenosine receptors, such as subtypes A2A and A2B receptors, and are useful in the treatment of

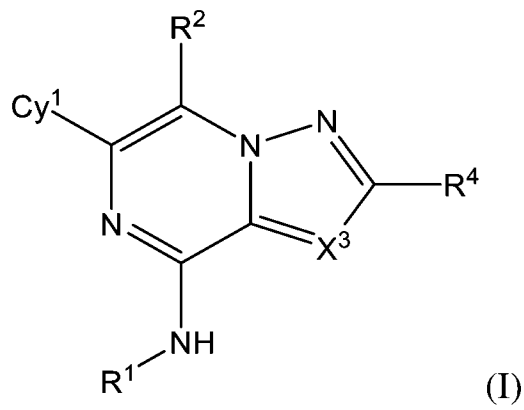
diseases related to the activity of adenosine receptors including, for example, cancer, inflammatory diseases, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為 A2A/A2B 抑制劑之稠合吡嗪衍生物

【英文發明名稱】 FUSED PYRAZINE DERIVATIVES AS A2A/A2B INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明提供稠合吡嗪衍生物，其調節腺苷受體(諸如亞型 A2A 及 A2B)之活性，且可用於治療與腺苷受體之活性有關之疾病，包括(例如)癌症、發炎性疾病、心血管疾病及神經退化性疾病。

【先前技術】

【0002】 腺苷係細胞外信號傳導分子，其可經由許多免疫細胞類型調節免疫反應。腺苷首先被 Drury 及 Szent-György 認為係冠狀血管緊張性之生理調節物 (Sachdeva, S. 及 Gupta, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21, 245-253)，然而直至 1970 年，Sattin 及 Rall 才證明腺苷經由佔據細胞表面上之特異性受體來調控細胞功能(Sattin, A. 及 Rall, T.W., 1970. *Mol. Pharmacol.* 6, 13-23；Haskó, G. 等人，2007, *Pharmacol. Ther.* 113, 264-275)。

【0003】 腺苷在各種其他生理功能中起至關重要之作用。當連接至三個磷酸酯基時，其參與核酸之合成；其形成 ATP，亦即細胞能量系統之組成組分。腺苷可藉由細胞外 ATP 之酶促分解產生，或亦可藉由穿過損壞之質膜自受損之神經元及神經膠細胞釋放(Tautenhahn, M. 等人，*Neuropharmacology*, 2012, 62, 1756-1766)。腺苷經由對定位於細胞膜上之特異性受體起作用而在外周及中樞神經系統二者中產生各種藥理學效應(Matsumoto, T. 等人，*Pharmacol. Res.*, 2012, 65, 81-90)。已闡述細胞外腺苷產生之替代性路徑。該等路徑包括藉由 CD38、CD203a 及 CD73 之協同作用自菸鹼醯胺二核苷酸(NAD)而非 ATP 產生腺苷。腺

昔之 CD73 非依賴性產生亦可藉由諸如鹼性磷酸酶或前列腺特異性磷酸酶等其他磷酸酯來發生。

【0004】 人類中存在四種已知之腺苷受體亞型，包括 A1、A2A、A2B 及 A3 受體。A1 及 A2A 係高親和力受體，而 A2B 及 A3 係低親和力受體。腺苷及其促效劑可經由該等受體中之一或多者起作用，且可調節腺苷酸環化酶之活性，腺苷酸環化酶係負責增加環狀 AMP (cAMP) 之酶。不同受體對此酶具有不同之刺激性及抑制性效應。增加之細胞內 cAMP 濃度可抑制免疫及發炎細胞之活性 (Livingston, M. 等人, *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178)。

【0005】 A2A 腺苷受體可在外周及 CNS 中發出信號，探索促效劑作為消炎藥且探索拮抗劑用於神經退化性疾病 (Carlsson, J. 等人, *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3748-3755)。在大多數細胞類型中，A2A 亞型抑制細胞內鈣水準，而 A2B 使其加強。A2A 受體通常似乎抑制來自免疫細胞之發炎反應 (Borrmann, T. 等人, *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006)。

【0006】 A2B 受體高度表現於胃腸道、膀胱、肺中及肥胖細胞上 (Antonioli, L. 等人, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。儘管 A2B 受體在結構上與 A2A 受體密切相關且能夠使腺苷酸環化酶活化，但其在功能上係不同的。已假定，此亞型可利用除腺苷酸環化酶以外之信號轉導系統 (Livingston, M. 等人, *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178)。在所有腺苷受體中，A2B 腺苷受體係低親和力受體，其被認為在生理條件下保持沈默且因細胞外腺苷水準增加而活化 (Ryzhov, S. 等人, *Neoplasia*, 2008, 10, 987-995)。A2B 腺苷受體之活化可分別經由使 Gs 及 Gq 蛋白活化來刺激腺苷酸環化酶及磷脂酶 C。亦已闡述與促分裂原活化之蛋白激酶之偶合 (Borrmann, T. 等人, *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006)。

【0007】 在免疫系統中，腺苷信號傳導之參與可係保護組織抵抗過度免疫反應之關鍵調控機制。腺苷可經由許多免疫細胞類型負向調節免疫反應，該等免疫細胞類型包括 T 細胞、天然殺手細胞、巨噬細胞、樹突細胞、肥胖細胞及髓源性抑制細胞(Allard, B.等人，*Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7-16)。

【0008】 在腫瘤中，此路徑受腫瘤微環境劫持且破壞免疫系統之抗腫瘤能力，從而促進癌症進展。在腫瘤微環境中，腺苷主要藉由 CD39 及 CD73 自細胞外 ATP 產生。多種細胞類型可藉由表現 CD39 及 CD73 產生腺苷。腫瘤細胞、T 效應細胞、T 調節性細胞、腫瘤相關巨噬細胞、髓源性抑制細胞(MDSC)、內皮細胞、癌症相關纖維母細胞(CAF)及間葉基質/幹細胞(MSC)即為此情形。腫瘤微環境中之低氧、發炎及其他免疫抑制性信號傳導可誘導 CD39、CD73 之表現及隨後之腺苷產生。因此，實體腫瘤中之腺苷水準與正常生理條件相比異常地高。

【0009】 A2A 主要表現在淋巴樣源細胞上，包括 T 效應細胞、T 調節性細胞及天然殺傷細胞。阻斷 A2A 受體可阻止暫時使 T 細胞不活化之下游免疫抑制信號。A2B 受體主要表現在單核球源細胞上，包括樹突細胞、腫瘤相關巨噬細胞、髓源性抑制細胞(MDSC)及間葉基質/幹細胞(MSC)。在臨床前模型中阻斷 A2B 受體可抑制腫瘤生長、阻斷轉移且增加腫瘤抗原之呈遞。

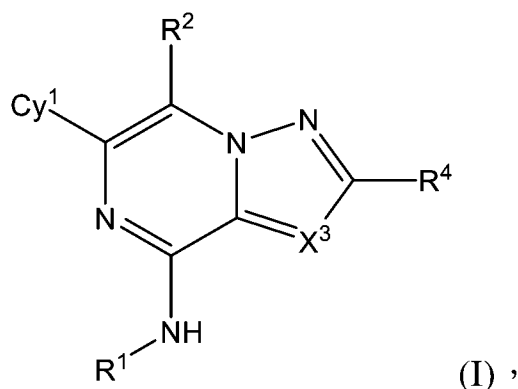
【0010】 就 ADORA2A/ADORA2B (A2A/A2B)阻斷之安全性概況而言，A2A 及 A2B 受體剔除小鼠均可存活，顯示無生長異常且係可育的(Allard, B.等人，*Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7-16)。A2A KO 小鼠僅在受 LPS 攻擊時展示增加之促發炎性細胞介素水準，且在基線時無發炎證據(Antonioli, L.等人，*Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。A2B KO 小鼠展現正常之血小板、紅血球及白血球計數，但在未經處理之 A2B KO 小鼠中基線發炎增加(TNF- α 、IL-6) (Antonioli, L.等人，*Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。在 LPS 處理

後偵測到 TNF- α 及 IL-6 之過度產生。A2B KO 小鼠亦展現增加之介導發炎以及白血球黏附/滾動之血管黏著分子；增強之肥胖細胞活化；增加之對 IgE 介導之過敏反應之敏感性及在低氧下增加之血管滲漏及嗜中性球流入量(Antonioli, L. 等人，*Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。

【0011】 總之，業內需要開發新的腺苷受體選擇性配位體(諸如對於亞型 A2A 及 A2B)，以供治療諸如癌症、發炎性疾病、心血管疾病及神經退化性疾病等疾病。本申請案係針對此需要及其他方面。

【發明內容】

【0012】 本發明尤其係關於式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中組成成員定義於本文中。

【0013】 本發明進一步提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

【0014】 本發明進一步提供抑制腺苷受體之活性之方法，其包括使該受體與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0015】 本發明進一步提供治療與腺苷受體之異常表現相關之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

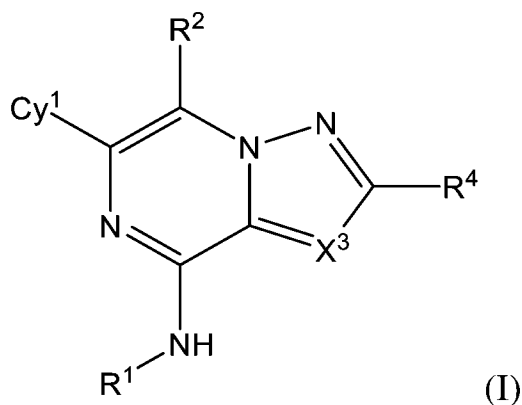
【0016】 本發明進一步提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於本文所述之任一方法中。

【0017】 本發明進一步提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備用於本文所述之任一方法中之藥劑。

【實施方式】

化合物

【0018】 本申請案尤其提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 $C(O)R^{bl}$ 、 $C(O)NR^{cl}R^{dl}$ 、 $C(O)OR^{al}$ 、 $C(=NR^{el})R^{bl}$ 、 $C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$ 、 $S(O)_2R^{bl}$ 及 $S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$ ，其中 R^1 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基及該 C_{1-6} 鹵代烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{1A} 取代基取代；

每一 R^{al} 、 R^{bl} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中 R^{al} 、 R^{bl} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{1A} 取代基取代；

每一 R^{el} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{1A} 獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基；

X^3 係 N 或 CR^3 ;

R^3 係選自 H、D、鹵基、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羧基胺基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、胺基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)胺基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羧基胺基；

Cy^1 係選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 Cy^1 之該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^7 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $NHOR^{a7}$ 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(=NR^{e7})R^{b7}$ 、 $C(=NOH)R^{b7}$ 、 $C(=NCN)R^{b7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NOH)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NCN)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、

$\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b7}$ 、 $\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{e7})\text{R}^{b7}$ 、 $\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b7}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b7}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$ 、 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{e7})\text{R}^{b7}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{b7}$ 、 SF_5 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{f7}\text{R}^{g7}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{h7})(\text{OR}^{i7})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{h7})(\text{OR}^{i7})$ 及 $\text{BR}^{j7}\text{R}^{k7}$ ，其中 R^7 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該5員至10員雜芳基、該4員至10員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^{7A} 取代基取代；

每一 R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該5員至10員雜芳基、該4員至10員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^{7A} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c7} 及 R^{d7} 與其所連接之 N 原子一起形成4員至10員雜環烷基，其中該4員至10員雜環烷基視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^{7A} 取代基取代；

每一 R^{e7} 獨立地選自 H 、 OH 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f7} 及 R^{g7} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5員至10員雜芳基、4員

至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{h7} 及 Rⁱ⁷ 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{j7} 及 R^{k7} 獨立地選自 OH、C₁₋₆ 烷氧基及 C₁₋₆ 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j7} 及 R^{k7} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{7A} 獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵代烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羧基、C₁₋₄ 烷氧基羧基、C₁₋₆ 烷基羧基胺基、C₁₋₆ 烷氧基羧基胺基、C₁₋₆ 烷基羧基氧基、胺基羧基氧基、C₁₋₆ 烷基胺基羧基氧基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基羧基氧基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基羧基胺基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基羧基胺基；

R² 係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4 員至 10 員雜環

烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、NHOR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、
 C(O)NR^{c2}(OR^{a2})、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}、
 NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})R^{b2}、C(=NOH)R^{b2}、
 C(=NCN)R^{b2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}、
 NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}、NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、
 NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、
 S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}、OS(O)₂R^{b2}、SF₅、P(O)R^{f2}R^{g2}、
 OP(O)(OR^{h2})(ORⁱ²)、P(O)(OR^{h2})(ORⁱ²)及 BR^{j2}R^{k2}，其中 R²之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆
 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4
 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員
 至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1
 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

R⁴ 係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳
 基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷
 基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4 員至 10 員雜環
 烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、
 C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、
 NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOH)R^{b4}、
 C(=NCN)R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}、
 NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、
 NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、
 S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}、OS(O)₂R^{b4}、SF₅、P(O)R^{f4}R^{g4}、
 OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)、P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)及 BR^{j4}R^{k4}，其中 R⁴之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆

烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

條件係：

(a) 當 R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 R² 之該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代時，

則 R⁴ 係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOH)R^{b4}、C(=NCN)R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}、OS(O)₂R^{b4}、SF₅、P(O)R^{f4}R^{g4}、OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)、P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)及 BR^{j4}R^{k4}，其中 R⁴ 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員

至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

或者，另一選擇為，

(b) 當 R² 係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、NHOR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)NR^{c2}(OR^{a2})、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})R^{b2}、C(=NOH)R^{b2}、C(=NCN)R^{b2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}、NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}、OS(O)₂R^{b2}、SF₅、P(O)R^{f2}R^{g2}、OP(O)(OR^{h2})(ORⁱ²)、P(O)(OR^{h2})(ORⁱ²)及 BR^{j2}R^{k2}，其中 R² 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代時，

則 R⁴ 係選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOH)R^{b4}、C(=NCN)R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 SF_5 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f4}}\text{R}^{\text{g4}}$ 、
 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h4}})(\text{OR}^{\text{i4}})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h4}})(\text{OR}^{\text{i4}})$ 及 $\text{BR}^{\text{j4}}\text{R}^{\text{k4}}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1個、2個、3個、4個、5個或6個獨立選擇之 $\text{R}^{4\text{A}}$ 取代基取代；

每一 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該5員至10員雜芳基、該4員至10員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1個、2個、3個、4個、5個或6個獨立選擇之 $\text{R}^{2\text{A}}$ 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成4員至10員雜環烷基，其中該4員至10員雜環烷基視情況經1個、2個、3個、4個、5個或6個獨立選擇之 $\text{R}^{2\text{A}}$ 取代基取代；

每一 R^{e2} 獨立地選自 H 、 OH 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f2} 及 R^{g2} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5員至10員雜芳基、4員

至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{h2} 及 Rⁱ² 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{j2} 及 R^{k2} 獨立地選自 OH、C₁₋₆ 烷氧基及 C₁₋₆ 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j2} 及 R^{k2} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)NR^{c21}R^{d21}、C(O)NR^{c21}(OR^{a21})、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}、C(=NR^{e21})R^{b21}、C(=NOH)R^{b21}、C(=NCN)R^{b21}、C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}、NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}S(O)R^{b21}、NR^{c21}S(O)₂R^{b21}、NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}、NR^{c21}S(O)₂NR^{c21}R^{d21}、S(O)R^{b21}、S(O)NR^{c21}R^{d21}、S(O)₂R^{b21}、S(O)₂NR^{c21}R^{d21}、OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}、OS(O)₂R^{b21}、SF₅、P(O)R^{f21}R^{g21}、OP(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹)、P(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹)及 BR^{j21}R^{k21}，其中 R^{2A} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、

該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該 (5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21} 及 R^{d21} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該 (5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c21} 及 R^{d21} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{e21} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₁₋₆ 鹵代烷氧基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基；

每一 R^{f21} 及 R^{g21} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₁₋₆ 鹵代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{h21} 及 Rⁱ²¹ 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基

-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{j21} 及 R^{k21} 獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j21} 及 R^{k21} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{2B} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a22}、SR^{a22}、NHOR^{a22}、C(O)R^{b22}、C(O)NR^{c22}R^{d22}、C(O)NR^{c22}(OR^{a22})、C(O)OR^{a22}、OC(O)R^{b22}、OC(O)NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C(O)R^{b22}、NR^{c22}C(O)OR^{a22}、NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}、C(=NR^{e22})R^{b22}、C(=NOH)R^{b22}、C(=NCN)R^{b22}、C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C(=NOH)NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C(=NCN)NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}、NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}S(O)R^{b22}、NR^{c22}S(O)₂R^{b22}、NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}、NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}、S(O)R^{b22}、S(O)NR^{c22}R^{d22}、S(O)₂R^{b22}、S(O)₂NR^{c22}R^{d22}、OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}、OS(O)₂R^{b22}、SF₅、P(O)R^{f22}R^{g22}、OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²)、P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²)及 BR^{j22}R^{k22}，其中 R^{2B} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該 (5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該 (4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

每一 R^{a22} 、 R^{b22} 、 R^{c22} 及 R^{d22} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a22} 、 R^{b22} 、 R^{c22} 及 R^{d22} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該 (5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c22} 及 R^{d22} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

每一 R^{e22} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f22} 及 R^{g22} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{h22} 及 R^{i22} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j22} 及 R^{k22} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j22} 及 R^{k22} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{2C} 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羧基胺基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、胺基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)胺基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羧基胺基；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{e4} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f4} 及 R^{g4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{h4} 及 R^{i4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j4} 及 R^{k4} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j4} 及 R^{k4} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、

$C(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 $C(=NOH)R^{b41}$ 、 $C(=NCN)R^{b41}$ 、 $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$ 、
 $NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(=NOH)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(=NCN)NR^{c41}R^{d41}$ 、
 $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、
 $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 、 $S(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、
 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 $OS(O)_2R^{b41}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f41}R^{g41}$ 、
 $OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$ 、 $P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$ 及 $BR^{j41}R^{k41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、
 該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該5員至10員雜芳基、
 該4員至10員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該
 (5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況
 經1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、
 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、
 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4
 員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C_{1-6} 烷基、該
 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該5員至10員雜芳基、
 該4員至10員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該
 (5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況
 經1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

或者，連接至同一N原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之N原子一起形成4員
 至10員雜環烷基，其中該4員至10員雜環烷基視情況經1個、2個、3個、4
 個、5個或6個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{e41} 獨立地選自H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6}
 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f41} 及 R^{g41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{h41} 及 R^{i41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j41} 及 R^{k41} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j41} 及 R^{k41} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a42} 、 SR^{a42} 、 $NHOR^{a42}$ 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $C(=NOH)R^{b42}$ 、 $C(=NCN)R^{b42}$ 、 $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NOH)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NCN)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)R^{b42}$ 、 $S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 、 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $OS(O)_2R^{b42}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f42}R^{g42}$ 、

OP(O)(OR^{h42})(ORⁱ⁴²)、P(O)(OR^{h42})(ORⁱ⁴²)及 BR^{j42}R^{k42}，其中 R^{4B}之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該 (5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4C}取代基取代；

每一 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及 R^{d42}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-，其中 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及 R^{d42}之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該 (5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4C}取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c42}及 R^{d42}與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4C}取代基取代；

每一 R^{e42}獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基；

每一 R^{f42}及 R^{g42}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{h42} 及 R^{i42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j42} 及 R^{k42} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j42} 及 R^{k42} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a43} 、 SR^{a43} 、 $NHOR^{a43}$ 、 $C(O)R^{b43}$ 、 $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$ 、 $C(O)OR^{a43}$ 、 $OC(O)R^{b43}$ 、 $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(O)R^{b43}$ 、 $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$ 、 $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $C(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 $C(=NOH)R^{b43}$ 、 $C(=NCN)R^{b43}$ 、 $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(=NOH)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(=NCN)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}S(O)R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ 、 $S(O)R^{b43}$ 、 $S(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $S(O)_2R^{b43}$ 、 $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ 、 $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 $OS(O)_2R^{b43}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f43}R^{g43}$ 、 $OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$ 、 $P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$ 及 $BR^{j43}R^{k43}$ ，其中 R^{4C} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該

(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{a43}、R^{b43}、R^{c43} 及 R^{d43} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-，其中 R^{a43}、R^{b43}、R^{c43} 及 R^{d43} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該 (5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c43} 及 R^{d43} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{e43} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基；

每一 R^{f43} 及 R^{g43} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{h43} 及 Rⁱ⁴³ 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{j43} 及 R^{k43} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j43} 及 R^{k43} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{4D} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 7 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 7 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a44} 、 SR^{a44} 、 $NHOR^{a44}$ 、 $C(O)R^{b44}$ 、 $C(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $C(O)NR^{c44}(OR^{a44})$ 、 $C(O)OR^{a44}$ 、 $OC(O)R^{b44}$ 、 $OC(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(O)R^{b44}$ 、 $NR^{c44}C(O)OR^{a44}$ 、 $NR^{c44}C(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $C(=NR^{e44})R^{b44}$ 、 $C(=NOH)R^{b44}$ 、 $C(=NCN)R^{b44}$ 、 $C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(=NOH)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(=NCN)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(=NR^{e44})R^{b44}$ 、 $NR^{c44}S(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}S(O)R^{b44}$ 、 $NR^{c44}S(O)_2R^{b44}$ 、 $NR^{c44}S(O)(=NR^{e44})R^{b44}$ 、 $NR^{c44}S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$ 、 $S(O)R^{b44}$ 、 $S(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $S(O)_2R^{b44}$ 、 $S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$ 、 $OS(O)(=NR^{e44})R^{b44}$ 、 $OS(O)_2R^{b44}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f44}R^{g44}$ 、 $OP(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$ 、 $P(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$ 及 $BR^{j44}R^{k44}$ ，其中 R^{4D} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 7 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該苯基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 7 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4E} 取代基取代；

每一 R^{a44} 、 R^{b44} 、 R^{c44} 及 R^{d44} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 7 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 7 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 7 員雜環

烷基)-C₁₋₆烷基-，其中 R^{a44}、R^{b44}、R^{c44} 及 R^{d44} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該苯基、該 C₃₋₇環烷基、該 5 員至 7 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該苯基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5 員至 7 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4E} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c44} 及 R^{d44} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4E} 取代基取代；

每一 R^{e44} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基；

每一 R^{f44} 及 R^{g44} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5 員至 7 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 7 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{h44} 及 Rⁱ⁴⁴ 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5 員至 7 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 7 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

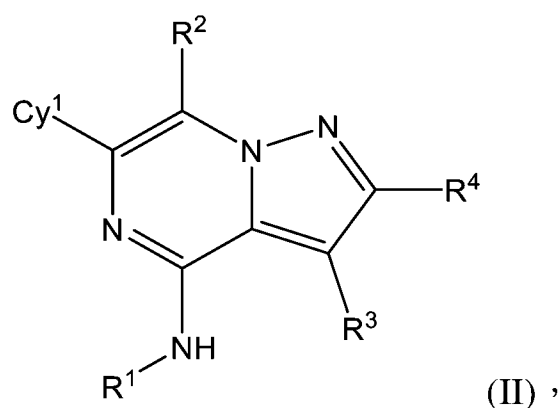
每一 R^{j44} 及 R^{k44} 獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j44} 及 R^{k44} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代；且

每一 R^{4E} 獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 鹵代烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、HO-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 環烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基亞磺醯基、C₁₋₃ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₃ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃ 烷基羧基、C₁₋₄ 烷氧基羧基、C₁₋₃ 烷基羧基胺基、C₁₋₃ 烷氧基羧基胺基、C₁₋₃ 烷基羧基氧基、胺基羧基氧基、C₁₋₃ 烷基胺基羧基氧基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基羧基氧基、C₁₋₃ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羧基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基羧基胺基。

【0019】 在一些實施例中，與「烷基」、「烯基」、「炔基」、「芳基」、「環烷基」、「雜環烷基」或「雜芳基」取代基或「-C₁₋₆ 烷基-」、「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」連接基團中之任一者之碳原子連接之 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個氫原子各自視情況由氬原子置換。

【0020】 在一些實施例中，本文所提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0021】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^1 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基及該 C_{1-6} 鹵代烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{1A} 取代基取代。

【0022】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0023】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^1 係 H 或 C_{1-3} 烷基。

【0024】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^1 係 H。

【0025】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^3 係選自 H、D、鹵基、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羧基胺基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、胺基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)胺基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羧基胺基。

【0026】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^3 係選自 H、D、鹵基、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0027】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^3 係 CN 或 H。

【0028】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^3 係 H。

【0029】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5

員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基及 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R² 之該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基及該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0030】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 R² 之該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0031】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)NR^{c21}R^{d21}、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}、S(O)R^{b21} 及 S(O)₂R^{b21}。

【0032】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)NR^{c21}R^{d21}、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}、S(O)R^{b21} 及 S(O)₂R^{b21}。

【0033】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21} 及 R^{d21} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、

該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代。

【0034】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基。

【0035】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R² 係選自 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 R² 之該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)NR^{c21}R^{d21}、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}、S(O)R^{b21} 及 S(O)₂R^{b21}。在式(I)及(II)之一些實施例中，R² 係選自 C₃₋₆環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R² 之該 C₃₋₆環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0036】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C(O)R^{b21}、

$C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ 。

【0037】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基。

【0038】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自 C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ ；且

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基。

【0039】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自環丙基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、二氫吡啶-(2H)-基及吡啶酮基，其各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0040】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ 。

【0041】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0042】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自環丙基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、二氫吡啶-(2H)-基及吡啶酮基，其各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ ；且

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0043】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^2 之該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 及 $S(O)_2R^{b21}$ ，其中 R^{2A} 之該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基。

【0044】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自 C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-4} 烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基及 OH。

【0045】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自環丙基、噁唑基、三唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫吡啶-(2H)-基及吡啶酮基，其各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；且

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基及 OH。

【0046】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自 1-(三氟甲基)環丙-1-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、嘧啶-4-基、3,6-二氫吡啶-4-基-1(2H)-甲醯胺、吡啶-4-基、4-(1-羥基乙基)-2-甲基

噁唑-5-基、2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基、1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基及1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基。

【0047】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自 1-(三氟甲基)環丙-1-基、1-乙基-1*H*-吡唑-5-基、1-丙基-1*H*-吡唑-5-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、嘓啶-4-基、3,6-二氫吡啶-4-基-1(2*H*)-甲醯胺、吡啶-4-基、4-(1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基、2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基、1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基及1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基。

【0048】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自 1-(三氟甲基)環丙-1-基、1-乙基-1*H*-吡唑-5-基、1-丙基-1*H*-吡唑-5-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、嘓啶-4-基、3,6-二氫吡啶-4-基-1(2*H*)-甲醯胺及吡啶-4-基。

【0049】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0050】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、

$C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代。

【0051】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{4B} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-。

【0052】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ 。

【0053】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷

基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；
且

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a41}、SR^{a41}、NHOR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、S(O)R^{b41} 及 S(O)₂R^{b41}。

【0054】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R⁴ 係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、苯基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4} 及 NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}，其中 R⁴ 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該苯基、該 5 員至 6 員雜芳基、該苯基-C₁₋₆烷基-及該(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0055】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NO₂ 及 OR^{a41}。

【0056】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基。

【0057】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a41} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基。

【0058】 在一些實施例中，連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0059】 在一些實施例中，連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0060】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 及 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該苯基、該 5 員至 6 員雜芳基、該苯基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 及 OR^{a41} ；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；且

每一 R^{a41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0061】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 及 OR^{a41} 。

【0062】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；
或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 6 員雜環烷基。

【0063】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0064】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；
每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、

$\text{OC(O)NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C(O)R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C(O)OR}^{\text{a41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C(O)NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{S(O)R}^{\text{b41}}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b41}}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、 OH 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基。

【0065】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^{4} 係選自苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、 C(O)R^{b4} 、 $\text{C(O)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 及 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ，其中 R^{4} 之該苯基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該苯基- C_{1-3} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-及該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、苯基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基及該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、4 員至 7 員雜環烷基及 OH ，其中 R^{4A} 之該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、 OH 及 C_{1-4} 烷基。

【0066】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^{4} 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 $\text{C(O)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 及 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C(O)OR}^{\text{a4}}$ ，其中 R^{4} 之該 C_{1-6} 烷基、該

苯基-C₁₋₆烷基-及該(5員至6員雜芳基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經1個或2個獨立選擇之R^{4A}取代基取代；

每一R^{4A}獨立地選自D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、CN、NO₂及OR^{a41}；

每一R^{a4}、R^{c4}及R^{d4}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

或者，連接至同一N原子之任一R^{c4}及R^{d4}與其所連接之N原子一起形成4員至6員雜環烷基；且

每一R^{a41}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。

【0067】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R⁴係選自C(O)NHC₁₋₆烷基、C(O)-氮雜環丁基、C(O)-吡咯啉基、C(O)-六氫吡啶基、C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、NHC(O)OC₁₋₆烷基、(氮雜環丁基)-C₁₋₆烷基、(吡啶基)-C₁₋₆烷基、(苯基)-C₁₋₆烷基、(氟苯基)-C₁₋₆烷基、3,6-二氫-2H-吡喃基、NH-(苯基)及吡啶基。

【0068】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R⁴係選自C(O)NHC₁₋₆烷基、C(O)-氮雜環丁基、C(O)-吡咯啉基、C(O)-六氫吡啶基、C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、NHC(O)OC₁₋₆烷基、(氮雜環丁基)-C₁₋₆烷基、(吡啶基)-C₁₋₆烷基、(苯基)-C₁₋₆烷基、(氟苯基)-C₁₋₆烷基、3,6-二氫-2H-吡喃基、NH-(苯基)、吡啶基及(吡咯并[3,2-b]吡啶基)-C₁₋₆烷基，

其中每一C₁₋₆烷基及氮雜環丁基視情況由1個或2個OH基團取代；且每一吡啶基視情況由甲基六氫吡嗪基取代。

【0069】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R⁴係選自C(O)NHC₁₋₆烷基、C(O)-氮雜環丁基、C(O)-吡咯啉基、C(O)-六氫吡啶基、C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、NHC(O)OC₁₋₆

烷基、(氮雜環丁基)-C₁₋₆烷基、(吡啶基)-C₁₋₆烷基、(苯基)-C₁₋₆烷基、(氟苯基)-C₁₋₆烷基、3,6-二氫-2H-吡喃基、NH-(苯基)及吡啶基，

其中每一 C₁₋₆烷基及氮雜環丁基視情況由 1 個或 2 個 OH 基團取代；且每一吡啶基視情況由甲基六氫吡嗪基取代。

【0070】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R⁴係選自 C(O)NHCH₂CH₃、C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃)、C(O)N(CH₂CH₃)₂、NHC(O)OCH₂CH₃、C(O)-氮雜環丁基、C(O)-羥基氮雜環丁基、C(O)-吡咯啶基、C(O)-六氫吡啶基、CH₂-氮雜環丁基、CH₂-吡啶基、CH₂-氟苯基、CH(OH)-氟苯基、NH-苯基、3,6-二氫-2H-吡喃基、(甲基六氫吡嗪基)吡啶基及(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)甲基。

【0071】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R⁴係選自 C(O)NHCH₂CH₃、C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃)、C(O)N(CH₂CH₃)₂、NHC(O)OCH₂CH₃、C(O)-氮雜環丁基、C(O)-羥基氮雜環丁基、C(O)-吡咯啶基、C(O)-六氫吡啶基、CH₂-氮雜環丁基、CH₂-吡啶基、CH₂-氟苯基、CH(OH)-氟苯基、NH-苯基、3,6-二氫-2H-吡喃基及(甲基六氫吡嗪基)吡啶基。

【0072】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R²係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}及 S(O)₂R^{b2}。

【0073】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}及 R^{d2}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基。

【0074】 在式(I)及(II)之一些實施例中，R²係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、

$C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 及 $S(O)_2R^{b2}$ ；且

每一 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0075】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 CN。

【0076】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^2 係選自 H、二氟乙基、溴及 CN。

【0077】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0078】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0079】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ 。

【0080】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6}

烷基-、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ 。

【0081】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ，其中每一 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個或 2 個 OH 基團取代；且該苯基- C_{1-6} 烷基-視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之鹵基取代。

【0082】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0083】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^4 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ，其中 R^4 之該苯基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0084】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ，其中每一 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個或 2 個 OH 基團取代；且該苯基- C_{1-6} 烷基-視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之鹵基取代；且

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0085】 在式(I)及(II)之一些實施例中， R^4 係選自 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2$ -吡啶基、 CH_2 -氟苯基及 $CH(OH)$ -氟苯基。

【0086】 在式(II)之一些實施例中， R^2 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $NHOR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOH)R^{b2}$ 、 $C(=NCN)R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $OS(O)_2R^{b2}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f2}R^{g2}$ 、 $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ 、 $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ 及 $BR^{j2}R^{k2}$ ，其中 R^2 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5員至 10員雜芳基、4員至 10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5員至 10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4員至 10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOH)R^{b4}$ 、 $C(=NCN)R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $OS(O)_2R^{b4}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f4}R^{g4}$ 、 $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ 、 $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ 及 $BR^{j4}R^{k4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5員至 10員雜芳基、該 4員至 10員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5員至 10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至 10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1個、2個、3個、4個、5個或 6個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0087】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係 C_{6-10} 芳基，其視情況由 1個、2個、3個或 4個獨立選擇之 R^7 取代基取代。

【0088】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係苯基，其視情況由 1個或 2個獨立選擇之 R^7 取代基取代。

【0089】 在式(I)及(II)之一些實施例中，每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN及 NO_2 。

【0090】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係苯基，其視情況由 1個或 2個獨立選擇之 R^7 取代基取代；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。

【0091】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係苯基，其由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基及 CN。

【0092】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係未經取代之苯基。

【0093】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係氰基苯基。

【0094】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係 3-氰基苯基。

【0095】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係 3-氰基苯基或 3-氰基-2-氟苯基。

【0096】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係由 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 取代之苯基，其中 R^{c7} 及 R^{d7} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0097】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係由 $C(O)NH_2$ 取代之苯基。

【0098】 在式(I)及(II)之一些實施例中， Cy^1 係 3-甲醯基苯基。

【0099】 在式(I)及(II)之一些實施例中：

R^1 係 H；

Cy^1 係 C_{6-10} 芳基，其視情況由 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；且

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0100】 在式(I)及(II)之一些實施例中：

R^1 係 H；

Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；且

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0101】 在式(I)及(II)之化合物之一些實施例中：

R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 及 $S(O)_2R^{b21}$ ；

每一 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ ；

Cy^1 係 C_{6-10} 芳基，其視情況由 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；
每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^4 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 6 員雜環烷基；

每一 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。

【0102】 在式(I)及(II)之化合物之一些實施例中：

R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^2 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 及 $S(O)_2R^{b2}$ ；

R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、

$OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、
 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10}
 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷
 基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；
 每一 R^{4A} 獨立地選自D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、CN、 NO_2 、
 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、
 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、
 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ ；

Cy^1 係 C_{6-10} 芳基，其視情況由1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^7 取代基取代；
 每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^4 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及
 C_{2-6} 炔基；

或者，連接至同一N原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之N原子一起形成4員至
 6員雜環烷基；

每一 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及
 C_{2-6} 炔基；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN及
 NO_2 。

【0103】 在式(I)及(II)之化合物之一些實施例中：

R^1 係H；

R^2 係選自 C_{3-6} 環烷基、5員至6員雜芳基及4員至6員雜環烷基，其中 R^2 之該
 C_{3-6} 環烷基、該5員至6員雜芳基及該4員至6員雜環烷基各自視情況經1個或
 2個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ ；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 及 OR^{a41} ；

Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 6 員雜環烷基；

每一 R^{a41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。

【0104】 在式(I)及(II)之化合物之一些實施例中：

R^1 係 H；

R^2 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 CN；

R^4 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ，其中每一 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個或 2 個 OH 基團取代；且該苯基- C_{1-6} 烷基-視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之鹵基取代；

Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 6 員雜環烷基；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。

【0105】 在式(I)及(II)之化合物之一些實施例中：

R^1 係 H；

R^2 係選自環丙基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、二氫吡啶-(2H)-基及吡啶酮基，其各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

R^4 係選自 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $C(O)$ -氮雜環丁基、 $C(O)$ -吡咯啶基、 $C(O)$ -六氫吡啶基、 $C(O)N(C_{1-6} 烷基)_2$ 、 $NHC(O)OC_{1-6}$ 烷基、(氮雜環丁基)- C_{1-6} 烷基、(吡啶基)- C_{1-6} 烷基、(苯基)- C_{1-6} 烷基、(氟苯基)- C_{1-6} 烷基、3,6-二氫-2H-吡喃基、NH-(苯基)及吡啶基，其中每一 C_{1-6} 烷基及氮雜環丁基視情況由 1 個或 2 個 OH 基團取代；且每一吡啶基視情況由甲基六氫吡嗪基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、

$OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、
 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ ；

Cy^1 係氰基苯基；且

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0106】 在式(I)及(II)之化合物之一些實施例中：

R^1 係 H；

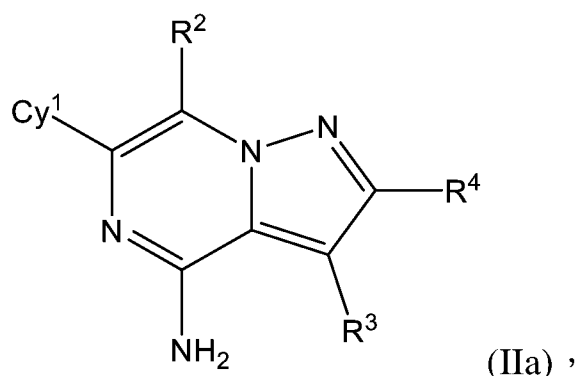
R^2 係選自 H、二氟乙基、溴及 CN；

R^4 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ，其中每一 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個或 2 個 OH 基團取代；且該苯基- C_{1-6} 烷基-視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之鹵基取代；

Cy^1 係氰基苯基；且

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0107】 在式(I)及(II)之一些實施例中，化合物係式(IIa)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^2 、 R^3 、 R^4 及 Cy^1 係根據本文針對式(I)及(II)之化合物所提供之定義來定義。

【0108】 在式(IIa)之一些實施例中，

R^3 係 H 或 CN；

Cy^1 係苯基，其由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^7 獨立地選自鹵基及 CN；

R^2 係選自苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^2 之該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 及 $S(O)_2R^{b21}$ ，其中 R^{2A} 之該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基；

R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員

雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之R^{4A}取代基取代；

每一R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、苯基、C₃₋₇環烷基、5員至6員雜芳基及4員至7員雜環烷基，其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}之該C₁₋₆烷基、該苯基、該C₃₋₇環烷基、該5員至6員雜芳基及該4員至7員雜環烷基各自視情況由1個、2個或3個獨立選擇之R^{4A}取代基取代；

每一R^{4A}獨立地選自D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5員至6員雜芳基、4員至7員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a41}、SR^{a41}、NHOR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、S(O)R^{b41}及S(O)₂R^{b41}，其中R^{4A}之該C₁₋₆烷基、該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該苯基、該C₃₋₇環烷基、該5員至6員雜芳基及該4員至7員雜環烷基各自視情況由1個或2個獨立選擇之R^{4B}取代基取代；

每一R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}及R^{d41}獨立地選自H、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵代烷基，其中R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}及R^{d41}之該C₁₋₆烷基視情況由1個、2個或3個獨立選擇之R^{4B}取代基取代；且

每一R^{4B}獨立地選自鹵基、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、胺基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基。

【0109】 在式(IIa)之一些實施例中，

R³係H或CN；

Cy¹係3-氰基苯基或3-氰基-2-氟苯基；

R^2 係選自 C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-4} 烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基及 OH。

【0110】 R^4 係選自苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ，其中 R^4 之該苯基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該苯基- C_{1-3} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-及該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、苯基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基及該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、4 員至 7 員雜環烷基及 OH，其中 R^{4A} 之該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、OH 及 C_{1-4} 烷基。

【0111】 在式(IIa)之一些實施例中，

R^3 係 H 或 CN；

Cy^1 係苯基，其由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

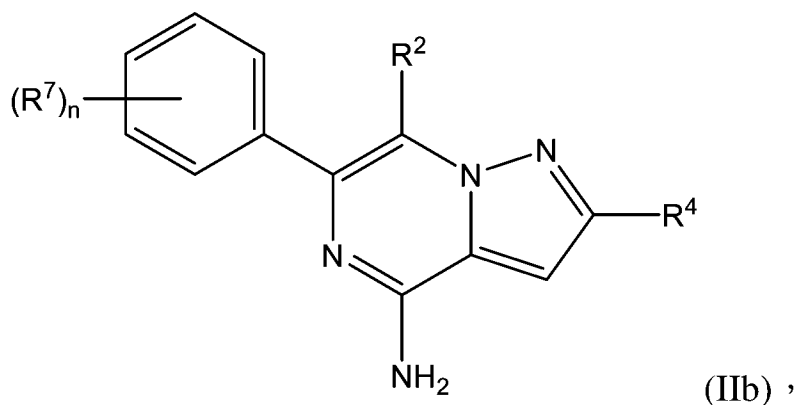
每一 R^7 獨立地選自鹵基及 CN；

R^2 係選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 CN；

R^4 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ，其中 R^4 之該苯基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且

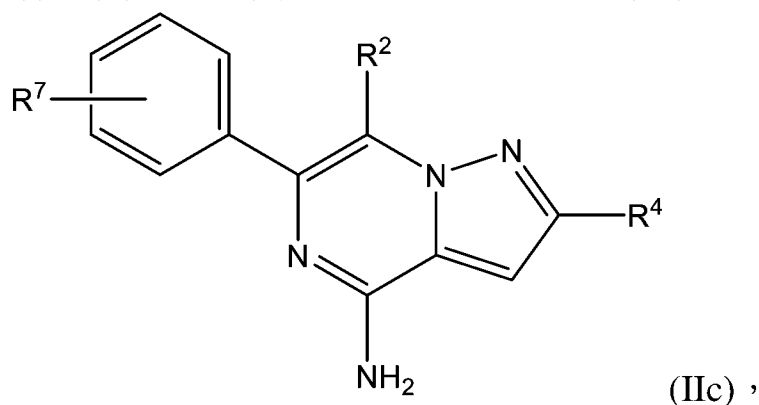
每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0112】 在式(I)及(II)之一些實施例中，化合物係式(IIb)化合物：



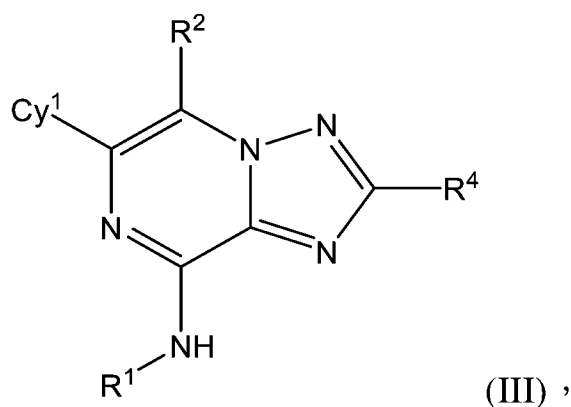
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 0 至 4 之整數，且其中變數 R^2 、 R^4 及 R^7 係根據本文針對式(I)及(II)之化合物所提供之定義來定義。

【0113】 在式(I)及(II)之一些實施例中，化合物係式(IIc)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^2 、 R^4 及 R^7 係根據本文針對式(I)及(II)之化合物所提供之定義來定義。

【0114】 在一些實施例中，本文所提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(III)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0115】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^1 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基及該 C_{1-6} 鹵代烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{1A} 取代基取代。

【0116】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0117】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^1 係 H 或 C_{1-6} 烷基。

【0118】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^1 係 H。

【0119】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自 H、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0120】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0121】 在式(I)及(III)之一些實施例中，每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10

員雜芳基、4員至10員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)NR^{c21}R^{d21}、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}、S(O)R^{b21}及S(O)₂R^{b21}。

【0122】 在式(I)及(III)之一些實施例中，R²係選自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基及4員至10員雜環烷基，其中R²之該C₆₋₁₀芳基、該C₃₋₁₀環烷基、該5員至10員雜芳基及該4員至10員雜環烷基各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之R^{2A}取代基取代；

每一R^{2A}獨立地選自D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)NR^{c21}R^{d21}、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}、S(O)R^{b21}及S(O)₂R^{b21}，其中R^{2A}之該C₁₋₆烷基、該C₁₋₆鹵代烷基、該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該C₆₋₁₀芳基、該C₃₋₁₀環烷基、該5員至10員雜芳基及該4員至10員雜環烷基各自視情況由1個、2個或3個獨立選擇之R^{2B}取代基取代；

每一R^{a21}、R²⁴¹、R^{c21}及R^{d21}獨立地選自H、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵代烷基，其中R^{a21}、R²⁴¹、R^{c21}及R^{d21}之該C₁₋₆烷基視情況由1個、2個或3個獨立選擇之R^{2A}取代基取代；且

每一R^{2B}獨立地選自D、鹵基、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、胺基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基。

【0123】 在式(I)及(III)之一些實施例中，R²係選自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基及4員至10員雜環烷基，其中R²之該C₆₋₁₀芳基、該C₃₋₁₀環烷

基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 及 $S(O)_2R^{b21}$ 。

【0124】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自 5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^2 之該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 OH，其中 R^{2A} 之該 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；且

每一 R^{2B} 獨立地選自 D、鹵基及 OH。

【0125】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自 5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0126】 在式(I)及(III)之一些實施例中，每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ 。

【0127】 在式(I)及(III)之一些實施例中，每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0128】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自 5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ ；且

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0129】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係 5 員至 6 員雜芳基，其視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0130】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係 5 員至 6 員雜芳基。

【0131】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係 5 員至 6 員雜環烷基。

【0132】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、嘧啶-4-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基、4-甲基噁唑-5-基、4-乙基噁唑-5-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基、2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)噁唑-5-基、1-乙基-1H-吡啶-5-基、6-羥基吡啶-3-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基、噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-氟吡啶-4-基及 1-(甲基-d3)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基。

【0133】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、嘧啶-4-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基、4-甲基噁唑-5-基、4-乙基噁唑-5-基及 3-甲基吡啶-4-基。

- 【0134】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係吡啶酮基。
- 【0135】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基。
- 【0136】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係嘓啶-4-基。
- 【0137】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自由以下組成之群：1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-3-基、嘓啶-4-基及 2,6-二甲基吡啶-4-基。
- 【0138】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。
- 【0139】 在式(I)及(III)之一些實施例中，每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代。

【0140】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0141】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係 H。

【0142】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0143】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係 H。

【0144】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基或咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基；且 R^4 係 H。

【0145】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^2 係 H；且 R^4 係-NHC(O)OC $_{1-6}$ 烷基。

【0146】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ 。

【0147】 在式(I)及(III)之一些實施例中，每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0148】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ；且

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0149】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 。

【0150】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 。

【0151】 在式(I)及(III)之一些實施例中，每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0152】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ；且

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0153】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係-NHC(O)OC₁₋₆ 烷基。

【0154】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係-NHC(O)OCH₂CH₃。

【0155】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6}

烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂NR^{c41}R^{d41} 及 S(O)₂R^{b41}，其中 R^{4A} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、4 員至 7 員雜環烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C₁₋₆烷基、該苯基、該 C₃₋₆環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、苯基-C₁₋₃烷基-、(C₃₋₆環烷基)-C₁₋₃烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)-C₁₋₃烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₃烷基-、CN、OR^{a42}、C(O)R^{b42}、C(O)NR^{c42}R^{d42}、C(O)OR^{a42}、NR^{c42}R^{d42}、S(O)₂NR^{c42}R^{d42} 及 S(O)₂R^{b42}，其中 R^{4B} 之該 C₁₋₆烷基、該苯基、該 C₃₋₆環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該苯基-C₁₋₃烷基-、該(C₃₋₆環烷基)-C₁₋₃烷基-、該(4 員至 7 員雜環烷基)-C₁₋₃烷基-、該(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₃烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、4 員至 7 員雜環烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42} 及 R^{d42} 之該 C₁₋₆烷基、該苯基、該 C₃₋₆環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 CN 、 OR^{a43} 、 $C(O)R^{b43}$ 、 $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $C(O)OR^{a43}$ 、 $NR^{c43}R^{d43}$ 、 $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ 及 $S(O)_2R^{b43}$ ，其中 R^{4C} 之該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 之該 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c43} 及 R^{d43} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；且

每一 R^{4D} 獨立地選自 C_{1-3} 烷基及 OH 。

【0156】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自苯基- C_{1-3} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該苯基- C_{1-3} 烷基-、該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-及該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自苯基、4 員至 7 員雜環烷基及(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、5 員至 6 員雜芳基、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、 OR^{a41} 、 $S(O)_2R^{b41}$ 及 $NR^{c41}R^{d41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-6} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、CN、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 及 $NR^{c42}R^{d42}$ ，其中 R^{4B} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{b42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 5 員至 7 員雜環烷基，其中 R^{a42} 、 R^{b42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 5 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、CN、 $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $C(O)OR^{a43}$ 、 $NR^{c43}R^{d43}$ 及 $S(O)_2R^{b43}$ ，其中 R^{4C} 之該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 之該 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c43} 及 R^{d43} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{4D} 獨立地選自 C_{1-3} 烷基及 OH。

【0157】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；且

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 CN 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 及 $NR^{c41}R^{d41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代。

【0158】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、 CN 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 及 $NR^{c41}R^{d41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a42} 、 $COOR^{a42}$ 及 $NR^{c42}R^{d42}$ ；
 每一 R^{a4} 及 R^{b4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、苯基及氮雜環丁基，其中該苯基視情況經 1 個或 2 個選自鹵基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之基團取代；
 每一 R^{a41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且
 每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0159】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基-及(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-，其中 R^4 之該 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基-及該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；
 每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 OR^{a41} ；且
 每一 R^{a41} 獨立地選自 H 及 C_{1-3} 烷基。

【0160】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係 C_6 芳基- C_{1-3} 烷基-，其視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代。

【0161】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自吡啶-2-基甲基、1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基、7*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-7-基、2-氟苯氧基、羥基(吡啶-2-基)甲基、2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)苄基、(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)甲基、(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-7-基)甲基、(2*H*-吡啶-2-基)甲基、(1*H*-吡啶-1-基)甲基、(2,6-二氟苯基)(羥基)甲基、(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基、(2,3-二氟苯基)(羥基)甲基、(2-氟苯基)(羥基)甲基、(2-氯苯基)(羥基)甲基、羥基(苯基)甲基、苯基磺醯基、氮雜環丁烷-1-羰基、苯并[*d*]噁唑-4-基甲基、2-氟-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)苄基、2-氟-6-((6-甲基-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基、2-氟-6-((6-側氧基六氫吡咯并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苄基、2-氟-6-(((2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)苄基、2-氟-6-((3-側氧基六氫吡啶-1-基)甲基)苄基、2-氟-6-(((1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)苄基、2-氟-6-(((2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)胺基)甲基)苄基、2-(((2-

側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基、胺基(2,6-二氟苯基)甲基、(2,6-二氟苯基)(甲基胺基)甲基、(2,6-二氟苯基)((2-羥基乙基)胺基)甲基、胺基(2-氟苯基)甲基、胺基(2,6-二氟苯基)甲基、(3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲基、2-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苄基、(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲基、2-((1-乙醯基六氫吡啶-4-基)甲基)-6-氟苄基、(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羥基)甲基、2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)苄基、(2-((二甲基胺基)甲基)-6-氟苯基)(羥基)甲基、2-氟-6-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基)苄基、(2-氟-6-(吡咯啉-1-基甲基)苯基)(羥基)甲基、2-氟-6-(1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1H-吡啶-4-基)苄基、2-氟-6-((6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苯基)(羥基)甲基、2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基胺基)環丁基)-1H-吡啶-4-基)苄基、2-(1-(2-氰基乙基)-1H-吡啶-4-基)-6-氟苄基、2-氟-6-(1-(2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)苄基、(3-甲基吡啶-2-基)甲氧基、(3-((1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基)胺基)吡啶-2-基)甲基、(3-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)吡啶-2-基)甲基、(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基、2-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)苄基及(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基。

【0162】 在式(I)及(III)之一些實施例中， R^4 係選自吡啶-2-基甲基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基、7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基、2-氟苯氧基、羥基(吡啶-2-基)甲基、2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苄基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲基、吡啶并[1,5-a]吡啶-7-基甲基、(2H-吡啶-2-基)甲基、1H-吡啶-1-基)甲基、(2,6-二氟苯基)(羥基)甲基、(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基、(2,3-二氟苯基)(羥基)甲基、(2-氟苯基)(羥基)甲基、(2-氟苯基)(羥基)甲基、羥基(苯基)甲基、苯基磺醯基及氮雜環丁烷-1-羰基。

【0163】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係 C_{6-10} 芳基，其視情況由 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^7 取代基取代。

【0164】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代。

【0165】 在式(I)及(III)之一些實施例中，每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。

【0166】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係苯基，其由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基及 CN。

【0167】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基及 CN 之取代基取代。

【0168】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 CN 之取代基取代。

【0169】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係未經取代之苯基。

【0170】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係氰基苯基或氰基氟苯基。

【0171】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係氰基苯基。

【0172】 在式(I)及(III)之一些實施例中， Cy^1 係 3-氰基苯基或 3-氰基-2-氟苯基。

【0173】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R^1 係 H；

Cy¹ 係 C₆₋₁₀ 芳基，其視情況由 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R⁷ 取代基取代；
且

R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基，
其中 R² 之該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員
雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0174】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R¹ 係 H；

Cy¹ 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R⁷ 取代基取代；且

R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，
其中 R² 之該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員
雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0175】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R¹ 係 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R² 係 5 員至 6 員雜芳基，其視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取
代；

R⁴ 係選自 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-、OR^{a4}、C(O)R^{b4}
及 S(O)₂R^{b4}，其中 R⁴ 之該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 烷基-及該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基
-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5
員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃
烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₃ 烷基-、CN、
OR^{a41}、SR^{a41} 及 NR^{c41}R^{d41}，其中 R^{4A} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷
基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 烷基-、

該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃烷基-、該(5員至10員雜芳基)-C₁₋₃烷基-及該(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₃烷基-各自視情況經1個、2個或3個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；
 每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、OR^{a42}、COOR^{a42} 及 NR^{c42}R^{d42}。

【0176】 Cy¹ 係苯基，其視情況由1個、2個或3個獨立選擇之 R⁷ 取代基取代；
 每一 R^{a4} 及 R^{b4} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、苯基及氮雜環丁基，其中該苯基視情況經1個或2個選自鹵基、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之基團取代；
 每一 R^{a41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H 及 C₁₋₆烷基；
 每一 R^{a42}、R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H 及 C₁₋₆烷基；且
 每一 R⁷ 獨立地選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基及 CN。

【0177】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R¹ 係 H 或 C₁₋₆烷基；

R² 係 5員至6員雜芳基，其視情況經1個、2個或3個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

R⁴ 係選自 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃烷基-及(5員至10員雜芳基)-C₁₋₃烷基-，其中 R⁴ 之該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃烷基-及該(5員至10員雜芳基)-C₁₋₃烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基及 OR^{a41}；

Cy¹ 係苯基，其視情況由1個或2個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 CN 之取代基取代；
 且

每一 R^{a41} 獨立地選自 H 及 C₁₋₃烷基。

【0178】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R¹ 係選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及 C₁₋₆鹵代烷基；

R² 係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基；

R^4 係選自 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ；

Cy^1 係 C_{6-10} 芳基，其視情況由 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；
每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。

【0179】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，
其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員
雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、
 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、
 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、
 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 及 $S(O)_2R^{b21}$ ；

Cy^1 係 C_{6-10} 芳基，其視情況由 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；
每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基
及 C_{2-6} 炔基；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及
 NO_2 。

【0180】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R^1 係 H；

R^2 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^4 係選自 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ；

Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。

【0181】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R^1 係 H；

R^2 係選自 5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ ；

Cy^1 係苯基，其視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且

每一 R^7 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN 及 NO_2 。

【0182】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R¹ 係 H；

R² 係 H；

R⁴ 係 NR^{c4}C(O)OR^{a4}；

Cy¹ 係氰基苯基；且

R^{a4} 及 R^{c4} 各自獨立地選自 H 及 C₁₋₆ 烷基。

【0183】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R¹ 係 H；

R² 係選自 5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基；

R⁴ 係 H；且

Cy¹ 係氰基苯基。

【0184】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R¹ 係 H；

R² 係選自 5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個 C₁₋₃ 烷基取代；

R⁴ 係苯基-C₁₋₃ 烷基-或吡啶基-C₁₋₃ 烷基-，其中該苯基-C₁₋₃ 烷基-及該吡啶基-C₁₋₃ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且

Cy¹ 係氰基苯基。

【0185】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

R¹ 係 H；

R² 係選自 5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基；

R⁴ 係苯基-C₁₋₃ 烷基-，其視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且

Cy¹ 係氰基苯基。

【0186】 在式(I)及(III)之一些實施例中：

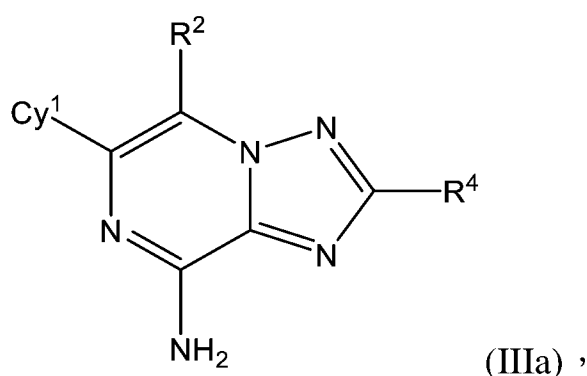
R^1 係 H；

R^2 係嘧啶-4-基；

R^4 係苯基-C₁₋₃ 烷基-，其視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且

Cy^1 係氰基苯基。

【0187】 在式(I)及(III)之一些實施例中，化合物係式(IIIa)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^2 、 R^4 及 Cy^1 係根據本文針對式(I)及(III)之化合物所提供之定義來定義。

【0188】 在式(IIIa)之一些實施例中，

Cy^1 係苯基，其由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^7 獨立地選自鹵基及 CN；

R^2 係選自 H、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C(O)R^{b21}、C(O)NR^{c21}R^{d21}、C(O)OR^{a21}、OC(O)R^{b21}、OC(O)NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C(O)R^{b21}、NR^{c21}C(O)OR^{a21}、

第 75 頁(發明說明書)

$\text{NR}^{\text{c}21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}21}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 $\text{R}^{\text{a}21}$ 、 R^{241} 、 $\text{R}^{\text{c}21}$ 及 $\text{R}^{\text{d}21}$ 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 $\text{R}^{\text{a}21}$ 、 R^{241} 、 $\text{R}^{\text{c}21}$ 及 $\text{R}^{\text{d}21}$ 之該 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

每一 R^{2B} 獨立地選自 D 、鹵基、 OH 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基。

【0189】 R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 $\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ ，其中 R^4 之該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 $\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 及 $\text{R}^{\text{d}4}$ 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 $\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 及 $\text{R}^{\text{d}4}$ 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、苯基- C_{1-3} 烷基-、(C_{3-6} 環烷基)- C_{1-3} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、CN、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 及 $S(O)_2R^{b42}$ ，其中 R^{4B} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該苯基- C_{1-3} 烷基-、該(C_{3-6} 環烷基)- C_{1-3} 烷基-、該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{b42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a42} 、 R^{b42} 、 R^{c42} 及 R^{d42}

之該 C₁₋₆ 烷基、該苯基、該 C₃₋₆ 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、CN、OR^{a43}、C(O)R^{b43}、C(O)NR^{c43}R^{d43}、C(O)OR^{a43}、NR^{c43}R^{d43}、S(O)₂NR^{c43}R^{d43} 及 S(O)₂R^{b43}，其中 R^{4C} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{a43}、R^{b43}、R^{c43} 及 R^{d43} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵代烷基，其中 R^{a43}、R^{b43}、R^{c43} 及 R^{d43} 之該 C₁₋₆ 烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c43} 及 R^{d43} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；且

每一 R^{4D} 獨立地選自 C₁₋₃ 烷基及 OH。

【0190】 在式(IIIa)之一些實施例中，

Cy¹ 係 3-氰基苯基或 3-氰基-2-氟苯基；

R² 係選自 H、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R² 之該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基及 OH，其中 R^{2A} 之該 C₁₋₆ 烷基視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{2B} 獨立地選自 D、鹵基及 OH；

R⁴ 係選自苯基-C₁₋₃ 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)-C₁₋₃ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-、OR^{a4}、C(O)R^{b4} 及 S(O)₂R^{b4}，其中 R⁴ 之該苯基-C₁₋₃ 烷基-、該(4 員

至 7 員雜環烷基)-C₁₋₃ 烷基-及該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自苯基、4 員至 7 員雜環烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-，其中 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 之該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、5 員至 6 員雜芳基、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₃ 烷基-、OR^{a41}、S(O)₂R^{b41} 及 NR^{c41}R^{d41}，其中 R^{4A} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₃ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C₁₋₆ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₆ 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-、CN、OR^{a42}、C(O)R^{b42}、C(O)OR^{a42} 及 NR^{c42}R^{d42}，其中 R^{4B} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₃₋₆ 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該(5 員至 6 員雜芳基)-C₁₋₃ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 5 員至 7 員雜環烷基，其中 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42} 及 R^{d42} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₃₋₆ 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 5 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、CN、 $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $C(O)OR^{a43}$ 、 $NR^{c43}R^{d43}$ 及 $S(O)_2R^{b43}$ ，其中 R^{4C} 之該 C_{1-6} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 之該 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c43} 及 R^{d43} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；且

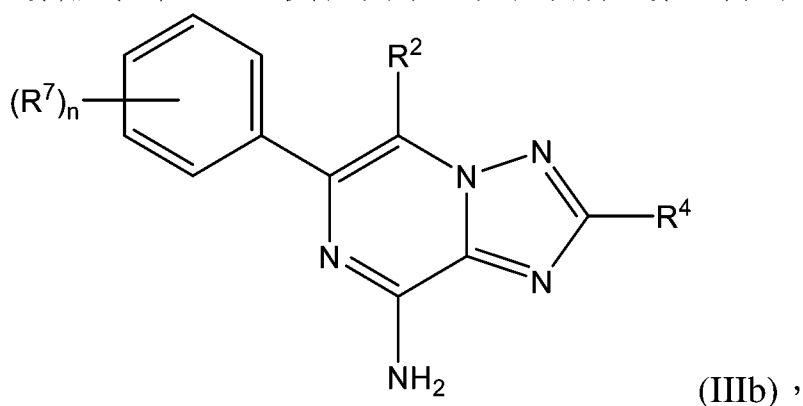
每一 R^{4D} 獨立地選自 C_{1-3} 烷基及 OH。

【0191】 在式(IIIa)之一些實施例中，

R^2 係選自 5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個 C_{1-3} 烷基取代；

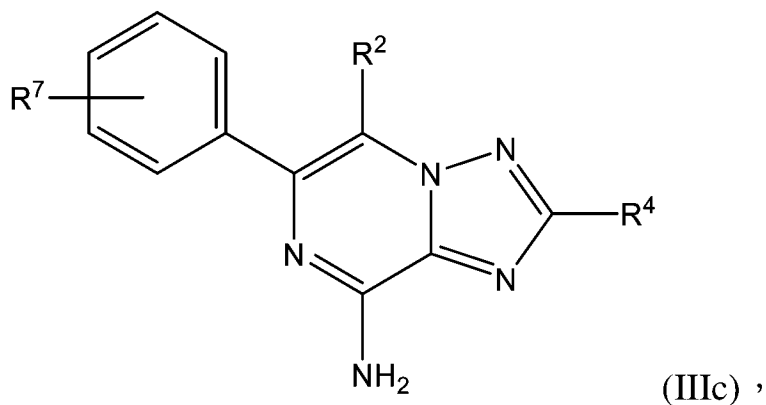
R^4 係苯基- C_{1-3} 烷基-或吡啶基- C_{1-3} 烷基-，其中該苯基- C_{1-3} 烷基-及該吡啶基- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且 Cy^1 係 3-氰基苯基。

【0192】 在式(I)及(III)之一些實施例中，化合物係式(IIIb)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 0 至 4 之整數，且其中變數 R^2 、 R^4 及 R^7 係根據本文針對式(I)及(III)之化合物所提供之定義來定義。

【0193】 在式(I)及(III)之一些實施例中，化合物係式(IIIc)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^2 、 R^4 及 R^7 係根據本文針對式(I)及(III)之化合物所提供之定義來定義。

【0194】 在一些實施例中，化合物係前述化合物中之一者之(*S*)-鏡像異構物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物係前述化合物中之一者之(*R*)-鏡像異構物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0195】 應進一步瞭解，為清晰起見闡述於單獨實施例之上下文中之本發明之某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反，為簡便起見闡述於單一實施例之上下文中之本發明之各個特徵亦可單獨地或以任何適宜子組合提供。

【0196】 在本說明書中之各個位置處，闡述二價連接取代基。每一二價連接取代基明確地意欲包括該連接取代基之正向及反向形式二者。舉例而言， $-NR(CR'R'')_n-$ 包括 $-NR(CR'R'')_n-$ 及 $-(CR'R'')_nNR-$ 二者。倘若結構明確需要連接基團，則針對該基團列示之馬庫什變數(Markush variable)應理解為係連接基團。

【0197】 術語「 n 員」(其中 n 係整數)通常描述部分中成環原子之數量，其中成環原子之數量為 n 。舉例而言，六氫吡啶基係 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基

係 5 員雜芳基環之實例，吡啶基係 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘係 10 員環烷基之實例。

【0198】 如本文所用，片語「視情況經取代」意指未經取代或經取代。取代基經獨立選擇，且取代可在任何化學可及之位置處。如本文所用，術語「經取代」意味著氫原子被去除且由取代基置換。單一二價取代基(例如側氧基)可置換兩個氫原子。應理解，給定原子處之取代受化合價限制。

【0199】 如本文所用，片語「每一『變數』獨立地選自」之含義與其中「在每次出現時『變數』係選自」實質上相同。

【0200】 在整個定義中，術語「 C_{n-m} 」指示包括端點之範圍，其中 n 及 m 係整數且指示碳數。實例包括 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{1-6} 及諸如此類。

【0201】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳之可為直鏈或具支鏈之飽和烴基。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n -Pr)、異丙基(iPr)、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基等化學基團；更高碳數同系物，諸如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及諸如此類。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。

【0202】 如本文所用，「 C_{n-m} 烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。實例烯基包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及諸如此類。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0203】 如本文所用，「 C_{n-m} 炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。實例炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及諸如此類。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0204】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(例如，正丁氧基及第三丁氧基)及諸如此類。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0205】 如本文所用，術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

【0206】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指芳香族烴基，其可為單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠合環)。術語「 C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括(例如)苯基、萘基、蒽基、菲基、二氫茛基、茛基及諸如此類。在一些實施例中，芳基具有 5 至 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基係苯基或萘基。在一些實施例中，芳基係苯基。

【0207】 如本文所用，「鹵基」係指 F、Cl、Br 或 I。在一些實施例中，鹵基係 F、Cl 或 Br。在一些實施例中，鹵基係 F 或 Cl。在一些實施例中，鹵基係 F。在一些實施例中，鹵基係 Cl。

【0208】 如本文所用，「 C_{n-m} 鹵代烷氧基」係指具有 n 至 m 個碳原子之式-O-鹵代烷基之基團。實例鹵代烷氧基包括 OCF₃ 及 OCHF₂。在一些實施例中，鹵代烷氧基係僅氟化烷氧基。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0209】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 鹵代烷基」係指具有 1 個鹵素原子至 $2s+1$ 個可相同或不同之鹵素原子之烷基，其中「 s 」係烷基中碳原子之數目，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，鹵代烷基係僅氟化烷基。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個

碳原子。實例鹵代烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 及諸如此類。

【0210】 如本文所用，術語「巯基」係指式-SH之基團。

【0211】 如本文所用，術語「胺甲醯基」係指式-C(O)NH₂之基團。

【0212】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指-C(O)-基團。

【0213】 如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0214】 如本文所用，術語「C_{n-m}烷氧基羰基」係指式-C(O)O-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0215】 如本文所用，術語「C_{n-m}烷基羰基」係指式-C(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0216】 如本文所用，術語「C_{n-m}烷基羰基胺基」係指式-NHC(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0217】 如本文所用，術語「C_{n-m}烷基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0218】 如本文所用，術語「胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH₂之基團。

【0219】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0220】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基」係指式-S(O)₂N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0221】 如本文所用，術語「胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH₂ 之基團。

【0222】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0223】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0224】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)NH₂之基團。

【0225】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0226】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0227】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺甲醯基」係指式-C(O)-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0228】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷硫基」係指式-S-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0229】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基亞磺醯基」係指式-S(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0230】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基磺醯基」係指式-S(O)₂-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0231】 如本文所用，術語「氰基- C_{1-n} 烷基」係指式-(C_{1-n} 伸烷基)-CN 之基團，其中烷基具有 1 至 n 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子，例如-(C_{1-3} 伸烷基)-CN。

【0232】 如本文所用，術語「HO- C_{1-n} 烷基」係指式-(C_{1-n} 伸烷基)-OH 之基團，其中烷基具有 1 至 n 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子，例如-(C_{1-3} 伸烷基)-OH。

【0233】 如本文所用，術語「 C_{1-n} 烷氧基- C_{1-n} 烷基」係指式-(C_{1-n} 伸烷基)-O(C_{1-n} 烷基)之基團，其中烷基具有 1 至 n 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子，例如-(C_{1-6} 伸烷基)-O(C_{1-6} 烷基)。

【0234】 如本文所用，術語「羧基」係指式-C(O)OH 之基團。

【0235】 如本文所用，術語「二(C_{n-m}-烷基)胺基」係指式-N(烷基)₂之基團，其中該兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0236】 如本文所用，術語「二(C_{n-m}-烷基)胺甲醯基」係指式-C(O)N(烷基)₂之基團，其中該兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0237】 如本文所用，術語「C_{n-m}烷基羰基氧基」係式-OC(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。

【0238】 如本文所用，「胺基羰基氧基」係式-OC(O)-NH₂之基團。

【0239】 如本文所用，「C_{n-m}烷基胺基羰基氧基」係式-OC(O)-NH-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。

【0240】 如本文所用，「二(C_{n-m} 烷基)胺基羰基氧基」係式-OC(O)-N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。

【0241】 如本文所用，「C_{n-m} 烷氧基羰基胺基」係指式-NHC(O)O(C_{n-m} 烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。

【0242】 如本文所用，「環烷基」係指非芳香族環狀烴，包括環化烷基及烯基。環烷基可包括單環或多環(例如，具有 2 個稠合環)基團、螺環及橋接環(例如，橋接二環烷基)。環烷基之成環碳原子可視情況由側氧基或硫離子基取代(例如，C(O)或 C(S))。環烷基之定義中亦包括一或多個芳香族環與環烷基環稠合(亦即，具有共同鍵)之部分，例如環戊烷、環己烷及諸如此類之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳香族環之環烷基可經由任一成環原子(包括稠合芳香族環之成環原子)連接。環烷基可具有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個成環碳(亦即，C₃₋₁₀)。在一些實施例中，環烷基係 C₃₋₁₀ 單環或二環環烷基。在一些實施例中，環烷基

係 C₃₋₇ 單環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C₄₋₇ 單環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C₄₋₁₀ 螺環或橋接環烷基(例如，橋接二環烷基)。實例環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降莖基、降莖烷基(norpinyl)、降萸基(norcarnyl)、立方烷、金剛烷、二環[1.1.1]戊基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、二環[3.1.1]庚基、二環[2.2.2]辛基、螺[3.3]庚基及諸如此類。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0243】 如本文所用，「雜芳基」係指具有至少一個選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之單環或多環(例如，具有 2 個稠合環)芳香族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任一成環 N 可係 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之 5 員至 10 員單環或二環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子環成員之 5 員至 10 員單環或二環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 個或 2 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之 5 員至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 個或 2 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子環成員之 5 員至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基含有 3 至 10 個、4 至 10 個、5 至 10 個、5 至 7 個、3 至 7 個或 5 至 6 個成環原子。在一些實施例中，雜芳基具有 1 至 4 個成環雜原子、1 至 3 個成環雜原子、1 至 2 個成環雜原子或 1 個成環雜原子。當雜芳基含有一個以上雜原子環成員時，該等雜原子可相同或不同。實例雜芳基包括(但不限於)噻吩基(thienyl)(或噻吩基(thiophenyl))、呋喃基(furyl)(或呋喃基(furanyl))、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、

1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基及 1,2-二氫-1,2-氮雜烴基硼、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡唑基(azolyl)、三唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、嘌呤基、三嗪基、噻吩并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,5-萘啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、三唑并[4,3-a]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡啶基及諸如此類。

【0244】 如本文所用，「雜環烷基」係指具有至少一個非芳香族環(飽和或部分不飽和環)之單環或多環雜環，其中雜環烷基之一或多個成環碳原子由選自 N、O、S 及 B 之雜原子置換，且其中雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況由一或多個側氧基或硫離子基取代(例如，C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂ 等)。當雜環烷基之成環碳原子或雜原子視情況由一或多個側氧基或硫化物取代時，該基團之 O 或 S 係本文所指定成環原子數之補充(例如，1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基係 6 員雜環烷基，其中成環碳原子經側氧基取代，且其中該 6 員雜環烷基進一步經甲基取代)。雜環烷基包括單環及多環(例如，具有 2 個稠合環)系統。雜環烷基包括單環及多環 3 員至 10 員、4 員至 10 員、5 員至 10 員、4 員至 7 員、5 員至 7 員或 5 員至 6 員雜環烷基。雜環烷基亦可包括螺環及橋接環(例如，一或多個成環碳原子由獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子置換之 5 員至 10 員橋接二雜環烷基環)。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。

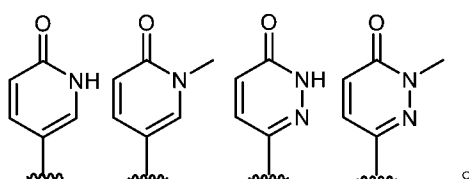
【0245】 雜環烷基之定義中亦包括一或多個芳香族環與非芳香族雜環稠合(亦即，具有共同鍵)之部分，例如六氫吡啶、嗎啉、氮呋等之苯并或噻吩基衍生

物。含有稠合芳香族環之雜環烷基可經由任一成環原子(包括稠合芳香族環之成環原子)連接。

【0246】 在一些實施例中，雜環烷基含有 3 至 10 個成環原子、4 至 10 個成環原子、3 至 7 個成環原子或 5 至 6 個成環原子。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 至 4 個雜原子、1 至 3 個雜原子、1 至 2 個雜原子或 1 個雜原子。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1 個或 2 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子且具有一或多個氧化環成員之單環 4 員至 6 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子且具有一或多個氧化環成員之單環或二環 5 員至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子且具有一或多個氧化環成員之單環或二環 5 員至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子且具有一或多個氧化環成員之單環 5 員至 6 員雜環烷基。

【0247】 實例雜環烷基包括吡咯啉-2-酮(或 2-側氧基吡咯啉基)、1,3-異噁唑啉-2-酮、吡喃基、四氫吡喃、氧雜環丁基、氮雜環丁基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、六氫吡啶基、吡咯啉基、異噁唑啉基、異噻唑啉基、吡啶基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、氮雜環庚烷基、1,2,3,4-四氫異喹啉、苯并氮雜環庚三烯、氮雜二環[3.1.0]己基、二氮雜二環[3.1.0]己基、側氧基二環[2.1.1]己基、氮雜二環[2.2.1]庚基、二氮雜二環[2.2.1]庚基、氮雜二環[3.1.1]庚基、二氮雜二環[3.1.1]庚基、氮雜二環[3.2.1]辛基、二氮雜二環[3.2.1]辛基、側氧基二環[2.2.2]辛基、氮雜二環[2.2.2]辛基、氮雜金剛烷基、二氮雜金剛烷基、側氧基-金剛烷基、氮雜螺[3.3]庚基、二氮雜螺[3.3]庚基、側氧基-氮雜螺[3.3]庚基、氮雜螺[3.4]辛基、二氮雜螺[3.4]辛基、側氧基-氮雜螺[3.4]辛基、

氮雜螺[2.5]辛基、二氮雜螺[2.5]辛基、氮雜螺[4.4]壬基、二氮雜螺[4.4]壬基、側氧基-氮雜螺[4.4]壬基、氮雜螺[4.5]癸基、二氮雜螺[4.5]癸基、二氮雜螺[4.4]壬基、側氧基-二氮雜螺[4.4]壬基、側氧基-二氫嗒嗪基、側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛基、側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、3-側氧基六氫吡嗪基、側氧基-吡咯啉基、側氧基-吡啶基及諸如此類。舉例而言，雜環烷基包括以下基團(具有及不具有N-甲基取代)：



【0248】 如本文所用，「 C_{o-p} 環烷基- C_{n-m} 烷基-」係指式環烷基-伸烷基-之基團，其中該環烷基具有 o 至 p 個碳原子且該伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0249】 如本文所用，「 C_{o-p} 芳基- C_{n-m} 烷基-」係指式芳基-伸烷基-之基團，其中該芳基具有 o 至 p 個碳原子且該伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0250】 如本文所用，「雜芳基- C_{n-m} 烷基-」係指式雜芳基-伸烷基-之基團，其中伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0251】 如本文所用，「雜環烷基- C_{n-m} 烷基-」係指式雜環烷基-伸烷基-之基團，其中伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0252】 如本文所用，「烷基連接基團」係二價直鏈或具支鏈烷基連接基團(「伸烷基」)。舉例而言，「 C_{o-p} 環烷基- C_{n-m} 烷基-」、「 C_{o-p} 芳基- C_{n-m} 烷基-」、「苯基- C_{n-m} 烷基-」、「雜芳基- C_{n-m} 烷基-」及「雜環烷基- C_{n-m} 烷基-」含有烷基連接基團。「烷基連接基團」或「伸烷基」之實例包括亞甲基、乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基及諸如此類。

【0253】 在某些地方，定義或實施例係指特定環(例如，氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另有指示，否則該等環可連接至任一環成員，條件係不超過原子之化合價。舉例而言，氮雜環丁烷環可在環之任一位置連接，而吡啶-3-基環係在 3 位連接。

【0254】 如本文所用，術語「側氧基」係指作為二價取代基之氧原子(亦即，=O)，其在連接至碳時形成羰基(例如，C=O 或 C(O))，或在連接至氮或硫雜原子時形成亞硝基、亞磺醯基或磺醯基。

【0255】 如本文所用，術語「獨立地選自」意指變數或取代基(例如， R^7 或 R^{2A})之每次出現獨立地在每次出現時選自適用列表。

【0256】 本文所述化合物可係不對稱的(例如，具有一或多個立體中心)。除非另有指示，否則預期所有立體異構物(諸如鏡像異構物及非鏡像異構物)。含有不對稱取代之碳原子之本揭示案化合物可以光學活性或外消旋形式分離。關於如何自無光學活性起始材料製備有光學活性形式之方法為此項技術中所已知，諸如藉由拆分外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。本文所述化合物中亦可存在烯烴之許多幾何異構物、C=N 雙鍵及諸如此類，且所有此等穩定異構物均涵蓋在本發明中。闡述本揭示案化合物之順式及反式幾何異構物，且可將其分離為異構物之混合物或單獨之異構形式。在一些實施例中，化合物具有(*R*)-構形。在一些實施例中，化合物具有(*S*)-構形。本文所提供之式(例如式(I)、(II)等)包括化合物之立體異構物。

【0257】 拆分化合物之外消旋混合物可藉由此項技術中已知之眾多方法中之任一者來實施。實例方法包括使用手性拆分酸(其為光學活性之成鹽有機酸)之分段再結晶。用於分段再結晶方法之適宜拆分劑係(例如)光學活性酸，諸如 D 及 L 形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸、乳

酸或各種光學活性樟腦磺酸(諸如 β -樟腦磺酸)。適於分段結晶方法之其他拆分劑包括 α -甲基苄基胺之立體異構純形式(例如, *S* 及 *R* 形式或非鏡像異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、*N*-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及諸如此類。

【0258】 外消旋混合物之拆分亦可藉由在裝填有光學活性拆分劑(例如, 二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上進行溶析來實施。適宜溶析溶劑組合物可由熟習此項技術者來確定。

【0259】 本文所提供之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式係自單鍵與毗鄰雙鍵之交換以及伴隨的質子遷移而產生。互變異構形式包括具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態之質子移變互變異構物。實例質子移變互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對及環形形式, 其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置, 例如 1H-及 3H-咪唑、1H-、2H-及 4H-1,2,4-三唑、1H-及 2H-異吡啶、2-羥基吡啶及 2-吡啶酮及 1H-及 2H-吡啶。互變異構形式可處於平衡或藉由適當取代在空間上鎖定為一種形式。

【0260】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽均可與諸如水及溶劑等其他物質一起存在(例如水合物及溶劑合物)或可經分離。

【0261】 在一些實施例中, 化合物之製備可涉及添加酸或鹼以影響(例如)期望反應之催化或鹽形式(諸如酸加成鹽)之形成。

【0262】 在一些實施例中, 本文所提供之化合物或其鹽實質上分離。「實質上分離」意指化合物至少部分地或實質上與其在其中形成或偵測到之環境分離。部分分離可包括(例如)富含本文所提供之化合物之組合物。實質分離可包括含有以重量計至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、

至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%之本文所提供化合物或其鹽之組合物。用於分離化合物及其鹽之方法係此項技術中常規的。

【0263】 如本文所用之術語「化合物」意欲包括所繪示結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。除非另有指定，否則本文中藉由名稱或結構鑑別為一種特定互變異構形式之化合物意欲包括其他互變異構形式。

【0264】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用以指在合理醫學判斷範圍內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理效益/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

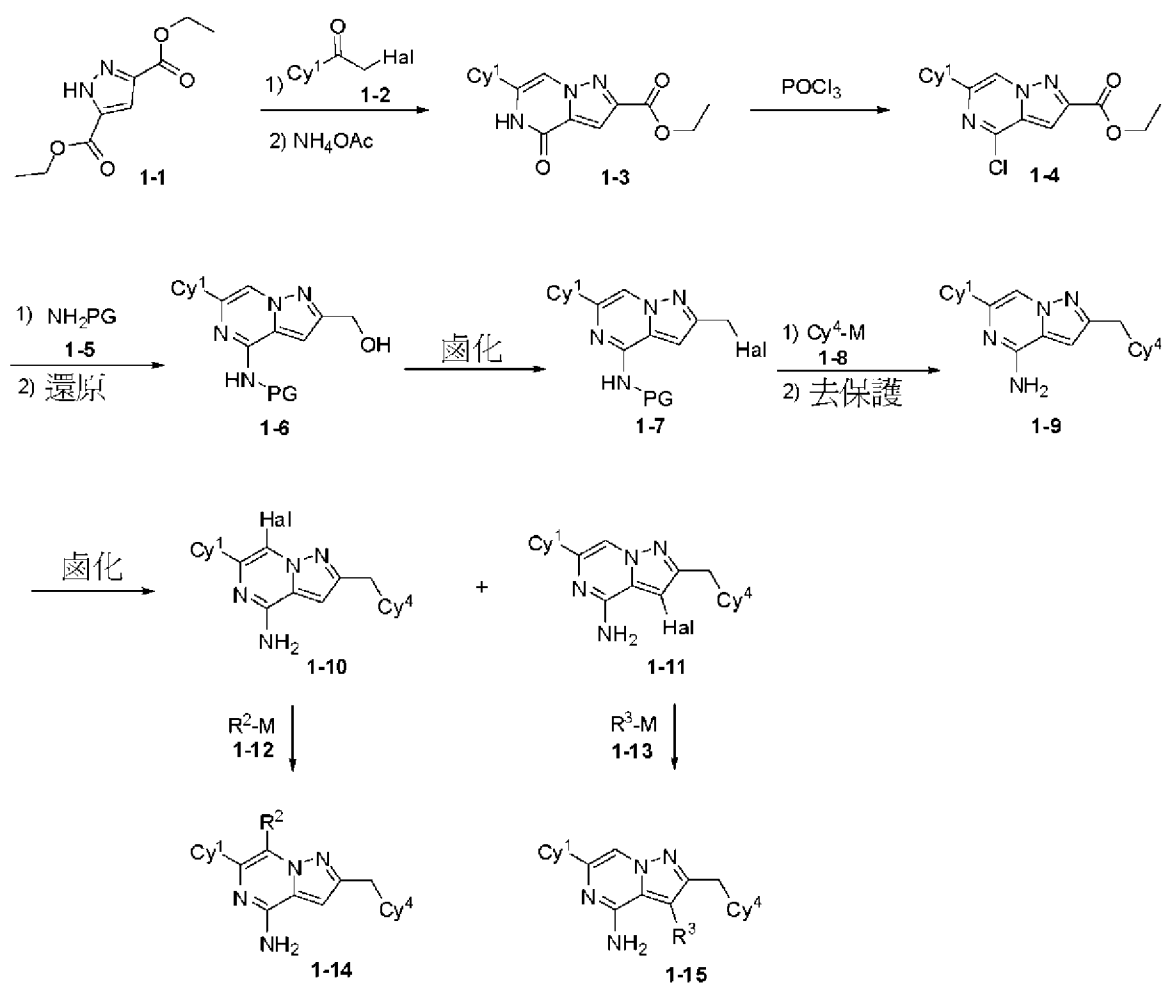
【0265】 本申請案亦包括本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由將現有酸或鹼部分轉化為其鹽形式來修飾母體化合物。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼式鹽或有機鹽；及諸如此類。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽包括(例如)自無毒無機或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。通常，此等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與於水中或於有機溶劑中或於該兩者之混合物中之化學計量量之適當鹼或酸反應來製備；通常，如醚、乙酸乙酯、醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)之非水性介質較佳。適宜鹽之列表參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985，第 1418 頁及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)，其各自係以全文引用的方式併入本文中。

合成

【0266】 如熟習此項技術者應瞭解，本文所提供之化合物(包括其鹽及立體異構物)可使用已知有機合成技術來製備且可根據眾多可能合成途徑中之任一者來合成。

【0267】 式 **1-14** 及 **1-15** 之化合物可經由方案 1 中所概述之合成途徑來製備。利用羰基加合物 **1-2** (Hal 係鹵化物，諸如 F、Cl、Br 或 I)使市售起始材料 **1-1** 烷基化，之後使用適當試劑(諸如乙酸銨)在升高溫度下進行縮合反應，生成二環化合物 **1-3**。接著可使化合物 **1-3** 與諸如磷酰氯(POCl_3)等試劑反應，產生中間體 **1-4**。中間體 **1-4** 與胺加合物 **1-5** (PG 係適宜保護基團，諸如 2,4-二甲氧基苄基)進行親核芳香族取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反應，之後利用適宜還原劑(例如，DIBAL-H)還原酯官能基，得到醇 **1-6**。利用適當試劑(諸如三溴化磷(PBr_3))使 **1-6** 鹵化，生成中間體 **1-7**。接著可使化合物 **1-7** 與式 **1-8** 加合物(其中 M 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，M 係 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 或 Zn-Hal]在標準鈴木(Suzuki)交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒(Stille)交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標準根岸(Negishi)交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)下交叉偶合以得到交叉偶合產物，其經歷保護基團去除以生成中間體 **1-9**。在一些實施例中， Cy^4 可係 R^4 或 $\text{R}^4\text{-R}^{4a}$ 。利用適當試劑(諸如 *N*-溴琥珀酰亞胺(NBS))使 **1-9** 鹵化，得到兩種異構物 **1-10** 及 **1-11**。接著可藉由使用與針對自 **1-7** 製備 **1-9** 所述之反應條件類似之反應條件，使該兩種異構物 **1-10** 及 **1-11** 與任一加合物 **1-12** 或 **1-13** 反應來製備終產物 **1-14** 及 **1-15**。

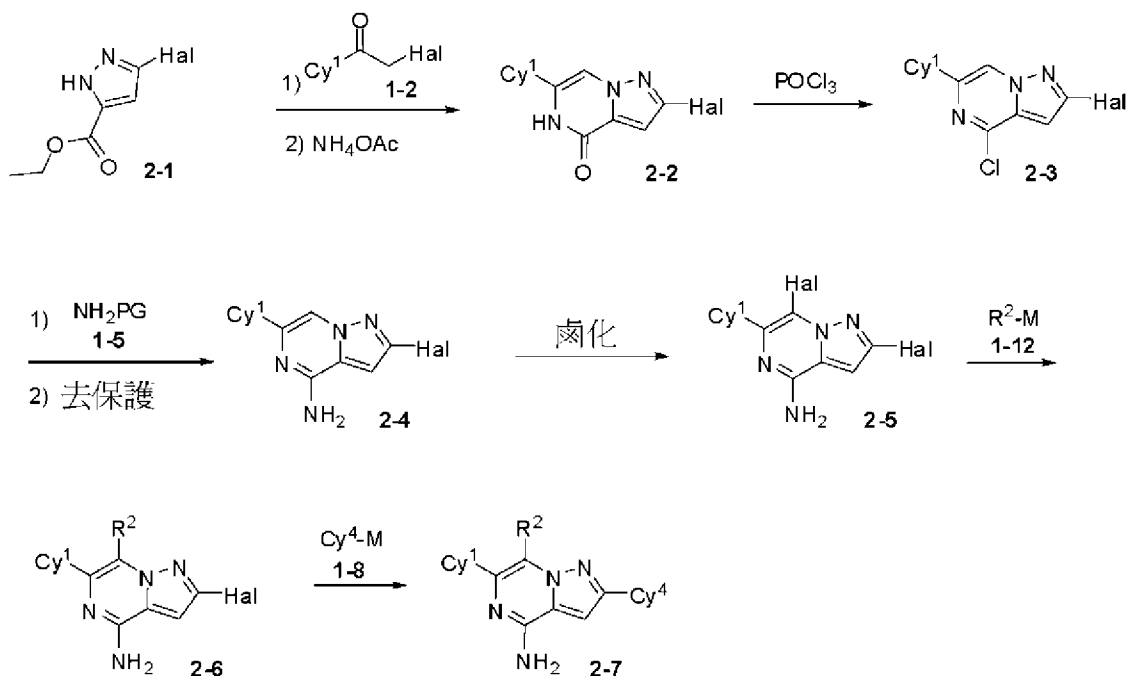
方案 1.



【0268】 式 2-7 化合物可經由方案 2 中所概述之合成途徑來製備。利用羰基化合物 **1-2** 使市售起始材料 **2-1** (Hal 係鹵化物，諸如 F、Cl、Br 或 I) 烷基化，之後使用適當試劑(諸如乙酸銨)在升高溫度下進行縮合，生成二環化合物 **2-2**。接著可使化合物 **2-2** 與適宜試劑(諸如磷酰氯(POCl_3))反應，產生中間體 **2-3**。中間體 **2-3** 與胺加合物 **1-5** (PG 係適宜保護基團，諸如 2,4-二甲氧基苄基)進行親核芳香族取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反應，之後去除保護基團，得到化合物 **2-4**。利用適宜試劑(諸如 *N*-溴琥珀酰亞胺(NBS))使 **2-4** 鹵化，產生化合物 **2-5**。可使中間體 **2-5** 與式 **1-12** 加合物(其中 M 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，M 係 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 或 Zn-Hal]在標準鈴木交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標準根岸交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)交叉偶合，得到化合物 **2-6**。接著使用與針

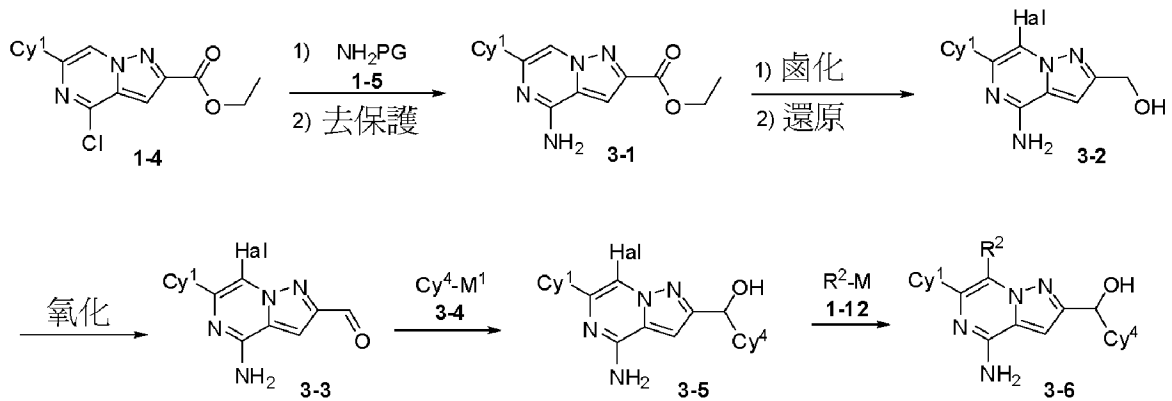
對自 2-5 製備 2-6 所闡述類似之程序，使中間體 2-6 經歷與化合物 1-8 之第二交叉偶合反應，生成產物 2-7。

方案 2.



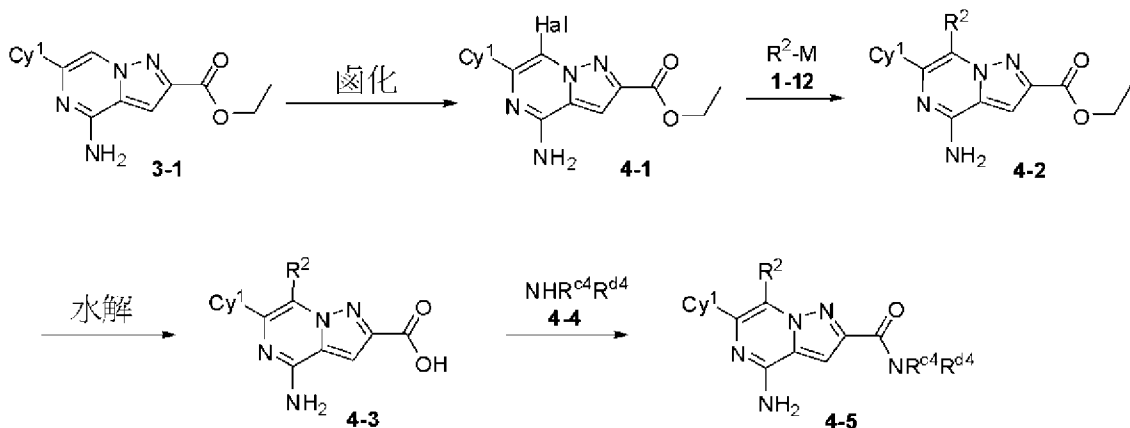
【0269】 式 3-6 化合物可經由方案 3 中所概述之合成途徑來製備。化合物 1-4 (使用方案 1 中所述之程序製備)與胺加合物 1-5 (PG 係適宜保護基團，諸如 2,4-二甲氧基苄基)進行親核芳香族取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反應，之後去除保護基團，得到中間體 3-1。利用適當試劑(諸如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))使 3-1 鹵化，之後利用適宜還原劑(例如，DIBAL-H)使酯官能基還原，生成醇 3-2。接著可利用適當氧化劑(例如，戴斯-馬汀過碘烷(Dess-Martin periodinane))使中間體 3-2 氧化，得到醛 3-3。接著 3-3 與 3-4 (M^1 係金屬基團，諸如 MgBr 或 Li)之間進行加成反應，得到二級醇 3-5。可在標準鈴木交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標準根岸交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)下經由中間體 3-5 與式 1-12 加合物(其中 M 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，M 係 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 或 Zn-Hal]之間的交叉偶合反應來製備終產物 3-6。

方案 3.



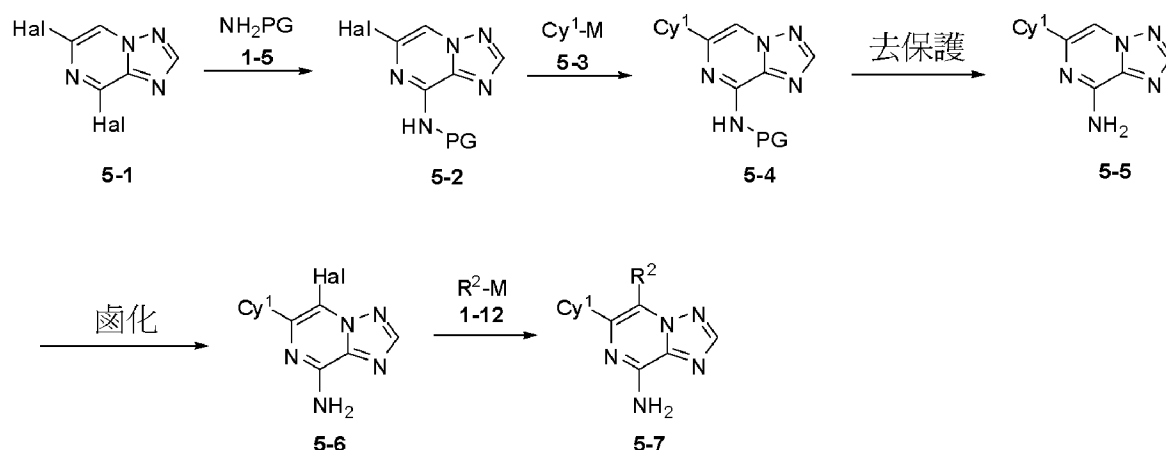
【0270】 式 4-5 化合物可經由方案 4 中所概述之合成途徑來製備。化合物 3-1 (使用來自方案 3 之程序製備)與適當試劑(諸如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))之鹵化反應得到化合物 4-1 (Hal 係鹵化物，諸如 F、Cl、Br 或 I)。接著可使化合物 4-1 與式 1-12 加合物(其中 M 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，M 係 B(OR)₂、Sn(烷基)₃ 或 Zn-Hal]在標準鈴木交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標準根岸交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)下交叉偶合，生成中間體 4-2。利用適宜試劑(諸如氫氧化鈉)水解 4-2，產生羧酸 4-3。接著可使化合物 4-3 與胺 4-4 在標準醯胺偶合條件下(諸如使用 HATU 作為偶合劑且 DIPEA 作為鹼)反應，生成產物 4-5。

方案 4.



【0271】 式 **5-7** 化合物可經由方案 5 中所概述之合成途徑來製備。市售起始材料 **5-1** (Hal 係鹵化物，諸如 F、Cl、Br 或 I) 與胺 **1-5** (PG 係適宜保護基團，諸如 2,4-二甲氧基苄基) 進行親核芳香族取代(S_NAr)反應，得到化合物 **5-2**。接著可使化合物 **5-2** 與式 **5-3** 加合物(其中 M 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，M 係 B(OR)₂、Sn(烷基)₃ 或 Zn-Hal] 在標準鈴木交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標準根岸交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)下交叉偶合，生成中間體 **5-4**。可將 **5-4** 中之保護基團去除，產生化合物 **5-5**。利用適當試劑(諸如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))使 **5-5** 鹵化，得到中間體 **5-6**。接著可使用與針對自 **5-2** 製備 **5-4** 所闡述類似之程序，使化合物 **5-6** 與式 **1-12** 加合物交叉偶合，產生產物 **5-7**。

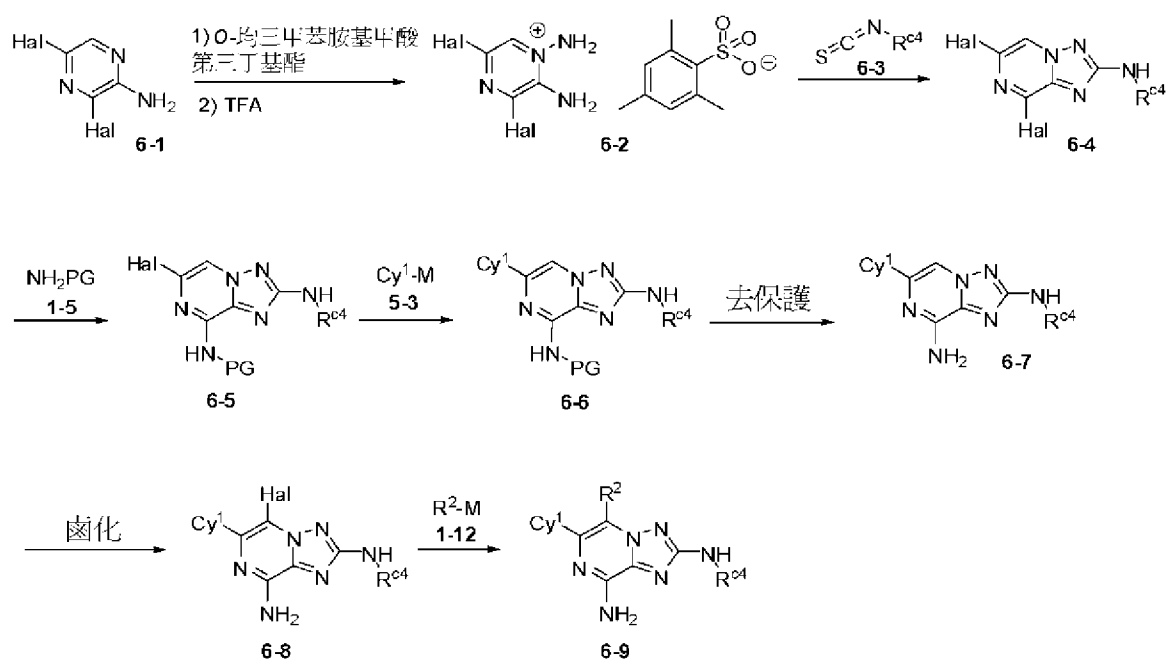
方案 5.



【0272】 式 **6-9** 化合物可經由方案 6 中所概述之合成途徑來製備。市售起始材料 **6-1** (Hal 係鹵化物，諸如 F、Cl、Br 或 I) 可與適當試劑(諸如 *O*-均三甲苯胺基甲酸第三丁基酯(*Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1975**, *12*, 107)) 反應，以形成吡嗪鎂鹽 **6-2**。接著中間體 **6-2** 可經歷與式 **6-3** 加合物之縮合反應，以形成化合物 **6-4**。**6-4** 與胺 **1-5** (PG 係適宜保護基團，諸如 2,4-二甲氧基苄基) 進行親核芳香族取代(S_NAr)反應，得到化合物 **6-5**。接著可在標準鈴木交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標

準根岸交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)下經由中間體 **6-5** 與式 **5-3** 加合物(其中 M 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，M 係 $B(OR)_2$ 、 $Sn(\text{烷基})_3$ 或 $Zn-Hal$]之間的交叉偶合反應製備化合物 **6-6**。可去除 **6-6** 中之保護基團，得到化合物 **6-7**，使用適當試劑(諸如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))使其經歷鹵化反應，以形成化合物 **6-8**。使用與針對自 **6-5** 製備化合物 **6-6** 所闡述類似之程序，藉由使 **6-8** 與式 **1-12** 加合物偶合可合成終產物 **6-9**。

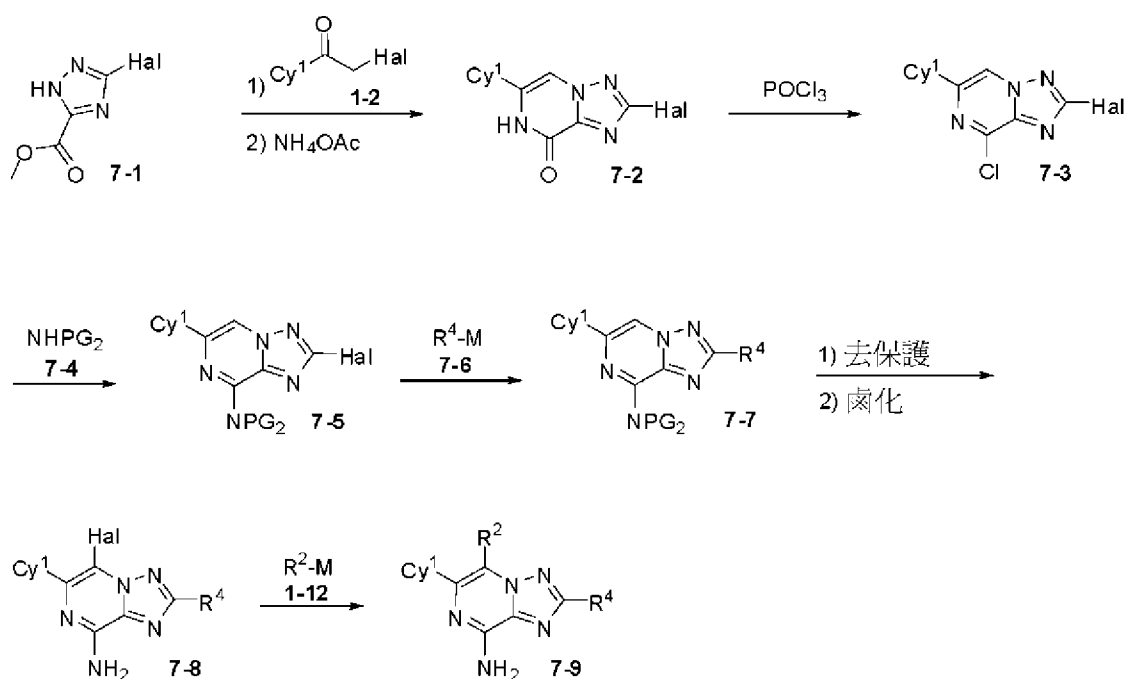
方案 6.



【0273】 式 **7-9** 化合物可經由方案 7 中所概述之合成途徑來製備。利用羰基加合物 **1-2** 使市售起始材料 **7-1** (Hal 係鹵化物，諸如 F、Cl、Br 或 I) 烷基化，之後使用適當試劑(諸如乙酸銨)在升高溫度下進行縮合反應，生成二環化合物 **7-2**。接著可使化合物 **7-2** 與諸如磷酰氯($POCl_3$)等試劑反應，產生中間體 **7-3**。中間體 **7-3** 與胺加合物 **7-4** (PG 係適宜保護基團，諸如 4-甲氧基苄基)進行親核芳香族取代(S_NAr)反應，得到中間體 **7-5**。接著可使化合物 **7-5** 與式 **7-6** 加合物(其中 M 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，M 係 $B(OR)_2$ 、 $Sn(\text{烷基})_3$ 或 $Zn-Hal$]在標準鈴木交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒

交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標準根岸交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)下交叉偶合，生成化合物 **7-7**。去除 **7-7** 中之保護基團，且使所得中間體經歷與適當試劑(諸如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))之鹵化反應，得到加合物 **7-8**。接著可使用與針對自 **7-5** 製備化合物 **7-7** 所闡述類似之程序，藉由使 **7-8** 與式 **1-12** 加合物偶合來合成終產物 **7-9**。

方案 7

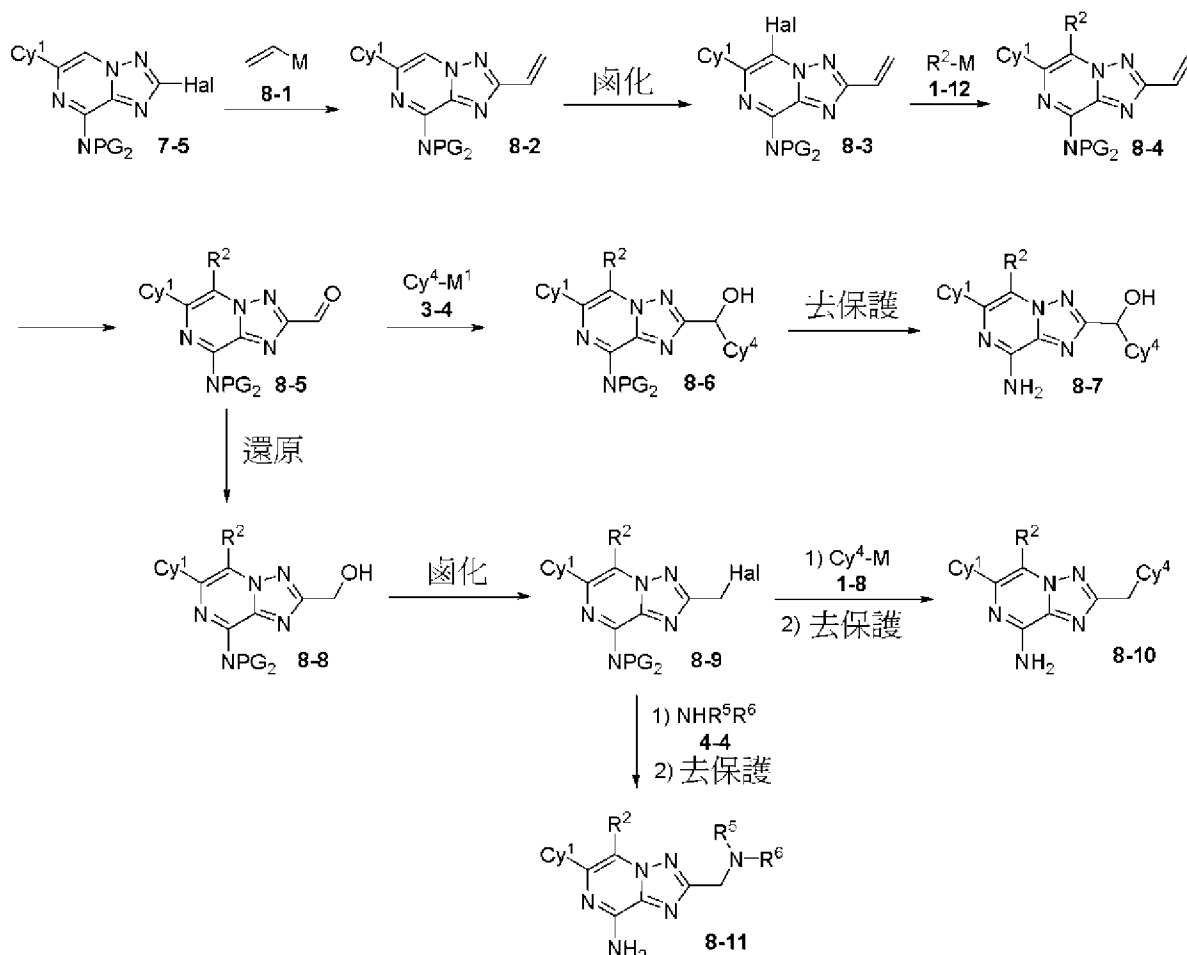


【0274】 式 **8-7**、**8-10** 及 **8-11** 之化合物可經由方案 8 中所概述之合成途徑來製備。化合物 **7-5** (可如方案 7 中所述來製備)可首先與式 **8-1** 之試劑(其中 M 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，M 係 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 或 Zn-Hal]在標準鈴木交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標準根岸交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)下交叉偶合以生成化合物 **8-2**。接著可使用適當試劑(諸如 1-溴吡咯啉-2,5-二酮)實施 **8-2** 之鹵化反應，得到中間體 **8-3**。接著可使用與針對自 **7-5** 至 **8-2** 之轉化所闡述類似之條件實施 **8-3** 與試劑 **1-12** 之間的另一交叉偶合反應，以遞送化合物 **8-4**。在適宜條件下(諸如使用氧化鐵(VIII)及過碘酸鈉)裂解 **8-4** 中之乙

烯基，且使所得醛 **8-5** 與 **3-4** (M^1 係金屬基團，諸如 $MgCl$ 或 Li) 在 1,2-加成反應中反應以生成醇 **8-6**。接著可去除 **8-6** 中之保護基團(PG)以生成期望產物 **8-7**。

【0275】 另一方面，可使用適當試劑(諸如 $NaBH_4$)使醛 **8-5** 經歷還原反應，得到醇 **8-8**。接著使用諸如 PBr_3 等試劑進行 **8-8** 之鹵化反應，得到中間體 **8-9**。**8-9** 與 **1-8** 之間進行交叉偶合反應(使用針對自 **7-5** 合成 **8-2** 所述之條件)，之後去除保護基團(PG)，將生成產物 **8-10**。另一選擇為，**8-9** 可在親核取代(S_N2)反應中與胺 **4-4** 反應，之後去除保護基團(PG)，得到產物 **8-11**。可重新排列且相應地調整此方案中所述之反應順序以適合每一類似合成之需要。

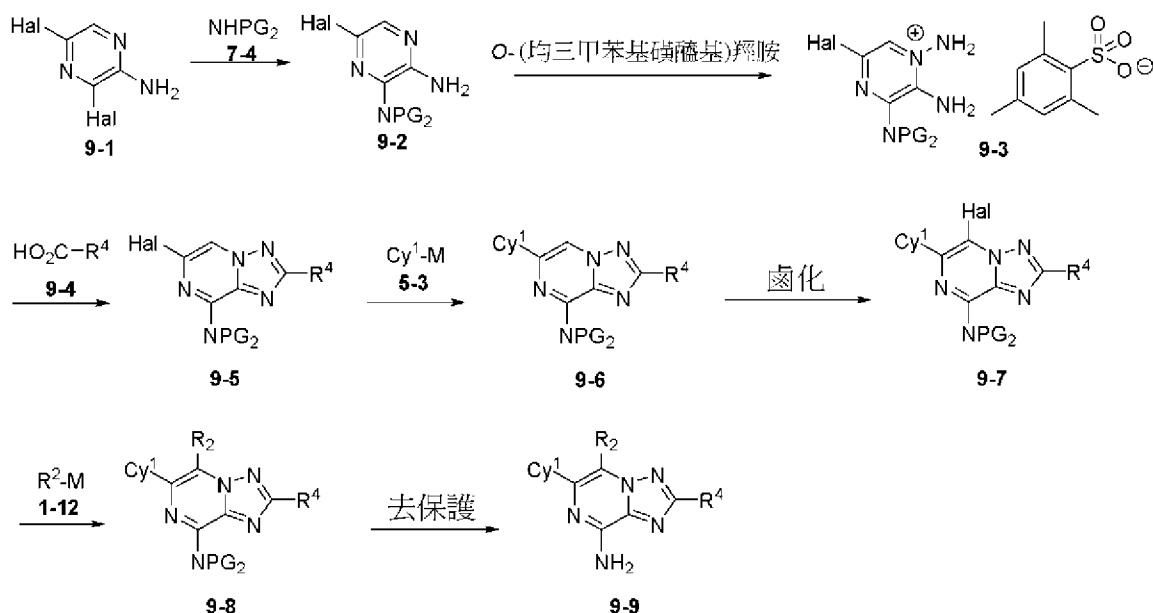
方案 8



【0276】 式 **9-9** 化合物可使用方案 9 中所概述之合成途徑來製備。可使市售起始材料 **9-1** (Hal 係鹵化物，諸如 F、Cl、Br 或 I) 經受與胺 **7-4** (PG 係適宜保護基

團，諸如 4-甲氧基苄基)之親核芳香族取代(S_NAr)，得到化合物 **9-2**。中間體 **9-2** 可與適當試劑(諸如 *O*- (均三甲苯基磺醯基)脛胺(*Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1975**, *12*, 107))反應以形成吡嗪鎊鹽 **9-3**。接著中間體 **9-3** 可經歷與式 **9-4** 中間體之縮合反應以形成化合物 **9-5**。接著可在標準鈴木交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒及適宜鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)或標準根岸交叉偶合條件(例如，在鈀觸媒存在下)下使用中間體 **9-5** 與式 **5-3** 中間體(其中 *M* 係有機硼酸、有機硼酸酯或經適當取代之金屬)[例如，*M* 係 $B(OR)_2$ 、 $Sn(烷基)_3$ 或 $Zn-Hal$]之間的交叉偶合反應來製備化合物 **9-6**。可使用適當試劑(諸如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))使化合物 **9-6** 經歷鹵化，以形成化合物 **9-7**。可藉由使用與針對自 **9-5** 製備化合物 **9-6** 所闡述類似之程序使 **9-7** 與式 **1-12** 中間體偶合來合成化合物 **9-8**。可在去除中間體 **9-8** 中之保護基團之後形成終產物 **9-9**。可重新排列及/或省略本文所述之某些合成步驟以製備不同類似物。

方案 9.



使用方法

【0277】 本揭示案之化合物可調節腺苷受體(諸如亞型 A2A 及 A2B 受體)之活性。因此，本文所述之化合物、鹽或立體異構物可用於抑制腺苷受體(例如，A2A 及/或 A2B 受體)之方法中，該方法係藉由使該受體與本文所述化合物、鹽或組合物中之任一或多者接觸來實施。在一些實施例中，該等化合物或鹽可用於抑制需要該抑制之個體/患者中之腺苷受體活性之方法中，該方法係藉由投與有效量之本文所述化合物或鹽來實施。在一些實施例中，調節係抑制。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在離體或活體外。

【0278】 本文所述之化合物或鹽可為選擇性的。「選擇性」意指與至少一種其他受體、激酶等相比，該化合物分別以更大之親和力或功效結合至或抑制腺苷受體。本揭示案之化合物亦可係腺苷受體(例如 A2A 及 A2B 腺苷受體)之雙重拮抗劑(亦即抑制劑)。

【0279】 本揭示案之另一態樣係關於治療個體(例如，患者)之腺苷受體相關疾病或病症之方法，其係藉由向需要此治療之個體投與治療有效量或劑量之一或多種本揭示案之化合物或其醫藥組合物來實施。腺苷受體相關疾病或病症可包括直接或間接地與腺苷受體之表現或活性(包括過表現及/或異常活性水準)相關之任一疾病、病症或病狀。

【0280】 本揭示案之化合物可用於治療與腺苷受體之活性有關之疾病，包括(例如)癌症、發炎性疾病、心血管疾病、神經退化性疾病、免疫調節性病變、中樞神經系統疾病及糖尿病。

【0281】 基於腺苷(例如 A2A、A2B)受體在多種免疫抑制機制中之引人注目的作用，故開發抑制劑可增強免疫系統以抑制腫瘤進展。腺苷受體抑制劑單獨或與其他療法組合可用於治療膀胱癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)、肺轉移)、黑色素瘤(例如，轉移性黑色素瘤)、乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、結腸直腸

癌、胰臟癌、食管癌、前列腺癌、腎癌、皮膚癌、甲狀腺癌、肝癌、子宮癌、頭頸癌及腎細胞癌(Antonioli, L.等人, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。

亦 參 見

<https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html>; Cekic C.等人, *J Immunol*, 2012, 188:198-205; Iannone, R.等人, *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4:172-181 (研究顯示阻斷 A2A 及 CD73 二者均增強 B16F10 鼠類黑色素瘤模型中抗 CTLA-4 mAb 療法之抗腫瘤活性); Iannone, R.等人, *Neoplasia*, 2013, 15:1400-1410 及 Beavis PA.,等人, *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2013, 110:14711-14716 (研究顯示 A2A 及 CD73 阻斷降低具有高 CD73 表現之 4T1 乳房腫瘤模型中之轉移)。在一些實施例中, 前列腺癌係轉移性去勢抵抗性前列腺癌(mCRPC)。在一些實施例中, 結腸直腸癌症係結腸直腸癌(CRC)。

【0282】 在一些實施例中, 疾病或病症係肺癌(例如, 非小細胞肺癌)、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、肝癌、結腸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌或肉瘤。在一些實施例中, 肉瘤係阿金氏腫瘤(Askin's tumor)、葡萄狀肉瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性血管內皮瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、腺泡狀軟組織肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、隆突性皮膚纖維肉瘤、硬纖維瘤、促結締組織增生性小圓細胞瘤、上皮樣肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸基質瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化之多形性肉瘤。

【0283】 在一些實施例中，疾病或病症係間皮瘤或腺癌。在一些實施例中，疾病或病症係間皮瘤。在一些實施例中，疾病或病症係腺癌。

【0284】 MDSC (髓源性抑制細胞)係來自髓系(源自骨髓幹細胞之細胞家族)之異源免疫細胞群。由於造血發生改變，因此 MDSC 在諸如慢性感染及癌症等病理情況中迅猛地擴張。MDSC 由於其具有強免疫抑制活性而非免疫刺激性質而與其他骨髓細胞類型區別開來。與其他骨髓細胞類似，MDSC 與其他免疫細胞類型(包括 T 細胞、樹突細胞、巨噬細胞及天然殺手細胞)相互作用以調控其功能。在一些實施例中，本文所述之化合物等可用於與具有高 MDSC 浸潤之癌組織(例如，腫瘤)，包括具有高基礎水準之巨噬細胞及/或 MDSC 浸潤之實體腫瘤相關之方法中。

【0285】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用於治療肺部發炎，包括博來黴素(bleomycin)誘發之肺纖維化及與腺苷去胺酶缺乏有關之損傷(Baraldi, 等人, *Chem. Rev.*, 2008, 108, 238-263)。

【0286】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作諸如過敏反應(例如，A2B 腺苷受體依賴性過敏反應)及其他腺苷受體依賴性免疫反應等發炎性疾病之治療。本揭示案之化合物可治療之其他發炎性疾病包括呼吸病症、敗血症、再灌注損傷及血栓形成。

【0287】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作諸如冠狀動脈疾病(心肌梗塞、心絞痛、心臟衰竭)、腦血管疾病(中風、暫時性腦缺血發作)、外周動脈疾病及主動脈粥樣硬化及動脈瘤等心血管疾病之治療。動脈粥樣硬化係許多類型之心血管疾病之潛在病因。動脈粥樣硬化始於青春期且伴有脂肪條紋，其在成年期進展至斑塊且最終導致引起血管閉塞之血栓事件，此導致臨床上顯著之發病率及死亡率。針對 A2B 腺苷受體及 A2A 腺苷受體之拮抗劑可有益於預防動

脈粥樣硬化斑塊形成 (Eisenstein, A. 等人, *J. Cell Physiol.*, 2015, 230(12), 2891-2897)。

【0288】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作以下疾病之治療：運動活動障礙；由紋狀體黑質多巴胺系統退化引起之缺陷；及帕金森氏病(Parkinson's disease)；抑鬱症之一些動機症狀(Collins, L. E.等人, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012, 100, 498-505。)。

【0289】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作糖尿病及相關病症(諸如胰島素抗性)之治療。糖尿病影響腺苷之產生及刺激 IL-6 及 CRP 產生之 A₂B 腺苷受體(A₂BR)之表現、胰島素抗性及 A₂B_R 基因單核苷酸多型性(ADORA2B SNP)與發炎標記物之間的關聯。糖尿病中增加之 A₂BR 信號傳導可部分地藉由升高促發炎介質來增加胰島素抗性。選擇性 A₂BR 阻斷劑可用於治療胰島素抗性(Figler, R. A.等人, *Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679)。

【0290】 據信，本文所提供之化合物(例如，式(I)化合物)或其任一實施例可具有令人滿意之藥理學概況及有前途之生物醫藥性質，諸如毒物學概況、代謝及藥代動力學性質、溶解性及滲透性。應理解，適當生物醫藥性質之測定係在熟習此項技術者之知識範圍內，例如測定細胞中之細胞毒性或抑制某些靶標或通道以測定潛在毒性。

【0291】 術語「個體」或「患者」可互換使用，其係指任一動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0292】 片語「治療有效量」係指活性化合物或醫藥劑在組織、系統、動物、個體或人類中引發研究者、獸醫師、醫師或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應之量。

【0293】 如本文所用，術語「治療(treating 或 treatment)」係指以下中之一或多者：(1) 抑制疾病；例如，抑制經歷或展現疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體之該疾病、病狀或病症(亦即，阻止該病理及/或症狀進一步發展)；及(2) 改善疾病；例如，改善經歷或展現疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體之該疾病、病狀或病症(亦即，逆轉該病理及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0294】 在一些實施例中，本發明之化合物可用於預防或降低發生本文所提及之任一疾病之風險；例如，預防或降低可易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或展現該疾病之病理或症狀之個體發生該疾病、病狀或病症之風險。

組合療法

I. 免疫檢查點療法

【0295】 在一些實施例中，本文所提供之 A2A 及 A2B 雙重抑制劑可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用以用於治療如本文所述之癌症。在一個實施例中，與一或多種如本文所述之免疫檢查點抑制劑之組合可用於治療黑色素瘤。本揭示案之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括對抗免疫檢查點分子之抑制劑，該等免疫檢查點分子諸如 CD20、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、HPK1、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自 CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137 之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自 A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT 及 VISTA 之抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本文所提供之本揭示

案化合物可與一或多種選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGFR β 抑制劑之劑組合使用。

【0296】 在一些實施例中，本文所提供之 A2A 及 A2B 雙重抑制劑可與免疫檢查點分子(例如 OX40、CD27、OX40、GITR 及 CD137 (亦稱為 4-1BB))之一或多種促效劑組合使用。

【0297】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0298】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 PD-1 抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)(亦稱為 MK-3475)、度伐單抗(durvalumab)(Imfinzi®)、匹利珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122 或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係納武單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係 MGA012。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如 4-1BB (例如烏瑞魯單抗(urelumab)或烏托魯單抗(utomilumab))。

【0299】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 PD-L1 抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0300】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 PD-1 及 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-1/PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1/PD-L1 係 MCLA-136。

【0301】 在一些實施例中，抑制劑係 INCB086550。

- 【0302】 在一些實施例中，抑制劑係 MCLA-145。
- 【0303】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 CTLA-4 抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體係伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)、AGEN1884 或 CP-675,206。
- 【0304】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 LAG3 抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體係 BMS-986016、LAG525 或 INCAGN2385。
- 【0305】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 TIM3 抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體係 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。
- 【0306】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 GITR 抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體係 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323 或 MEDI1873。
- 【0307】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 OX40 促效劑，例如 OX40 促效劑抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體係 MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998 或 BMS-986178。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白係 MEDI6383。
- 【0308】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑係 CD20 抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體係奧妥珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗(rituximab)。
- 【0309】 本揭示案之化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之一個結構域靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、腫瘤特異性抗原(例如，CD70)或 TGF β 受體。

【0310】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑係 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括愛帕司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。

【0311】 如自始至終所提供，其他化合物、抑制劑、劑等可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或其可作為分開劑型同時或依序投與。

II. 癌症療法

【0312】 癌細胞生長及存活可受多種信號傳導路徑影響。因此，將不同的酶/蛋白質/受體抑制劑(在其所調節活性之靶標中展現不同偏好)組合以治療此等病狀係有用的。靶向一種以上之信號傳導路徑(或參與給定信號傳導路徑之一種以上生物分子)可降低細胞群體中產生耐藥性之可能性，及/或降低治療之毒性。

【0313】 本揭示案之化合物可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑或一或多種用於治療疾病(諸如癌症)之療法組合使用。可利用組合療法治療之疾病及適應症之實例包括如本文所述之彼等疾病及適應症。

【0314】 本揭示案之化合物可與一或多種其他醫藥劑(例如化學治療劑、免疫腫瘤學作用劑(immune-oncology agent)、代謝酶抑制劑、趨化介素受體抑制劑及磷酸酶抑制劑)以及靶向療法(諸如 Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF 及 FAK 激酶抑制劑)組合使用。該一或多種其他醫藥劑可同時或依序投與患者。

【0315】 舉例而言，如本文所揭示之化合物可與以下激酶之一或多種抑制劑組合用於治療癌症及本文所述之其他疾病或病症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、

CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。可與本揭示案之化合物組合用於治療癌症及本文所述之其他疾病及病症之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如 INCB54828、INCB62079 及 INCB63904)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或 INCB39110)、IDO 抑制劑(例如，愛帕司他、NLG919 或 BMS-986205)、LSD1 抑制劑(例如，INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如，INCB50797 及 INCB50465)、Pim 抑制劑、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、組蛋白去乙酰酶抑制劑(HDAC)(諸如 HDAC8 抑制劑)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、布羅莫(bromo)及超末端家族成員抑制劑(例如，布羅莫結構域抑制劑或 BET 抑制劑，諸如 INCB54329 及 INCB57643)及腺苷受體拮抗劑或其組合。

【0316】 用於組合療法中之實例抗體包括(但不限於)曲妥珠單抗(Trastuzumab)(例如抗 HER2)、蘭尼單抗(Ranibizumab)(例如抗 VEGF-A)、貝伐珠單抗(Bevacizumab)(商標名 Avastin，例如抗 VEGF)、帕尼單抗(Panitumumab)(例如抗 EGFR)、西妥昔單抗(Cetuximab)(例如抗 EGFR)、瑞圖宣(Rituxan)(抗 CD20)及針對 c-MET 之抗體。

【0317】 以下各劑中之一或多者可與本揭示案之化合物組合使用且呈現為非限制性列表：細胞生長抑制劑、順鉑(cisplatin)、多柔比星(doxorubicin)、剋癌易(taxotere)、紫杉醇、依託泊昔(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、開普拓(camptostar)、托泊替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽

(docetaxel)、埃博黴素(epothilone)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSA™(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA™(厄洛替尼(erlotinib))、針對 EGFR 之抗體、內含子、阿糖胞苷(ara-C)、阿德力黴素(adriamycin)、癌得星(cytoxan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥、甲川氯(chlormethine)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、ELOXATIN™(奧沙利鉑)、噴司他汀(pentostatine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博來黴素、放線菌素 D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、光輝黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊昔 17.α.-乙炔基雌二醇(teniposide 17.alpha.-ethinylestradiol)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、睪固酮、普賴松(Prednisone)、氟脛甲基睪酮(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone propionate)、睪內酯、乙酸甲地孕酮(megestrolacetate)、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、甲基睪固酮、普賴蘇濃(prednisolone)、曲安奈德(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、脛助孕酮(hydroxyprogesterone)、胺魯米特(aminoglutethimide)、雌氮芥(estramustine)、乙酸甲脛助孕酮(medroxyprogesteroneacetate)、柳培林(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡鉑(carboplatin)、脛基脲、安吡啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑

(levamisole)、諾維本(navelbene)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、卡培他濱(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、卓洛昔芬(droloxafine)、六甲基三聚氰胺、avastin、HERCEPTIN™ (曲妥珠單抗)、BEXXAR™ (托西莫單抗(tositumomab))、VELCADE™ (硼替佐米(bortezomib))、ZEVALIN™ (替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan))、TRISENOX™ (三氧化砷)、XELODA™ (卡培他濱)、長春瑞濱(vinorelbine)、吡吩姆(porfimer)、ERBITUX™ (西妥昔單抗)、噻替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、美法侖、曲妥珠單抗、來曲唑、氟維司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、異環磷醯胺、利妥昔單抗、C225 (西妥昔單抗)、Campath(阿倫單抗(alemtuzumab))、氯法拉濱(clofarabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿菲迪隆(aphidicolon)、瑞圖宣、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)、替紮他濱(tezacitabine)、Sml1、氟達拉濱、噴司他汀、曲阿平(triapine)、地多西(didox)、曲米多西(trimidox)、阿米多西(amidox)、3-AP 及 MDL-101,731。

【0318】 本揭示案之化合物可進一步與其他治療癌症之方法組合使用，該等其他治療癌症之方法例如藉由化學療法、輻照療法、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或手術。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如，干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、過繼性 T 細胞轉移、Toll 受體促效劑、STING 促效劑、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子(包括沙利竇邁(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑)及諸如此類。該等化合物可與一或多種抗癌藥物(諸如化學治療劑)組合投與。實例化學治療劑包括以下各項中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿倫單抗、阿曲諾英(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺、阿那曲唑、三氧化砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐珠單抗、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞替尼、博來黴素、硼替佐必(bortezomib)、硼替佐米、靜脈內白消安、口服白消安、卡普羅酮

(calusterone)、卡培他濱、卡鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素 D、達肝素鈉(dalteparin sodium)、道諾黴素、地西他濱(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素毒素複合物(denileukin diftotox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽、多柔比星、丙酸屈他雄酮、依庫珠單抗(eculizumab)、表柔比星、厄洛替尼、雌氮芥、磷酸依託泊苷、依託泊苷、依西美坦、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟維司群、吉非替尼、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗、伊達比星、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 $\alpha 2a$ 、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、雷利竇邁(lenalidomide)、來曲唑、甲醯四氫葉酸、乙酸柳培林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺(meclizothamine)、乙酸甲地孕酮、美法侖、巯嘌呤、胺甲喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾非單抗(nofetumomab)、奧拉帕尼(olaparib)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronate)、帕尼單抗、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他汀、哌泊溴烷、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗、魯索替尼、盧卡帕尼(rucaparib)、鏈脲黴素、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、羧內酯、沙利竇邁、硫烏嘌呤、噻替派、托泊替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲妥珠單抗、維 A 酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、伏立諾他(vorinostat)、尼拉帕尼(niraparib)、維利帕尼(veliparib)、他唑帕尼(talazoparib)及唑來膦酸(zoledronate)。

【0319】 化學治療劑之其他實例包括蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米)、沙利竇邁、瑞複美(revlimid)及 DNA 損害劑，諸如美法侖、多柔比星、環磷醯胺、長春新鹼、依託泊苷、卡莫司汀及諸如此類。

【0320】 實例 Bcr-Abl 抑制劑包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVACTM)、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼、伯舒替尼(bosutinib)及普納替尼(ponatinib)及醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 Bcr-Abl 抑制劑包括美國專利第 5,521,184 號、WO 04/005281 及美國申請案第 60/578,491 號中所揭示屬及種類之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0321】 適宜實例 Flt-3 抑制劑包括米哌妥林(midostaurin)、來他替尼(lestaurtinib)、利尼伐尼(linifanib)、舒尼替尼、馬來酸舒尼替尼、索拉菲尼(sorafenib)、奎紮替尼(quizartinib)、克萊拉尼(crenolanib)、帕克替尼(pacritinib)、坦度替尼(tandutinib)、PLX3397 及 ASP2215 以及其醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 Flt-3 抑制劑包括如 WO 03/037347、WO 03/099771 及 WO 04/046120 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0322】 適宜實例 RAF 抑制劑包括達拉菲尼(dabrafenib)、索拉菲尼及威羅菲尼(vemurafenib)以及其醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 RAF 抑制劑包括如 WO 00/09495 及 WO 05/028444 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0323】 適宜實例 FAK 抑制劑包括 VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520 及 GSK2256098 以及其醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 FAK 抑制劑包括如 WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595 及 WO 01/014402 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0324】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與一或多種其他激酶抑制劑(包括伊馬替尼)組合使用，以尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性之患者。

【0325】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可在癌症治療中與化學治療劑組合使用，且與對單獨之化學治療劑之治療反應相比可使反應改良，而不會加劇其毒性效應。在一些實施例中，本揭示案之化合物可與本文所提供之化學治療劑組合使用。舉例而言，在治療多發性骨髓瘤中所使用之額外醫藥劑可包括(但不限於)美法侖、美法侖加普賴松[MP]、多柔比星、地塞米松(dexamethasone)及 Velcade (硼替佐米)。在治療多發性骨髓瘤中所使用之其他額外劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑。在一些實施例中，該劑係烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(MEL)及苯達莫司汀(bendamustine)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係卡非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，皮質類固醇係地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑係雷利竇邁(LEN)或泊馬竇邁(pomalidomide, POM)。將本揭示案之 PI3K 抑制劑與額外劑組合之加性或協同效應係合意之結果。

【0326】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與 JAK 或 PI3K δ 之抑制劑組合使用。

【0327】 該等劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或該等劑可作為分開劑型同時或依序投與。

【0328】 本揭示案之化合物可與一或多種其他抑制劑或一或多種療法組合使用以用於治療感染。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。

【0329】 在一些實施例中，將諸如地塞米松等皮質類固醇與本揭示案之化合物組合投與患者，其中地塞米松係間歇而非連續地投與。

【0330】 式(I)或如本文所述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽可與另一免疫原性劑組合，該免疫原性劑諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白質、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激性細胞介素之基因轉染之細胞。可用腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI 及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞介素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0331】 式(I)或如本文所述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽可與疫苗接種方案組合使用以用於治療癌症。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自參與人類癌症之病毒(諸如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV))之蛋白質。在一些實施例中，本揭示案之化合物可與腫瘤特異性抗原(諸如自腫瘤組織自身分離之熱休克蛋白)組合使用。在一些實施例中，式(I)或如本文所述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽可與樹突細胞免疫組合以活化強效之抗腫瘤反應。

【0332】 本揭示案之化合物可與雙特異性大環肽組合使用，該等大環肽將表現 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受體之效應細胞靶向至腫瘤細胞。本揭示案之化合物亦可與活化宿主免疫反應之大環肽組合。

【0333】 在一些其他實施例中，可在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後向患者投與本揭示案之化合物與其他治療劑之組合。本揭示案之化合物可與骨髓移植組合使用以用於治療多種造血起源之腫瘤。

【0334】 式(I)或如本文所述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽可與疫苗組合使用，以刺激對病原體、毒素及自體抗原之免疫反應。此治療方法對其可尤其有用之病原體之實例包括當前對其無有效疫苗之病原體或習用疫苗對其並不完全有效之病原體。該等病原體包括(但不限於) HIV、肝炎(A型、B型及C型)、流行性感冒、疱疹、梨形鞭毛蟲(*Giardia*)、瘧疾、利什曼原蟲(*Leishmania*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas Aeruginosa*)。

【0335】 可藉由本揭示案之方法治療的病毒引起之感染包括(但不限於)人類乳頭瘤病毒、流行性感冒、A型、B型、C型或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、埃博拉病毒(*ebola virus*)、麻疹病毒、疱疹病毒(例如，VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II及CMV、艾伯斯坦-巴爾病毒(*Epstein Barr virus*))、黃病毒(*flavivirus*)、埃可病毒(*echovirus*)、鼻病毒、柯薩奇病毒(*coxsackie virus*)、冠狀病毒、呼吸道融合病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革熱病毒(*dengue virus*)、乳頭瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0336】 可藉由本揭示案之方法治療的病原性細菌引起之感染包括(但不限於)披衣菌(*chlamydia*)、立克次體菌(*rickettsial bacteria*)、分枝桿菌(*mycobacteria*)、葡萄球菌(*staphylococci*)、鏈球菌(*streptococci*)、肺炎球菌(*pneumonococci*)、腦膜炎球菌(*meningococci*)及淋球菌(*gonococci*)、克雷伯菌(*klebsiella*)、變形桿菌(*proteus*)、沙雷氏菌(*serratia*)、假單胞菌(*pseudomonas*)、軍團菌(*legionella*)、白喉(*diphtheria*)、沙門桿菌(*salmonella*)、桿菌(*bacilli*)、霍亂(*cholera*)、破傷風

(tetanus)、肉毒症(botulism)、炭疽(anthrax)、鼠疫(plague)、鉤端螺旋體病(leptospirosis)及萊姆病(Lyme's disease)細菌。

【0337】 可藉由本揭示案之方法治療的病原性真菌引起之感染包括(但不限於)念珠菌(*Candida*)(白色念珠菌(*Candida albicans*)、克魯斯念珠菌(*Candida krusei*)、光滑念珠菌(*Candida glabrata*)、熱帶念珠菌(*Candida tropicalis*)等)、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、麴菌(*Aspergillus*)(薰煙色麴菌(*Aspergillus fumigatus*)、黑麴菌(*Aspergillus niger*)等)、毛黴菌目屬(*Genus Mucorales*)(毛黴菌(*Mucorales mucor*)、犁頭黴(*Mucorales absidia*)、根黴(*Mucorales rhizopus*))、申克氏孢子絲菌(*Sporothrix schenckii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球黴菌(*Coccidioides immitis*)及莢膜組織漿菌(*Histoplasma capsulatum*)。可藉由本揭示案之方法治療的病原性寄生蟲引起之感染包括(但不限於)溶組織內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、大腸纖毛蟲(*Balantidium coli*)、福氏耐格裡變形蟲(*Naegleria fowleri*)、棘狀變形蟲屬某種(*Acanthamoeba sp.*)、藍氏賈第鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬某種(*Cryptosporidium sp.*)、卡氏肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、小鼠焦蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、黑熱病利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)、弓形蟲(*Toxoplasma gondii*)及巴西日圓線蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0338】 用於安全且有效投與大多數該等化學治療劑之方法為熟習此項技術者所已知。另外，其投與闡述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投與闡述於「Physicians' Desk Reference」(PDR，例如 1996 版，Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，其揭示內容如同以全文闡述一般以引用方式併入本文中。

醫藥調配物及劑型

【0339】 當用作醫藥時，本揭示案之化合物可以醫藥組合物之形式投與。該等組合物可以醫藥技術中所熟知之方式來製備，且可端視期望局部抑或全身性治療及欲治療之區域藉由多種途徑來投與。投與可為局部(包括經皮、表皮、經眼及向黏膜投與，包括鼻內、經陰道及經直腸遞送)、經肺(例如藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌內或注射或輸注投與；或顱內投與，例如鞘內或室內。非經腸投與可呈單一濃注劑量之形式，或可(例如)藉由連續灌注幫浦進行。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼劑、軟膏劑、洗劑、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉末。可能需要或期望習用醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及諸如此類。

【0340】 本揭示案亦包括醫藥組合物，其含有本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)之組合。在一些實施例中，該組合物適於局部投與。在製備本揭示案之組合物時，通常將活性成分與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或包封於呈(例如)膠囊、小藥囊、紙或其他容器形式之此一載體內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其對活性成分起媒劑、載劑或介質作用。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉末、菱形錠劑、小藥囊、扁囊劑、醃劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作為固體或於液體介質中)、含有(例如)多達 10 重量%之活性化合物之軟膏劑、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末。

【0341】 在製備調配物時，可將活性化合物碾磨以在與其他成分組合之前提供適當粒徑。若活性化合物實質上不溶，則可將其碾磨至粒徑小於 200 目。若

活性化合物實質上可溶於水，則可藉由碾磨來調整粒徑以在調配物中提供實質上均勻之分佈，例如約 40 目。

【0342】 可使用已知之碾磨程序(諸如濕碾法)來碾磨本揭示案之化合物以獲得適用於錠劑形成及其他調配物類型之粒徑。本揭示案化合物之精細(奈米微粒)製劑可藉由此項技術中已知之製程來製備，例如參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

【0343】 適宜賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲基酯及苯甲酸丙基羥基酯；甜味劑；及矯味劑。本揭示案之組合物可經調配以便藉由採用此項技術中已知之程序在投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0344】 組合物可以單位劑型來調配，每一劑量含有約 5 mg 至約 1000 mg (1 g)、更通常約 100 mg 至約 500 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適於作為單式劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單元，每一單元含有經計算以產生期望治療效應之預定量之活性材料以及適宜醫藥賦形劑。

【0345】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 5 mg 至約 50 mg 之活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約 5 mg 至約 10 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 15 mg 至約 20 mg、約 20 mg 至約 25 mg、約 25 mg 至約 30 mg、約 30 mg 至約 35 mg、約 35 mg 至約 40 mg、約 40 mg 至約 45 mg 或約 45 mg 至約 50 mg 活性成分之組合物。

【0346】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 50 mg 至約 500 mg 之活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約 50 mg 至約 100 mg、約 100 mg 至約 150 mg、約 150 mg 至約 200 mg、約 200 mg 至約 250 mg、約 250 mg 至約 300 mg、約 350 mg 至約 400 mg 或約 450 mg 至約 500 mg 活性成分之組合物。

【0347】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 500 mg 至約 1000 mg 之活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約 500 mg 至約 550 mg、約 550 mg 至約 600 mg、約 600 mg 至約 650 mg、約 650 mg 至約 700 mg、約 700 mg 至約 750 mg、約 750 mg 至約 800 mg、約 800 mg 至約 850 mg、約 850 mg 至約 900 mg、約 900 mg 至約 950 mg 或約 950 mg 至約 1000 mg 活性成分之組合物。

【0348】 在本揭示案之方法及用途中可使用類似劑量之本文所述化合物。

【0349】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效且通常以醫藥學上有效之量投與。然而應理解，化合物之實際投與量通常將由醫師根據包括以下各項之相關情況來確定：欲治療之病狀、所選投與途徑、實際投與之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

【0350】 為製備諸如錠劑等固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本揭示案化合物之均勻混合物之固體預調配組合物。在提及該等預調配組合物為均勻時，活性成分通常均勻分散於整個組合物中，使得可易於將組合物細分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著，將此固體預調配物細分為上文所述類型之單位劑型，其含有(例如)約 0.1 mg 至約 1000 mg 之本揭示案之活性成分。

【0351】 本揭示案之錠劑或丸劑可經包衣或以其他方式複合以提供具有持久作用優點之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量組分及外部劑量組分，後者為前者之包膜形式。該兩種組分可由腸溶性層分開，該腸溶性層用以抵抗

胃中之分解且允許內部組分完整地進入十二指腸中或延遲釋放。此等腸溶性層或包衣可使用多種材料，此等材料包括大量聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素等材料之混合物。

【0352】 可納入本揭示案之化合物及組合物以供經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、適宜矯味之糖漿、水性或油性懸浮液及利用可食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)矯味之乳液以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0353】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉末。該等液體或固體組合物可含有如上文所述之適宜醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組合物係藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以獲得局部或全身性效應。可藉由使用惰性氣體使組合物霧化。經霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或可將該霧化裝置附裝至面罩、帷罩或間歇式正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可經口或經鼻自以適當方式遞送調配物之裝置投與。

【0354】 局部調配物可含有一或多種習用載劑。在一些實施例中，軟膏劑可含有水及一或多種選自(例如)以下之疏水性載劑：液體石蠟、聚氧乙烷烷基醚、丙二醇、白凡士林(**white Vaseline**)及諸如此類。乳霜之載劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如，甘油單硬脂酸酯、PEG-甘油單硬脂酸酯及鯨蠟基硬脂基醇)之組合。凝膠可使用異丙醇及水、適宜地與其他組分(例如，甘油、羥乙基纖維素及諸如此類)組合來調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1 wt%、至少約 0.25 wt%、至少約 0.5 wt%、至少約 1 wt%、至少約 2 wt%或至少約 5 wt%之本揭示案之化合物。局部調配物可適宜地包裝於(例如) 100 g 之管中，其視情況具有用於治療所選適應症(例如，牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明書。

【0355】 投與患者之化合物或組合物之量將端視所投與藥物、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及諸如此類而變化。在治療應用中，可將組合物以足以治癒或至少部分地阻止疾病及其併發症之症狀之量投與已患該疾病之患者。有效劑量將取決於所治療之疾病狀況以及臨床主治醫師根據諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及諸如此類等因素所作出之判斷。

【0356】 投與患者之組合物可呈上文所述之醫藥組合物形式。該等組合物可藉由習用滅菌技術來滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可經包裝以按原樣使用或凍乾，在投與之前將凍乾製劑與無菌水性載劑合併。化合物製劑之 pH 通常將介於 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應理解，使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將會形成醫藥鹽。

【0357】 本揭示案之化合物之治療劑量可根據(例如)所進行治療之具體用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況以及開處醫師之判斷而變化。本揭示案之化合物在醫藥組合物中之比例或濃度可端視多種因素而變化，該等因素包括劑量、化學特性(例如，疏水性)及投與途徑。舉例而言，本揭示案之化合物可以含有約 0.1% w/v 至約 10% w/v 之該化合物之生理緩衝水溶液提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係每天約 1 µg/kg 至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍係每天約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、具體患者之總體健康狀況、所選化合物之相對生物學效能、賦形劑之調配物及其投與途徑等變數。有效劑量可自源自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推。

【0358】 本揭示案之組合物可進一步包括一或多種其他醫藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、抗發炎化合物或免疫抑制劑，其實例列示於本文中。

經標記化合物及分析方法

【0359】 本揭示案之另一態樣係關於本揭示案之經標記化合物(經放射性標記、經螢光標記等)，其將不僅可用於成像技術中且亦可用於活體外及活體內二者之分析中，以用於定位及定量組織樣品(包括人類)中之 A2A 及/或 A2B 受體，且用於藉由抑制經標記化合物之結合來鑑別 A2A 及/或 A2B 拮抗劑。取代本揭示案化合物之一或多個原子亦可用於產生有差異之 ADME (吸附、分佈、代謝及排泄。) 因此，本揭示案包括含有此等經標記或經取代化合物之腺苷受體(例如，A2A 及/或 A2B)分析。

【0360】 本揭示案進一步包括本揭示案之經同位素標記之化合物。「經同位素標記」或「經放射性標記」之化合物係其中一或多個原子由原子質量或質量數不同於通常在自然界中所發現(亦即，天然存在)之原子質量或質量數之原子置換或取代之化合物。可納入本揭示案之化合物中之適宜放射性核種包括(但不限於) ^2H (對於氘亦寫作 D)、 ^3H (對於氚亦寫作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。舉例而言，本揭示案化合物中之一或多個氫原子可由氘原子置換(例如，式(I)之 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可視情況經氘原子取代，諸如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，任一所揭示式(例如式(I))之烷基可經全氘化。

【0361】 本文所呈現化合物之一或多個組成原子可以天然或非天然豐度經該等原子之同位素置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本文所呈現化合物中之一或多個氫原子可由氘置換或取代(例如， C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可由氘原子置換，諸如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括 1 至 2、1 至 3、1 至 4、1 至 5 或 1 至 6 個氘原子。在一些實施例中，化合物中之所有氫原子均可由氘原子置換或取代。

【0362】 在一些實施例中，與如本文所述之任一「烷基」、「烯基」、「炔基」、「芳基」、「苯基」、「環烷基」、「雜環烷基」或「雜芳基」取代基或「-C₁₋₆ 烷基-」、「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」連接基團之碳原子連接之 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個氫原子各自視情況由氘原子置換。

【0363】 將同位素納入至有機化合物中之合成方法為此項技術中所已知(Alan F. Thomas, *Deuterium Labeling in Organic Chemistry* (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971); Jens Atzrodt、Volker Derdau、Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, *The Renaissance of H/D Exchange*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765; James R. Hanson, *The Organic Chemistry of Isotopic Labelling*, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於各種研究中，諸如 NMR 光譜法、代謝實驗及/或分析中。

【0364】 利用較重同位素(諸如氘)取代可提供源自較大代謝穩定性之某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低，且因此在一些情況下可較佳。(例如，參見 A. Kerekes 等人, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu 等人, *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312)。特定而言，在一或多個代謝位點處之取代可提供一或多個治療優點。

【0365】 本發明之經放射性標記化合物中所納入之放射性核種將取決於該經放射性標記化合物之具體應用。舉例而言，對於活體外腺苷受體標記及競爭分析而言，納入 ³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I 或 ³⁵S 之化合物可係有用的。對於放射性成像應用而言，¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br 或 ⁷⁷Br 可係有用的。

【0366】 應理解，「經放射性標記」或「經標記化合物」係已納入至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由以下組成之群：³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S 及 ⁸²Br。

【0367】 本揭示案可進一步包括將放射性同位素納入至本揭示案化合物中之合成方法。將放射性同位素納入至有機化合物中之合成方法為此項技術中所熟知，且熟習此項技術者將容易地認識到適用於本揭示案化合物之方法。

【0368】 本揭示案之經標記化合物可用於篩選分析中以鑑別/評估化合物。舉例而言，可經由追蹤標記藉由監測經標記之新近合成或鑑別之化合物(亦即，測試化合物)在與腺苷受體接觸時之濃度變化來評估其結合腺苷受體之能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)之降低已知與腺苷受體結合之另一化合物(亦即，標準化合物)之結合之能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至腺苷受體之能力直接與其結合親和力相關。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測經標記標準化合物之濃度以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且由此確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0369】 本揭示案亦包括可用於(例如)治療或預防腺苷受體相關疾病或病症(諸如癌症、發炎性疾病、心血管疾病或神經退化性疾病)之醫藥套組，其包括一或多個含有醫藥組合物之容器，該醫藥組合物包含治療有效量之本揭示案之化合物。如熟習此項技術者將容易地明瞭，若期望，此等套組可進一步包括各種習用醫藥套組組件之一或多者(諸如含有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、其他容器等)。套組中亦可包括指示欲投與組分量之說明書(作為插頁或作為標籤)、投與指南及/或將組分混合之指南。

【0370】 將藉助具體實例更詳細地闡述本發明。以下實例係出於說明性目的而提供，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地識別多種非關鍵參數，可對該等參數進行改變或修改以獲得基本上相同之結果。根據至

少一個本文所述之分析，已發現實例之化合物抑制腺苷受體(例如，A2A 及/或 A2B)之活性。

實例

【0371】 在 Waters 質量定向分餾系統上實施一些所製備化合物之製備型 LC-MS 純化。基本設備設置、方案及用於操作該等系統之控制軟體已詳細闡述於文獻中(例如，參見「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002)；「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003)；及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。通常使經分離之化合物在以下條件下經受分析型液體層析質譜(LCMS)以供純度分析：儀器；Agilent 1100 系列，LC/MSD，管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, 2.1 × 50 mm，緩衝液：移動相 A：於水中之 0.025% TFA 及移動相 B：乙腈；梯度 3 分鐘內 2% 至 80% 之 B，流速 2.0 mL/分鐘。

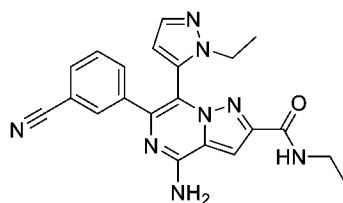
【0372】 如實例中所指示，一些所製備化合物亦藉由具有 MS 偵測器之反相高效液相層析(RP-HPLC)或急速層析(矽膠)以製備規模分離。典型製備型反相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, 30 × 100 mm 或 Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm, 30 × 100 mm 管柱，利用移動相 A：於水中之 0.1% TFA (三氟乙酸)及移動相 B：乙腈進行溶析；流速為 60 mL/分鐘，使用如文獻中所闡述之化合物特定方法最佳化方案針對每一化合物最佳化分離梯度(例如，參見「Preparative LCMS

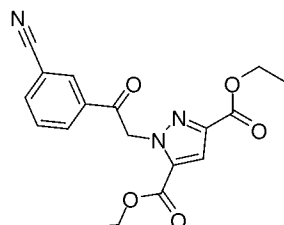
Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))。

pH = 10 純化：Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm, 30 × 100 mm 管柱，利用移動相 A：於水中之 0.1% NH₄OH 及移動相 B：乙腈進行溶析；流速為 60 mL/分鐘，使用如文獻中所闡述之化合物特定方法最佳化方案針對每一化合物最佳化分離梯度 (例如，參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))。

實例 1. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺

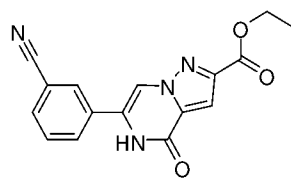


步驟 1：1-(2-(3-氰基苯基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙基酯



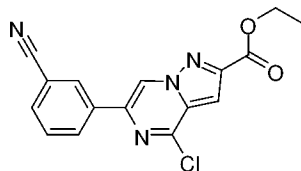
【0373】 向 1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙基酯(12.9 g, 60.8 mmol)、3-(2-溴乙醯基)苯甲腈(13.62 g, 60.8 mmol)於丙酮(253 mL)中之溶液添加碳酸鉀(9.24 g, 66.9 mmol)。將混合物在室溫(rt 或 RT)下攪拌 12 h。將反應混合物濃縮，且使殘餘物溶於水及二氯甲烷(DCM)中。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈白色固體之期望產物(21.6 g, 100%)。C₁₈H₁₈N₃O₅ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 356.1；實測值 356.1。

步驟 2：6-(3-氰基苯基)-4-側氧基-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺



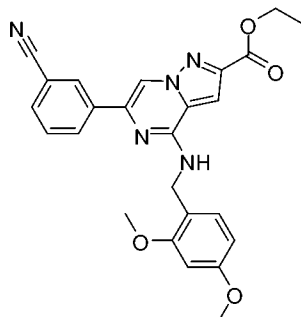
【0374】 將 1-(2-(3-氰基苯基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-3,5-二甲酸二乙基酯 (21.6 g, 60.8 mmol) 溶解於乙酸(260 mL)中，且添加乙酸銨(46.9 g, 608 mmol)。將混合物在 110°C 下攪拌 36 h。在冷卻至室溫後，用水稀釋該混合物，經由過濾收集沈澱物，用水洗滌且乾燥以產生產物。C₁₆H₁₃N₄O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 309.1；實測值 309.1。

步驟 3：4-氯-6-(3-氰基苯基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲酸乙基酯



【0375】 將 6-(3-氰基苯基)-4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲酸乙基酯(15.8 g, 51.2 mmol)及 POCl₃ (96 mL, 1025 mmol)之混合物在 110°C 下加熱 4 h。在冷卻至室溫後，將該混合物緩慢添加至含有冰及碳酸氫鈉之燒瓶。收集所得沈澱物，用水洗滌且乾燥，產生產物(15.8 g, 94%)。C₁₆H₁₂ClN₄O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 327.1；實測值 327.1。

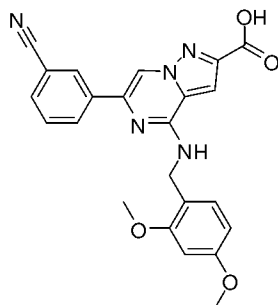
步驟 4. 6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲酸乙基酯



【0376】 向微波小瓶中裝填 4-氯-6-(3-氰基苯基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲酸乙基酯(1.22 g, 3.73 mmol)、(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(0.749 g, 4.48 mmol)、N,N-二異

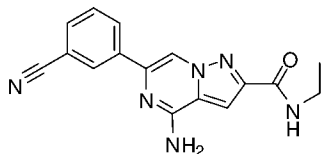
丙基乙胺(DIEA, 1.304 mL, 7.47 mmol)及丁-1-醇(13.0 mL)。於微波反應器中將混合物在 180°C下加熱 30 min。用水稀釋該混合物，且經由過濾收集所得沈澱物，用水洗滌且乾燥，產生產物(1.5 g, 88%)。C₂₅H₂₄N₅O₄之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 458.2；實測值 458.2。

步驟 5：6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸



【0377】 將 6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙基酯(1.35 g, 2.95 mmol)、氫氧化鈉(5.90 mL, 5.90 mmol)及乙腈(20 mL)之混合物在室溫下攪拌 2 h。用 1 N HCl (6 mL)稀釋反應物。經由過濾收集沈澱物，用水洗滌且乾燥，產生產物(1.0 g, 79%)。C₂₃H₂₀N₅O₄之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 430.1；實測值 430.1。

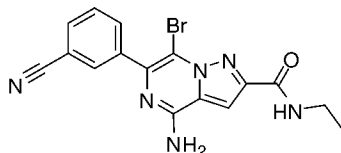
步驟 6. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺



【0378】 向小瓶添加 6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(0.5g, 1.164 mmol)、PyBOP (0.727 g, 1.397 mmol)及二甲基甲醯胺(DMF, 1.0 mL)，之後添加於四氫呋喃中之 2.0 M 乙胺(THF, 1.164 mL, 2.329 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(1.017 mL, 5.82 mmol)。在室溫(rt)下攪拌 2 h 後，用水及 DCM 稀釋反應混合物。使有機層經 Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將粗製物用三氟乙酸(TFA, 0.5 mL)處理且在 90°C下加熱 30 min。去除溶劑後，用水及乙

酸乙酯洗滌所得沈澱物，產生呈白色固體之期望產物(0.32 g, 90%)。C₁₆H₁₅N₆O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 307.1；實測值 307.1。

步驟 7. 4-胺基-7-溴-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺

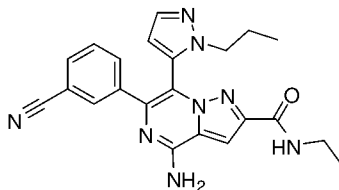


【0379】 向 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺(747 mg, 2.439 mmol)於 DCM (5 mL)及 DMF (1.250 mL)中之溶液添加 N-溴琥珀醯亞胺(NBS, 421 mg, 2.365 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 小時。用 DCM 及水稀釋反應混合物。使有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。收集沈澱物且用乙酸乙酯洗滌，產生呈白色固體之期望產物(0.75 g, 80%)。C₁₆H₁₄BrN₆O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 385.0、387.0；實測值 385.0、387.0。

步驟 8. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺

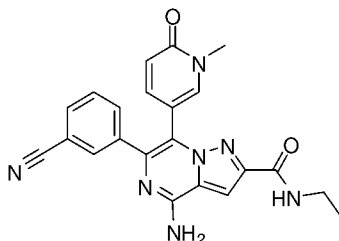
【0380】 將 4-胺基-7-溴-6-(3-氰基苯基)-N-乙基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺(14 mg, 0.036 mmol)、1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶(9.69 mg, 0.044 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (2.86 mg, 3.63 μmol)及磷酸三鉀水合物(18.41 mg, 0.080 mmol)於 1,4-二噁烷(0.6 mL)/水(0.200 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 1 h。將殘餘物溶解於甲醇及 1 N HCl 中，且利用製備型 LCMS (pH 2, 乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₁H₂₁N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 401.2；實測值 401.2。
¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 4H), 6.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例 2. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-*N*-乙基-7-(1-丙基-1*H*-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲醯胺



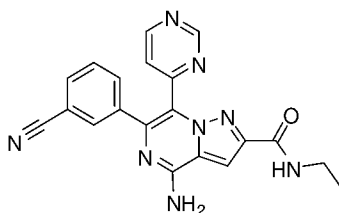
【0381】 標題化合物係使用與針對實例 1 所闡述類似之程序，用 1-丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡唑替代步驟 8 中之 1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡唑來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₂₃N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 415.2 ; 實測值 415.2。

實例 3. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-*N*-乙基-7-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲醯胺



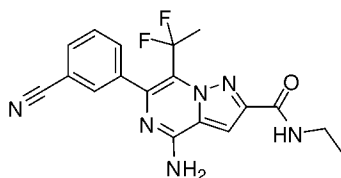
【0382】 標題化合物係使用與針對實例 1 所闡述類似之程序，用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮替代步驟 8 中之 1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡唑來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₂₀N₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 414.2 ; 實測值 414.2。

實例 4. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-*N*-乙基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲醯胺



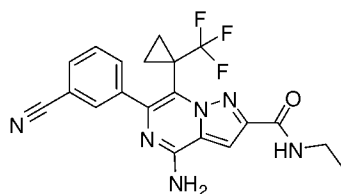
【0383】 首先用 N₂ 吹掃 4-胺基-7-溴-6-(3-氰基苯基)-*N*-乙基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲醯胺(實例 1, 步驟 7; 10 mg, 0.026 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(14.4 mg, 0.039 mmol)及氯化銅(I) (3.1 mg, 0.031 mmol)、氯化鋰(1.3 mg, 0.031 mmol)及四(三苯基膦)鈣(0) (3.0 mg, 2.60 μmol)於 THF (1.0 mL)中之混合物, 且接著在 90°C 下加熱並攪拌 2 h。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物, 產生呈 TFA 鹽之期望產物(4.2 mg, 42%)。C₂₀H₁₇N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 385.1; 實測值 385.1。

實例 5. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-*N*-乙基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲醯胺



【0384】 向小瓶添加 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-*N*-乙基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲醯胺(實例 1, 步驟 6; 20.0 mg, 0.065 mmol)、1,1-二氟乙烷-1-亞磺酸鈉(59.6 mg, 0.392 mmol)、碳酸二乙酯(2.0 mL)、水(1.3 mL)及第三丁基過氧化氫(0.090 mL, 0.653 mmol)。將所得混合物在 90°C 下加熱 3 h。藉由製備型 LCMS (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物, 產生呈 TFA 鹽之期望產物(5.6 mg, 23%)。C₁₈H₁₇F₂N₆O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 371.1; 實測值 371.1。

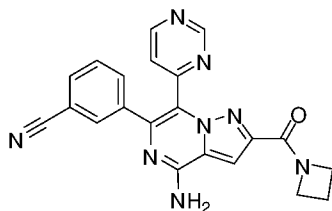
實例 6. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-*N*-乙基-7-(1-(三氟甲基)環丙基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲醯胺



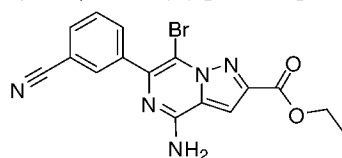
【0385】 標題化合物係使用與針對實例 5 所闡述類似之程序, 用 1-(三氟甲基)環丙烷-1-亞磺酸鈉替代 1,1-二氟乙烷-1-亞磺酸鈉來製備。藉由製備型 LCMS (pH

= 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物, 產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₀H₁₈F₃N₆O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 415.1; 實測值 415.1。

實例 7.3-(4-胺基-2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

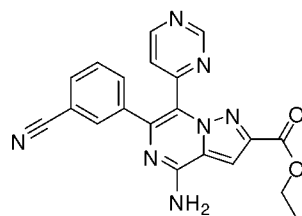


步驟 1. 4-胺基-7-溴-6-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙基酯



【0386】 將 6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙基酯(實例 1, 步驟 4; 8.35 g, 18.26 mmol)之溶液用 TFA (20 mL)處理且在 90°C 下加熱 30 min。去除溶劑後, 用水及乙酸乙酯洗滌所得沈澱物。將粗產物溶解於 DCM (73.0 mL)及 DMF (18.26 mL)中, 向此溶液添加 NBS (3.15 g, 17.71 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。用 DCM 及水稀釋反應混合物。經由過濾收集沈澱物且用水洗滌, 產生呈白色固體之期望產物(5.6 g, 79%)。C₁₆H₁₃BrN₅O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 386.0; 實測值 386.0。

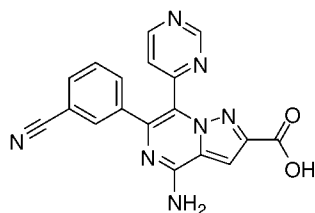
步驟 2. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙基酯



【0387】 首先用 N₂吹掃 4-胺基-7-溴-6-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙基酯(904 mg, 2.341 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(1.3 g, 3.51 mmol)、氯化銅(I) (278 mg, 2.81 mmol)、氯化鋰(119 mg, 2.81 mmol)及四(三苯基膦)鈾(0) (270 mg,

0.234 mmol)於 THF (15 mL)中之混合物，且接著在 90°C 下加熱並攪拌 2 h。用乙酸乙酯及水稀釋反應物，且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生期望產物(0.34 g, 38%)。C₂₀H₁₆N₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 386.1；實測值 386.2。

步驟 3. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

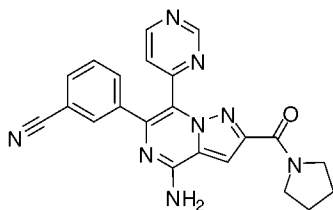


【0388】 將 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙基酯(340 mg, 0.882 mmol)、1.0 M 氫氧化鈉(4.41 mL, 4.41 mmol)、乙腈(10 mL)及 THF (5.00 mL)之混合物在室溫下攪拌 2 h。將反應物用 1 N HCl 淬滅至 pH 4。在去除大部分有機溶劑後，經由過濾收集沈澱物，用水洗滌且在真空下乾燥，產生呈白色固體之期望產物(295 mg, 94%)。C₁₈H₁₂N₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 358.1；實測值 358.1。

步驟 4. 3-(4-胺基-2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

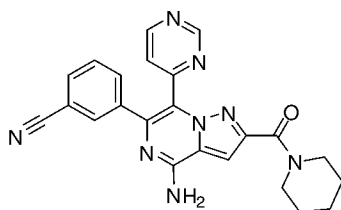
【0389】 向 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(8.0 mg, 0.022 mmol)及 HATU (8.51 mg, 0.022 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液添加氮雜環丁烷(3.02 μl, 0.045 mmol)及 DIEA (7.82 μl, 0.045 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物(2.5 mg, 28%)。C₂₁H₁₇N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 397.1；實測值 397.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.11 (m, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.24 (m, 2H)。

實例 8. 3-(4-胺基-7-(嘧啶-4-基)-2-(吡咯啉-1-羰基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



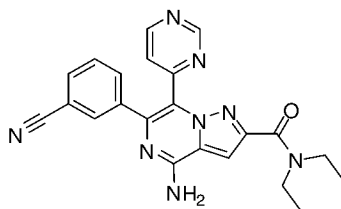
【0390】 標題化合物係使用與針對實例 7 所闡述類似之程序，用吡咯啉替代步驟 4 中之氮雜環丁烷來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{22}H_{19}N_8O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 411.2；實測值 411.2。

實例 9. 3-(4-胺基-2-(六氫吡啶-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0391】 標題化合物係使用與針對實例 7 所闡述類似之程序，用六氫吡啶替代步驟 4 中之氮雜環丁烷來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{23}H_{21}N_8O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 425.2；實測值 425.3。

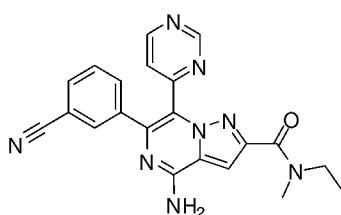
實例 10. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N,N-二乙基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺



【0392】 標題化合物係使用與針對實例 7 所闡述類似之程序，用二乙胺替代步驟 4 中之氮雜環丁烷來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化

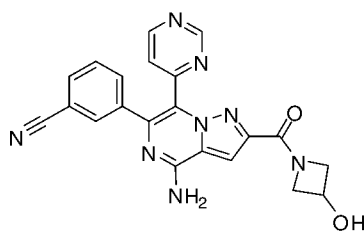
反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₂₁N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：
m/z = 413.2；實測值 413.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H),
8.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.58 -
7.38 (m, 3H), 3.50 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H),
1.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例 11. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-*N*-乙基-*N*-甲基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲醯胺



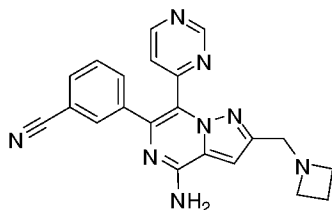
【0393】 標題化合物係使用與針對實例 7 所闡述類似之程序，用 *N*-甲基乙胺替代步驟 4 中之氮雜環丁烷來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₁H₁₉N₈O 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 399.2；實測值 399.2。

實例 12. 3-(4-胺基-2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

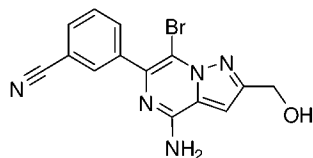


【0394】 標題化合物係使用與針對實例 7 所闡述類似之程序，用氮雜環丁-3-醇替代步驟 4 中之氮雜環丁烷來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₁H₁₇N₈O₂ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 413.1；實測值 413.1。

實例 13. 3-(4-胺基-2-(氮雜環丁-1-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基) 苯甲腈

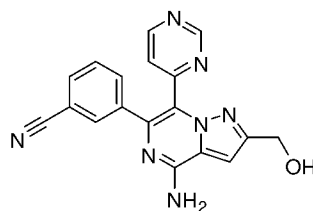


步驟 1. 3-(4-胺基-7-溴-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基) 苯甲腈



【0395】 在 0°C 下向 4-胺基-7-溴-6-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙基酯(實例 7, 步驟 1; 0.547 g, 1.416 mmol)於 CH₂Cl₂ (7.08 mL)及 THF (7.08 mL)中之溶液添加於 THF 中之 1.0 M DIBAL-H (4.25 mL, 4.25 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。用 DCM 及 1 N NaOH 溶液稀釋反應物。將有機層分離且經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。粗製物不經純化即用於下一步驟中。C₁₄H₁₁BrN₅O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 344.0; 實測值 344.0。

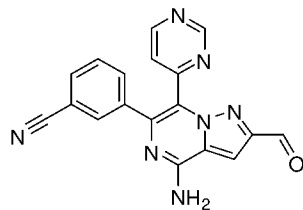
步驟 2. 3-(4-胺基-2-(羥基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基) 苯甲腈



【0396】 首先用 N₂ 吹掃 3-(4-胺基-7-溴-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基) 苯甲腈(487 mg, 1.415 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(575 mg, 1.556 mmol)、氯化銅(I) (168 mg, 1.698 mmol)、氯化鋰(72.0 mg, 1.698 mmol)及四(三苯基膦)鈣(0) (164 mg, 0.141 mmol)於 THF (12 mL)中之混合物, 且接著在 90°C 下加熱並攪拌 2 h。用乙酸乙酯及水稀釋反應物, 將水層用乙酸乙酯萃取一次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物, 產生期

望產物(0.16 g, 34%, 2步)。C₁₈H₁₄N₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 344.1 ; 實測值 344.1。

步驟 3. 3-(4-胺基-2-甲醯基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

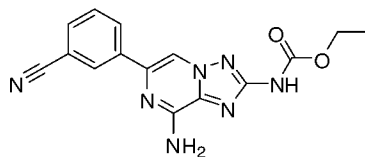


【0397】 將 3-(4-胺基-2-(羥基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(160 mg, 0.466 mmol)、戴斯-馬汀過碘烷(237 mg, 0.559 mmol)及 CH₂Cl₂ (4660 μL)之混合物在室溫下攪拌 2 h。用 DCM 及飽和 NaHCO₃ 溶液稀釋反應物。在攪拌 30 min 後，將有機層分離且經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。粗製物不經純化即用於下一步驟中。C₁₈H₁₂N₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 342.1 ; 實測值 342.1。

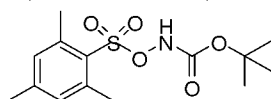
步驟 4. 3-(4-胺基-2-(氮雜環丁-1-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0398】 向 3-(4-胺基-2-甲醯基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10 mg, 0.029 mmol)及氮雜環丁烷(3.35 mg, 0.059 mmol)於 DCM (1 mL)中之混合物添加三乙醯氧基硼氫化鈉(12.4 mg, 0.059 mmol)。在室溫下攪拌 2.5 h 後，將溶劑在真空中去除。將所得殘餘物溶解於甲醇及 1 N HCl (1 N)中，且利用製備型 LCMS (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₁H₁₉N₈ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 383.2 ; 實測值 383.2。

實例 14. (8-胺基-6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基甲酸乙基酯



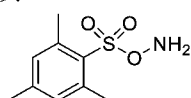
步驟 1. ((均三甲苯基磺醯基)氧基)胺基甲酸第三丁基酯



第 141 頁(發明說明書)

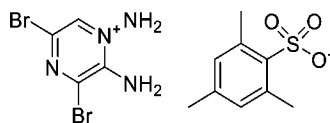
【0399】 在 0°C 下向 2,4,6-三甲苯磺醯氯(9.10 g, 41.6 mmol)及 *N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯(5.54 g, 41.6 mmol)於甲基第三丁基醚(MTBE, 90 mL)中之溶液逐滴添加三乙胺(TEA, 6.09 mL, 43.7 mmol)，同時攪拌。將所得懸浮液在 0°C 下再攪拌 30 min，且接著升溫至環境溫度。接著用水(90 mL)稀釋反應物且利用 1 N HCl 調整至 pH 4。將有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，產生期望產物。C₁₄H₂₂NO₅S 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 316.1；實測值 316.1。

步驟 2. *O*- (均三甲苯基磺醯基)羥胺



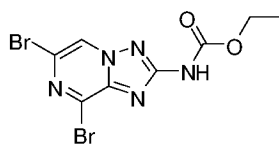
【0400】 在 0°C 下向 TFA (37.7 mL, 490 mmol)緩慢添加((均三甲苯基磺醯基)氧基)胺基甲酸第三丁基酯(12.56 g, 39.8 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1.5 h，且接著利用依序添加碎冰及水來淬滅。將所得白色懸浮液在環境溫度下劇烈攪拌 5 min。在不使濾餅乾燥之情形下，藉由小心真空過濾收集固體，之後用水進行隨後沖洗直至濾液達到 pH 6 為止。使濕濾液溶於 DCM 中，且分離所得雙相溶液。使 DCM 層經 MgSO₄ 乾燥 30 min，且接著過濾並用 DCM 沖洗，以提供呈溶液之化合物。C₉H₁₄NO₃S 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 216.1；實測值 216.1。

步驟 3. 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3,5-二溴吡嗪-1-鎊



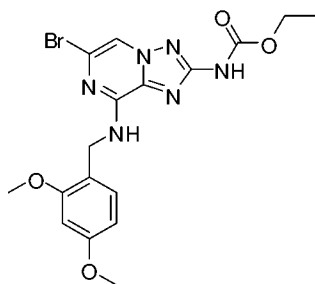
【0401】 向 *O*- (均三甲苯基磺醯基)羥胺(2.468 g, 11.47 mmol)於 CH₂Cl₂ (50 mL)中之溶液添加 3,5-二溴吡嗪-2-胺(2.90 g, 11.47 mmol)，且將所得溶液在環境溫度下攪拌隔夜。經由過濾收集沈澱物且在真空下乾燥。C₄H₅Br₂N₄ 之 LC-MS 計算值(M)⁺：m/z = 266.9；實測值 266.9。

步驟 4. (6,8-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)胺基甲酸乙基酯



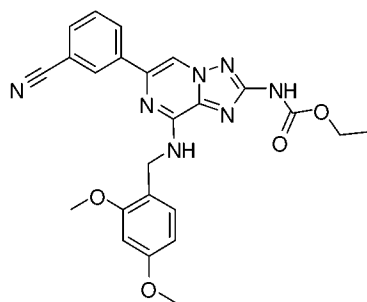
【0402】 向 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3,5-二溴吡嗪-1-鎊(190 mg, 0.406 mmol)於 DCM (1.0 mL)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液添加異硫氰酸甲酯 *O*-乙基酯(52.7 μ l, 0.446 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 3 h。用 DCM 及水稀釋反應混合物。將有機層分離且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生期望產物(10 mg, 8%)。 $\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺ : $m/z = 365.9$; 實測值 365.8。

步驟 5. (6-溴-8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)胺基甲酸乙基酯



【0403】 向(6,8-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)胺基甲酸乙基酯(10 mg, 0.027 mmol)及(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(4.58 mg, 0.027 mmol)於 DCM (1 mL)中之混合物添加 DIEA (9.57 μ l, 0.055 mmol)。在 40°C 下攪拌 2.5 h 後，將溶劑在真空中去除。利用急速層析純化殘餘物，產生期望產物(6.0 mg, 49%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_6\text{O}_4$ 之 LC-MS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺ : $m/z = 451.1$ 、 453.1 ; 實測值 451.1、453.1。

步驟 6. (6-(3-氰基苄基)-8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)胺基甲酸乙基酯

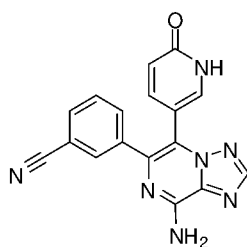


【0404】 將(6-溴-8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)胺基甲酸乙基酯(6.0 mg, 0.013 mmol)、(3-氰基苯基)有機硼酸(1.954 mg, 0.013 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1)(1.046 mg, 1.330 μ mol)及磷酸三鉀水合物(6.74 mg, 0.029 mmol)於 1,4-二噁烷(0.6 mL)/水(0.200 mL)中之混合物在 70°C 下攪拌 1 h。將所得殘餘物溶解於甲醇及 1 N HCl 中，且利用製備型 LCMS (pH 2)純化，產生呈白色固體之期望產物(4.2 mg, 66%)。C₂₄H₂₄N₇O₄之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 474.2；實測值 474.2。

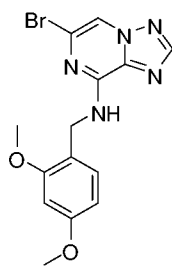
步驟 7. (8-胺基-6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)胺基甲酸乙基酯

【0405】 將(6-(3-氰基苯基)-8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)胺基甲酸乙基酯(6.3 mg, 0.013 mmol)及三氟乙酸(0.3 mL)之混合物在 90°C 下攪拌 30 min。將揮發性物質去除且將所得殘餘物用甲醇稀釋並利用製備型 LCMS (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物(0.3 mg, 7%)。C₁₅H₁₄N₇O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 324.1；實測值 324.1。

實例 15. 3-(8-胺基-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

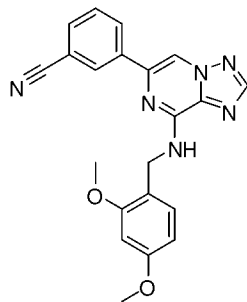


步驟 1. 6-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺



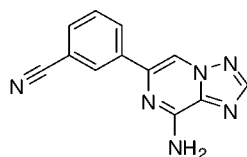
【0406】 向小瓶中裝填 6,8-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪(720 mg, 2.59 mmol)、(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(433 mg, 2.59 mmol)、DIEA (679 μ l, 3.89 mmol)、2-丙醇(6 mL)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)。將混合物在 90°C 下加熱 2 h，且接著用水稀釋。經由過濾收集所得沈澱物(0.94 g, 100%)。C₁₄H₁₅BrN₅O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 364.0、366.0；實測值 364.0、366.0

步驟 2. 3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



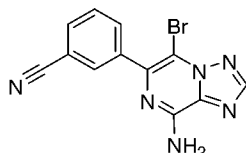
【0407】 將 6-溴-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺(0.94 g, 2.58 mmol)、(3-氰基苄基)有機硼酸(0.417 g, 2.84 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氫)鈹(1:1) (0.203 g, 0.258 mmol)及磷酸三鉀水合物(1.486 g, 6.45 mmol)於 1,4-二噁烷(9.68 mL)/水(3.23 mL)中之混合物在 70°C 下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，用水稀釋該混合物。經由過濾收集所得沈澱物(0.7g, 70%)。C₂₁H₁₉N₆O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 387.1；實測值 387.1。

步驟 3. 3-(8-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



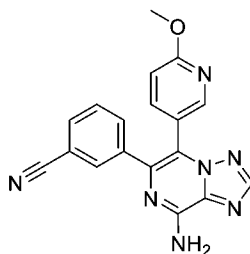
【0408】 將 3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.70 g, 1.812 mmol)及三氟乙酸(4.19 mL, 54.3 mmol)之混合物在 90°C 下加熱 30 min。將揮發性物質在真空中去除。用水及乙酸乙酯洗滌所得固體且在真空下乾燥(0.35 g, 82%)。C₁₂H₉N₆ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 237.1 ; 實測值 237.1。

步驟 4. 3-(8-胺基-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0409】 向 3-(8-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(129 mg, 0.546 mmol)於 DCM (5 mL)及 DMF (1.250 mL)中之溶液添加 NBS (94 mg, 0.530 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。用 DCM 及水稀釋反應混合物。經由過濾收集沈澱物且用水及乙酸乙酯洗滌(135 mg, 78%)。C₁₂H₈BrN₆ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 315.0、317.0 ; 實測值 315.0、317.0。

步驟 5. 3-(8-胺基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

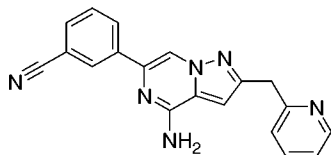


【0410】 將 3-(8-胺基-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.063 mmol)、(6-甲氧基吡啶-3-基)有機硼酸(9.71 mg, 0.063 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (5.0 mg, 6.35 μmol)及磷酸三鉀水合物(32.2 mg, 0.140 mmol)於 1,4-二噁烷(0.6 mL)/水(0.200 mL)中之混合物在 70°C 下攪拌 1 h。將殘餘物溶解於甲醇及 1 N HCl 中，且利用製備型 LCMS (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈白色固體之期望產物(12 mg, 55%)。C₁₈H₁₄N₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 344.1 ; 實測值 344.1。

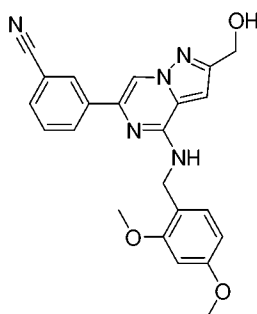
步驟 6. 3-(8-胺基-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0411】 將 3-(8-胺基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10 mg, 0.029 mmol)、碘化鉀(14.50 mg, 0.087 mmol)及乙酸(1.0 mL)之混合物在 90°C 下加熱 1 h。用甲醇稀釋該混合物，且利用製備型 LCMS (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物(3.5 mg, 37%)。C₁₇H₁₂N₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 330.1；實測值 330.1。

實例 16. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



步驟 1：3-(4-(2,4-二甲氧基苄基胺基)-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

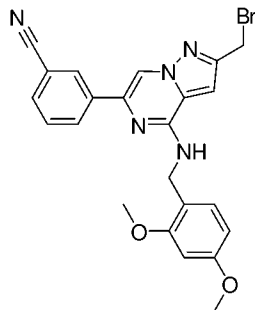


【0412】 在 -78°C 下向 6-(3-氰基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙基酯(實例 1，步驟 4；4.00 g, 8.74 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液添加二異丁基氫化鋁(1.0 M 甲苯溶液，35.0 mL，35.0 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌 30 min。藉由添加 300 mL 飽和羅謝爾鹽 (Rochelle's salt)水溶液使反應混合物淬滅。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h，接著將其濃縮且用 DCM 萃取殘餘物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過

濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈白色固體之期望產物(2.1 g, 58%)。

$C_{23}H_{22}N_5O_3$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 416.1；實測值 416.2。

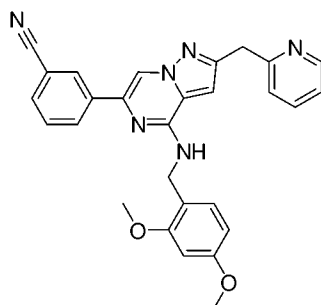
步驟 2：3-(2-(溴甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0413】 將 3-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(3.0 g, 7.22 mmol)溶解於 DCM (200 mL)中，且添加 PBr_3 (1.4 mL, 14.44 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 5 h。完成後，藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 使反應物淬滅，接著用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈白色固體之期望產物(2.4 g, 69%)。

$C_{23}H_{21}BrN_5O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 478.1；實測值 478.1。

步驟 3：3-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0414】 於微波反應器中將 3-(2-(溴甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(700 mg, 1.46 mmol)、 CuI (55.7 mg, 0.293 mmol)、 CsF (445 mg, 2.93 mmol)、四(三苯基膦)鈾(0) (169 mg, 0.146 mmol)及 2-(三丁基錫烷基)吡啶(646 mg, 1.756 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物在 $140^\circ C$ 下加熱 1 h。用水稀釋反應物且用 DCM 萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且

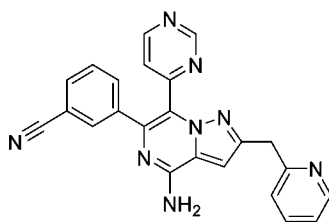
濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈白色固體之期望產物(428 mg, 62%)。

$C_{28}H_{25}N_6O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 477.2；實測值 477.2。

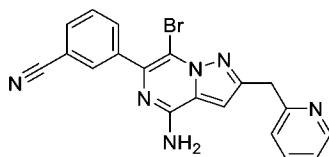
步驟 4. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0415】 向反應小瓶中裝填 3-(4-(2,4-二甲氧基苄基胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(428 mg, 0.9 mmol)及 TFA (1 mL)。將混合物在 70°C 下加熱 20 min。用水稀釋該混合物且用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈淺黃色固體之期望產物(260 mg, 89%)。 $C_{19}H_{15}N_6$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 327.1；實測值 327.2。

實例 17. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘓啶-4-基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



步驟 1：3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

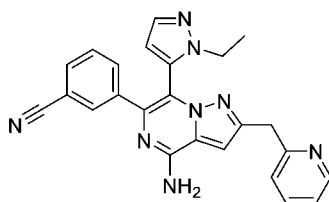


【0416】 在 0°C 下向 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 16，步驟 4；260 mg, 0.8 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液逐滴添加 *N*-溴琥珀醯亞胺(122 mg, 0.68 mmol)之 DMF (0.5 mL)溶液。將所得混合物在 0°C 下攪拌 10 min。用水稀釋反應混合物。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物(202 mg, 62%)。 $C_{19}H_{14}BrN_6$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 405.0；實測值 405.1。

步驟 2. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

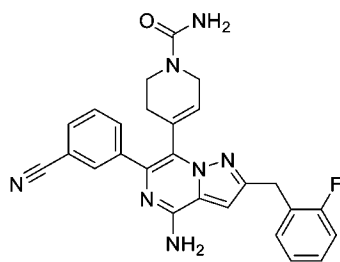
【0417】 於微波反應器中將 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(15 mg, 0.037 mmol)、CuI (1.4 mg, 0.007 mmol)、CsF (11 mg, 0.074 mmol)、四(三苯基膦)鈣(0) (4.2 mg, 0.004 mmol)及 4-(三丁基錫烷基)嘧啶(16.4 mg, 0.044 mmol)於 1,4-二噁烷中之混合物在 140°C 下加熱 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且將所得殘餘物溶解於甲醇中，添加幾滴 TFA，且利用製備型 LCMS (pH 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₇N₈ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 405.2，實測值 405.2。

實例 18. 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

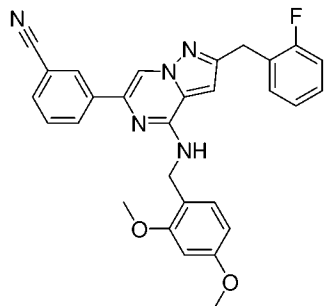


【0418】 將 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈 (實例 17，步驟 1；15 mg, 0.037 mmol)、1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(9.69 mg, 0.044 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (2.86 mg, 3.63 μmol)及 Cs₂CO₃ (23.2 mg, 0.071 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)/水(0.200 mL)中之混合物在 90°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且將所得殘餘物溶解於甲醇中，且利用製備型 LCMS (pH 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₂₁N₈ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 421.2；實測值 421.2。

實例 19. 4-(4-胺基-6-(3-氟基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲醯胺

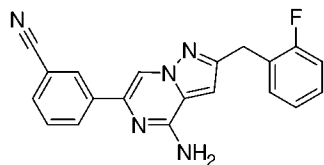


步驟 1. 3-(4-(2,4-二甲氧基苄基胺基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞



【0419】 將 3-(2-(溴甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基胺基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(實例 16, 步驟 2; 200 mg, 0.42 mmol)、(2-氟苄基)有機硼酸(70.2 mg, 0.502 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (32.9 mg, 0.042 mmol)及 Cs_2CO_3 (272 mg, 0.836 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)/水(0.2 mL)中之混合物在 90°C下攪拌 3 h。藉由水稀釋反應物且用 DCM 萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈白色固體之期望產物(157 mg, 76%)。 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 494.2 ; 實測值 494.1。

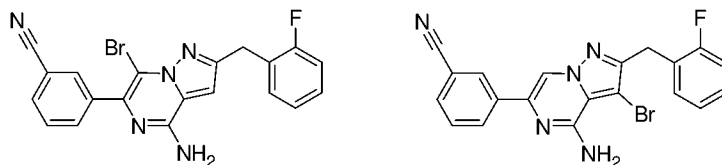
步驟 2. 3-(4-胺基-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞



【0420】 向反應小瓶中裝填 3-(4-(2,4-二甲氧基苄基胺基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(157 mg, 0.32 mmol)、TFA (1 mL)。將混合物在 70°C下加熱 20 min。用水稀釋該混合物，且用飽和 NaHCO_3 淬滅。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，

產生呈白色固體之期望產物(96 mg, 87%)。C₂₀H₁₅FN₅之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：
m/z = 344.1；實測值 344.2。

步驟 3. 3-(4-胺基-7-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈及 3-(4-胺基-3-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



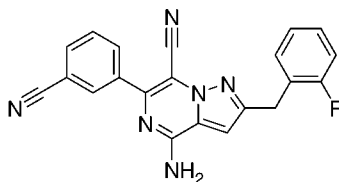
【0421】 在 0°C 下向 3-(4-胺基-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(96 mg, 0.28 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液逐滴添加 *N*-溴琥珀醯亞胺(39.8 mg, 0.22 mmol)之 DMF (0.5 mL)溶液。將所得混合物在 0°C 下攪拌 10 min。用水稀釋反應混合物且用 DCM 萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生兩種區域異構物(101 mg, 0.24 mmol 86%)，其直接用於下一步驟中。C₂₀H₁₄FBrN₅之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 422.0；實測值 422.1。

步驟 4. 4-(4-胺基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲醯胺

【0422】 將 3-(4-胺基-7-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈、3-(4-胺基-3-溴-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(15 mg, 0.037 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲醯胺(13.4 mg, 0.053 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈹(1:1) (2.86 mg, 3.63 μmol)及 Cs₂CO₃ (23.2 mg, 0.071 mmol)於 1,4-二噁烷(0.6 mL)/水(0.200 mL)中之混合物在 90°C 下攪拌 1 h。將反應物在真空下濃縮且將殘餘物溶解於甲醇中，且利用製備型 LCMS (pH 2，乙腈/水+TFA)純化，產生兩種化合

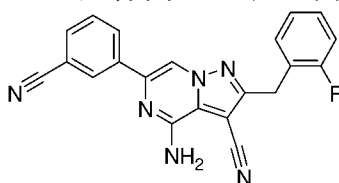
物。滯留時間較短之化合物指定為呈 TFA 鹽之標題化合物。C₂₆H₂₃FN₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 468.2 ; 實測值 468.2。

實例 20. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-7-甲腈



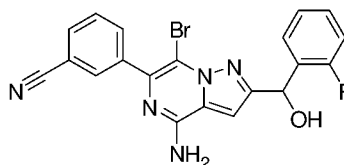
【0423】 將 3-(4-胺基-7-溴-2-(2-氟苄基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈、3-(4-胺基-3-溴-2-(2-氟苄基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(15 mg, 0.037 mmol) (實例 19, 步驟 3)、氰化鋅(8.3 mg, 0.071 mmol)及 tBuXPhos-Pd-G3 (2.8 mg, 3.6 μmol) 於 1,4-二噁烷(1 mL)/水(1 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌 4 h。將反應混合物在真空下濃縮且將所得殘餘物溶解於甲醇中，且利用製備型 LCMS (pH 2, 乙腈/水+TFA)純化，產生兩種化合物。滯留時間較短之化合物指定為呈 TFA 鹽之標題化合物。C₂₁H₁₄FN₆之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 369.1 ; 實測值 369.2。

實例 21. 4-胺基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈

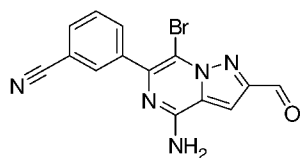


【0424】 標題化合物係使用與針對實例 20 所闡述相同之程序來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生兩種化合物。滯留時間較長之化合物指定為呈 TFA 鹽之標題化合物。C₂₁H₁₄FN₆之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 369.1 ; 實測值 369.2。

實例 22. 3-(4-胺基-7-溴-2-((2-氟苄基)(羥基)甲基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



步驟 1. 3-(4-胺基-7-溴-2-甲腈基吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

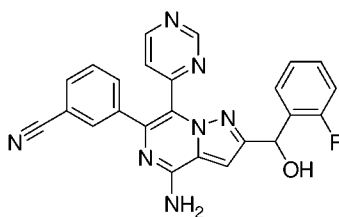


【0425】 向 3-(4-胺基-7-溴-2-(羥基甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 13, 步驟 1; 1.06 g, 3.1 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液添加戴斯-馬汀過碘烷(1.44 g, 3.39 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min。用飽和 NaHCO₃ 稀釋反應混合物。將有機相用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物, 產生呈白色固體之期望產物(0.64 g, 61%)。C₁₄H₉BrN₅O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 342.0; 實測值 342.0。

步驟 2. 3-(4-胺基-7-溴-2-((2-氟苯基)(羥基)甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0426】 在-20°C下向 1-氟-2-碘苯(0.31 mL, 2.7 mmol)之 THF (20 mL)溶液中逐滴添加於 THF 中之異丙基溴化鎂(0.8 mL, 2.3 mmol), 且將溶液攪拌 1 h。接著向該溶液添加 3-(4-胺基-7-溴-2-甲醯基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(228 mg, 0.67 mmol)之 THF (2 mL)溶液。將混合物攪拌 12 h, 同時升溫至室溫。完成後, 藉由添加飽和 NH₄Cl 使反應物淬滅。用 DCM 萃取水相, 且將有機相用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物, 產生呈白色固體之期望產物(0.18 g, 63%)。C₂₀H₁₄BrFN₅O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 438.0; 實測值 438.1。

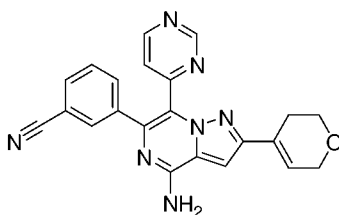
實例 23. 3-(4-胺基-2-((2-氟苯基)(羥基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



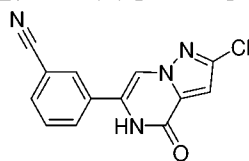
【0427】 於微波反應器中將 3-(4-胺基-7-溴-2-((2-氟苯基)(羥基)甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 22; 16.0 mg, 0.037 mmol)、CuI (1.4 mg, 0.007

mmol)、CsF (11.0 mg, 0.074 mmol)、四(三苯基膦)鈣(0) (4.2 mg, 0.004 mmol)及 4-(三丁基錫烷基)嘧啶(16.4 mg, 0.044 mmol)於 1,4-二噁烷中之混合物在 140°C 下加熱 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且將所得殘餘物溶解於甲醇中，與幾滴 TFA 混合，且利用製備型 LCMS (pH 2, 乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{17}FN_7O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 438.1，實測值 438.2。

實例 24. 3-(4-胺基-2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

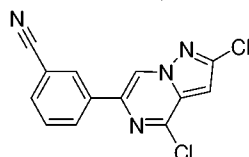


步驟 1. 3-(2-氯-4-側氧基-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



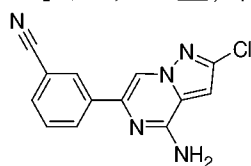
【0428】 向 3-氯-1H-吡唑-5-甲酸甲基酯(901 mg, 5.61 mmol)及 3-(2-溴乙醯基)苯甲腈(1257 mg, 5.61 mmol)於丙酮(253 mL)中之溶液添加碳酸鉀(853 mg, 6.17 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 12 h。接著濃縮反應混合物且將所得殘餘物溶於水及 DCM 中。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於乙酸(30 mL)中，且添加乙酸銨(4.7 g, 60.8 mmol)。將混合物在 110°C 下攪拌 36 h。在冷卻至室溫後，用水稀釋該混合物且經由過濾收集沈澱物並用水洗滌，產生呈白色固體之期望產物。 $C_{13}H_8ClN_4O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 271.0；實測值 271.1。

步驟 2. 3-(2,4-二氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



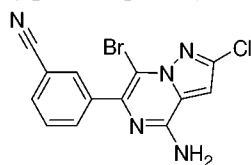
【0429】 將 3-(2-氯-4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(1.6 g, 5.9 mmol)及 POCl₃ (2 mL, 20.1 mmol)之混合物在 110°C 下加熱隔夜。在冷卻至室溫後，將該混合物添加至含有冰之燒瓶。收集所得沈澱物且用水洗滌，產生呈白色固體之期望產物。(1.18 g, 69%)。C₁₃H₇Cl₂N₄ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 289.0；實測值 289.1。

步驟 3. 3-(4-胺基-2-氯吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



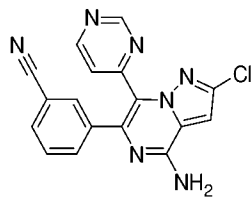
【0430】 向微波小瓶中裝填 3-(2,4-二氯吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(1.4 g, 4.84 mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.90 g, 5.4 mmol)、DIEA (1.304 mL, 7.47 mmol)及丁-1-醇(10 mL)。於微波反應器中將混合物在 150°C 下加熱 30 min。用水稀釋該混合物，且經由過濾收集所得沈澱物。接著用 TFA (10 mL)處理固體且在 70°C 下加熱 30 min。接著用飽和 NaHCO₃使反應物淬滅，且經由過濾收集所得固體並用水洗滌，產生呈白色固體之期望產物(860 mg, 3.2 mmol, 67%)。C₁₃H₉ClN₅ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 270.0；實測值 270.0。

步驟 4. 3-(4-胺基-7-溴-2-氯吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0431】 向 3-(4-胺基-2-氯吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(860 mg, 3.2 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液添加 NBS (570 mg, 3.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min。用水稀釋反應混合物。收集所得沈澱物且用水洗滌，產生呈白色固體之期望產物(972 mg, 88%)。C₁₃H₈ClBrN₅ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 348.0；實測值 348.0。

步驟 5. 3-(4-氨基-2-氯-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

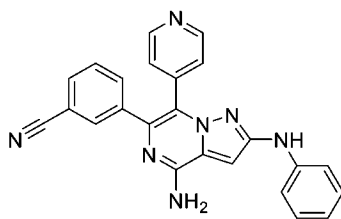


【0432】 於微波反應器中將 3-(4-氨基-7-溴-2-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(100 mg, 0.288 mmol)、CuI (14 mg, 0.07 mmol)、CsF (110 mg, 0.74 mmol)、四(三苯基膦)鈣(0) (42 mg, 0.04 mmol)及 4-(三丁基錫烷基)嘧啶(118 mg, 0.34 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物在 140°C下加熱 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且使用急速層析純化所得殘餘物，產生呈白色固體之期望產物(52 mg, 52%)。C₁₇H₁₁ClN₇之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 348.1；實測值 348.1。

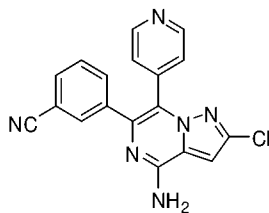
步驟 6. 3-(4-氨基-2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0433】 將 3-(4-氨基-2-氯-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(13 mg, 0.037 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(8.4 mg, 0.04 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-氨基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (2.86 mg, 3.63 μmol)及 Cs₂CO₃ (23.2 mg, 0.071 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)/水(0.200 mL)中之混合物在 90°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且將所得殘餘物溶解於甲醇中，且利用製備型 LCMS (pH 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₁₈N₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 396.2；實測值 396.1。

實例 25. 3-(4-氨基-2-(苯基氨基)-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



步驟 1：3-(4-胺基-2-氯-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

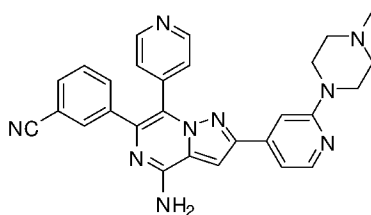


【0434】 用 N₂ 吹掃 3-(4-胺基-7-溴-2-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 24 步驟 4；129 mg, 0.370 mmol)、吡啶-4-基有機硼酸(45.5 mg, 0.370 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(30.2 mg, 0.037 mmol)、碳酸鈉(78 mg, 0.740 mmol)於 1,4-二噁烷(1682 μL)及水(168 μL)中之混合物，且在 95°C 下加熱 5 h。接著將該混合物濃縮且藉由矽膠層析利用於 DCM 中之 0% 至 13% MeOH 進行溶析來純化，得到期望產物。C₁₈H₁₂ClN₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：347.1；實測值 347.1。

步驟 2：3-(4-胺基-2-(苯基胺基)-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

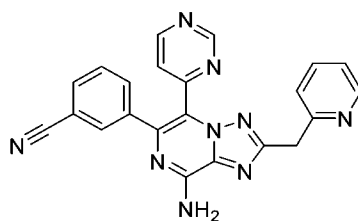
【0435】 用 N₂ 吹掃 3-(4-胺基-2-氯-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10 mg, 0.029 mmol)、苯胺(8.06 mg, 0.087 mmol)、碳酸銫(18.79 mg, 0.058 mmol)、氯[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2.56 mg, 2.88 μmol) (XantPhos Pd G2)於 1,4-二噁烷(144 μl)中之混合物，且在 95°C 下加熱 1 h。將該混合物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₁₈N₇ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：404.2；實測值 404.1。

實例 26. 3-(4-胺基-2-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-4-基)-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

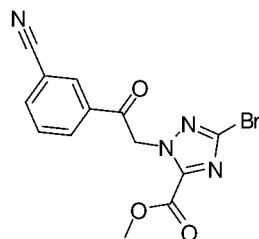


【0436】 將氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (11.34 mg, 0.014 mmol)添加至 3-(4-胺基-2-氯-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例25, 步驟1; 50 mg, 0.144 mmol)、1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪(52.5 mg, 0.173 mmol)、碳酸鈉(15.28 mg, 0.144 mmol)於 1,4-二噁烷(655 μ l)及水(65.5 μ l)中之混合物。用 N_2 吹掃該混合物且在 90°C 下加熱 2 h。將所得混合物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化, 得到呈 TFA 鹽之產物。 $C_{28}H_{26}N_9$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: 488.2; 實測值 488.1。

實例 27. 3-(8-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



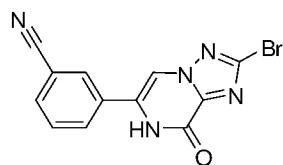
步驟 1 : 3-溴-1-(2-(3-氰基苯基)-2-側氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲基酯



【0437】 向 3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲基酯(5.0 g, 24.3 mmol)、3-(2-溴乙酰基)苯甲腈(5.44 g, 24.3 mmol)於 DMF (100 mL)中之溶液添加碳酸鉀(3.35 g, 24.3 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 h。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。將有機層分離, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且濃縮。經由急速層析純化所得殘餘物, 產生呈白色固體之期望產物(5.2 g, 61%)。 $C_{13}H_{10}BrN_4O_3$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 349.0$; 實測值 349.0。

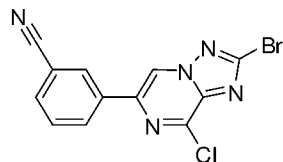
步驟 2 : 3-(2-溴-8-側氧基-7,8-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

第 159 頁(發明說明書)



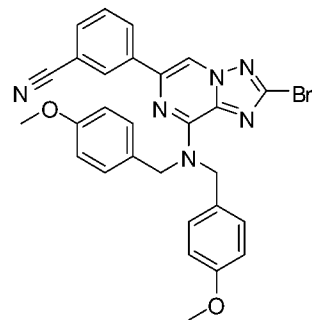
【0438】 將 3-溴-1-(2-(3-氰基苯基)-2-側氧基乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸甲基酯(10.5 g, 30.1 mmol)溶解於乙酸(100 mL)中，且添加乙酸銨(23.18 g, 301 mmol)。將混合物在 110°C下攪拌 12 h。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物。經由過濾收集所得沈澱物，用水洗滌且在真空下乾燥，得到產物(8.4 g, 88%)。C₁₂H₇BrN₅O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 316.0；實測值 316.0。

步驟 3：3-(2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0439】 將 3-(2-溴-8-側氧基-7,8-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(8.4 g, 26.6 mmol)及 POCl₃ (49.5 mL, 531 mmol)之混合物在 110°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢添加至含有冰及碳酸氫鈉之燒瓶。收集所得沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到產物(8.8 g, 99%)。C₁₂H₆BrClN₅ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 333.9；實測值 334.0。

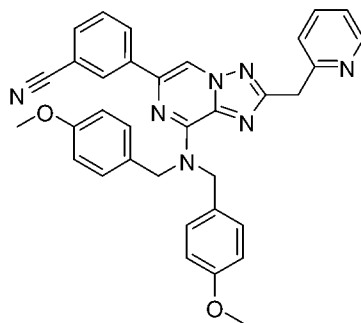
步驟 4. 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0440】 將 3-(2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(8.99 g, 26.9 mmol)、雙(4-甲氧基苄基)胺(10.37 g, 40.3 mmol)及 DIPEA (9.4 mL, 53.7 mmol)於 DMF (134 mL)中之混合物在 85°C下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且用

水稀釋。經由過濾收集所得沈澱物且乾燥，得到產物(14.1 g, 94%)。C₂₈H₂₄BrN₆O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 555.1；實測值 555.1。

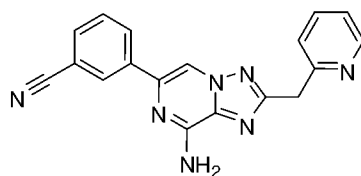
步驟 5：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0441】 在-78°C下向 2-甲基吡啶(0.050 g, 0.540 mmol)於 THF (0.5 mL)中之溶液添加 2.5 M 正丁基鋰(0.216 mL, 0.540 mmol)。將所得溶液在相同溫度下攪拌 1 h，之後添加於 2-甲基四氫呋喃(0.284 mL, 0.540 mmol)中之 1.9 M 氯化鋅，且將所得混合物在室溫下攪拌 10 min。

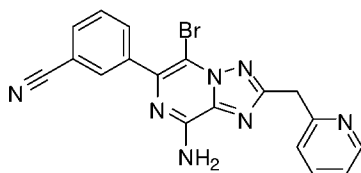
【0442】 將裝填有 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.15 g, 0.270 mmol)、乙酸鈣(1.1 mg, 4.7 μmol)及 2'-(二環己基膦基)-N,N,N',N'-四甲基聯苯-2,6-二胺(4.1 mg, 9.5 μmol)之微波小瓶在高真空下抽真空且用氮氣回填。接著將 THF (2.0 mL)及甲苯(0.5 mL)添加至反應小瓶。使混合物冷卻至 0°C且經由注射器緩慢添加自先前步驟製備之鋅試劑。接著將反應混合物在 60°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且在乙酸乙酯與飽和 NH₄Cl 溶液之間分配。分離各層，且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。經由急速層析純化所得殘餘物，得到產物(0.11 g, 71%)。C₃₄H₃₀N₇O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 568.2；實測值 568.3。

步驟 6. 3-(8-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0443】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(110 mg, 0.194 mmol)及 TFA (746 μ L, 9.69 mmol)之混合物在 80°C下攪拌 30 min，冷卻至室溫，且濃縮。經由製備型 LCMS (pH 2)純化所得殘餘物，產生呈白色固體(TFA 鹽)之產物(57 mg, 90%)。C₁₈H₁₄N₇之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 328.1；實測值 328.1。

步驟 7. 3-(8-胺基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



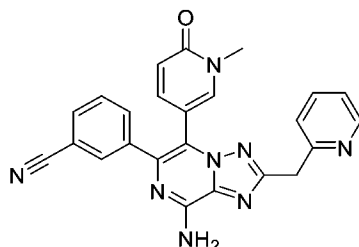
【0444】 向 3-(8-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(TFA 鹽) (35 mg, 0.079 mmol)於 DMF (0.5 mL)/DCM (0.5 mL)中之溶液添加 NBS (14.1 mg, 0.079 mmol)。接著將反應混合物在室溫下攪拌 1 h 且濃縮以得到粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。C₁₈H₁₃BrN₇ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 406.0；實測值 406.0。

步驟 8. 3-(8-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0445】 用 N₂吹掃 3-(8-胺基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(15 mg, 0.037 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(20 mg, 0.055 mmol)及氯化銅(I) (4.4 mg, 0.044 mmol)、氯化鋰(1.9 mg, 0.044 mmol)及四(三苯基膦)鈾(0) (4.3 mg, 3.7 μ mol)於 THF (1 mL)中之混合物，且在 90°C下攪拌 2 h。接著使反應混合物冷卻至室溫，用甲醇稀釋，且經由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈

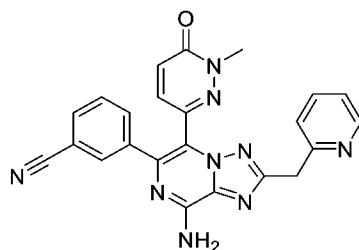
/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{22}H_{16}N_9$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 406.2；實測值 406.2。

實例 28. 3-(8-胺基-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0446】 用 N_2 吹掃3-(8-胺基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 27, 步驟 7; 10 mg, 0.025 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮(10 mg, 0.042 mmol)、碳酸鉍(37.6 mg, 0.116 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈾(II) (2.26 mg, 2.88 μ mol) (XPhos Pd G2)於 1,4-二噁烷(500 μ l)及水(100 μ l)中之混合物，且在 95°C下加熱 1 h。將該混合物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{19}N_8O$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: 435.2；實測值 435.2。

實例 29. 3-(8-胺基-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

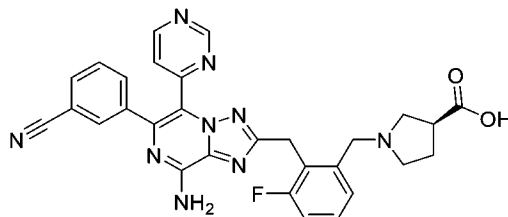


【0447】 將 6-氯-2-甲基吡嗪-3(2*H*)-酮(30 mg, 0.21 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(53 mg, 0.21 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈾(II) (15.7 mg, 0.02 mmol) (XPhos Pd G2)及乙酸鉀(61.7 mg, 0.63 mmol)於

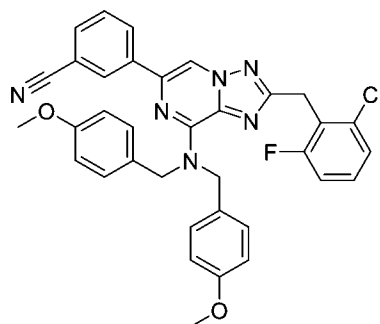
1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌 1 h。接著將 3-(8-胺基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 27, 步驟 7; 10 mg, 0.025 mmol)、碳酸銨(37.6 mg, 0.116 mmol)及水(0.2 mL)添加至反應混合物。將所得混合物在 90°C 下加熱 1 h。將混合物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化, 得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{23}H_{18}N_9O$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: 436.2; 實測值 436.2。

【0448】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.66 - 8.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 3H), 7.78 - 7.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 4H), 7.10 - 7.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (s, 2H), 3.53 - 3.43 (s, 3H)。

實例 30. (S)-1-(2-((8-胺基-6-(3-氰基苄基)-5-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)吡咯啉-3-甲酸



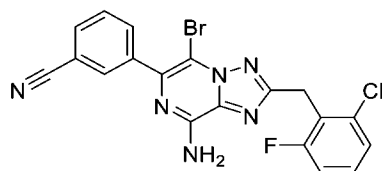
步驟 1 :3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0449】 向微波小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 27, 步驟 4; 0.15 g, 0.270 mmol)、乙酸鈣(1.1 mg, 4.7

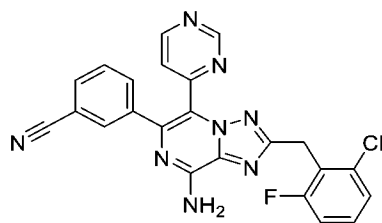
μmol)及 2'-(二環己基膦基)-*N,N,N',N'*-四甲基聯苯-2,6-二胺(4.1 mg, 9.5 μmol)，接著將小瓶在高真空下抽真空且用氮氣回填。接著將 THF (2.0 mL)添加至反應小瓶。使混合物冷卻至 0°C，且經由注射器緩慢添加(2-氯-6-氟苄基)氯化鋅(II) (0.5 M THF 溶液，1.08 mL)。接著將反應混合物在 60°C下攪拌 2h，冷卻至室溫，且在乙酸乙酯與飽和 NH_4Cl 溶液之間分配。分離各層，且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且濃縮。經由急速層析純化所得殘餘物，得到產物。 $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺： $m/z = 619.2$ ；實測值 619.3。

步驟 2：3-(8-胺基-5-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



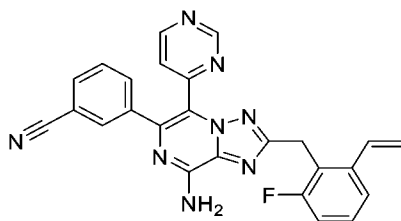
【0450】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(100 mg, 0.161 mmol)及 TFA (746 μL , 9.69 mmol)之混合物在 100°C下攪拌 10 min，冷卻至室溫且濃縮。將所得殘餘物溶解於 DMF 中，且在 0°C下逐滴添加 *N*-溴琥珀醯亞胺(28 mg, 0.161mmol)之 DMF (0.5 mL)溶液。將所得混合物在 0°C下攪拌 10 min。用飽和 NaHCO_3 稀釋反應混合物。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrClFN}_6$ 之 LC-MS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺： $m/z = 457.0$ ；實測值 457.1。

步驟 3：3-(8-胺基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



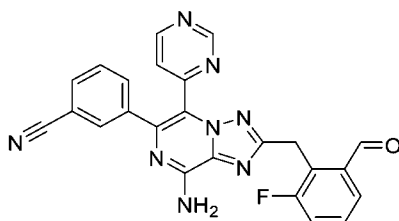
【0451】 於微波反應器中將 3-(8-胺基-5-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(51 mg, 0.11 mmol)、CuI (4.2 mg, 0.021 mmol)、CsF (33 mg, 0.22 mmol)、四(三苯基膦)鈰(0) (12 mg, 0.012 mmol)及 4-(三丁基錫烷基)嘧啶(49 mg, 0.13 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物在 140°C下加熱 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。C₂₃H₁₅ClFN₈之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 457.1，實測值 457.1。

步驟 4：3-(8-胺基-2-(2-氟-6-乙炔基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0452】 將 3-(8-胺基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(50 mg, 0.11 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(34 mg, 0.22 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈰(1:1) (8.5 mg, 10.8 μmol)及 K₃PO₄ (47 mg, 0.22 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)/水(0.4 mL)中之混合物在 110°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。C₂₅H₁₈FN₈之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 449.2；實測值 449.1。

步驟 5：3-(8-胺基-2-(2-氟-6-甲醯基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

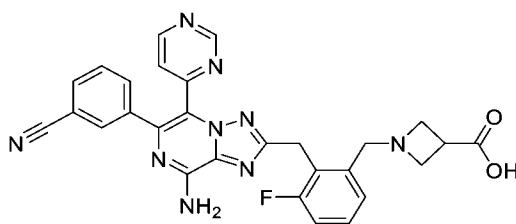


【0453】 向 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-乙炔基苄基)-5-(咪啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(40 mg, 0.089 mmol)於 THF (1 mL)及水(1 mL)中之溶液添加於水中之 0.157 M 四氧化鐵(0.02 mmol)。2 min 後，添加偏過碘酸鈉(86 mg, 0.4 mmol)。將反應混合物在 60°C下加熱 1 h，之後用飽和 Na₂S₂O₃ 淬滅。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之產物。C₂₄H₁₆FN₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 451.1；實測值 451.1

步驟 6 : (S)-1-(2-((8-胺基-6-(3-氰基苄基)-5-(咪啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)吡咯啉-3-甲酸

【0454】 向 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-甲醯基苄基)-5-(咪啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(10 mg, 0.02 mmol)於 DCM (0.5 mL)中之溶液添加(S)-吡咯啉-3-甲酸(4.6 mg, 0.04 mmol)，接著添加乙酸(4 μL, 0.08 mmol)。1 h 後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(8.5 mg, 0.04 mmol)添加至反應物。將反應物攪拌隔夜且將混合物濃縮並藉由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₉H₂₅FN₉O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : 550.2，實測值 550.2。

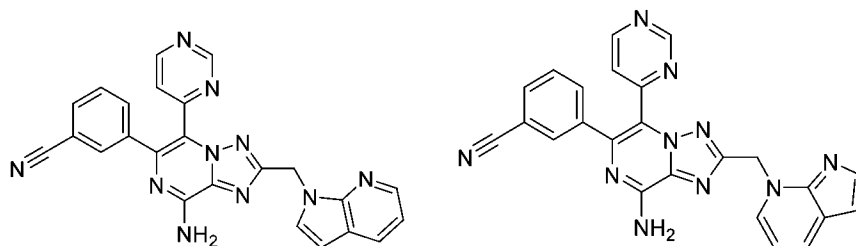
實例 31. 1-(2-((8-胺基-6-(3-氰基苄基)-5-(咪啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氮雜環丁烷-3-甲酸



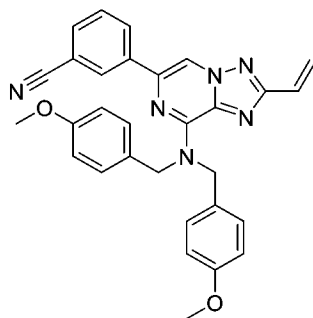
【0455】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用氮雜環丁烷-3-甲酸替代步驟 6 中之(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，

乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{28}H_{23}FN_9O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：536.2，實測值 536.2。

實例 32 及實例 33. 3-(2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)-8-胺基-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈及 3-(2-((7*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-7-基)甲基)-8-胺基-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

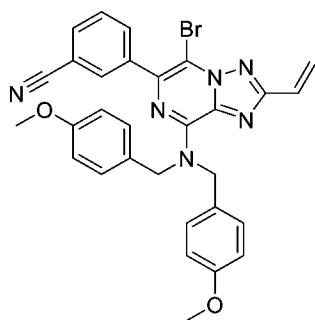


步驟 1 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



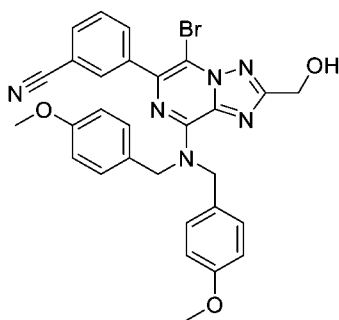
【0456】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(362 mg, 0.66 mmol) (來自實例 27, 步驟 4)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(204 mg, 1.32 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (51 mg, 64.8 μ mol)及 K_3PO_4 (282 mg, 1.32 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)/水(1 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。 $C_{30}H_{27}N_6O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 503.2；實測值 503.2。

步驟 2 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0457】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(241 mg, 0.48 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液添加 NBS (84.6 mg, 0.48 mmol)。接著將反應混合物在室溫下攪拌 1 h 且濃縮以得到粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。 $C_{30}H_{26}BrN_6O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 581.1；實測值 581.1。

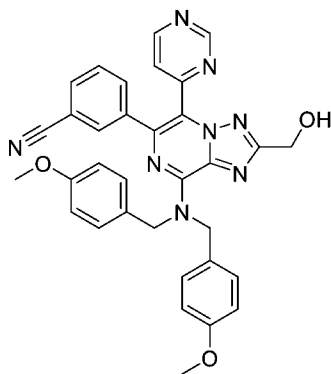
步驟 3: 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(羥基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0458】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(203 mg, 0.35 mmol)於 THF (4 mL)及水(4 mL)中之溶液添加於水中之 0.157 M 四氧化鐵(0.1 mmol)。2 min 後，添加偏過碘酸鈉(430 mg, 2 mmol)。將反應混合物在 60°C 下加熱 1 h，之後用飽和 $Na_2S_2O_3$ 淬滅。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗製材料溶解於 DCM (1 mL)及 MeOH (3 mL)中，使其冷卻至 -78°C，之後添加 $NaBH_4$ (13 mg, 0.35 mmol)。使所得混合物升溫至 0°C 且在此溫度下攪拌 10 min。接著添加水(10 mL)且用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，

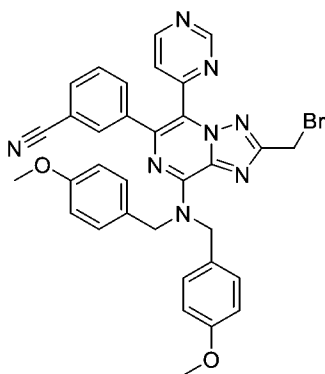
得到呈淺黃色油狀物之產物。C₂₉H₂₆BrN₆O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 585.1 ; 實測值 585.1

步驟 4 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(羥基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0459】 於微波反應器中將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(羥基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(257 mg, 0.44 mmol)、CuI (17 mg, 0.084 mmol)、CsF (132 mg, 0.88 mmol)、四(三苯基膦)鈾(0) (48 mg, 0.048 mmol)及 4-(三丁基錫烷基)嘧啶(196 mg, 0.52 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物在 140°C下加熱 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。C₃₃H₂₉N₈O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 585.2，實測值 585.2。

步驟 5 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



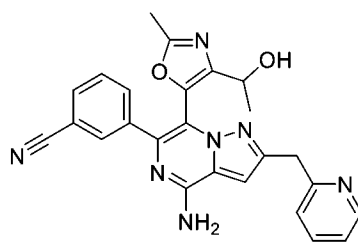
【0460】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(羥基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(234 mg, 0.4 mmol)溶解於 THF (5 mL)中，且添加 PBr₃ (0.077 mL, 0.8 mmol)。將混合物在 60°C 下攪拌 4 h。完成後，藉由添加飽和 NaHCO₃ 使反應物淬滅，接著用 EtOAc 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈白色固體之期望產物。C₃₃H₂₈BrN₈O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 647.1；實測值 647.2。

步驟 6：3-(2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-8-胺基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈及

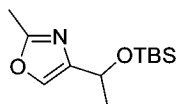
3-(2-((7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)甲基)-8-胺基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0461】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.031 mmol)溶解於 MeCN (2 mL)中，添加 K₂CO₃ (8.6 mg, 0.062 mmol)及 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7.3 mg, 0.062)。將混合物在 70°C 下攪拌 6 h。完成後，將溶劑在真空下去除且將 1 mL TFA 添加至殘餘物。將混合物在 100°C 下加熱 10 min。將反應混合物在真空下濃縮且將所得殘餘物溶解於甲醇中，且利用製備型 LCMS (pH 2，乙腈/水+TFA)純化。將第一峰分離為實例 32，其呈 TFA 鹽形式。C₂₄H₁₇N₁₀ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 445.2，實測值 445.1。將第二峰分離為實例 33，其亦呈 TFA 鹽形式。C₂₄H₁₇N₁₀ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 445.2，實測值 445.1。

實例 34. 3-(4-胺基-7-(4-(1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

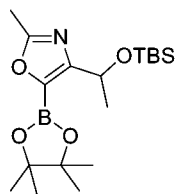


步驟 1 : 4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基噁唑



【0462】 於配備有磁力攪拌棒之經火焰乾燥之圓底燒瓶中，在室溫下將 1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇(1 g, 7.87 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液用第三丁基氯二甲基矽烷(1.3 g, 7.88 mmol)處理，之後用咪唑(0.54 g, 7.87 mmol)處理，且將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 h。添加水。用 DCM 萃取水層，且使合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且將溶劑在減壓下去除。利用急速層析純化殘餘物，產生期望產物。C₁₂H₂₄NO₂Si 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 242.2 ; 實測值 242.2。

步驟 2 : 4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑



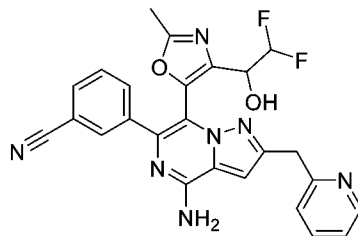
【0463】 於配備有磁力攪拌棒之經火焰乾燥之圓底燒瓶中裝填(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍(I)二聚體(30 mg, 0.045 mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(190 mg, 1.5 mmol)及戊烷(2.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌 10 min。接著將 4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基(24 mg, 0.09 mmol)添加至此混合物，且將反應物再攪拌 20 min。將溶解於 Et₂O (2 mL)中之 4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基噁唑(300 mg, 1.24 mmol)添加至活性觸媒混合物。將反應物在室溫下攪拌直至完成為止。將溶劑在減壓下去除，且利用急速層析純化粗製材料，產生期望

產物。相應有機硼酸 $C_{12}H_{25}BNO_4Si$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 286.2$; 實測值 286.2。

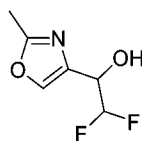
步驟 3 : 3-(4-胺基-7-(4-(1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0464】 將 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈 (實例 17, 步驟 1; 15 mg, 0.037 mmol)、4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(29 mg, 0.08 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (2.86 mg, 3.63 μ mol) 及 Cs_2CO_3 (23.2 mg, 0.071 mmol) 於 1,4-二噁烷(1 mL)/水(0.200 mL)中之混合物在 $90^\circ C$ 下攪拌 1 h。使反應混合物冷卻至室溫，之後添加 6 N HCl (1 mL)，且將所得反應混合物在 $60^\circ C$ 下攪拌 30 min。接著用甲醇稀釋反應物，且利用製備型 LCMS (pH 2, 乙腈/水+TFA) 純化，產生呈外消旋材料之期望產物。接著利用手性 HPLC，使用 AM-1 管柱及於己烷中之 30% EtOH (20 ml/min) 溶劑系統進行手性分離。峰 2 收集為期望產物。 $C_{25}H_{22}N_7O_2$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 452.2$; 實測值 452.2。

實例 35. 3-(4-胺基-7-(4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

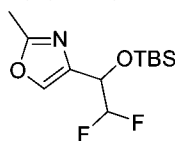


步驟 1 : 2,2-二氟-1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇



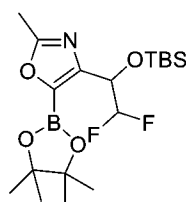
【0465】 向(溴二氟甲基)三甲基矽烷(2.4 ml, 15.07 mmol)於無水乙腈(10.1 ml)中之溶液添加 3-溴-4-甲基苯甲醛(2 g, 10.05 mmol)及三苯基膦(3.16 g, 12.06 mmol)。使所得懸浮液冷卻至 0°C 且逐滴添加 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(2.4 ml, 20.10 mmol) [DMPU]。將冷卻浴移除且使反應混合物升溫至室溫並攪拌 1 h。將反應燒瓶置於室溫水浴中，經由加料漏斗逐滴添加 3 M KOH 水溶液(1.7 g, 30.1 mmol)。將浴移除，且將反應混合物快速攪拌 1.5 h。接著藉由 2 M HCl 水溶液(10.1 ml, 20.10 mmol)使反應物中和，且用 MTBE (2 × 75 ml)萃取混合物。將合併之有機層用飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀物之粗產物，利用急速層析對其進行純化，產生期望產物。C₆H₈F₂NO₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 164.0；實測值 164.0。

步驟 2：4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基噁唑



【0466】 於配備有磁力攪拌棒之經火焰乾燥之圓底燒瓶中，在室溫下將 2,2-二氟-1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇(1.29 g, 7.87 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液用第三丁基氯二甲基矽烷(1.3 g, 7.88 mmol)處理，之後用咪唑(0.54 g, 7.87 mmol)處理，且將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 h。添加水。用萃取水層，且使合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且將溶劑在減壓下去除。利用急速層析純化殘餘物，產生期望產物。C₁₂H₂₂F₂NO₂Si 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 278.1；實測值 278.1。

步驟 3：4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑

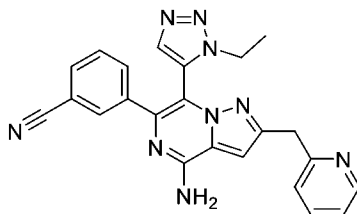


【0467】 於配備有磁力攪拌棒之經火焰乾燥之圓底燒瓶中裝填(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銦(I)二聚體(60 mg, 0.09 mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(834 mg, 3.0 mmol)及戊烷(4.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌 10 min。接著將 4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基(48 mg, 0.18 mmol)添加至此混合物，且將反應物再攪拌 20 min。將溶解於 Et₂O (4 mL)中之 4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基噁唑(600 mg, 2.4 mmol)添加至活性觸媒混合物。將反應物在室溫下攪拌直至完成為止。將溶劑在減壓下去除，且利用急速層析純化粗製材料，產生期望產物。相應有機硼酸 C₁₂H₂₂BF₂NO₄Si 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 322.2；實測值 322.1。

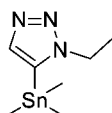
步驟 4：3-(4-胺基-7-(4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0468】 將 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 17，步驟 1；15 mg, 0.037 mmol)、4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(32 mg, 0.08 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1)(2.86 mg, 3.63 μmol)及 Cs₂CO₃ (23.2 mg, 0.071 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)/水(0.200 mL)中之混合物在 90°C 下攪拌 1 h。使反應混合物冷卻至室溫，之後添加 6 N HCl (1 mL)，且將所得反應混合物在 60°C 下攪拌 30 min。接著用甲醇稀釋反應物，且利用製備型 LCMS (pH 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈外消旋材料之期望產物。接著利用手性 HPLC，使用 Phenomenex LUX Amylose-1 管柱及於己烷中之 45% EtOH (20 ml/min)溶劑系統進行手性分離。峰 1 收集為期望產物。C₂₅H₂₀F₂N₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 488.2；實測值 488.2。

實例 36. 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



步驟 1 : 1-乙基-5-(三甲基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑



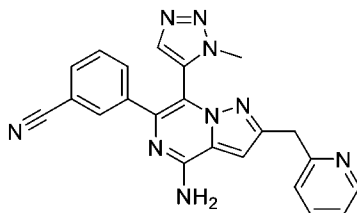
【0469】 在-78°C下在氮氣氣氛下經 10 分鐘向 1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑(0.58 g, 6.0 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液逐滴添加正丁基鋰(於己烷中之 2.5 M 溶液, 2.6 mL, 6.6 mmol)。在添加完成後,使反應物升溫至-30°C且攪拌 2 h。經 10 分鐘逐滴添加氯三甲基錫烷(1.3 g, 6.6 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液,接著經 2 h 使反應混合物升溫至室溫。藉由添加飽和氯化銨溶液(5 mL)使反應物淬滅,接著用水(20 mL)稀釋。將溶劑在真空中蒸發,且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且濃縮,得到呈淡色油狀物之期望產物。 $C_7H_{16}N_3Sn$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 262.0; 實測值 262.0。

步驟 2 : 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0470】 於微波反應器中將 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 17, 步驟 1; 15 mg, 0.037 mmol)、CuI (17 mg, 0.084 mmol)、CsF (132 mg, 0.88 mmol)、四(三苯基膦)鈾(0) (48 mg, 0.048 mmol)及 1-乙基-5-(三甲基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(135 mg, 0.52 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物在 140°C 下加熱 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且將所得殘餘物溶解於甲醇中,

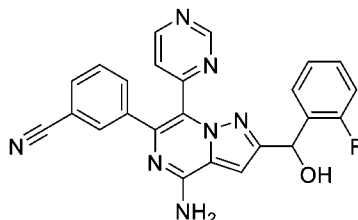
且利用製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水) 純化, 得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{23}H_{20}N_9$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 422.2, 實測值 422.2。

實例 37. 3-(4-胺基-7-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



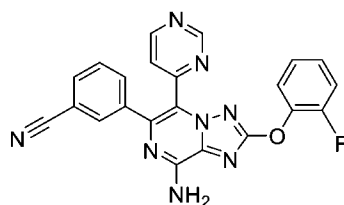
【0471】 標題化合物係使用與針對實例 36 所闡述類似之程序, 利用 1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑替代步驟 2 中之 1-乙基-5-(三甲基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑來製備。利用製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水) 純化反應混合物, 得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{22}H_{18}N_9$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 408.2, 實測值 408.1。

實例 38. 3-(4-胺基-2-((2-氟苯基)(羥基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

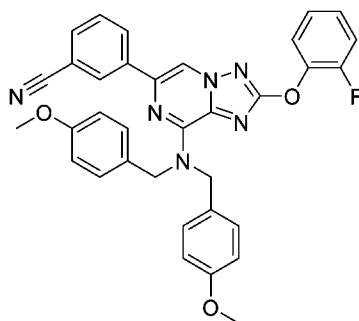


【0472】 標題化合物(一種鏡像異構純化合物)係藉由分離實例 23 之外消旋混合物來製備。利用手性 HPLC, 使用 Phenomenex Lux Cellulose-4, 21.2x250 mm, 5 μm 管柱及於己烷中之 40% EtOH (20 ml/min) 溶劑系統進行手性分離。峰 1 收集為標題化合物。 $C_{24}H_{17}FN_7O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 438.2, 實測值 438.2。

實例 39. 3-(8-胺基-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

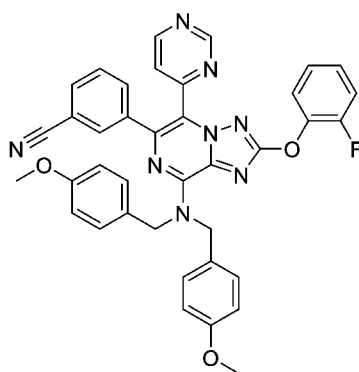


步驟 1 :3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(3-氟苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0473】 向反應小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(25 mg, 0.045 mmol) (來自實例 27, 步驟 4)、3-氟苯酚(7.6 mg, 0.068 mmol)、二甲基甘胺酸(4.2 mg, 0.041 mmol)、CuI (2.6 mg, 0.014 mmol)、碳酸鉀(29 mg, 0.090 mmol)及二噁烷(1 mL)。將反應混合物用氮氣吹掃 5 min, 之後加熱至 100°C 且攪拌 15 h。接著用水及乙酸乙酯稀釋反應混合物。將有機層分離, 用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。經由急速層析純化所得殘餘物, 產生呈白色固體之期望產物(18 mg, 56%)。C₃₄H₂₈FN₆O₃ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 587.2 ; 實測值 587.2。

步驟 2 :3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

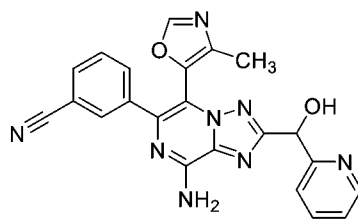


【0474】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(3-氟苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(18 mg, 0.025 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中，且添加 NBS (8 mg, 0.045 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 0.5 h，之後藉由添加 Na₂SO₃ 水溶液淬滅。將有機層分離，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。向粗製溴化產物添加 LiCl (1.3 mg, 0.030 mmol)、CuI (5.8 mg, 0.030 mmol)、Pd₂(dba)₃ (2.3 mg, 0.003 mmol)、PPh₃ (1.3 mg, 0.005 mmol) 及 4-(三丁基錫烷基)嘧啶(14 mg, 0.038 mmol)。將反應混合物溶解於二噁烷中，且用氮氣吹掃 5 min，之後加熱至 100°C 持續 15 h。接著使反應混合物冷卻至室溫，過濾，濃縮且經由急速層析純化，產生呈白色固體之期望產物(10 mg, 60%)。C₃₈H₃₀FN₈O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 665.2；實測值 665.2。

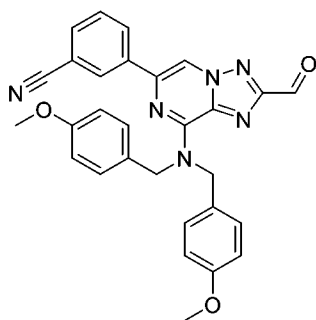
步驟 3：3-(8-胺基-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0475】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氟苯氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10 mg, 0.015 mmol)添加 TFA (0.5 mL)，且在 100°C 下攪拌 5 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，去除溶劑，用甲醇稀釋，且經由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₁₄FN₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 425.1；實測值 425.2。

實例 40. 3-(8-胺基-2-(羥基(吡啶-2-基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

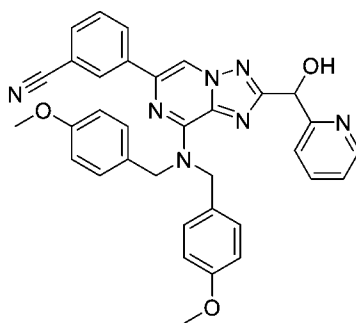


步驟 1：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0476】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(1.00 g, 1.99 mmol) (來自實例 32, 步驟 1)及過碘酸鈉(1.92 g, 8.95 mmol)於 THF (10 mL)及水(10 mL)中之溶液添加四氧化鐵(於水中之 4%溶液, 1.21 mL, 0.20 mmol)。將反應混合物在 60°C下攪拌 1 h。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層, 用 DCM 萃取水層, 且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。使用急速層析純化所得殘餘物, 產生期望產物(0.74 g, 74%)。C₂₉H₂₅N₆O₃之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 505.2; 實測值 505.2。

步驟 2: 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(羥基(吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞

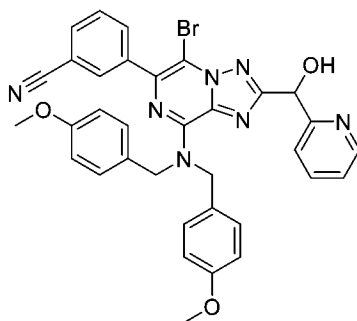


【0477】 在 0°C下向 2-碘吡啶(0.40 g, 1.95 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液逐滴添加異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3 M, 1.3 mL, 1.71 mmol)。將反應混合物在 0°C下攪拌 30 分鐘。逐滴添加 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(0.25 g, 0.49 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液, 且將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。接著用飽和 NH₄Cl 水溶液使反應混合物淬滅且用 DCM 稀釋。分離各層, 用 DCM 萃取水層, 且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥,

過濾且濃縮。使用急速層析純化所得殘餘物，產生期望產物(0.19 g, 67%)。

$C_{34}H_{30}N_7O_3$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 584.2；實測值 584.3。

步驟 3：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(羥基(吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



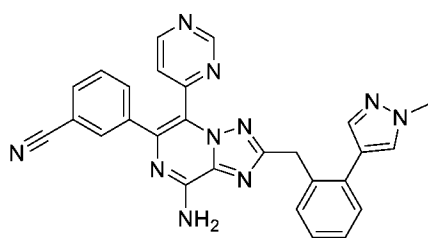
【0478】 在 0°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(羥基(吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.17 g, 0.29 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液逐滴添加 NBS (0.052 g, 0.29 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮，且使用急速層析純化所得殘餘物，產生期望產物(0.15 g, 78%)。 $C_{34}H_{29}BrN_7O_3$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 662.2；實測值 662.2。

步驟 4：3-(8-胺基-2-(羥基(吡啶-2-基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

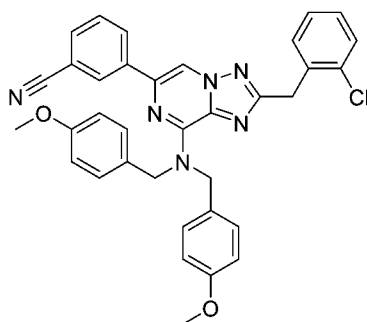
【0479】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(羥基(吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.010 g, 0.015 mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(0.013 g, 0.060 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氬)鈹(1:1) (0.004 g, 0.005 mmol)於二噁烷(0.250 mL)及水(0.050 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.016 g, 0.075 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 h。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層，用 DCM 萃取水層，且使合併之有機部分經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。將粗製材料溶解於

TFA (1 mL)中且加熱至 80°C持續 20 分鐘。用 DMF (4 mL)稀釋該溶液，且利用製備型 LCMS (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈一對鏡像異構物且呈 TFA 鹽之期望產物(3.5 mg, 43%)。C₂₂H₁₇N₈O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 425.2；實測值 425.3。

實例 41. 3-(8-胺基-2-(2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



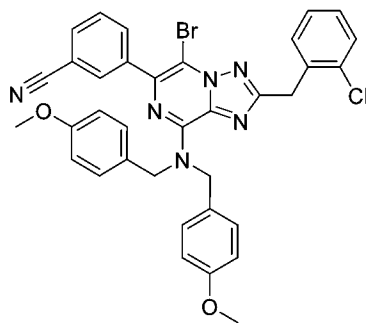
步驟 1：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0480】 將裝填有 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(350 mg, 0.630 mmol) (來自實例 27 步驟 4)、乙酸鈣(7.07 mg, 0.032 mmol)及 2'-(二環己基膦基)-*N,N,N',N'*-四甲基聯苯-2,6-二胺(27.5 mg, 0.063 mmol)之微波小瓶在高真空下抽真空且用氬氣回填。經由注射器添加(2-氯苄基)氯化鋅(II) (1386 μl, 0.693 mmol)。添加後，將反應物加熱至 60°C持續 1 h。使反應溶液在 EtOAc 與飽和 NH₄Cl 溶液之間分配。分離各層，且用 EtOAc (2×)進一步萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 MgSO₄乾燥且濃縮。利用急速層析

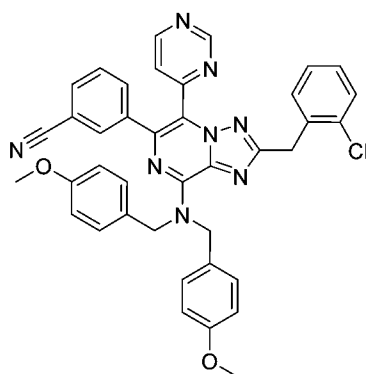
純化殘餘物，產生期望產物(0.32 g, 82%)。C₃₅H₃₀ClN₆O₂ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 601.2 ; 實測值 601.2。

步驟 2. 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0481】 在 0°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.379 g, 0.631 mmol)於 DCM (6.3 ml)中之溶液添加 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(0.107 g, 0.599 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，用水稀釋反應混合物。將有機層分離，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。利用矽膠管柱純化殘餘物，產生期望產物(0.38 g, 89%)。C₃₅H₂₉BrClN₆O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 679.1、681.1 ; 實測值 679.2、681.2。

步驟 3. 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



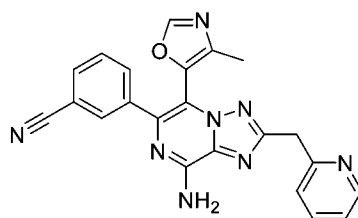
【0482】 首先用 N₂ 吹掃 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(381 mg, 0.560 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘓啶(310 mg, 0.840 mmol)及氯化銅(I) (66.6 mg, 0.672 mmol)、氯化鋰(28.5 mg,

0.672 mmol)及四(三苯基膦)鈣(0) (64.7 mg, 0.056 mmol)於 THF (6 ml)中之混合物，且接著在 90°C下加熱並攪拌 2 h。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物。經由 Celite® 墊過濾反應混合物。將有機層分離且經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生期望產物(0.31 g, 83%)。C₃₉H₃₂ClN₈O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 679.2 ; 實測值 679.2。

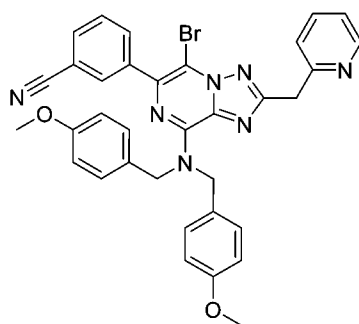
步驟 4. 3-(8-胺基-2-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0483】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10mg, 0.015 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶(3.68 mg, 0.018 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (1.158 mg, 1.472 μmol)及磷酸三鉀水合物(7.46 mg, 0.032 mmol)於 1,4-二噁烷(1.0 mL)/水(0.3 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 1 h。用 EtOAc 及水稀釋反應混合物，將有機層分離且濃縮。將殘餘物用 TFA (1 mL)在 80°C下處理 20 min。去除溶劑，將殘餘物溶解於甲醇及 DMSO 中，接著利用製備型 LCMS (pH 2, 乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₇H₂₁N₁₀ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 485.2 ; 實測值 485.2。

實例 42. 3-(8-胺基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

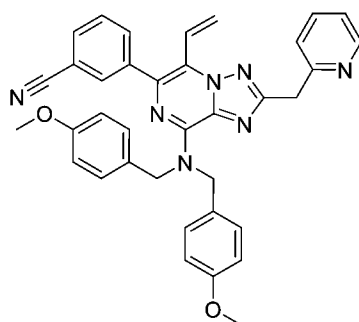


步驟 1 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0484】 在 0°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(0.697 g, 1.228 mmol) (來自實例 27, 步驟 5) 於 DCM (12 ml) 中之溶液添加 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(0.219 g, 1.228 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後, 用水稀釋反應混合物。將有機層分離, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。利用矽膠管柱純化殘餘物, 產生期望產物(0.74 g, 93%)。C₃₄H₂₉BrN₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 646.2, 648.2; 實測值 646.2, 648.2。

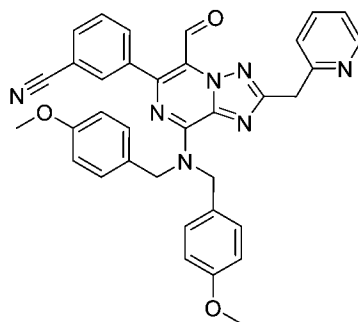
步驟 2. 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-5-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞



【0485】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(390 mg, 0.603 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(111 mg, 0.724 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (47.5 mg, 0.060 mmol) 及磷酸三鉀水合物(306 mg, 1.327 mmol) 於 1,4-二噁烷(5.0 mL)/水(1.7 mL) 中之混合物在 80°C 下攪拌 1 h。用 EtOAc 及水稀釋反應混合物。將有機層分離, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。利用矽膠

管柱純化殘餘物，產生期望產物(0.28 g, 77%)。C₃₆H₃₂N₇O₂ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 594.3 ; 實測值 594.3 。

步驟 3. 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-甲醯基-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



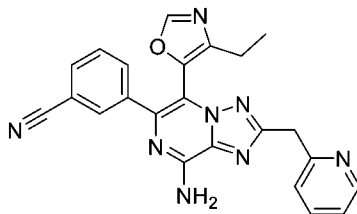
【0486】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-5-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(277 mg, 0.467 mmol)於 THF (2.3 mL)及水(2.3 mL)中之溶液添加於水中之 4%四氧化鐵(233 μl, 0.037 mmol)及偏過碘酸鈉(449 mg, 2.1 mmol)。將反應混合物在 60°C下攪拌 1 h。經由 Celite®塞過來該混合物，用 THF 沖洗。將有機層在真空下濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生期望產物(0.21 g, 76%)。C₃₅H₃₀N₇O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 596.2 ; 實測值 596.2 。

步驟 4. 3-(8-胺基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0487】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(38 mg, 0.064 mmol)於甲醇(0.3 mL)及 1,2-二氯乙烷(0.3 mL)中之溶液添加 1-((1-異氰基乙基)磺醯基)-4-甲苯(13.35 mg, 0.064 mmol)。將所得混合物在 70°C下加熱隔夜。用 DCM 及水稀釋反應混合物，將有機層分離且濃縮。將殘餘物用 TFA (1 mL)在 80°C下處理 20 min。去除溶劑，將殘餘物溶解於甲醇及 DMSO 中，接著利用製備型 LCMS (pH 2, 乙腈/水+TFA)

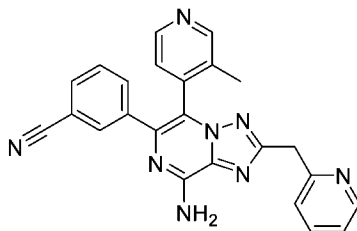
純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₁₇N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 409.2；實測值 409.1。

實例 43. 3-(8-胺基-5-(4-乙基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



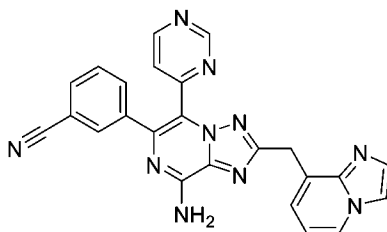
【0488】 標題化合物係使用與針對實例 42 所闡述類似之程序，利用 1-((1-異氰基丙基)磺醯基)-4-甲苯替代步驟 4 中之 1-((1-異氰基乙基)磺醯基)-4-甲苯來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₉N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 423.2；實測值 423.2。

實例 44. 3-(8-胺基-5-(3-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



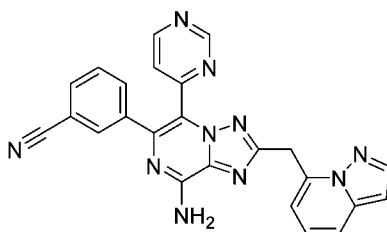
【0489】 將 3-(8-胺基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 27，步驟 7；10 mg, 0.025 mmol)、(3-甲基吡啶-4-基)有機硼酸(4.1 mg, 0.030 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (1.9 mg, 2.5 μmol)及磷酸三鉀水合物(12.5 mg, 0.054 mmol)於 1,4-二噁烷(1.0 mL)/水(0.3 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 1 h。用 DCM 及水稀釋反應混合物，將有機層分離且濃縮。將所得殘餘物溶解於甲醇及 DMSO 中，接著利用製備型 LCMS (pH 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₁₉N₈之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 419.2；實測值 419.2。

實例 45. 3-(8-胺基-2-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0490】 將裝填有 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.031 mmol) (來自實例 32, 步驟 5)、8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶(15.08 mg, 0.062 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (2.430 mg, 3.09 μ mol)及碳酸鈾(30.2 mg, 0.093 mmol)之微波小瓶密封並在高真空下抽真空, 且用氮氣再填充(重複三次)。將 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.67 mL)在 90°C 下攪拌隔夜。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物。將有機層分離且濃縮。將殘餘物用 TFA (1 mL)在 80°C 下處理 20 min。在去除揮發性物質之後, 將殘餘物溶解於甲醇及 DMSO 中, 且利用製備型 LCMS (pH 2, 乙腈/水+TFA)純化, 產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₁₇N₁₀ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 445.2; 實測值 445.2。

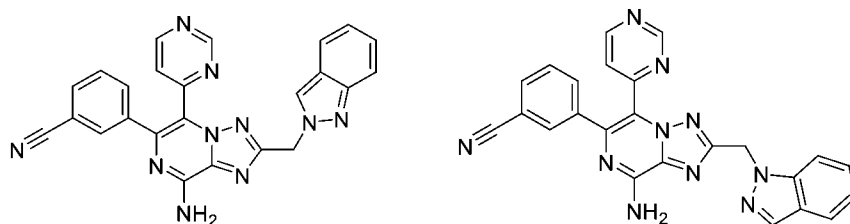
實例 46. 3-(8-胺基-2-(吡唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0491】 標題化合物係使用與針對實例 45 所闡述類似之程序, 用 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶替代 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

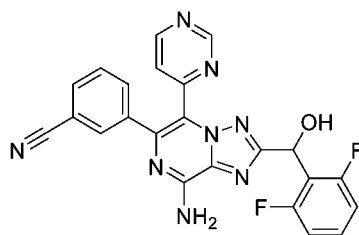
氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物, 產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{17}N_{10}$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 445.2$; 實測值 445.2。

實例 47 及實例 48. 3-(2-((2*H*-吡啶-2-基)甲基)-8-胺基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈及 3-(2-((1*H*-吡啶-1-基)甲基)-8-胺基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

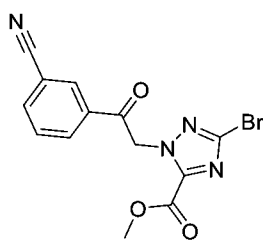


【0492】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(15 mg, 0.023 mmol) (來自實例 32, 步驟 5)、1*H*-吡啶(4.1 mg, 0.035 mmol)、碳酸銨(22.64 mg, 0.069 mmol)於 DMF (300 μ l)中之混合物在 50°C 下攪拌 15 min。用 EtOAc 及水稀釋反應物。將有機層分離且濃縮。將殘餘物用 TFA (1 mL)在 80°C 下處理 20 min。在真空中去除揮發性物質, 將殘餘物溶解於甲醇及 DMSO 中, 且利用製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化, 產生兩種均呈 TFA 鹽之產物。兩種化合物 $C_{24}H_{17}N_{10}$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 445.2$; 實測值 445.2。

實例 49. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈, 峰 1

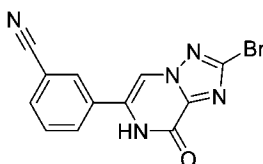


步驟 1 : 3-溴-1-(2-(3-氰基苯基)-2-側氧基乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸甲基酯



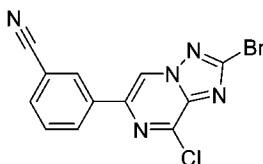
【0493】 向 3-溴-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸甲基酯(5.0 g, 24.3 mmol)、3-(2-溴乙醯基)苯甲脞(5.44 g, 24.3 mmol)於 DMF (100 mL)中之溶液添加碳酸鉀(3.35 g, 24.3 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 h。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。經由急速層析純化所得殘餘物，產生呈白色固體之期望產物(5.2 g, 61%)。C₁₃H₁₀BrN₄O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 349.0；實測值 349.0。

步驟 2：3-(2-溴-8-側氧基-7,8-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲脞



【0494】 將 3-溴-1-(2-(3-氰基苯基)-2-側氧基乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸甲基酯(10.5 g, 30.1 mmol)溶解於乙酸(100 mL)中，且添加乙酸銨(23.18 g, 301 mmol)。將混合物在 110°C 下攪拌 12 h。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物。經由過濾收集所得沈澱物，用水洗滌且在真空下乾燥，得到產物(8.4 g, 88%)。C₁₂H₇BrN₅O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 316.0；實測值 316.0。

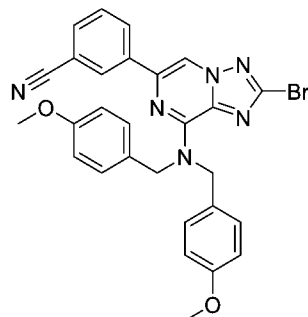
步驟 3：3-(2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲脞



【0495】 將 3-(2-溴-8-側氧基-7,8-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲脞(8.4 g, 26.6 mmol)及 POCl₃ (49.5 mL, 531 mmol)之混合物在 110°C 下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢添加至含有冰及碳酸氫鈉之燒瓶。經由過

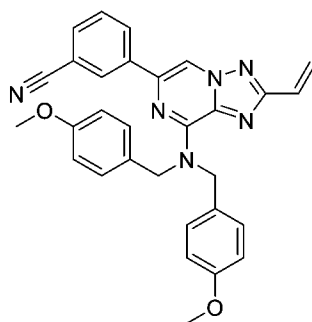
濾收集所得沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到產物(8.8 g, 99%)。C₁₂H₆BrClN₅ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 336.0；實測值 336.0。

步驟 4：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0496】 將 3-(2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(8.99 g, 26.9 mmol)、雙(4-甲氧基苄基)胺(10.37 g, 40.3 mmol)及 DIPEA (9.4 mL, 53.7 mmol)於 DMF (134 mL)中之混合物在 65°C下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且用水稀釋。經由過濾收集所得沈澱物且乾燥，得到產物(14.1 g, 94%)。C₂₈H₂₄BrN₆O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 555.1；實測值 555.1。

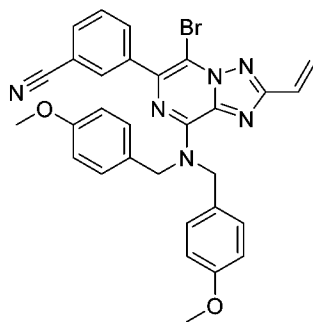
步驟 5：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0497】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10.0 g, 18.0 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(3.88 g, 25.2 mmol)、磷酸鉀(9.55 g, 45.0 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (567 mg, 0.72 mmol)於 1,4-二噁烷(200 mL)及水(50 mL)中之混合物在 85°C下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且去除大部

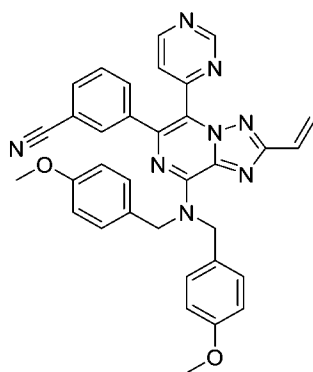
分 1,4-二噁烷。經由過濾收集所得沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到粗產物(9.1 g)，其直接用於下一步驟中。 $C_{30}H_{27}N_6O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 503.2；實測值 503.1。

步驟 6. 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0498】 在 0°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(717 mg, 1.43 mmol)於 10 mL 二氯甲烷中之溶液添加 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(254 mg, 1.43 mmol)。將所得混合物攪拌 4 小時，且藉由矽膠管柱直接純化，得到期望產物(780 mg, 94%)。 $C_{30}H_{26}BrN_6O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 581.1；實測值 581.2。

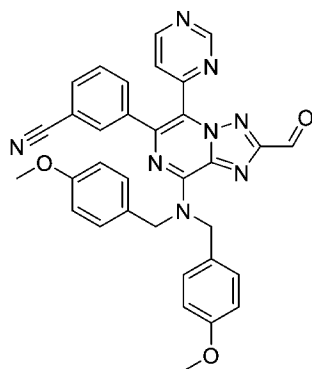
步驟 7：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-(吡啶-4-基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0499】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(260 mg, 0.45 mmol)、4-(三丁基錫烷基)吡啶(215 mg, 0.58 mmol)、氯化鋰(28.4 mg, 0.67 mmol)、氯化銅(I) (67 mg, 0.67 mmol)及四(三苯基

膦)鈣(0) (52 mg, 0.045 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物在 90°C下攪拌 45 min。用水使反應混合物淬滅且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層濃縮，且藉由矽膠管柱純化，得到期望產物(176 mg, 67%)。C₃₄H₂₉N₈O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 581.2；實測值 581.1。

步驟 8：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0500】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-(嘧啶-4-基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(176 mg, 0.3 mmol)、氧化鐵(VIII) (3 mg 於 0.3 mL 水中，0.015 mmol)及過碘酸鈉(292 mg, 1.36 mmol)於 THF/水(1:1, 6 mL)中之混合物在 65°C下攪拌 1 h。使反應混合物冷卻至室溫，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層濃縮且藉由矽膠管柱純化，得到期望產物(130 mg, 74%)。C₃₃H₂₇N₈O₃之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 583.2；實測值 583.2。

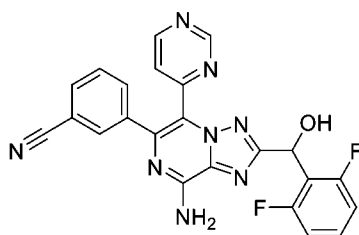
步驟 9：3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0501】 格氏試劑(Grignard reagent)之製備：在-10°C下向 1,3-二氟-2-碘苯(142 mg, 0.6 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液添加異丙基氯化鎂溶液(296 μl, 2 M)。將所得混合物攪拌 1 h，且直接用於以下步驟中。

【0502】 在-10°C下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(120 mg, 0.2 mmol)於 THF (2 mL)中之

溶液添加來自前一步驟之新製備之格氏試劑。將反應混合物攪拌 30 min，用氯化銨溶液(4 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (5 mL)中，且在 80°C下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO₃ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(60 mg, 64%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 75% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₅F₂N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 457.1；實測值 457.0。

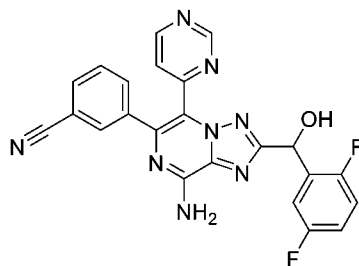
實例 50. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



【0503】 此化合物係使用與針對實例 49 所闡述相同之程序來製備。利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 75% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₅F₂N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 457.1；實測值 457.0。

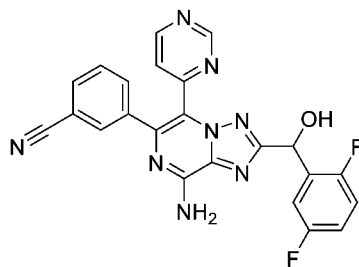
【0504】 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H)。

實例 51. 3-(8-胺基-2-((2,5-二氟苯基)(經基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



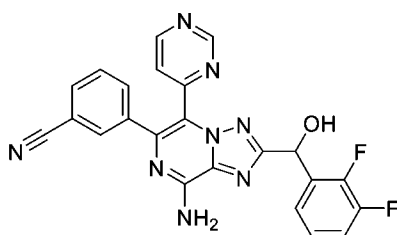
【0505】 在 -10°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(115 mg, 0.2 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液添加新製備之格氏試劑(使用與實例 49 步驟 9 中所闡述類似之程序，使用 1,4-二氟-2-碘苯代替 1,3-二氟-2-碘苯來製備)。將反應混合物攪拌 30 min，用氯化銨溶液(4 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (5 mL)中，且在 80°C 下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO_3 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(70 mg, 77%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 40% EtOH (20 mL/min)作為移動相分離產物。將峰 1 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 457.1；實測值 457.0。

實例 52. 3-(8-胺基-2-((2,5-二氟苯基)(經基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



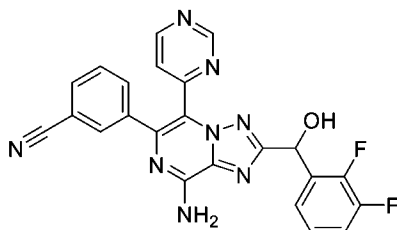
【0506】 此化合物係使用與針對實例 51 所闡述相同之程序來製備。利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 40% EtOH (20 mL/min)作為移動相分離產物。將峰 2 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 457.1；實測值 457.0。

實例 53. 3-(8-胺基-2-((2,3-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



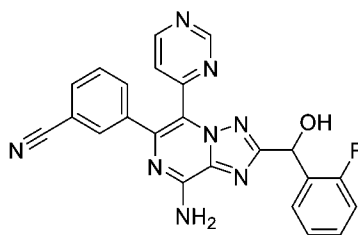
【0507】 在-10°C下向 1,2-二氟-3-碘苯(70 mg, 0.3 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液添加異丙基氯化鎂(150 μl, 2 M 溶液)，且將所得混合物攪拌 1 h，之後在-10°C下添加 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(60 mg, 0.1 mmol)於 THF (1mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 30 min，用氯化銨溶液(4 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (5 mL)中，且在 80°C下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO₃ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(30 mg, 70%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 40% EtOH (20 mL/min)作為移動相分離所得產物。將峰 1 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 457.1；實測值 457.0。

實例 54. 3-(8-胺基-2-((2,3-二氟苯基)(經基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



【0508】 此化合物係使用與針對實例 53 所闡述相同之程序來製備。利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 40% EtOH (20 mL/min)作為移動相分離產物。將峰 2 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₅F₂N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 457.1；實測值 457.0。

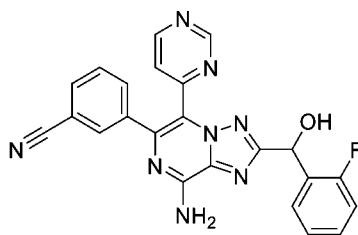
實例 55. 3-(8-胺基-2-((2-氟苯基)(經基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



【0509】 在 -10°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(100 mg, 0.17 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液添加相應格氏試劑(使用與實例 49 步驟 9 中所闡述類似之程序，使用 1-氟-2-碘苯代替 1,3-二氟-2-碘苯新鮮製備)。將反應混合物攪拌 30 min，用氯化銨溶液(4 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (5 mL)中，且在 80°C 下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO₃ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(60 mg, 50%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管

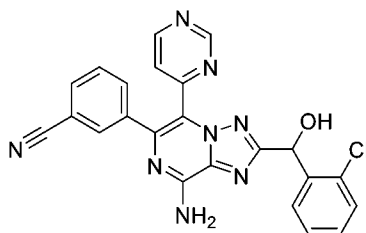
柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 60% EtOH (20 mL/min)作為移動相分離所得產物。將峰 1 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₆FN₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 439.1；實測值 439.0。

實例 56. 3-(8-胺基-2-((2-氟苯基)(經基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



【0510】 此化合物係使用與針對實例 55 所闡述相同之程序來製備。利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 60% EtOH (20 mL/min)作為移動相分離產物。將峰 2 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₆FN₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 439.1；實測值 439.0。

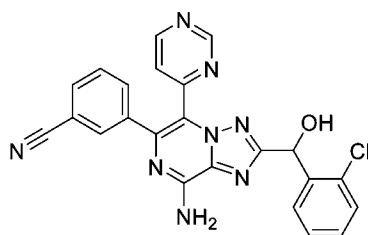
實例 57. 3-(8-胺基-2-((2-氯苯基)(經基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



【0511】 在-10°C下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(100 mg, 0.17 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液添加相應格氏試劑(使用與實例 49 步驟 9 中所闡述類似之程序，使用 1-氯-2-碘苯代替 1,3-二氟-2-碘苯新鮮製備)。將反應混合物攪拌 30 min，用氯化銨溶液

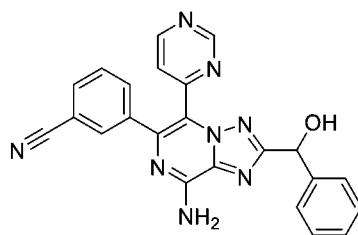
(4 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (5 mL)中，且在 80°C 下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO₃ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(50 mg, 64%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 45% EtOH (20 mL/min)作為移動相分離所得產物。將峰 1 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₆ClN₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 455.1；實測值 455.1。

實例 58. 3-(8-胺基-2-((2-氯苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



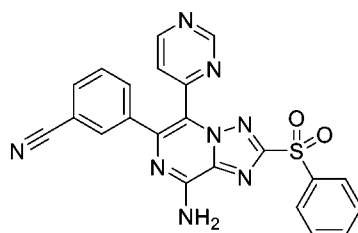
【0512】 此化合物係使用與針對實例 57 所闡述相同之程序來製備。利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 45% EtOH (20 mL/min)作為移動相分離產物。將峰 2 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₆ClN₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 455.1；實測值 455.1。

實例 59. 3-(8-胺基-2-(羥基(苯基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

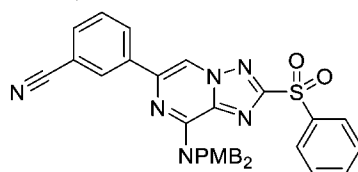


【0513】 在-10°C下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.17 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液添加苯基氯化鎂(於乙醚中之 3 M 溶液, 0.17 mL)。將反應混合物攪拌 30 min, 用氯化銨溶液(4 mL)淬滅, 且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (5 mL)中, 且在 80°C下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫, 濃縮, 且利用製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化, 產生呈 TFA 鹽之產物。 $C_{23}H_{17}N_8O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 421.2; 實測值 421.1。

實例 60. 3-(8-胺基-2-(苯基磺醯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

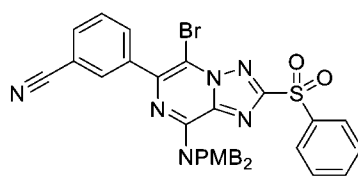


步驟 1 : 3-(8-胺基-2-(苯基磺醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0514】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(33 mg, 0.06 mmol) (來自實例 27, 步驟 4)及苯亞磺酸鈉(100 mg, 0.6 mmol)於 1 mL DMSO 中之混合物在 110°C下攪拌 48 小時, 用氯化銨使反應物淬滅且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層濃縮且利用矽膠管柱純化, 得到期望產物(18 mg, 50%), $C_{34}H_{29}N_6O_4S$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 617.2; 實測值 617.2。

步驟 2 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(苯基磺醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

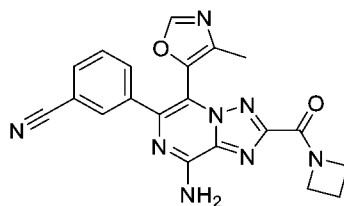


【0515】 在 0°C 下向 3-(8-氨基-2-(苯基磺酰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.032 mmol)於 1 mL 二氯甲烷中之溶液添加 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(6 mg, 0.032 mmol)。將所得混合物攪拌 16 小時，之後藉由矽膠管柱進行純化，得到期望產物(18 mg, 80%)。C₃₄H₂₈BrN₆O₄S 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 695.1；實測值 695.2。

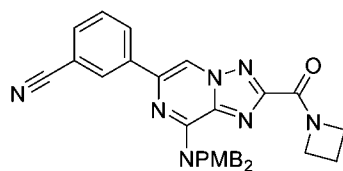
步驟 3：3-(8-氨基-2-(苯基磺酰基)-5-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0516】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-2-(苯基磺酰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(10 mg, 0.014 mmol)、4-(三丁基錫烷基)吡啶(11 mg, 0.029 mmol)、氯化鋰(1.0 mg, 0.022 mmol)、氯化銅(I) (2.1 mg, 0.022 mmol)及四(三苯基膦)鈣(0) (3.3 mg, 2.88 μmol)於 THF (2 mL)中之混合物在 90°C 下攪拌 45 min。將反應混合物過濾且藉由真空去除有機溶劑，將粗產物溶解於 3 mL TFA 中且在 80°C 下攪拌 20 min。去除 TFA 後，藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化粗產物，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₁₅N₈O₂S 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 455.1；實測值 455.1。

實例 61. 3-(8-氨基-2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

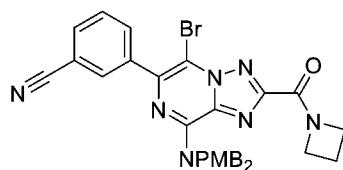


步驟 1：3-(2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0517】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(99 mg, 0.18 mmol)及氮雜環丁烷(50 mg, 0.89 mmol)、PdCl₂(dppf) (26 mg, 0.036 mmol)及 Na₂CO₃ (57 mg, 0.48 mmol)於 5 mL 1,4-二噁烷及 1 mL 水中之混合物在 CO 氣囊氣氛下在 80°C下攪拌 18 小時，用氯化銨使反應物淬滅且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層濃縮且利用矽膠管柱純化，得到期望產物(44 mg, 44%)，C₃₂H₃₀N₇O₃之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 560.2；實測值 560.2。

步驟 2：3-(2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞



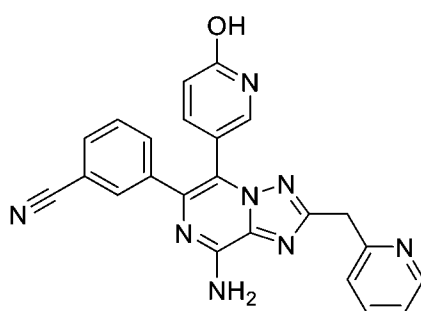
【0518】 在 0°C下向 3-(2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(40 mg, 0.125 mmol)於 3 mL 二氯甲烷中之溶液添加 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(23 mg, 0.125 mmol)。將所得混合物攪拌 16 小時，之後藉由矽膠管柱進行純化，得到期望產物(50 mg, 100%)。C₃₂H₂₉BrN₇O₃之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 638.1；實測值 638.2。

步驟 3：3-(8-胺基-2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞

【0519】 將 3-(2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(10 mg, 0.016 mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(7 mg, 0.032 mmol)、碳酸鈉(5 mg, 0.048 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (5 mg,

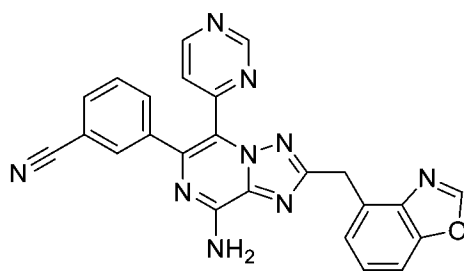
0.006 mmol)於 4:1 THF/水(2 mL)中之混合物在 100°C下攪拌 75 min。將反應混合物過濾且藉由真空去除有機溶劑，將粗產物溶解於 3 mL TFA 中且在 80°C下攪拌 20 min。去除 TFA 後，藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化粗產物，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₀H₁₇N₈O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 401.2；實測值 401.1。

實例 62. 3-(8-胺基-5-(6-羥基吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



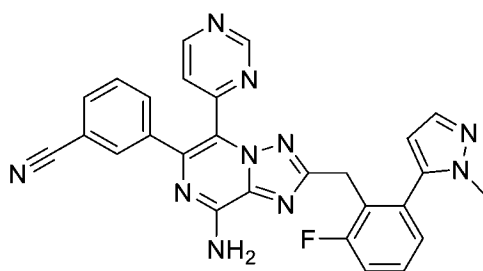
【0520】 用N₂吹掃3-(8-胺基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 27，步驟 7；10 mg, 0.025 mmol)、(6-甲氧基吡啶-3-基)有機硼酸(10 mg, 0.042 mmol)、碳酸銫(17.7 mg, 0.116 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2.26 mg, 2.88 μmol) (XPhos Pd G2)於 1,4-二噁烷(500 μl)及水(100 μl)中之混合物且在 95°C下加熱 1 h。將該混合物濃縮且添加 MeCN (0.5 mL)及 TMSCl (0.5 mL)，將混合物在 80°C下加熱 30 min，之後濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₇N₈O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：421.1；實測值 421.2。

實例 63. 3-(8-胺基-2-(苯并[d]噁唑-4-基甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0521】 用 N_2 吹掃 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(溴甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 32, 步驟 5; 10 mg, 0.022 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯并[d]噁唑(11 mg, 0.044 mmol)、碳酸銨(17.7 mg, 0.116 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (2.26 mg, 2.88 μ mol) (XPhos Pd G2)於 1,4-二噁烷(500 μ l)及水(100 μ l)中之混合物且在 95°C下加熱 1 h。將該混合物濃縮且添加 TFA (1 mL), 將混合物在 100°C下加熱 30 min, 之後濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化, 得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{16}N_9O$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: 446.1; 實測值 446.1。

實例 64. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

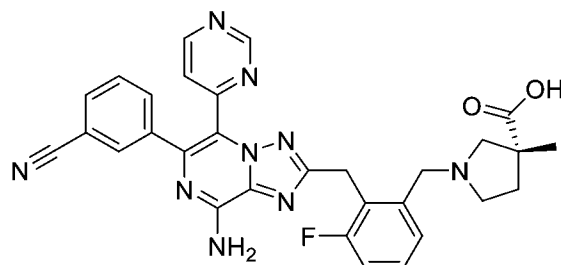


【0522】 用 N_2 吹掃 3-(8-胺基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 30, 步驟 3; 10 mg, 0.022 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(9.2 mg, 0.044 mmol)、碳酸銨(17.7 mg, 0.116 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (2.26 mg, 2.88 μ mol) (XPhos Pd G2)於 1,4-二噁烷(500 μ l)及水(100 μ l)中之混合物且在 95°C下加熱 1 h。將該混合物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2, 含

第 204 頁(發明說明書)

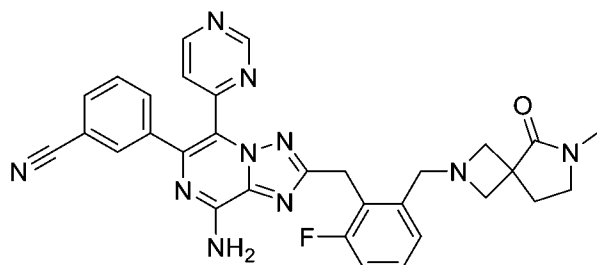
有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{27}H_{20}N_{10}F$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：503.2；實測值 503.1。

實例 65. (R)-1-(2-((8-胺基-6-(3-氰基苯基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸



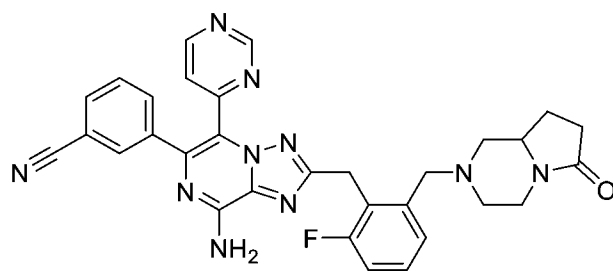
【0523】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用(R)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{30}H_{27}N_9O_2F$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 564.2；實測值 564.2。

實例 66. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-((6-甲基-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



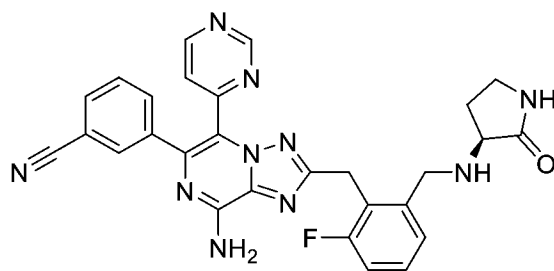
【0524】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用 6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{31}H_{28}N_{10}OF$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 575.2；實測值 575.2。

實例 67. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-((6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



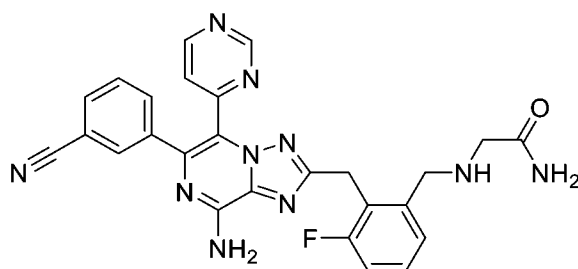
【0525】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₃₁H₂₈N₁₀O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 575.2；實測值 575.2。

實例 68. (S)-3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(((2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



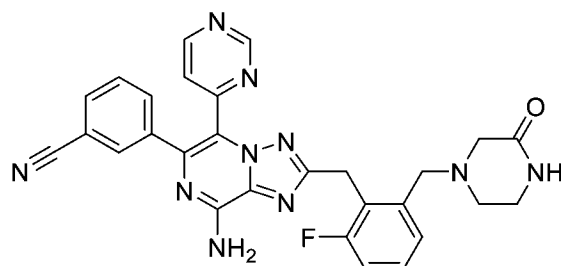
【0526】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用(S)-3-胺基吡咯啉-2-酮替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₈H₂₄N₁₀O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 535.2；實測值 535.2。

實例 69. 2-((2-((8-胺基-6-(3-氟苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)胺基)乙醯胺



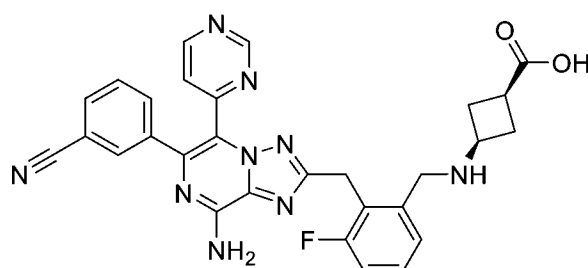
【0527】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用 2-胺基乙醯胺替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA) 純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₆H₂₂N₁₀OF 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 509.2；實測值 509.2。

實例 70. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-((3-側氧基六氫吡嗪-1-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



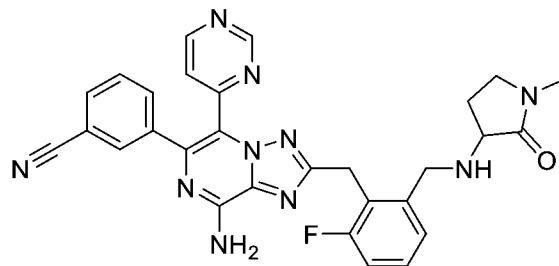
【0528】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用六氫吡嗪-2-酮替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA) 純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₈H₂₄N₁₀OF 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 535.2；實測值 535.2。

實例 71. (1S,3S)-3-((2-((8-胺基-6-(3-氟苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)胺基)環丁烷-1-甲酸



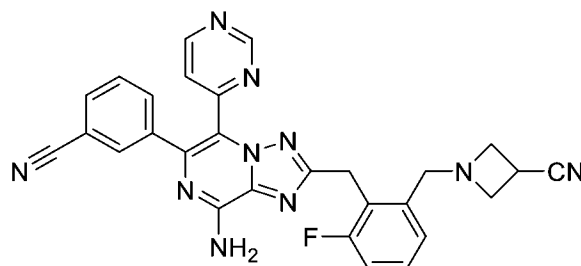
【0529】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用(1s,3s)-3-胺基環丁烷-1-甲酸替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₉H₂₅N₉O₂F 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 550.2；實測值 550.2。

實例 72. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(((1-甲基-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



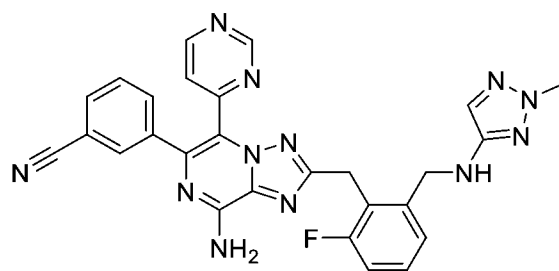
【0530】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用 3-胺基-1-甲基吡咯啉-2-酮替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₉H₂₆N₁₀O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 549.2；實測值 549.2。

實例 73. 1-(2-((8-胺基-6-(3-氰基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)氮雜環丁烷-3-甲腈



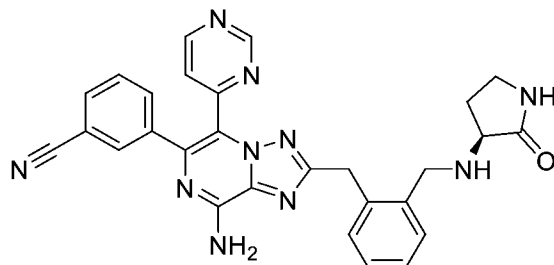
【0531】 標題化合物係使用與針對實例 30 所闡述類似之程序，利用氮雜環丁烷-3-甲腈替代(S)-吡咯啉-3-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₈H₂₂N₁₀F 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 517.2；實測值 517.2。

實例 74. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

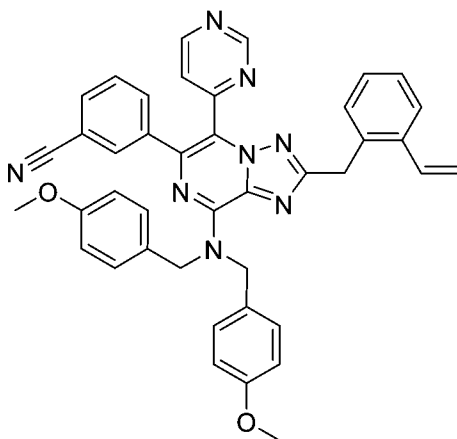


【0532】 向 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-甲醯基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 30, 步驟 5; 10 mg, 0.02 mmol)於 DCM (0.5 mL)中之溶液添加 2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-胺(4.0 mg, 0.04 mmol), 接著添加 TFA (4 μ L, 0.08 mmol)。1 h 後, 將三乙醯氧基硼氫化鈉(8.5 mg, 0.04 mmol)添加至反應物。將反應物攪拌隔夜且將混合物濃縮並藉由製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化, 得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{27}H_{22}FN_{12}$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: 533.2, 實測值 533.2。

實例 75. (S)-3-(8-胺基-2-(((2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

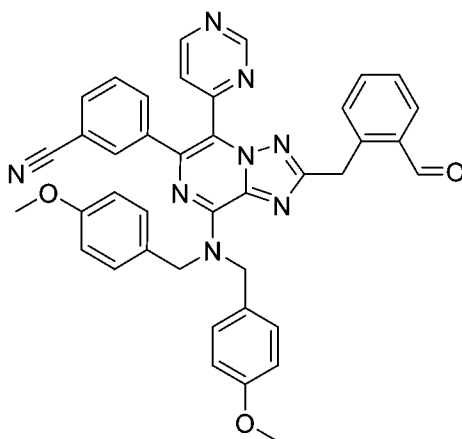


步驟 1 :3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-(嘧啶-4-基)-2-(2-乙炔基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0533】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 41, 步驟 3; 149 mg, 0.22 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼烷(68 mg, 0.44 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (17 mg, 21.6 μ mol)及 K_3PO_4 (94 mg, 0.44 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)/水(0.8 mL)中之混合物在 110°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。 $C_{41}H_{35}N_8O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 671.3; 實測值 671.2。

步驟 2: 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-甲醯基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

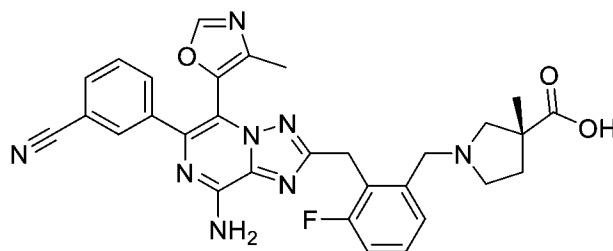


【0534】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-(嘧啶-4-基)-2-(2-乙基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(60 mg, 0.089 mmol)於 THF (1 mL)及水 (1 mL)中之溶液添加於水中之 0.157 M 四氧化鐵(0.02 mmol)。2 min 後，添加偏過碘酸鈉(86 mg, 0.4 mmol)。將反應混合物在 60°C下加熱 1 h，之後用飽和 $Na_2S_2O_3$ 淬滅。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之產物。 $C_{40}H_{33}N_8O_3$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 673.3; 實測值 673.3。

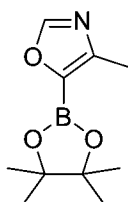
步驟 3: (S)-3-(8-胺基-2-(2-(((2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0535】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-甲醯基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(13.4 mg, 0.02 mmol)於 DCM (0.5 mL)中之溶液添加(S)-3-胺基吡咯啉-2-酮(4.1 mg, 0.04 mmol)，接著添加乙酸(4 μ L, 0.08 mmol)。1 h 後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(8.5 mg, 0.04 mmol)添加至反應物。將反應物攪拌隔夜且將混合物濃縮，接著將 0.5 mL TFA 添加至該混合物且將混合物在 100°C下加熱 10 min。將反應物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{28}H_{25}N_{10}O$ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺ : 517.2，實測值 517.2。

實例 76. (R)-1-(2-((8-胺基-6-(3-氟苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸

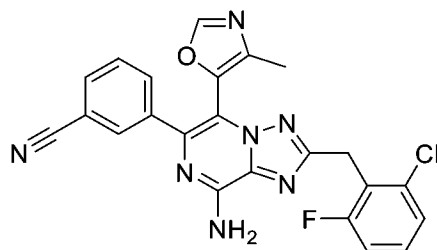


步驟 1 : 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑



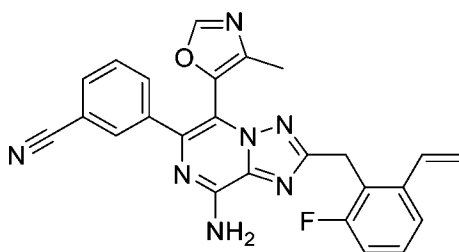
【0536】 向 4-甲基噁唑(0.654 g, 7.87 mmol)於庚烷(3 mL)及 Et₂O (1 mL)中之溶液添加(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍(I)二聚體(0.221 g, 0.393 mmol)、4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基(0.211 g, 0.787 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(1.841 ml, 11.80 mmol)。接著將小瓶在高真空下抽真空且用氮氣回填。將反應物攪拌隔夜，接著濃縮且經由急速層析純化，得到呈無色油狀物之期望產物。 $C_{10}H_{17}BNO_3$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 210.1；實測值 128.0 (呈相應有機硼酸)。

步驟 2 : 3-(8-胺基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



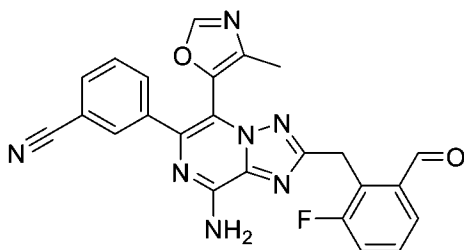
【0537】 用 N₂吹掃 3-(8-胺基-5-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 30, 步驟 2; 500 mg, 1.09 mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(274 mg, 1.31 mmol)、四(三苯基膦)鈣(0) (126 mg, 0.11 mmol)及 Cs₂CO₃ (712 mg, 2.185 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)及水(200 μl)中之混合物且在 95°C下加熱 7 h。將該混合物濃縮且經由急速層析純化, 得到呈白色固體之期望產物。C₂₃H₁₆N₇OCIF 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: 460.1; 實測值 460.1。

步驟 3 : 3-(8-胺基-2-(2-氯-6-乙炔基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0538】 將 3-(8-胺基-2-(2-氯-6-氟苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(101 mg, 0.22 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(68 mg, 0.44 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (17 mg, 21.6 μmol)及 K₃PO₄ (94 mg, 0.44 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)/水(0.4 mL)中之混合物在 110°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物, 產生呈無色油狀物之期望產物。C₂₅H₁₉FN₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 452.1; 實測值 452.2。

步驟 4 : 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-甲醯基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

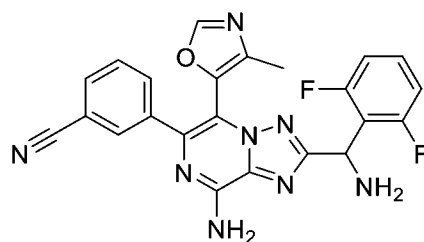


【0539】 向 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-乙炔基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(40 mg, 0.089 mmol)於 THF (1 mL)及水(1 mL)中之溶液添加於水中之 0.157 M 四氧化鐵(0.02 mmol)。2 min 後，添加偏過碘酸鈉(86 mg, 0.4 mmol)。將反應混合物在 60°C 下加熱 1 h，之後用飽和 Na₂S₂O₃ 淬滅。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之產物。C₂₄H₁₇FN₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 454.1；實測值 454.1

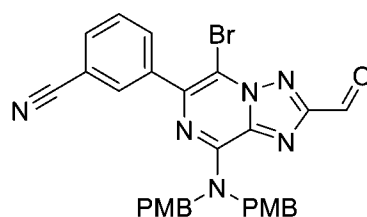
步驟 5 : (R)-1-(2-((8-胺基-6-(3-氰基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸

【0540】 向 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-甲醯基苄基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10 mg, 0.02 mmol)於 DCM (0.5 mL)中之溶液添加 (R)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸(4.8 mg, 0.04 mmol)，接著添加乙酸(4 μL, 0.08 mmol)。1 h 後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(8.5 mg, 0.04 mmol)添加至反應物。將反應物攪拌隔夜且將混合物濃縮並藉由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₃₀H₂₈FN₈O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：567.2，實測值 567.2。

實例 77. 3-(8-胺基-2-(胺基(2,6-二氟苄基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

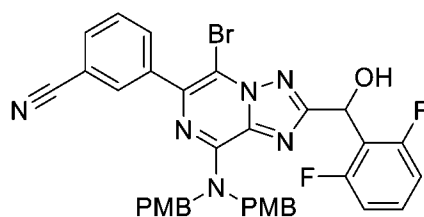


步驟 1：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-甲硫基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0541】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 32，步驟 2；174 mg, 0.3 mmol)、氧化鐵(VIII) (3 mg 於 0.3 mL 水中，0.015 mmol)及過碘酸鈉(292 mg, 1.36 mmol)於 THF/水(1:1, 6 mL)中之混合物在 65°C 下攪拌 1 h。使反應混合物冷卻至室溫，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層濃縮且藉由矽膠管柱純化，得到期望產物。C₂₉H₂₄N₆O₃Br 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 583.1；實測值 583.1。

步驟 2：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

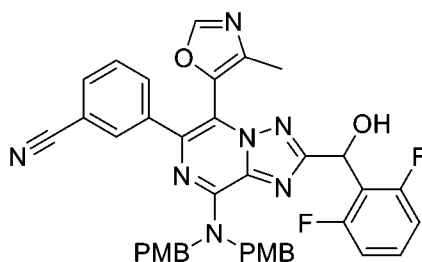


【0542】 格氏試劑之製備：在-10°C 下向 1,3-二氟-2-碘苯(142 mg, 0.6 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液添加異丙基氯化鎂溶液(296 μl, 2 M)。將所得混合物攪拌 1 h，且直接用於以下步驟中。

【0543】 在-10°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-甲硫基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(120 mg, 0.2 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液添加來自前

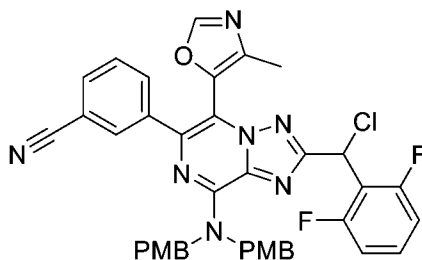
一步驟之新製備之格氏試劑。將反應混合物攪拌 30 min，用氯化銨溶液(4 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮且藉由矽膠管柱純化，得到呈外消旋混合物之期望產物。 $C_{35}H_{28}N_6O_3BrF_2$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+ : m/z = 697.1$ ；實測值 697.1。

步驟 3：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0544】 用 N_2 吹掃 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(382 mg, 0.55 mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(137 mg, 0.65 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (17 mg, 21.6 μ mol)及 Cs_2CO_3 (356 mg, 1.09 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)及水(200 μ l)中之混合物且在 $95^\circ C$ 下加熱 7 h。將該混合物濃縮且經由急速層析純化，得到呈無色油狀物之期望產物。 $C_{39}H_{32}N_7O_4F_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+ : 700.2$ ；實測值 700.2。

步驟 4：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(氯(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



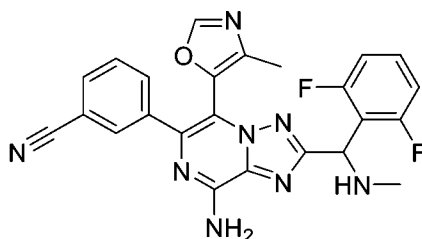
【0545】 在室溫下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(201 mg, 0.29

mmol)於 2 mL 二氯甲烷中之溶液添加亞硫醯氯(105 μ l, 1.435 mmol)。將所得混合物攪拌 4 h，濃縮且不經任何進一步純化即用於下一步驟中。 $C_{39}H_{31}N_7O_3ClF_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 718.2；實測值 718.2。

步驟 5 : 3-(8-胺基-2-((胺基(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0546】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(氯(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(40 mg, 0.084 mmol)於 1 mL DMSO 中之溶液添加氨溶液(1 mL)。利用微波條件將混合物在 100°C 下加熱 10 h，之後用水稀釋且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。將所得殘餘物溶解於 TFA (1 mL)中，且在 80°C 下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 $NaHCO_3$ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(AM-1)及於己烷中之 45% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 459.1；實測值 459.0。

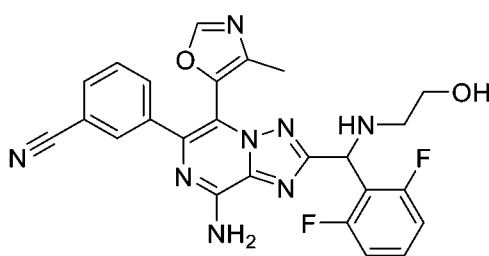
實例 78. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(甲基胺基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0547】 標題化合物係使用與針對實例 77 所闡述類似之程序，利用甲胺(2 M THF 溶液)替代步驟 5 中之氨溶液來製備。另外，利用 2 當量之 K_2CO_3 在 70°C 下

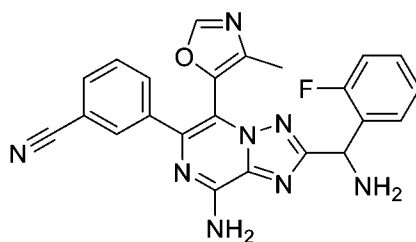
進行置換反應持續 1 h。去保護後，利用手性 HPLC，使用手性管柱(C2)及於己烷中之 30% EtOH (20 mL/min) 溶劑系統分離外消旋產物。將峰 2 分離出，且經由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水) 進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{19}F_2N_8O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 473.2；實測值 473.2。

實例 79. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



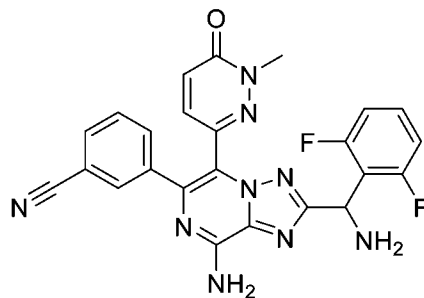
【0548】 標題化合物係使用與針對實例 77 所闡述類似之程序，利用 2-胺基乙-1-醇替代步驟 5 中之氨溶液來製備。另外，利用 2 當量之 K_2CO_3 在 70°C 下進行置換反應持續 1 h。去保護後，藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA) 純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{25}H_{21}N_8O_2F_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 503.2；實測值 503.2。

實例 80. 3-(8-胺基-2-(胺基(2-氟苯基)甲基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



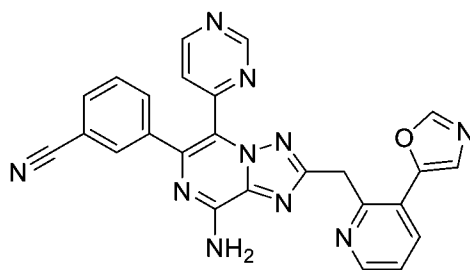
【0549】 標題化合物係使用與針對實例 77 所闡述類似之程序，利用 1-氟-2-碘苯替代步驟 2 中之 1,3-二氟-2-碘苯來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA) 純化最終反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{23}H_{18}N_8OF$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 441.1；實測值 441.2。

實例 81. 3-(8-胺基-2-(胺基(2,6-二氟苯基)甲基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗪啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



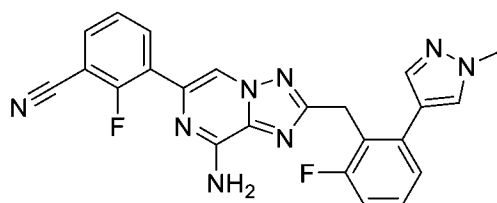
【0550】 標題化合物係使用與針對實例 77 所闡述類似之程序，利用 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)嗒嗪-3(2H)-酮替代步驟 3 中之 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化最終反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₁₈N₉OF₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 486.1；實測值 486.2。

實例 82. 3-(8-胺基-2-((3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



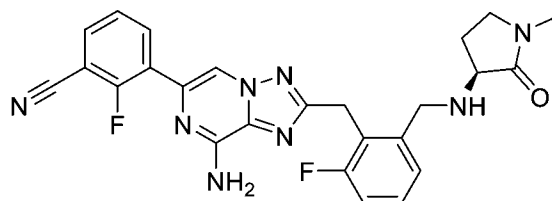
【0551】 標題化合物係使用與針對實例 122 所闡述類似之程序，利用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑替代步驟 4 中之 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₅H₁₇N₁₀O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 473.1；實測值 473.2。

實例 83. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

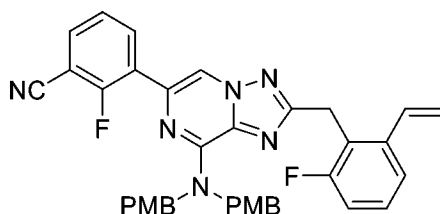


【0552】 用 N₂ 吹掃 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(13 mg, 0.022 mmol) (來自實例 99, 步驟 4)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡嗪(9.5 mg, 0.044 mmol)、碳酸鉍(17.7 mg, 0.116 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (2.26 mg, 2.88 μmol) (XPhos Pd G2)於 1,4-二噁烷(500 μl)及水(100 μl)中之混合物且在 95°C下加熱 1 h。將該混合物濃縮且溶解於 TFA (1 mL)中並在 100°C下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且經由製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₇F₂N₈之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 443.1 ; 實測值 443.2。

實例 84. (S)-3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(((1-甲基-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



步驟 1 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-乙炔基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

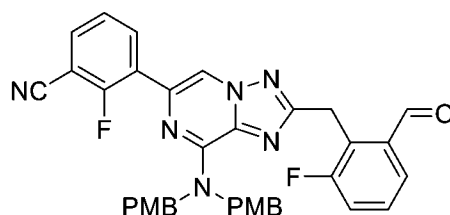


【0553】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(實例 99, 步驟 4 ; 70 mg, 0.11 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(34 mg, 0.22 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯

第 219 頁(發明說明書)

苯-2-基)磷-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (8.5 mg, 10.8 μmol)及 K_3PO_4 (47 mg, 0.22 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)/水(0.4 mL)中之混合物在 110°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。 $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 629.2；實測值 629.3。

步驟 2：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氟-6-甲醯基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



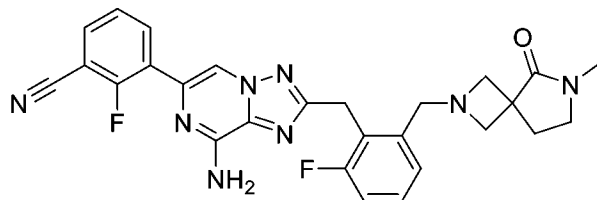
【0554】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氟-6-乙炔基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(56 mg, 0.089 mmol)於 THF (1 mL)及水(1 mL)中之溶液添加於水中之 0.157 M 四氧化鐵(0.02 mmol)。2 min 後，添加偏過碘酸鈉(86 mg, 0.4 mmol)。將反應混合物在 60°C下加熱 1 h，之後用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬滅。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之產物。 $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 631.2；實測值 631.1。

步驟 3：(S)-3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(((1-甲基-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

【0555】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氟-6-甲醯基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(10 mg, 0.02 mmol)於 DCM (0.5 mL)中之溶液添加 (S)-3-胺基-1-甲基吡咯啉-2-酮(4.6 mg, 0.04 mmol)，接著添加乙酸(4 μL , 0.08 mmol)。1 h 後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(8.5 mg, 0.04 mmol)添加至反應物。將反應物攪拌隔夜且將混合物濃縮，接著將 0.5 mL TFA 添加至該混合物且將混合物在 100°C下加熱 10 min。將反應物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之

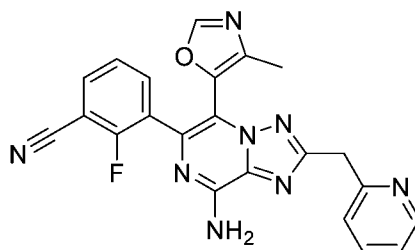
乙腈/水)純化,得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{25}H_{23}N_8OF_2$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: 489.2, 實測值 489.2。

實例 85. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-((6-甲基-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

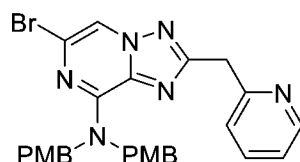


【0556】 標題化合物係使用與針對實例 84 所闡述類似之程序,利用 6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮替代步驟 3 中之(S)-3-胺基-1-甲基吡咯啉-2-酮來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物,產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{27}H_{25}N_8OF_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 515.2; 實測值 515.2。

實例 86. 3-(8-胺基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



步驟 1 : 6-溴-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

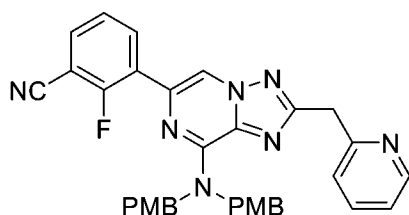


【0557】 向裝填有於 CH_2Cl_2 (10 ml)中之 2-(吡啶-2-基)乙酸(164 mg, 1.2 mmol)、HATU (708 mg, 1.9 mmol)之燒瓶中添加 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴吡嗪-1-鎊(400 mg, 0.62 mmol), 之後添加 DIEA (0.65 ml, 3.72 mmol)。在室溫下攪拌 6 h 後, LCMS 顯示反應完成。用 DCM 及水

第 221 頁(發明說明書)

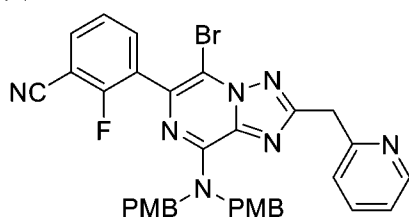
稀釋反應混合物。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化粗產物，產生期望產物。 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrN}_6\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 545.1$ ；實測值 545.2。

步驟 2 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



【0558】 將裝填有 6-溴-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(108 mg, 0.2 mmol)、(3-氰基-2-氟苯基)有機硼酸(49.7 mg, 0.35 mmol)、 Cs_2CO_3 (134 mg, 0.41 mmol)、Pd-tetrakis (23 mg, 0.02 mmol)、1,4-二噁烷(2 ml)及水(0.2 ml)之燒瓶在真空下抽真空且用 N_2 再填充(重複三次)。將混合物在 100°C 下加熱 8 h。LCMS 顯示反應完全完成。用 DCM 及水稀釋反應混合物。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化粗產物，產生期望產物。 $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 586.2$ ；實測值 586.2。

步驟 3：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



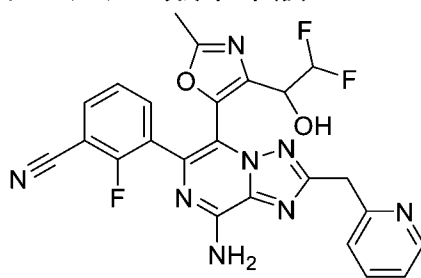
【0559】 在 0°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(146 mg, 0.25 mmol)於 3 mL 二氯甲烷中之溶液添加 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(46 mg, 0.25 mmol)。將所得混合物攪拌 16 h，之後濃

縮且藉由矽膠管柱純化，得到期望產物。 $C_{34}H_{28}FBrN_7O_2$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 664.1$; 實測值 664.2。

步驟 4 : 3-(8-胺基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

【0560】 用 N_2 吹掃 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(15 mg, 0.022 mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(實例 76, 步驟 1; 9.1 mg, 0.044 mmol)、碳酸銨(17.7 mg, 0.116 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2.26 mg, 2.88 μ mol) (XPhos Pd G2)於 1,4-二噁烷(500 μ l)及水(100 μ l)中之混合物且在 95°C 下加熱 1 h。將混合物濃縮，接著將 0.5 mL TFA 添加至混合物且將混合物在 100°C 下加熱 10 min。將反應物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{22}H_{16}N_8OF$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: 427.1 ; 實測值 427.1。

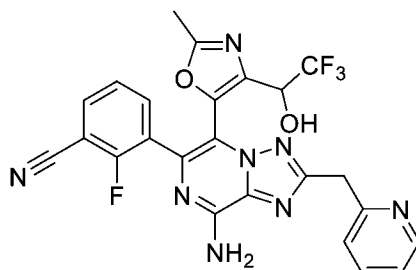
實例 87. 3-(8-胺基-5-(4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



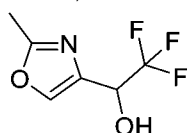
【0561】 標題化合物係使用與針對實例 86 所闡述類似之程序，利用 4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(實例 35, 步驟 3)替代步驟 4 中之 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應

混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{18}N_8O_2F_3$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：
m/z = 507.1；實測值 507.2。

實例 88. 3-(8-氨基-5-(2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

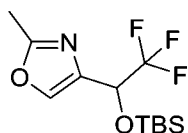


步驟 1：2,2,2-三氟-1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇



【0562】 向 2-甲基噁唑-4-甲醛(300 mg, 2.70 mmol)於無水 THF (10 ml)中之溶液逐滴添加三甲基(三氟甲基)矽烷(797 μ l, 5.40 mmol)，之後添加 CsF (820 mg, 5.40 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，添加 TBAF (1 M THF 溶液，2.70 mmol)，且將反應混合物進一步攪拌 10 min，之後用飽和 NH_4Cl 淬滅。將混合物用 EtOAc 萃取兩次，將合併之有機層用飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀物之粗產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。
 $C_6H_7F_3NO_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 182.0；實測值 182.0。

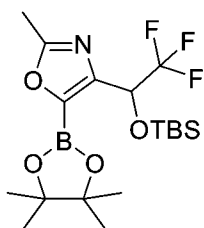
步驟 2：4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基噁唑



【0563】 於配備有磁力攪拌棒之經火焰乾燥之圓底燒瓶中，將 2,2,2-三氟-1-(2-甲基噁唑-4-基)乙-1-醇(1.24 g, 6.87 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液在室溫下用第三丁基氯二甲基矽烷(1.13 g, 6.88 mmol)處理，之後用咪唑(0.47 g, 6.87 mmol)處理，且將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 h。完成後，添加水以使反應物淬

滅。接著用 EtOAc 萃取混合物，使有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且將溶劑在減壓下去除。利用急速層析純化殘餘物，產生期望產物。C₁₂H₂₁F₃NO₂Si 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 296.1；實測值 296.1。

步驟 3：4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑



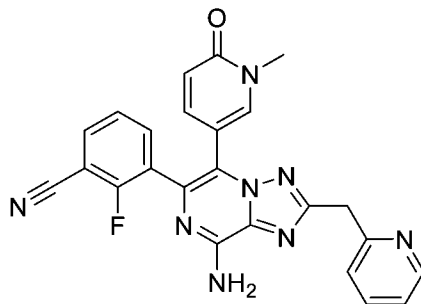
【0564】於配備有磁力攪拌棒之經火焰乾燥之圓底燒瓶中裝填(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鋇(I)二聚體(60 mg, 0.09 mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(834 mg, 3.0 mmol)及戊烷(4.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌 10 min。接著將 4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基(48 mg, 0.18 mmol)添加至此混合物，且將反應物再攪拌 20 min。將溶解於 Et₂O (4 mL)中之 4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基噁唑(708 mg, 2.4 mmol)添加至活性觸媒混合物。將反應物在室溫下攪拌直至完成為止。將溶劑在減壓下去除，且利用急速層析純化粗製材料，產生期望產物。相應有機硼酸 C₁₂H₂₂BF₃NO₄Si 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 340.2；實測值 340.1。

步驟 4：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

【0565】用 N₂ 吹掃 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(實例 86，步驟 3；15 mg, 0.022 mmol)、4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(18 mg, 0.044 mmol)、碳酸鈾(17.7 mg, 0.116

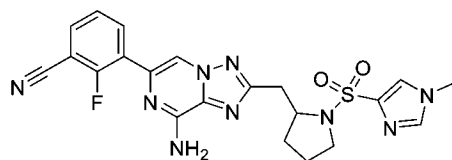
mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2.26 mg, 2.88 μ mol) (XPhos Pd G2)於 1,4-二噁烷(500 μ l)及水(100 μ l)中之混合物且在 95°C下加熱 1 h。將混合物濃縮，接著將 0.5 mL TFA 添加至混合物且將混合物在 100°C下加熱 10 min。將反應物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{17}N_8O_2F_4$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：525.1；實測值 525.1。

實例 89. 3-(8-胺基-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

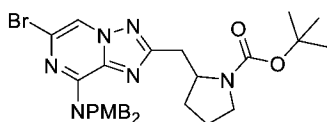


【0566】 標題化合物係使用與針對實例 86 所闡述類似之程序，利用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮替代步驟 4 中之 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{18}N_8OF$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 453.1；實測值 453.2。

實例 90. 3-(8-胺基-2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

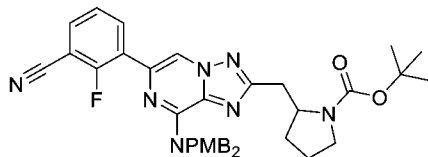


步驟 1：2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯



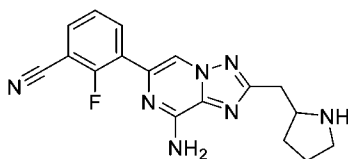
【0567】 向 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴吡嗪-1-鎬(1.80 g, 2.79 mmol)、2-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-2-基)乙酸(704 mg, 3.07 mmol)、四氟硼酸 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨(TBTU, 1.35 g, 4.19 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液逐滴添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.980 mL, 5.58 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得混合物過濾，在減壓下濃縮，且藉由 Biotage Isolera (具有 50 g 矽膠管柱)，利用 0%-50% EtOAc/己烷進行溶析來純化以產生產物。 $C_{31}H_{38}BrN_6O_4^+$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 637.2、639.2；實測值：637.3、639.3。

步驟 2：2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



【0568】 將於 40 mL 小瓶中之 2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1.20 g, 1.88 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2) (0.148 g, 0.188 mmol)、碳酸鈉(0.299 g, 2.82 mmol)及(3-氰基-2-氟苯基)有機硼酸(.310 g, 1.88 mmol)於 1,4-二噁烷(17 ml)/水(1.7 ml)中之混合物在 90°C下加熱隔夜。用水稀釋該混合物且用 EtOAc (×3)萃取。使有機萃取物乾燥(無水 Na_2SO_4)且在減壓下濃縮。藉由 Biotage Isolera (具有 50 g 矽膠管柱)，利用 0%-50% EtOAc/己烷進行溶析來純化殘餘物以產生產物。 $C_{38}H_{41}FN_7O_4^+$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 678.3；實測值：678.4。

步驟 3 : 3-(8-胺基-2-(吡咯啉-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

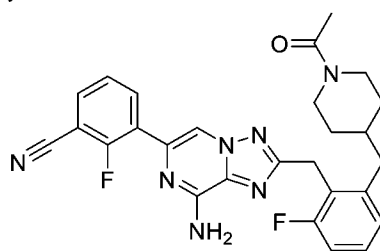


【0569】 將 2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1.13 g, 1.67 mmol)於 TFA (30 mL)中之混合物在 70°C下加熱 1 h。在冷卻至室溫後，使 TFA 蒸發，且用 1 N NaOH (200 mL)稀釋殘餘物。用 DCM (×3)萃取所得混合物且使合併之有機萃取物乾燥(無水 Na₂SO₄)並在減壓下濃縮，得到不經進一步純化即使用之產物。C₁₇H₁₇FN₇⁺之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 338.1 ; 實測值 : 338.1。

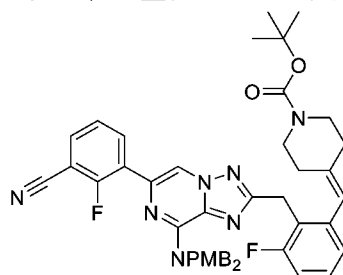
步驟 4 : 3-(8-胺基-2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

【0570】 將 3-(8-胺基-2-(吡咯啉-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(14 mg, 0.043 mmol)及 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯(6.0 mg, 0.033 mmol)及三乙胺(14 μL, 0.099 mmol)於 DCM (0.25 ml)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。用乙腈稀釋所得混合物，過濾，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₁H₂₁FN₉O₂S⁺之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 482.1 ; 實測值 : 482.0。

實例 91. 3-(2-(2-((1-乙醯基六氫吡啶-4-基)甲基)-6-氟苄基)-8-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

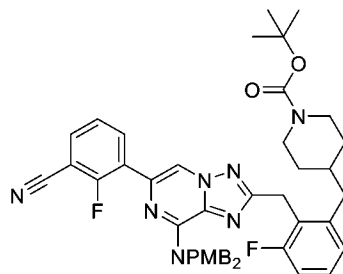


步驟 1：4-(2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟亞苄基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0571】 將於 40 mL 小瓶中之 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苄甲腈(193 mg, 0.303 mmol) (來自實例 99，步驟 4)、XPhos Pd G2 (23.84 mg, 0.030 mmol)、磷酸鉀(193 mg, 0.909 mmol) 及 4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)亞甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (98.1 mg, 0.303 mmol)於 1,4-二噁烷(2.75 mL)/水(0.550 mL)中之混合物用氮氣吹掃約 2 min，且在 120°C下加熱 3 h。在冷卻至室溫後，用水稀釋該混合物且用 DCM (×3)萃取。使合併之有機萃取物乾燥(無水 Na₂SO₄)，在減壓下濃縮，且藉由 Biotage Isolera (具有 50 g 矽膠管柱)，利用 0%-100% EtOAc/己烷進行溶析來純化以產生產物。C₄₆H₄₆F₂N₇O₄⁺之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 798.4；實測值：798.4。

步驟 2：4-(2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

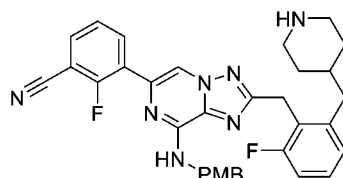


【0572】 將於 20 mL 小瓶中之 4-(2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟亞苄基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(151 mg, 0.188 mmol)及 Pd(OH)₂/C (20% wt, 26 mg, 0.038 mmol)於 MeOH

第 229 頁(發明說明書)

(2 mL)/DCM (1.000 mL))中之混合物在 H₂ 氣囊下在室溫下攪拌隔夜。將所得混合物過濾，在減壓下濃縮，且不經進一步純化即使用。C₄₆H₄₈F₂N₇O₄⁺之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 800.4；實測值：800.5。

步驟 3：2-氟-3-(2-(2-氟-6-(六氫吡啶-4-基甲基)苄基)-8-((4-甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苄基)苯甲脒

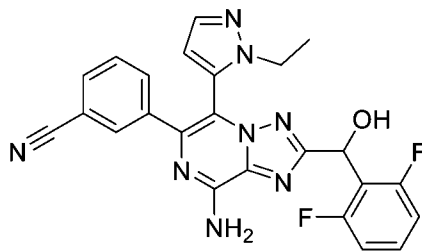


【0573】 向 4-(2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(130mg, 0.163 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液逐滴添加 TFA (5.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min，且與 DCM 一起轉移至分離漏斗並添加 1 N NaOH (約 200 mL)。分離各層，且用 DCM (×2)萃取水層。使合併之有機萃取物乾燥(無水 Na₂SO₄)，在減壓下濃縮，且不經進一步純化即使用。C₃₃H₃₂F₂N₇O⁺之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 580.3；實測值：580.3。

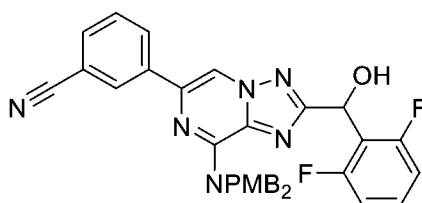
步驟 4：3-(2-(2-((1-乙醯基六氫吡啶-4-基)甲基)-6-氟苄基)-8-((4-甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苄基)苯甲脒

【0574】 向 2-氟-3-(2-(2-氟-6-(六氫吡啶-4-基甲基)苄基)-8-((4-甲氧基苄基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苄基)苯甲脒(14 mg, 0.025 mmol)及乙醯氯(25 μL, 0.025 mmol, 1 M 於 DCM 中)於 DCM (0.5 mL)中之溶液添加三乙胺(10.5 μL, 0.0750 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h，過濾且在減壓下濃縮。向殘餘物添加 TFA (0.5 mL)，在 70°C 下攪拌 1 h。用乙腈稀釋所得混合物，過濾，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₇H₂₆F₂N₇O⁺之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 502.2；實測值：502.1。

實例 92. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1

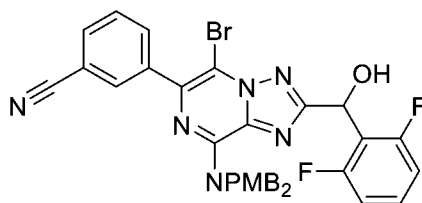


步驟 1：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0575】 在 0°C 下向 1,3-二氟-2-碘苯(0.822 g, 3.42 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液逐滴添加異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3 M, 2.3 mL, 3.0 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。逐滴添加 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.432 g, 0.856 mmol) (來自實例 40，步驟 1)於 THF (2 mL)中之溶液，且將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h。接著用飽和 NH₄Cl 水溶液使反應混合物淬滅且用 DCM 稀釋。分離各層，用 DCM 萃取水層，且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。使用急速層析純化粗製殘餘物，產生期望產物(0.301 g, 57%)。C₃₅H₂₉F₂N₆O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 619.2；實測值 619.2。

步驟 2：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

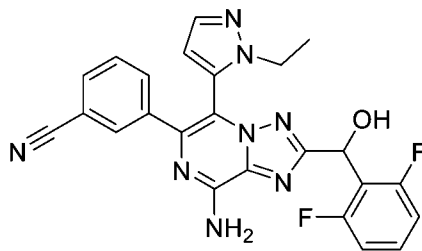


【0576】 在 0°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.301 g, 0.487 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液逐滴添加 NBS (0.087 g, 0.487 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮，且使用急速層析純化所得殘餘物，產生期望產物(0.339 g, 99%)。C₃₅H₂₈BrF₂N₆O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 697.1 ; 實測值 697.1。

*步驟 3 : 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈*

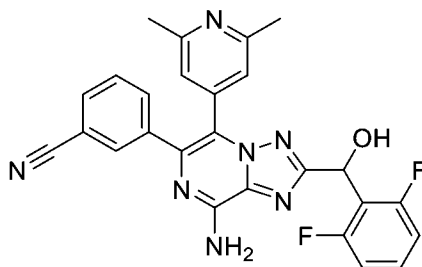
【0577】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.210 g, 0.301 mmol)、1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(0.267 g, 1.20 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (0.071 g, 0.090 mmol)於二噁烷(2.50 mL)及水(0.50 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.320 g, 1.51 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 2 h。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層，用 DCM 萃取水層，且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗製材料溶解於 TFA (5 mL)中，且加熱至 80°C 持續 20 分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO₃ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(110 mg, 77%)。接著利用手性 SFC，使用手性管柱(ES Industries ChromegaChiral CC4)及於 CO₂ 中之 25% MeOH (85 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₁₉F₂N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 473.2 ; 實測值 473.2。

實例 93. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(1-乙基-1*H*-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



【0578】 此化合物係使用與針對實例 92 所闡述相同之程序來製備。利用手性 SFC，使用手性管柱(ES Industries ChromegaChiral CC4)及於 CO₂ 中之 25% MeOH (85 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₁₉F₂N₈O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 473.2；實測值 473.2。

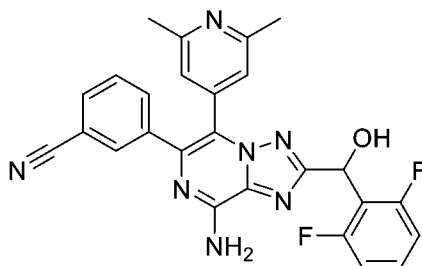
實例 94. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



【0579】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.518 g, 0.638 mmol) (來自實例 92，步驟 2)、2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶(0.346 g, 1.48 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (0.058 g, 0.074 mmol)於二噁烷(3.0 mL)及水(0.60 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.472 g, 2.23 mmol)。將反應混合物在 90°C 下攪拌 1 h。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層，用 DCM 萃取水層，且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗製材料溶解於 TFA (5 mL)中，且加熱至 80°C 持續 20 分鐘。接

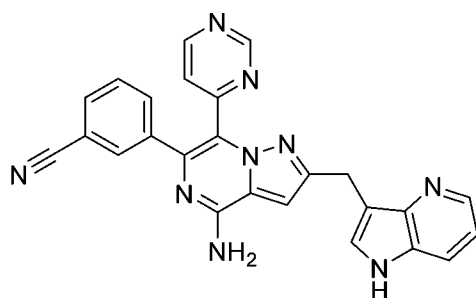
著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO_3 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(257 mg, 72%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 μm Cellulose -2, 21.1 \times 250 mm)及於己烷中之 35% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 484.2；實測值 484.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.51 (s, 6H)。

實例 95. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(經基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2

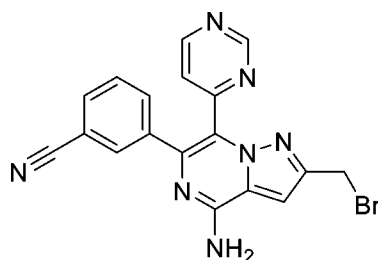


【0580】 此化合物係使用與針對實例 94 所闡述相同之程序來製備。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-2, 21.1 \times 250 mm)及於己烷中之 35% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 484.2；實測值 484.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.51 (s, 6H)。

實例 96. 3-(2-((1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)甲基)-4-胺基-7-(嘓啶-4-基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



步驟 1：3-(4-胺基-2-(溴甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0581】 在室溫下向 3-(4-胺基-2-(羥基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.48 g, 1.40 mmol) (來自實例 13, 步驟 2)於無水 THF (10 ml)中之溶液逐滴添加 PBr_3 (1.14 g, 4.19 mmol)。將反應混合物在 60°C 下快速攪拌 5 小時。使反應混合物冷卻且利用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅。分離各層，用 DCM 萃取水層，且使合併之有機部分經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料(0%至 100%乙酸乙酯/己烷)，得到期望產物(0.48 g, 84%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_7$ 之 LC-MS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺： $m/z = 406.0$ ；實測值 406.1。

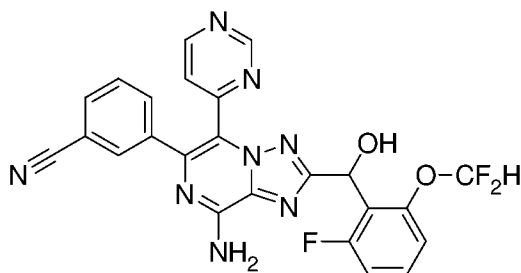
步驟 2：3-(2-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-4-胺基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0582】 向 3-(4-胺基-2-(溴甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈 (0.015 g, 0.037 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.029 g, 0.074 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (0.006 g, 0.007 mmol)於二噁烷(0.3 mL)及水(0.06 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.024 g, 0.111 mmol)。將反應混合物在 90°C 下攪拌 1 h。接著用水(0.3 ml)及 THF (0.3 ml)稀釋該反應混合物。將 NaOH (25 mg)

添加至小瓶且將小瓶在室溫下攪拌 30 分鐘。用 DMF (4 ml)稀釋反應混合物，且利用製備型 LCMS (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。

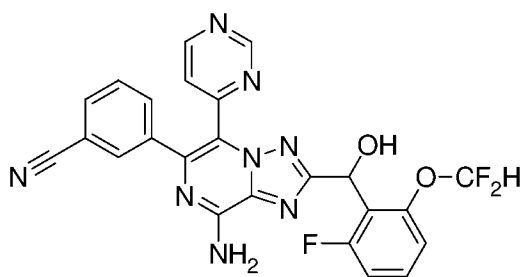
$C_{25}H_{18}N_9$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 444.2；實測值 444.2。

實例 97. 3-(8-胺基-2-((2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



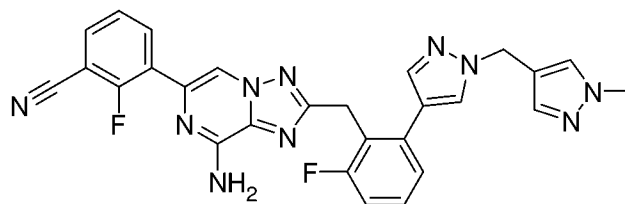
【0583】 在-10°C下向 1-(二氟甲氧基)-3-氟-2-碘苯(74 mg, 0.26 mmol)於四氫呋喃(0.2 mL)中之溶液添加異丙基氯化鎂氯化鋰(0.2 ml, 1.3 M 溶液)，且將所得混合物攪拌 1 小時，之後在-10°C下添加 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.034 mmol) (來自實例 49 步驟 8)於 THF (0.2 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 30 min，用氯化銨溶液(1 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (1 mL)中，且在 80°C下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 $NaHCO_3$ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(16 mg, 94%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.1×250 mm)及於己烷中之 45% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 505.1；實測值 505.1。

實例 98. 3-(8-胺基-2-((2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2

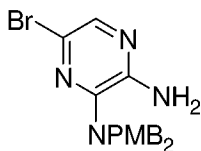


【0584】 此化合物係使用與針對實例 97 所闡述相同之程序來製備。利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.1×250 mm)及於己烷中之 45% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離外消旋產物。將峰 2 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 505.1；實測值 505.1。

實例 99. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

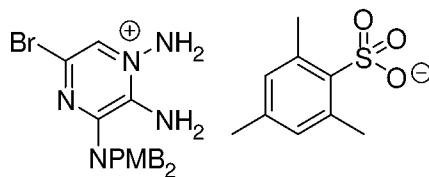


步驟 1：6-溴- N^2, N^2 -雙(4-甲氧基苄基)吡嗪-2,3-二胺



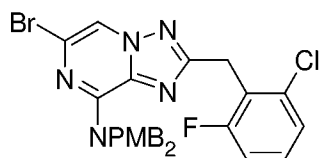
【0585】 在室溫下向 3,5-二溴吡嗪-2-胺(6 g, 23.25 mmol)及雙(4-甲氧基苄基)胺(6.72 g, 25.6 mmol)於正丁醇(23.25 ml)中之攪拌懸浮液添加 N, N -二異丙基乙胺(8.18 ml, 46.5 mmol)。將反應混合物在 120°C 下加熱 72 小時。使反應混合物冷卻至室溫。將所得漿液在室溫下攪拌 1 小時。過濾懸浮液以去除過量 3,5-二溴吡嗪-2-胺。將濾液在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera (具有 330 g 矽膠管柱)，利用 0% - 50% EtOAc/己烷進行溶析來純化殘餘物，產生呈棕色極黏油狀物之產物(6.282 g, 77%產率)。 $C_{20}H_{22}BrN_4O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 429.1；實測值 429.4。

步驟 2 : 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴吡嗪-1-鎊



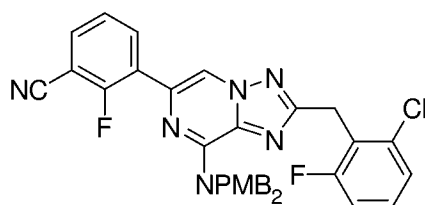
【0586】 向 O-(均三甲苯基磺醯基)脛胺(8.88 g, 41.3 mmol) (來自實例 14 步驟 2)於二氯甲烷(300 ml)中之溶液添加 6-溴- N^2,N^2 -雙(4-甲氧基苄基)吡嗪-2,3-二胺(16.1 g, 37.5 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物濃縮且利用矽膠管柱(利用於己烷中之 0%-100%乙酸乙酯、接著於 DCM 中之 0%-20%甲醇梯度進行溶析)純化,產生期望產物(16 g, 66%)。C₂₀H₂₃BrN₅O₂ (M-C₉H₁₁O₃S)⁺之 LC-MS 計算值: m/z = 444.1; 實測值 444.1。

步驟 3 : 6-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)- N,N -雙(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



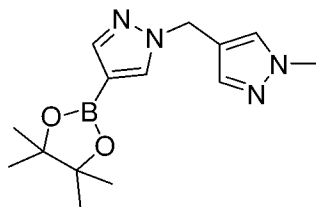
【0587】 向 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴吡嗪-1-鎊(2.5 g, 3.88 mmol)、 N,N -二異丙基乙胺(7.52 g, 58.2 mmol)及 2-(2-氯-6-氟苄基)乙酸(2.93 g, 15.5 mmol)於 DMF (20 ml)中之溶液添加(3-二甲基胺基丙基)- N' -乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.36 g, 1.86 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將溶劑在減壓下去除,且用水及二氯甲烷稀釋粗製殘餘物。分離各層,且用二氯甲烷萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞過濾且濃縮。藉由自動急速管柱層析進行純化得到期望產物(1.34 g, 58%)。C₂₈H₂₅BrClFN₅O₂之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 596.1; 實測值 596.1。

步驟 4 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲脞



【0588】 向 6-溴-2-(2-氯-6-氟苄基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺(1.34 g, 2.25 mmol)、2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲腈(0.72 g, 2.92 mmol)、磷酸鉀(1.43 g, 6.73 mmol)於二噁烷(10 ml)及水(2 ml)中之溶液添加四(三苯基磷)鈾(0) (0.39 g, 0.38 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃 5 分鐘，密封且加熱至 90°C 持續 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將溶劑在減壓下去除，且用水及二氯甲烷稀釋粗製殘餘物。分離各層，且用二氯甲烷萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞過濾且濃縮。藉由自動急速管柱層析進行純化得到期望產物(0.886 g, 62%)。C₃₅H₂₈ClF₂N₆O₂ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 637.2 ; 實測值 637.2。

步驟 5 : 1-甲基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-1*H*-吡唑

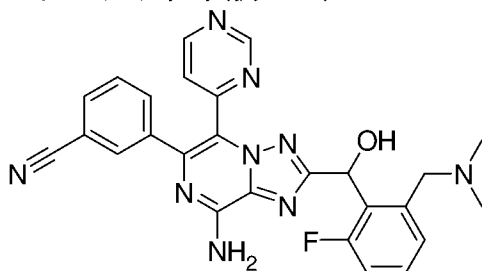


【0589】 向小瓶中裝填 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(0.5 g, 2.58 mmol)、4-(溴甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑氫溴酸鹽(0.660 g, 2.58 mmol)、碳酸銫(2.52 g, 7.73 mmol)及 DMF (6.44 ml)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。汽提溶劑，且用水及二氯甲烷稀釋粗製殘餘物。分離各層，且用二氯甲烷萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞過濾且濃縮。粗製材料不經進一步純化即用於下一步驟中(0.74 g, 99%)。C₁₄H₂₂BN₄O₂ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 289.2 ; 實測值 289.1。

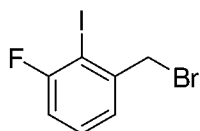
步驟 6 : 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

【0590】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.010 g, 0.016 mmol)、1-甲基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶(0.009 g, 0.031 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (0.002 g, 0.003 mmol)於二噁烷(0.3 mL)及水(0.06 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.010 g, 0.047 mmol)。將反應混合物在 90°C 下攪拌 1 h。接著用水及二氯甲烷稀釋該反應混合物。分離各層，且用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機部分在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (1 mL)中，且在 80°C 下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，用 DMF (4 ml)稀釋且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₇H₂₁F₂N₁₀ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 523.2；實測值 523.2。

實例 100. 3-(8-胺基-2-((2-((二甲基胺基)甲基)-6-氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



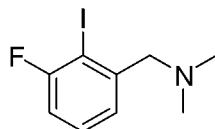
步驟 1 : 1-(溴甲基)-3-氟-2-碘苯



【0591】 向圓底燒瓶中裝填(3-氟-2-碘苯基)甲醇(.445 g, 1.766 mmol)、四溴化碳(0.703 g, 2.119 mmol)、三苯基膦(0.556 g, 2.119 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.617

ml, 3.53 mmol)及二氯甲烷(17.66 ml)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。汽提溶劑，且藉由自動急速管柱層析純化粗製殘餘物，得到期望產物(0.554 g, 99%)。

步驟 2：1-(3-氟-2-碘苯基)-*N,N*-二甲基甲胺

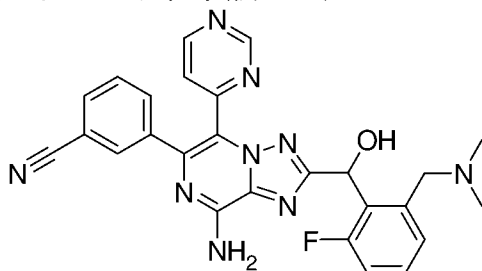


【0592】 向圓底燒瓶中裝填 1-(溴甲基)-3-氟-2-碘苯(0.554 g, 1.77 mmol)、二氯甲烷(17 ml)及二甲胺溶液(4.41 ml, 2 M 於乙醇中)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。汽提溶劑且藉由自動急速管柱層析純化粗製殘餘物，得到期望產物(0.176 g, 36%)。C₉H₁₂FIN 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 280.0；實測值 280.1。

步驟 3：3-(8-胺基-2-((2-((二甲基胺基)甲基)-6-氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1

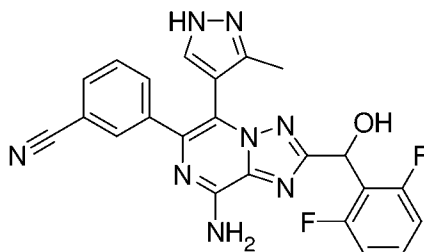
【0593】 在-10°C下向 1-(3-氟-2-碘苯基)-*N,N*-二甲基甲胺(0.179 g, 0.642 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液添加異丙基氯化鎂氯化鋰(0.726 ml, 1.3 M 溶液)，且將所得混合物攪拌 1 h，之後在-10°C下添加 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.220 mg, 0.378 mmol) (來自實例 49 步驟 8)於 THF (1.5 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 60 min，接著用氯化銨溶液(3 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (3 mL)中，且在 80°C下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO₃ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(87 mg, 47%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-1, 21.1×250 mm)及於己烷中之 30% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₆H₂₃FN₉O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 496.2；實測值 496.2。

實例 101. 3-(8-胺基-2-((2-((二甲基胺基)甲基)-6-氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



【0594】 此化合物係使用與針對實例 100 所闡述相同之程序來製備。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-1, 21.1×250 mm)及於己烷中之 30% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₆H₂₃FN₉O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 496.2；實測值 496.2。

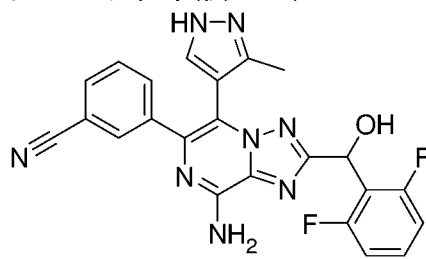
實例 102. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(3-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



【0595】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.43 g, 0.062 mmol) (來自實例 92，步驟 2)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.076 g, 0.246 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氫)鈣(1:1) (0.010 g, 0.012 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及水(0.1 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.065 g, 0.308 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 小時。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層，用 DCM 萃取水層，且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗製材料溶解於 TFA (2 mL)中且加熱至 80°C 持

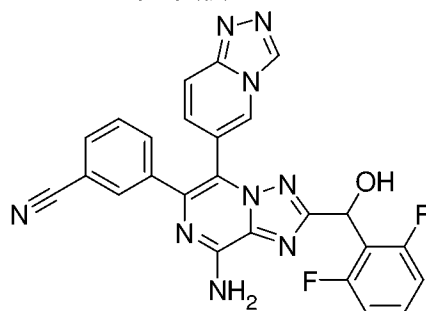
續 20 分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO_3 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(8 mg, 29%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-4, 21.1 \times 250 mm)及於己烷中之 40% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 459.1；實測值 459.2。

實例 103. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



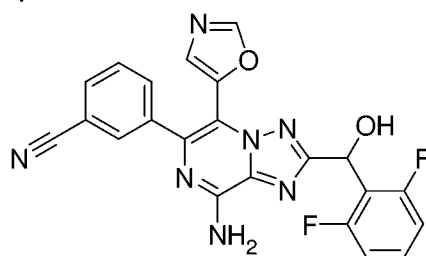
【0596】 此化合物係使用與針對實例 102 所闡述相同之程序來製備。利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-4, 21.1 \times 250 mm)及於己烷中之 40% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 459.1；實測值 459.2。

實例 104. 3-(5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0597】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.015 g, 0.022 mmol) (來自實例 92, 步驟 2)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶(0.021 g, 0.086 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (0.005 g, 0.006 mmol)於二噁烷(0.3 mL)及水(0.06 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.023 g, 0.108 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 小時。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層, 用 DCM 萃取水層, 且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。將粗製材料溶解於 TFA (1 mL) 中且加熱至 80°C 持續 20 分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫, 用 DMF (4 ml) 稀釋, 且使用製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水) 純化, 產生呈 TFA 鹽之期望外消旋產物。C₂₅H₁₆F₂N₉O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 496.1; 實測值 496.1

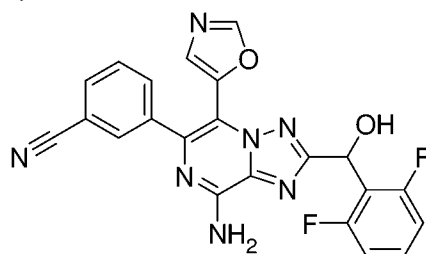
實例 105. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈, 峰 1



【0598】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.43 g, 0.062 mmol) (來自實例 92, 步驟 2)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(0.048 g, 0.246 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (0.010 g, 0.012 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及水(0.1 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.065 g, 0.308 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 小時。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層, 用 DCM 萃取水層, 且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥, 過

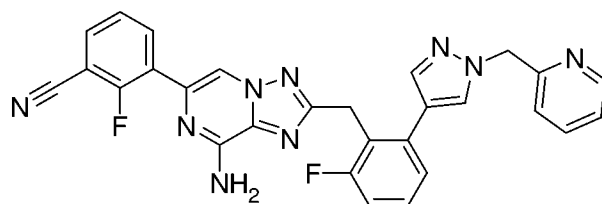
濾且濃縮。將粗製材料溶解於 TFA (2 mL) 中且加熱至 80°C 持續 20 分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO₃ 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(6 mg, 22%)。接著利用手性 SFC，使用手性管柱(ES Industries CC4 5 um 20×250 mm)及於 CO₂ 中之 35% MeOH (65 mL/min) 溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水) 進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₁₄F₂N₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 446.1；實測值 446.1。

實例 106. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



【0599】 此化合物係使用與針對實例 105 所闡述相同之程序來製備。接著利用手性 SFC，使用手性管柱(ES Industries CC4 5 um 20×250 mm)及於 CO₂ 中之 35% MeOH (65 mL/min) 溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水) 進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₂H₁₄F₂N₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 446.1；實測值 446.1。

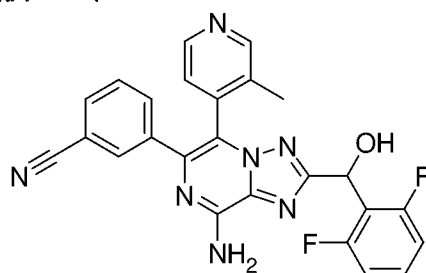
實例 107. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-(吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



【0600】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.01 g, 0.016 mmol) (來自實例 99，步驟 4)、

2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)吡啶(0.009 g, 0.031 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氫)鈣(1:1) (0.002 g, 0.003 mmol)於二噁烷(0.3 mL)及水(0.06 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.010 g, 0.047 mmol)。將反應混合物在 90°C 下攪拌 1 小時。接著用水及二氯甲烷稀釋該反應混合物。分離各層，且用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機部分在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (1 mL) 中，且在 80°C 下攪拌 20 min。接著使反應混合物冷卻至室溫，用 DMF (4 ml) 稀釋且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水) 純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₈H₂₀F₂N₉ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 520.2；實測值 520.1。

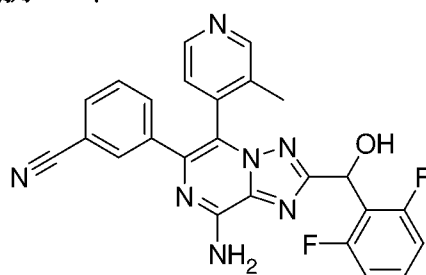
實例 108. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



【0601】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.43 g, 0.062 mmol) (來自實例 92，步驟 2)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶(0.054 g, 0.246 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氫)鈣(1:1) (0.010 g, 0.012 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及水(0.1 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.065 g, 0.308 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 小時。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層，用 DCM 萃取水層，且使合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗製材料溶解於 TFA (2 mL) 中且加熱至 80°C 持續 20 分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由添加 NaHCO₃ 水溶液鹼化。藉由矽膠管

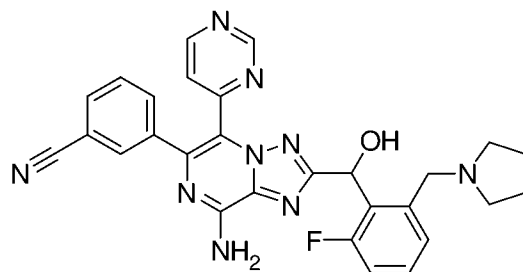
柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(8 mg, 28%)。接著利用手性 SFC，使用手性管柱(ES Industries CC4 5 um 20×250 mm)及於 CO₂ 中之 35% MeOH (65 mL/min) 溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水) 進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₅H₁₈F₂N₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 470.2；實測值 470.2。

實例 109. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2

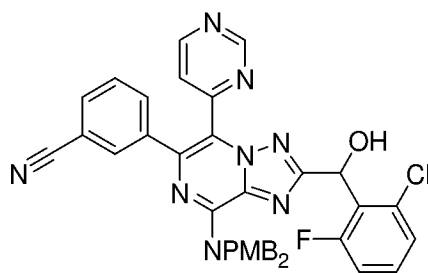


【0602】 此化合物係使用與針對實例 108 所闡述相同之程序來製備。接著利用手性 SFC，使用手性管柱(ES Industries CC4 5 um 20×250 mm)及於 CO₂ 中之 35% MeOH (65 mL/min) 溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水) 進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₅H₁₈F₂N₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 470.2；實測值 470.2。

實例 110. 3-(8-胺基-2-((2-氟-6-(吡咯啶-1-基)甲基)苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1



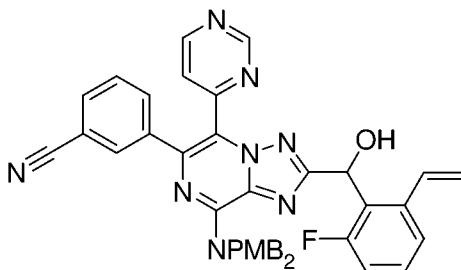
步驟 1：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氯-6-氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0603】 在 -10°C 下向 1-氯-3-氟-2-碘苯(0.335 g, 1.30 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液添加異丙基氯化鎂氯化鋰(0.878 ml, 1.3 M 溶液), 且將所得混合物攪拌 1 小時, 之後在 -10°C 下添加 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.190 g, 0.326 mmol) (來自實例 49 步驟 8)於 THF (1.5 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 60 分鐘, 接著用氯化銨溶液(3 mL)淬滅, 且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料, 得到呈外消旋混合物之期望產物(147 mg, 63%)。

$\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{ClFN}_8\text{O}_3$ 之 LC-MS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 713.2$; 實測值 713.3。

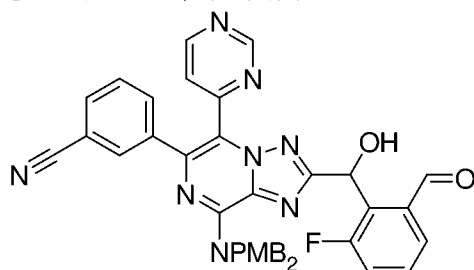
步驟 2 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氯-6-乙烯基苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0604】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氯-6-氟苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈(.212 g, 0.297 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼烷(0.055 g, 0.357 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (0.023 g, 0.030 mmol)於二噁烷(2.5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.126 g, 0.595 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 h。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層, 用 DCM 萃取水層, 且使合併之有機部分經 MgSO_4 乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠管柱直接

純化粗製材料，得到期望產物(0.195 mg, 93%)。C₄₁H₃₄FN₈O₃ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 705.3 ; 實測值 705.4 。

步驟 3 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氟-6-甲醯基苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



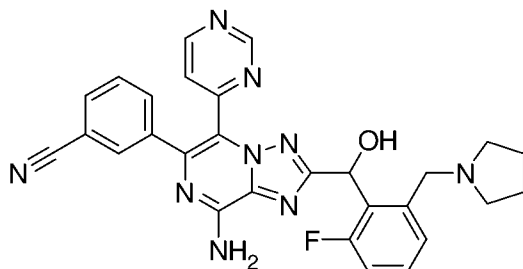
【0605】 向小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氟-6-乙炔基苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(.195 g, 0.277 mmol)、THF (2.5 ml)、水(2.5 ml)、過碘酸鈉(0.266 g, 1.245 mmol)及四氧化鐵溶液(0.176 ml, 4%於水中)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。用水及二氯甲烷稀釋反應混合物。分離各層，且用二氯甲烷萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞過濾且藉由自動急速管柱層析純化，得到產物(0.135 g, 69%)。C₄₀H₃₂FN₈O₄ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 707.2 ; 實測值 707.3 。

步驟 4 : 3-(8-胺基-2-((2-氟-6-(吡咯啉-1-基)甲基)苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 1

【0606】 向小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氟-6-甲醯基苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(.013 g, 0.018 mmol)、吡咯啉(0.013 g, 0.178 mmol)、乙酸(2.041 μl, 0.036 mmol)、二氯甲烷(0.4 ml)及硼氫化鈉(1.3 mg, 0.036 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液使反應混合物淬滅。用二氯甲烷稀釋溶液且分離各層。用二氯甲烷萃取水層，且使合併之有機部分經硫酸鎂塞過濾且濃縮。將粗製殘餘物溶解至 1 mL TFA 中且在 80°C 下攪拌 20 分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫，

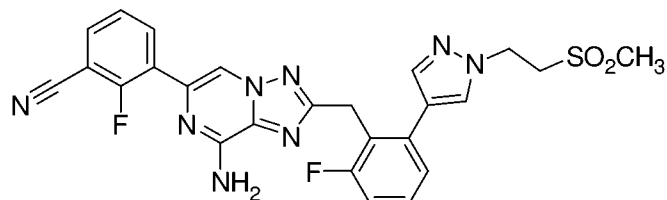
濃縮，且藉由添加 NaHCO_3 水溶液鹼化。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(6 mg, 65%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱 (Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-1, 21.2 \times 250 mm)及於己烷中之 30% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 1 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_9\text{O}$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 522.2；實測值 522.2。

實例 111. 3-(8-胺基-2-((2-氟-6-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)(羥基)甲基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，峰 2



【0607】 此化合物係使用與針對實例 110 所闡述相同之程序來製備。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-1, 21.2 \times 250 mm)及於己烷中之 30% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_9\text{O}$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 522.2；實測值 522.2。

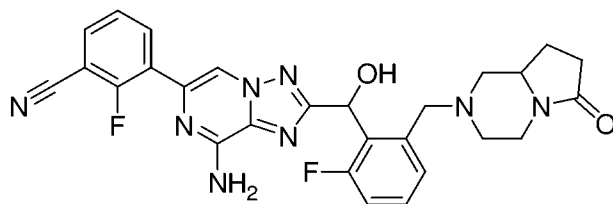
實例 112. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



【0608】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(.075 g, 0.118 mmol) (來自實例 99，步驟 4)、1-(2-(甲

基磺醯基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊環-2-基)-1*H*-吡唑(0.071 g, 0.235 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (0.018 g, 0.024 mmol)於二噁烷(1.0 mL)及水(0.2 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.075 g, 0.353 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 h。接著用水及二氯甲烷稀釋該反應混合物。分離各層，且用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機部分在真空下濃縮。將所得材料溶解於 TFA (2 mL)中，且在 80°C 下攪拌 20 分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫，用 DMF (3 ml)稀釋且使用製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₅H₂₁F₂N₈O₂S 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 535.1 ; 實測值 535.1。

實例 113. 3-(8-胺基-2-((2-氟-6-((6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)甲基)苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

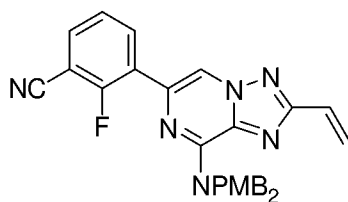


步驟 1 : 6-溴-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



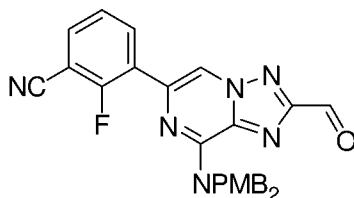
【0609】 在 0°C 下向 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴吡嗪-1-鎊(1.00 g, 1.55 mmol) (來自實例 99，步驟 2)及丙烯醯氯(0.253 ml, 3.10 mmol)於 DMF (4 ml)及二氯甲烷(4 ml)中之溶液添加三乙胺(0.540 ml, 3.88 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。將溶劑在減壓下去除且藉由自動急速管柱層析純化粗製殘餘物，得到期望產物(0.268 g, 36%)。C₂₃H₂₃BrN₅O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 480.1 ; 實測值 480.1。

步驟 2 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



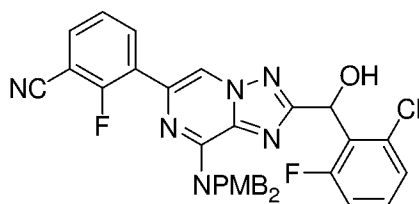
【0610】 向 6-溴-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺(0.070 g, 0.146 mmol)、(3-氰基-2-氟苯基)有機硼酸(0.048 g, 0.291 mmol)、碳酸銨(0.142 g, 0.437 mmol)於二噁烷(1.3 ml)及水(0.15 ml)中之溶液添加四(三苯基膦)鈣(0) (0.034 g, 0.029 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃 5 分鐘，密封且加熱至 90°C 持續 4 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將溶劑在減壓下去除，且藉由自動急速管柱層析純化粗製殘餘物，得到期望產物(0.061 g, 80%)。C₃₀H₂₆FN₆O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 521.2 ; 實測值 521.1。

步驟 3 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



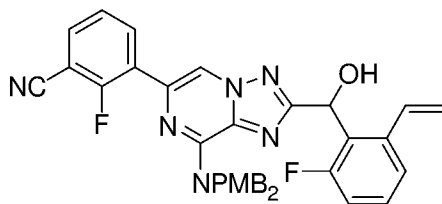
【0611】 向小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-乙炔基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.287 g, 0.551 mmol)、THF (2.5 ml)、水(2.5 ml)、過碘酸鈉(0.531 g, 2.481 mmol)及四氧化鐵溶液(0.433 ml, 4%於水中)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。使反應混合物吸附至矽膠上，且將溶劑在減壓下去除。藉由自動急速管柱層析純化粗製材料(吸附至矽膠上)，得到產物(0.127 g, 44%)。C₂₉H₂₄FN₆O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 523.2 ; 實測值 523.1。

步驟 4 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氯-6-氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



【0612】 在-10°C下向 1-氯-3-氟-2-碘苯(0.491 g, 1.92 mmol)於四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液添加異丙基氯化鎂氯化鋰(1.47 ml, 1.3 M 溶液)，且將所得混合物攪拌 1 小時，之後在-10°C下添加 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.143 g, 0.274 mmol)於 THF (2.5 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 60 min，接著用氯化銨溶液(3 mL)淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層在真空下濃縮。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到呈外消旋混合物之期望產物(116 mg, 65%)。C₃₅H₂₈ClF₂N₆O₃ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 653.2 ; 實測值 653.1。

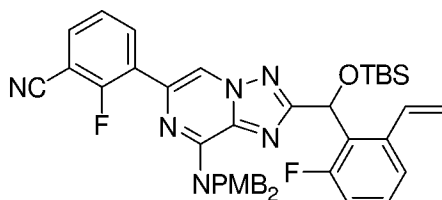
步驟 5 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氟-6-乙炔基苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



【0613】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氯-6-氟苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.194 g, 0.297 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(0.093 g, 0.602 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (0.016 g, 0.021 mmol)於二噁烷(1.8 mL)及水(0.2 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.170 g, 0.803 mmol)。將反應混合物在 100°C下攪拌 1 小時。接著用水及 DCM 稀釋該反應混合物。分離各層，用 DCM

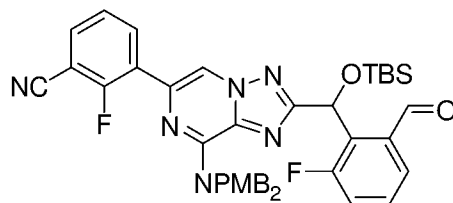
萃取水層，且使合併之有機部分經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱直接純化粗製材料，得到期望產物(0.097 mg, 75%)。 $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 之 LC-MS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 645.2$; 實測值 645.3。

步驟 6 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((第三丁基二甲基矽基氧基)(2-氟-6-乙炔基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



【0614】 向小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((2-氟-6-乙炔基苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.178 g, 0.276 mmol)、DMF (2.76 ml)、咪唑(0.150 g, 2.205 mmol)及 TBS-Cl (0.166 g, 1.102 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將溶劑在減壓下去除，且藉由自動急速管柱層析純化粗製殘餘物，得到期望產物(0.166 g, 79%)。出於使用 LC-MS 進行表徵之目的，使期望產物經受單一 PMB 基團之去保護；將純產物之等分試樣溶解至 1:1 二氯甲烷/三氟乙酸溶液(0.1 ml)中，且使其在室溫下靜置 5 分鐘，得到 3-(2-((第三丁基二甲基矽基氧基)(2-氟-6-乙炔基苯基)甲基)-8-(4-甲氧基苄基胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈。 $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{Si}$ 之 LC-MS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 639.3$; 實測值 639.3。

步驟 7 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((第三丁基二甲基矽基氧基)(2-氟-6-甲酰基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

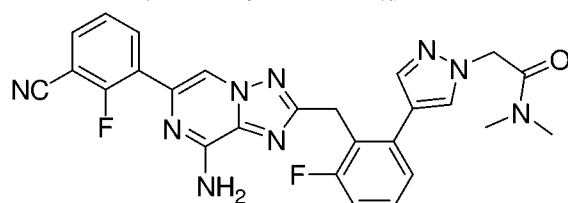


【0615】 向小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2-氟-6-乙炔基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈 (0.109 g, 0.144 mmol)、過碘酸鈉(0.138 g, 0.646 mmol)、THF (0.7 ml)、水(0.7 ml) 及四氧化鐵溶液(0.113 ml, 4%於水中)。將混合物在 45°C 下攪拌隔夜。使反應混合物吸附至矽膠上，且將溶劑在減壓下去除。藉由自動急速管柱層析純化粗製材料(吸附至矽膠上)，得到產物(0.05 g, 46%)。C₄₂H₄₃F₂N₆O₄Si 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 761.3 ; 實測值 761.3。

步驟 8 : 3-(8-胺基-2-((2-氟-6-((6-側氧基六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲基)苯基)(羥基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

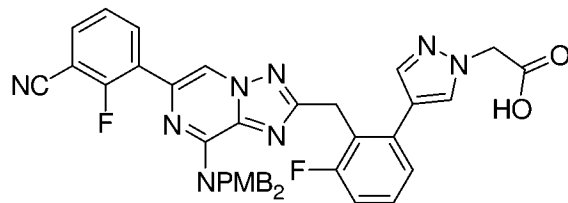
【0616】 向小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2-氟-6-甲醯基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈 (0.01 g, 0.013 mmol)、六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-6(7*H*)-酮(0.018 g, 0.131 mmol)、乙酸(1.505 μl, 0.026 mmol)、DCM (0.202 ml)及三乙醯氧基硼氫化鈉(5.57 mg, 0.026 mmol)。將反應混合物加熱至 40°C 且攪拌 2 小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液使反應混合物淬滅且用 DCM 稀釋。分離各層，且用 DCM 萃取水層。將合併之有機部分濃縮，且將粗製殘餘物溶解至 1 mL TFA 及 0.1 ml MeOH 中。將溶液在 80°C 下攪拌 20 分鐘。用 DMF (4 mL)稀釋反應混合物，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望外消旋產物。C₂₇H₂₅F₂N₈O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 531.2 ; 實測值 531.2。

實例 114. 2-(4-(2-((8-胺基-6-(3-氟基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N,N*-二甲基乙醯胺



第 255 頁(發明說明書)

步驟 1 : 2-(4-(2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)乙酸



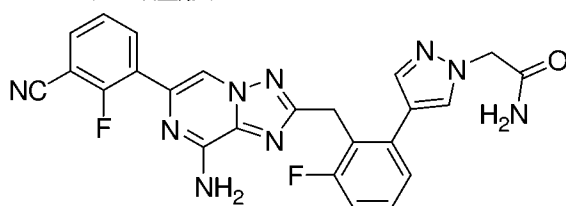
【0617】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苄甲腈(0.075 g, 0.118 mmol) (來自實例 99, 步驟 4)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙基酯(0.157 g, 0.559 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (0.022 g, 0.028 mmol)於二噁烷(2.0 mL)及水(0.4 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.178 g, 0.838 mmol)。將反應混合物在 100°C下攪拌 1 h。使反應混合物冷卻至室溫，用 MeOH (2 ml)及水(2 ml)稀釋，且向此溶液中添加氫氧化鋰水合物(0.176 g, 4.19 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌 1 小時。藉由添加飽和氯化銨水溶液使懸浮液變為中性，且用 DCM 稀釋。分離各層，且用 DCM 萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞乾燥且濃縮。藉由自動急速管柱層析進行純化得到期望產物(0.050 g, 25%)。C₄₀H₃₃F₂N₈O₄之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 727.3; 實測值 727.2。

步驟 2 : 2-(4-(2-((8-胺基-6-(3-氰基-2-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺

【0618】 向小瓶中裝填 2-(4-(2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(0.01 g, 0.014 mmol)、DMF (0.46 ml)、二甲胺溶液(0.069 ml, 2 M 於 THF 中)、N,N-二異丙基乙胺(8.89 mg, 0.069 mmol)及六氟磷酸 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘(V) (10.46 mg, 0.028 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。用二氯甲烷及水稀釋該反應混合物。分離各層，且用 DCM 萃取水層。

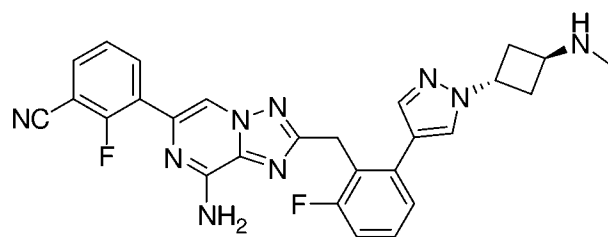
使合併之有機部分經硫酸鎂塞乾燥且濃縮。將合併之有機部分濃縮，且將粗製殘餘物溶解至 1 mL TFA 中。將溶液在 80°C 下攪拌 20 分鐘。用 DMF (4 mL) 稀釋反應混合物，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水) 純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₆H₂₂F₂N₉O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 514.2；實測值 514.2。

實例 115. 2-(4-(2-((8-胺基-6-(3-氟基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺

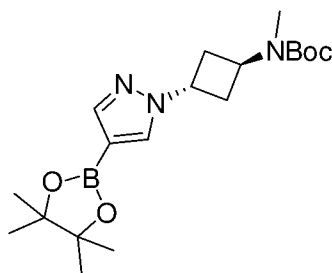


【0619】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.075 g, 0.118 mmol) (來自實例 99，步驟 4)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺(0.060 g, 0.235 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (0.018 g, 0.024 mmol)於二噁烷(1.0 mL)及水(0.2 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.075 g, 0.353 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 h。使反應混合物冷卻至室溫且用水及 DCM 稀釋。分離各層，且用 DCM 萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞乾燥且濃縮。將粗製殘餘物溶解至 TFA (2 ml)中，且在 80°C 下攪拌 20 分鐘。用 DMF (3 mL)稀釋反應混合物，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₁₈F₂N₉O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 486.2；實測值 486.1。

實例 116. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基胺基)環丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



步驟 1 : ((反式)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)胺基甲酸第三丁基甲基酯



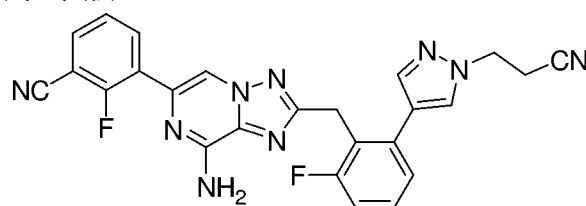
【0620】 向小瓶中裝填 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.192, 0.988)、((順式)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(0.1 g, 0.494 mmol)、三苯基膦(0.285 g, 1.09 mmol)及 THF (1 ml)。使溶液冷卻至 0°C，且逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯(0.234 ml, 1.19 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。汽提溶劑，且藉由自動急速管柱層析純化粗製殘餘物，得到期望產物(0.112 g, 60%)。C₁₉H₃₃BN₃O₄ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 378.3；實測值 378.3。

步驟 2 : 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基胺基)環丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

【0621】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.01 g, 0.016 mmol) (來自實例 99，步驟 4)、((反式)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)胺基甲酸第三丁基甲基酯(0.012 g, 0.031 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (2.50 mg, 3.14 μmol)於二噁烷(0.24 mL)及水(0.06 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.010 g, 0.047 mmol)。將反應混合物在 100°C下攪拌 1

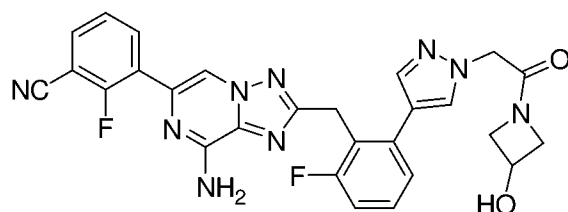
h。使反應混合物冷卻至室溫且用水及 DCM 稀釋。分離各層，且用 DCM 萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞乾燥且濃縮。將粗製殘餘物溶解至 TFA (1 ml)中，且在 80°C 下攪拌 20 分鐘。用 DMF (4 mL)稀釋反應混合物，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{27}H_{24}F_2N_9$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 512.2；實測值 512.1。

實例 117. 3-(8-胺基-2-(2-(1-(2-氰基乙基)-1H-吡啶-4-基)-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



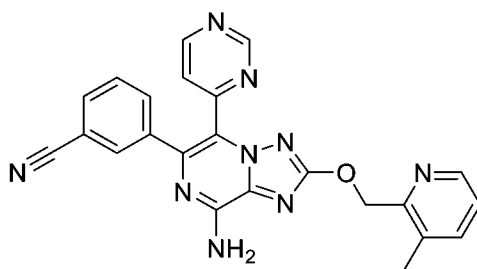
【0622】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯-6-氟苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(0.01 g, 0.016 mmol) (來自實例 99，步驟 4)、3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈(0.008 g, 0.031 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (2.50 mg, 3.14 μmol)於二噁烷(0.24 mL)及水(0.06 mL)中之溶液添加磷酸鉀(0.010 g, 0.047 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫且用水及 DCM 稀釋。分離各層，且用 DCM 萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞乾燥且濃縮。將粗製殘餘物溶解至 TFA (1 ml)中，且在 80°C 下攪拌 20 分鐘。用 DMF (4 mL)稀釋反應混合物，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{25}H_{18}F_2N_9$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 482.2；實測值 482.2。

實例 118. 3-(8-胺基-2-(2-氟-6-(1-(2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

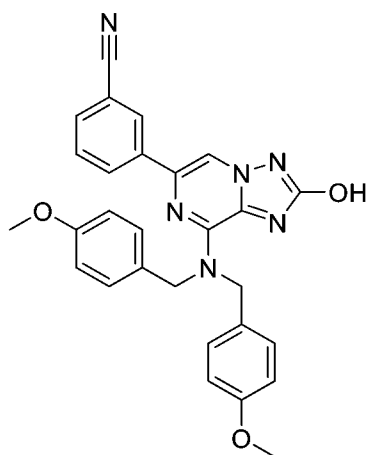


【0623】 向小瓶中裝填 2-(4-(2-((8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-6-(3-氰基-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基)甲基)-3-氟苯基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酸(0.01 g, 0.014 mmol) (來自實例 114, 步驟 1)、DMF (0.46 ml)、氮雜環丁-3-醇(10 mg, 0.138 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(8.89 mg, 0.069 mmol)及六氟磷酸 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘(V) (10.46 mg, 0.028 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。用二氯甲烷及水稀釋該反應混合物。分離各層，且用 DCM 萃取水層。使合併之有機部分經硫酸鎂塞乾燥且濃縮。將合併之有機部分濃縮，且將粗製殘餘物溶解至 1 mL TFA 中。將溶液在 80°C 下攪拌 20 分鐘。用 DMF (4 mL) 稀釋反應混合物，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水) 純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₇H₂₂F₂N₉O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 542.2 ; 實測值 542.1。

實例 119. 3-(8-胺基-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈

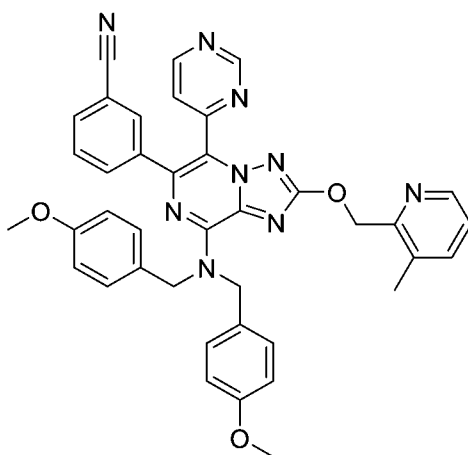


步驟 1 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0624】 向反應小瓶中裝填 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(50 mg, 0.090 mmol) (來自實例 27, 步驟 4)、tBuBrettPhos Pd G3 (3.8 mg, 0.0045 mmol)、第三丁醇鈉(17.3 mg, 0.18 mmol)、H₂O (0.1 mL)及二噁烷(1 mL)。將反應混合物用氮氣吹掃 5 min, 之後加熱至 110°C且攪拌 5 h。接著用水及乙酸乙酯稀釋該反應混合物。將有機層分離, 用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。經由急速層析純化所得殘餘物, 產生呈白色固體之期望產物(40 mg, 90%)。C₂₈H₂₅N₆O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 493.2; 實測值 493.3。

步驟 2 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞



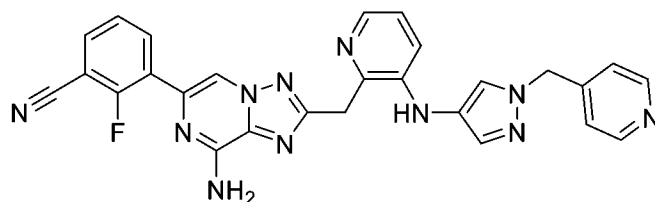
【0625】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲脞(15 mg, 0.030 mmol)溶解於乙腈(0.5 mL)中, 且添加 2-(氯甲基)-3-甲基吡啶(13 mg, 0.090 mmol)及碳酸鉀(13 mg, 0.090 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1

h。完成後，添加 NH_4Cl 飽和水溶液，且用 EtOAc ($2 \text{ mL} \times 3$) 萃取內容物。使合併之有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾，且將溶劑去除。將粗產物再溶解於二氯甲烷 (1 mL) 中。添加 NBS (8 mg , 0.045 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 0.5 h ，之後藉由添加 Na_2SO_3 水溶液淬滅。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。向粗製溴化產物添加 LiCl (1.3 mg , 0.030 mmol)、 CuI (5.8 mg , 0.030 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.3 mg , 0.003 mmol)、 PPh_3 (1.3 mg , 0.005 mmol) 及 4-(三丁基錫烷基)嘧啶 (14 mg , 0.038 mmol)。將反應混合物溶解於二噁烷中，且用氮氣吹掃 5 min ，之後加熱至 100°C 持續 15 h 。接著使反應混合物冷卻至室溫，過濾，濃縮，且經由急速層析純化，產生呈白色固體之期望產物 (10 mg , 50%)。 $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3$ 之 LC-MS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 676.3$ ；實測值 676.3 。

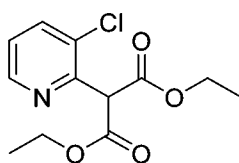
步驟 3 : 3-(8-胺基-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0626】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈 (10 mg , 0.015 mmol) 添加 TFA (0.5 mL)，且在 100°C 下攪拌 5 min 。接著使反應混合物冷卻至室溫，去除溶劑，用甲醇稀釋，且經由製備型 LCMS ($\text{pH} 2$ ，含有 TFA 之乙腈/水) 純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}$ 之 LC-MS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 436.2$ ；實測值 436.0 。

實例 120. 3-(8-胺基-2-((3-((1-(吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

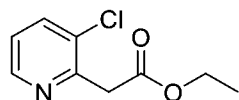


步驟 1 : 2-(3-氯吡啶-2-基)丙二酸二乙基酯



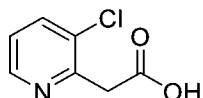
【0627】 將 3-氯-2-氟吡啶(6.25 g, 47.5 mmol)、丙二酸二乙酯(18.27 g, 114 mmol)、碳酸銨(37.2 g, 114 mmol)及 DMSO (55.9 ml)之混合物在 100°C下加熱 10 h。將該混合物傾倒至冰上，用乙酸乙酯稀釋。將有機層分離，用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。利用矽膠管柱(利用於己烷中之 0%-30%乙酸乙酯梯度進行溶析)純化殘餘物，產生期望產物(12.9 g, 100%)。C₁₂H₁₅ClNO₄之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 272.1；實測值 272.1。

步驟 2：2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸乙基酯



【0628】 將 2-(3-氯吡啶-2-基)丙二酸二乙基酯(12.9 g, 47.5 mmol)、氯化鈉(3.05 ml, 52.2 mmol)、水(1.711 ml, 95 mmol)於 DMSO (68 ml)中之混合物在 145°C下加熱 5 h。LCMS 顯示反應完成。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用水(2×)、鹽水洗滌，經 MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。利用矽膠管柱(利用於己烷中之 0%-30%乙酸乙酯梯度進行溶析)純化殘餘物，產生期望產物(7.8 g, 82%)。C₉H₁₁ClNO₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 200.0；實測值 200.0。

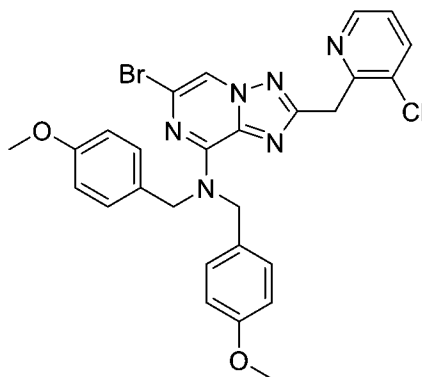
步驟 3：2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸



【0629】 向 2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸乙基酯(7.8 g, 39.1 mmol)於 THF (130 ml)中之溶液添加 1.0 M 氫氧化鈉溶液(78 ml, 78 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。LCMS 顯示反應完成。利用 1 N HCl 將反應混合物之 pH 調整至 pH 3。將有機溶劑在真空中去除。經由過濾收集所得沈澱物，用水及乙酸乙酯洗滌且在真

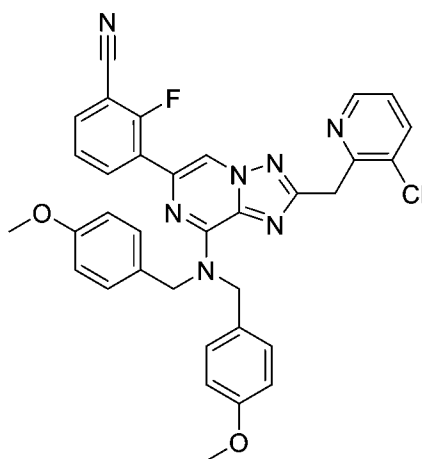
空下乾燥，產生呈白色固體之產物(5.5 g, 82%)。C₇H₇ClNO₂ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 172.0 ; 實測值 172.0。

步驟 4 : 6-溴-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



【0630】 向裝填有於 CH₂Cl₂ (21.68 ml)中之 2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸(0.372 g, 2.168 mmol)、HATU (0.907 g, 2.385 mmol)之燒瓶中添加 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴吡嗪-1-鎊(1.398 g, 2.168 mmol) (來自實例 99, 步驟 2), 之後添加 DIEA (0.757 ml, 4.34 mmol)。在室溫下攪拌 6 h 後, LCMS 顯示反應完成。用 DCM 及水稀釋反應混合物。將有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。利用急速層析(利用於含有 10% DCM 之己烷中之 0%-40% 乙酸乙酯梯度進行溶析)純化粗製物, 產生期望產物(1.0 g, 80%)。C₂₇H₂₅BrClN₆O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 579.1、581.1 ; 實測值 579.1、581.1。

步驟 5 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



【0631】 將裝填有 6-溴-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(4.70 g, 8.11 mmol)、(3-氰基-2-氟苯基)有機硼酸(1.871 g, 11.35 mmol)、 Cs_2CO_3 (5.28 g, 16.21 mmol)、tetrakis (0.937 g, 0.811 mmol)、1,4-二噁烷(73.7 ml)及水(7.37 ml)之燒瓶在真空下抽真空且用 N_2 再填充(重複三次)。將混合物在 90°C 下加熱 4 h。再添加 0.3 當量之(3-氰基-2-氟苯基)有機硼酸(1.871 g, 11.35 mmol)，且在 90°C 下加熱 2 h。LCMS 顯示反應完全完成。用 DCM 及水稀釋反應混合物。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗製物與己烷及乙酸乙酯一起研磨，經由過濾收集所得沈澱物且用甲醇洗滌，在真空下乾燥，產生呈白色固體之期望產物(4.4 g, 88%)。 $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{ClFN}_7\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 620.2；實測值 620.2。

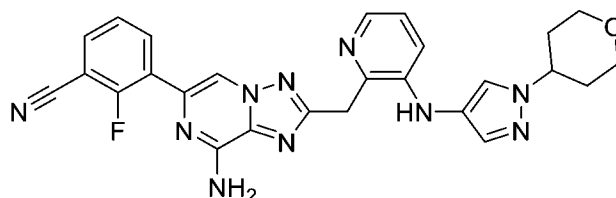
步驟 6：3-(8-胺基-2-((3-((1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡嗪-4-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

【0632】 向小瓶中添加 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(15 mg, 0.024 mmol)、1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡嗪-4-胺(4.21 mg, 0.024 mmol)、Brettphos 鈣環(3.29 mg, 3.63 μmol)及碳酸鈾(12.44 μl , 0.073 mmol)。將小瓶用鐵氟龍(teflon)螺旋蓋密封，抽真空且用氮氣回填(此過程重複總計三次)。添加無水第三丁醇(1 ml)。將混合物加熱至 90°C 持續 2 h。經由 SiliaPrep-硫醇漏斗過濾反應混合物，將濾液濃縮。將殘餘物用

第 265 頁(發明說明書)

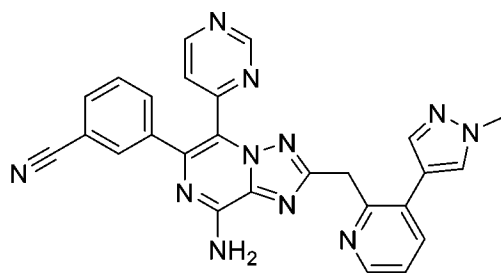
TFA (1 mL)在 80°C下處理 20 min。去除揮發性物質，將粗製物溶解於甲醇中，且利用製備型 LCMS (pH 2, 乙腈/水+TFA)純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物(4 mg, 33%)。C₂₇H₂₁FN₁₁之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 518.2; 實測值 518.2。

實例 121. 3-(8-胺基-2-((3-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

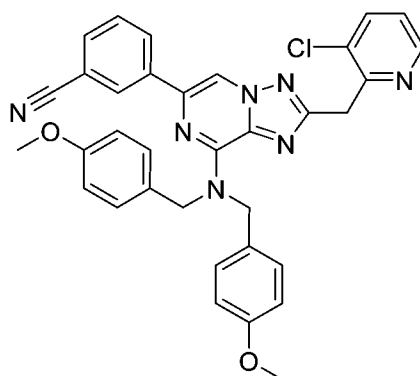


【0633】 標題化合物係使用與針對實例 120 所闡述類似之程序，利用 1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-胺替代步驟 9 中之 1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-胺來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₆H₂₄FN₁₀O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 511.2; 實測值 511.2。

實例 122. 3-(8-胺基-2-((3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



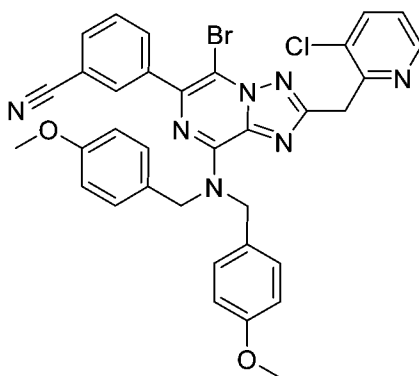
步驟 1 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



第 266 頁(發明說明書)

【0634】 在室溫下向 3-氯-2-甲基吡啶(0.367 g, 2.88 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液添加 0.65 M (2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-基)鋅(II)氯化鋰(6.65 ml, 4.32 mmol)。將所得黃色溶液在相同溫度下攪拌 1 h，添加三氟甲烷磺酸銦(0.057 g, 0.115 mmol)且在室溫下攪拌 15 min。將裝填有 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.64 g, 1.152 mmol)、乙酸鈣(0.021 g, 0.092 mmol)及 2'-(二環己基膦基)-N,N,N',N'-四甲基聯苯-2,6-二胺(0.080 g, 0.184 mmol)之微波小瓶在高真空下抽真空且用氮氣回填。使混合物冷卻至 0°C，且經由注射器緩慢添加鋅試劑。添加後，將反應物加熱至 60°C 持續 1 h。使反應溶液在 EtOAc 與飽和 NH₄Cl 溶液之間分配。分離各層，且用 EtOAc (2x)進一步萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。經由急速層析純化所得殘餘物，得到產物。C₃₄H₂₉ClN₇O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 602.2；實測值 602.2。

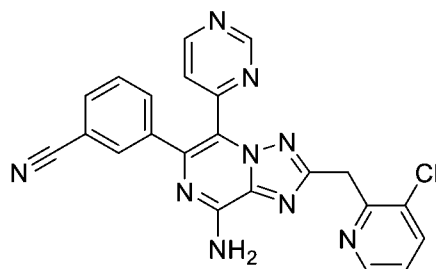
步驟 2 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0635】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.218 g, 0.362 mmol)、1-溴吡咯啶-2,5-二酮(0.061 g, 0.344 mmol)及 CH₂Cl₂ (4 ml)之混合物在 0°C 下攪拌 30 min。用飽和 NaHCO₃ 稀釋反應混合物。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。

$C_{34}H_{28}BrClN_7O_2$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 680.1、682.1 ; 實測值 680.1、682.1。

步驟 3 : 3-(8-胺基-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



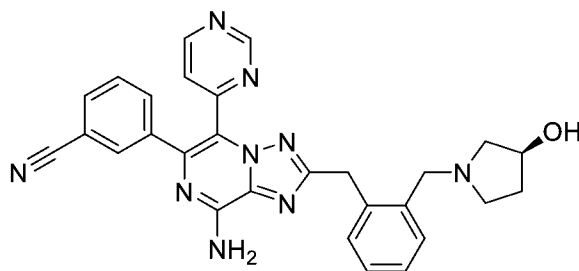
【0636】 首先用 N_2 吹掃 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(86 mg, 0.126 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘓啶(69.9 mg, 0.189 mmol)及氯化銅(I) (15.00 mg, 0.152 mmol)、氯化鋰(6.42 mg, 0.152 mmol)及四(三苯基膦)鈣(0) (14.59 mg, 0.013 mmol)於 THF (3 ml)中之混合物, 且接著在 90 C 下加熱並攪拌 2 h。用甲醇稀釋反應物, 且利用製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化以產生偶合產物, 將其用 TFA (1 mL)在 80 C 下處理 20 min。去除揮發性物質, 且將所得殘餘物溶解於甲醇中並利用製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化, 產生期望產物。 $C_{22}H_{15}ClN_9$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 440.1, 實測值 440.1。

步驟 4 : 3-(8-胺基-2-((3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

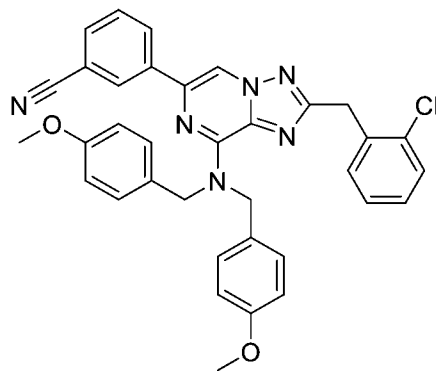
【0637】 將 3-(8-胺基-2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(10 mg, 0.023 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶(5.7 mg, 0.027 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈣(1:1) (1.8 mg, 2.3 μ mol)及磷酸三鉀水合物(11.5 mg, 0.050 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)/水(0.65 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 1 h。將

該混合物稀釋於甲醇及 DMSO 中，且利用製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₆H₂₀N₁₁ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：486.2，實測值 486.2。

實例 123. (S)-3-(8-胺基-2-(2-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



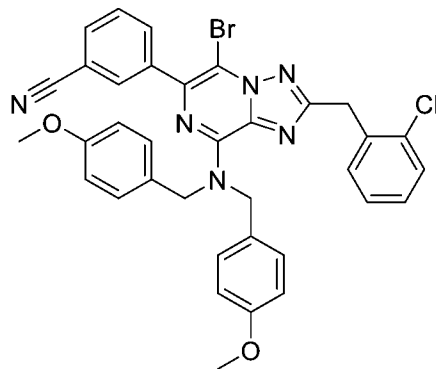
步驟 1：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0638】 將裝填有 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(350 mg, 0.630 mmol)、乙酸鈣(7.07 mg, 0.032 mmol)及 2'-(二環己基磷基)-N,N,N',N'-四甲基聯苯-2,6-二胺(27.5 mg, 0.063 mmol)之微波小瓶在高真空下抽真空且用氮氣回填。經由注射器添加(2-氯苄基)氯化鋅(II) (1.4 mL, 0.693 mmol)。添加後，將反應物加熱至 60°C 持續 1 h。使反應溶液在 EtOAc 與飽和 NH₄Cl 溶液之間分配。分離各層，且用 EtOAc (2x)進一步萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生

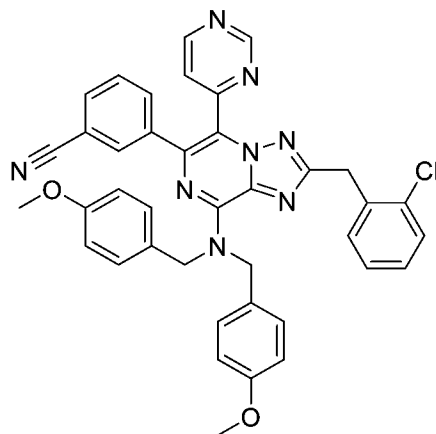
期望產物(0.32 g, 82%)。C₃₅H₃₀ClN₆O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 601.2；實測值 601.2。

步驟 2：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



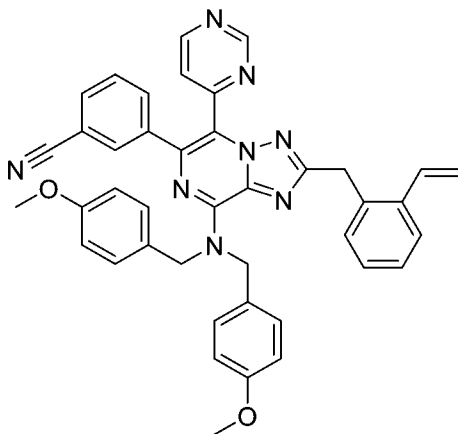
【0639】 在 0°C 下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(0.379 g, 0.631 mmol)於 DCM (6.3 ml)中之溶液添加 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(0.107 g, 0.599 mmol)。將所得混合物在 0°C 下攪拌 30 min。用飽和 NaHCO₃ 稀釋反應混合物。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。利用急速層析純化殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物(0.38 g, 89%)。C₃₅H₂₉BrClN₆O₂之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 679.1、681.1；實測值 679.1、681.1。

步驟 3：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘓啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



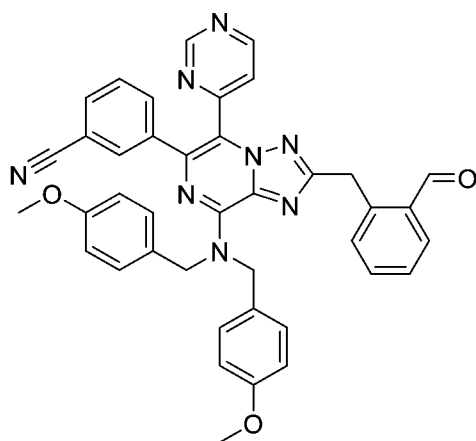
【0640】 首先用 N₂ 吹掃 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(2-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(381 mg, 0.560 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(310 mg, 0.840 mmol)及氯化銅(I) (66.6 mg, 0.672 mmol)、氯化鋰(28.5 mg, 0.672 mmol)及四(三苯基膦)鈾(0) (64.7 mg, 0.056 mmol)於 THF (6 ml)中之混合物，且接著在 90°C下加熱並攪拌 2 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物(0.31 g, 83%)。C₃₉H₃₂ClN₈O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 679.2，實測值 679.2。

步驟 4：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-(嘧啶-4-基)-2-(2-乙炔基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0641】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-氯苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(300 mg, 0.442 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(82 mg, 0.530 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (34.8 mg, 0.044 mmol)及磷酸三鉀水合物(224 mg, 0.972 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0mL)/水(1.7 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空下濃縮且利用急速層析純化所得殘餘物，產生呈淺黃色油狀物之期望產物。C₄₁H₃₅N₈O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 671.3；實測值 671.3。

步驟 5：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-甲醯基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

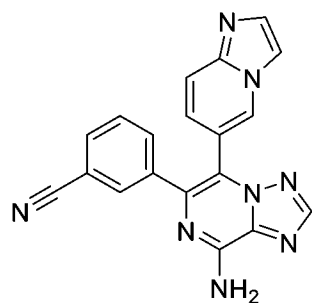


【0642】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-(嘧啶-4-基)-2-(2-乙炔基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(296 mg, 0.441 mmol)與四氫呋喃(2.2 mL)、0.16 M 於水中之四氧化鐵(220 μ L, 0.035 mmol)、偏過碘酸鈉(425 mg, 1.986 mmol)及水(2.2 mL)混合。將反應物在 60°C下攪拌 1 h, 之後用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬滅。用 DCM 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈淺黃色油狀物之產物。 $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_3$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 673.3; 實測值 673.3。

步驟 6: (S)-3-(8-胺基-2-(2-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

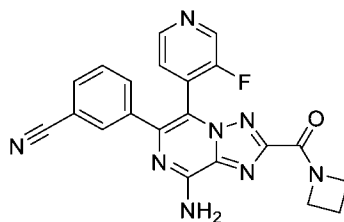
【0643】 向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(2-甲醯基苄基)-5-(嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(12 mg, 0.018 mmol)、(S)-吡咯啉-3-醇(1.6 mg, 0.018 mmol)於 DCM (0.5 mL)及 MeOH (0.5 mL)中之混合物添加三乙醯氧基硼氫化鈉(7.6 mg, 0.036 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後, 將溶劑在真空中去除。將殘餘物用 TFA (1 mL)在 80°C下處理 20 min。去除揮發性物質後, 將殘餘物溶解於甲醇中且利用製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化, 得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_9\text{O}$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: 504.2, 實測值 504.2。

實例 124. 3-(8-胺基-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



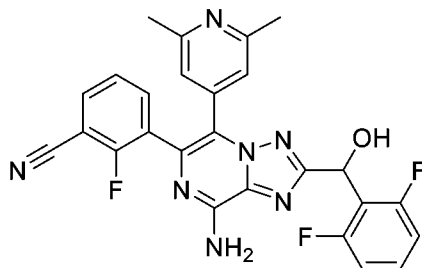
【0644】 標題化合物係使用與針對實例 15 所闡述類似之程序，利用 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶替代步驟 5 中之(6-甲氧基吡啶-3-基)有機硼酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化反應混合物，產生呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{19}H_{13}N_8$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 353.1；實測值 353.1。

實例 125. 3-(8-氨基-2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-5-(3-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

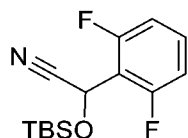


【0645】 將 3-(2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.032 mmol) (來自實例 61, 步驟 2)、3-氟吡啶-4-有機硼酸(16 mg, 0.13 mmol)、碳酸鈉(34 mg, 0.32 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (5 mg, 0.006 mmol) 於 4:1 二噁烷/水(1.3 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌 1.5 小時。用二氯甲烷及水稀釋反應混合物，且將有機溶劑在真空中濃縮，將粗產物溶解於 3 mL TFA 中且在 80°C 下攪拌 20 min。去除 TFA 後，藉由製備型 LC/MS (pH = 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化粗產物，得到呈 TFA 鹽之期望產物。 $C_{21}H_{16}FN_8O$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 415.2；實測值 415.1。

實例 126. 3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

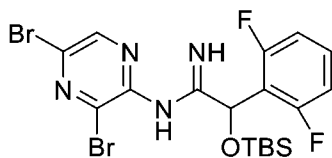


步驟 1 : 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(2,6-二氟苯基)乙腈



【0646】 在室溫下向 2,6-二氟苯甲腈(0.987 ml, 8.97 mmol)於乙腈(9 ml)中之攪拌溶液添加第三丁基二甲基矽烷(1.959 g, 13.45 mmol) (1.5 eq)及氟化銫(0.272 g, 1.793 mmol) (0.2 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜(16 h)。過濾反應混合物以去除 CsF。將濾液在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera (具有 40 g 矽膠管柱)，利用 0% - 10% EtOAc/己烷進行溶析來純化殘餘物，產生呈無色油狀物之產物(2.468 g, 97%)。C₁₄H₂₀F₂NOSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 284.1 ; 實測值 : 284.1。

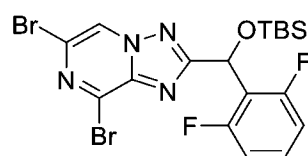
步驟 2 : 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙腈



【0647】 在室溫下向 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(2,6-二氟苯基)乙腈(2.0 g, 7.06 mmol)於無水 1,2-二氯乙烷(10 ml) (5 體積)中之攪拌溶液添加 3,5-二溴吡嗪-2-胺(2.73 g, 10.59 mmol) (1.5 eq)及氯化錫(IV) (1.264 ml, 10.59 mmol) (1.5 eq)。將所得懸浮液在 110°C 下加熱隔夜(15 h)。使反應混合物冷卻至室溫。將其

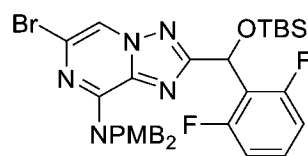
用二氯甲烷(20 mL)稀釋，利用 1 N NaOH 鹼化至 pH 10。用二氯甲烷(50 mL)萃取其。使二氯甲烷層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera (具有 120 g 矽膠管柱)，利用 0% - 30% EtOAc/己烷進行溶析來純化殘餘物，產生呈淺黃色固體之產物(2.681 g, 70%)。C₁₈H₂₃Br₂F₂N₄OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 534.9；實測值：534.9。

步驟 3：6,8-二溴-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



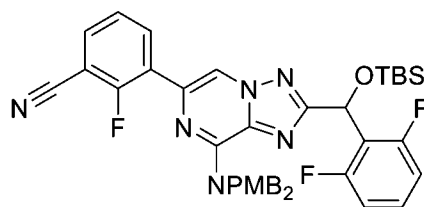
【0648】 在室溫下向 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-(2,6-二氟苯基)乙脒(1.0 g, 1.831 mmol)於六氟異丙醇(18 ml) (HFIPA，18 體積)中之攪拌溶液添加(雙(三氟乙醯氧基)碘)苯(1.623 g, 3.66 mmol) (2 eq)及三乙胺(1.023 ml, 7.32 mmol) (4 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。用飽和 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)使反應物淬滅。用二氯甲烷(50 mL)萃取其。使二氯甲烷層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera (具有 120 g 矽膠管柱)，利用 0% - 20% EtOAc/己烷進行溶析來純化殘餘物，產生呈淺黃色黏性油狀物之產物(0.98 g, 95%)。C₁₈H₂₁Br₂F₂N₄OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 533.0；實測值 532.8。

步驟 4：6-溴-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



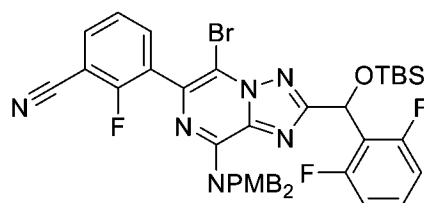
【0649】 在室溫下向 6,8-二溴-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(0.98 g, 1.741 mmol)於 2-丙醇(10 ml)中之攪拌溶液添加雙(4-甲氧基苄基)胺(0.594 g, 2.264 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.613 ml, 3.48 mmol)。將反應混合物在 80°C 下加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera (具有 120 g 矽膠管柱)，利用 0% - 30% EtOAc/己烷進行溶析來純化殘餘物，產生呈白色泡沫狀固體之產物(1.190 g, 96%)。C₃₄H₃₉BrF₂N₅O₃Si 之 LCMS 計算值：m/z = 710.2，實測值 710.3。

步驟 5：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈



【0650】 在室溫下向 6-溴-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(1.37 g, 1.93 mmol)於 1,4-二噁烷/H₂O (4:1, 13 mL)中之攪拌溶液添加(3-氰基-2-氟苯基)有機硼酸(0.413 g, 2.5 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (78 mg, 0.1 mmol) (XPhos Pd G2)及碳酸鈉(0.613 mg, 5.78 mmol)。將反應混合物在 90°C 下加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷萃取且在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera，利用 0% - 30% EtOAc/己烷進行溶析來純化殘餘物，產生呈泡沫狀固體之產物(1.3 g, 90%)。C₄₁H₄₂F₃N₆O₃Si 之 LCMS 計算值：m/z = 751.3，實測值 751.2。

步驟 6：3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

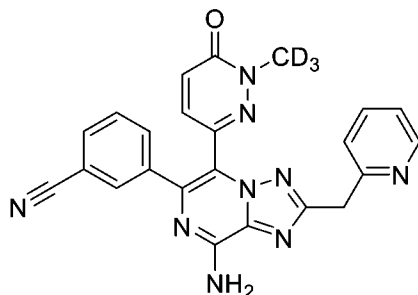


【0651】 在室溫下向 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(690 mg, 0.92 mmol)於 5 mL 二氯甲烷中之溶液添加 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(180 mg, 1.0 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜，之後藉由 Biotage Isolera 利用 0% - 30% EtOAc/己烷來溶析對其進行純化，產生呈泡沫狀固體之產物(700 mg, 92%)。C₄₁H₄₁BrF₃N₆O₃Si 之 LCMS 計算值：m/z = 829.2，實測值 829.3。

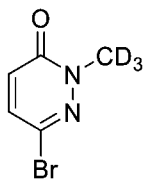
步驟 7：3-(8-胺基-2-((2,6-二氟苯基)(羥基)甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈

【0652】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)(2,6-二氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲腈(350 mg, 0.42 mmol)、(2,6-二甲基吡啶-4-基)有機硼酸(96 mg, 0.63 mmol)、碳酸鈉(134 mg, 1.26 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (16 mg, 0.02 mmol)於 4:1 二噁烷/水(5 mL)中之混合物在 90°C 下攪拌 75 min。用二氯甲烷及水稀釋反應混合物且將有機溶劑在真空中去除，將粗產物溶解於 10 mL TFA 中且在 80°C 下攪拌 1 小時。在真空中去除 TFA 後，藉由碳酸氫鈉溶液使粗產物鹼化，且用二氯甲烷萃取。將二氯甲烷層在真空中濃縮，且藉由 Biotage Isolera 純化，產生呈外消旋混合物之期望產物(140 mg, 66%)。接著利用手性 HPLC，使用手性管柱(Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21.2×250 mm)及於己烷中之 75% EtOH (20 mL/min)溶劑系統分離產物。將峰 2 分離出，且藉由製備型 LC/MS (pH = 2，含有 TFA 之乙腈/水)進一步純化，產生呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₆H₁₉F₃N₇O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 502.2；實測值 502.2。

實例 127. 3-(8-氨基-5-(1-(甲基-d3)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

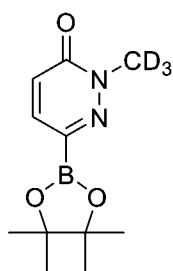


步驟 1 : 6-溴-2-(甲基-d3)嗒嗪-3(2H)-酮



【0653】 在室溫下向 6-溴嗒嗪-3(2H)-酮(1.1 g, 6.3 mmol)於 9 mL DMF 中之溶液添加碘甲烷-d3 (1.0 g, 6.91 mmol)及碳酸鉀(1.3 g, 9.4 mmol)，且攪拌隔夜。用氯化銨溶液使所得混合物淬滅且用二氯甲烷萃取，在真空中濃縮後，藉由 Biotage Isolera 純化粗產物，得到呈白色固體之期望產物(0.96g, 80%)。C₅H₃D₃BrN₂O 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺：m/z = 192.0；實測值 192.1。

步驟 2 : 2-(甲基-d3)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)嗒嗪-3(2H)-酮



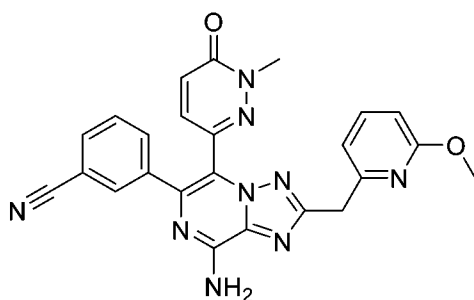
【0654】 在室溫下向 6-溴-2-(甲基-d3)嗒嗪-3(2H)-酮(300 mg, 1.56 mmol)、乙酸鉀(460 mg, 4.69 mmol)及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)(440 mg, 1.7 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物添加四(三苯基膦)鈣(0) (90 mg, 0.08 mmol)，將所得混合物在 100°C 下攪拌隔夜。接著用氯化銨溶液使反應混合物淬滅且用二氯甲烷萃取，在真空中濃縮後，藉由 Biotage Isolera 純化粗產物，

且獲得呈白色固體之期望產物(0.17 g, 46%)。C₁₁H₁₅D₃BN₂O₃ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 240.2 ; 實測值 240.2。

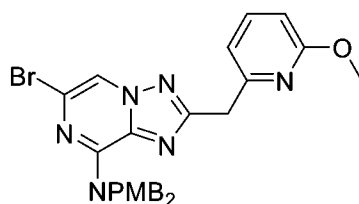
步驟 3 : 3-(8-胺基-5-(1-(甲基-d3)-6-側氧基-1,6-二氫嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

【0655】 向 3-(8-胺基-5-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(實例 27, 步驟 7; 20 mg, 0.05 mmol)、2-(甲基-d3)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)嗒嗪-3(2H)-酮(24 mg, 0.1 mmol)及碳酸鈉(20 mg, 0.2 mmol)於二噁烷/水(4:1, 1.5 mL)中之混合物添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (4 mg, 0.005 mmol) (XPhos Pd G2)。將所得混合物在 90°C 下加熱 1 小時。將混合物濃縮且藉由製備型 LCMS (pH 2, 含有 TFA 之乙腈/水)純化, 得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₃H₁₅D₃N₉O 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 439.2 ; 實測值 439.2。

實例 128. 3-(8-胺基-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗪-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈

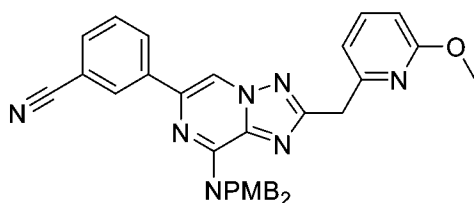


步驟 1 : 6-溴-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



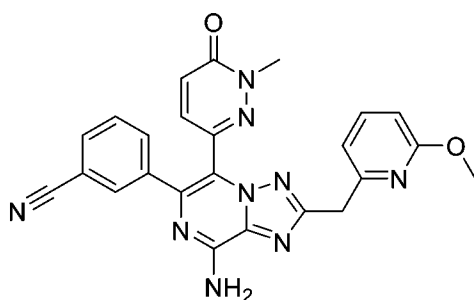
【0656】 向裝填有於 2 mL 二氯甲烷中之 2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙酸(47 mg, 0.28 mmol)、HATU (133 mg, 0.35 mmol)之小瓶添加 2,4,6-三甲苯磺酸 1,2-二胺基-3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-溴吡嗪-1-鎊(實例 99, 步驟 2, 150 mg, 0.23 mmol), 之後添加 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(90 mg, 0.7 mmol)。在室溫下攪拌 6 小時後, 用二氯甲烷及水稀釋反應混合物。將有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。利用急速層析(利用於二氯甲烷中之 0%-10%乙酸乙酯梯度進行溶析)純化粗製物, 產生期望產物(100 mg, 75%)。C₂₈H₂₈BrN₆O₂ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 575.1、577.1; 實測值 575.1、577.1。

步驟 2 : 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0657】 向 6-溴-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(75 mg, 0.13 mmol)及(3-氰基苯基)有機硼酸(29 mg, 0.2 mmol)於 2 mL 1,4-二噁烷/H₂O = 4:1 中之溶液添加碳酸鈉(42 mg, 0.4 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (3 mg, 0.004 mmol) (XPhos Pd G2)。將反應混合物加熱至 90°C 且攪拌 1 小時, 之後用二氯甲烷及水稀釋。將有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。利用急速層析(利用於二氯甲烷中之 0%-10%乙酸乙酯梯度進行溶析)純化粗製物, 產生期望產物(60 mg, 77%)。C₃₅H₃₂N₇O₃ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 598.2; 實測值 598.2。

步驟 3 : 3-(8-胺基-5-(1-(甲基-d₃)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈



【0658】 將 3-(8-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈(60 mg, 0.1 mmol)於 4 mL TFA 中之溶液加熱至 80°C 且攪拌 20 min。接著將反應混合物在真空中濃縮，用碳酸氫鈉溶液鹼化且用二氯甲烷萃取。將有機層濃縮，得到用於下一步驟之粗產物。

【0659】 在室溫下向上述產物於 3 mL 二氯甲烷中之溶液添加 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(23 mg, 0.13 mmol)，且將反應混合物攪拌隔夜，之後在真空中濃縮。接著粗產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟。

【0660】 向上述粗產物於二噁烷/水(4:1, 2.0 mL)中之溶液添加 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)嗒嗪-3(2H)-酮(35 mg, 1.5 mmol)、碳酸鈉(30 mg, 0.3 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (4 mg, 0.005 mmol) (XPhos Pd G2)。將所得混合物在 90°C 下加熱 1 小時，之後用乙腈及甲醇稀釋且藉由製備型 LCMS (pH 2，含有 TFA 之乙腈/水)純化，得到呈 TFA 鹽之期望產物。C₂₄H₂₀N₉O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 466.2；實測值 466.2。

實例 A. 腺苷 A2A 受體環狀 AMP GS 分析

【0661】 將表現人類腺苷 A2A 受體之穩定轉染之 HEK-293 細胞(Perkin Elmer)維持在含有 10% FBS 及 400 μg/mL 遺傳黴素(Geneticin)之 MEM 培養基(Life Technologies)中。在分析前 18 至 24 小時，自培養基去除遺傳黴素。使用利用 FRET (螢光共振能量轉移)技術之 cisbio cAMP-GS Dynamic 套組來量測細胞中之 cAMP 累積。在室溫下在輕輕振盪下將適當濃度之本揭示案之化合物與 10000 個

第 281 頁(發明說明書)

細胞/孔於白色 96 孔半區板(Perkin Elmer)中混合 30 min。在室溫下在輕輕振盪下將 4 nM 促效劑 CGS21680 (R&D Technologies)添加至每一孔達 60 min。在室溫下在輕輕振盪下將偵測試劑 d2-標記之 cAMP (受體)及抗 cAMP 穴狀化合物(供體)添加至每一孔達 60 min。在 Pherastar (BMG Labtech)上讀板，計算螢光比 665/620，且藉由使用 GraphPad Prism 擬合對照百分比對化合物濃度對數之曲線來實施 EC₅₀測定。

實例 B. 腺苷 A2B 受體環狀 AMP GS 分析

【0662】 將表現人類腺苷 A2B 受體之穩定轉染之 HEK-293 細胞(Perkin Elmer)維持在含有 10% FBS 及 100 µg/mL 遺傳黴素之 MEM 培養基(Life Technologies)中。在分析前 18 至 24 小時，自培養基去除遺傳黴素。使用利用 FRET (螢光共振能量轉移)技術之 cisbio cAMP-GS Dynamic 套組來量測細胞中之 cAMP 累積。在室溫下在輕輕振盪下將適當濃度之本揭示案之化合物與 10000 個細胞/孔於白色 96 孔半區板(Perkin Elmer)中混合 30 min。在室溫下在輕輕振盪下將 12 nM 促效劑 NECA (R&D Technologies)添加至每一孔達 60 min。在室溫下在輕輕振盪下將偵測試劑 d2-標記之 cAMP (受體)及抗 cAMP 穴狀化合物(供體)添加至每一孔達 60 min。在 Pherastar (BMG Labtech)上讀板，計算螢光比 665/620，且藉由使用 GraphPad Prism 擬合對照百分比對化合物濃度對數之曲線來實施 EC₅₀測定。經由此方法獲得之實例之 EC₅₀數據示於表 1 中。

實例 C. A2A Tag-lite® HTRF 分析

【0663】 在黑色低體積 384 孔聚苯乙烯板(Greiner 784076-25)中以 10 µL 之終體積進行分析。首先將測試化合物連續稀釋於 DMSO 中，且將 100 nl 添加至板孔，之後添加其他反應組分。DMSO 之終濃度為 1%。將經 Tag-lite®腺苷 A2A 標記之細胞(CisBio C1TT1A2A)以 1:5 稀釋至 Tag-lite 緩衝液(CisBio LABMED)

中，且在 1200 g 下旋轉 5 min。將糰粒以 10.4 倍於初始細胞懸浮液體積之體積重新懸浮於 Tag-lite 緩衝液中，且以 12.5 nM 終濃度添加腺苷 A2A 受體紅色拮抗劑螢光配位體(CisBio L0058RED)。將 10 μ l 細胞與配位體混合物添加至分析孔且在室溫下培育 45 分鐘，之後在具有 HTRF 337/620/665 光學模組之 PHERAstar FS 讀板儀(BMG Labtech)上讀數。計算螢光配位體之結合百分比；其中 100 nM 之 A2A 拮抗劑對照 ZM 241385 (Tocris 1036) 100% 置換配位體，且 1% DMSO 具有 0% 置換。將結合 % 數據對抑制劑濃度對數擬合至單位點競爭性結合模型(GraphPad Prism 7.02 版)，其中配位體常數 = 12.5 nM 且配位體 K_d = 1.85 nM。經由此方法獲得之實例之 K_i 數據示於表 1 中。

實例 D. A2B 過濾結合分析

【0664】 在深孔聚丙烯板(Greiner 786201)中以 550 μ L 之終體積進行分析。首先將測試化合物連續稀釋於 DMSO 中，且接著將 5.5 μ l 添加至板孔，之後添加其他反應組分。DMSO 之終濃度為 3%。將過表現人類腺苷受體 A2B 之 HEK293 細胞膜(Perkin Elmer ES-113-M400UA)於 50 mM HEPES pH 7.0、5 mM $MgCl_2$ 、1 mM EDTA (分析緩衝液)中稀釋至 40 μ g/mL。將[3H] 8-環戊基-1,3-二丙基黃嘌呤(Perkin Elmer NET974001MC)於分析緩衝液+ 22% DMSO 中稀釋至 24.2 nM，且接著藉由添加至經稀釋膜而進一步稀釋至 1 nM。將 545 μ l 膜與配位體混合物添加至分析孔，且在室溫下在振盪器上培育 1 小時。接著經預先浸泡於 50 mM HEPES pH 6.5、5 mM $MgCl_2$ 、1 mM EDTA 0.5% BSA 中之 UniFilter GF/C 濾板(Perkin Elmer 6005174)過濾膜混合物，且接著用 5 mL 冰冷 50 mM HEPES pH 6.5、5 mM $MgCl_2$ 、1 mM EDTA 0.2% BSA 洗滌。添加 50 μ l MicroScint™ 混合液(Perkin Elmer 6013621)，且在 Topcount NXT FS (Perkin Elmer)上讀板。計算[3H] 配位體之結合百分比，其中 1000 nM 之 LUF 5834 (Tocris 4603)對照 100% 置換配

位體且 3% DMSO 具有 0% 置換。將結合% 數據對抑制劑濃度對數擬合至單位點競爭性結合模型(GraphPad Prism 7.02 版)，其中配位體常數= 2 nM 且配位體 $K_d = 13$ nM。

實例 E. A1 及 A3 SPA 結合分析

【0665】 兩個分析均係在白色 384 孔聚苯乙烯板(Greiner 781075)中以 50 μ L 之終體積來進行。首先將抑制劑連續稀釋於 DMSO 中，且將 100 nL 添加至板孔，之後添加其他反應組分。DMSO 之終濃度為 2%。

【0666】 將經小麥胚凝集素包覆之矽酸鈣 SPA 珠粒(Perkin Elmer RPNQ0023) 及過表現每一人類腺苷受體之 CHO-K1 細胞膜於 50 mM HEPES pH 7.0、5 mM $MgCl_2$ 、1 mM EDTA (分析緩衝液)中在旋轉攪拌器上在 4°C 下培育 2 小時。藉由在 6000 g 下離心 1 分鐘使珠粒沈澱，且接著棄掉含有未結合膜之上清液。使珠粒於分析緩衝液中重新懸浮至原始體積。將每一放射性配位體以 12.2 倍於終濃度稀釋於分析緩衝液+ 22% DMSO 中，且接著添加至 SPA 珠粒懸浮液。將 50 μ l 之 SPA 珠粒反應混合物添加至分析孔，且將板在室溫下在 600 rpm 下振盪 1 小時。接著使珠粒沈降 1 小時，之後在 Topcount NXT FS (Perkin Elmer)上讀數。計算經放射性標記之配位體之結合百分比，其中 $>100 \times K_i$ 之對照 100% 置換配位體且 2% DMSO 具有 0% 置換。將結合% 數據對抑制劑濃度對數擬合至單位點競爭性結合模型(GraphPad Prism 7.02 版)。分析條件提供於下表 A 中。

表 A.

分析組分	A1	A3
於 Hepes 緩衝液中之 SPA 珠粒	3 mg/mL	1.25 mg/mL
膜	60 μ g/mL Perkin Elmer ES-010	20 μ g/mL Perkin Elemer ES-012
放射性配位體	1 nM [3H] DP-CPX (Perkin Elmer NET974) $K_D = 1$ nM	0.1 nM [125I] MECA (Perkin Elmer NEX312) $K_D = 0.8$ nM
對照	1 μ M DPCPX (Tocris 0439)	0.1 μ M IB-MECA (Tocris 1066)

【0667】 A_{2A_Ki} 數據及 $A_{2B_cAMP_EC_{50}}$ 數據提供於下文中。符號「†」指示 A_{2A_Ki} 或 $A_{2B_cAMP_EC_{50}} \leq 10$ nM，「††」指示 A_{2A_Ki} 或 $A_{2B_cAMP_EC_{50}} > 10$ nM 但 ≤ 100 nM。「†††」指示 A_{2A_Ki} 或 $A_{2B_cAMP_EC_{50}} > 100$ nM 但 ≤ 1 μ M；且「††††」指示 A_{2A_Ki} 或 $A_{2B_cAMP_EC_{50}}$ 大於 1 μ M。

表 1.

實例編號	A_{2A_Ki} (nM)	$A_{2B_cAMP_EC_{50}}$ (nM)
1	†	††
2	†	††
3	†	†††
4	†	††
5	†	†††
6	††	††††
7	†	†
8	†	††
9	†	††
10	†	†
11	†	†
12	†	††
13	††	†††
14	††	††††
15	†	†
16	†	†
17	†	†
18	†	†
19	†	††
20	†	†
21	†	†††
22	†	†††
23	†	†
24	†	††
25	†	††
26	†	††
27	†	†
28	†	††
29	†	†
30	†	††
31	†	††
32	†	†

第 285 頁(發明說明書)

33	✦	✦
34	✦	✦✦
35	✦	✦
36	✦	✦
37	✦	✦
38	✦	✦
39	✦	✦
40	✦	✦
41	✦	✦
42	✦	✦
43	✦	✦
44	✦	✦
45	✦	✦
46	✦	✦
47	✦	✦✦
48	✦	✦✦
49	✦	✦
50	✦	✦
51	✦	✦
52	✦	✦
53	✦	✦
54	✦	✦
55	✦	✦
56	✦	✦
57	✦	✦
58	✦	✦
59	✦	✦✦
60	✦	✦✦
61	✦	✦
62	✦	✦
63	✦	✦
64	✦	✦
65	✦	✦✦
66	✦	✦
67	✦	✦
68	✦	✦✦
69	✦	✦
70	✦	✦✦
71	✦	✦
72	✦	✦
73	✦	✦
74	✦	✦
75	✦	✦

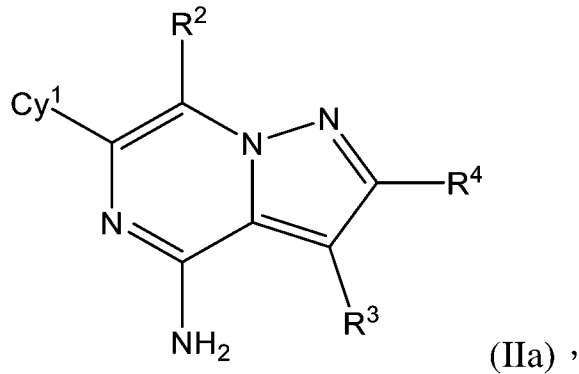
76	✦	✦✦
77	✦	✦
78	✦	✦
79	✦	✦
80	✦	✦
81	✦	✦
82	✦	✦
83	✦	✦
84	✦	✦
85	✦	✦✦
86	✦	✦
87	✦	✦✦
88	✦	✦✦
89	✦	✦✦
90	✦	✦✦✦
91	✦	✦✦
92	✦	✦
93	✦	✦
94	✦	✦✦
95	✦	✦✦
96	✦	✦✦
97	✦	✦
98	✦	✦
99	✦	✦✦
100	✦	✦✦✦
101	✦	✦
102	✦	✦
103	✦	✦
104	✦	✦✦
105	✦	✦
106	✦	✦
107	✦	✦✦
108	✦	✦
109	✦	✦
110	✦	✦✦✦
111	✦	✦
112	✦	✦
113	✦	✦✦
114	✦	✦✦
115	✦	✦
116	✦	✦✦
117	✦	✦
118	✦	✦

119	†	†
120	†	††
121	†	††
122	†	††
123	†	††
124	†	†
125	†	††
126	†	††
127	†	†
128	†	††

【0668】 除本文所闡述之彼等修改以外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言自上述說明將變得顯而易見。此等修改亦意欲在隨附申請專利範圍之範圍內。本申請案中所引用之每一參考文獻(包括所有專利、專利申請案及公開案)係以全文引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，



其中：

R^3 係選自 H、D、鹵基、OH、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵代烷氧基、氰基-C₁₋₃ 烷基、HO-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 環烷基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基亞磺醯基、C₁₋₃ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₃ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基胺基、C₁₋₃ 烷氧基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基氧基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基胺基；

Cy^1 係選自苯基，其係視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^7 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基、

第 1 頁(發明申請專利範圍)

(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a7}、SR^{a7}、NHOR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)NR^{c7}(OR^{a7})、C(O)OR^{a7}、OC(O)R^{b7}、OC(O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(=NR^{e7})R^{b7}、C(=NOH)R^{b7}、C(=NCN)R^{b7}、C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=NOH)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=NCN)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}、NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}、S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}、OS(O)₂R^{b7}、SF₅、P(O)R^{f7}R^{g7}、OP(O)(OR^{h7})(ORⁱ⁷)、P(O)(OR^{h7})(ORⁱ⁷)及 BR^{j7}R^{k7}，其中 R⁷ 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{7A} 取代基取代；

每一 R^{a7}、R^{b7}、R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^{a7}、R^{b7}、R^{c7} 及 R^{d7} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{7A} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{e7} 及 R^{d7} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{7A} 取代基取代；

每一 R^{e7} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f7} 及 R^{g7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{h7} 及 R^{i7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j7} 及 R^{k7} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j7} 及 R^{k7} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{7A} 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、胺基

羰基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基氧基、二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基胺基；

R^2 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $NHOR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOH)R^{b2}$ 、 $C(=NCN)R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $OS(O)_2R^{b2}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f2}R^{g2}$ 、 $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ 、 $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ 及 $BR^{j2}R^{k2}$ ，其中 R^2 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10}

芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOH)R^{b4}、C(=NCN)R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}、OS(O)₂R^{b4}、SF₅、P(O)R^{f4}R^{g4}、OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)、P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)及BR^{j4}R^{k4}，其中R⁴之該C₁₋₆烷基、該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該C₆₋₁₀芳基、該C₃₋₁₀環烷基、該5員至10員雜芳基、該4員至10員雜環烷基、該C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經1個、2個、3個、4個、5個或6個獨立選擇之R^{4A}取代基取代；

條件係：

(a) 當R²係選自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基及4員至10員雜環烷基，其中R²之該C₆₋₁₀芳基、該C₃₋₁₀環烷基、該5員至10員雜芳基及該4員至10員雜環烷基各自視情況經1個、2個、3個、4個、5個或6個獨立選擇之R^{2A}取代基取代時，

則R⁴係選自H、D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4

員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOH)R^{b4}、C(=NCN)R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}、OS(O)₂R^{b4}、SF₅、P(O)R^{f4}R^{g4}、OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)、P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)及 BR^{j4}R^{k4}，其中 R⁴ 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

或者，另一選擇為，

(b) 當 R² 係選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、NHOR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)NR^{c2}(OR^{a2})、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})R^{b2}、C(=NOH)R^{b2}、C(=NCN)R^{b2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}、NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 SF_5 、
 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}2}\text{R}^{\text{g}2}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}2})(\text{OR}^{\text{i}2})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}2})(\text{OR}^{\text{i}2})$ 及 $\text{BR}^{\text{j}2}\text{R}^{\text{k}2}$ ，其中 R^2 之該
 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷
 基- C_{1-6} 烷基-、該(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷
 基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1個、2個、3個、4個、5個或6個獨立選擇之
 $\text{R}^{2\text{A}}$ 取代基取代時，

則 R^4 係選自D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10}
 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4
 員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{NHOR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}(\text{OR}^{\text{a}4})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、
 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 、 SF_5 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}4}\text{R}^{\text{g}4}$ 、
 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}4})(\text{OR}^{\text{i}4})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}4})(\text{OR}^{\text{i}4})$ 及 $\text{BR}^{\text{j}4}\text{R}^{\text{k}4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該
 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、
 該(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自
 視情況經1個、2個、3個、4個、5個或6個獨立選擇之 $\text{R}^{4\text{A}}$ 取代基取代；

每一 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 及 $\text{R}^{\text{d}2}$ 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯
 基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜

環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{e2} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f2} 及 R^{g2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{h2} 及 R^{i2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5員至10員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4員至10員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j2} 及 R^{k2} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j2} 及 R^{k2} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $C(=NOH)R^{b21}$ 、 $C(=NCN)R^{b21}$ 、 $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 、 $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)_2R^{b21}$ 、 $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ 、 $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $OS(O)_2R^{b21}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f21}R^{g21}$ 、 $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ 、 $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ 及 $BR^{j21}R^{k21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳

基)-C₁₋₆烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-，其中 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21} 及 R^{d21} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5員至 10員雜芳基、該 4員至 10員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5員至 10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4員至 10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1個、2個、3個或 4個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c21} 及 R^{d21} 與其所連接之 N 原子一起形成 4員至 10員雜環烷基，其中該 4員至 10員雜環烷基視情況經 1個、2個、3個或 4個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{e21} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基；

每一 R^{f21} 及 R^{g21} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至 10員雜芳基、4員至 10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至 10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至 10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{h21} 及 Rⁱ²¹ 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至 10員雜芳基、4員至 10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至 10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至 10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{j21} 及 R^{k21} 獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j21} 及 R^{k21} 與其所連接之 B 原子一起形成 5員或 6員雜環烷基，其視情況經 1個、2個、3個或 4個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{2B} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a22} 、 SR^{a22} 、 $NHOR^{a22}$ 、 $C(O)R^{b22}$ 、 $C(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$ 、 $C(O)OR^{a22}$ 、 $OC(O)R^{b22}$ 、 $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(O)R^{b22}$ 、 $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$ 、 $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $C(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $C(=NOH)R^{b22}$ 、 $C(=NCN)R^{b22}$ 、 $C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(=NOH)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(=NCN)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}S(O)R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ 、 $S(O)R^{b22}$ 、 $S(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $S(O)_2R^{b22}$ 、 $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ 、 $OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $OS(O)_2R^{b22}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f22}R^{g22}$ 、 $OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ 、 $P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ 及 $BR^{j22}R^{k22}$ ，其中 R^{2B} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

每一 R^{a22} 、 R^{b22} 、 R^{c22} 及 R^{d22} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a22} 、 R^{b22} 、 R^{c22} 及 R^{d22} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、

該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c22} 及 R^{d22} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

每一 R^{e22} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₁₋₆ 鹵代烷氧基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基；

每一 R^{f22} 及 R^{g22} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₁₋₆ 鹵代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{h22} 及 Rⁱ²² 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{j22} 及 R^{k22} 獨立地選自 OH、C₁₋₆ 烷氧基及 C₁₋₆ 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j22} 及 R^{k22} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{2C} 獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 鹵代烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、HO-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 環烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)

胺基、硫基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基氧基、二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{e4} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f4} 及 R^{g4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜

芳基、4員至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{b4} 及 Rⁱ⁴ 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{j4} 及 R^{k4} 獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j4} 及 R^{k4} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a41}、SR^{a41}、NHOR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)NR^{c41}(OR^{a41})、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(=NR^{e41})R^{b41}、C(=NOH)R^{b41}、C(=NCN)R^{b41}、C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(=NOH)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(=NCN)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}、NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}S(O)R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂R^{b41}、NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、S(O)R^{b41}、S(O)NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂R^{b41}、S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}、OS(O)₂R^{b41}、SF₅、P(O)R^{f41}R^{g41}、OP(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹)、P(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹)及 BR^{j41}R^{k41}，其中 R^{4A} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、

該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-，其中 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{e41} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基；

每一 R^{f41} 及 R^{g41} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{h41} 及 R^{i41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基- 及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j41} 及 R^{k41} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j41} 及 R^{k41} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a42} 、 SR^{a42} 、 $NHOR^{a42}$ 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $C(=NOH)R^{b42}$ 、 $C(=NCN)R^{b42}$ 、 $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NOH)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NCN)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)R^{b42}$ 、 $S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 、 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $OS(O)_2R^{b42}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f42}R^{g42}$ 、 $OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ 、 $P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ 及 $BR^{j42}R^{k42}$ ，其中 R^{4B} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-

及該(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之R^{4C}取代基取代；

每一R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及R^{d42}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-，其中R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及R^{d42}之該C₁₋₆烷基、該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該C₆₋₁₀芳基、該C₃₋₁₀環烷基、該5員至10員雜芳基、該4員至10員雜環烷基、該C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之R^{4C}取代基取代；

或者，連接至同一N原子之任一R^{c42}及R^{d42}與其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，其中該4員、5員、6員或7員雜環烷基視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之R^{4C}取代基取代；

每一R^{e42}獨立地選自H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

每一R^{f42}及R^{g42}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一R^{h42}及Rⁱ⁴²獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、

C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{j42} 及 R^{k42} 獨立地選自 OH、C₁₋₆烷基氧基及 C₁₋₆鹵代烷基氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j42} 及 R^{k42} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a43}、SR^{a43}、NHOR^{a43}、C(O)R^{b43}、C(O)NR^{c43}R^{d43}、C(O)NR^{c43}(OR^{a43})、C(O)OR^{a43}、OC(O)R^{b43}、OC(O)NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}C(O)R^{b43}、NR^{c43}C(O)OR^{a43}、NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}、C(=NR^{e43})R^{b43}、C(=NOH)R^{b43}、C(=NCN)R^{b43}、C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}C(=NOH)NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}C(=NCN)NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}、NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}S(O)R^{b43}、NR^{c43}S(O)₂R^{b43}、NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}、NR^{c43}S(O)₂NR^{c43}R^{d43}、S(O)R^{b43}、S(O)NR^{c43}R^{d43}、S(O)₂R^{b43}、S(O)₂NR^{c43}R^{d43}、OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}、OS(O)₂R^{b43}、SF₅、P(O)R^{f43}R^{g43}、OP(O)(OR^{h43})(ORⁱ⁴³)、P(O)(OR^{h43})(ORⁱ⁴³)及 BR^{j43}R^{k43}，其中 R^{4C} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₆₋₁₀芳基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 5員至10員雜芳基、該 4員至10員雜環烷基、該 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c43} 及 R^{d43} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{e43} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f43} 及 R^{g43} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{h43} 及 R^{i43} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j43} 及 R^{k43} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j43} 及 R^{k43} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{4D} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 7 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 7 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a44} 、 SR^{a44} 、 $NHOR^{a44}$ 、 $C(O)R^{b44}$ 、 $C(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $C(O)NR^{c44}(OR^{a44})$ 、 $C(O)OR^{a44}$ 、 $OC(O)R^{b44}$ 、 $OC(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(O)R^{b44}$ 、 $NR^{c44}C(O)OR^{a44}$ 、 $NR^{c44}C(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $C(=NR^{e44})R^{b44}$ 、 $C(=NOH)R^{b44}$ 、 $C(=NCN)R^{b44}$ 、 $C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(=NOH)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(=NCN)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}C(=NR^{e44})R^{b44}$ 、 $NR^{c44}S(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $NR^{c44}S(O)R^{b44}$ 、 $NR^{c44}S(O)_2R^{b44}$ 、 $NR^{c44}S(O)(=NR^{e44})R^{b44}$ 、 $NR^{c44}S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$ 、 $S(O)R^{b44}$ 、 $S(O)NR^{c44}R^{d44}$ 、 $S(O)_2R^{b44}$ 、 $S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$ 、 $OS(O)(=NR^{e44})R^{b44}$ 、 $OS(O)_2R^{b44}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f44}R^{g44}$ 、 $OP(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$ 、 $P(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$ 及 $BR^{j44}R^{k44}$ ，其中 R^{4D} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 7 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該苯基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 7 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4E} 取代基取代；

每一 R^{a44} 、 R^{b44} 、 R^{c44} 及 R^{d44} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 7 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 7 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-

及(4員至7員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-, 其中 R^{a44}、R^{b44}、R^{c44}及 R^{d44}之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該苯基、該 C₃₋₇環烷基、該 5員至 7員雜芳基、該 4員至 7員雜環烷基、該苯基-C₁₋₆烷基-、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5員至 7員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4員至 7員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1個、2個、3個或 4個獨立選擇之 R^{4E}取代基取代;

或者, 連接至同一 N 原子之任一 R^{c44}及 R^{d44}與其所連接之 N 原子一起形成 4員、5員、6員或 7員雜環烷基, 其中該 4員、5員、6員或 7員雜環烷基視情況經 1個、2個、3個或 4個獨立選擇之 R^{4E}取代基取代;

每一 R^{e44}獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基;

每一 R^{f44}及 R^{g44}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5員至 7員雜芳基、4員至 7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至 7員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至 7員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-;

每一 R^{h44}及 Rⁱ⁴⁴獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5員至 7員雜芳基、4員至 7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5員至 7員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4員至 7員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-;

每一 R^{j44}及 R^{k44}獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵代烷氧基;

或者連接至同一 B 原子之任一 R^{j44}及 R^{k44}與其所連接之 B 原子一起形成 5員或 6員雜環烷基, 其視情況經 1個、2個、3個或 4個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代; 且

每一 R^{4E} 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基、 C_{1-3} 烷基羧基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羧基胺基、 C_{1-3} 烷基羧基氧基、胺基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基氧基、二(C_{1-3} 烷基)胺基羧基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羧基胺基。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中與任一烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基取代基或- C_{1-6} 烷基-、伸烷基、伸烯基及伸炔基連接基團之碳原子連接之 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個氫原子各自視情況由氬原子置換。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^3 係 CN 或 H。

【請求項 4】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^3 係 H。

【請求項 5】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^2 之該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 及 $S(O)_2R^{b21}$ ，其中 R^{2A} 之該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基。

【請求項 6】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自 C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-4} 烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基及 OH。

【請求項 7】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自環丙基、噁唑基、三唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫吡啶-(2H)-基及吡啶酮基，其各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 及 $S(O)R^{b21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；且

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基及 OH 。

【請求項 8】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自 1-(三氟甲基)環丙-1-基、1-乙基-1H-吡啶-5-基、1-丙基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、嘓啶-4-基、3,6-二氫吡啶-4-基-1(2H)-甲醯胺、吡啶-4-基、4-(1-羥基乙基)-2-甲基噁啶-5-基、2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁啶-5-基、1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基及 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基。

【請求項 9】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^4 係選自 H 、 D 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、

該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、該(5員至10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4員至10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、苯基、C₃₋₇環烷基、5員至6員雜芳基及4員至7員雜環烷基，其中 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C₁₋₆烷基、該苯基、該 C₃₋₇環烷基、該5員至6員雜芳基及該4員至7員雜環烷基各自視情況由1個、2個或3個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5員至6員雜芳基、4員至7員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a41}、SR^{a41}、NHOR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、S(O)R^{b41} 及 S(O)₂R^{b41}，其中 R^{4A} 之該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該苯基、該 C₃₋₇環烷基、該5員至6員雜芳基及該4員至7員雜環烷基各自視情況由1個或2個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基，其中 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C₁₋₆烷基視情況由1個、2個或3個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、胺基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基。

【請求項 10】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R⁴ 係選自苯基、5員至6員雜芳基、4員至7員雜環烷基、苯基-C₁₋₃烷基-、(5員至10員雜芳基)-C₁₋₃烷基-、(4員至7員雜環烷基)-C₁₋₃

烷基-、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ，其中 R^4 之該苯基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該苯基- C_{1-3} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-及該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、苯基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基及該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、4 員至 7 員雜環烷基及 OH，其中 R^{4A} 之該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、OH 及 C_{1-4} 烷基。

【請求項 11】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^4 係選自 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $C(O)$ -氮雜環丁基、 $C(O)$ -吡咯啉基、 $C(O)$ -六氫吡啶基、 $C(O)N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)OC_{1-6}$ 烷基、(氮雜環丁基)- C_{1-6} 烷基、(吡啶基)- C_{1-6} 烷基、(苯基)- C_{1-6} 烷基、(氟苯基)- C_{1-6} 烷基、3,6-二氫-2H-吡喃基、NH-(苯基)、吡啶基及(吡咯并[3,2-b]吡啶基)- C_{1-6} 烷基，

其中每一 C_{1-6} 烷基及氮雜環丁基視情況由 1 個或 2 個 OH 基團取代；且每一吡啶基視情況由甲基六氫吡嗪基取代。

【請求項 12】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^4 係選自 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)$ -氮雜環丁基、 $C(O)$ -羥基氮雜環丁基、 $C(O)$ -吡咯啉基、 $C(O)$ -六氫吡啶基、 CH_2 -氮雜環丁基、 CH_2 -吡啶基、 CH_2 -氟苯基、 $CH(OH)$ -氟苯基、NH-苯基、3,6-二氫-2H-吡喃基、(甲基六氫吡嗪基)吡啶基及(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基。

【請求項 13】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 CN。

【請求項 14】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自 H、二氟乙基、溴及 CN。

【請求項 15】 如請求項 13 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^4 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ，其中 R^4 之該苯基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且
每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【請求項 16】 如請求項 13 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^4 係選自 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2$ -吡啶基、 CH_2 -氟苯基及 $CH(OH)$ -氟苯基。

【請求項 17】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中：

R^3 係 H 或 CN；

Cy^1 係苯基，其由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

每一 R^7 獨立地選自鹵基及 CN；

R^2 係選自苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^2 之該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、

OC(O)R^{b21} 、 $\text{OC(O)NR}^{c21}\text{R}^{d21}$ 、 $\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}$ 、 $\text{NR}^{c21}\text{C(O)R}^{b21}$ 、 $\text{NR}^{c21}\text{C(O)OR}^{a21}$ 、 $\text{NR}^{c21}\text{C(O)NR}^{c21}\text{R}^{d21}$ 、 S(O)R^{b21} 及 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b21}$ ，其中 R^{2A} 之該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基；

R^4 係選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 NHOR^{a4} 、 C(O)R^{b4} 、 $\text{C(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 C(O)OR^{a4} 、 OC(O)R^{b4} 、 $\text{OC(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C(O)R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C(O)OR}^{a4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 S(O)R^{b4} 及 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b4}$ ，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 及 $S(O)_2R^{b41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基。

【請求項 18】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中：

R^3 係 H 或 CN；

Cy^1 係 3-氰基苯基或 3-氰基-2-氟苯基；

R^2 係選自 C_{3-6} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-4} 烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{2B} 獨立地選自鹵基及 OH；

R^4 係選自苯基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ，其中 R^4 之該苯基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該苯基- C_{1-3} 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-及該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、苯基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基及該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、4 員至 7 員雜環烷基及 OH，其中 R^{4A} 之該 4 員至 7 員雜環烷基視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、OH 及 C_{1-4} 烷基。

【請求項 19】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中：

R^3 係 H 或 CN；

Cy^1 係苯基，其由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；

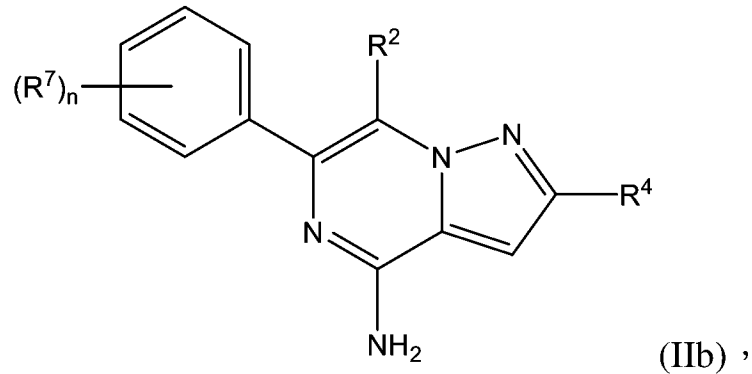
每一 R^7 獨立地選自鹵基及 CN；

R^2 係選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 CN；

R^4 係選自苯基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ，其中 R^4 之該苯基- C_{1-6} 烷基-及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且

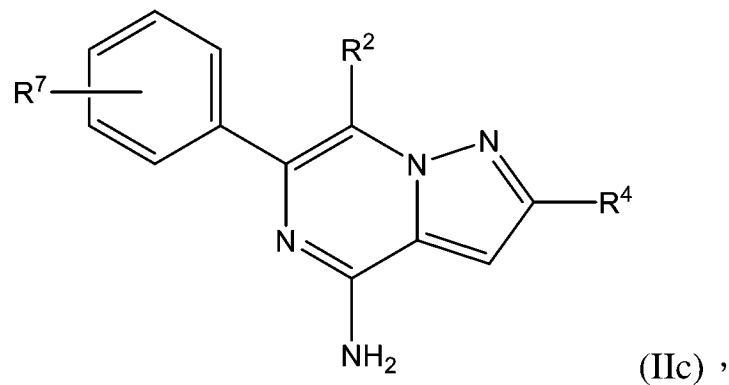
每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【請求項 20】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其係式(IIb)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 n 係 0 至 4 之整數。

【請求項 21】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其係式(IIc)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物。

【請求項 22】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 Cy^1 係苯基，其由 1 個或 2 個獨立選擇之 R^7 取代基取代；且每一 R^7 獨立地選自鹵基及 CN。

【請求項 23】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 Cy^1 係氰基苯基。

【請求項 24】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 Cy^1 係 3-氰基苯基或 3-氰基-2-氟苯基。

【請求項 25】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 10 員雜環烷基，其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 及 $S(O)_2R^{b21}$ ，其中 R^{2A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{241} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^{a21} 、 R^{241} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 之該 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

每一 R^{2B} 獨立地選自 D、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基。

【請求項 26】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自 5 員至 10 員雜芳基及 4 員至 7 員雜環烷基，其中 R^2 之該 5 員至 10 員雜芳基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 OH，其中 R^{2A} 之該 C_{1-6} 烷基視情況由 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；且

每一 R^{2B} 獨立地選自 D、鹵基及 OH。

【請求項 27】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係選自 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、嘓啶-4-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基、4-甲基噁唑-5-基、4-乙基噁唑-5-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基、2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)噁唑-5-基、1-乙基-1H-吡啶-5-基、6-羥基吡啶-3-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、噁唑-5-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、3-氟吡啶-4-基及 1-(甲基-*d*3)-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-基。

【請求項 28】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係 H。

【請求項 29】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基或咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基；且 R^4 係 H。

【請求項 30】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^2 係 H；且 R^4 係-NHC(O)OC₁₋₆ 烷基。

【請求項 31】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中：

R^4 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該

C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂NR^{c41}R^{d41} 及 S(O)₂R^{b41}，其中 R^{4A} 之該 C₁₋₆ 烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、該(5 員至 10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4 員至 10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C₁₋₆ 烷基、該苯基、該 C₃₋₆ 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基

及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、苯基- C_{1-3} 烷基-、(C_{3-6} 環烷基)- C_{1-3} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、CN、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 及 $S(O)_2R^{b42}$ ，其中 R^{4B} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該苯基- C_{1-3} 烷基-、該(C_{3-6} 環烷基)- C_{1-3} 烷基-、該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{b42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a42} 、 R^{b42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 之該 C_{1-6} 烷基、該苯基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、CN、 OR^{a43} 、 $C(O)R^{b43}$ 、 $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $C(O)OR^{a43}$ 、 $NR^{c43}R^{d43}$ 、 $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ 及 $S(O)_2R^{b43}$ ，其中 R^{4C} 之該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

每一 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中 R^{a43} 、 R^{b43} 、 R^{c43} 及 R^{d43} 之該 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 個或 2 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；

或者，連接至同一 N 原子之任一 R^{c43} 及 R^{d43} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基，其中該 4 員、5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立選擇之 R^{4D} 取代基取代；且

每一 R^{4D} 獨立地選自 C_{1-3} 烷基及 OH。

【請求項 32】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中 R^4 係選自苯基- C_{1-3} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 及 $S(O)_2R^{b4}$ ，其中 R^4 之該苯基- C_{1-3} 烷基-、該(4 員至 7 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-及該(5 員至 10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自苯基、4 員至 7 員雜環烷基及(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-，其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基及該(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、5 員至 6 員雜芳基、(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-、 OR^{a41} 、 $S(O)_2R^{b41}$ 及 $NR^{c41}R^{d41}$ ，其中 R^{4A} 之該 C_{1-6} 烷基、該 5 員至 6 員雜芳基及該(4 員至 10 員雜環烷基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 5 員至 6 員雜芳基，其中 R^{a41} 、 R^{b41} 、 R^{c41} 及 R^{d41} 之該 C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-6} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、(5 員至 6 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-、CN、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 及 $NR^{c42}R^{d42}$ ，其中 R^{4B} 之該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷

基及該(5員至6員雜芳基)-C₁₋₃烷基-各自視情況經1個、2個或3個獨立選擇之R^{4C}取代基取代；

每一R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及R^{d42}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、5員至6員雜芳基及5員至7員雜環烷基，其中R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及R^{d42}之該C₁₋₆烷基、該C₃₋₆環烷基、該5員至6員雜芳基及該5員至7員雜環烷基各自視情況經1個、2個或3個獨立選擇之R^{4C}取代基取代；

每一R^{4C}獨立地選自C₁₋₆烷基、CN、C(O)NR^{c43}R^{d43}、C(O)OR^{a43}、NR^{c43}R^{d43}及S(O)₂R^{b43}，其中R^{4C}之該C₁₋₆烷基視情況經1個或2個獨立選擇之R^{4D}取代基取代；

每一R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}及R^{d43}獨立地選自H、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵代烷基，其中R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}及R^{d43}之該C₁₋₆烷基各自視情況經1個或2個獨立選擇之R^{4D}取代基取代；

或者，連接至同一N原子之任一R^{c43}及R^{d43}與其所連接之N原子一起形成4員、5員或6員雜環烷基，其中該4員、5員或6員雜環烷基視情況經1個、2個、3個或4個獨立選擇之R^{4D}取代基取代；

每一R^{4D}獨立地選自C₁₋₃烷基及OH。

【請求項33】 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R⁴係選自吡啶-2-基甲基、1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基、7*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-7-基、2-氟苯氧基、羥基(吡啶-2-基)甲基、2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)苄基、(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)甲基、(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-7-基)甲基、(2*H*-呋啶-2-基)甲基、(1*H*-呋啶-1-基)甲基、(2,6-二氟苯基)(羥基)甲基、(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基、(2,3-二氟苯基)(羥基)甲基、(2-氟苯基)(羥基)甲基、(2-氯苯基)(羥基)甲基、羥基(苯基)甲基、苯基磺醯基、氮雜環丁烷-1-羰基、

苯并[d]噁唑-4-基甲基、2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苄基、2-氟-6-((6-甲基-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)甲基)苄基、2-氟-6-((6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苄基、2-氟-6-(((2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基、2-氟-6-((3-側氧基六氫吡嗪-1-基)甲基)苄基、2-氟-6-(((1-甲基-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基、2-氟-6-(((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺基)甲基)苄基、2-(((2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)苄基、胺基(2,6-二氟苯基)甲基、(2,6-二氟苯基)(甲基胺基)甲基、(2,6-二氟苯基)((2-羥基乙基)胺基)甲基、胺基(2-氟苯基)甲基、胺基(2,6-二氟苯基)甲基、(3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲基、2-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基、(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲基、2-(((1-乙醯基六氫吡啶-4-基)甲基)-6-氟苄基、(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)(羥基)甲基、2-氟-6-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(2-((二甲基胺基)甲基)-6-氟苯基)(羥基)甲基、2-氟-6-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(2-氟-6-(吡咯啉-1-基甲基)苯基)(羥基)甲基、2-氟-6-(1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基、2-氟-6-((6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)苯基)(羥基)甲基、2-氟-6-(1-((反式)-3-(甲基胺基)環丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基、2-(1-(2-氟基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟苄基、2-氟-6-(1-(2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基、(3-甲基吡啶-2-基)甲氧基、(3-((1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-2-基)甲基、(3-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-2-基)甲基、(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基、2-(((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)苄基及(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基。

【請求項 34】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中：

R²係選自 5 員至 6 員雜芳基及 4 員至 6 員雜環烷基，其中該 5 員至 6 員雜芳基及該 4 員至 6 員雜環烷基各自視情況經 1 個或 2 個 C₁₋₃ 烷基取代；

R⁴係苯基-C₁₋₃ 烷基-或吡啶基-C₁₋₃ 烷基-，其中該苯基-C₁₋₃ 烷基-及該吡啶基-C₁₋₃ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 OH 及鹵基之取代基取代；且

Cy¹係氰基苯基。

【請求項 35】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其係選自：

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-N-乙基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-7-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺；

3-(4-胺基-2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(嘧啶-4-基)-2-(吡咯啶-1-羰基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(六氫吡啶-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N,N-二乙基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-N-乙基-N-甲基-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺；

3-(4-胺基-2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-羰基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(氮雜環丁-1-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

4-(4-胺基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲醯胺；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲腈；

4-胺基-6-(3-氰基苯基)-2-(2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈；

3-(4-胺基-7-溴-2-((2-氟苯基)(羥基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((2-氟苯基)(羥基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-7-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(苯基胺基)-7-(吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-4-基)-7-(吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(4-(1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((2-氟苯基)(羥基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈；及

3-(2-((1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)甲基)-4-胺基-7-(嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯甲腈，

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物。

【請求項 36】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 35 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物，及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【請求項 37】 一種如請求項 1 至 35 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構物之用途，其用於製備治療患者之疾病或病症之醫藥品，其中該疾病或病症係膀胱癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、前列腺癌或頭頸癌。

- 【請求項 38】 如請求項 37 之用途，其中該疾病或病症係頭頸癌。
- 【請求項 39】 如請求項 38 之用途，其中該頭頸癌係頭頸部鱗狀細胞癌。
- 【請求項 40】 如請求項 37 之用途，其中該疾病或病症係肺癌。
- 【請求項 41】 如請求項 40 之用途，其中該肺癌係非小細胞肺癌(NSCLC)。
- 【請求項 42】 如請求項 37 之用途，其中該疾病或病症係卵巢癌。
- 【請求項 43】 如請求項 37 之用途，其中該疾病或病症係前列腺癌。
- 【請求項 44】 如請求項 43 之用途，其中該前列腺癌係轉移性去勢抵抗性前列腺癌。
- 【請求項 45】 如請求項 37 之用途，其中該疾病或病症係乳癌。
- 【請求項 46】 如請求項 37 之用途，其中該疾病或病症係膀胱癌。
- 【請求項 47】 如請求項 37 之用途，其中該疾病或病症係結腸直腸癌。
- 【請求項 48】 如請求項 37 之用途，其中該疾病或病症係胰臟癌。