202413379

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202413379 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112123677 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07D519/00 (2006.01)* *A61K31/53 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/06/23 美國 63/355,076
2022/11/22 美國 63/427,322
2023/04/12 美國 63/458,808

(71)申請人：美商生物銜接醫療公司 (美國) BIOSPLICE THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：米塔帕利 戈皮 庫馬爾 MITTAPALLI, GOPI KUMAR (US)；麥 志清 MAK, CHI CHING (US)；圖納 路易斯 丹尼爾 TURNER, LEWIS DANIEL (GB)；霍菲納 布萊恩 喬瑟夫 HOFILENA, BRIAN JOSEPH (US)；法克迪 蘭姆克利斯納 雷帝 VAKITI, RAMKRISHNA REDDY (CA)；伊斯曼 布萊恩 瓦特 EASTMAN, BRIAN WALTER (CA)；瓦勒斯 大衛 馬克 WALLACE, DAVID MARK (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 599 頁

(54)名稱

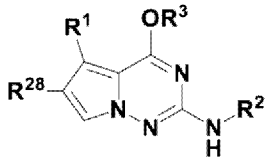
4-烷氧基吡咯并[2,1-F][1,2,4]三𠯤及其製備與用途

(57)摘要

本發明揭示用於治療各種疾病及病理學之 4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三化合物 。更特別地，本發明係關於 4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三化合物或其類似物之用途 ，其用於治療特徵在於 DYRK1A 過度表現之病症(例如癌症、唐氏症候群(Down syndrome)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、糖尿病、病毒感染及骨關節炎)。

4-Alkoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine compounds for treating various diseases and pathologies are disclosed. More particularly, the present disclosure concerns the use of 4-alkoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine compounds or analogs thereof, in the treatment of disorders characterized by overexpression of DYRK1A (e.g., cancer, Down syndrome, Alzheimer's disease, diabetes, viral infections, and osteoarthritis).

特徵化學式：



I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

4-烷氧基吡咯并[2,1-F][1,2,4]三吩及其製備與用途

【英文發明名稱】

4-ALKOXYPYRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZINES AND PREPARATION AND USES THEREOF

【中文】

本發明揭示用於治療各種疾病及病理學之4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩化合物。更特別地，本發明係關於4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩化合物或其類似物之用途，其用於治療特徵在於DYRK1A過度表現之病症(例如癌症、唐氏症候群(Down syndrome)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、糖尿病、病毒感染及骨關節炎)。

【英文】

4-Alkoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine compounds for treating various diseases and pathologies are disclosed. More particularly, the present disclosure concerns the use of 4-alkoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine compounds or analogs thereof, in the treatment of disorders characterized by overexpression of DYRK1A (e.g., cancer, Down syndrome, Alzheimer's disease, diabetes, viral infections, and osteoarthritis).

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

[特徴化学式]



]

【發明說明書】

【中文發明名稱】

4-烷氧基吡咯并[2,1-F][1,2,4]三吩及其製備與用途

【英文發明名稱】

4-ALKOXYPYRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZINES AND PREPARATION AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於雙特異性酪胺酸磷酸化調節式1A激酶之抑制劑及包含其之組合物。更特別地，其係關於4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩或其鹽或類似物之用途，其用於治療特徵在於DYRK1A異常表現及/或活性之病症(例如，癌症、唐氏症候群(Down syndrome)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、糖尿病、病毒感染及骨關節炎)。

【先前技術】

【0002】 雙特異性酪胺酸磷酸化調節式激酶(DYRK1A、1B、2-4)包含在真核激酶組之CMGC組內之蛋白激酶家族。此等蛋白激酶涉及多種細胞功能，包括細胞內信號傳導、mRNA剪接、染色質轉錄、DNA損傷修復、細胞存活、細胞週期控制、分化、高半胱胺酸/甲硫胺酸/葉酸調節、體溫調節、內飲作用、神經元發育、突觸可塑性等。此等激酶中之一些，特別是DYRK1A之異常表現及/或活性可見於許多人類神經系統疾病中，諸如與唐氏症候群相關之認知缺陷、阿茲海默症及相關疾病、tau蛋白病變、失智症、匹克症(Pick's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及其他神經退化性疾病、費倫-麥克德明症候群(Phelan-McDermid syndrome)、自閉症及CDKL5缺乏症。DYRK亦涉及糖尿病、

異常葉酸/甲硫胺酸代謝、骨關節炎、若干實體癌(神經膠母細胞瘤、乳癌及胰臟癌)及白血病(急性淋巴母細胞性白血病、急性巨核母細胞性白血病)、病毒感染(流感、HIV-1、HCMV、HCV、CMV、HPV)以及由單細胞寄生蟲(利什曼原蟲(*Leishmania*)、錐蟲(*Trypanosoma*)、瘧原蟲(*Plasmodium*))引起之感染(International Journal of Molecular Sciences (2021), 22(11), 6047)。DYRK1A亦已經鑑別為EGFR之關鍵穩定劑(*Cell Death & Disease* (**2019**), *10*, 282)，該EGFR為在牛皮癬進展期間促成角質化、細胞過度增殖、異常分化及炎性浸潤之關鍵因素。

【發明內容】

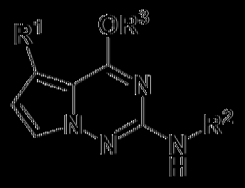
【0003】 本發明提供方法及試劑，該方法包含使細胞與諸如4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔化合物之藥劑接觸，該藥劑之量足以拮抗DYRK1A活性，例如減少頭頸部鱗狀細胞癌、管腔/HER2乳癌(*Cell* (**2016**), *164(1-2)*, 293-309)或胰腺癌之擴散，以及減弱神經膠母細胞瘤之自體更新能力且破壞卵巢癌球形體細胞成活力(*Molecular Cancer Research* (**2017**), *15(4)*, 371-381)。

【0004】 本發明亦提供方法及試劑，該方法涉及使細胞與諸如4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔化合物之藥劑接觸，該藥劑之量足以拮抗DYRK1A活性，例如i)使產前及產後早期腦部發育正常；ii)改善青少年及成人之認知功能；及/或iii)減弱阿茲海默氏型神經退化。

【0005】 本文所揭示之一些實施例包括含有4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔核心之DYRK1A抑制劑。本文所揭示之其他實施例包括醫藥組合物及使用此等化合物之治療方法。

【0006】 本文所揭示之一個實施例包括一種具有式I結構之化合

物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

R^1為視情況經1至10個R^4取代之雜芳基；

R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^5$、視情況經1至10個$R^6$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至10個$R^7$取代之-雜芳基及視情況經1至12個$R^8$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$碳環基，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

R^3選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^9$、-($C_{1-5}$伸烷基)CN、視情況經1至10個$R^{10}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至12個$R^{11}$取代之-碳環基、視情況經1至10個$R^{20}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜芳基、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$C(=O)N($R^{12}$)$_2$及-C(=O)$R^{13}$，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^5獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、視情況經1至10個R^{16}取代之-雜環基、-(C_{1-5}伸烷基)$_pOR^{21}$、-SO_2R^{23}及-C(=O)R^{24}，其中該-(C_{1-5}伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^6一起形成羰基；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-OMe；

各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-N(R^{14})$_2$、-(C_{1-5}伸烷基)$_pOR^{15}$、視情況經1至10個R^{16}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、-C(=O)R^{22}及-NHC(=O)R^{23}，其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^9獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{10}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{11}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{12}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未

經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、視情況經1至12個R^{17}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$碳環基、視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基及視情況經1至10個R^{19}取代之-雜芳基，其中該-(C_{1-5}伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^{13}為視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基；

各R^{14}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{15}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^{21}；

各R^{16}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{17}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-OMe、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{18}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{19}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{20}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之$(C_{1-9}$烷基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$烯基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$炔基$)$及未經取代之$(C_{1-9}$鹵烷基$)$；

各R^{21}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之$(C_{1-9}$烷基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$烯基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$炔基$)$及未經取代之$(C_{1-9}$鹵烷基$)$；

各R^{22}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至10個R^{18}取代之雜環基、$N(R^{12})_2$及OR^{21}；

各R^{23}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之$(C_{1-9}$烷基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$烯基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$炔基$)$及未經取代之$(C_{1-9}$鹵烷基$)$；

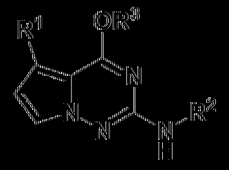
各R^{24}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之$(C_{1-9}$烷基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$烯基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$炔基$)$、未經取代之$(C_{1-9}$鹵烷基$)$、OR^{23}及視情況經1至12個R^{25}取代之碳環基；

各R^{25}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之$(C_{1-9}$烷基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$烯基$)$、未經取代之$(C_{2-9}$炔基$)$及未經取代之$(C_{1-9}$鹵烷基$)$；及

各p獨立地為0或1；

其中各H原子視情況獨立地經^{2}H (D) (氘)置換。

[0007] 在本文所揭示之另一實施例中，包括一種具有式I結構之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

R^1為視情況經1至10個R^4取代之雜芳基；

R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^5$、視情況經1至10個$R^6$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至10個$R^{26}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$芳基、視情況經1至10個$R^7$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜芳基及視情況經1至12個$R^8$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$碳環基，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

R^3選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及視情況經1至10個R^{18}取代之雜環基；

各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^9$、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$CN、視情況經1至10個$R^{10}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至12個$R^{11}$取代之-碳環基、視情況經1至10個$R^{20}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜芳基、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$$C(=O)N(R^{12})_2$及-$C(=O)R^{13}$，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^5獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷

基)、視情況經1至10個R^{16}取代之-雜環基、視情況經1至12個R^{17}取代之-碳環基、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、-$SO_2R^{23}$及-C(=O)$R^{24}$，其中該-($C_{1-5}$伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^6一起形成羰基；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-OMe；

各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-N(R^{14})$_2$、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{15}$、視情況經1至10個$R^{16}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、-C(=O)$R^{22}$及-NHC(=O)$R^{23}$，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^9獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{10}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{11}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{12}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、視情況經1至12個$R^{17}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$碳環

基、視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基及視情況經1至10個R^{19}取代之-雜芳基，其中該-(C_{1-5}伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^{13}為視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基；

各R^{14}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{15}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$；

各R^{16}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^{16}一起形成羰基；

各R^{17}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-OMe、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{18}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{19}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{20}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{21}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{22}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基、-$N(R^{12})_2$及-OR^{21}；

各R^{23}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$；

各R^{24}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-OR^{21}及視情況經1至12個R^{25}取代之-碳環基；

各R^{25}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{26}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；及

各p獨立地為0或1；

其中各H原子視情況獨立地經^{2}H (D) (氘)置換。

【0008】 在本文所揭示之另一實施例中，包括一種具有式I結構之

化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

R^1為視情況經1至10個R^4取代之雜芳基；

R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^5$、-($C_{1-5}$伸烷基)CN、視情況經1至10個$R^6$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至10個$R^{26}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$芳基、視情況經1至10個$R^7$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜芳基及視情況經1至12個$R^8$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$碳環基，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

R^3選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及視情況經1至10個R^{18}取代之雜環基；

各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、未經取代之-(C_{2-9}鹵烯基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^9$、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$CN、視情況經1至10個$R^{10}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至12個$R^{11}$取代之碳環基、視情況經1至10個$R^{20}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜芳基、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$C(=O)N($R^{12}$)$_2$及-C(=O)$R^{13}$，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^5獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、視情況經1至10個R^{16}取代之-雜環基、視情況經1至12個R^{17}取代之-碳環基、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、-($C_{1-5}$伸烷基)CN、-$SO_2R^{23}$及-C(=O)$R^{24}$，其中該-($C_{1-5}$伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^6一起形成羰基；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-OMe；

各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-N(R^{14})$_2$、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{15}$、-CN、視情況經1至10個$R^{16}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、-C(=O)$R^{22}$及-$NR^{14}$C(=O)$R^{23}$，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^9獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{10}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{11}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、

未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{12}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^{21}、視情況經1至12個R^{17}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$碳環基、視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基及視情況經1至10個R^{19}取代之-雜芳基，其中該-(C_{1-5}伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^{13}為視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基；

各R^{14}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{15}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^{21}；

各R^{16}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及視情況經1至12個R^{27}取代之-碳環基；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^{16}一起形成羰基；

各R^{17}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-OMe、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{18}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、

未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{19}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{20}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{21}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{22}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基、$-N(R^{12})_2$及$-OR^{21}$；

各R^{23}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$及視情況經1至12個$R^{25}$取代之-碳環基；

各R^{24}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、$-OR^{21}$及視情況經1至12個R^{25}取代之-碳環基；

各R^{25}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-CN；

各R^{26}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、

未經取代之-(C2-9烯基)、未經取代之-(C2-9炔基)及未經取代之-(C1-9鹵烷基)；

各R27獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C1-9烷基)、未經取代之-(C2-9烯基)、未經取代之-(C2-9炔基)及未經取代之-(C1-9鹵烷基)；

R28獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；且

各p獨立地為0或1；

其中各H原子視情況獨立地經2H (D) (氘)置換。

[0009] 在本文所揭示之另一實施例中，包括一種具有式I結構之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

R1為視情況經1至10個R4取代之雜芳基；

R2選自由以下組成之群：未經取代之-(C1-9烷基)、未經取代之-(C2-9烯基)、未經取代之-(C2-9炔基)、未經取代之-(C1-9鹵烷基)、-(C1-5伸烷基)pOR5、-(C1-5伸烷基)CN、視情況經1至10個R6取代之-(C1-5伸烷基)p雜環基、視情況經1至10個R26取代之-(C1-5伸烷基)p芳基、視情況經1至10個R7取代之-(C1-5伸烷基)p雜芳基及視情況經1至12個R8取代之-(C1-5伸烷基)p碳環基，其中各-(C1-5伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C1-3烷基)取代；

R3選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C1-9烷基)、未經取代之-(C2-9

烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及視情況經1至10個R^{18}取代之雜環基；

各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、未經取代之-(C_{2-9}鹵烯基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^9$、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$CN、視情況經1至10個$R^{10}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至12個$R^{11}$取代之-碳環基、視情況經1至10個$R^{20}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜芳基、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$$C(=O)N(R^{12})_2$及$-C(=O)R^{13}$，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^5獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、視情況經1至10個R^{16}取代之-雜環基、視情況經1至12個R^{17}取代之-碳環基、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、-($C_{1-5}$伸烷基)CN、$-SO_2R^{23}$及$-C(=O)R^{24}$，其中該-($C_{1-5}$伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^6一起形成羰基；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-OMe；

各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷

基)、-$N(R^{14})_2$、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{15}$、-CN、視情況經1至10個$R^{16}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、-$C(=O)R^{22}$及-$NR^{14}C(=O)R^{23}$，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^9獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{10}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{11}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{12}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、視情況經1至12個$R^{17}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$碳環基、視情況經1至10個$R^{18}$取代之-雜環基及視情況經1至10個$R^{19}$取代之-雜芳基，其中該-($C_{1-5}$伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^{13}為視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基；

各R^{14}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{15}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)

及-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$；

各R^{16}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及視情況經1至12個R^{27}取代之-碳環基；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^{16}一起形成羰基；

各R^{17}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-OMe、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{18}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{19}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{20}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{21}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{22}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基、-$N(R^{12})_2$及-OR^{21}；

各R^{23}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取

代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$及視情況經1至12個$R^{25}$取代之-碳環基；

各R^{24}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-OR^{21}及視情況經1至12個R^{25}取代之-碳環基；

各R^{25}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-CN；

各R^{26}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{27}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

R^{28a}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

R^{28b}獨立地選自由以下組成之群：H及D；及

各p獨立地為0或1；

其中各H原子視情況獨立地經^{2}H (D) (氘)置換。

【0010】 一些實施例包括式**I**化合物之立體異構物及醫藥學上可接受之鹽。一些實施例包括式**I**化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 一些實施例包括式**I**化合物之前藥。

【0012】 本發明之一些實施例包括包含式**I**化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。

【0013】 本文所揭示之其他實施例包括藉由向受涉及DYRK1A過度表現之病症或疾病影響之患者投與來抑制DYRK1A的方法，該病症或疾病諸如阿茲海默症、肌肉萎縮性側索硬化、CDKL5缺乏病症、唐氏症候群、額顳葉型失智症伴帕金森氏症(parkinsonism)-17 (FTDP-17)、路易體失智症(Lewy body dementia)、帕金森氏病、匹克症及伴有明顯神經退化之其他疾病，諸如自閉症、失智症、癲癇、亨汀頓氏病(Huntington's disease)、多發性硬化症；與獲得性腦損傷相關之疾病及病症，諸如慢性創傷性腦病變、創傷性腦損傷、腫瘤及中風。

【0014】 DYRK1A之抑制劑亦可用於治療tau蛋白病變。tau蛋白病變為神經退化性病症，其特徵為腦部中沈積異常tau蛋白。tau病變之範圍擴展超出傳統論述之疾病形式，如匹克症、進行性核上麻痺、皮質基底核退化症及嗜銀粒病。新出現的實體及病變包括球狀神經膠質tau蛋白病變、原發性年齡相關之tau蛋白病變(其包括神經纖維纏結失智症)、慢性創傷性腦病變(CTE)、具有tau包涵體之額顳葉退化(frontotemporal lobar degeneration with tau inclusions，FTLD-tau)及老化相關之tau星形膠質細胞病變。臨床症狀包括額顳葉型失智症、皮質基底核症候群、理查森症候群(Richardson syndrome)、帕金森氏症、純運動不能伴步態凍結及罕見地運動神經元症狀或小腦共濟失調(*Handbook of Clinical Neurology* **(2018)**, *145*, 355-368及*Aging Cell* **(2019)**, *18(5)*, e13000)。

【0015】 DYRK1A之抑制劑亦可用於治療與異常葉酸/甲硫胺酸代謝相關之病症。

【0016】 可用本文所提供之化合物及組合物治療之疾病的非限制性實例包括多種癌症、糖尿病、牛皮癬、膝骨性關節炎、肌腱病變、人類免

疫缺乏病毒1型(HIV-1)、人類巨細胞病毒(HCMV)、C型肝炎病毒(HCV)及單純疱疹病毒1 (HSV-1)。

【0017】 本發明之一些實施例包括製備式I化合物之方法。

【0018】 應理解，前述一般描述及以下詳細描述兩者均僅為例示性及解釋性的，且不限制如所主張之本發明。

【實施方式】

相關申請案

【0019】 本申請案主張2022年6月23日申請之美國臨時申請案第63/355,076號、2022年11月22日申請之美國臨時申請案第63/427,322及2023年4月12日申請之美國臨時申請案第63/458,808號之權益，該等申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0020】 本文提供用於抑制DYRK1A之組合物及方法。

【0021】 本文所提供之一些實施例係關於一種用於治療疾病之方法，該疾病包括(但不限於)：神經疾病或病症、癌症、認知缺陷、膝骨性關節炎、肌腱病變、病毒感染、單細胞寄生蟲感染及運動缺陷。

【0022】 在一些實施例中，可用本文所提供之化合物及組合物治療之神經疾病或病症之非限制性實例包括(但不限於)阿茲海默症、肌肉萎縮性側索硬化、唐氏症候群、額顳葉型失智症伴帕金森氏症-17 (FTDP-17)、路易體失智症、帕金森氏病、匹克病tau蛋白病變及伴有明顯神經退化之其他疾病，諸如自閉症、失智症、癲癇、亨汀頓氏病、多發性硬化症；與獲得性腦損傷相關之疾病及病症，諸如慢性創傷性腦病變、創傷性腦損傷、腫瘤及中風。

【0023】 在一些實施例中，可用本文所提供之化合物及組合物治療

之癌症之非限制性實例包括實體癌(例如神經膠母細胞瘤、卵巢癌、乳癌及胰臟癌)及白血病(例如急性淋巴母細胞性白血病、急性巨核母細胞性白血病及慢性骨髓性白血病)。

【0024】 在一些實施例中，提供對治療動物(例如哺乳動物)的由DYRK1A過度表現引起之疾病有效的醫藥組合物。組合物包括醫藥學上可接受之載劑及如本文所描述之化合物。

定義

【0025】 除非另作定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所瞭解之含義相同的含義。所有專利、申請案、公開之申請案以及其他公開案以全文引用的方式併入。除非另有說明，否則在本文術語存在複數種定義之情況下，以此部分中之定義為準。

【0026】 如本文所用，「烷基」意謂僅含有碳及氫之分支鏈或直鏈化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、二級戊基及新戊基。烷基可未經取代或經一或多個取代基取代。在一些實施例中，烷基包括1至9個碳原子(例如1至6個碳原子、1至4個碳原子或1至2個碳原子)。

【0027】 如本文所用，「烯基」意謂僅含有碳及氫且含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈化學基團，諸如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及類似基團。在各種實施例中，烯基可未經取代或經一或多個取代基取代。通常，烯基將包含2至9個碳原子(例如，2至6個碳原子、2至4個碳原子或2個碳原子)。

【0028】 如本文所用，「炔基」意謂僅含有碳及氫且含有至少一個

碳-碳參鍵的直鏈或支鏈化學基團，諸如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及類似基團。在各種實施例中，炔基可未經取代或經一或多個取代基取代。通常，炔基將包含2至9個碳原子(例如，2至6個碳原子、2至4個碳原子或2個碳原子)。

【0029】 如本文所用，「伸烷基」意謂僅含有碳及氫的二價分支鏈或直鏈化學基團，諸如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸二級丁基、伸三級丁基、伸正戊基、伸異戊基、伸二級戊基及新伸戊基。伸烷基可未經取代或經一或多個取代基取代。在一些實施例中，伸烷基包括1至9個碳原子(例如1至6個碳原子、1至4個碳原子、或1至2個碳原子)。

【0030】 如本文所用，「伸烯基」意謂僅含有碳及氫且含有至少一個碳-碳雙鍵之二價分支鏈或直鏈化學基團，諸如伸乙烯基、1-伸丙烯基、2-伸丙烯基、2-甲基-1-伸丙烯基、1-伸丁烯基、2-伸丁烯基及類似基團。在各種實施例中，伸烯基可未經取代或經一或多個取代基取代。通常，伸烯基將包含2至9個碳原子(例如，2至6個碳原子、2至4個碳原子或2個碳原子)。

【0031】 如本文所用，「伸炔基」意謂僅含有碳及氫且含有至少一個碳-碳參鍵之二價分支鏈或直鏈化學基團，諸如伸乙炔基、1-伸丙炔基、1-伸丁炔基、2-伸丁炔基及類似基團。在各種實施例中，伸炔基可未經取代或經一或多個取代基取代。通常，伸炔基將包含2至9個碳原子(例如，2至6個碳原子、2至4個碳原子或2個碳原子)。

【0032】 如本文所用，「烷氧基」意謂其中烷基係如本文中所描述的烷基-O-基團。例示性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧

基、正丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、己氧基及庚氧基，且亦包括其直鏈或分支鏈位置異構物。

【0033】 如本文所用，「鹵烷氧基」意謂其中鹵烷基係如本文中所描述的鹵烷基-O-基團。例示性鹵烷氧基包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基，且亦包括其直鏈或分支鏈位置異構物。

【0034】 如本文所用，「碳環基」意謂僅在環系統主鏈中含有碳原子之環狀環系統，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環己烯基。碳環基可包括多個稠合環。碳環基可具有任何飽和度，其限制條件為環系統中無一環係芳族的。碳環基可未經取代或經一或多個取代基取代。在一些實施例中，碳環基包括3至10個碳原子，例如3至6個碳原子。

【0035】 如本文所用，「芳基」意謂碳原子僅存在於具有5至14個環原子、或者5、6、9或10個環原子且具有在環狀陣列中共用之6、10或14個π電子的環主鏈中的單環、雙環、三環或多環基團；其中系統中之至少一個環為芳族。芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。芳基之實例包括苯基、萘基、四氫萘基、2,3-二氫-1H-茚基及其他基團。在一些實施例中，芳基為苯基。

【0036】 如本文所用，「芳基伸烷基」意謂其中芳基及伸烷基部分係如先前所描述的芳基-伸烷基基團。在一些實施例中，芳基伸烷基含有C_{1-4}伸烷基部分。例示性芳基伸烷基包括苯甲基及2-苯乙基。

【0037】 如本文所用，術語「雜芳基」意謂具有5至14個環原子、或者5、6、9或10個環原子且具有在環狀陣列中共用之6、10或14個π電子的單環、雙環、三環或多環基團；其中系統中之至少一個環為芳族，且系統中之至少一個環含有一或多個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原

子。雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。雜芳基之實例包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、異噁唑基、哌喃基、吡咔基、嘧啶基、嗒咔基、三咔基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲啉基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、嗪啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基、吡唑并[3,4-*b*]吡啶基、吡唑并[3,4-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*c*]吡啶、吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、四唑基、唍烷、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯、苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯、2,3-二氫苯并呋喃、四氫喹啉、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]氧硫雜環己二烯、異吲哚啉及其他。在一些實施例中，雜芳基選自噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基、哌喃基、吡咔基及嘧啶基。

【0038】 如本文所用，「鹵基(halo)」、「鹵素(halide)」或「鹵素(halogen)」為氯、溴、氟或碘原子基團。在一些實施例中，鹵基為氯、溴或氟。舉例而言，鹵素可為氟。

【0039】 如本文所用，「鹵烷基」意謂烴取代基，其為經一或多個氯、溴、氟及/或碘原子取代之直鏈或分支鏈烷基、烯基或炔基。在一些實施例中，鹵烷基為氟烷基，其中一或多個氫原子已經氟取代。在一些實施例中，鹵烷基長度為1至3個碳(例如長度為1至2個碳或長度為1個碳)。術語「鹵伸烷基」意謂鹵烷基之雙基變體，且此類雙基可充當基團、其他原子之間或環與另一官能基之間的間隔基。

【0040】 如本文所用，「雜環基」意謂在環系統主鏈中包含至少一個雜原子之非芳族環狀環系統。雜環基可包括多個稠合環，諸如雙環及螺

環雜環基。雜環基可經一或多個取代基取代或未經取代。在一些實施例中，雜環具有3至11個成員。在六員單環雜環中，雜原子係選自O、N及S中之一至三者，且其中當雜環為五員時，其可具有一或兩個選自O、N及S之雜原子。雜環基之實例包括氮雜環丙烯基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、1,4,2-二噻唑基、二氫吡啶基、1,3-二氧雜環己烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、味啉基、硫代味啉基、哌呾基、哌喃基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、噼呾基、噻呾基(thiazinyl/thiinyl)、噻唑啶基、異噻唑啶基、噼唑啶基、異噼唑啶基、哌啶基、吡唑啶基、咪唑啶基、硫代味啉基及其他基團。在一些實施例中，雜環基係選自氮雜環丁烷基、味啉基、哌呾基、吡咯啶基及四氫吡啶基。

【0041】 如本文所用，「單環雜環基」意謂在環系統主鏈中包含至少一個雜原子之單一非芳族環狀環。雜環基可經一或多個取代基取代或未經取代。在一些實施例中，雜環具有3至7個成員。在六員單環雜環中，雜原子係選自O、N及S中之一至三者，且其中當雜環為五員時，其可具有一或兩個選自O、N及S之雜原子。單環雜環基之實例包括氮雜環丙烯基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、1,4,2-二噻唑基、二氫吡啶基、1,3-二氧雜環己烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、味啉基、硫代味啉基、哌呾基、哌喃基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、噼呾基、噻呾基(thiazinyl/thiinyl)、噻唑啶基、異噻唑啶基、噼唑啶基、異噼唑啶基、哌啶基、吡唑啶基、咪唑啶基、硫代味啉基及其他基團。

【0042】 如本文所用，「雙環雜環基」意謂在環系統主鏈中包含至

少一個雜原子之非芳族雙環環系統。雙環雜環基可經一或多個取代基取代或未經取代。在一些實施例中，雙環雜環具有4至11個成員，其中雜原子係選自O、N及S中之一至五者。雙環雜環基之實例包括2-氮雜雙環[1.1.0]丁烷、2-氮雜雙環[2.1.0]戊烷、2-氮雜雙環[1.1.1]戊烷、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷、5-氮雜雙環[2.1.1]己烷、3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷、八氫環戊[*c*]吡咯、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷、7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、7-氮雜雙環[4.2.0]辛烷、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷及類似基團。

【0043】 如本文所用，「螺環雜環基」意謂非芳族雙環環系統，其在環系統主鏈中包含至少一個雜原子且僅經由一個原子與環連接。螺環雜環基可經一或多個取代基取代或未經取代。在一些實施例中，螺環雜環具有5至11個成員，其中雜原子係選自O、N及S中之一至五者。螺環雜環基之實例包括2-氮雜螺[2.2]戊烷、4-氮雜螺[2.5]辛烷、1-氮雜螺[3.5]壬烷、2-氮雜螺[3.5]壬烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、2-氮雜螺[4.4]壬烷、6-氮雜螺[2.6]壬烷、1,7-二氮雜螺[4.5]癸烷、2,5-二氮雜螺[3.6]癸烷及類似基團。

【0044】 術語「經取代」係指取代基置換分子之一或多個非氫原子上之氫的部分。應理解，「取代」或「經取代」包括隱含限制條件為此類取代係根據經取代原子及取代基之准許價，且取代產生穩定化合物，例如其並不自發地諸如藉由重排、環化、消除等進行轉化。取代基可包括例如-(C_{1-9}烷基)，其視情況經以下中之一或多者取代：羥基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)及-N(C_{1-3}烷基)$_2$；-(C_{1-9}鹵烷基)；鹵素；羥基；羰基[諸如-C(O)OR及-C(O)R]；硫羰基[諸如-C(S)OR、-C(O)SR及-C(S)R]；-(C_{1-9} 烷氧基)，其視情況經以下中之一或多者取代：鹵素、羥基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)及-

N(C_{1-3}烷基)$_2$；-OPO(OH)$_2$；膦酸根基[諸如-PO(OH)$_2$及-PO(OR')$_2$]；-OPO(OR')R"；-NRR'；-C(O)NRR'；-C(NR)NR'R"；-C(NR')R"；氰基；硝基；疊氮基；-SH；-S-R；-OSO$_2$(OR)；磺酸根基[諸如-SO$_2$(OH)及-SO$_2$(OR)]；-SO$_2$NR'R"；及-SO$_2$R；其中R、R'及R"在每次出現時獨立地選自：H；-(C_{1-9}烷基)；視情況經1至3個R'''取代之C_{6-10}芳基；5員至10員雜芳基，其具有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經1至3個R'''取代；視情況經1至3個R'''取代之C_{3-7}碳環基；及3員至8員雜環基，其具有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經1至3個R'''取代；其中各R'''係獨立地選自-(C_{1-6}烷基)、-(C_{1-6}鹵烷基)、鹵素(例如F)、羥基、-C(O)OR、-C(O)R、-(C_{1-6}烷氧基)、-NRR'、-C(O)NRR'及氰基，其中R及R'在每次出現時獨立地選自H及-(C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，該取代基係選自-(C_{1-6}烷基)、-(C_{1-6}鹵烷基)、鹵素(例如F)、羥基、-C(O)OR、-C(O)R、-(C_{1-6}烷氧基)、-NRR'、-C(O)NRR'及氰基，其中R及R' 在每次出現時係獨立地選自H及-(C_{1-6}烷基)。

【0045】 如本文所用，當兩個基團指示為「連接」或「鍵結」形成「環」時，應理解，鍵形成於兩個基團之間且可涉及一個或兩個基團上之氫原子經鍵置換，從而形成碳環基、雜環基、芳基或雜芳基環。熟習此項技術者將認識到此類環可以且容易地藉由常規化學反應形成。在一些實施例中，此類環具有3至7個成員，例如5或6個成員。

【0046】 熟習此項技術者將認識到，本文所描述之一些化學結構可藉由一或多種其他共振形式展現在論文上；或可以一或多種其他互變異構形式存在，即使在以動力學方式表示時，技術人員認識到，此類互變異構形式僅表示此類化合物之樣本之極小部分。儘管本文未明確地展現此類共

振形式或互變異構物，但此類化合物明顯地涵蓋在本發明範疇內。

【0047】 本文所提供的化合物可涵蓋各種立體化學形式。化合物亦涵蓋非鏡像異構物以及光學異構物，例如包括外消旋混合物之鏡像異構物混合物，以及由於某些化合物中之結構不對稱性而產生之個別鏡像異構物及非鏡像異構物。藉由應用此項技術之從業者熟知的多種方法實現個別異構物之分離或個別異構物之選擇性合成。除非另外指示，否則當所揭示之化合物藉由未指定立體化學之結構命名或描繪且具有一或多個對掌性中心時，應理解為表示該化合物之所有可能的立體異構物。

【0048】 本發明包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之式**I**化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數但原子質量或質量數不同於在自然界中占絕大多數之原子質量或質量數的原子置換。適合於包括在本發之化合物中的同位素之實例包括(但不限於)氫之同位素，諸如^{2}H (氘)及^{3}H (氚)；碳之同位素，諸如^{11}C、^{13}C及^{14}C；氯之同位素，諸如^{36}Cl；氟之同位素，諸如^{18}F；碘之同位素，諸如^{123}I及^{125}I；氮之同位素，諸如^{13}N及^{15}N；氧之同位素，諸如^{15}O、^{17}O及^{18}O；磷之同位素，諸如^{32}P；及硫之同位素，諸如^{35}S。

【0049】 術語「投與(administration/administering)」係指向脊椎動物或無脊椎動物提供一劑量之化合物或醫藥組合物的方法，該脊椎動物或無脊椎動物包括哺乳動物、禽類、魚類或兩棲動物，其中投與方法係例如經口、經皮下、經靜脈內、經淋巴管內、經鼻內、經局部、經皮、經腹膜內、經肌肉內、經肺內、經陰道、經直腸、經耳(ontologically)、經耳神經(neuro-otologically)、經眼內、經結膜下、經由眼前房注射、經玻璃體內、經腹膜內、經鞘內、經囊內(intracystically)、經胸膜內、經由創口沖

洗、經頰內、經腹內、經關節內、經耳內、經支氣管內、經囊內(intracapsularly)、經腦膜內、經由吸入、經由氣管內或支氣管內滴注、經由向肺空洞中直接滴注、經脊椎內、經滑膜內、經胸內、經由胸廓造口沖洗、經硬膜外、經鼓室內、經腦池內、經血管內、經腦室內、經骨內、經由對經感染骨骼進行沖洗或經由作為與假體裝置之任何摻合物的一部分施加。投與方法可以視各種因素而變，例如醫藥組合物之組分、疾病部位、所涉及之疾病及疾病之嚴重程度。

【0050】 如本文所用之「診斷」係有助於鑑別或表徵健康或疾病狀態之化合物、方法、系統或裝置。診斷可用於如此項技術中已知之標準分析中。

【0051】 術語「哺乳動物」係以其常見生物學意義使用。因此，其具體地包括人類、牛、馬、猴、犬、貓、小鼠、大鼠、牛、綿羊、豬、山羊及非人類靈長類動物，且亦包括許多其他物種。

【0052】 術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之稀釋劑」及「醫藥學上可接受之賦形劑」包括在生物學上或其他方面無不良作用的任何及所有溶劑、助溶劑、錯合劑、分散介質、包衣、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥學活性物質之用途係此項技術中熟知的。除非任何習知介質或藥劑與活性成分不相容，否則預期其於治療組合物中之用途。補充活性成分亦可併入組合物中。此外，亦可包括如此項技術中常用之各種賦形劑。此等及其他此類化合物描述於文獻中，例如Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ。關於將各種組分納入醫藥組合物中的考量描述於例如Gilman等人(編)(2010)；**Goodman及Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第12版, The**

McGraw-Hill Companies。

【0053】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本文所提供之化合物的生物學有效性及特性且在生物學上或其他方面無不良作用的鹽。在多數情況下，本文所提供之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或其類似基團之存在形成酸鹽及/或鹼鹽。許多此類鹽在此項技術中係已知的，例如如WO 87/05297中所描述。醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸形成。可衍生出鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物。可衍生出鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼形成。可衍生出鹽之無機鹼包括例如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及其類似物；尤其較佳為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。可衍生出鹽之有機鹼包括例如一級胺、二級胺以及三級胺、包括天然存在之經取代胺的經取代胺、環胺、鹼性離子交換樹脂以及類似有機鹼，具體言之，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺以及乙醇胺。

【0054】 如本文所用之「患者」意謂人類或非人類哺乳動物，例如犬、貓、小鼠、大鼠、牛、綿羊、豬、山羊、非人類靈長類動物或禽類，例如雞，以及任何其他脊椎動物或無脊椎動物。在一些實施例中，患者為人類。

【0055】 如本文所提供之化合物的「治療有效量」為足以達成所要生理效應且可根據疾病病狀之性質及嚴重程度以及化合物之效能而變化的治療有效量。「治療有效量」亦意欲包括一或多種式I化合物與一或多種

有效治療本文所描述之疾病及/或病狀的其他藥劑之組合。化合物組合可為協同組合。如例如Chou及Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* **(1984)**, *22*, 27-55所描述之協同作用在化合物組合投與時之效應大於化合物作為單一藥劑單獨投與時之累加效應時出現。一般而言，協同效應在化合物之次佳濃度下得到最清晰展現。應瞭解，與治療活動性疾病相比，可採用不同濃度進行預防。此量可進一步視患者之身高、體重、性別、年齡及病史而定。

【0056】 治療效果在一定程度上減輕疾病之一或多種症狀。

【0057】 如本文所用之「治療(treat/treatment/treating)」係指針對治療目的投與如本文所提供之化合物或醫藥組合物。術語「治療性處理(therapeutic treatment)」係指向已患有疾病之患者投與治療劑，因此產生治療有益之效果，諸如改善現有症狀；改善症狀之潛在代謝誘因；推遲或預防病症之進一步發展；及/或降低將產生或預期會產生之症狀之嚴重程度。

【0058】 如本文所用，「藥物溶離」及/或控制釋放係指任何及所有機制，例如併入藥物溶離材料中的藥物隨時間推移自其傳送至周圍身體組織中的擴散、遷移、滲透及/或解吸附。

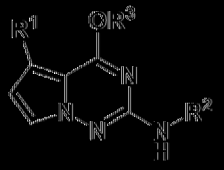
【0059】 如本文所用，「藥物溶離材料」及/或控制釋放材料係指任何能夠獲取且保留所需形狀或組態且一或多種藥物可併入其中且併入之藥物能夠隨時間推移溶離之天然、合成或半合成材料。

【0060】 如本文所用之「可溶離藥物」係指能夠隨時間推移自藥物溶離材料通過之任何藥物或藥物組合，其中該藥物溶離材料併入周圍身體區域中。

化合物

[0061] 本文所描述之化合物及組合物可用於抑制DYRK1A以用於治療涉及DYRK1A過度表現之病症或疾病，諸如神經疾病或病症、癌症、認知缺陷、膝骨性關節炎、肌腱病變、病毒感染、單細胞寄生蟲感染及運動缺陷。

[0062] 本發明之一些實施例包括式I化合物：



I

或其鹽、醫藥學上可接受之鹽或前藥。

[0063] 本發明之一些實施例包括式I化合物：



I

或其鹽、醫藥學上可接受之鹽或前藥。

[0064] 本發明之一些實施例包括式I化合物：

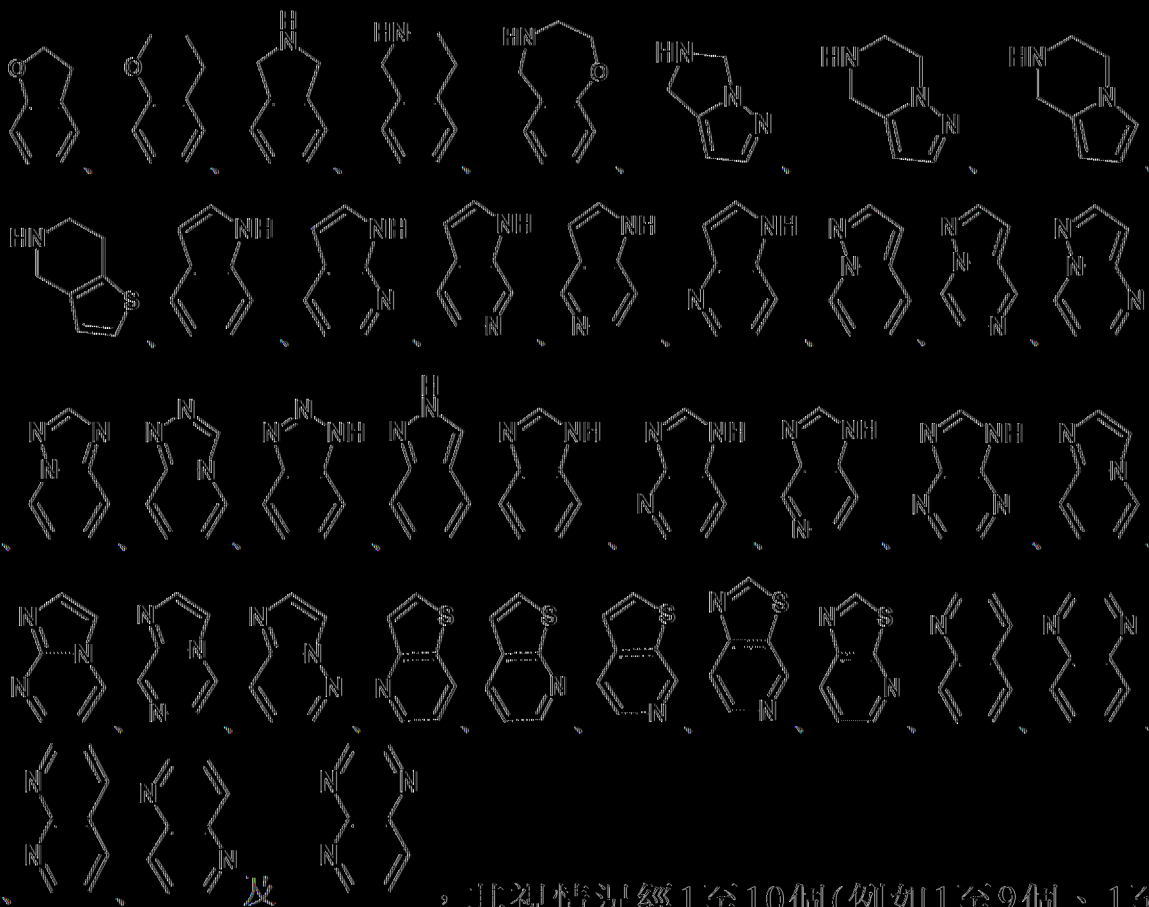


I

或其鹽、醫藥學上可接受之鹽或前藥。

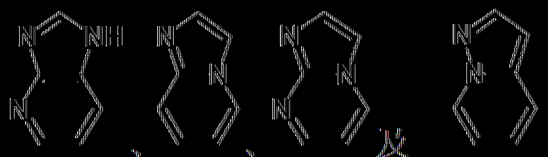
[0065] 在式I之一些實施例中，R^1為視情況經1至10個R^4取代之雜芳基。在一些實施例中，R^1為視情況經1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個或1個R^4取代之雜芳基。

[0066] 在式I之一些實施例中，R^1選自由以下組成之雜芳基：



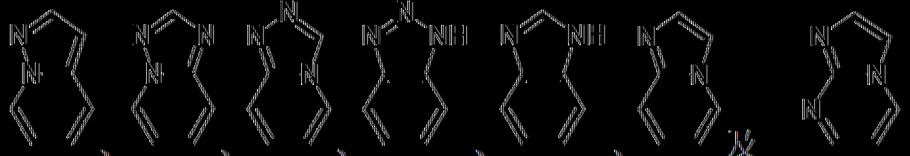
，其視情況經1至10個(例如1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^4取代。

[0067] 在式I之一些實施例中，R^1選自由以下組成之雜芳基：



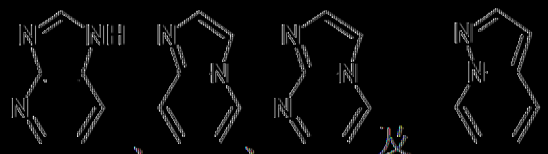
，其視情況經1至10個(例如1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^4取代。

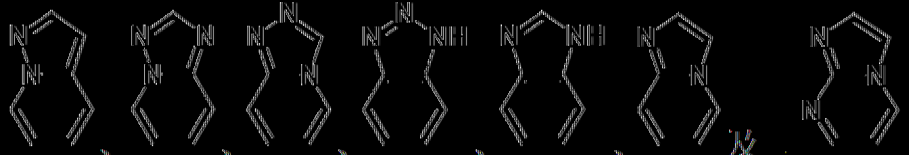
[0068] 在式I之一些實施例中，R^1選自由以下組成之雜芳基：

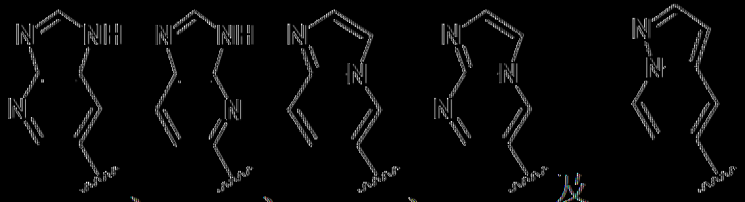


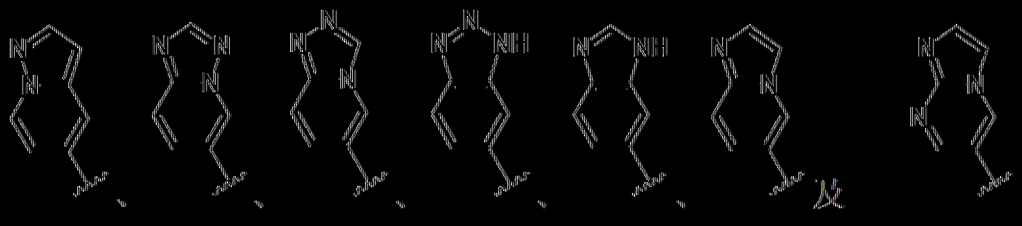
，其視情況經1至10個(例如1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3

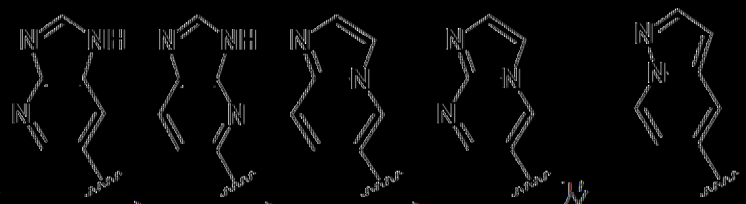
個、1至2個、1個) R^4取代。

[0069] 在式I之一典實施例中，R^1選自由以下組成之雜芳基：，其視情況經1至3個(例如1至2個、1個) R^4取代。

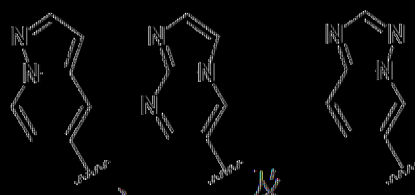
[0070] 在式I之一典實施例中，R^1選自由以下組成之雜芳基：，其視情況經1至3個(例如1至2個、1個) R^4取代。

[0071] 在式I之一典實施例中，R^1選自由以下組成之群：，其視情況經1至3個R^4取代。

[0072] 在式I之一典實施例中，R^1選自由以下組成之群：，其視情況經1至3個R^4取代。

[0073] 在式I之一典實施例中，R^1選自由以下組成之群：未經取代之。

[0074] 在式I之一典實施例中，R^1選自由以下組成之群：

未經取代之  、 及 。

[0075] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^5$、視情況經1至10個(例如1，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^6取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至10個(例如1，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^7取代之-雜芳基，及視情況經1至12個(例如1，1至11個、1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^8取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$碳環基，其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個(例如1，1至4個、1至3個、1至2個、1個)鹵素(例如1，F、Cl、Br、I)及/或1至3個(例如1，1至2個、1個)未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

[0076] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^5$、視情況經1至10個(例如1，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^6取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至10個(例如1，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{26}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$芳基、視情況經1至10個(例如1，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^7取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜芳基，及視情況經1至12個(例如1，1至11個、1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1

個) R^8取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$碳環基，其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素(例如，F、Cl、Br、I)及/或1至3個(例如，1至2個、1個)未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0077】 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^5、-(C_{1-5}伸烷基)CN、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^6取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{26}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$芳基、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^7取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜芳基，及視情況經1至12個(例如，1至11個、1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^8取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$碳環基，其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素(例如，F、Cl、Br、I)及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0078】 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、-(C_{1-2}伸烷基)$_p$OR^5、視情況經1至3個(例如，1至2個、1個) R^6取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$雜環基，及視情況經1至3個(例如，1至2個、1個) R^8取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$碳環基，其中各-(C_{1-2}伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素取代。

【0079】 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、視情況經1至4個R^6取代之-

雜環基、視情況經1至2個R^{26}取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$芳基、視情況經1至2個R^7取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$雜芳基，及視情況經1至4個R^8取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$碳環基，其中各-(C_{1-2}伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素取代。

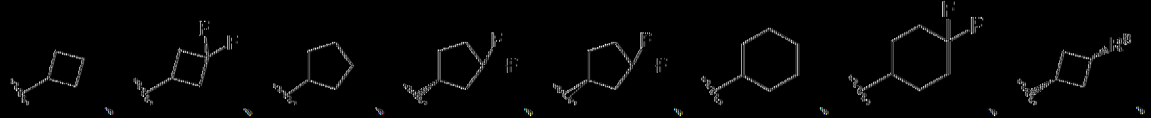
[0080] 在式I之一些實施例中，R^2為視情況經1至3個R^8取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$碳環基，其中該-(C_{1-2}伸烷基)視情況經1至2個鹵素取代，且其中該碳環基選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及螺[3.3]庚烷基。

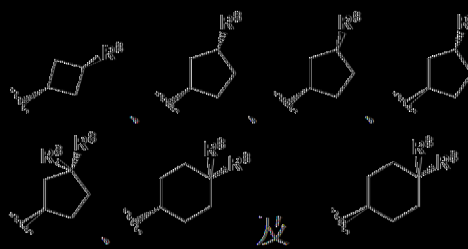
[0081] 在式I之一些實施例中，R^2為視情況經1至3個R^8取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$碳環基，其中該-(C_{1-2}伸烷基)視情況經1至2個鹵素(例如，F、Cl)取代，且其中該碳環基選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[3.1.0]己烷、雙環[2.2.1]庚烷及螺[3.3]庚烷基。

[0082] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-4}烷基)、未經取代之-(C_{2-4}烯基)、未經取代之-(C_{2-4}炔基)、未經取代之-(C_{1-4}鹵烷基)、-(C_{2-4}伸烷基)OR^5、-(C_{2-4}伸烷基)CN、視情況經1至3個R^6取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至2個R^{26}取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$芳基、視情況經1至2個R^7取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$雜芳基，及視情況經1至3個R^8取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$碳環基，其中各-(C_{1-2}伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素(例如，F、Cl)取代之。

[0083] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、-(C_{1-4}伸烷基)OH、-(C_{1-4}伸烷基)OMe及-(C_{1-4}伸烷基)CN。

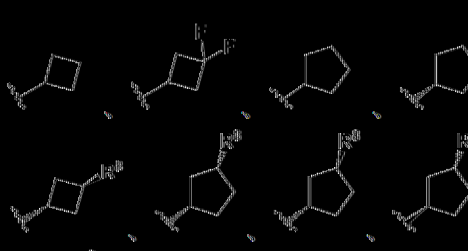
[0084] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：





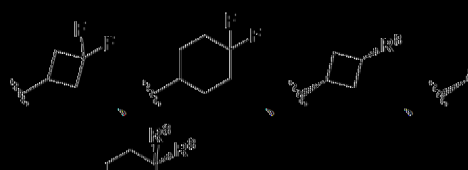
，其中各R^8獨立地選自由以下組成之群：F、Me、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2OH、CH_2OMe、OH、OMe、OEt、OCD_3、OCF_3、OCH_2CH_2F、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2CH_2OMe、OCH_2CH_2OH、NH_2、NHMe及NMe_2。

[0085] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：



，其中各R^8獨立地選自由以下組成之群：F、Me、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2OH、CH_2OMe、OH、OMe、OEt、OCD_3、OCF_3、OCH_2CH_2F、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2CH_2OMe、OCH_2CH_2OH、CN、NH_2、NHMe及NMe_2。

[0086] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：

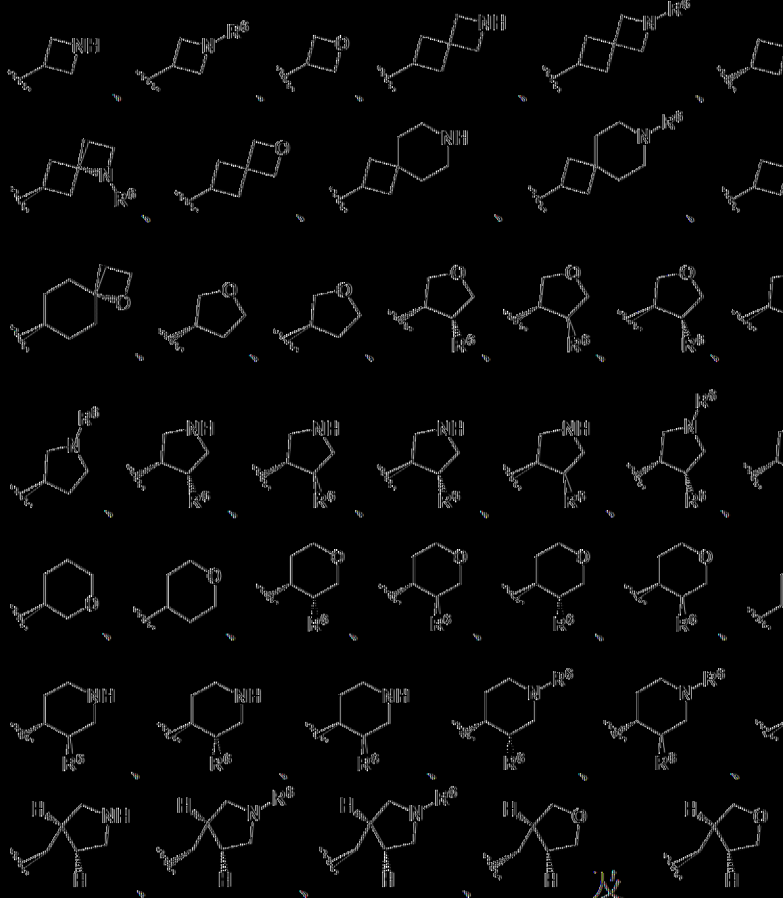


，其中各R^8獨立地選自由以下組成之群：F、Me、CHF_2、CH_2OMe、OH、OMe、OCD_3、OCH_2CHF_2及OCH_2CH_2OMe。

[0087] 在式I之一些實施例中，R^2為視情況經1至3個R^6取代之$(C_{1-2}$伸烷基$)_p$雜環基，其中$(C_{1-2}$伸烷基$)$視情況經1至2個鹵素取代，且其

中該雜環基選自由以下組成之群：氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、味啉基、哌啡基、氧雜螺[3.3]庚烷基及氧雜螺[3.3]庚烷基。

[0088] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：



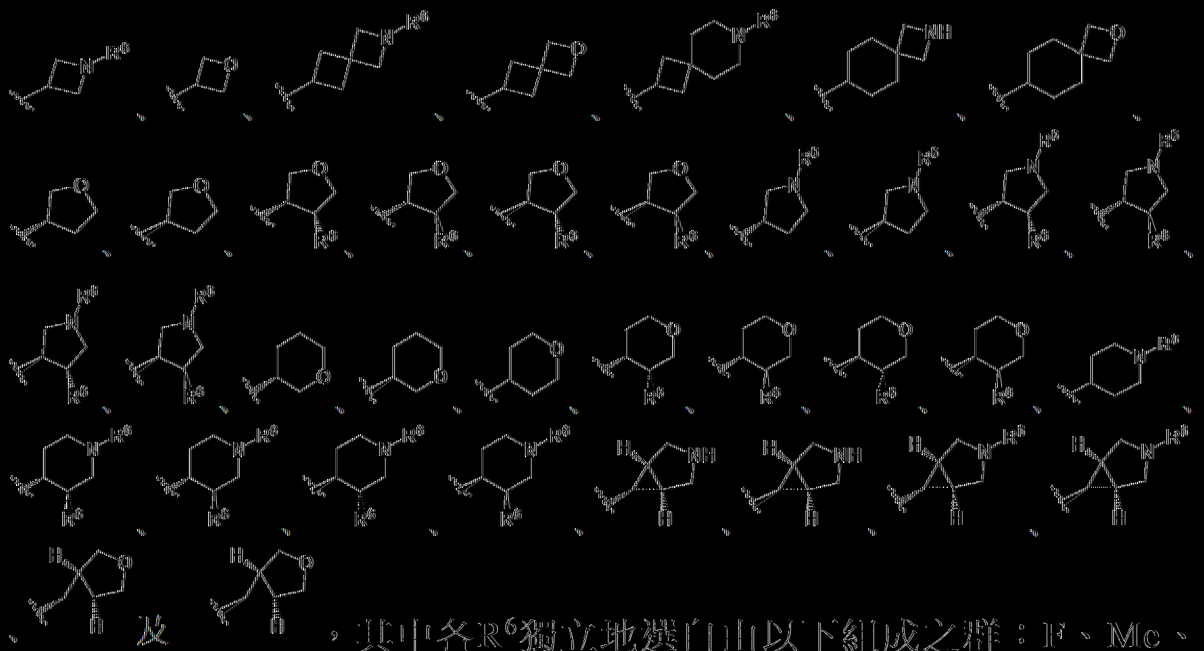
及

，其中各R^6獨立地選自由以下組成之群：F、Me、Et、iPr、iBu、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2OH、-CH_2OMe、-OH、-OMe、-OEt、-OCD_3、-OCF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2OMe、-CH_2CH_2OH、-C(=O)Me、-C(=O)Et、-C(=O)iPr、



及-SO_2Me；其限制條件為F、-OH、-OMe、-OEt、-OCD_3及-OCF_3不連接至N。

[0089] 在式I之一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：



，其中各R^6獨立地選自由以下組成之群：F、Me、iBu、OH、-OMe、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2OMe$、$-CH_2CH_2OH$、-C(=O)Me、-C(=O)Et及-C(=O)iPr；其限制條件為F、-OH、-OMe不連接至N。

[0090] 在式I之一些實施例中，R^2為視情況經1至2個R^7取代之雜芳基，其中該雜芳基為吡唑基。

[0091] 在式I之一些實施例中，R^2為視情況經1至2個R^7取代之(C_{1-2}伸烷基)雜芳基，其中該雜芳基為吡啶。

[0092] 在式I之一些實施例中，R^2為視情況經1至2個R^7取代之(C_{1-2}伸烷基)芳基，其中該芳基為苯基。

[0093] 在式I之一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：H、未經取代之(C_{1-9}烷基)、未經取代之(C_{2-9}烯基)、未經取代之(C_{2-9}炔基)及未經取代之(C_{1-9}鹵烷基)。

[0094] 在式I之一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：H、未經取代之(C_{1-9}烷基)、未經取代之(C_{2-9}烯基)、未經取代之(C_{2-9}炔基)、未經取代之(C_{1-9}鹵烷基)，及視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1

至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{18}取代之-雜環基。

【0095】 在式I之一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{2-5}烯基)、未經取代之-(C_{2-5}炔基)及未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)。

【0096】 在式I之一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)及視情況經1至2個R^{18}取代之-雜環基。

【0097】 在式I之一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-3}烷基)及未經取代之-(C_{1-3}鹵烷基)。

【0098】 在式I之一些實施例中，R^3為未經取代之-(C_{1-3}烷基)。

【0099】 在式I之一些實施例中，R^3為Me。

【0100】 在式I之一些實施例中，R^3為未經取代之-(C_{1-3}鹵烷基)。

【0101】 在式I之一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2及-CH_2CF_3。

【0102】 在式I之一些實施例中，R^3為未經取代之-雜環基。

【0103】 在式I之一些實施例中，R^3為未經取代之-(3員至4員雜環基)。

【0104】 在式I之一些實施例中，R^3為未經取代之-(4員雜環基)。

【0105】 在式I之一些實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_pOR^9$、-(C_{1-5}伸烷基)CN、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、

1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{10}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至12個(例如，1至11個、1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{11}取代之-碳環基、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{20}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜芳基、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$C(=O)N(R^{12})$_2$及-C(=O)R^{13}，其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個(例如，1至4個、1至3個、1至2個、1個)鹵素(例如，F、Cl、Br、I)及/或1至3個(例如，1至2個、1個)未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0106】 在式I之一些實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{2-5}烯基)、未經取代之-(C_{2-5}炔基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、-(C_{1-4}伸烷基)$_p$OR^9、-(C_{1-2}伸烷基)$_p$OR^9、-(C_{1-4}伸烷基)CN、-(C_{1-2}伸烷基)CN、視情況經1至2個R^{10}取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至2個R^{11}取代之-碳環基、視情況經1至2個R^{20}取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$雜芳基、-(C_{1-2}伸烷基)$_p$C(=O)N(R^{12})$_2$及-C(=O)R^{13}，其中各-(C_{1-2}伸烷基)或-(C_{1-4}伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素取代。

【0107】 在式I之一些實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、未經取代之-(C_{2-9}鹵烯基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^9、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$CN、視情況經1至10個R^{10}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至12個R^{11}取代之-碳環基、視情況經1至10個R^{20}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜芳基、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$C(=O)N(R^{12})$_2$及-C(=O)R^{13}，

其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0108】 在式I之一些實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl)、未經取代之-(C_{1-4}烷基)、未經取代之-(C_{2-4}烯基)、未經取代之-(C_{2-4}炔基)、未經取代之-(C_{1-4}鹵烷基)、未經取代之-(C_{2-4}鹵烯基)、-(C_{1-4}伸烷基)$_p$$OR^9$、-($C_{1-2}$伸烷基)$OR^9$、-($C_{1-4}$伸烷基)CN、-($C_{1-2}$伸烷基)CN、視情況經1至2個$R^{10}$取代之-($C_{1-2}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至2個$R^{11}$取代之-碳環基、視情況經1至2個$R^{20}$取代之-($C_{1-2}$伸烷基)$_p$雜芳基、-($C_{1-2}$伸烷基)$_p$$C(=O)N(R^{12})_2$及$-C(=O)R^{13}$，其中各-($C_{1-2}$伸烷基)或-($C_{1-4}$伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素(例如，F、Cl)取代。

【0109】 在式I之一些實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、-(C_{1-4}伸烷基)$_p$OH、-(C_{1-2}伸烷基)$_p$OMe、-(C_{1-4}伸烷基)CN、-(C_{1-2}伸烷基)CN、視情況經1至2個R^{10}取代之-$(CH_2)_p$雜環基、視情況經1至2個R^{11}取代之-碳環基、視情況經1至2個R^{20}取代之-$(CH_2)_p$雜芳基、-$(CH_2)C(=O)N(Me)_2$及$-C(=O)R^{13}$，其中各-(C_{1-2}伸烷基)或-(C_{1-4}伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素取代。

【0110】 在式I之一些實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-4}烷基)、未經取代之-(C_{1-4}鹵烷基)、視情況經1至3個(例如，1至2個、1個) R^{10}取代之-雜環基及視情況經1至3個(例如，1至2個、1個) R^{11}取代之-碳環基。

【0111】 在式I之一些實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-3}烷基)、未經取代之-(C_{1-3}鹵烷基)、-(C_{1-3}伸烷

基)$_p$OR^9、視情況經1至2個R^{10}取代之-雜環基、視情況經1至2個R^{11}取代之-碳環基及-C(=O)R^{13}。

【0112】在式I之一些實施例中，各R^{4}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C$_{1-3}$烷基)、未經取代之-(C$_{1-3}$鹵烷基)、-(C$_{1-3}$伸烷基)OH、-(C$_{1-3}$伸烷基)OMe、-CN及-C(=O)N(R^{12})$_2$。

【0113】在式I之一些實施例中，各R^{4}獨立地選自由以下組成之群：氯、甲基、乙基、異丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、甲氧基、甲氧基甲基、四氫哌喃基、二氟環丁基及(吡咯啶-1-基)甲酮。

【0114】在式I之一些實施例中，各R^{5}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C$_{1-9}$烷基)、未經取代之-(C$_{2-9}$烯基)、未經取代之-(C$_{2-9}$炔基)及未經取代之-(C$_{1-9}$鹵烷基)。

【0115】在式I之一些實施例中，各R^{5}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C$_{1-5}$烷基)、未經取代之-(C$_{2-5}$烯基)、未經取代之-(C$_{2-5}$炔基)及未經取代之-(C$_{1-5}$鹵烷基)。

【0116】在式I之一些實施例中，各R^{5}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C$_{1-3}$烷基)及未經取代之-(C$_{1-3}$鹵烷基)。

【0117】在式I之一些實施例中，各R^{6}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C$_{1-9}$烷基)、未經取代之-(C$_{2-9}$烯基)、未經取代之-(C$_{2-9}$炔基)、未經取代之-(C$_{1-9}$鹵烷基)、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{16}取代之-雜環基、-(C$_{1-5}$伸烷基)$_p$OR^{21}、-SO$_2$R^{23}及-C(=O)R^{24}，其中該-(C$_{1-5}$伸烷基)視情況經1至5個(例如，1至4個、1至3個、1至2個、1個)鹵素(例如，F、Cl、Br、I)及/或1至3個(例如，1至2個、1個)未經取代之-

(C_{1-3}烷基)取代。

【0118】在式I之一些實施例中，各R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{16}取代之-雜環基、視情況經1至12個(例如，1至11個、1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{17}取代之-碳環基、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、-$SO_2R^{23}$及-C(=O)$R^{24}$，其中-($C_{1-5}$伸烷基)視情況經1至5個鹵素(例如，F、Cl、Br、I)及/或1至3個(例如，1至2個、1個)未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0119】在式I之一些實施例中，各R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、視情況經1至10個R^{16}取代之-雜環基、視情況經1至12個R^{17}取代之-碳環基、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、-($C_{1-5}$伸烷基)CN、-$SO_2R^{23}$及-C(=O)$R^{24}$，其中-($C_{1-5}$伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0120】在式I之一些實施例中，各R^6獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、未經取代之-(C_{1-4}烷基)、未經取代之-(C_{1-4}鹵烷基)、視情況經1至2個R^{16}取代之-雜環基、-(C_{1-2}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、-($C_{1-2}$伸烷基)CN、-$SO_2R^{23}$及-C(=O)$R^{24}$，其中-($C_{1-2}$伸烷基)視情況經1至2個鹵素(例如，F、Cl)取代。

【0121】在式I之一些實施例中，各R^6獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、視情況

經1至2個R^{16}取代之-雜環基、-(C_{1-2}伸烷基)$_p$$OR^{21}$、-$SO_2R^{23}$及-C(=O)$R^{24}$，其中-($C_{1-2}$伸烷基)為視情況經1至2個鹵素取代。

【0122】在式I之一些實施例中，各R^6獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、視情況經1至2個R^{16}取代之-雜環基、-OH、-OMe、-SO_2Me及-C(=O)R^{24}。

【0123】在式I之一些實施例中，各R^6獨立地選自由以下組成之群： F、Cl、未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、視情況經1至2個R^{16}取代之-雜環基、視情況經1至4個R^{17}取代之-碳環基及-C(=O)R^{24}。

【0124】在式I之一些實施例中，連接至同一碳原子之兩個R^6一起形成羰基。

【0125】在式I之一些實施例中，各R^7獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-OMe。

【0126】在式I之一些實施例中，各R^7獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、Me、CF_3及-OMe。

【0127】在式I之一些實施例中，各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-N(R^{14})$_2$、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{15}$、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{16}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、-C(=O)R^{22}及-NHC(=O)R^{23}，其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個(例如，1至4個、1至3個、1至2個、1個)鹵素(例如，F、Cl、

Br、I)及/或1至3個(例如，1至2個、1個)未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0128】在式I之一些實施例中，各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-$N(R^{14})_2$、-(C_{1-5}伸烷基)$_pOR^{15}$、-CN、視情況經1至10個R^{16}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、-$C(=O)R^{22}$及-$NR^{14}C(=O)R^{23}$，其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0129】在式I之一些實施例中，各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl)、未經取代之-(C_{1-4}烷基)、未經取代之-(C_{2-4}烯基)、未經取代之-(C_{2-4}炔基)、未經取代之-(C_{1-4}鹵烷基)、-$N(R^{14})_2$、-(C_{1-2}伸烷基)$_pOR^{15}$、-CN、視情況經1至2個R^{16}取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$雜環基、-$C(=O)R^{22}$及-$NHC(=O)R^{23}$，其中各-(C_{1-2}伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素(例如，F、Cl)取代。

【0130】在式I之一些實施例中，各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{2-5}烯基)、未經取代之-(C_{2-5}炔基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)、-$N(R^{14})_2$、-(C_{1-2}伸烷基)$_pOR^{15}$、視情況經1至2個R^{16}取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$雜環基、-$C(=O)R^{22}$及-$NHC(=O)R^{23}$，其中各-(C_{1-2}伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素取代。

【0131】在式I之一些實施例中，各R^9獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0132】在式I之一些實施例中，各R^{10}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯

基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0133】 在式I之一些實施例中，各R^{11}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0134】 在式I之一些實施例中，各R^{12}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、視情況經1至12個(例如，1至11個、1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{17}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$碳環基、視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{18}取代之-雜環基，及視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{19}取代之-雜芳基，其中-(C_{1-5}伸烷基)視情況經1至5個(例如，1至4個、1至3個、1至2個、1個)鹵素(例如，F、Cl、Br、I)及/或1至3個(例如，1至2個、1個)未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代。

【0135】 在式I之一些實施例中，各R^{13}為視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{18}取代之-雜環基。

【0136】 在式I之一些實施例中，各R^{14}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0137】 在式I之一些實施例中，各R^{15}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔

基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-(C_{1-5}伸烷基)$_pOR^{21}$。

【0138】在式I之一些實施例中，各R^{16}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0139】在式I之一些實施例中，各R^{16}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)，及視情況經1至12個R^{27}取代之-碳環基。

【0140】在式I之一些實施例中，連接至同一碳原子之兩個R^{16}一起形成羰基。

【0141】在式I之一些實施例中，各R^{17}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、-OMe、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0142】在式I之一些實施例中，各R^{18}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0143】在式I之一些實施例中，各R^{19}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0144】在式I之一些實施例中，各R^{20}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0145】在式I之一些實施例中，各R^{21}獨立地選自由以下組成之

群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0146】 在式I之一些實施例中，各R^{22}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至10個(例如，1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{18}取代之-雜環基、$-N(R^{12})_2$及$-OR^{21}$。

【0147】 在式I之一些實施例中，各R^{23}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0148】 在式I之一些實施例中，各R^{23}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、$-(C_{1-5}$伸烷基$)_pOR^{21}$及視情況經1至12個R^{25}取代之-碳環基。

【0149】 在式I之一些實施例中，各R^{24}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、$-OR^{23}$及視情況經1至12個(例如，1至11個、1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、1個) R^{25}取代之-碳環基。

【0150】 在式I之一些實施例中，各R^{25}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0151】 在式I之一些實施例中，各R^{26}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}

烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0152】 在式**I**之一些實施例中，各R^{27}獨立地選自由以下組成之群：鹵素(例如，F、Cl、Br、I)、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)。

【0153】 在式**I**之一些實施例中，R^{28}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素(例如，F、Cl、Br、I)。

【0154】 在式**I**之一些實施例中，R^{28}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素(例如，F、Cl)。

【0155】 在式**I**之一些實施例中，R^{28}獨立地選自由以下組成之群：H及F。

【0156】 在式**I**之一些實施例中，R^{28a}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素(例如，F、Cl、Br、I)。

【0157】 在式**I**之一些實施例中，R^{28a}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素(例如，F、Cl)。

【0158】 在式**I**之一些實施例中，R^{28a}獨立地選自由以下組成之群：H及F。

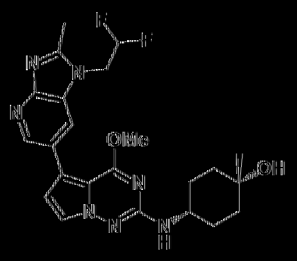
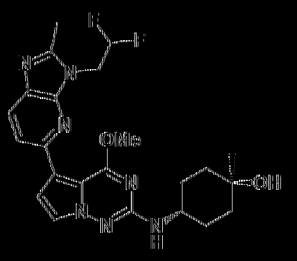
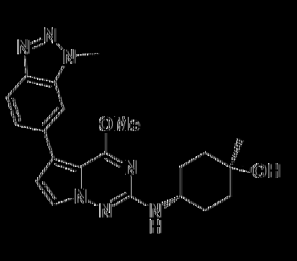
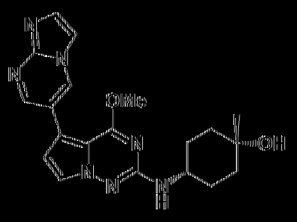
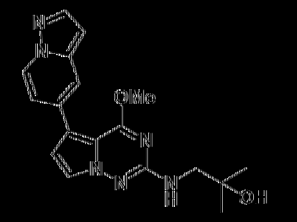
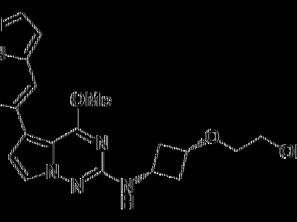
【0159】 在式**I**之一些實施例中，R^{28b}獨立地選自由以下組成之群：H及D。

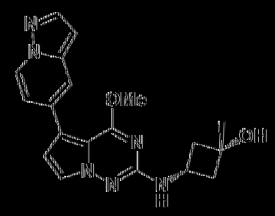
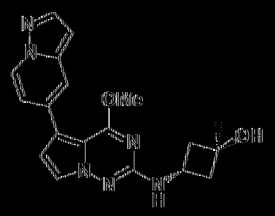
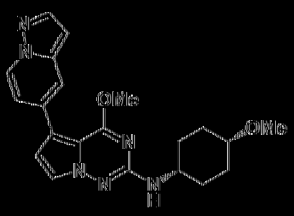
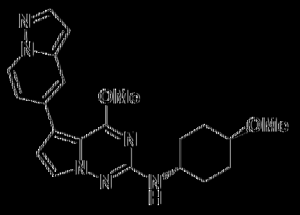
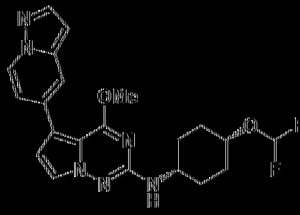
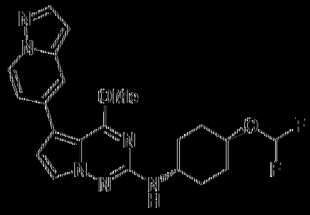
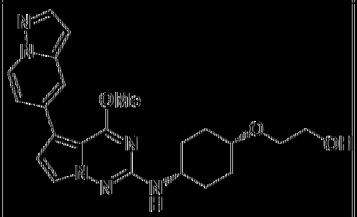
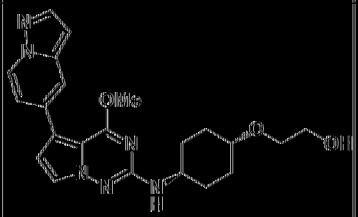
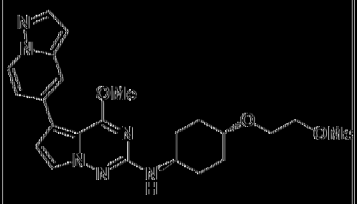
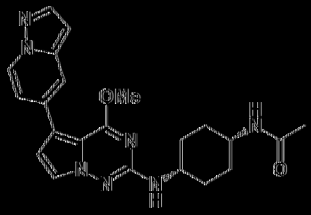
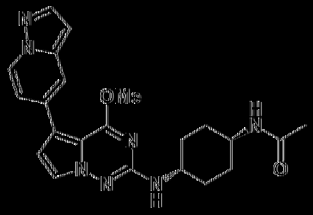
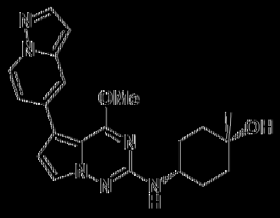
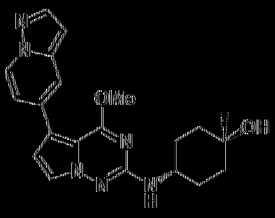
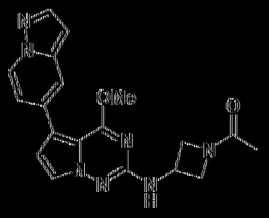
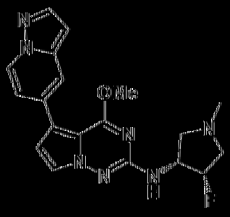
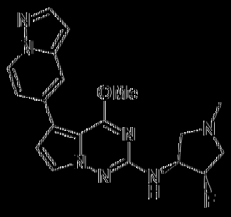
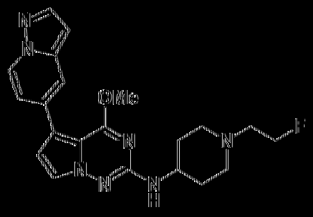
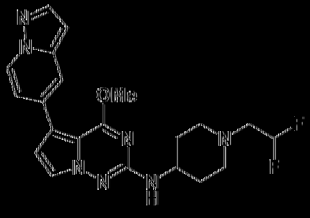
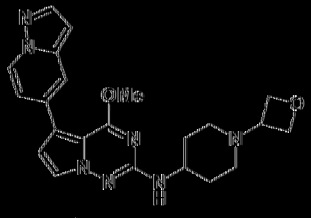
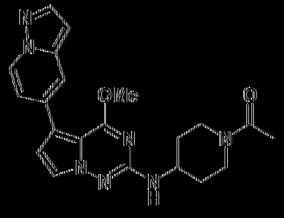
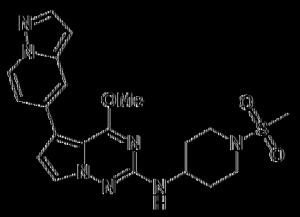
【0160】 在式**I**之一些實施例中，各p獨立地為0或1。

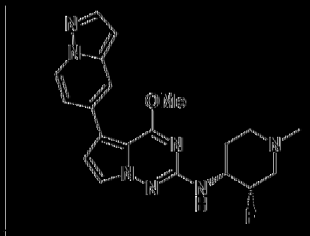
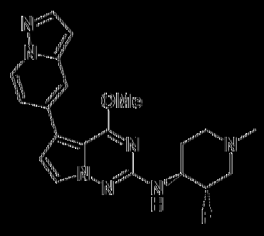
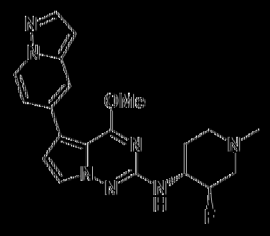
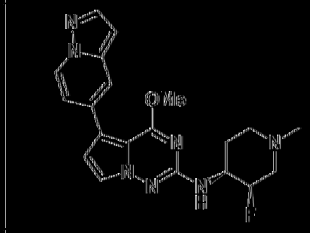
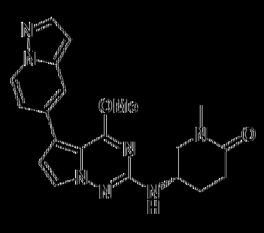
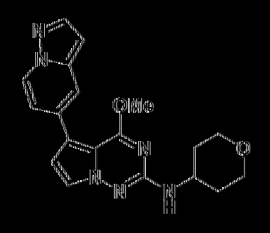
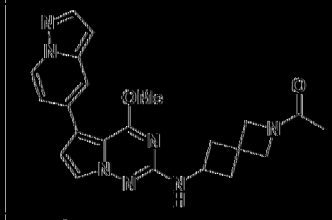
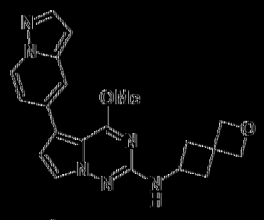
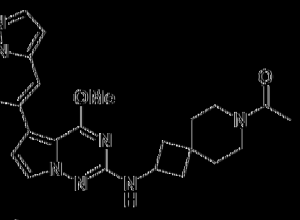
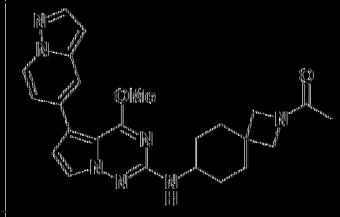
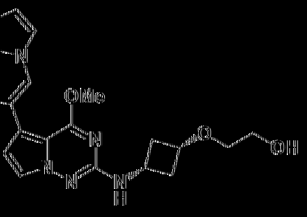
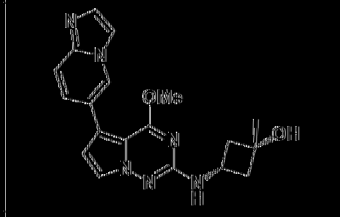
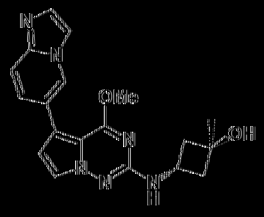
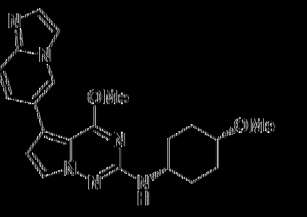
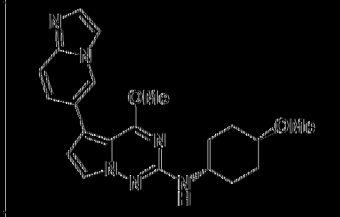
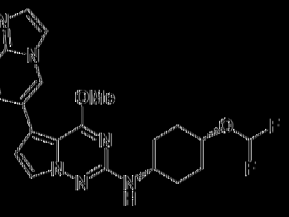
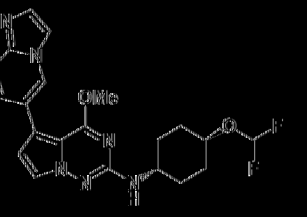
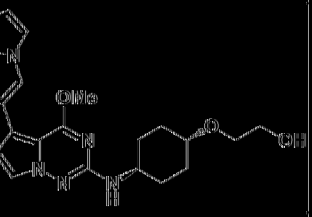
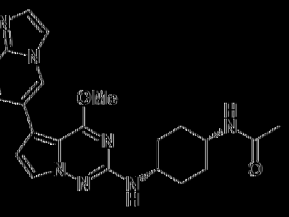
【0161】 在式**I**之一些實施例中，各H原子視情況獨立地經^2H (D)(氘)置換。

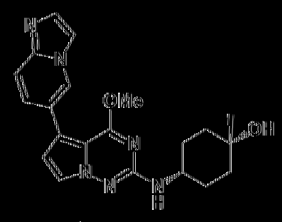
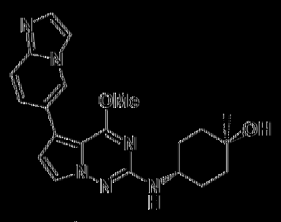
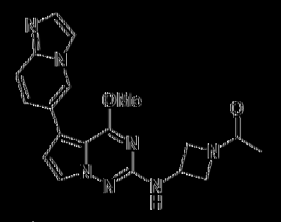
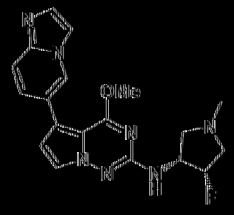
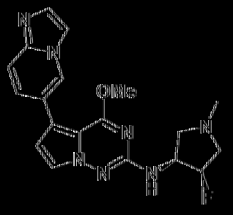
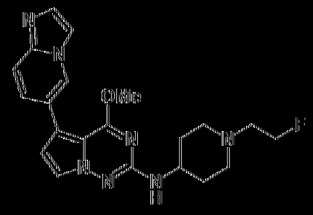
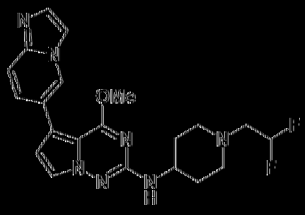
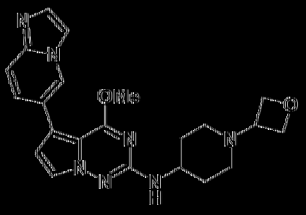
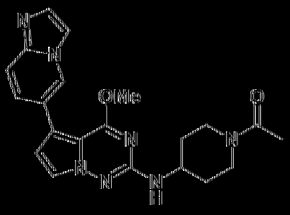
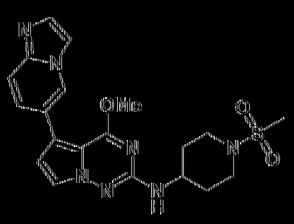
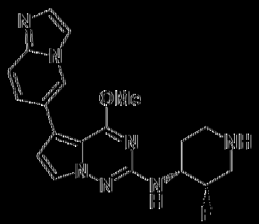
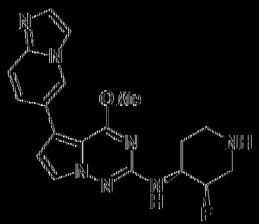
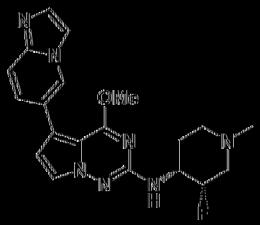
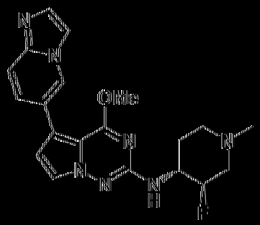
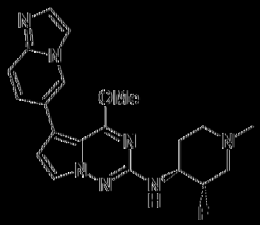
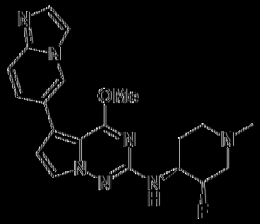
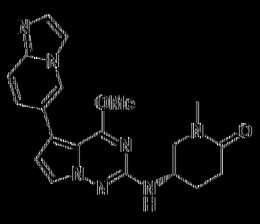
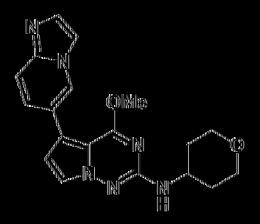
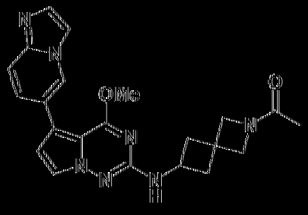
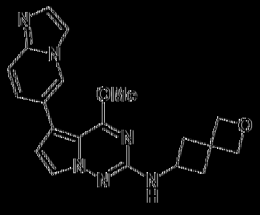
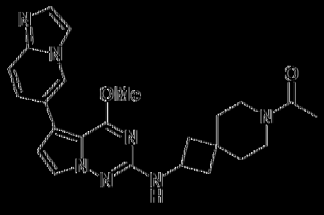
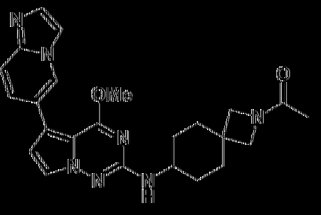
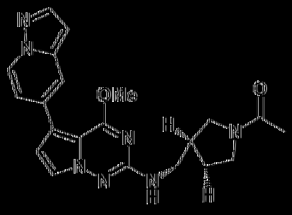
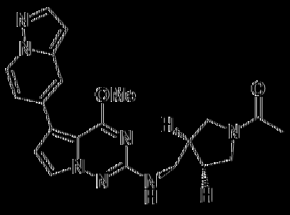
【0162】 說明性的式**I**化合物展示於表1中。

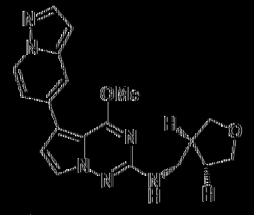
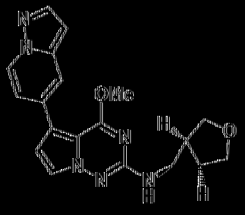
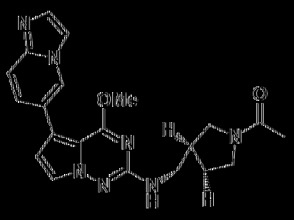
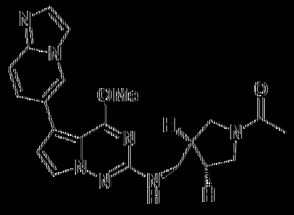
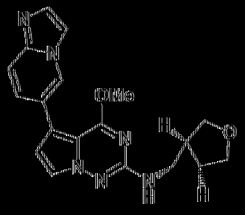
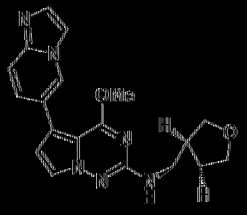
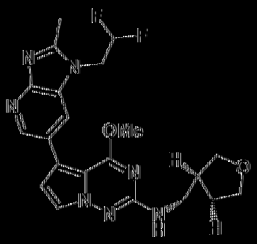
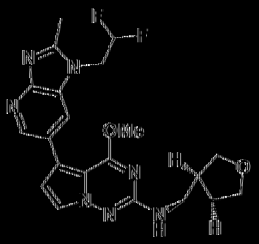
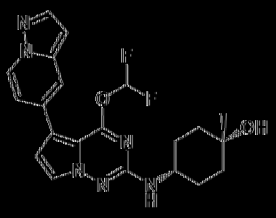
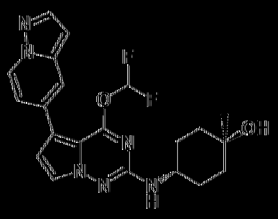
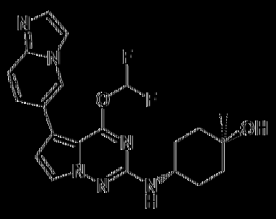
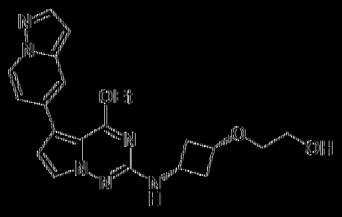
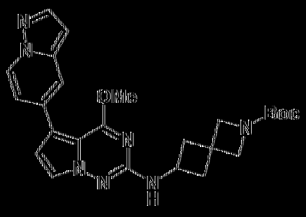
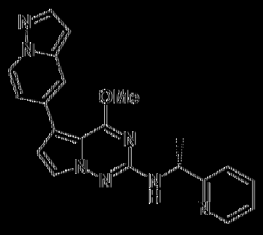
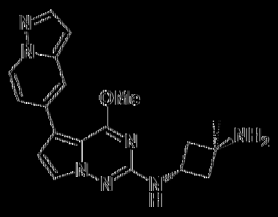
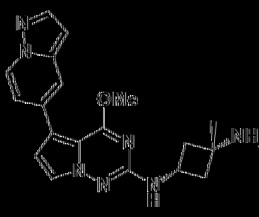
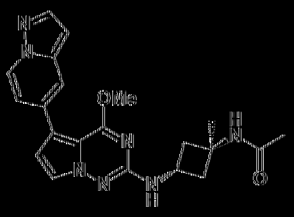
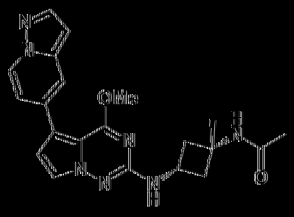
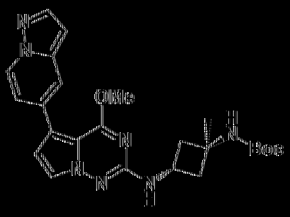
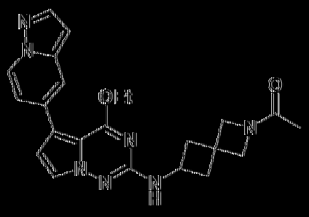
表1.

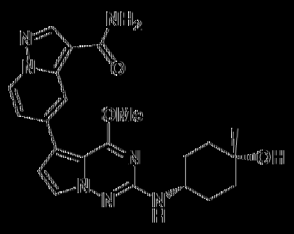
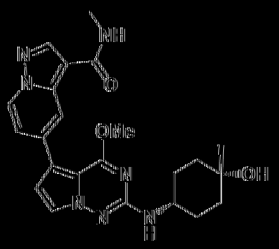
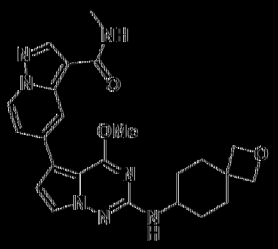
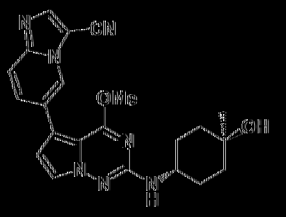
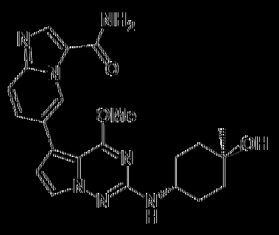
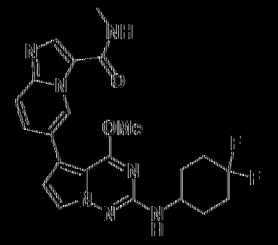
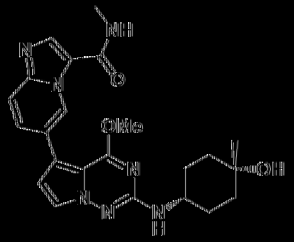
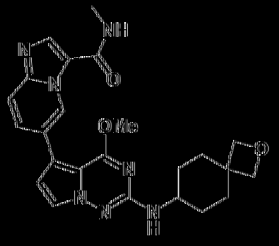
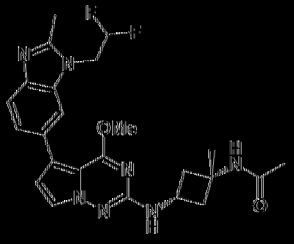
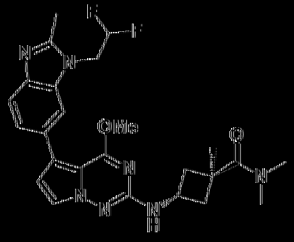
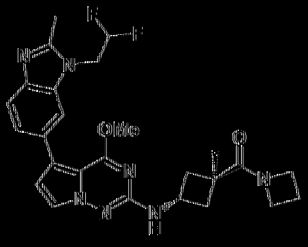
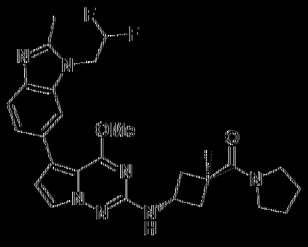
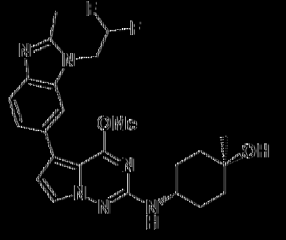
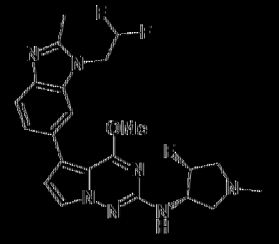
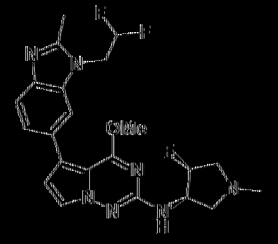
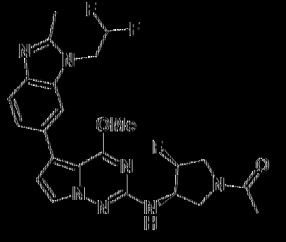
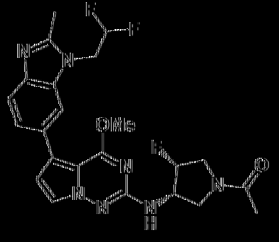
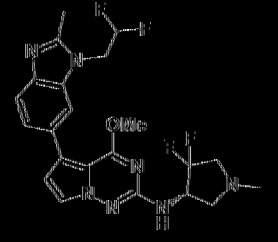
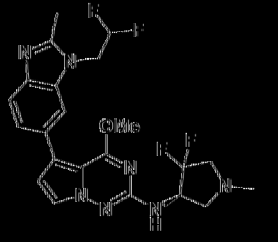
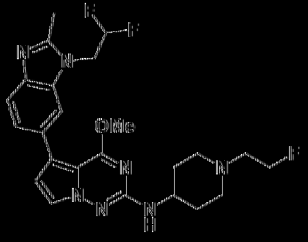
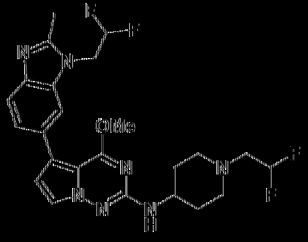
1		2		3	
4		5		6	

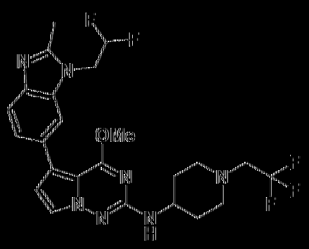
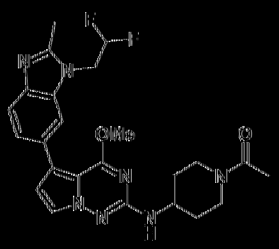
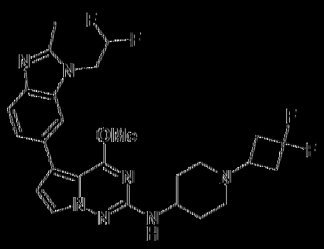
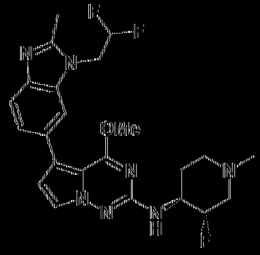
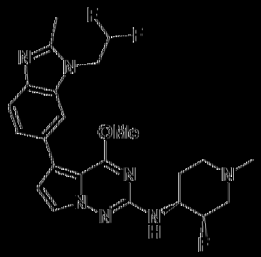
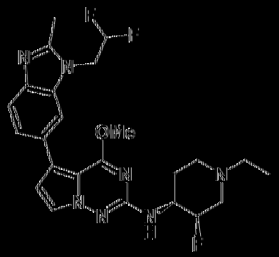
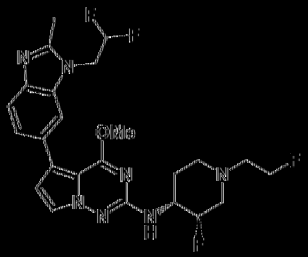
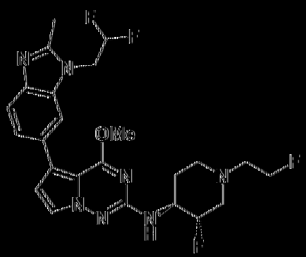
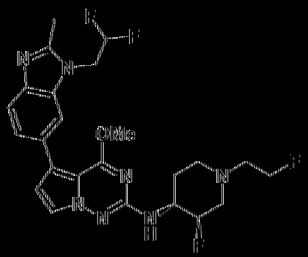
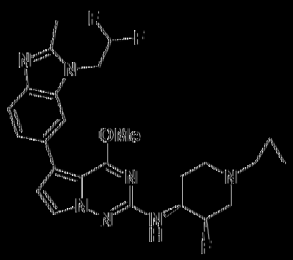
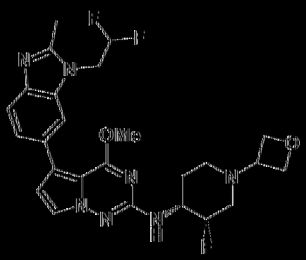
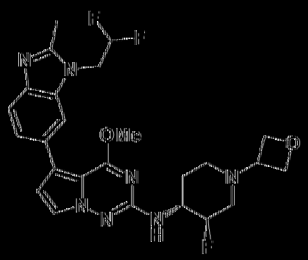
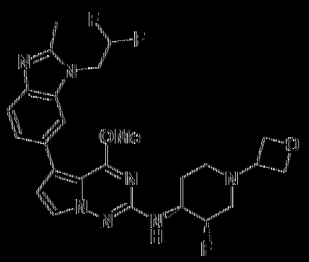
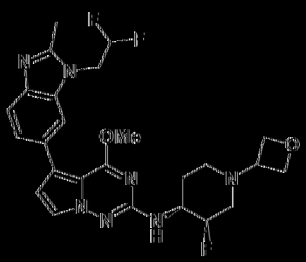
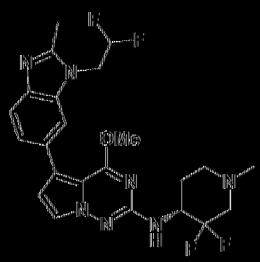
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	

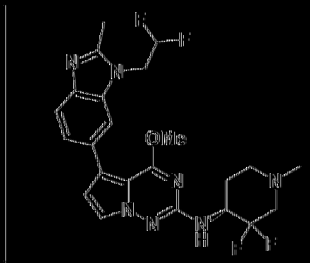
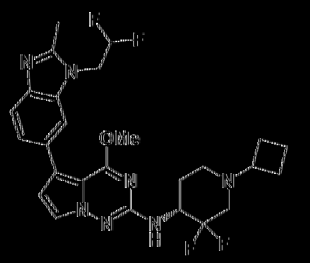
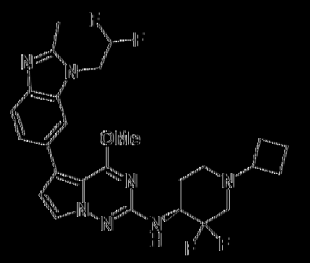
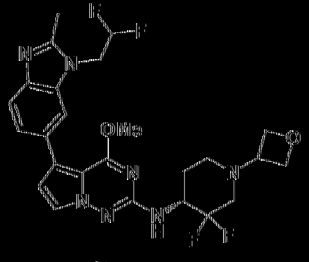
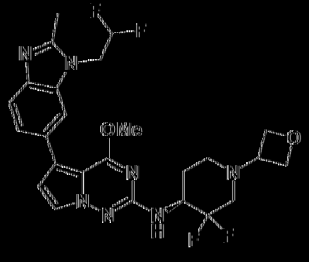
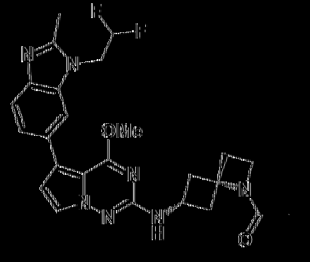
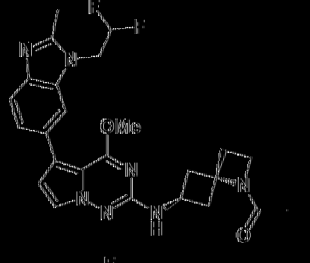
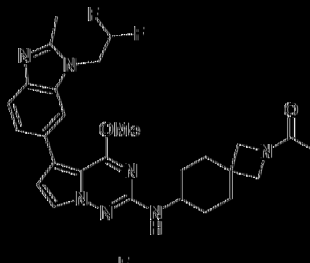
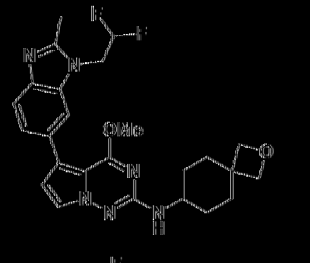
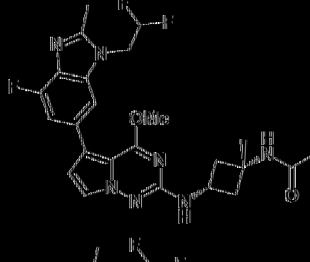
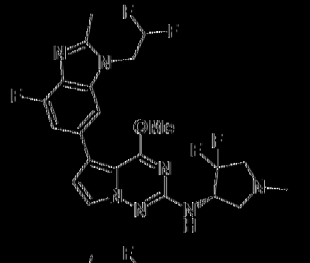
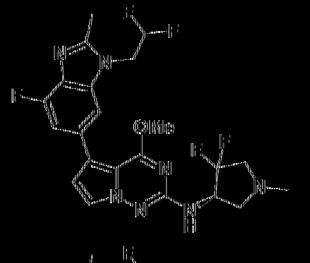
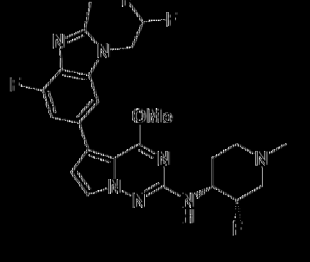
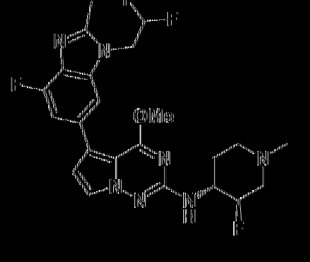
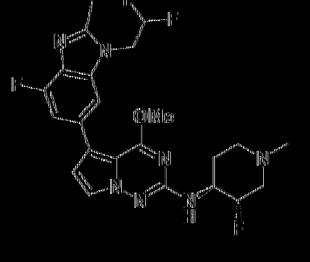
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	

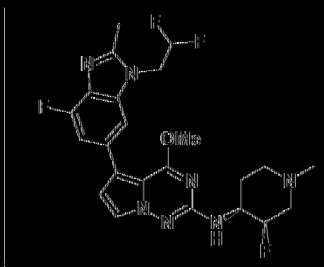
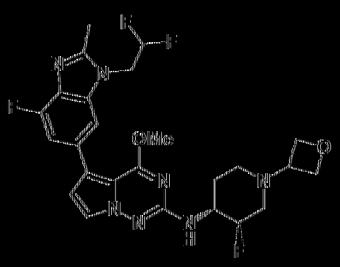
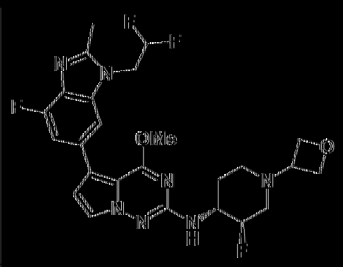
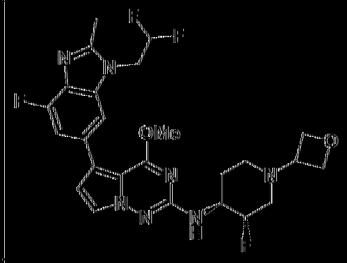
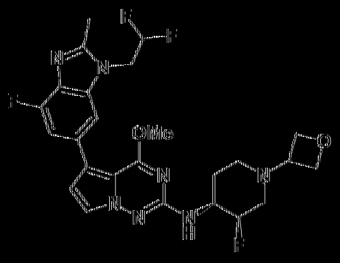
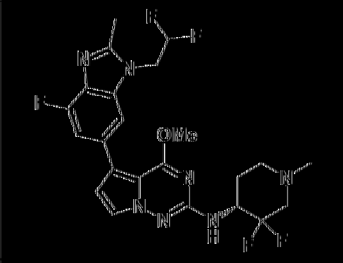
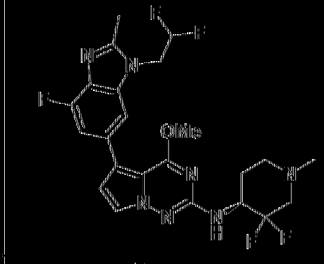
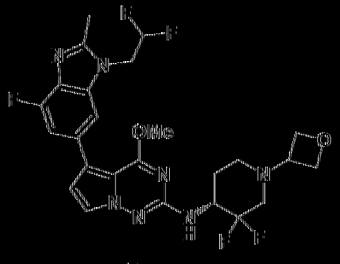
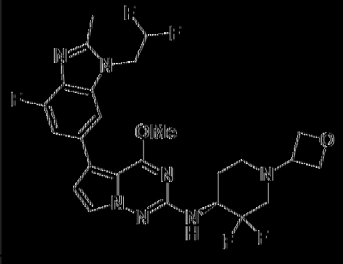
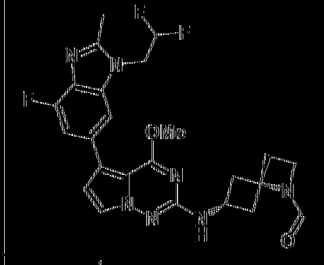
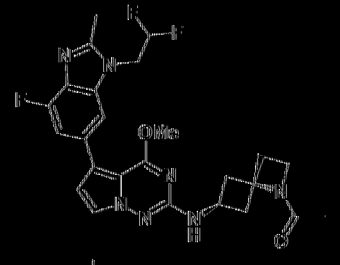
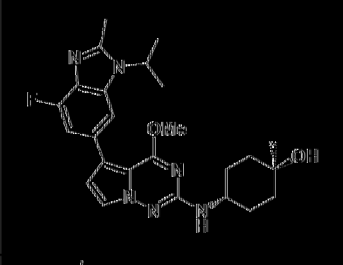
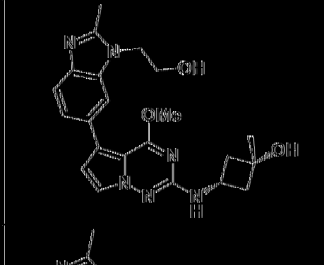
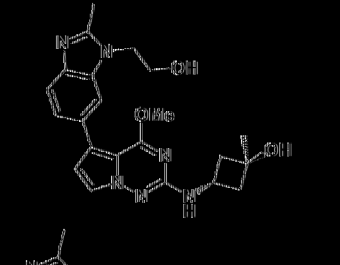
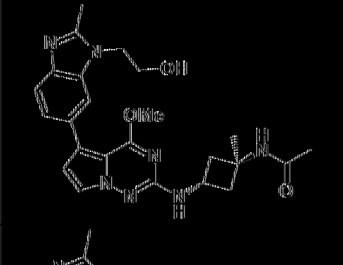
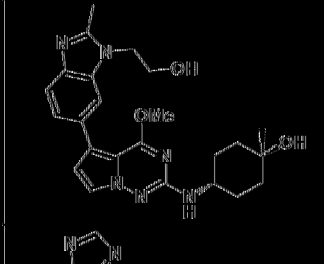
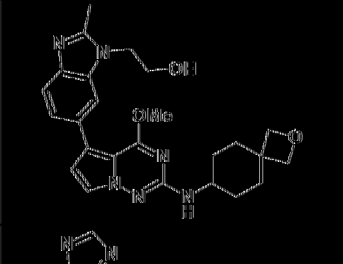
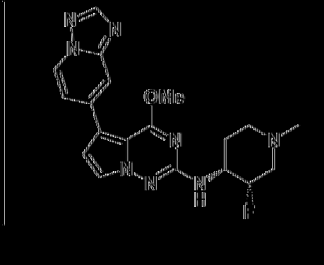
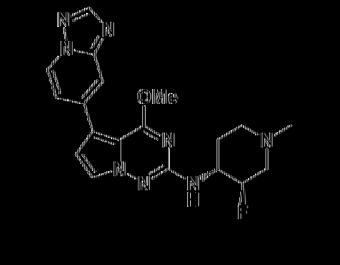
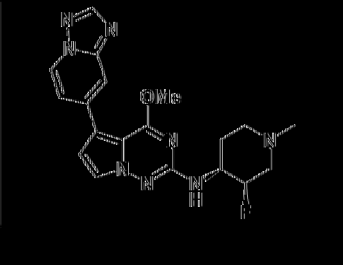
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	

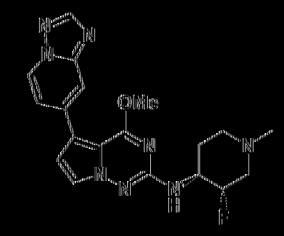
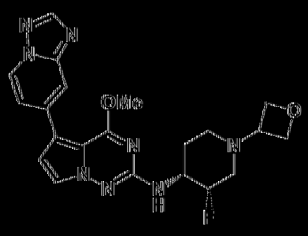
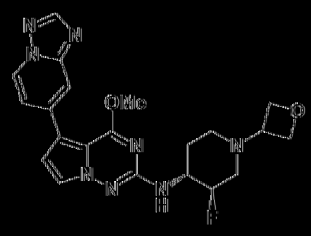
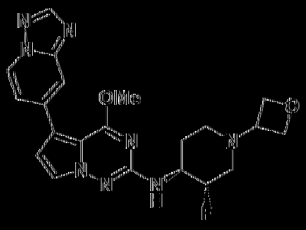
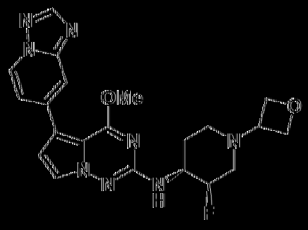
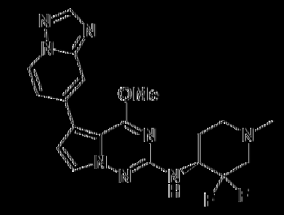
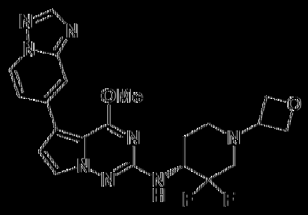
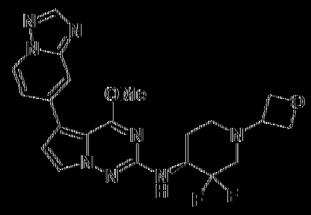
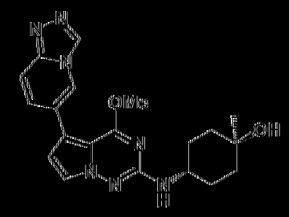
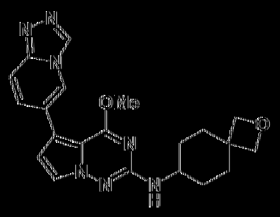
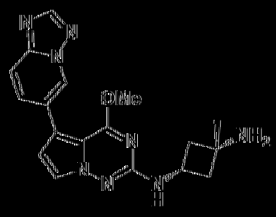
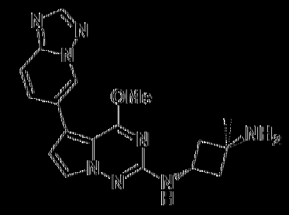
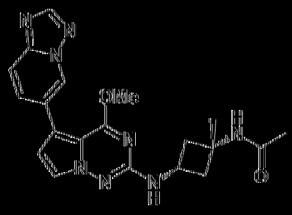
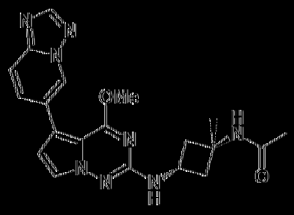
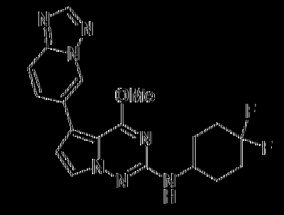
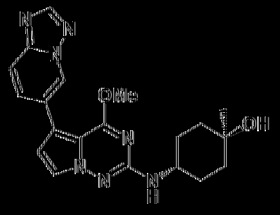
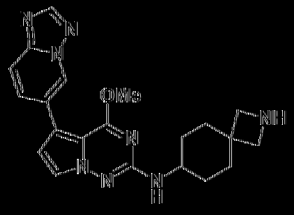
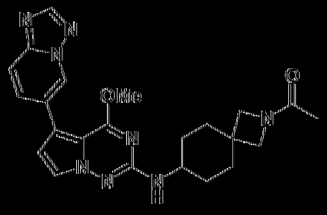
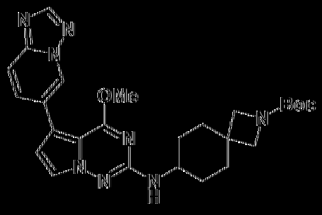
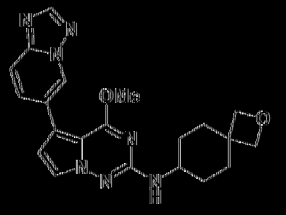
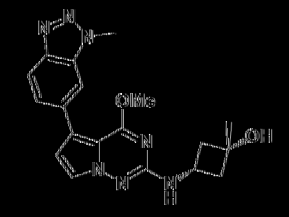
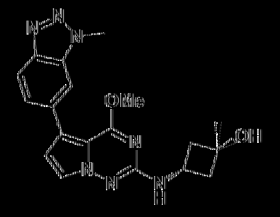
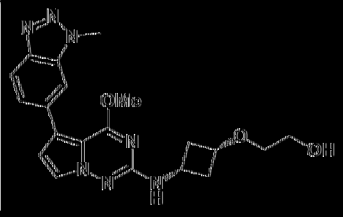
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	

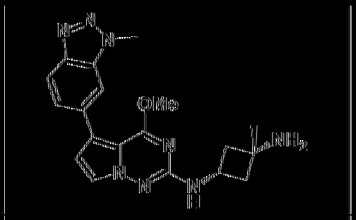
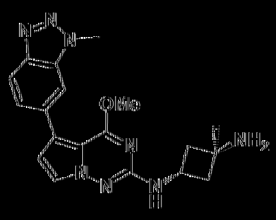
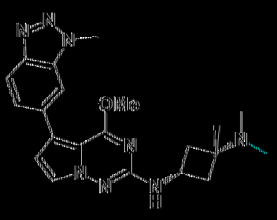
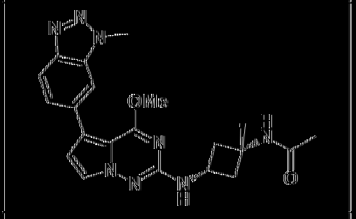
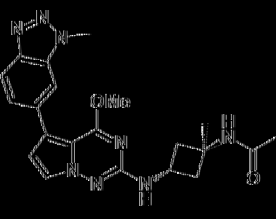
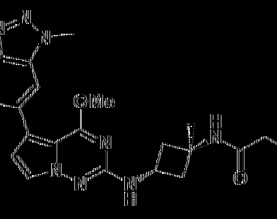
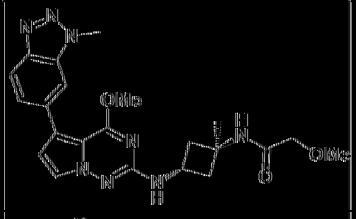
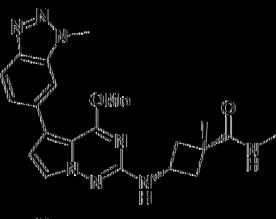
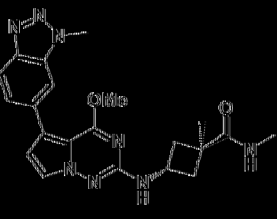
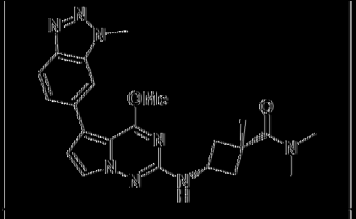
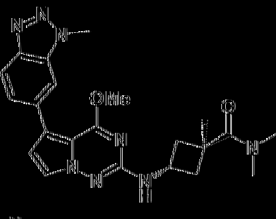
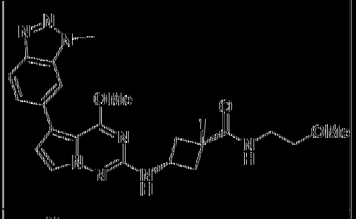
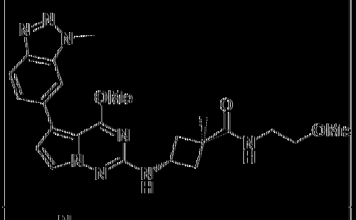
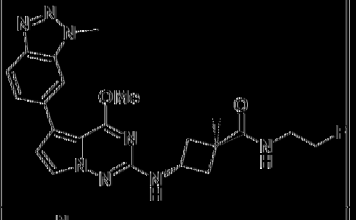
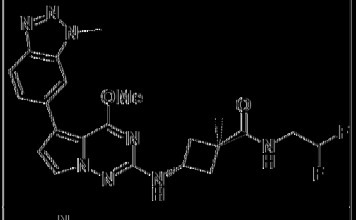
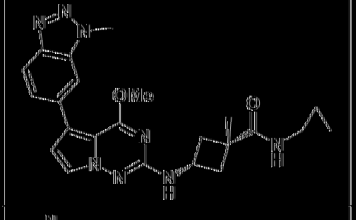
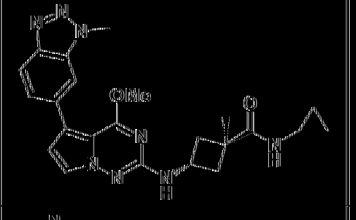
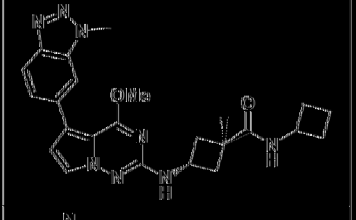
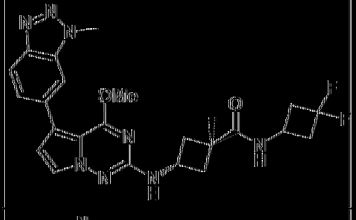
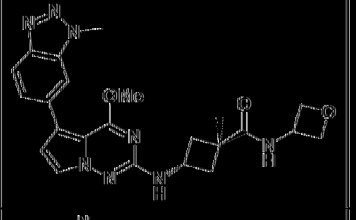
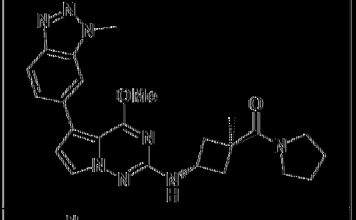
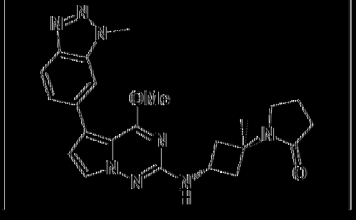
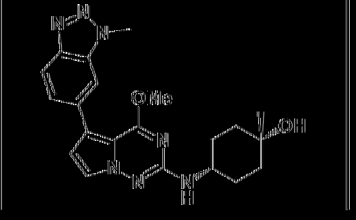
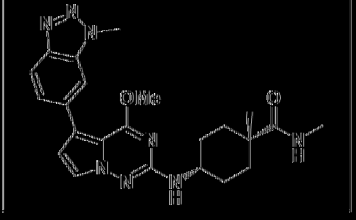
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	

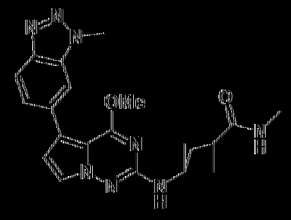
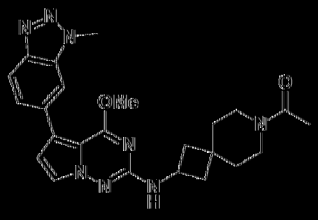
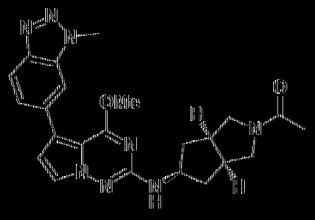
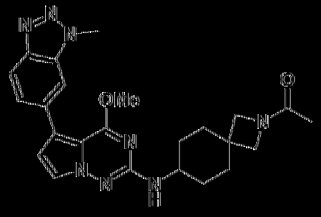
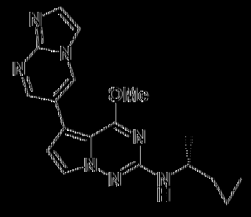
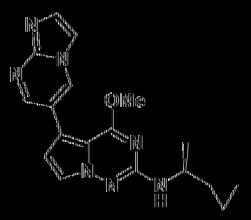
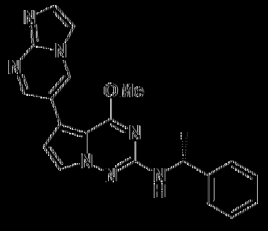
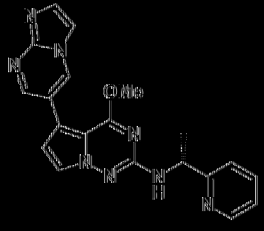
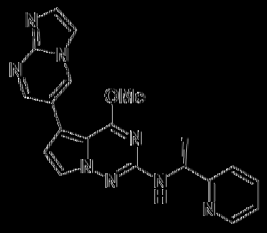
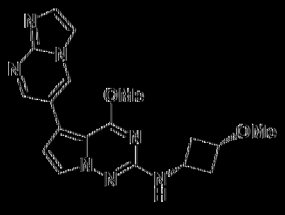
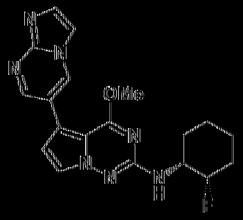
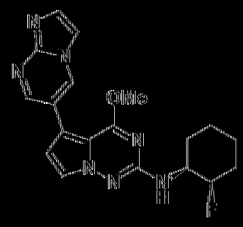
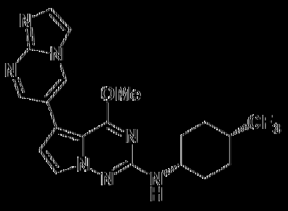
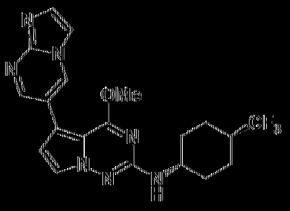
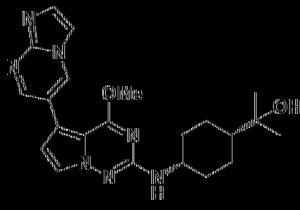
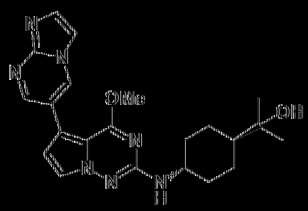
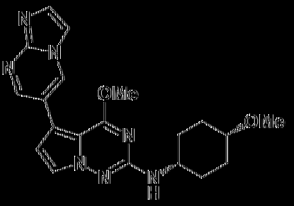
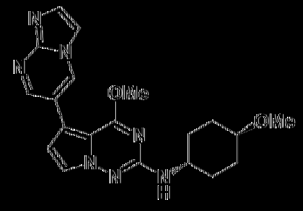
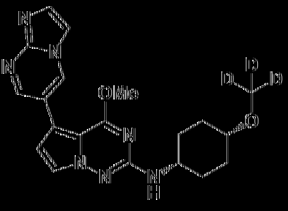
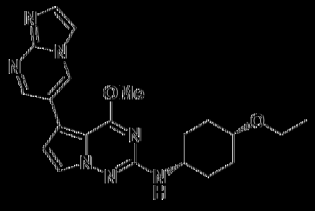
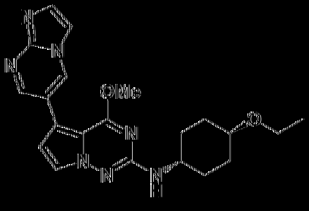
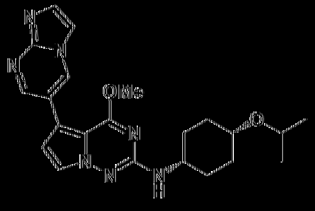
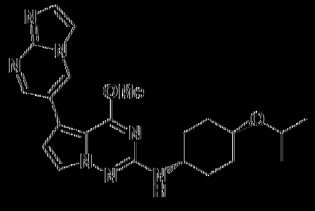
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	

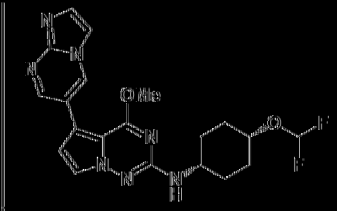
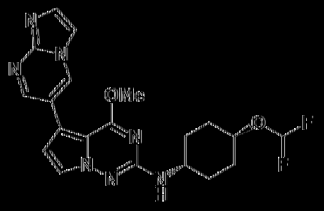
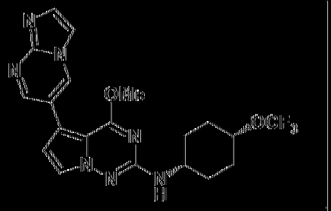
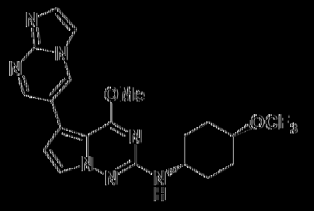
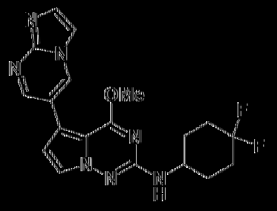
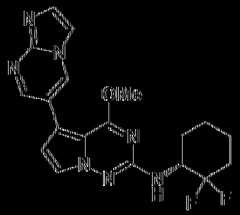
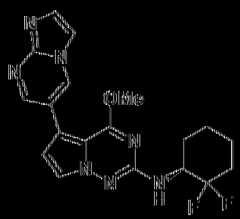
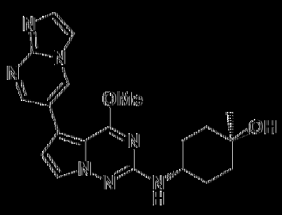
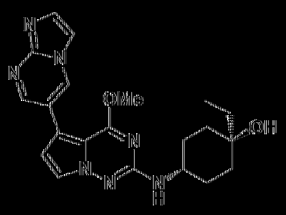
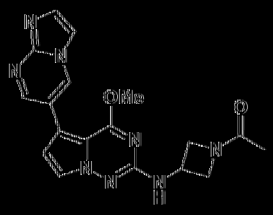
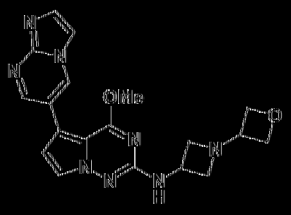
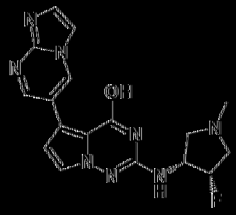
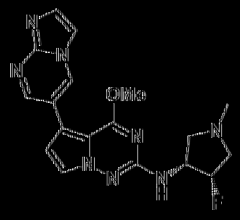
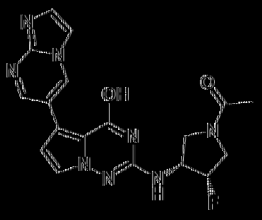
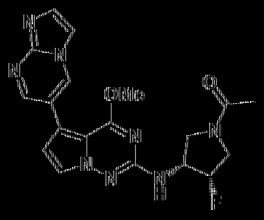
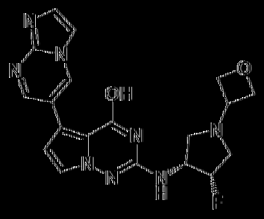
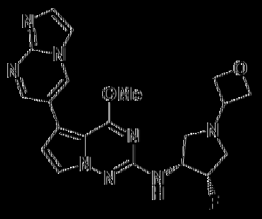
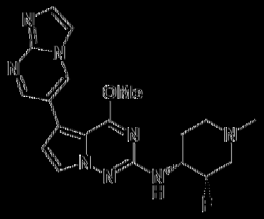
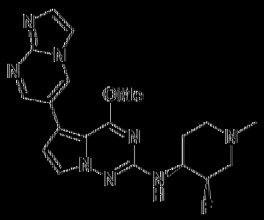
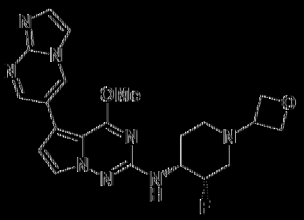
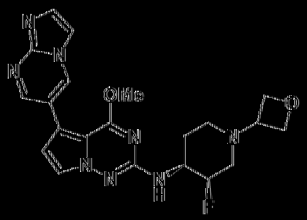
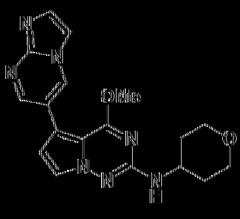
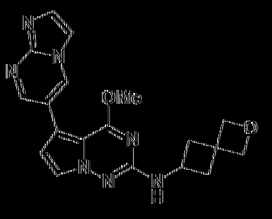
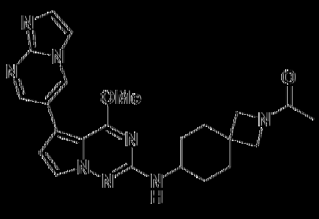
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	

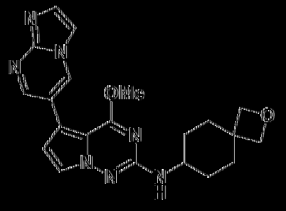
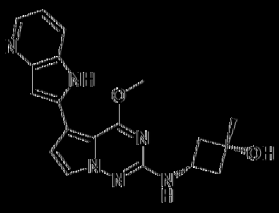
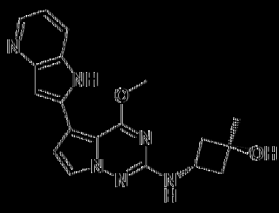
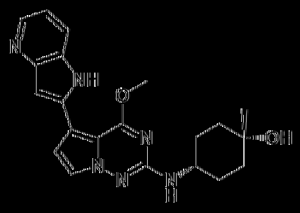
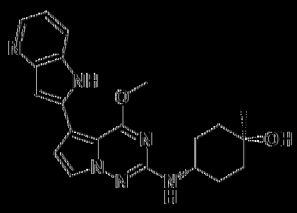
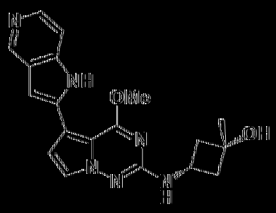
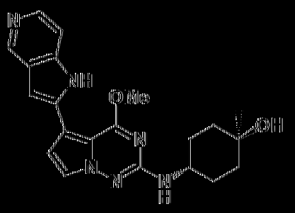
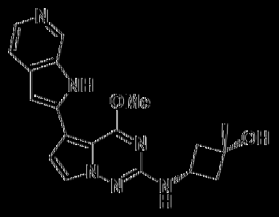
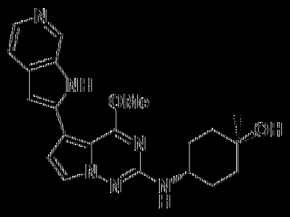
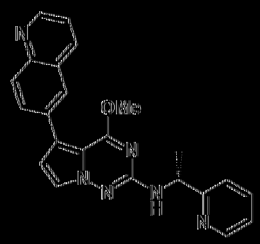
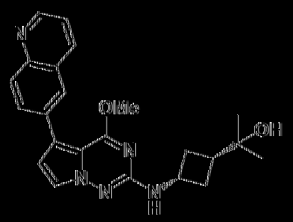
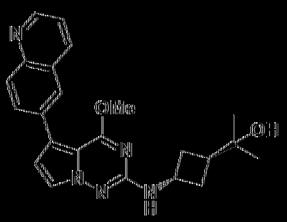
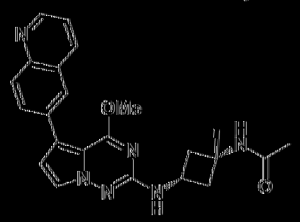
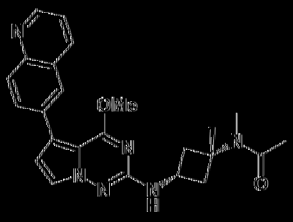
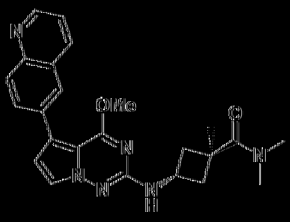
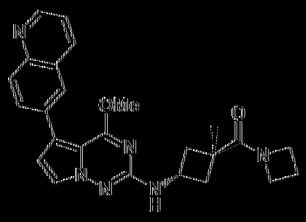
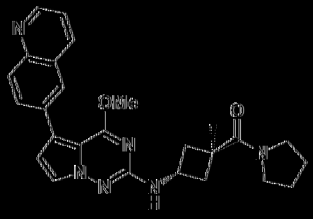
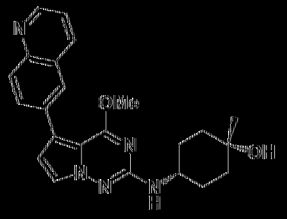
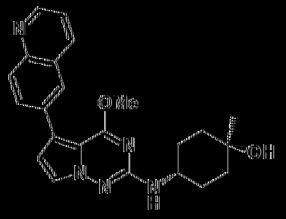
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	

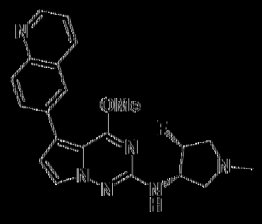
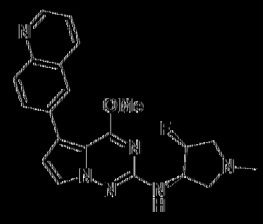
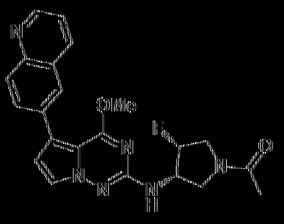
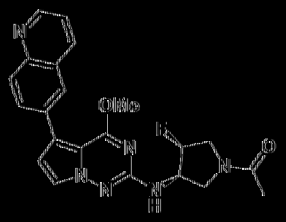
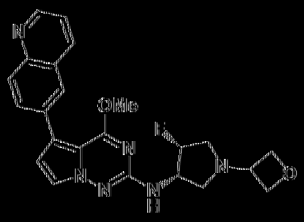
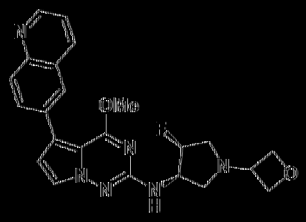
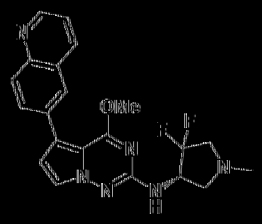
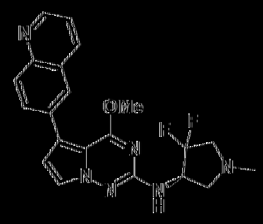
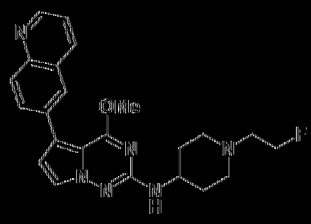
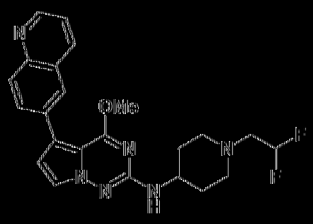
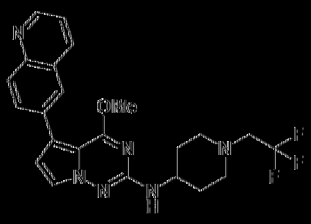
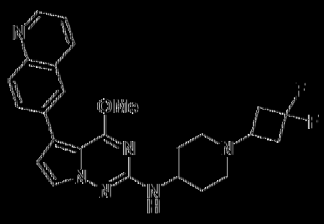
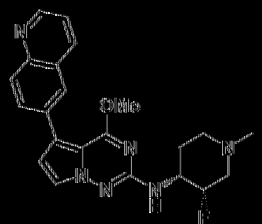
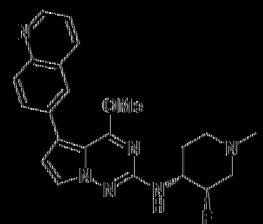
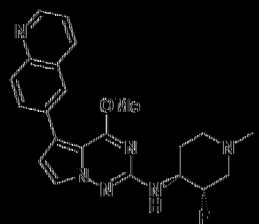
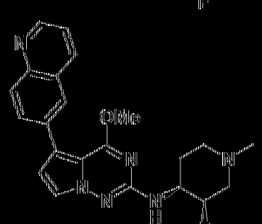
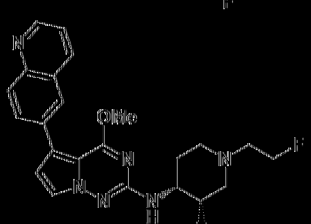
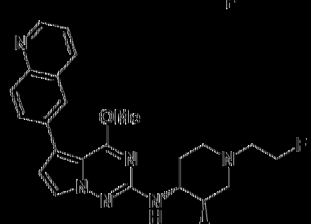
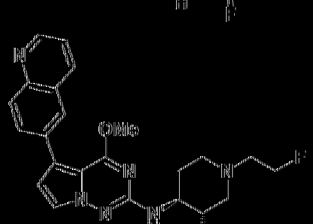
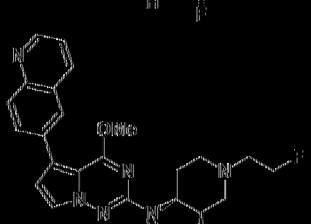
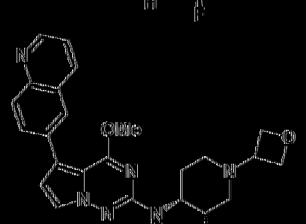
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	

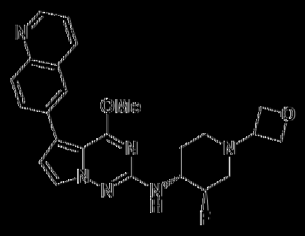
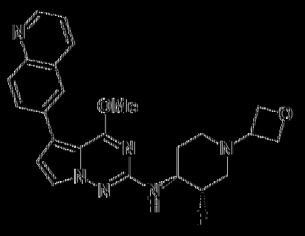
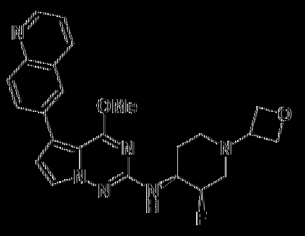
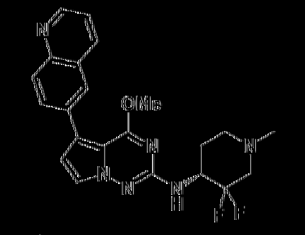
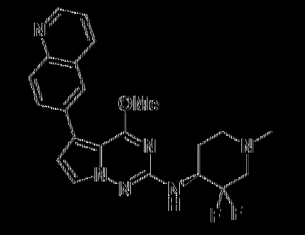
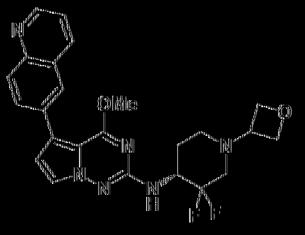
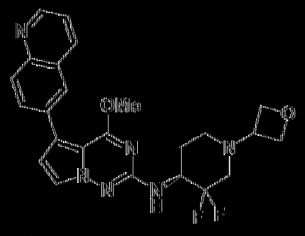
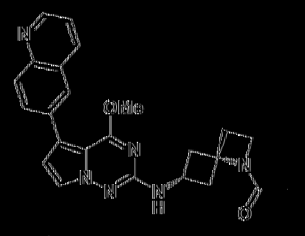
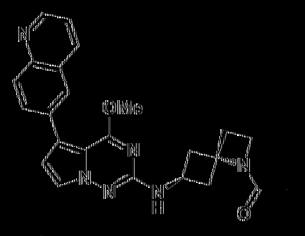
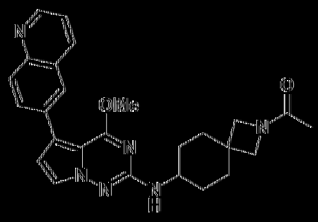
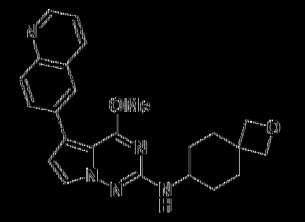
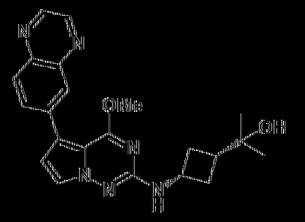
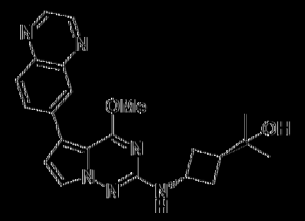
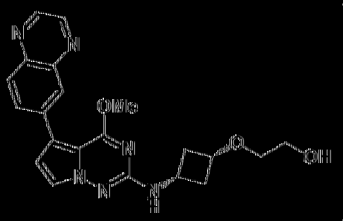
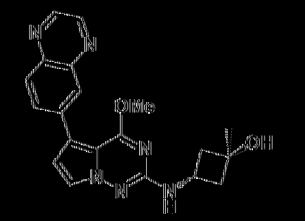
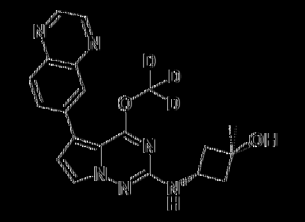
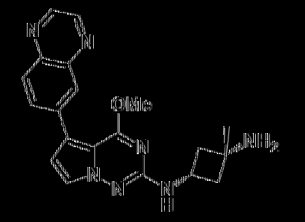
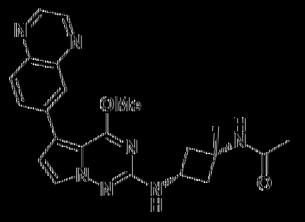
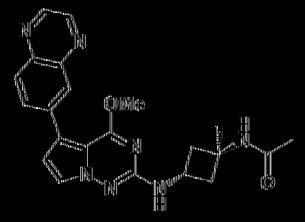
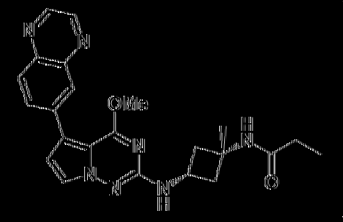
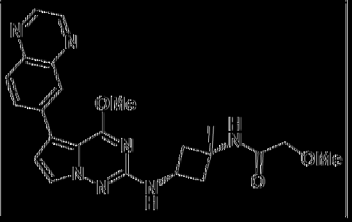
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	
220		221		222	
223		224		225	

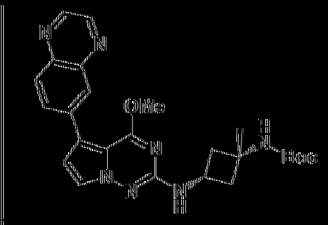
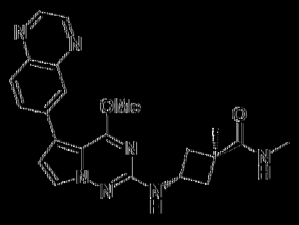
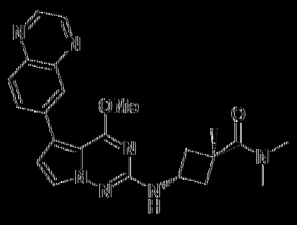
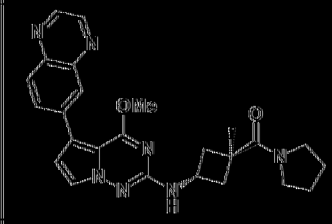
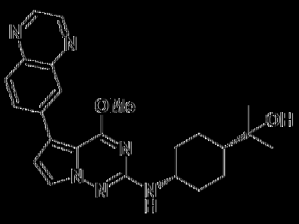
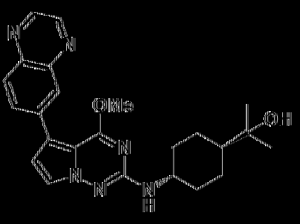
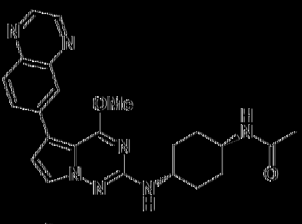
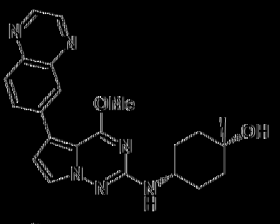
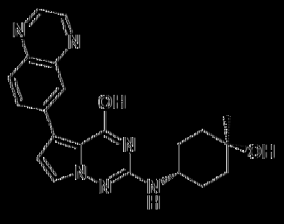
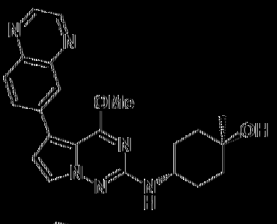
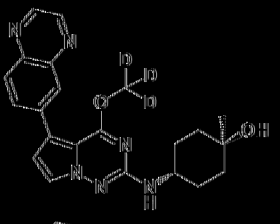
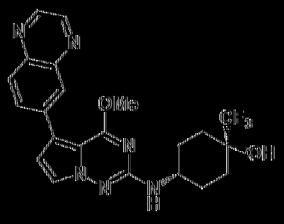
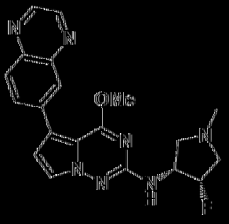
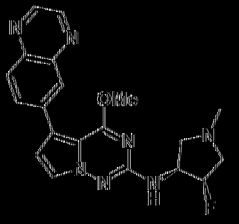
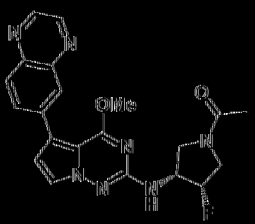
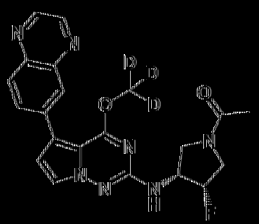
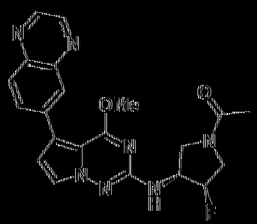
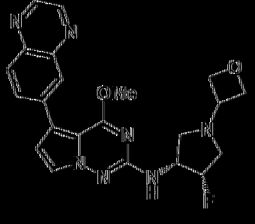
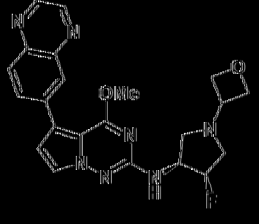
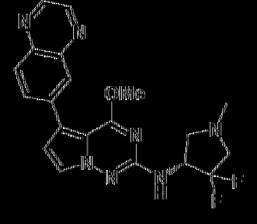
226		227		228	
229		230		231	
232		233		234	
235		236		237	
238		239		240	
241		242		243	
244		245		246	
247		248		249	

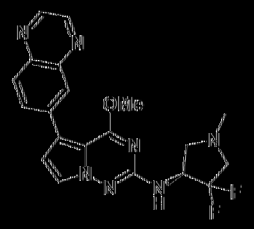
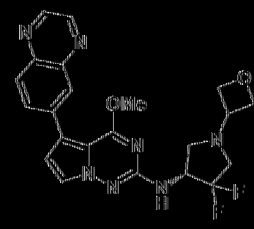
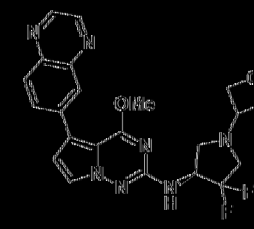
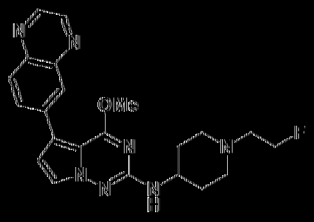
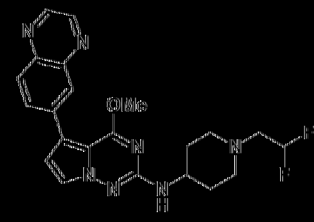
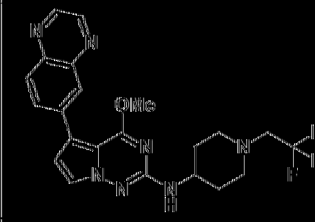
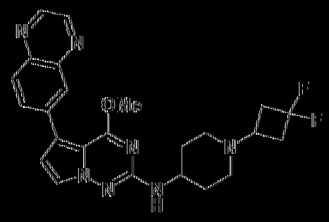
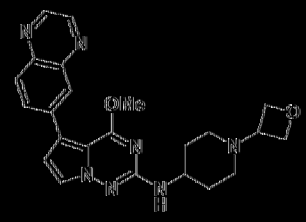
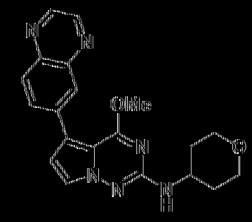
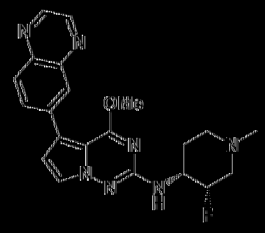
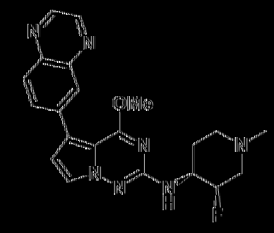
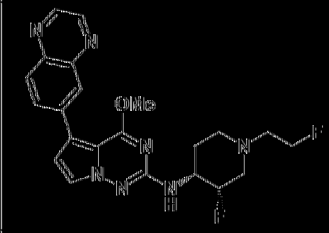
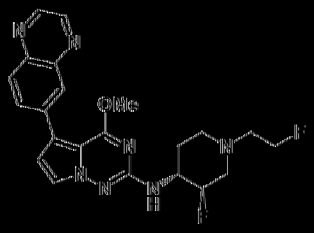
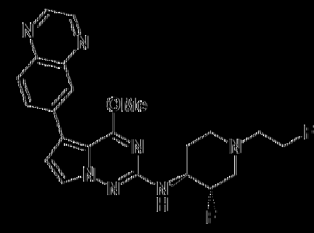
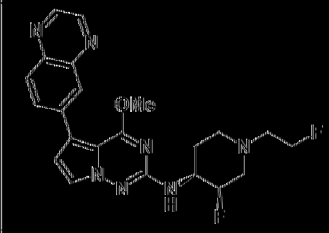
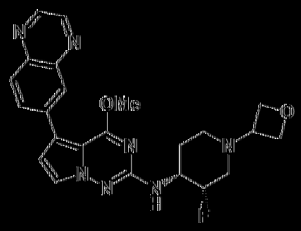
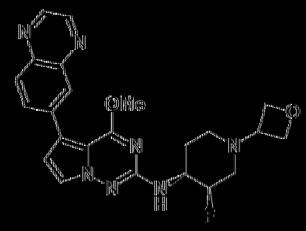
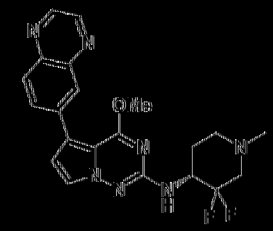
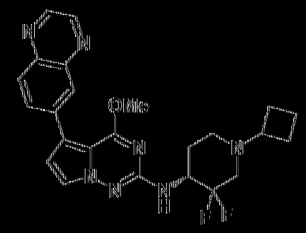
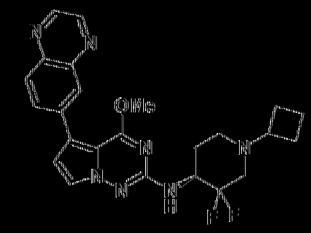
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	

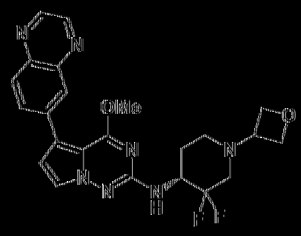
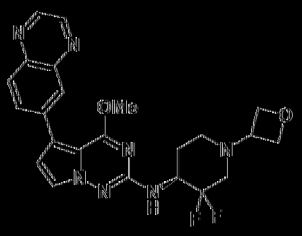
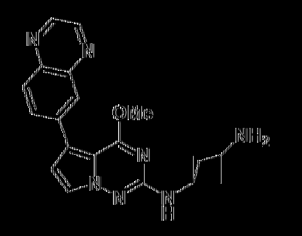
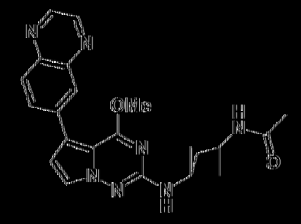
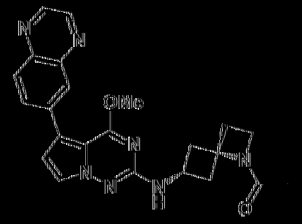
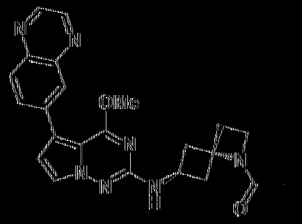
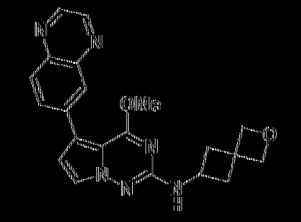
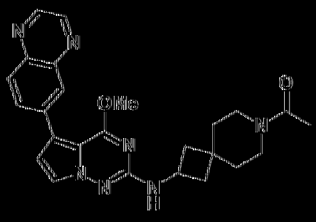
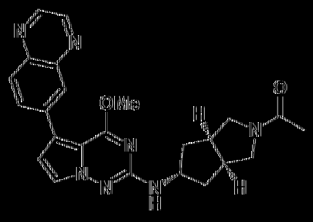
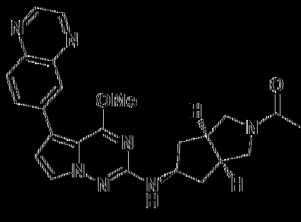
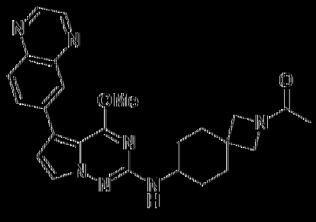
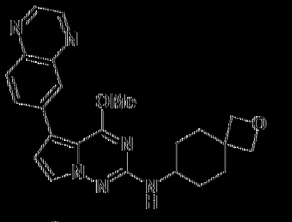
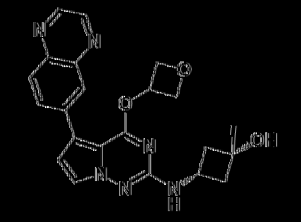
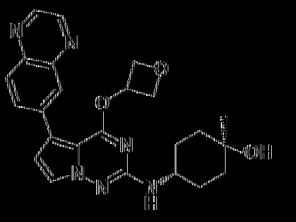
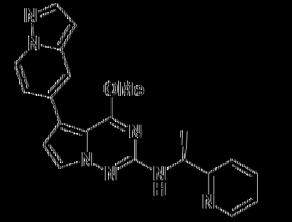
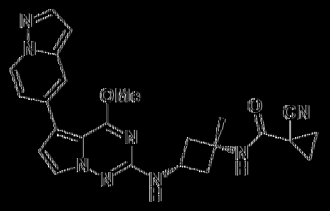
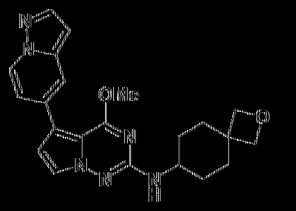
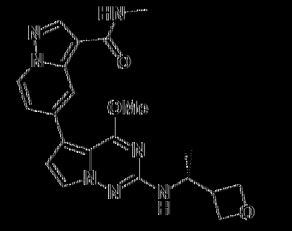
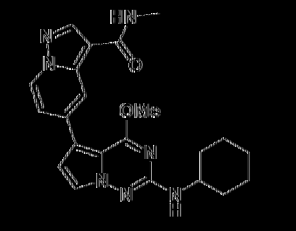
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	

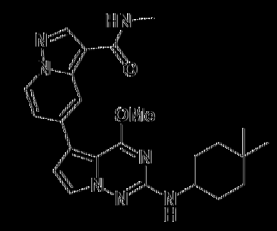
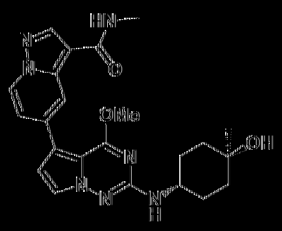
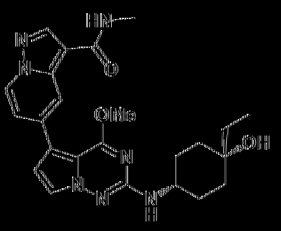
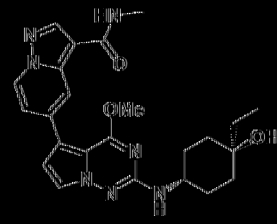
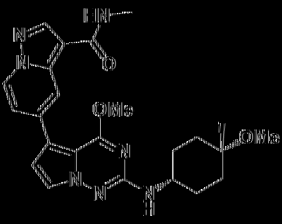
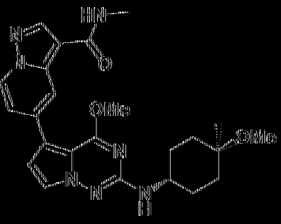
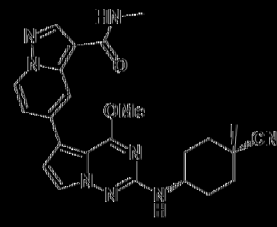
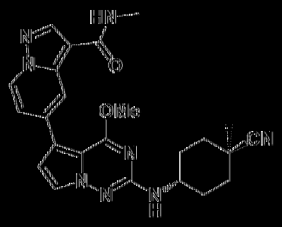
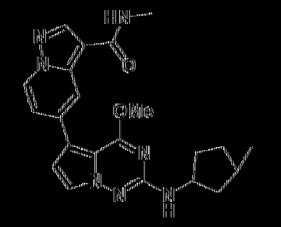
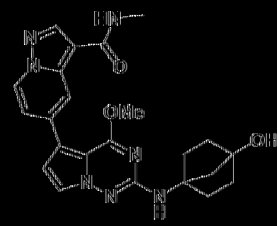
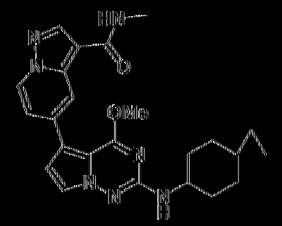
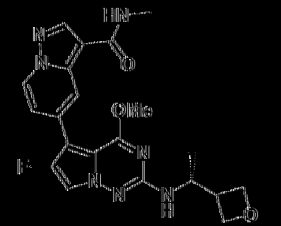
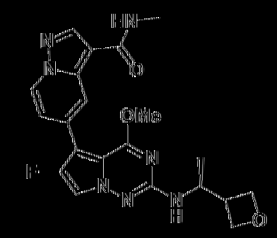
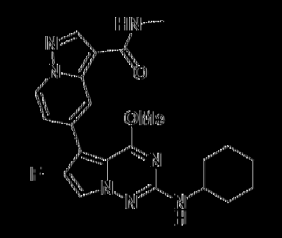
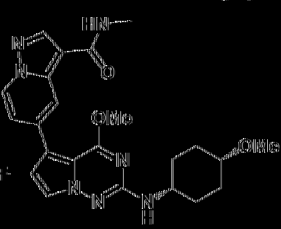
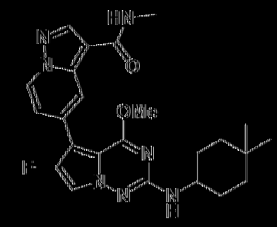
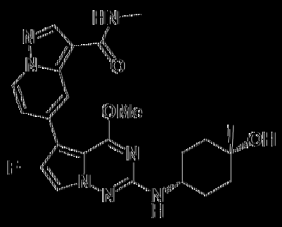
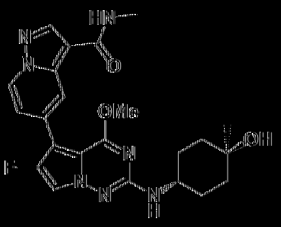
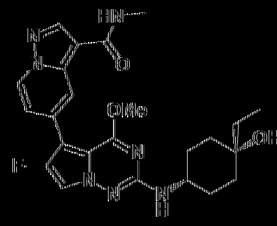
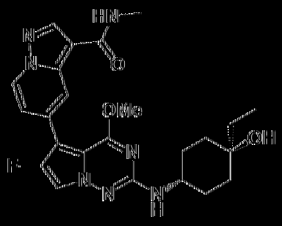
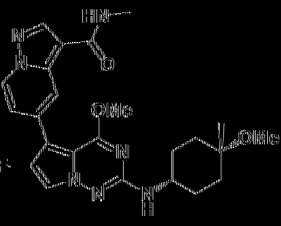
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	
304		305		306	
307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	

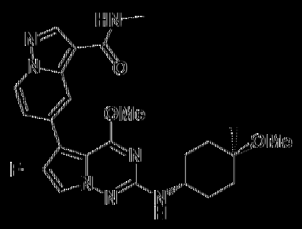
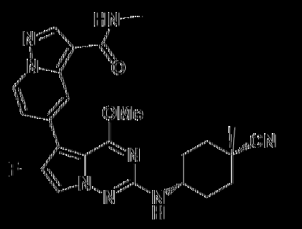
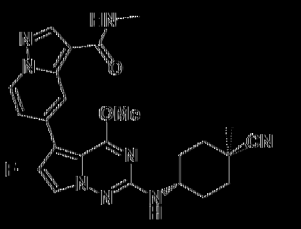
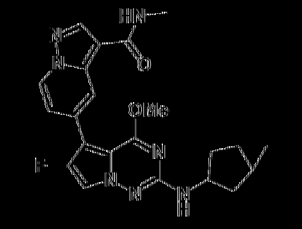
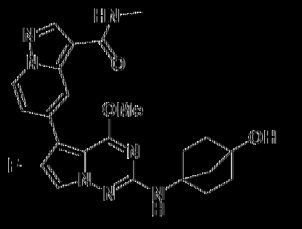
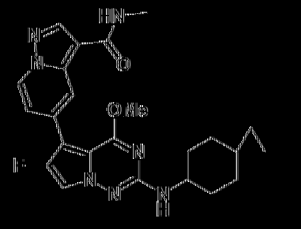
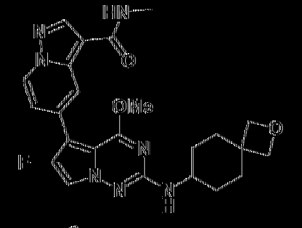
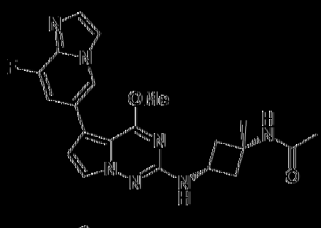
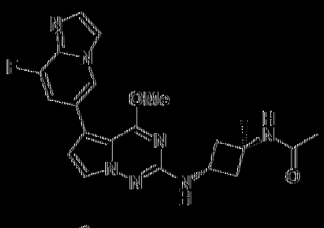
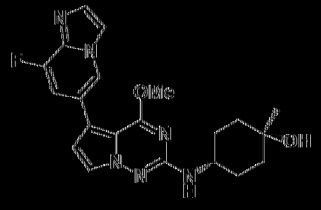
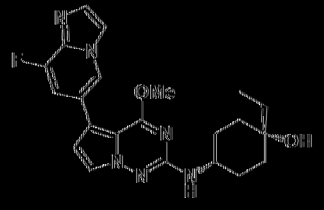
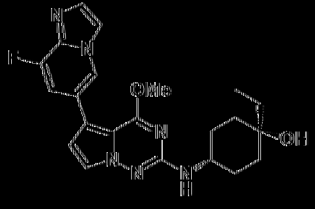
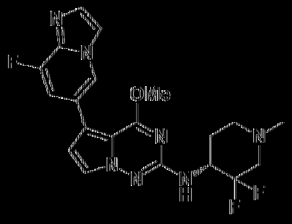
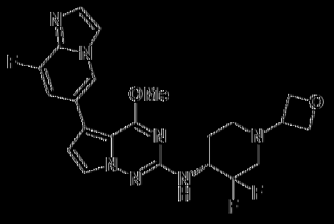
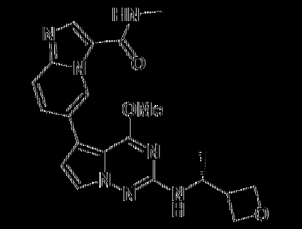
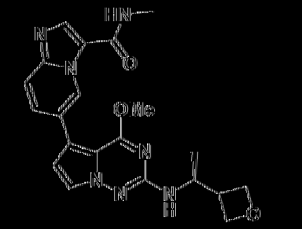
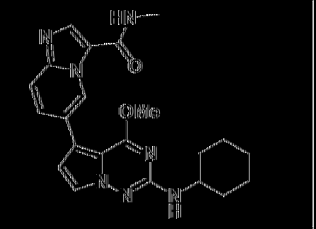
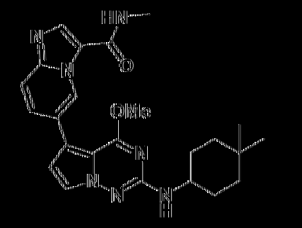
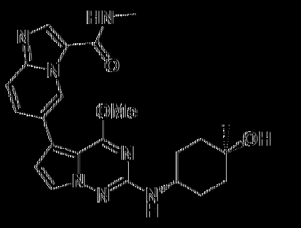
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	
334		335		336	

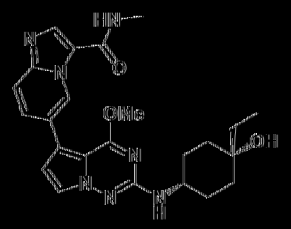
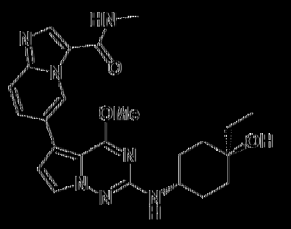
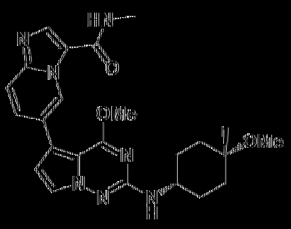
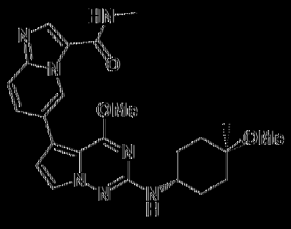
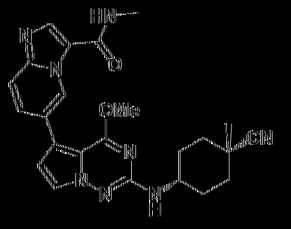
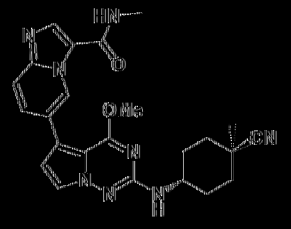
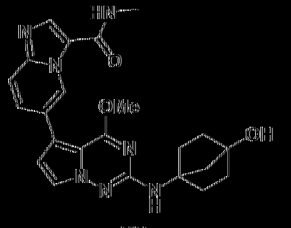
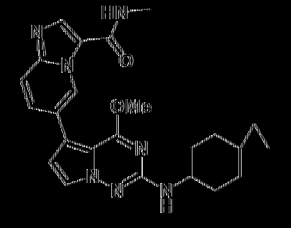
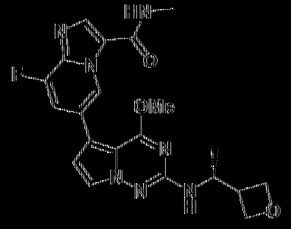
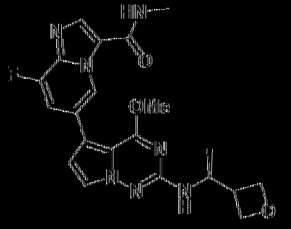
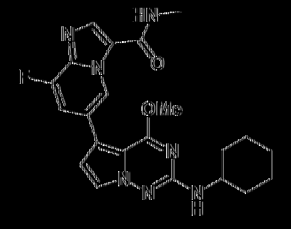
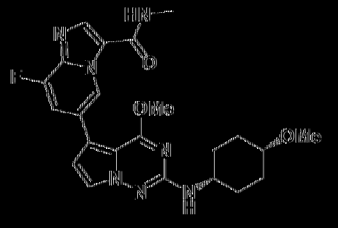
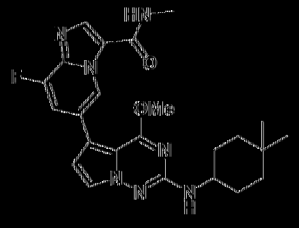
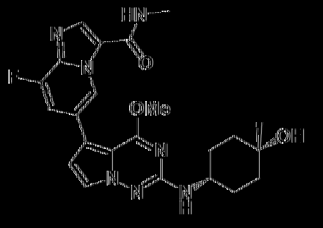
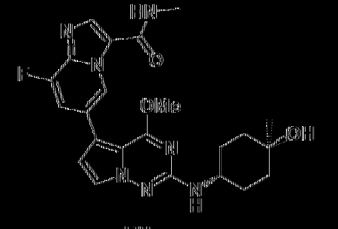
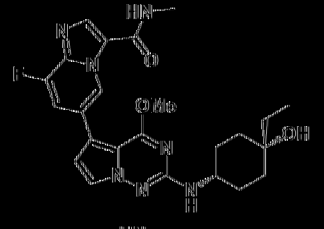
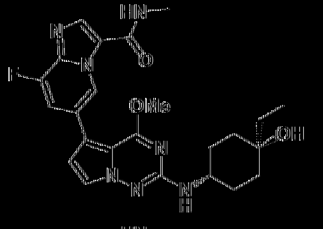
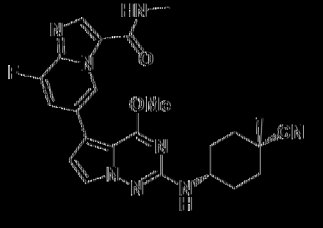
337		338		339	
340		341		342	
343		344		345	
346		347		348	
349		350		351	
352		353		354	
355		356		357	

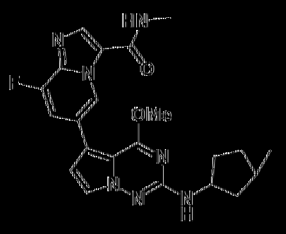
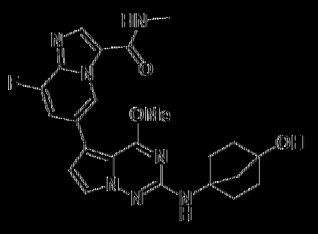
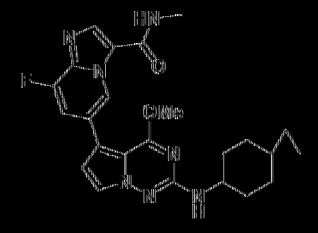
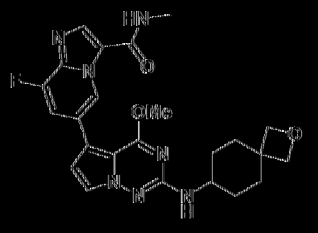
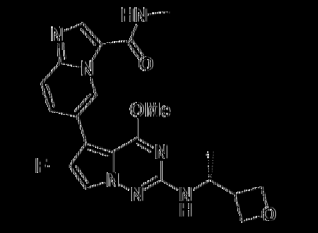
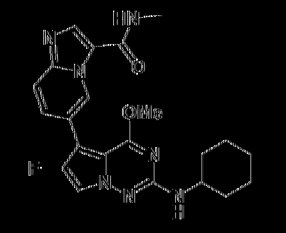
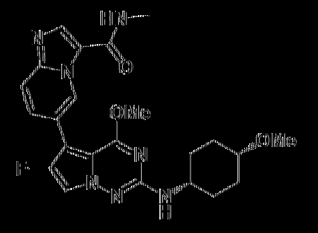
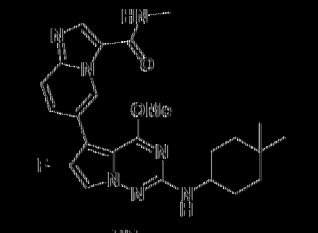
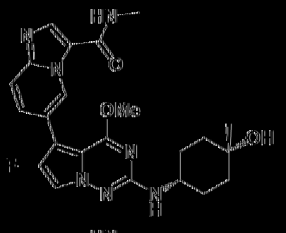
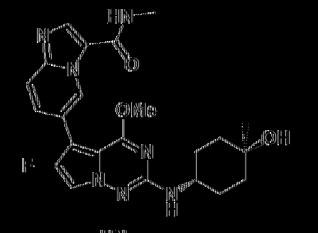
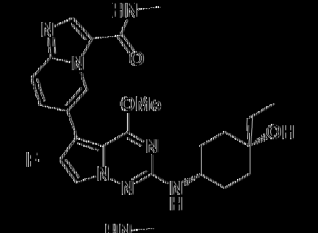
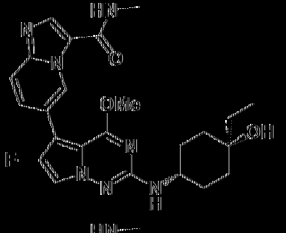
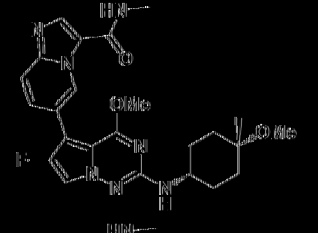
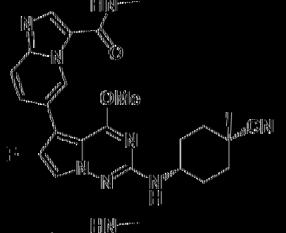
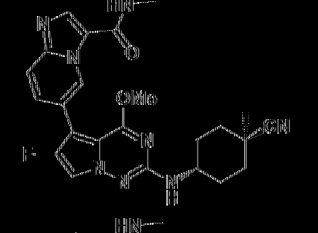
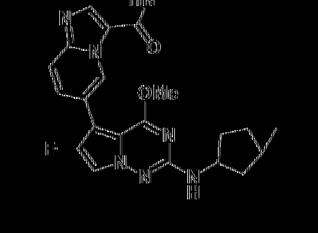
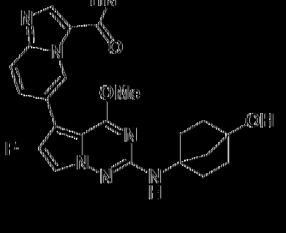
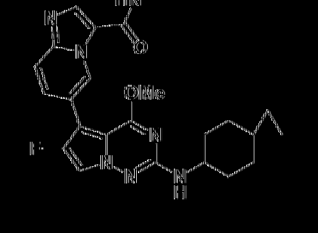
358		359		360	
361		362		363	
364		365		366	
367		368		369	
370		371		372	
373		374		375	
376		377		378	

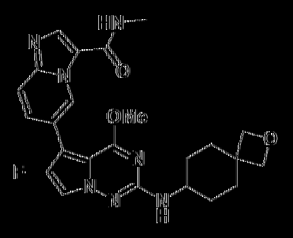
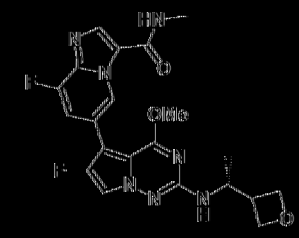
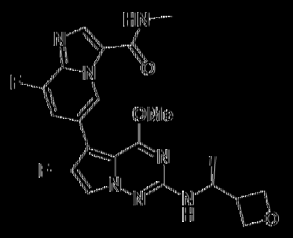
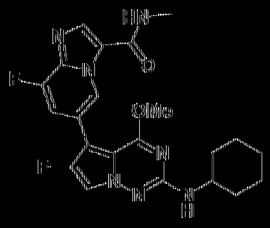
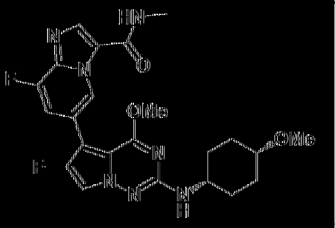
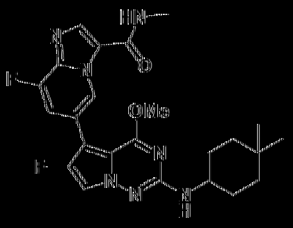
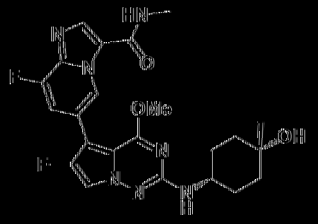
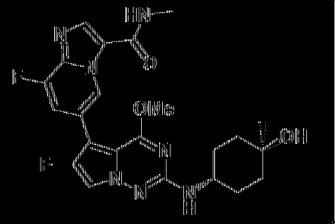
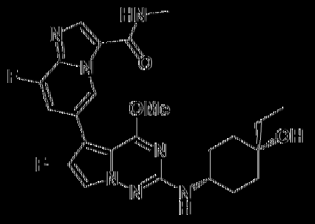
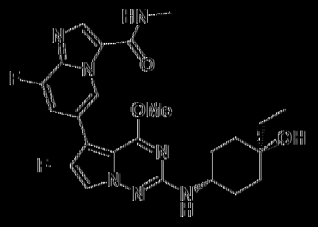
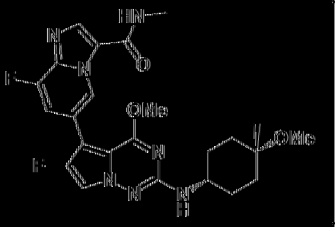
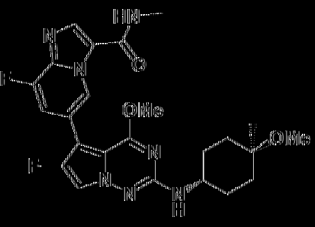
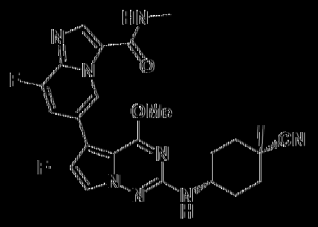
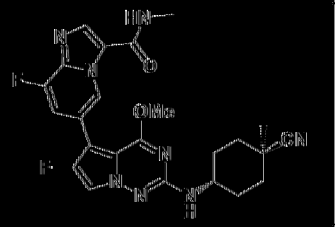
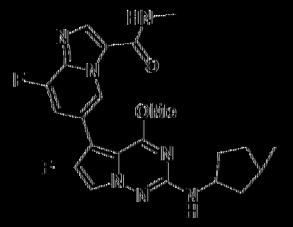
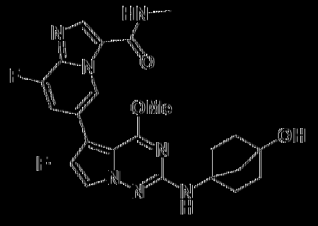
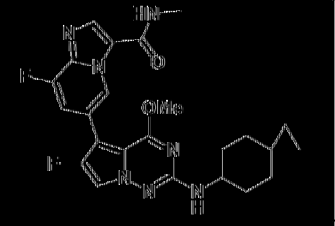
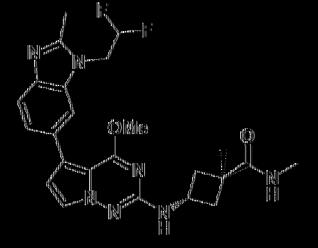
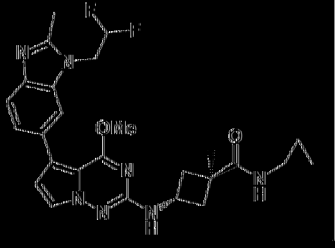
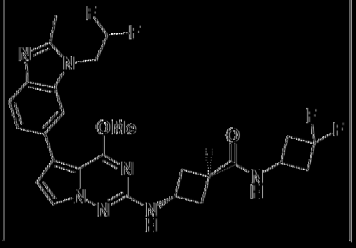
379		380		381	
382		383		384	
385		386		387	
388		389		390	
391		392		393	
394		395		396	
397		398		399	

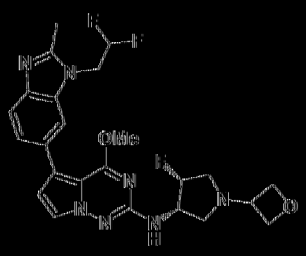
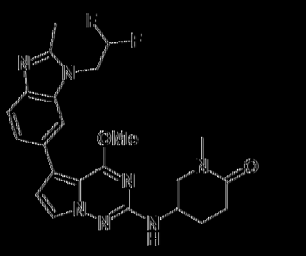
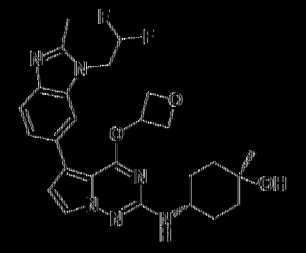
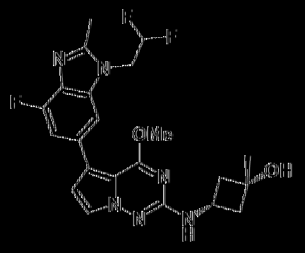
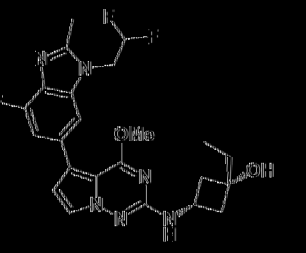
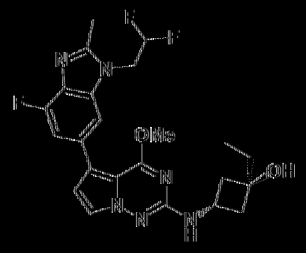
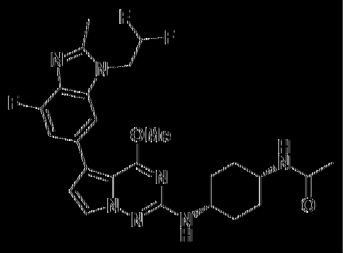
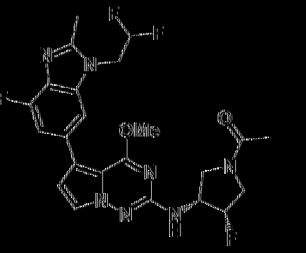
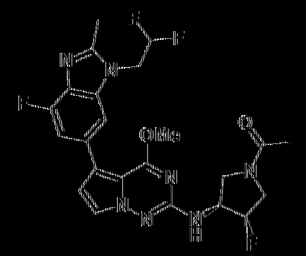
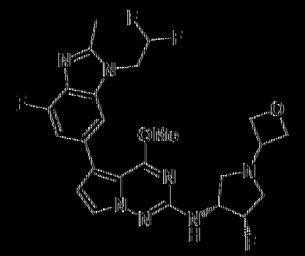
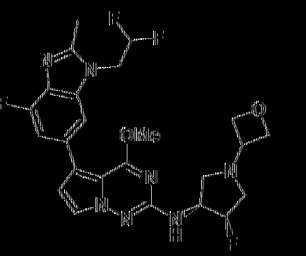
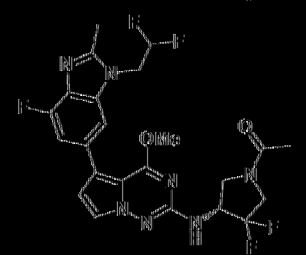
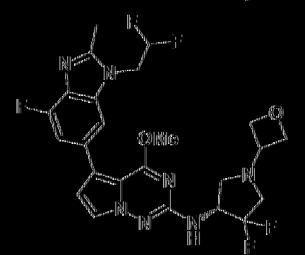
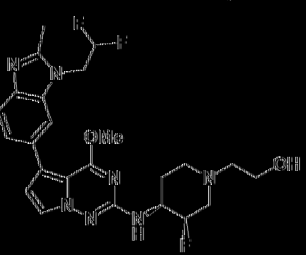
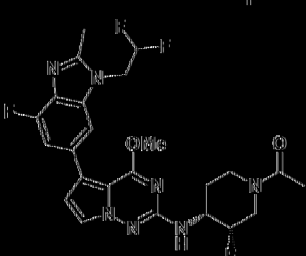
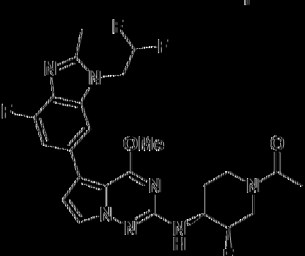
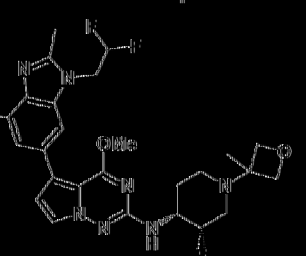
400		401		402	
403		404		405	
406		407		408	
409		410		411	
412		413		414	
415		416		417	
418		419		420	

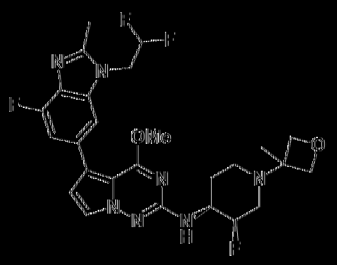
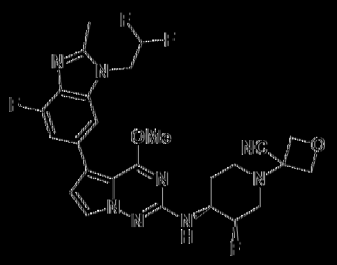
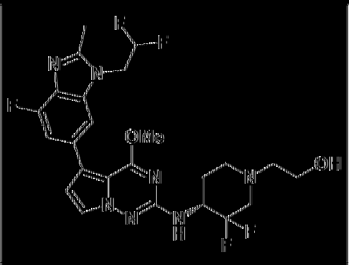
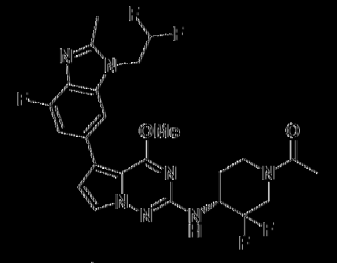
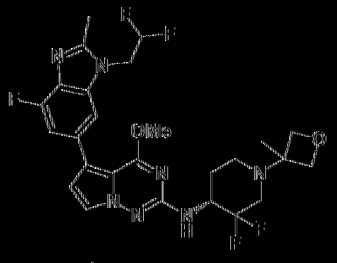
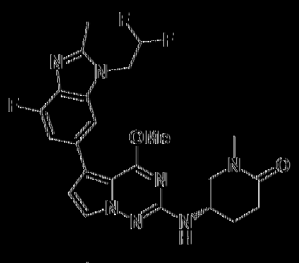
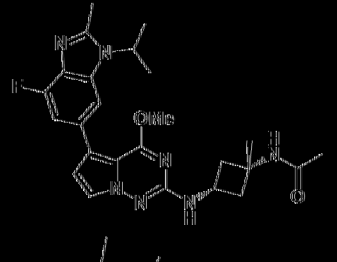
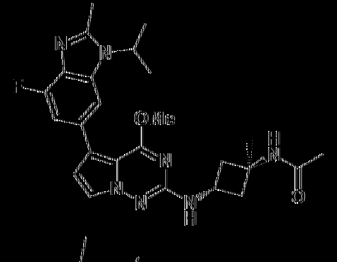
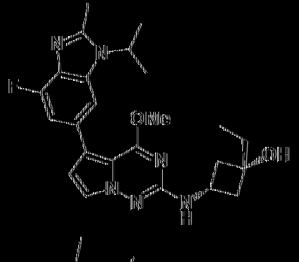
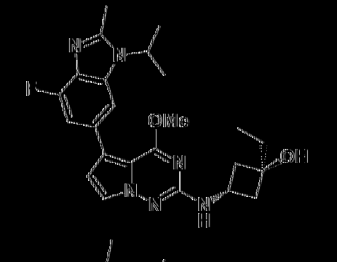
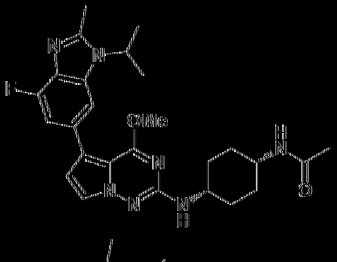
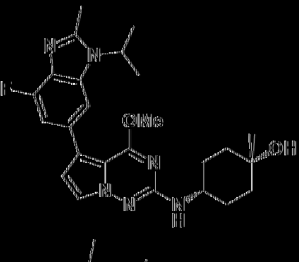
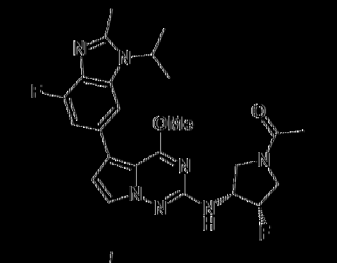
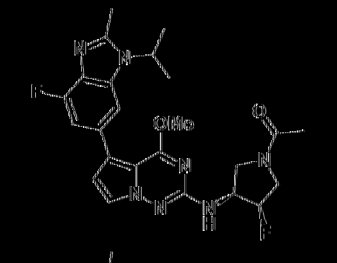
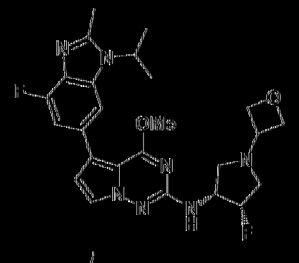
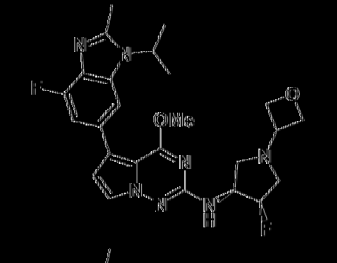
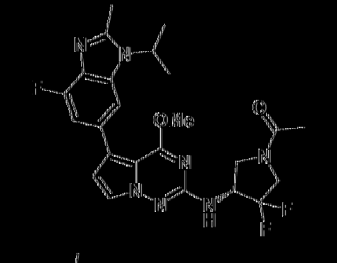
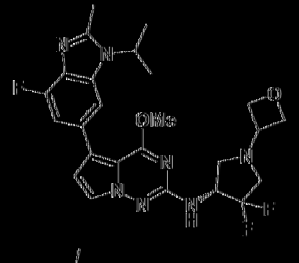
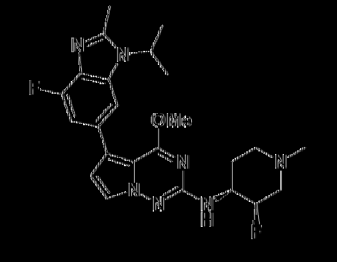
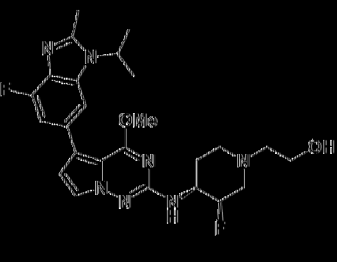
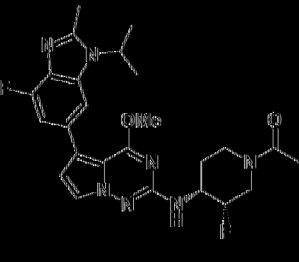
421		422		423	
424		425		426	
427		428		429	
430		431		432	
433		434		435	
436		437		438	
439		440		441	

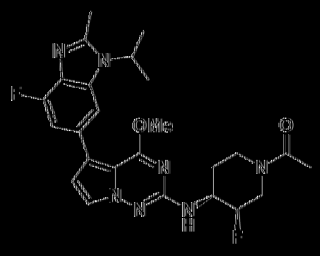
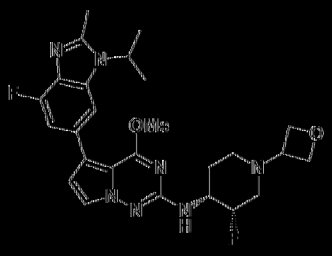
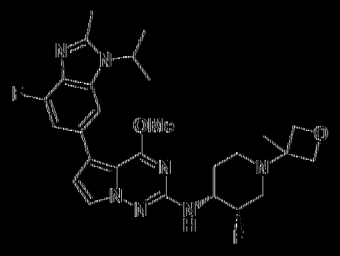
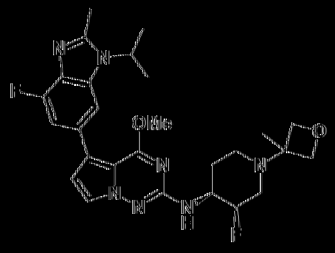
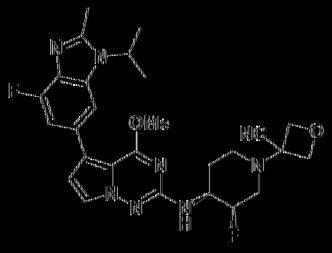
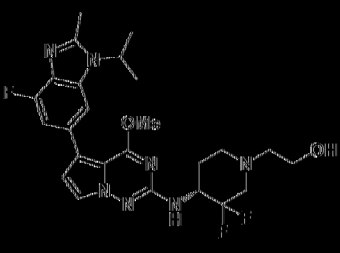
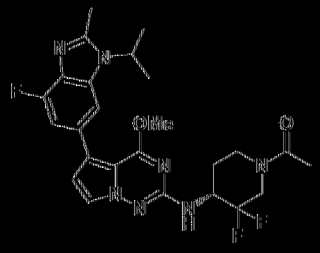
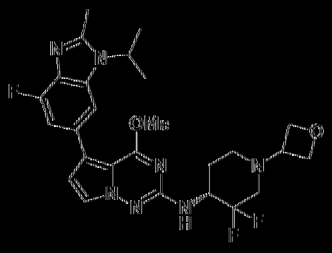
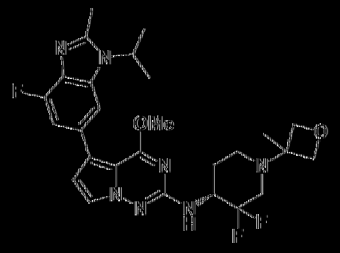
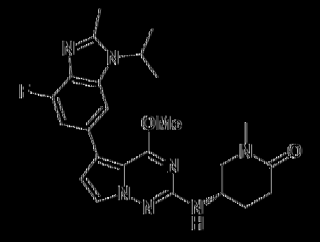
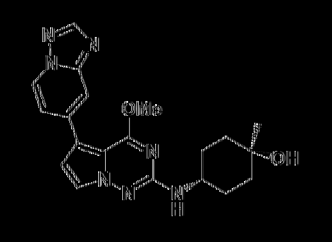
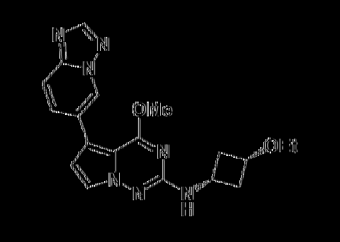
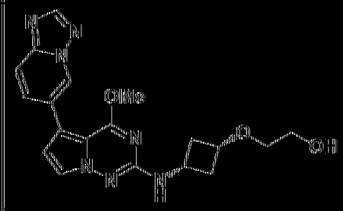
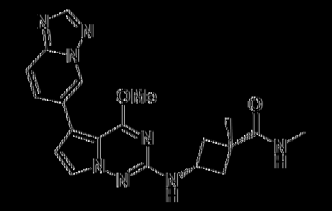
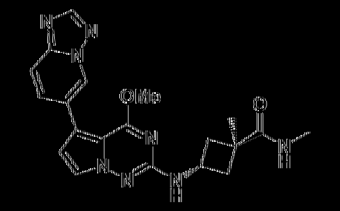
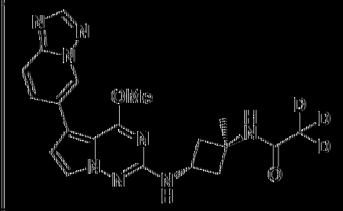
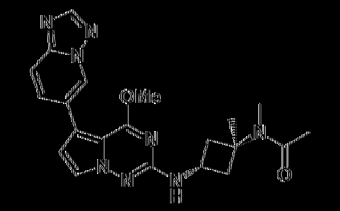
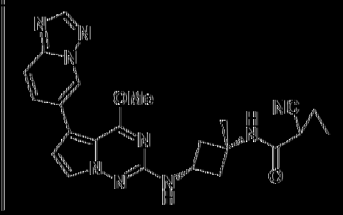
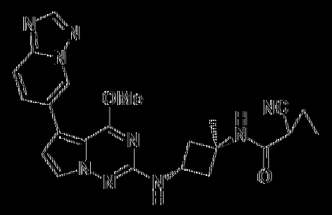
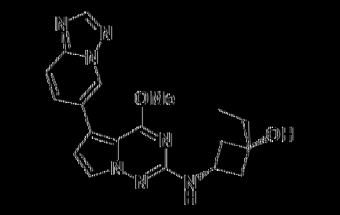
442		443		444	
445		446		447	
448		449		450	
451		452		453	
454		455		456	
457		458		459	
460		461		462	

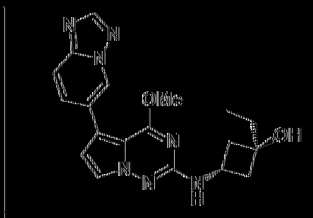
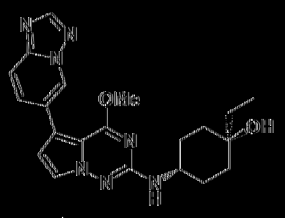
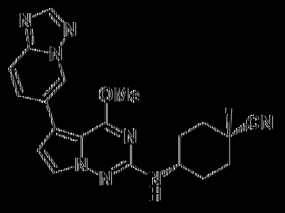
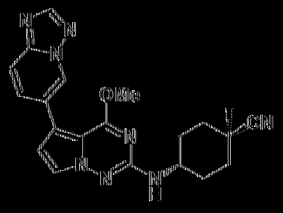
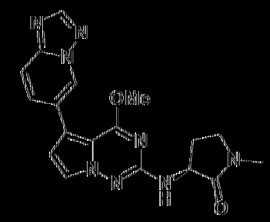
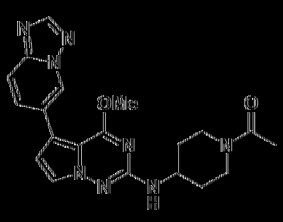
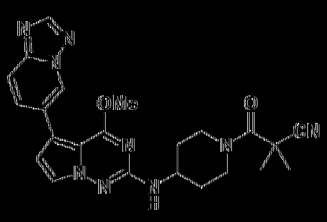
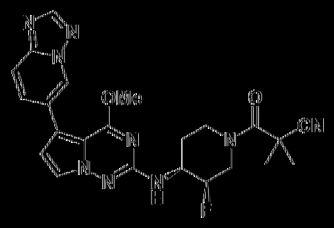
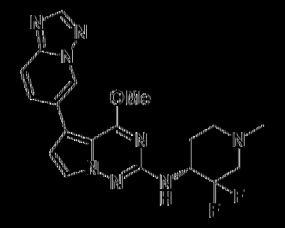
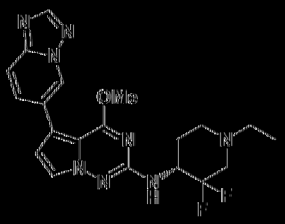
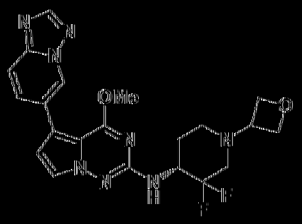
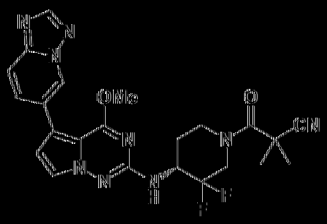
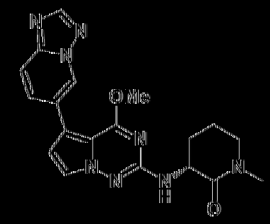
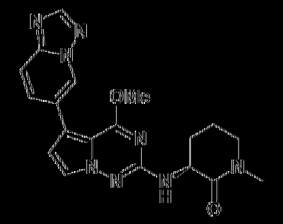
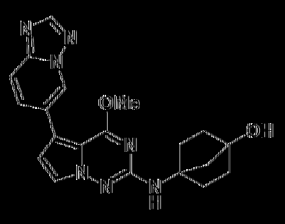
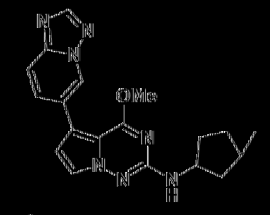
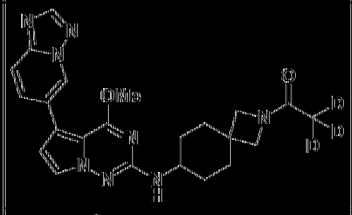
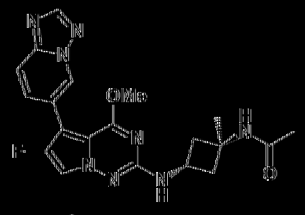
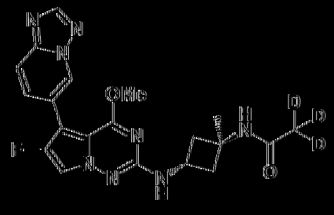
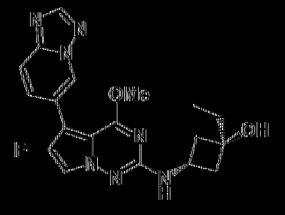
463		464		465	
466		467		468	
469		470		471	
472		473		474	
475		476		477	
478		479		480	
481		482		483	

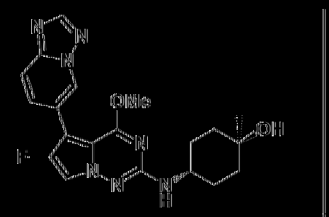
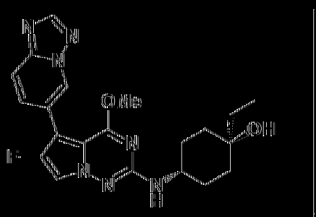
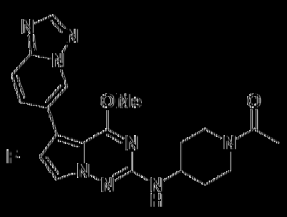
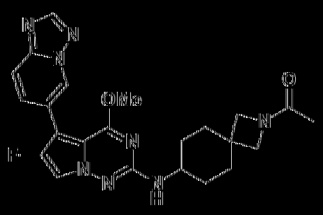
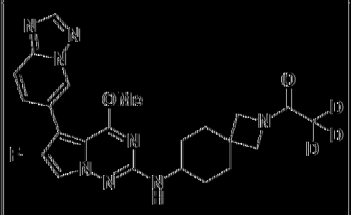
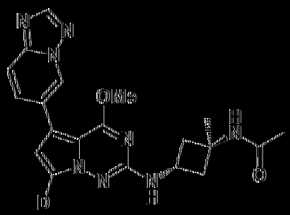
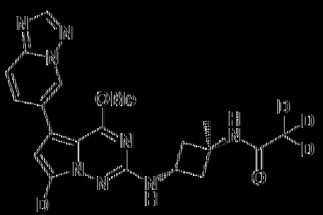
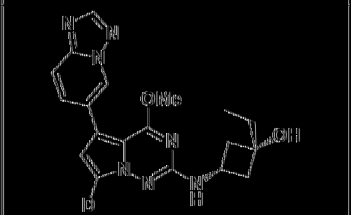
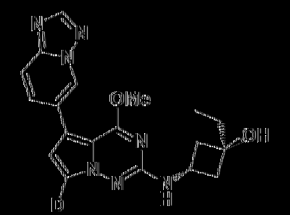
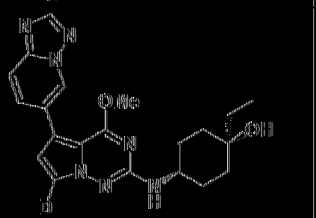
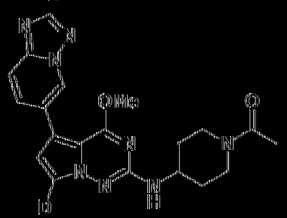
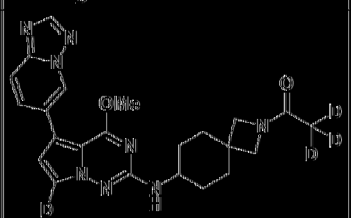
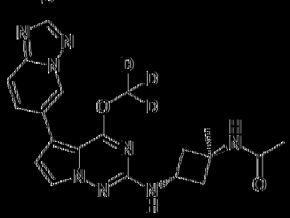
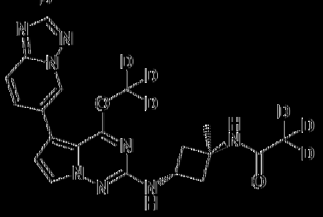
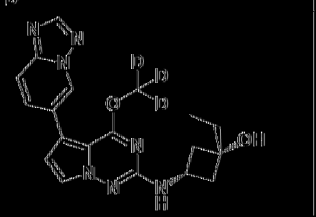
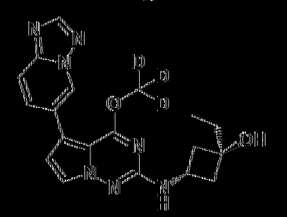
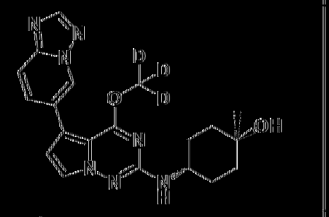
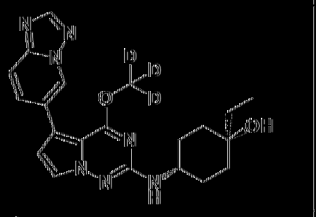
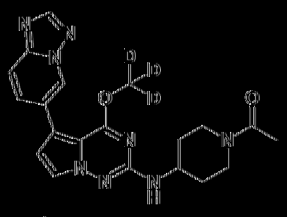
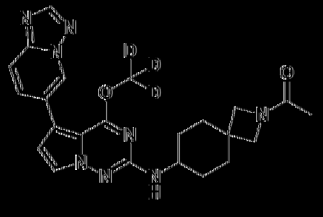
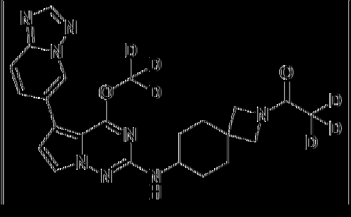
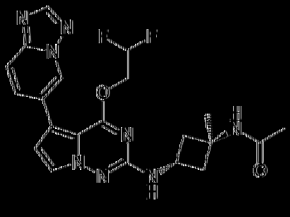
484		485		486	
487		488		489	
490		491		492	
493		494		495	
496		497		498	
499		500		501	
502		503		504	

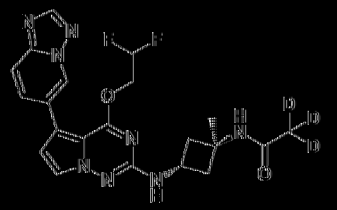
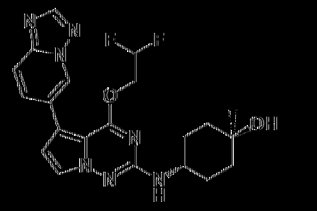
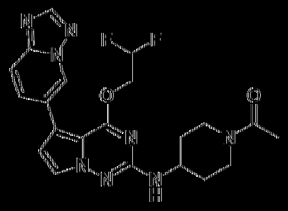
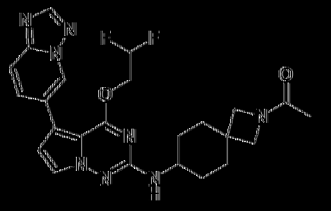
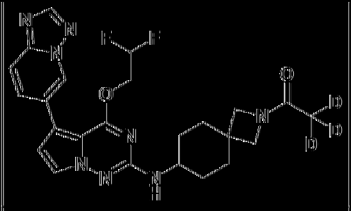
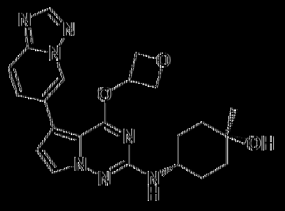
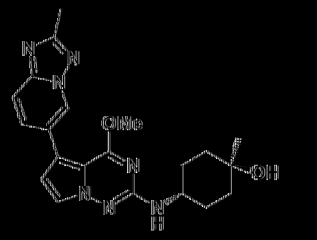
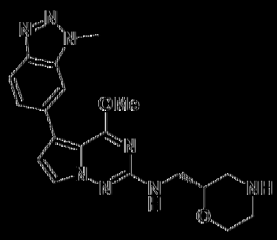
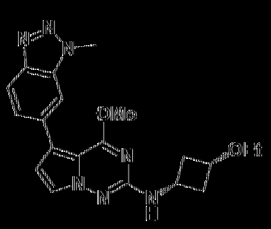
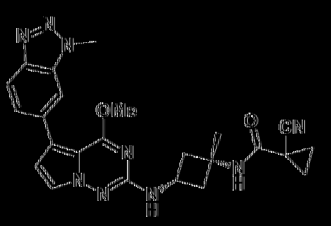
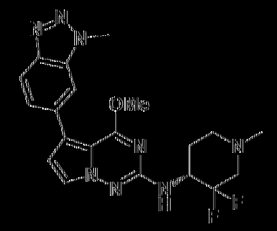
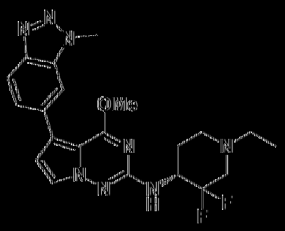
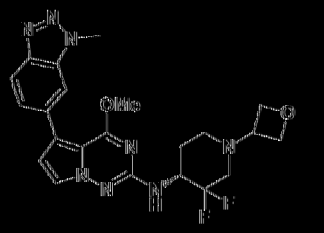
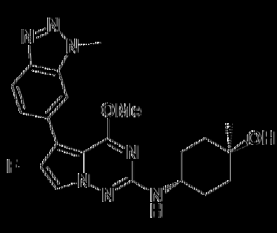
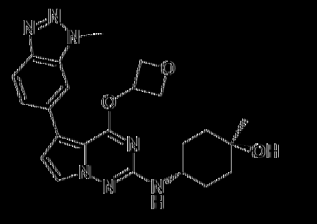
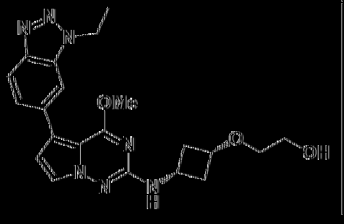
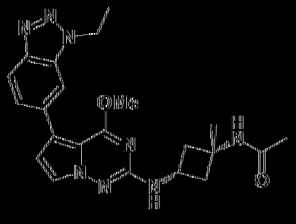
505		506		507	
508		509		510	
511		512		513	
514		515		516	
517		518		519	
520		521		522	

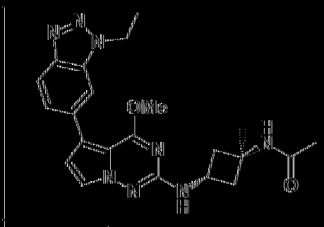
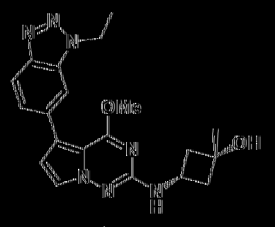
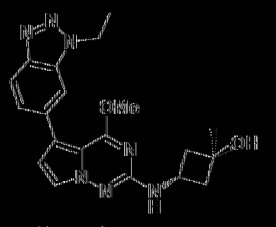
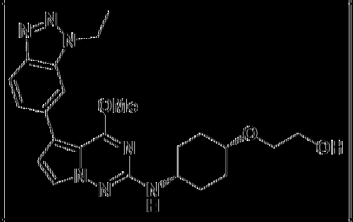
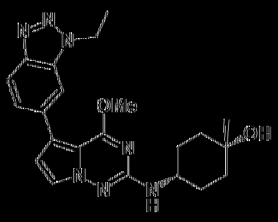
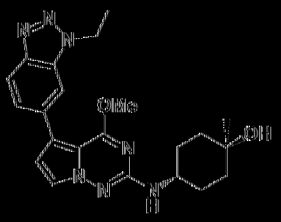
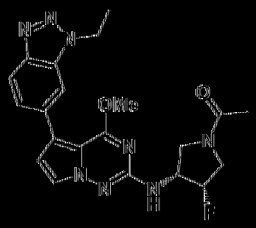
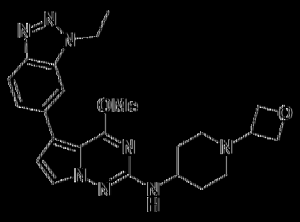
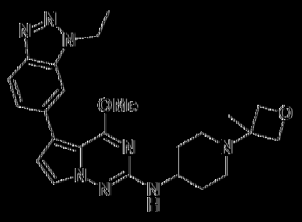
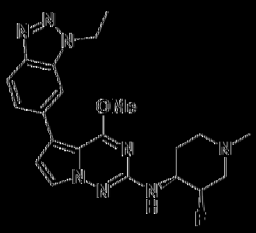
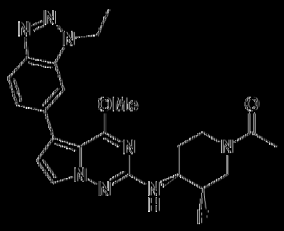
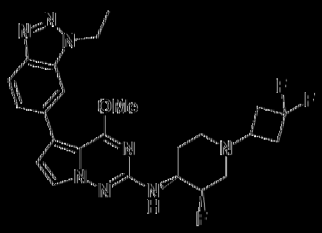
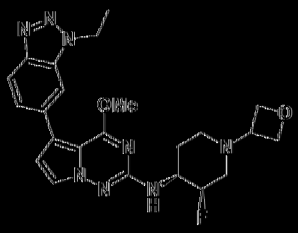
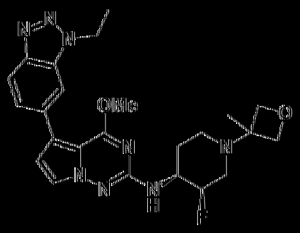
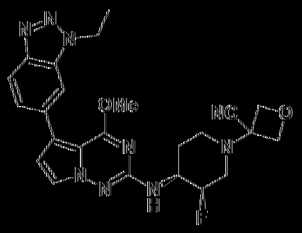
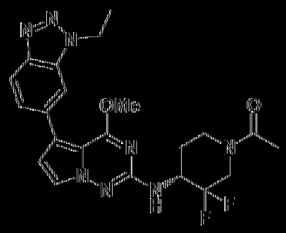
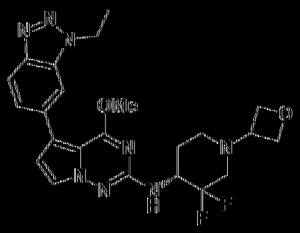
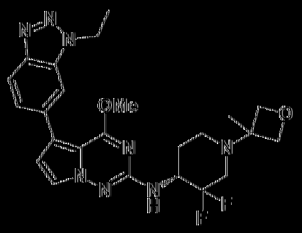
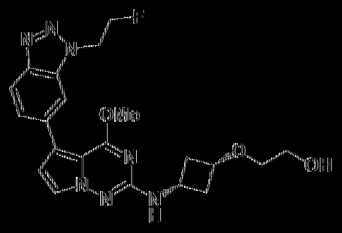
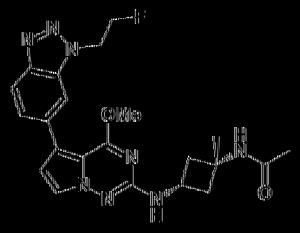
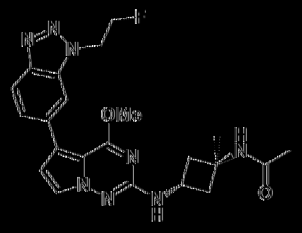
523		524		525			
526		527		528			
529		530		531			
532		533		534			
535		536		537			
538		539		540			
541		542		543			

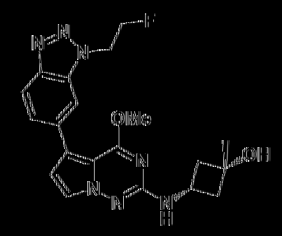
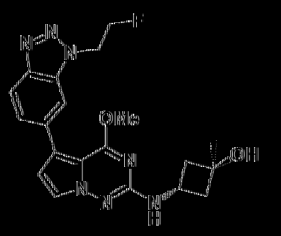
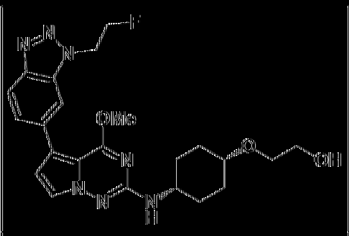
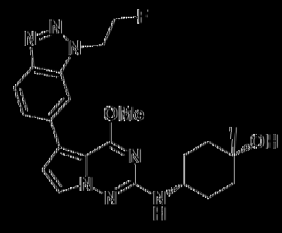
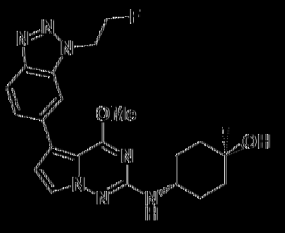
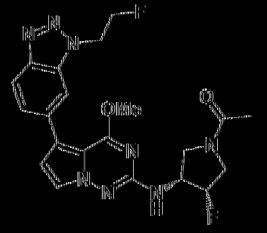
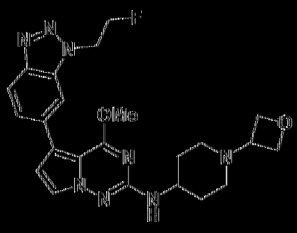
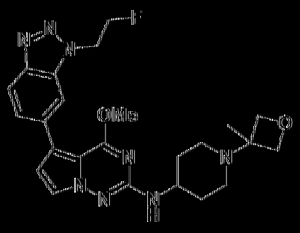
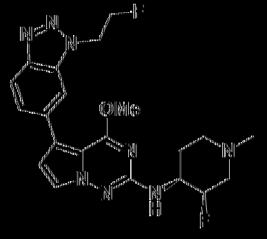
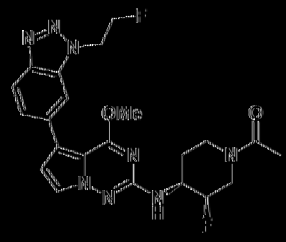
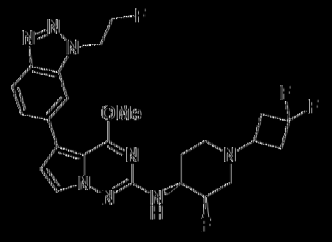
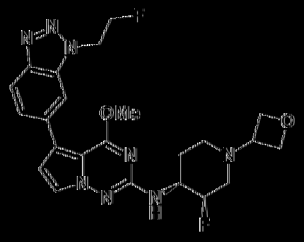
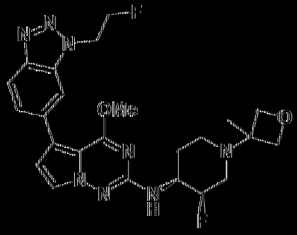
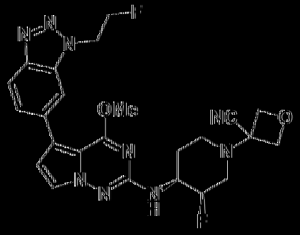
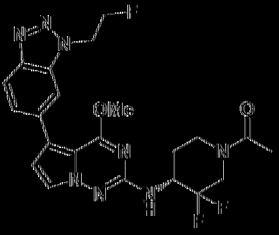
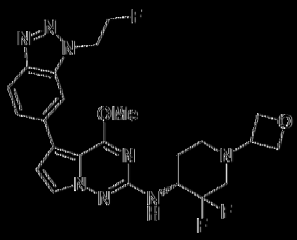
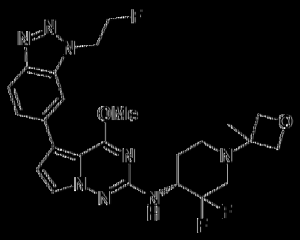
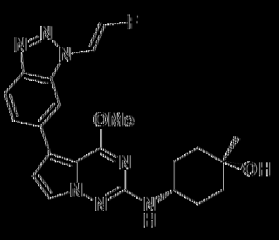
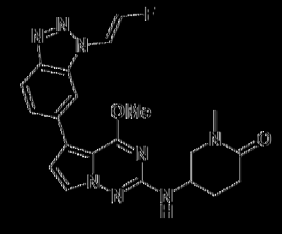
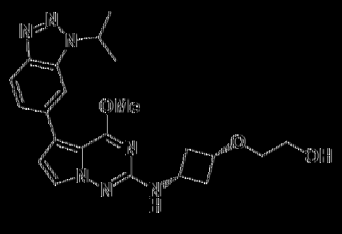
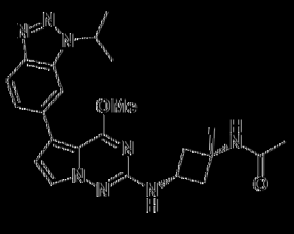
544		545		546	
547		548		549	
550		551		552	
553		554		555	
556		557		558	
559		560		561	
562		563		564	

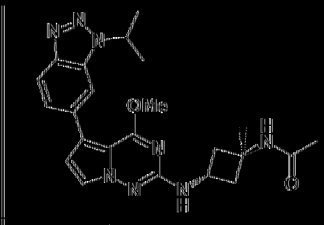
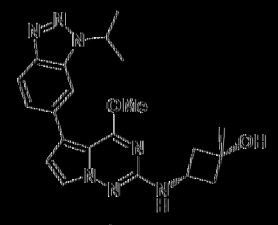
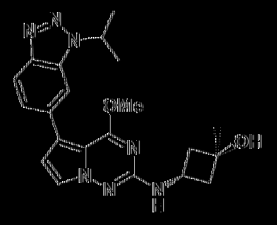
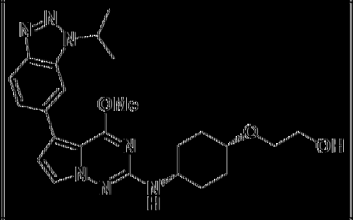
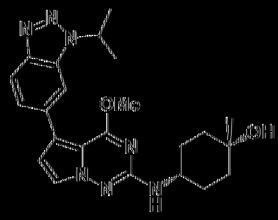
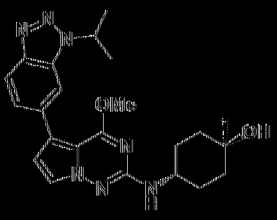
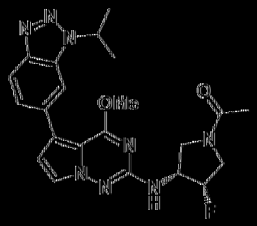
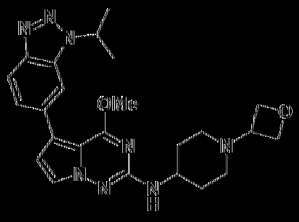
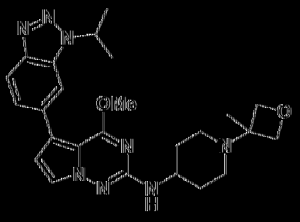
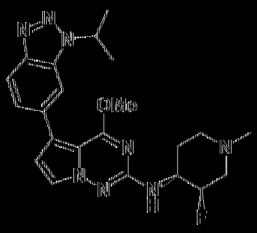
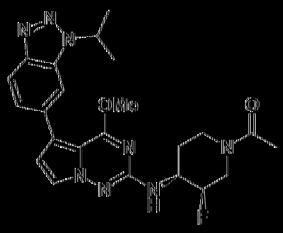
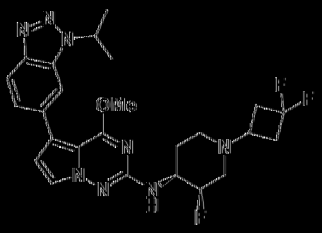
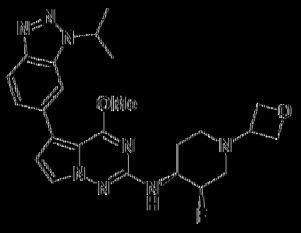
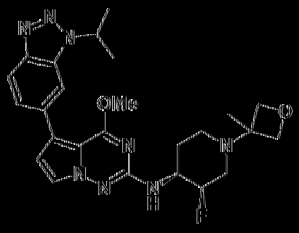
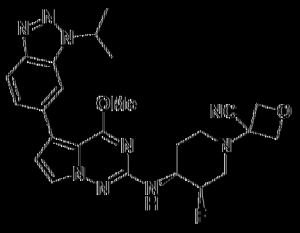
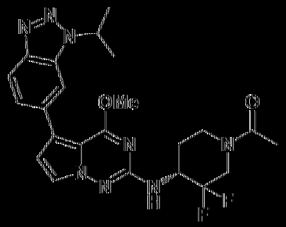
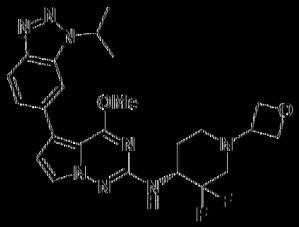
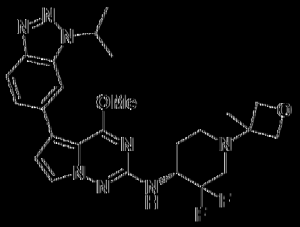
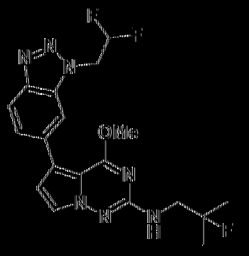
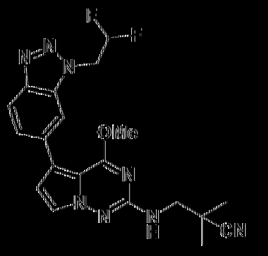
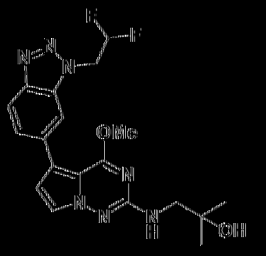
565		566		567	
568		569		570	
571		572		573	
574		575		576	
577		578		579	
580		581		582	
583		584		585	
586		587		588	

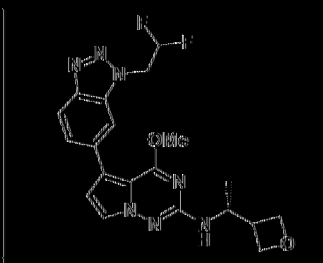
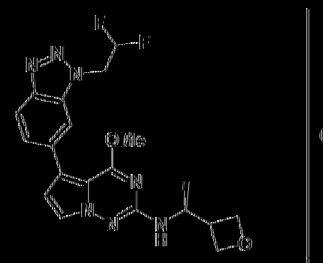
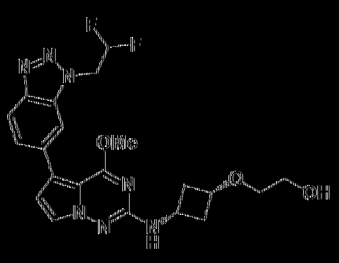
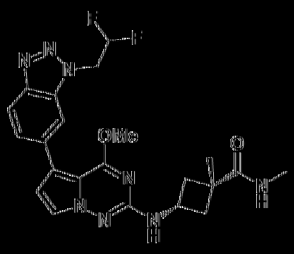
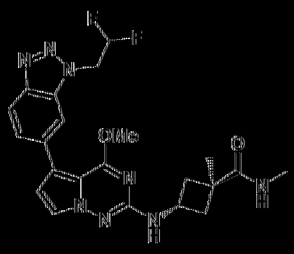
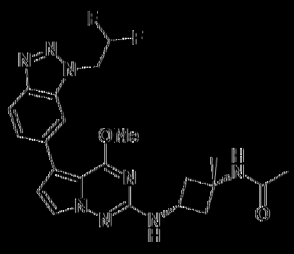
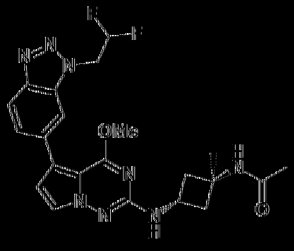
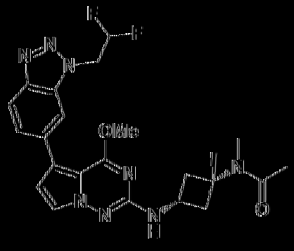
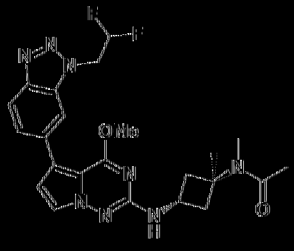
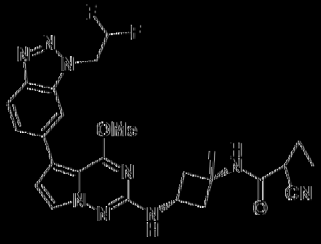
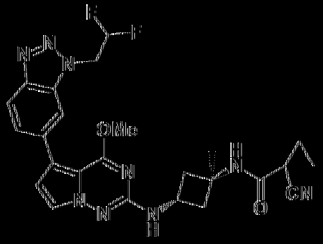
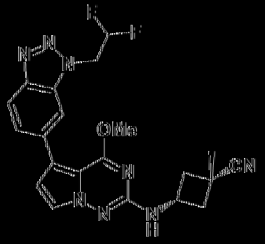
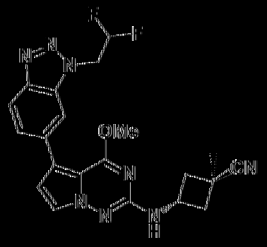
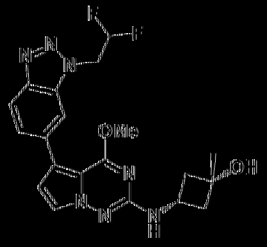
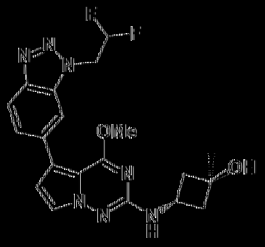
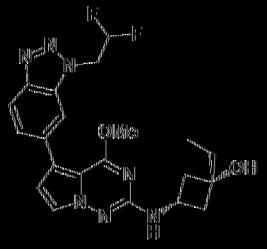
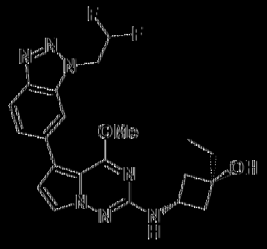
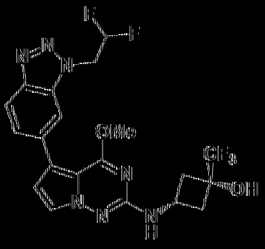
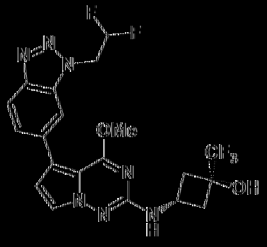
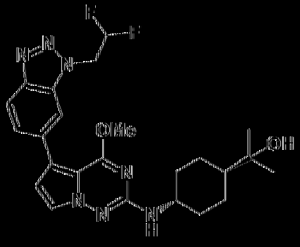
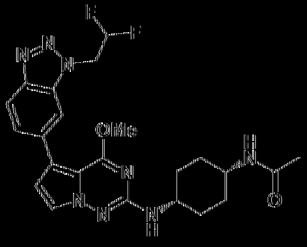
589		590		591	
592		593		594	
595		596		597	
598		599		600	
601		602		603	
604		605		606	
607		608		609	
610		611		612	

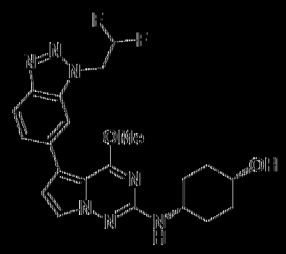
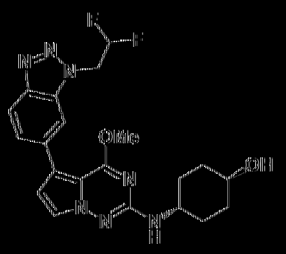
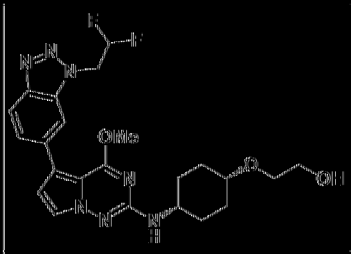
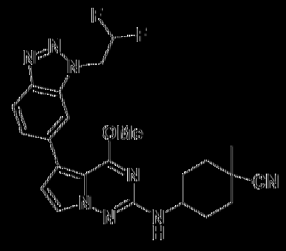
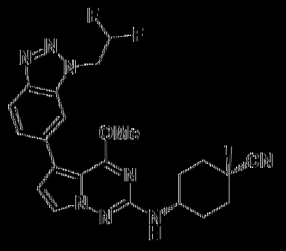
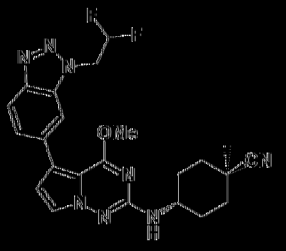
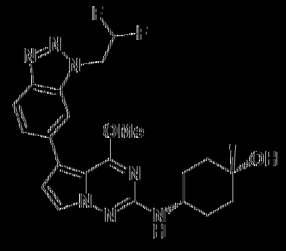
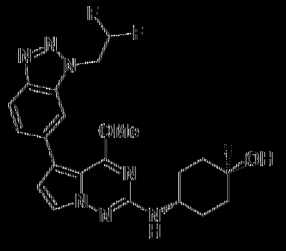
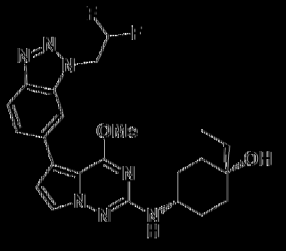
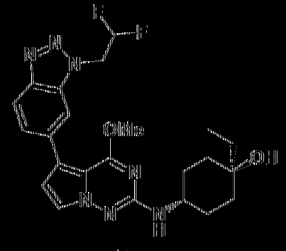
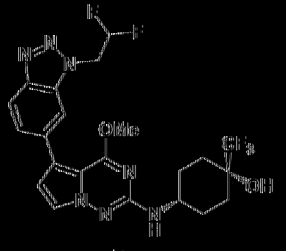
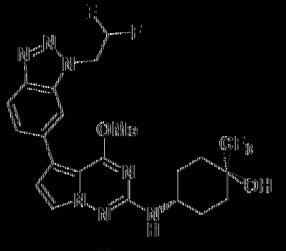
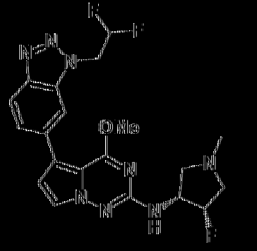
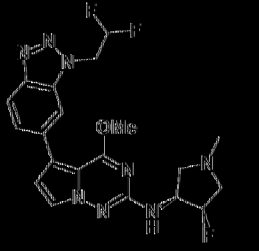
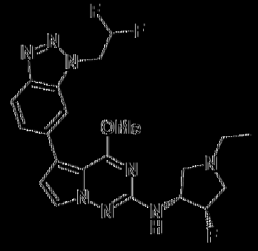
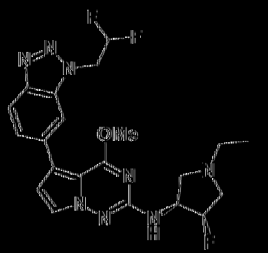
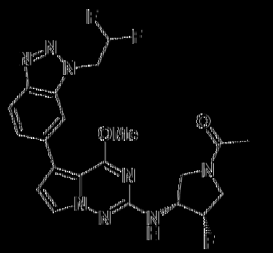
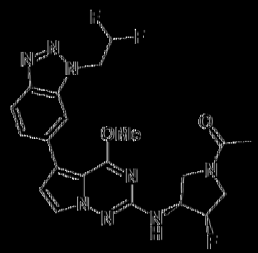
613		614		615	
616		617		618	
619		620		621	
622		623		624	
625		626		627	
628		629		630	
631		632		633	

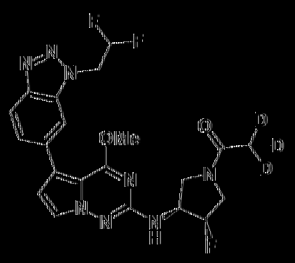
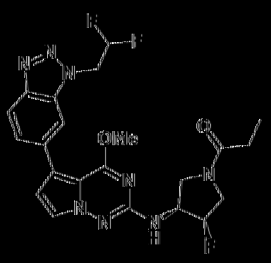
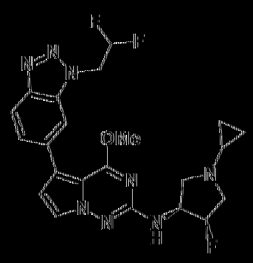
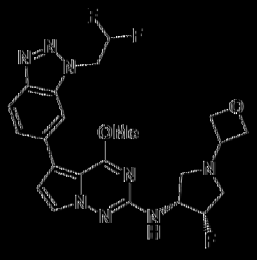
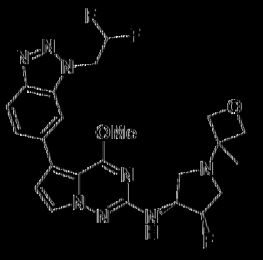
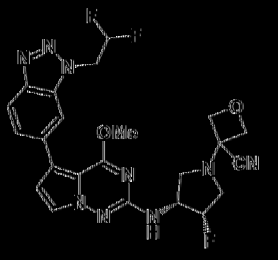
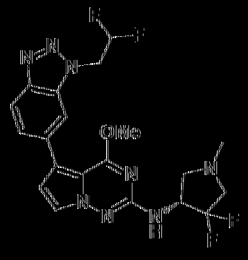
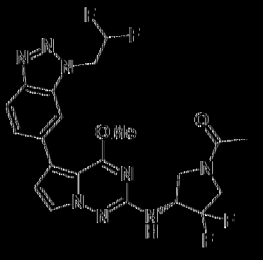
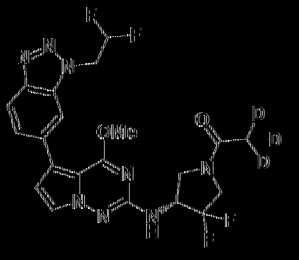
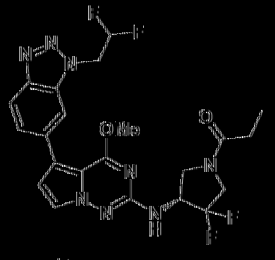
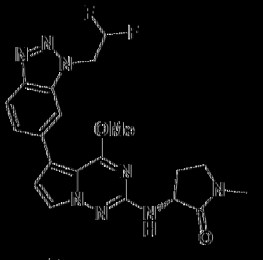
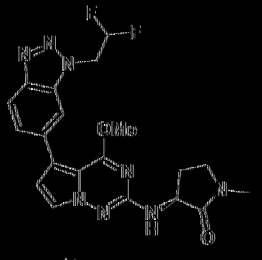
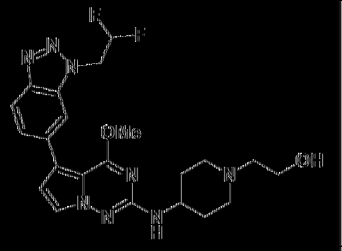
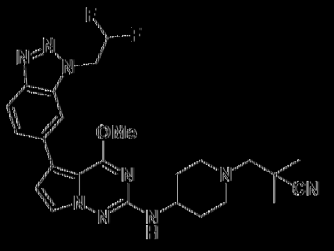
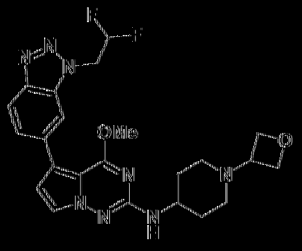
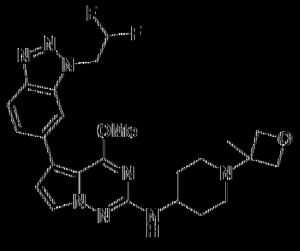
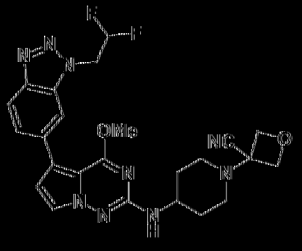
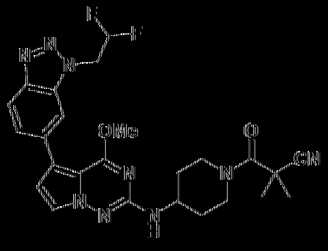
634		635		636	
637		638		639	
640		641		642	
643		644		645	
646		647		648	
649		650		651	
652		653		654	

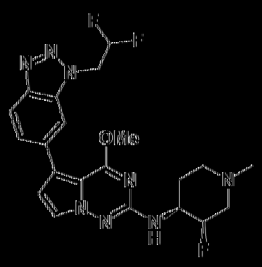
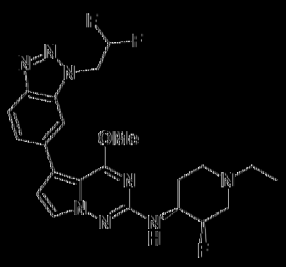
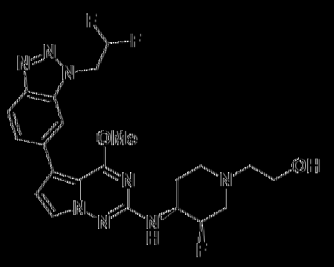
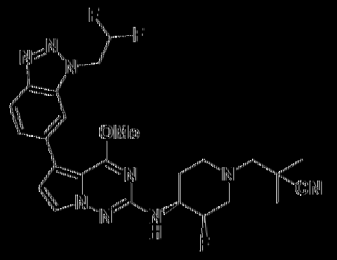
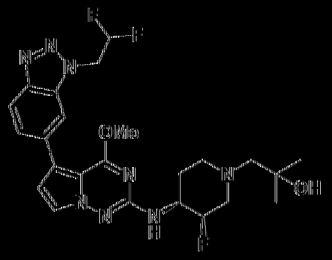
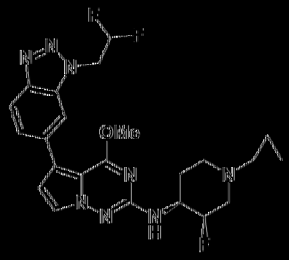
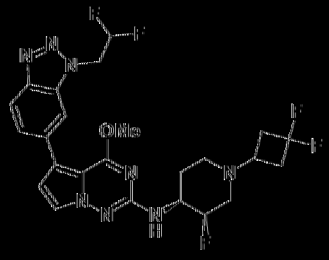
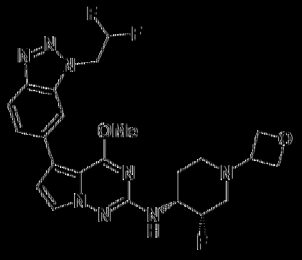
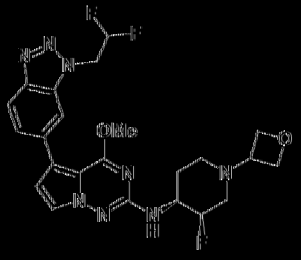
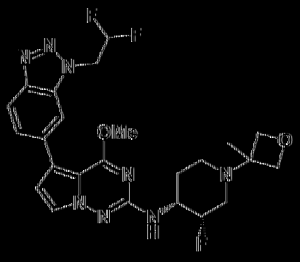
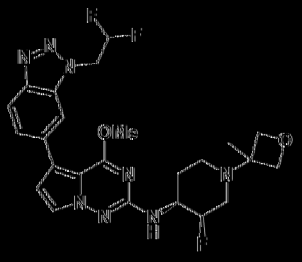
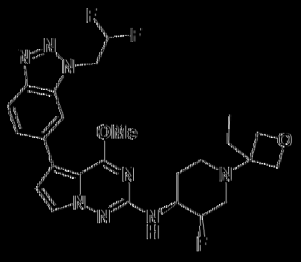
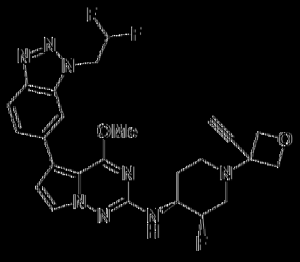
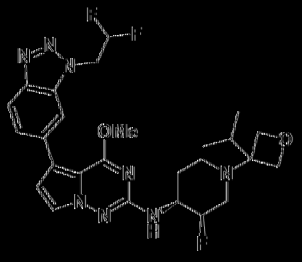
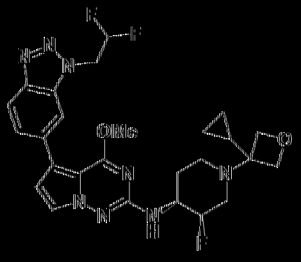
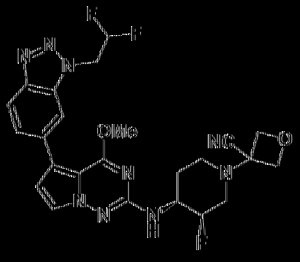
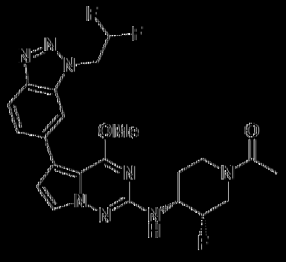
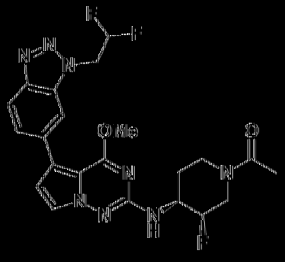
655		656		657	
658		659		660	
661		662		663	
664		665		666	
667		668		669	
670		671		672	
673		674		675	

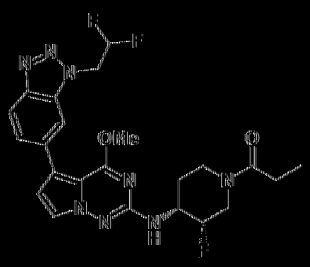
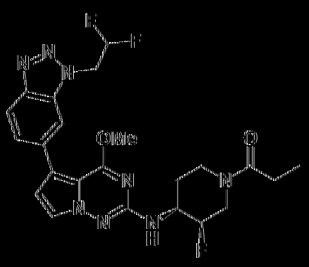
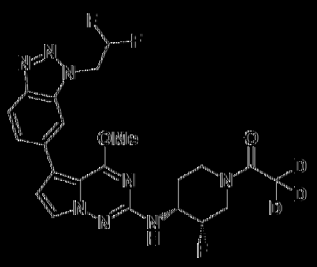
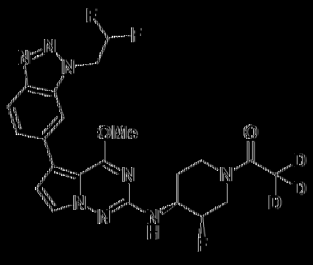
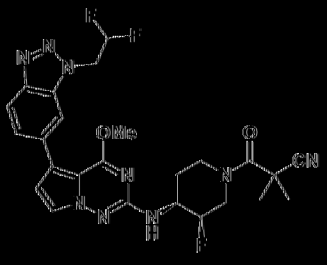
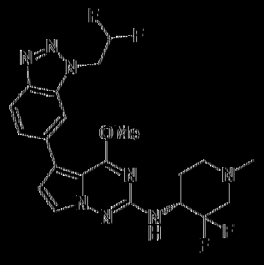
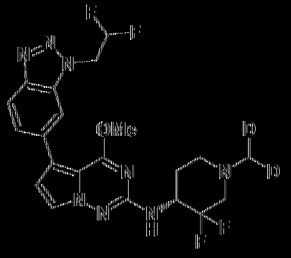
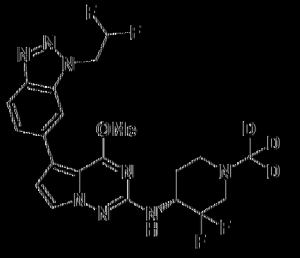
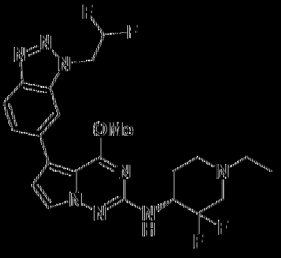
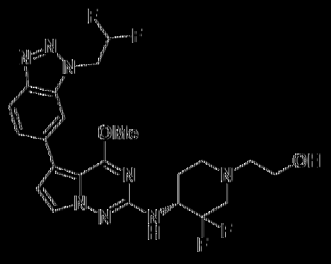
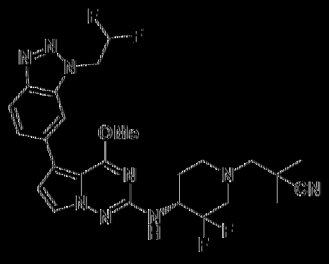
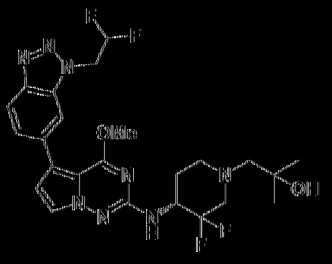
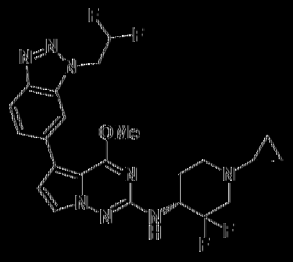
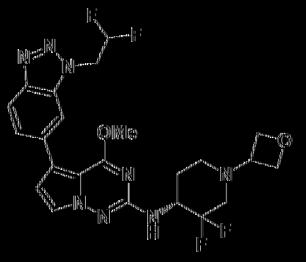
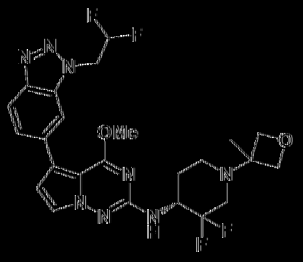
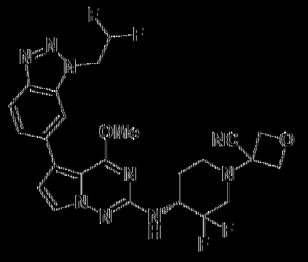
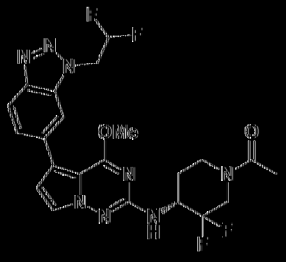
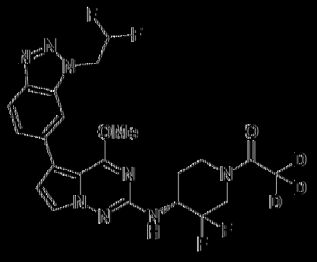
676		677		678	
679		680		681	
682		683		684	
685		686		687	
688		689		690	
691		692		693	
694		695		696	

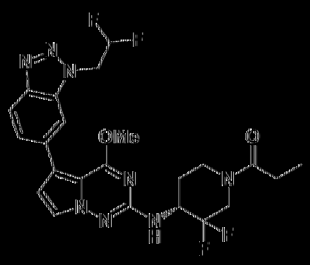
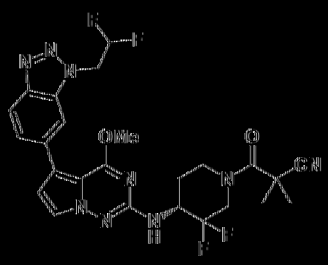
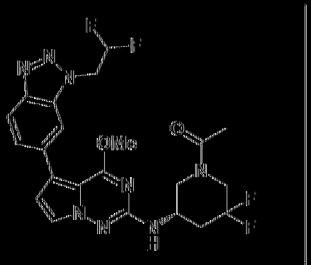
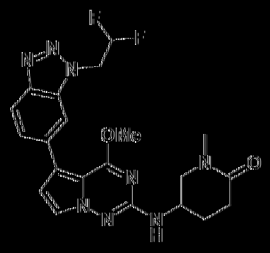
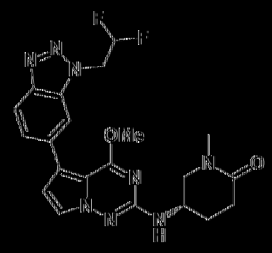
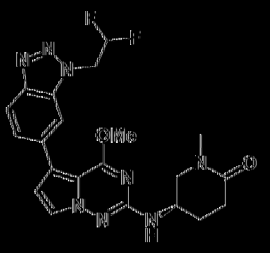
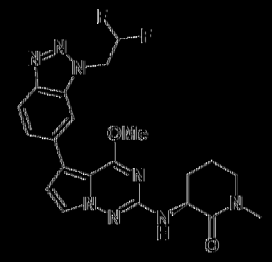
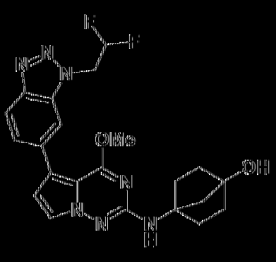
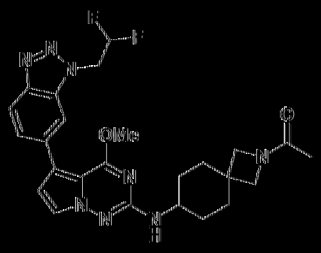
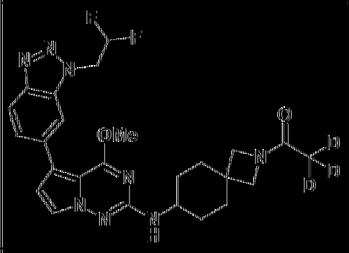
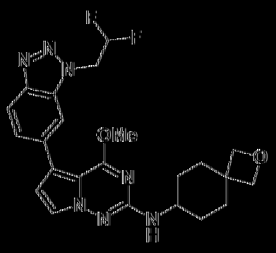
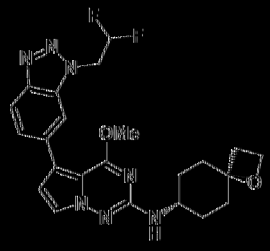
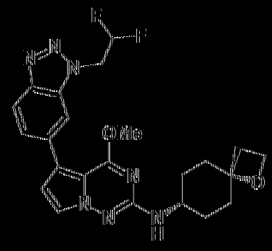
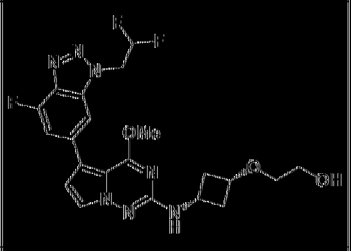
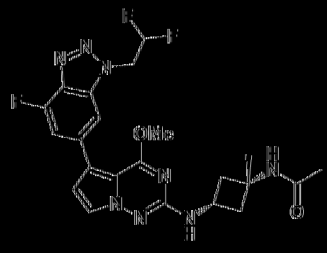
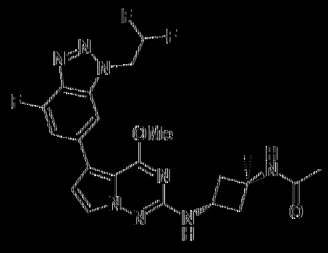
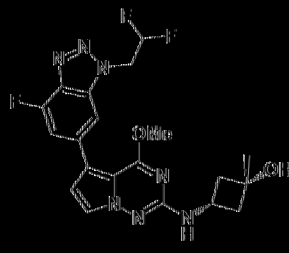
697		698		699	
700		701		702	
703		704		705	
706		707		708	
709		710		711	
712		713		714	
715		716		717	

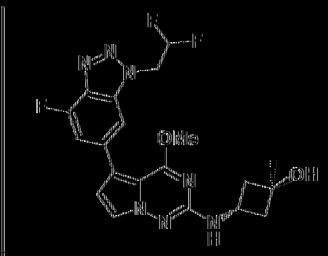
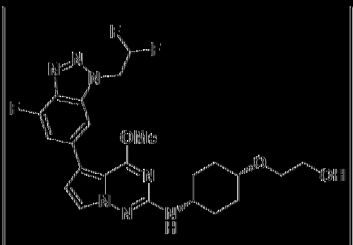
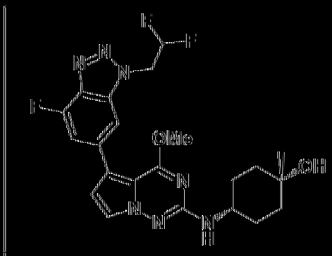
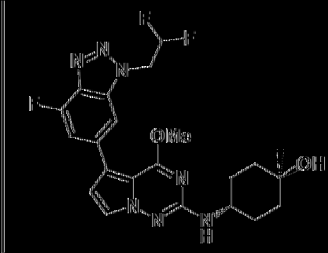
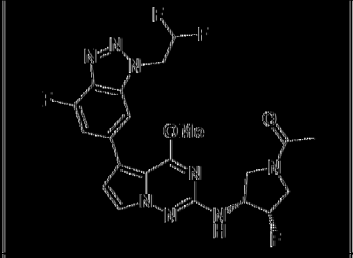
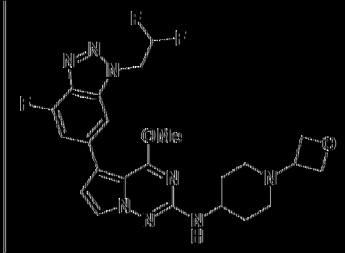
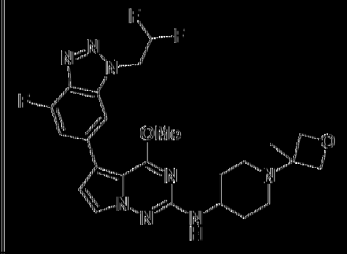
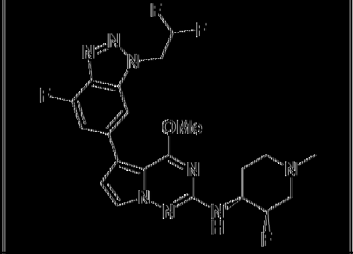
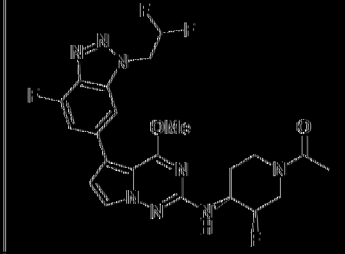
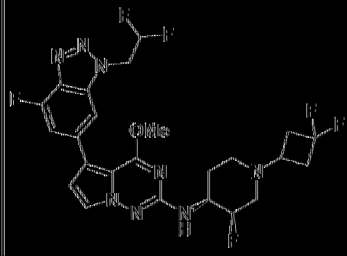
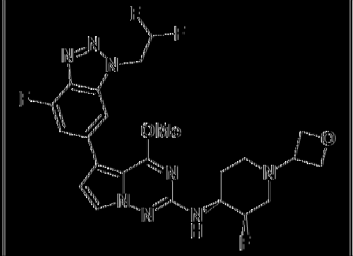
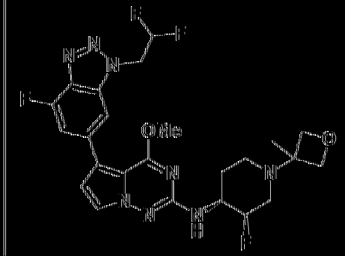
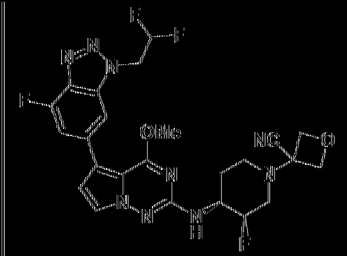
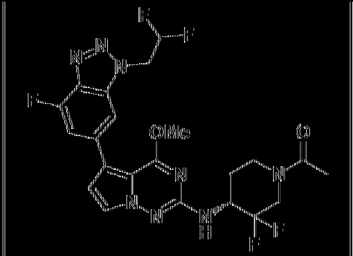
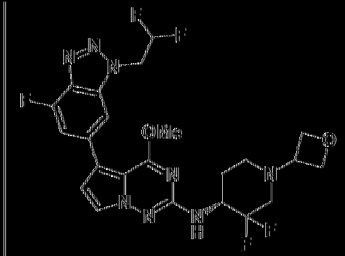
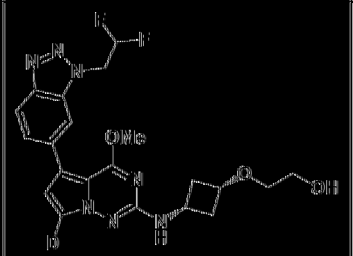
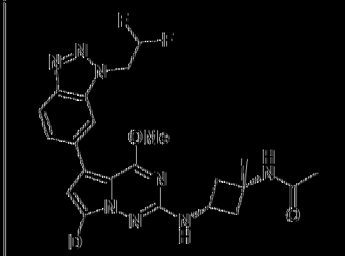
718		719		720	
721		722		723	
724		725		726	
727		728		729	
730		731		732	
733		734		735	

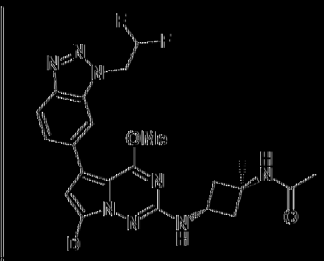
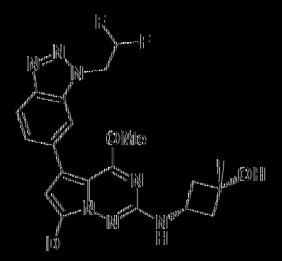
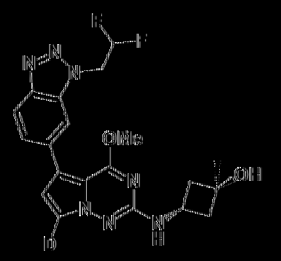
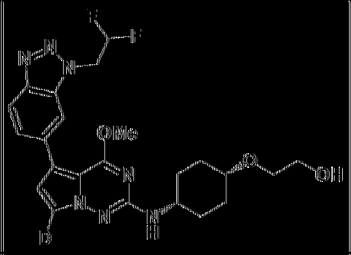
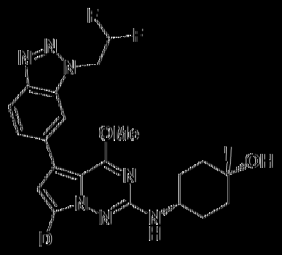
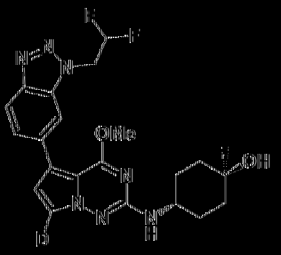
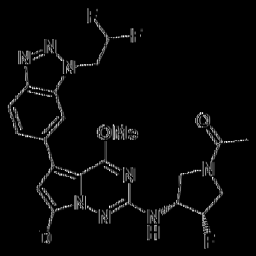
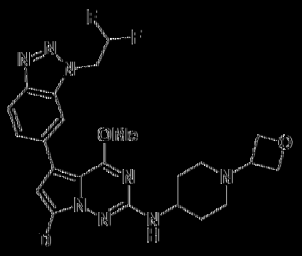
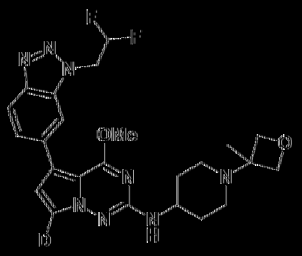
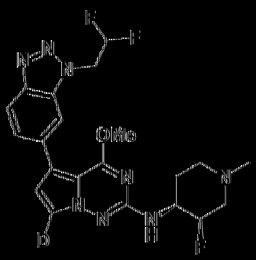
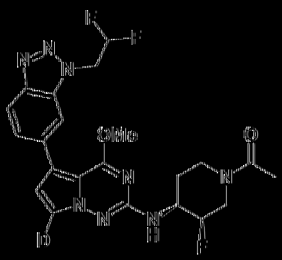
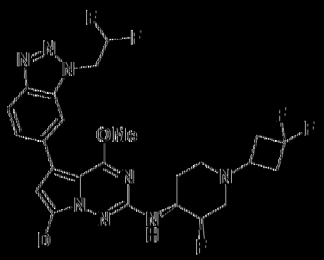
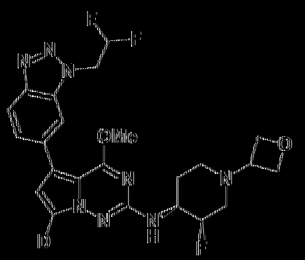
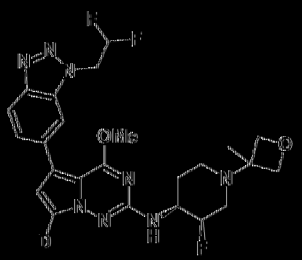
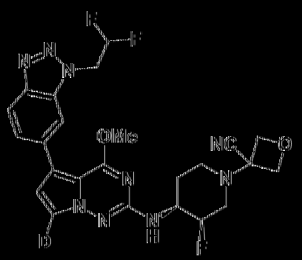
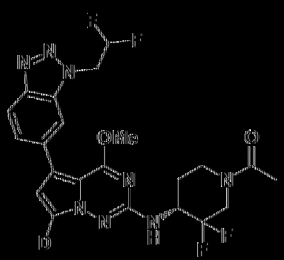
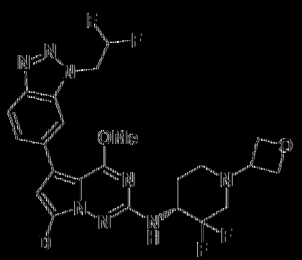
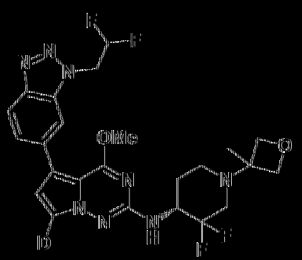
'736		'737		'738	
'739		'740		'741	
'742		'743		'744	
'745		'746		'747	
'748		'749		'750	
'751		'752		'753	

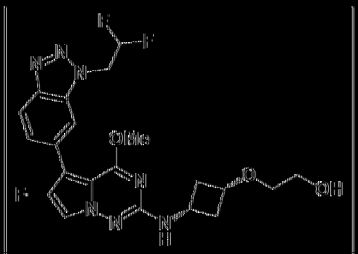
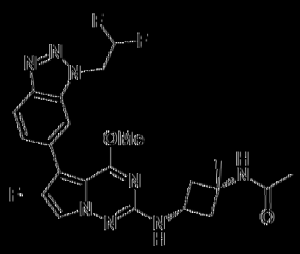
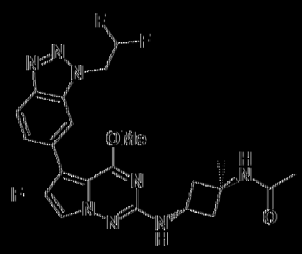
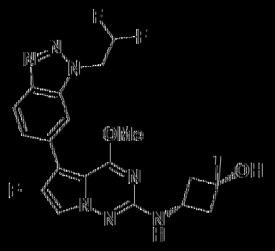
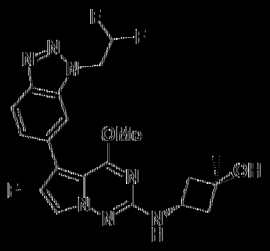
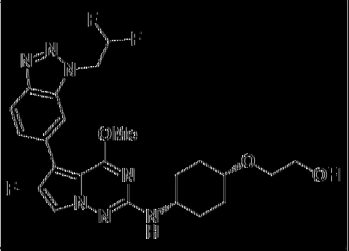
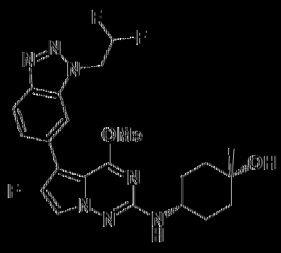
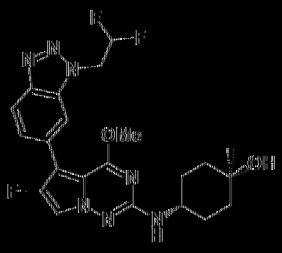
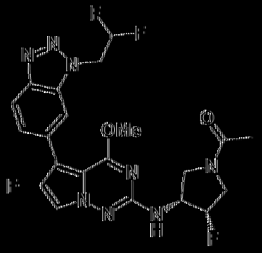
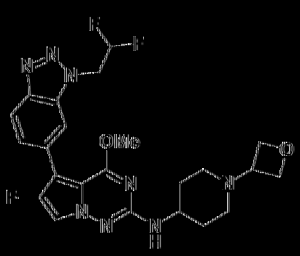
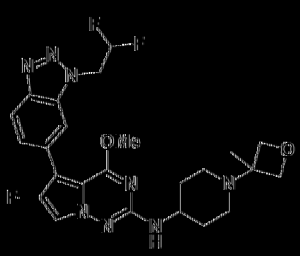
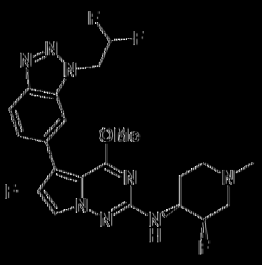
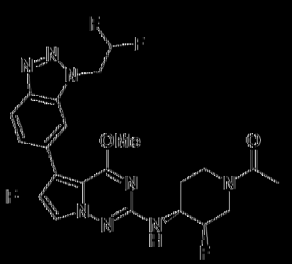
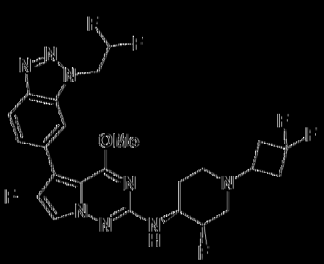
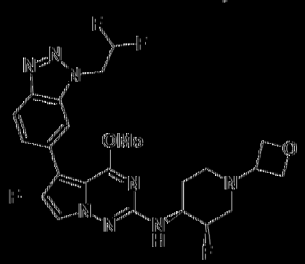
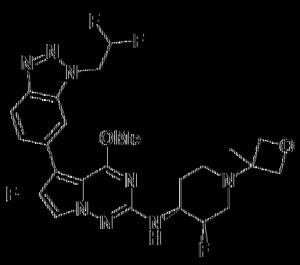
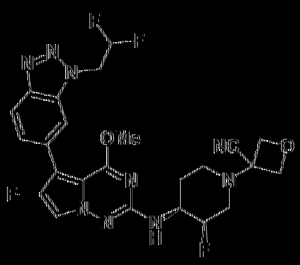
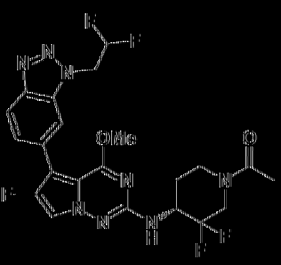
'754		'755		'756	
'757		'758		'759	
'760		'761		'762	
'763		'764		'765	
'766		'767		'768	
'769		'770		'771	

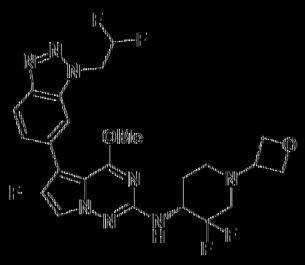
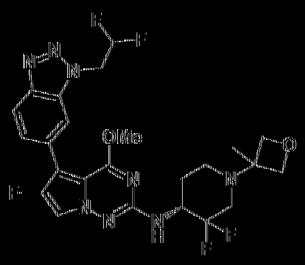
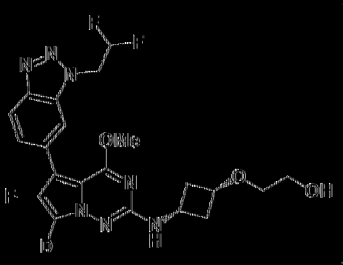
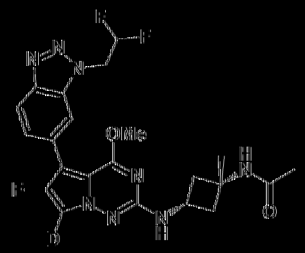
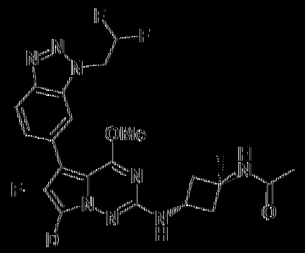
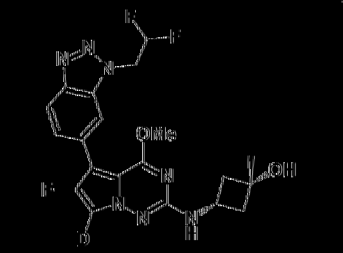
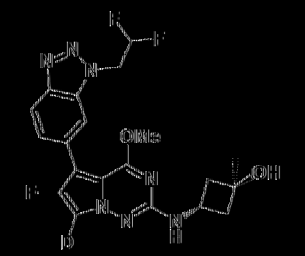
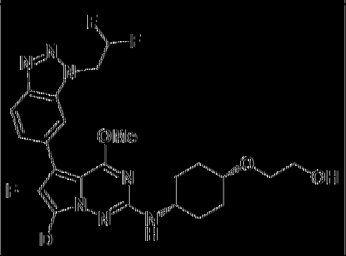
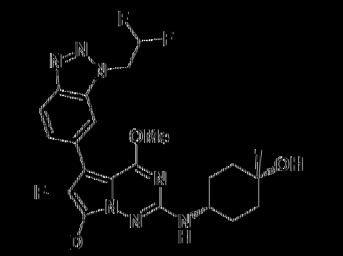
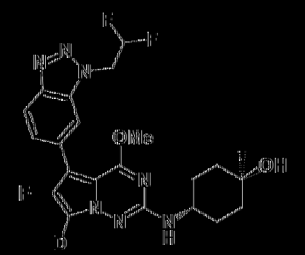
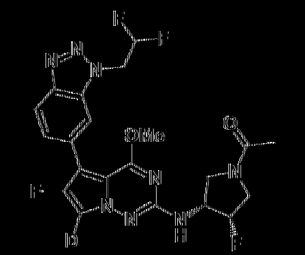
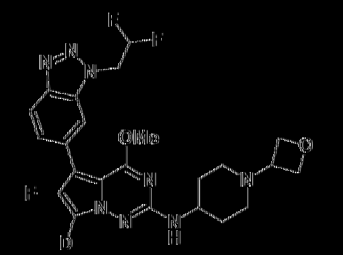
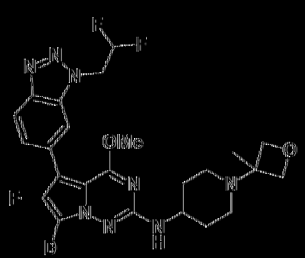
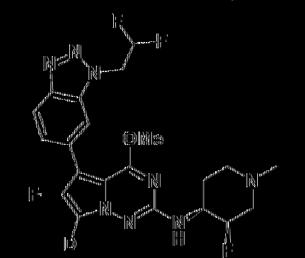
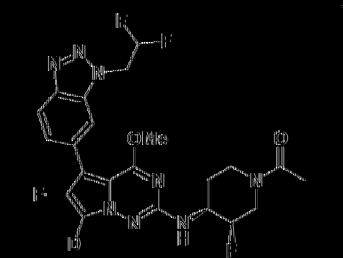
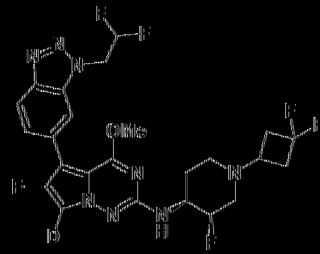
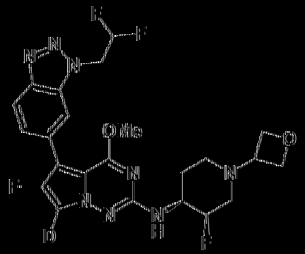
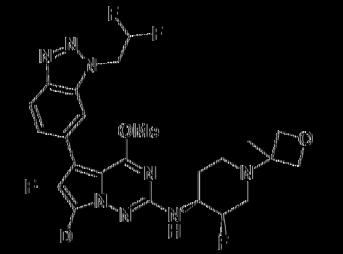
'772		'773		'774	
'775		'776		'777	
'778		'779		'780	
'781		'782		'783	
'784		'785		'786	
'787		'788		'789	

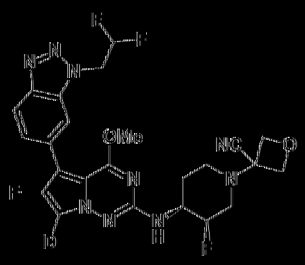
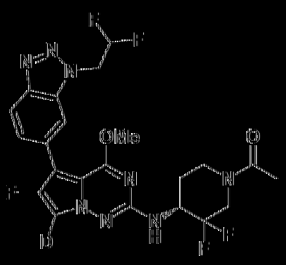
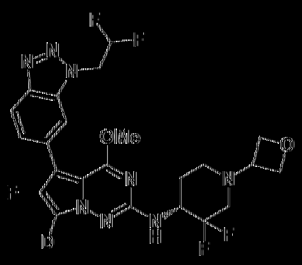
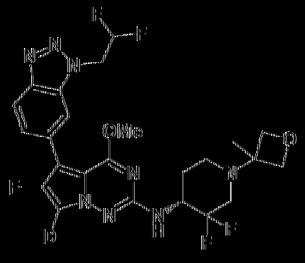
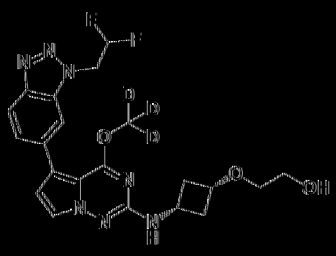
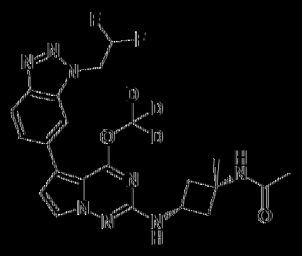
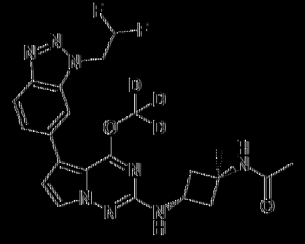
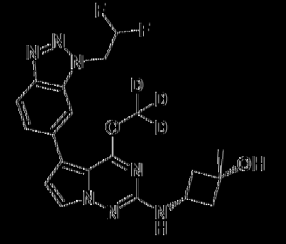
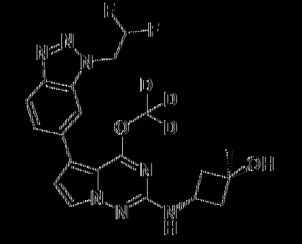
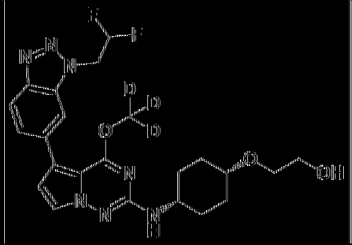
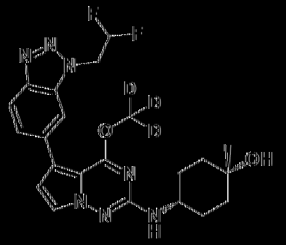
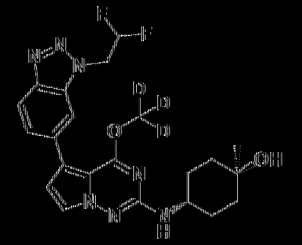
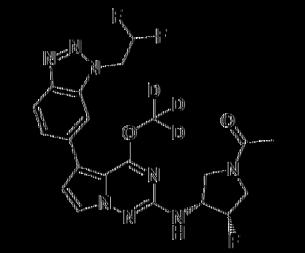
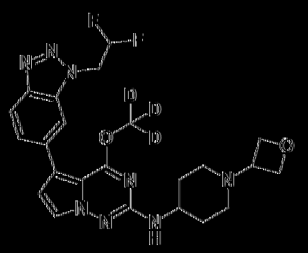
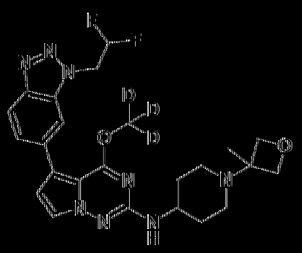
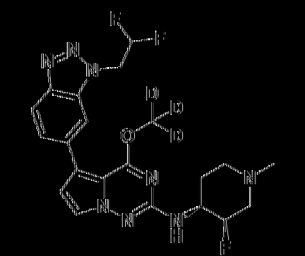
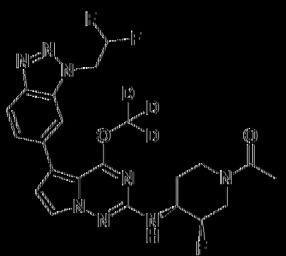
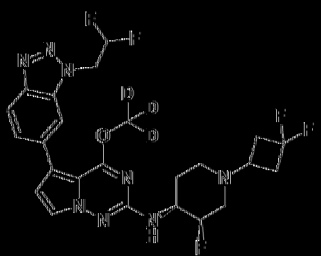
'90		'91		'92	
'93		'94		'95	
'96		'97		'98	
'99		800		801	
802		803		804	
805		806		807	

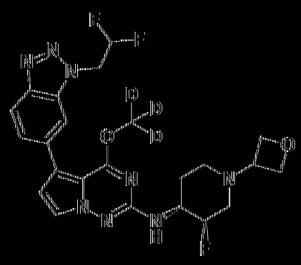
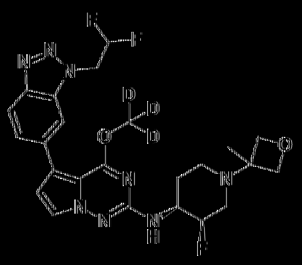
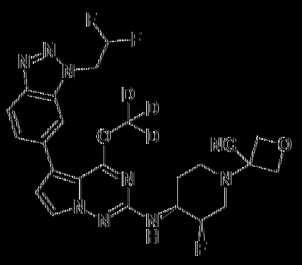
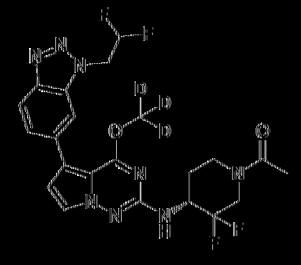
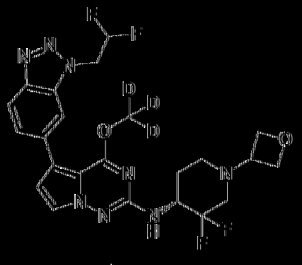
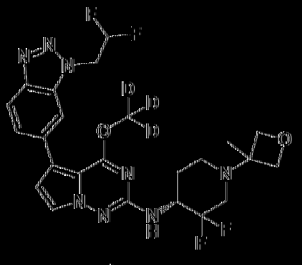
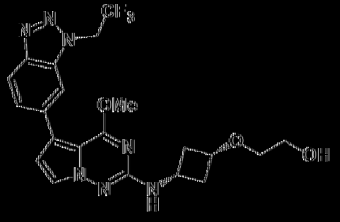
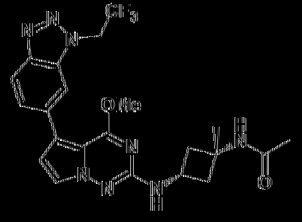
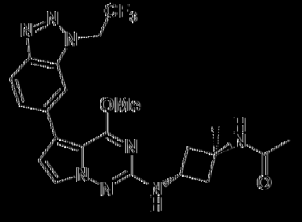
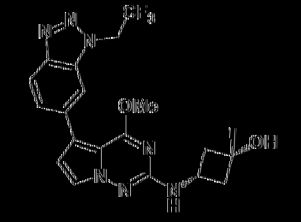
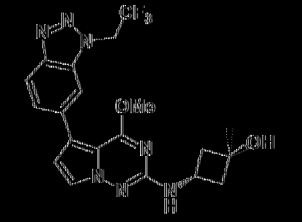
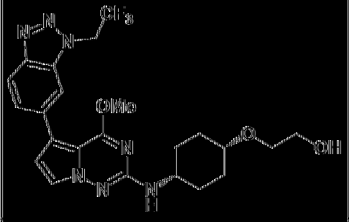
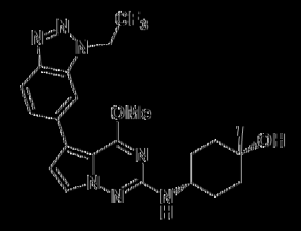
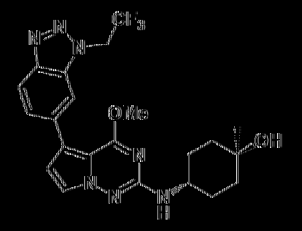
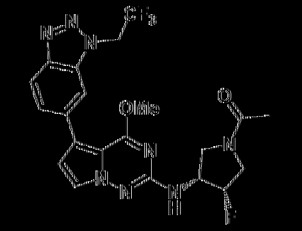
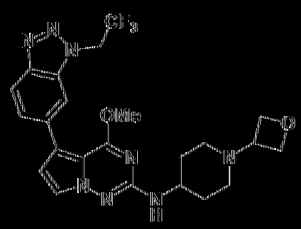
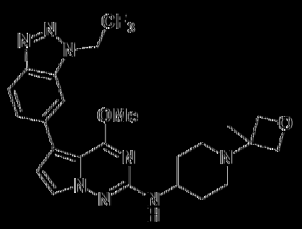
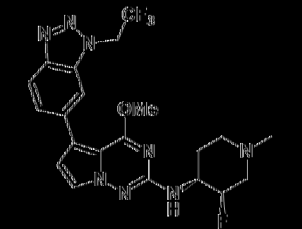
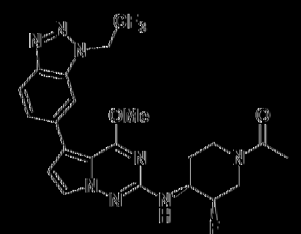
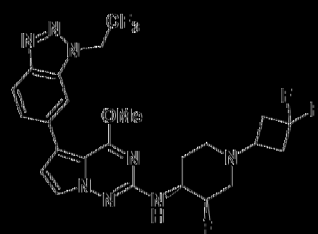
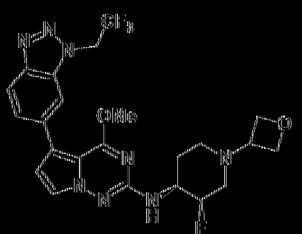
S08		S09		S10	
S11		S12		S13	
S14		S15		S16	
S17		S18		S19	
S20		S21		S22	
S23		S24		S25	

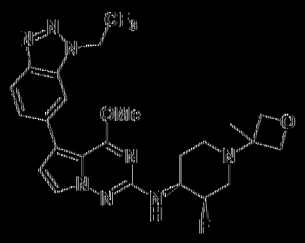
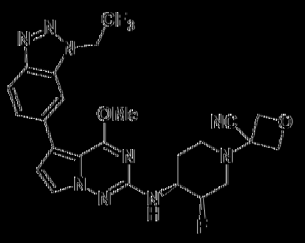
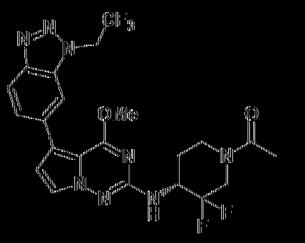
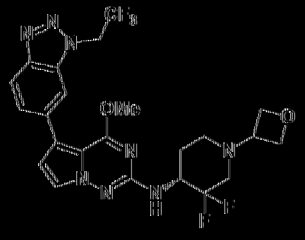
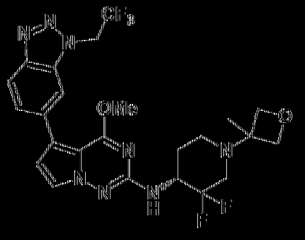
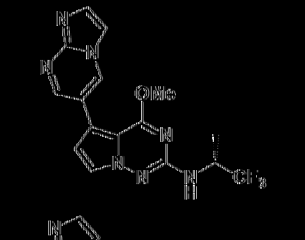
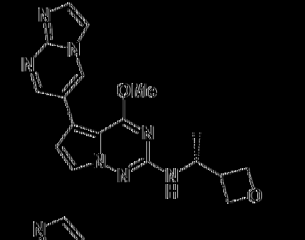
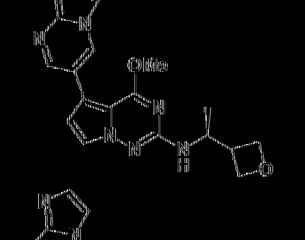
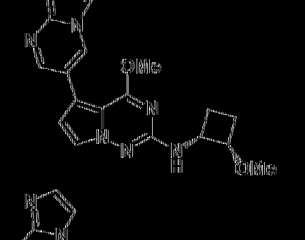
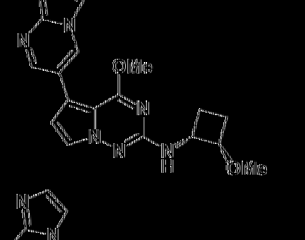
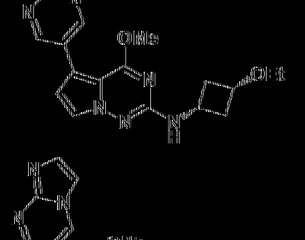
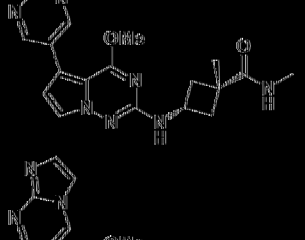
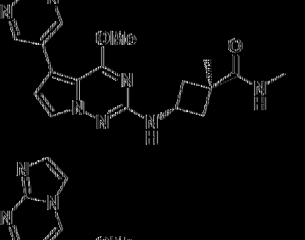
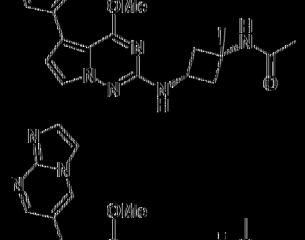
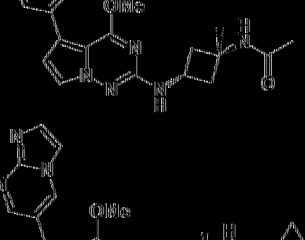
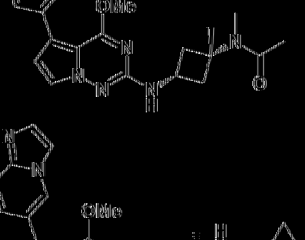
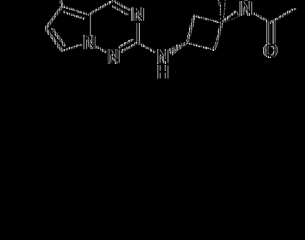
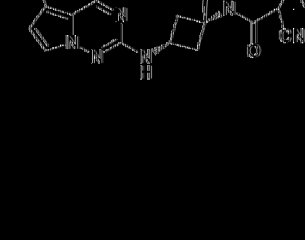
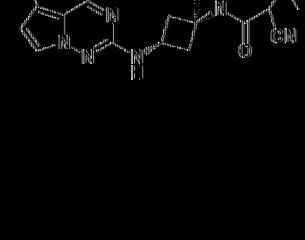
826		827		828	
829		830		831	
832		833		834	
835		836		837	
838		839		840	
841		842		843	

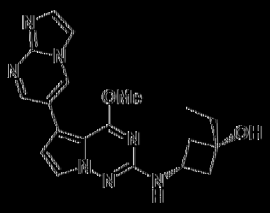
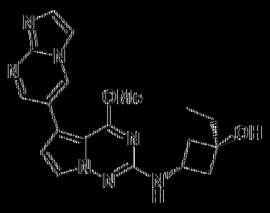
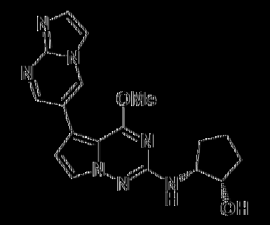
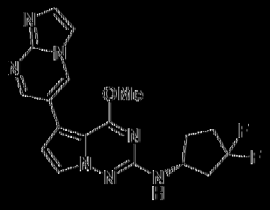
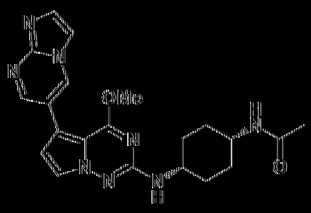
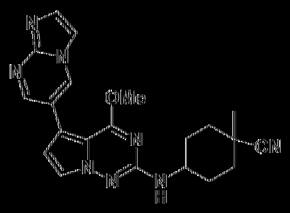
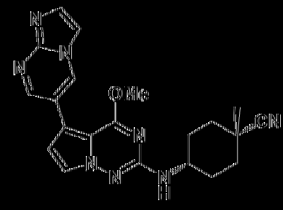
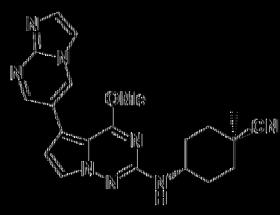
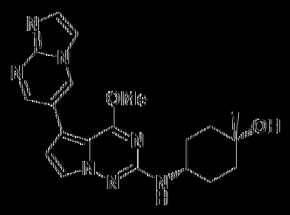
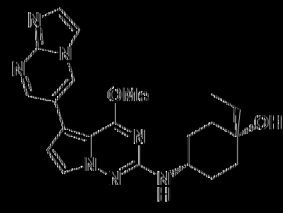
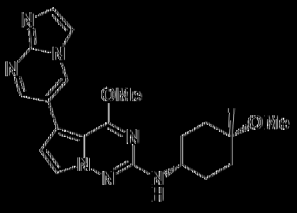
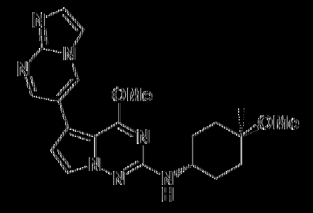
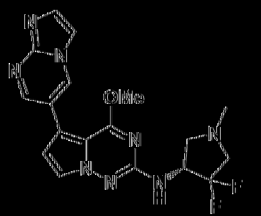
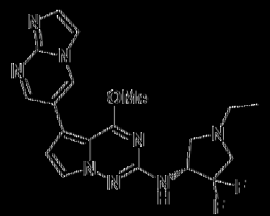
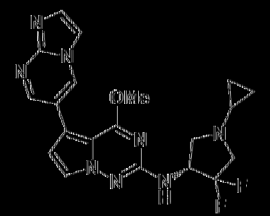
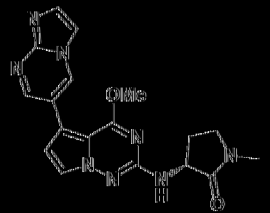
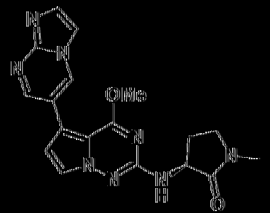
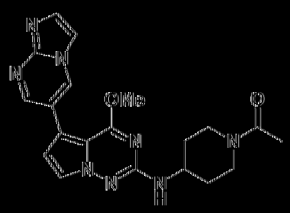
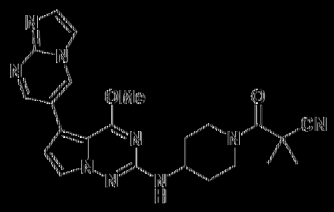
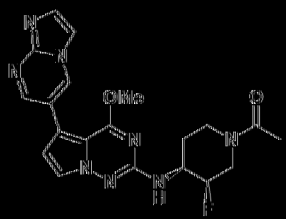
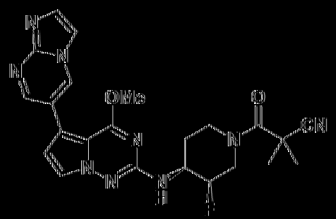
844		845		846	
847		848		849	
850		851		852	
853		854		855	
856		857		858	
859		860		861	

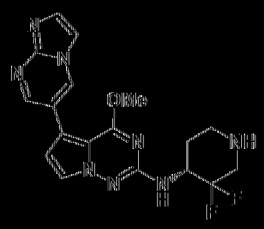
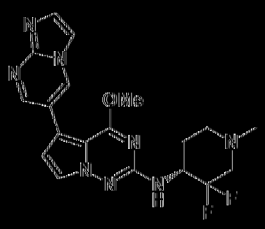
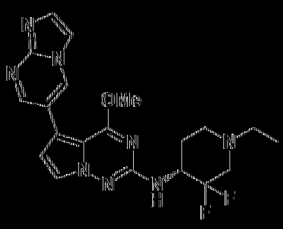
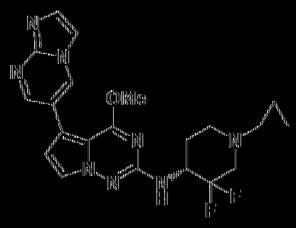
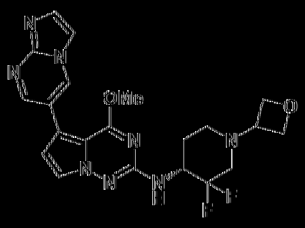
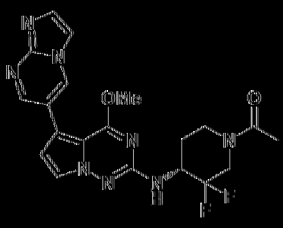
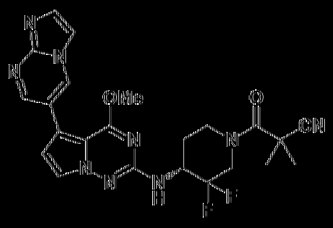
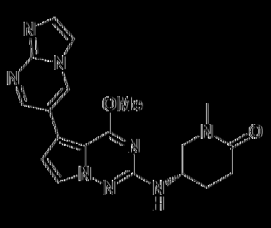
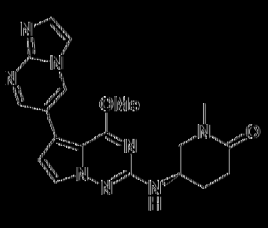
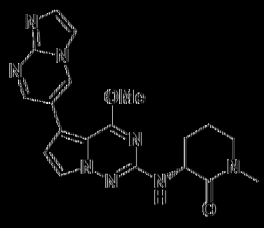
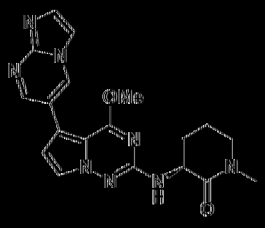
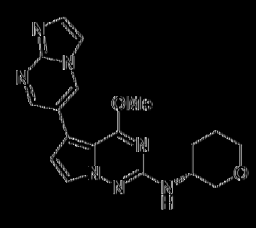
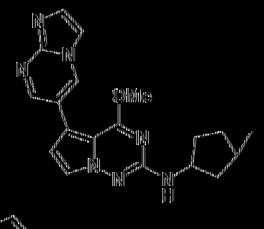
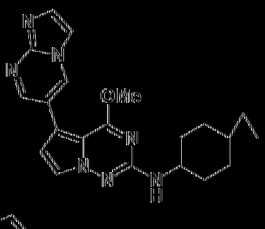
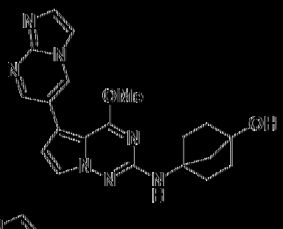
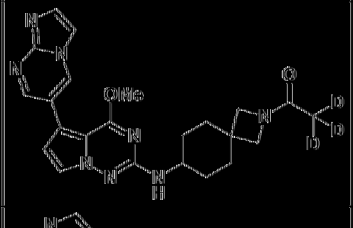
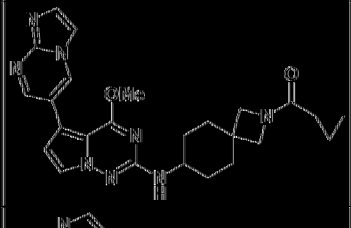
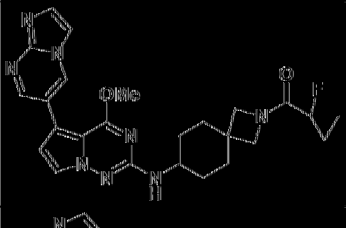
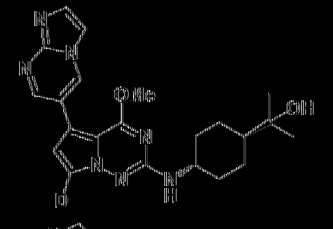
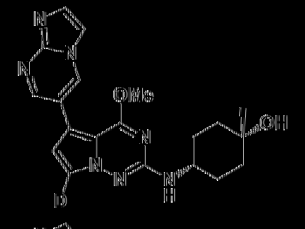
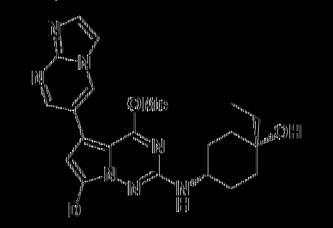
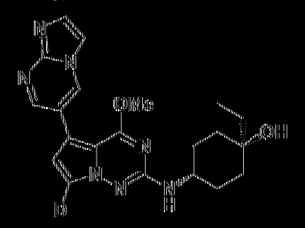
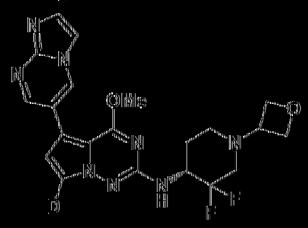
862		863		864	
865		866		867	
868		869		870	
871		872		873	
874		875		876	
877		878		879	

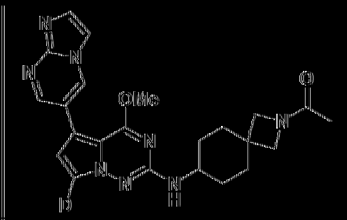
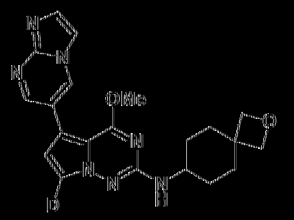
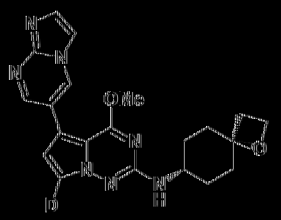
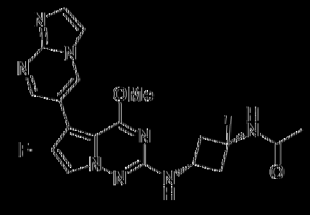
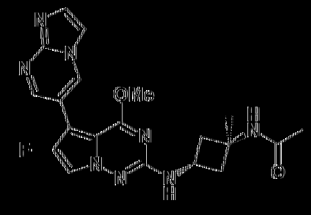
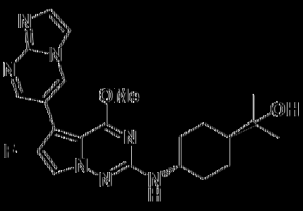
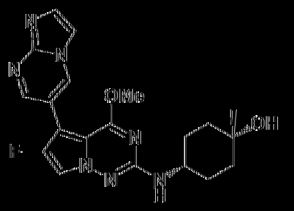
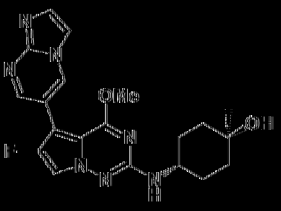
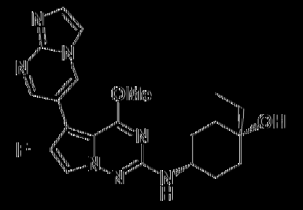
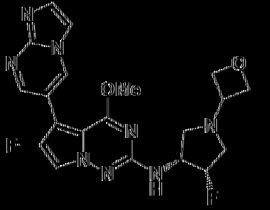
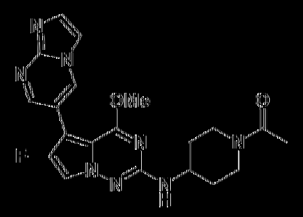
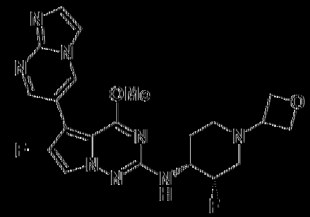
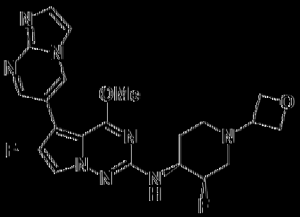
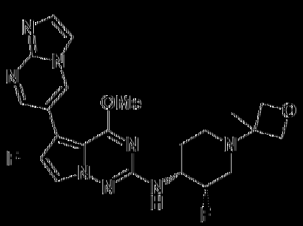
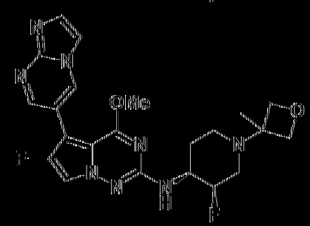
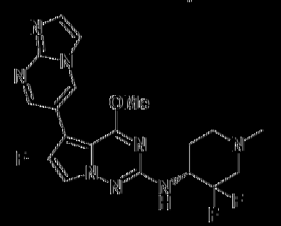
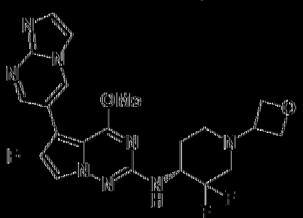
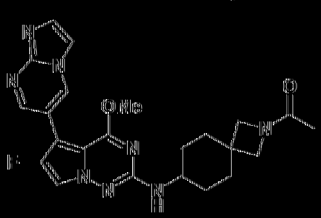
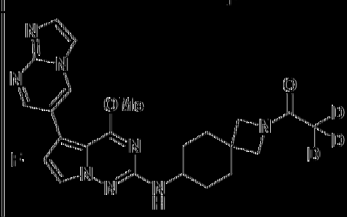
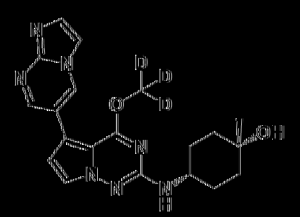
880		881		882	
883		884		885	
886		887		888	
889		890		891	
892		893		894	
895		896		897	

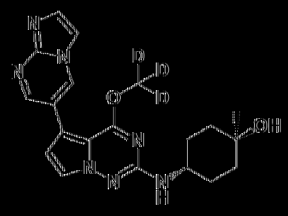
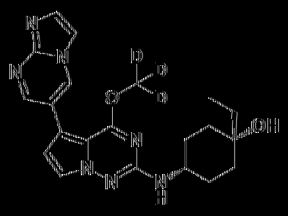
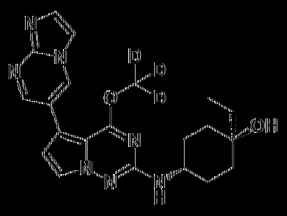
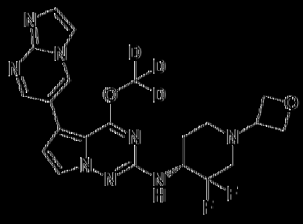
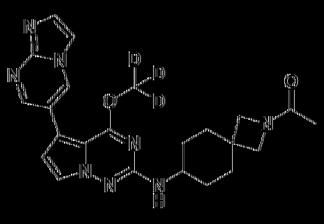
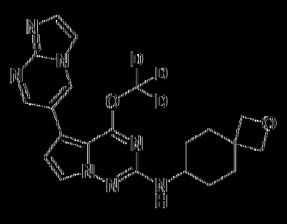
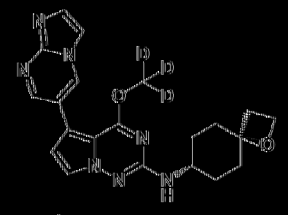
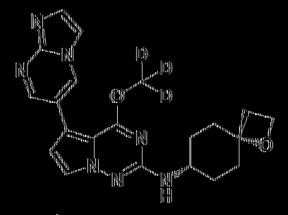
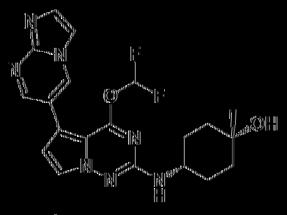
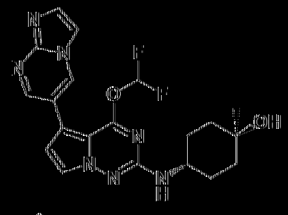
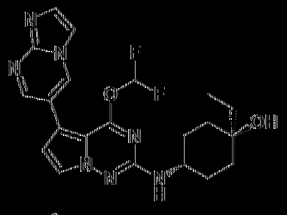
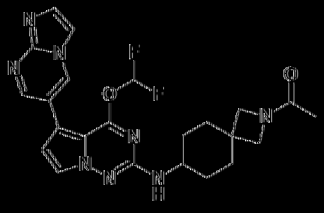
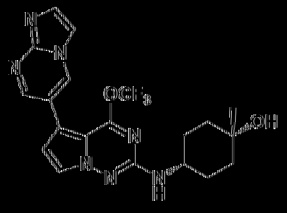
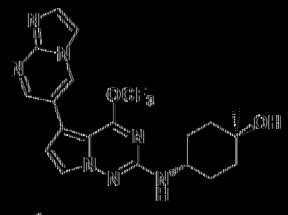
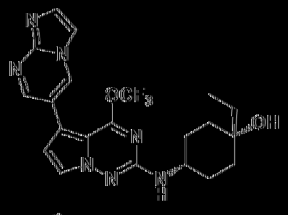
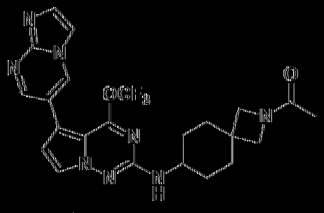
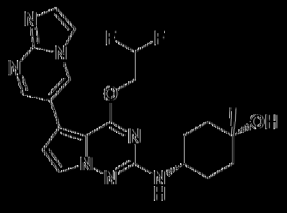
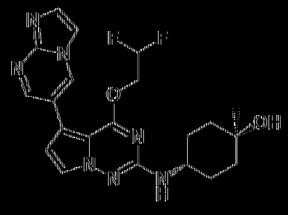
898		899		900	
901		902		903	
904		905		906	
907		908		909	
910		911		912	
913		914		915	
916		917		918	

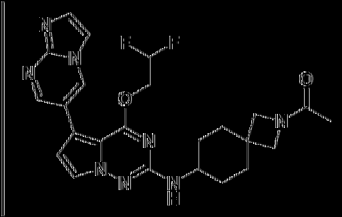
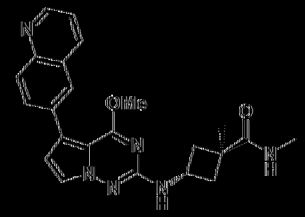
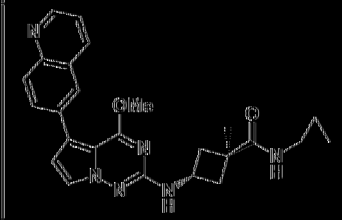
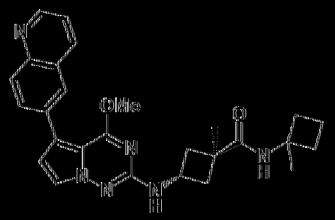
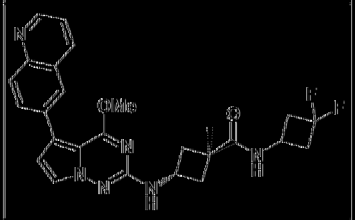
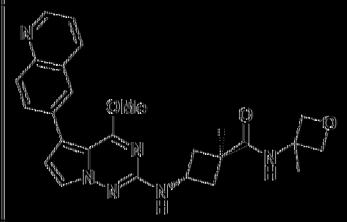
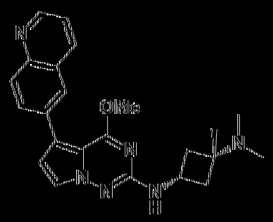
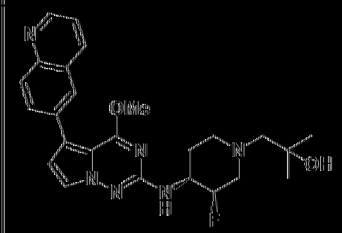
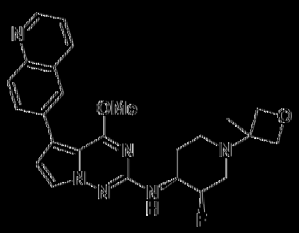
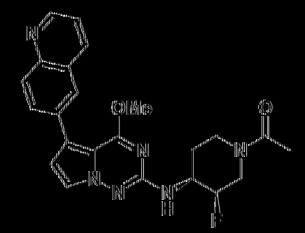
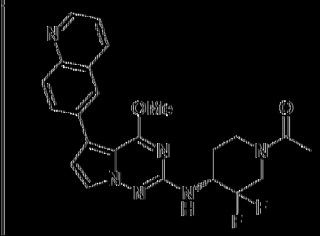
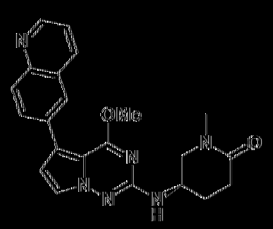
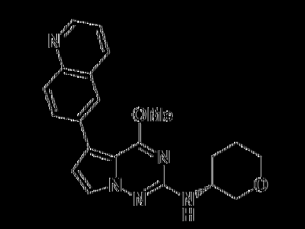
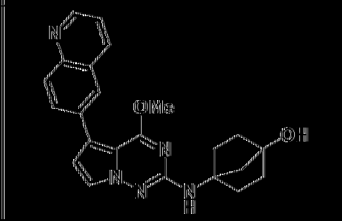
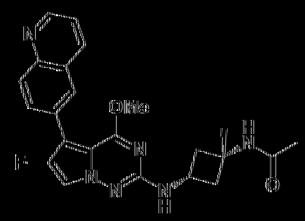
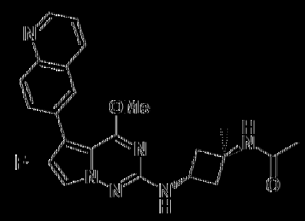
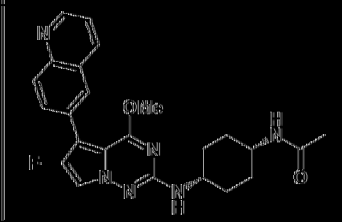
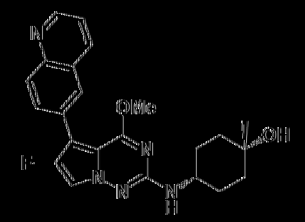
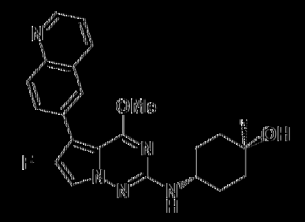
919		920		921	
922		923		924	
925		926		927	
928		929		930	
931		932		933	
934		935		936	
937		938		939	

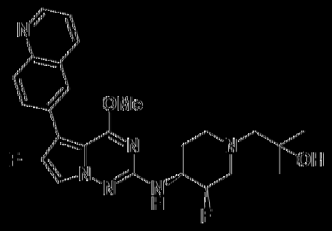
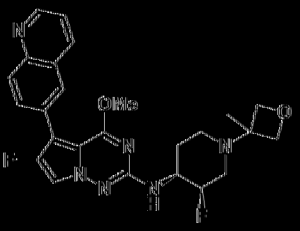
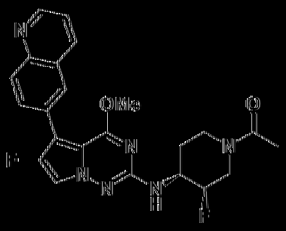
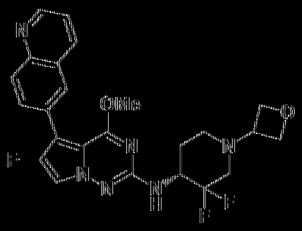
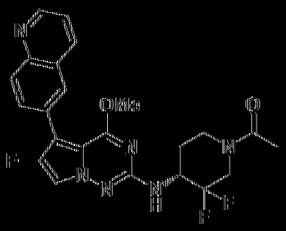
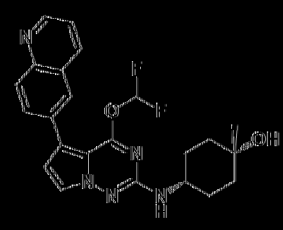
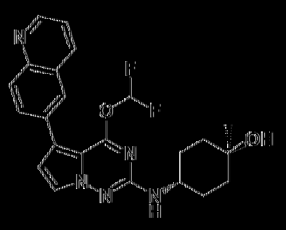
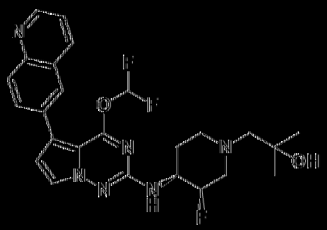
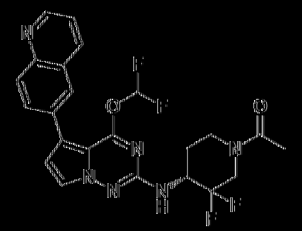
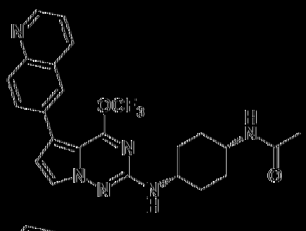
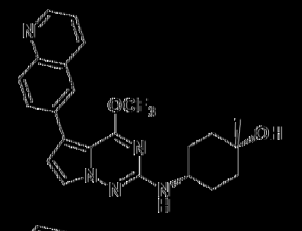
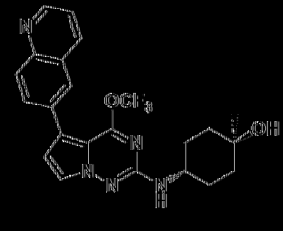
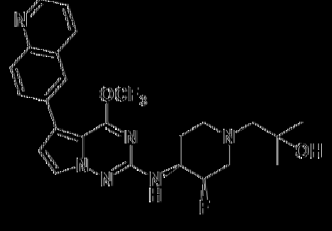
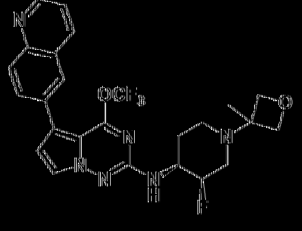
940		941		942	
943		944		945	
946		947		948	
949		950		951	
952		953		954	
955		956		957	
958		959		960	
961		962		963	

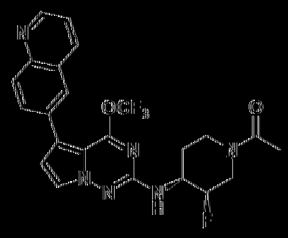
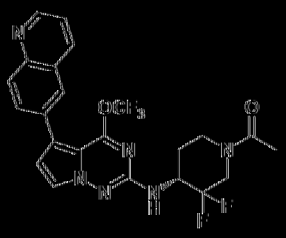
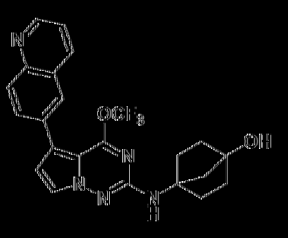
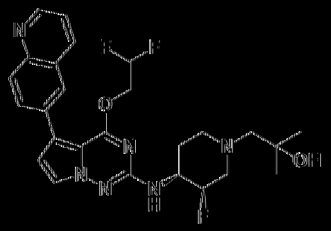
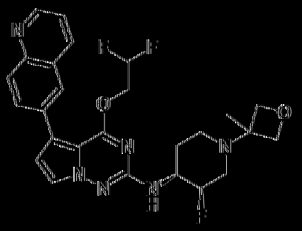
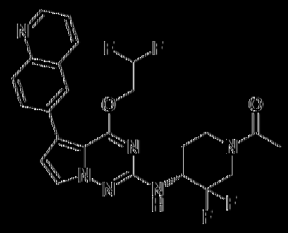
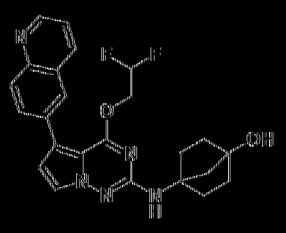
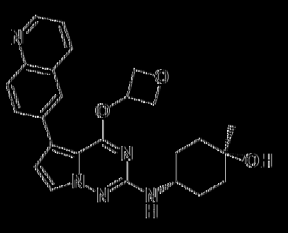
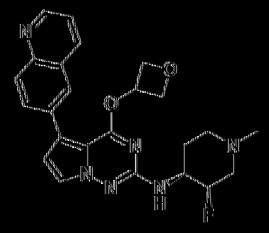
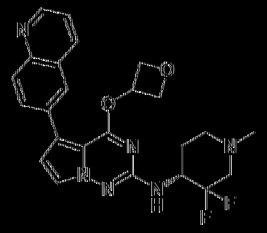
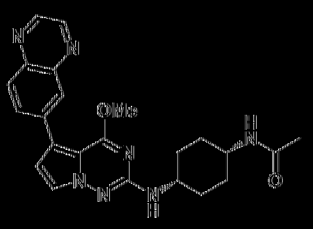
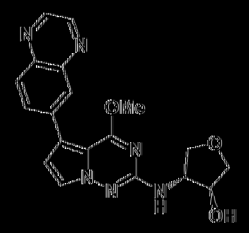
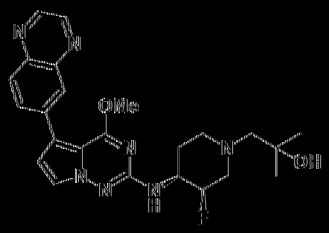
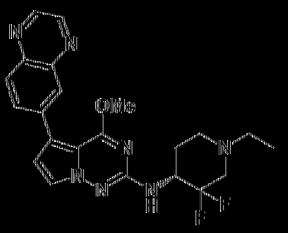
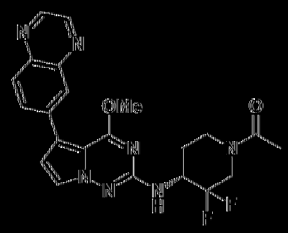
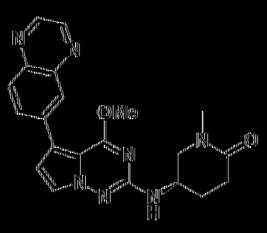
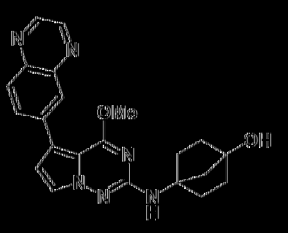
964		965		966	
967		968		969	
970		971		972	
973		974		975	
976		977		978	
979		980		981	
982		983		984	
985		986		987	

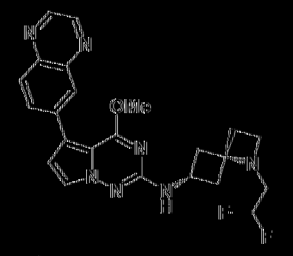
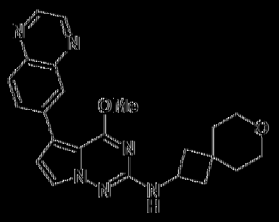
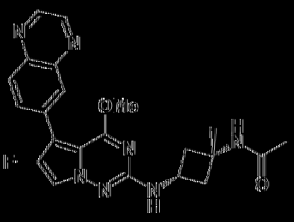
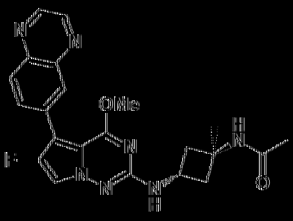
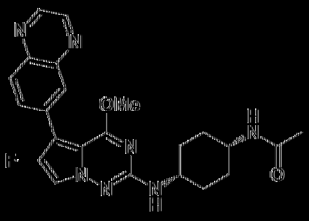
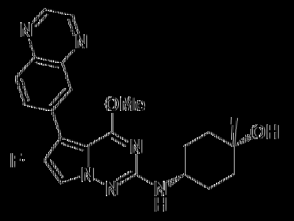
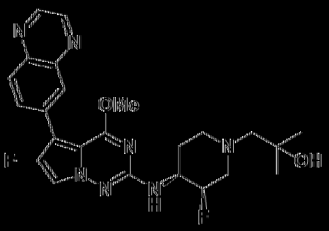
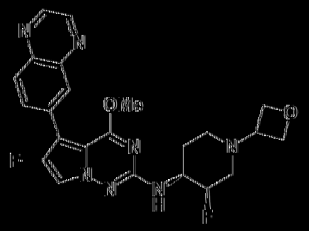
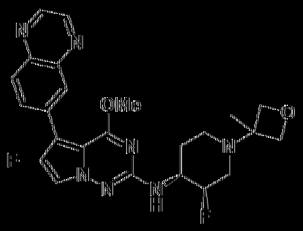
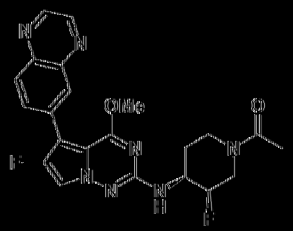
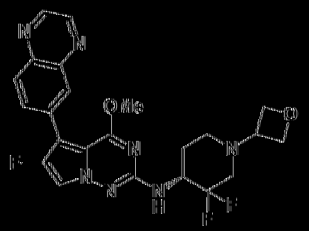
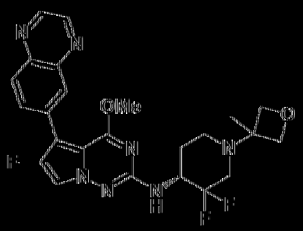
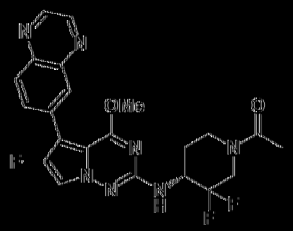
988		989		990	
991		992		993	
994		995		996	
997		998		999	
1000		1001		1002	
1003		1004		1005	
1006		1007		1008	
1009		1010		1011	

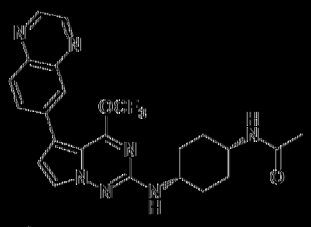
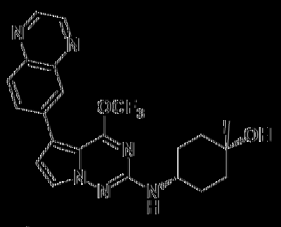
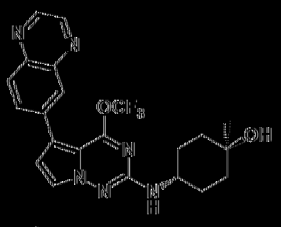
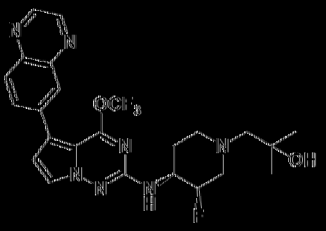
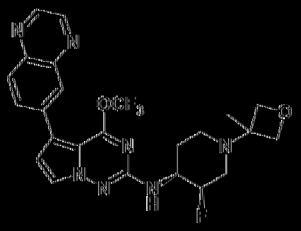
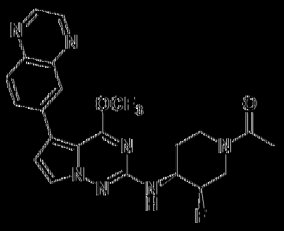
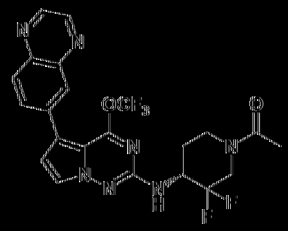
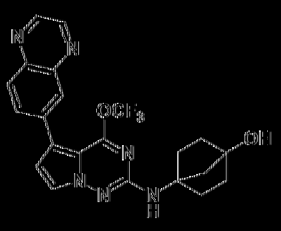
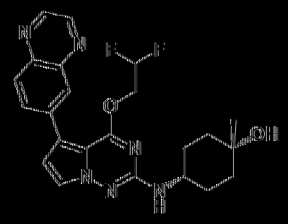
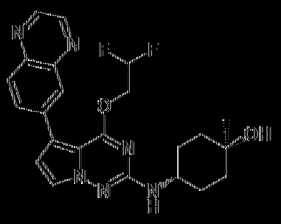
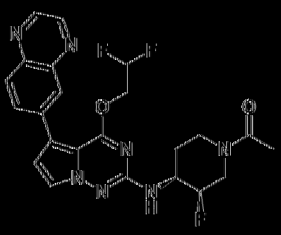
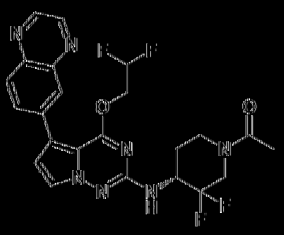
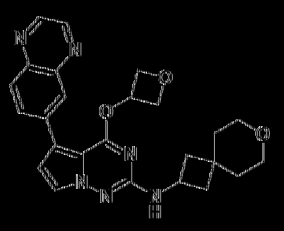
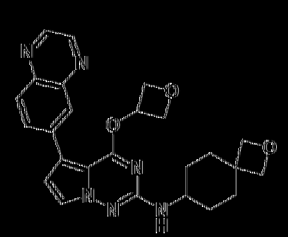
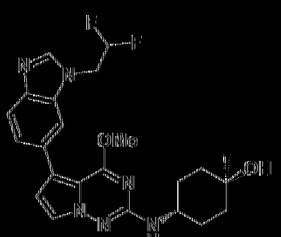
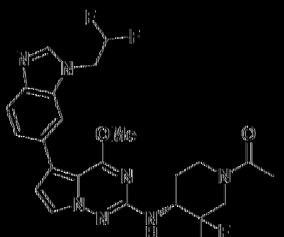
1012		1013		1014	
1015		1016		1017	
1018		1019		1020	
1021		1022		1023	
1024		1025		1026	
1027		1028		1029	
1030		1031		1032	
1033		1034		1035	

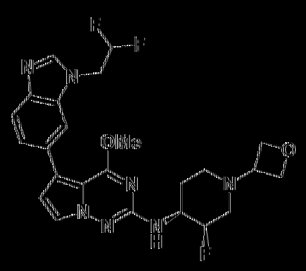
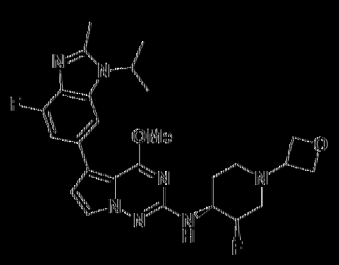
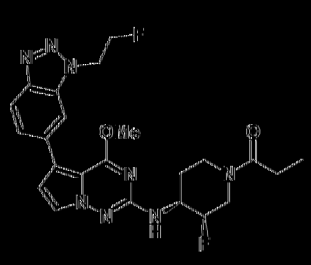
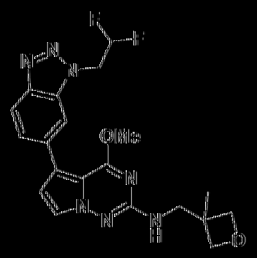
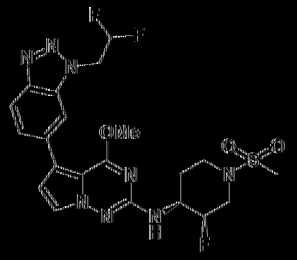
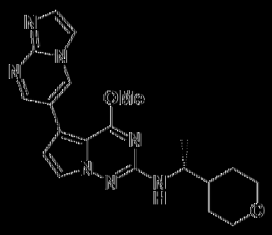
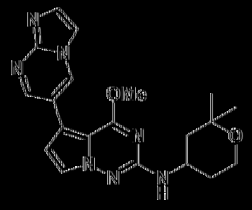
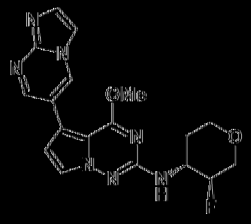
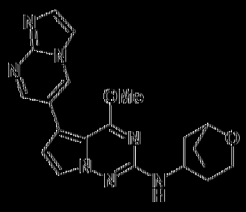
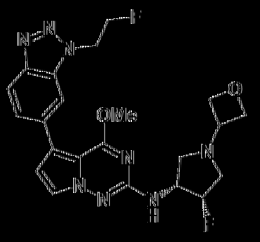
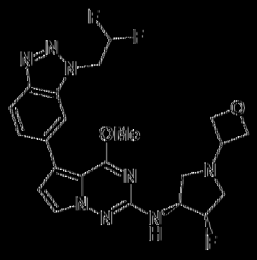
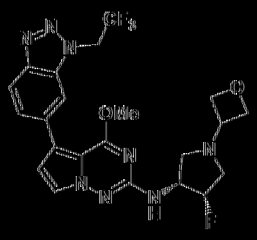
1036		1037		1038	
1039		1040		1041	
1042		1043		1044	
1045		1046		1047	
1048		1049		1050	
1051		1052		1053	
1054		1055		1056	

1057		1058		1059	
1060		1061		1062	
1063		1064		1065	
1066		1067		1068	
1069		1070		1071	
1072		1073		1074	
1075		1076		1077	

1078		1079		1080	
1081		1082		1083	
1084		1085		1086	
1087		1088		1089	
1090		1091		1092	
1093		1094		1095	
1096		1097		1098	

1099		1100		1101	
1102		1103		1104	
1105		1106		1107	
1108		1109		1110	
1111		1112		1113	
1114		1115		1116	
1117		1118		1119	

1120		1121		1122	
1123		1124		1125	
1126		1127		1128	
1129		1130		1131	
1132		1133		1134	
1135		1136		1137	
1138		1139		1140	

1141		1142		1143	
1144		1145		1146	
1147		1148		1149	
1150		1151		1152	
1153					

投與及醫藥組合物

[0163] 一典實施例包括醫藥組合物，其包含：(a)治療有效量之本文所提供之化合物或其相應鏡像異構物、非鏡像異構物或互變異構物或醫藥學上可接受之鹽；及(b)醫藥學上可接受之賦劑。

[0164] 本文所提供之化合物亦可適用於與其他已知藥劑組合(一起或依序投與)。

[0165] 可用式I化合物與另一活性劑之組合治療的疾病之非限制性實例為結直腸癌、卵巢癌、肝細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、急性淋巴母

細胞性白血病(ALL)、胰臟癌、腦瘤、急性巨核母細胞性白血病(AMKL)及骨關節炎。舉例而言，式I化合物可與一或多種化學治療化合物組合。

【0166】在一些實施例中，肝細胞癌可用式I化合物與以下藥物/療法中之一或多者之組合治療：索拉非尼(sorafenib) (Nexavar®)；瑞戈非尼(regorafenib) (Stivarga®、Regonix®)、納武利尤單抗(nivolumab) (Opdivo®)、侖伐替尼(lenvatinib) (Lenvima®)；帕博利珠單抗(pembrolizumab) (Keytruda®)；卡博替尼(cabozantinib) (Cometriq®、Cabometyx®)；5-氟尿嘧啶(5-FU®)；雷莫蘆單抗(ramucirumab) (Cyramza®)；吉西他濱(gemcitabine)與奧沙利鉑(oxaliplatin)之組合(GEMOX)。可與式I化合物組合進行之其他療法為i)與小紅莓(doxorubicin) (DOXIL®)、順鉑或絲裂黴素C (Mitosol®、Mutamycin®、Jelmyto®)組合之經導管動脈化學藥物栓塞治療(transcatheter arterial chemoembolization；TACE)；ii)低劑量近接療法。

【0167】在一些實施例中，頭頸部鱗狀細胞癌可用式I化合物與以下藥物/療法中之一或多者之組合來治療：經口機器人手術(TransOral Robotic Surgery；TORS)；使用輻射療法之TORS；拉羅替尼(larotrectinib) (Vitrakvi®)；EGFR抑制劑，例如埃羅替尼(erlotinib) (Tarceva®)、奧希替尼(osimertinib) (Tagrisso®)、來那替尼(neratinib) (Nerlynx®)、吉非替尼(gefitinib) (Iressa®)、西妥昔單抗(cetuximab) (Erbitux®)、帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix®)、達可替尼(dacomitinib) (Vizimpro®)、拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb®)、耐昔妥珠單抗(necitumumab) (Portrazza)及凡德他尼(vandetanib) (Caprelsa®)。

【0168】在一些實施例中，急性淋巴母細胞性白血病(ALL)可用式I

化合物與以下藥物/療法中之一或多者之組合來治療：緩解誘導療法；鞏固療法；奈拉濱(nelarabine) (Arranon®)；菊歐文菌屬天冬醯胺酶(asparaginase erwinia chrysanthemi) (Erwinaze®)；菊歐文菌屬天冬醯胺酶(重組型)-rywn (Rylaze®)；聚乙二醇化卡拉斯酶-mknl (calaspargase Pegol-mknl) (Asparlas®)；伊妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin) (Besponsa®)；博納吐單抗(blinatumomab) (Blincyto®)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride) (Cerubidine®)；氯法拉濱(clofarabine) (Clolar®)；環磷醯胺；甲胺喋呤鈉(methotrexate sodium) (Trexall®)；阿糖胞苷(Cytosar-U®)；達沙替尼(dasatinib) (Sprycel®)；地塞米松(dexamethasone)；甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate) (Gleevec®)；鹽酸普納替尼(ponatinib hydrochloride) (Iclusig®)；巰基嘌呤(Purinethol®、Purixan®)；替沙津魯(tisagenlecleucel) (Kymriah®)；硫酸長春新鹼脂質體(vincristine sulfate liposome) (Marqibo®)；培門冬酶(pegaspargase) (Oncaspar®)；普賴松(prednisone)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride) (Rubidomycin®)；及硫酸長春新鹼。

【0169】在一些實施例中，胰臟癌可用式I化合物與以下藥物/療法中之一或多者之組合來治療：消融及栓塞處理；吉西他濱(Gemzar®)；5-氟尿嘧啶(5-FU®)；奧沙利鉑(Eloxatin®)；白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)；卡培他濱(capecitabine) (Xeloda®)；順鉑；伊立替康(irinotecan) (Camptosar®)；脂質伊立替康(Onivyde®)；太平洋紫杉醇(Taxol®)及多烯紫杉醇(docetaxel)(Taxotere®)。

【0170】在一些實施例中，腦瘤可用式I化合物與以下藥物/療法中之一或多者之組合來治療：可以格立得植入劑(Gliadel Wafer)之方式投與

卡莫司汀(carmustine)；對於神經膠母細胞瘤及高級別神經膠質瘤，使用每日低劑量替莫唑胺(temozolomide) (Temodar®)之輻射療法，然後在輻射療法6個月至1年之後每月給與替莫唑胺；已將洛莫司汀(lomustine)(Gleostine®)、丙卡巴肼(procarbazine) (Matulane®)及長春新鹼(Vincasar®)與輻射療法一起使用；使用貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin®、Mvasi®)之抗血管生成療法；及使用拉羅替尼(Vitrakvi®)之靶向療法。

【0171】在一些實施例中，急性巨核母細胞性白血病(AMKL)可用式I化合物與以下藥物/療法中之一或多者之組合來治療：阿糖胞苷(Cytosar-U®)、依託泊苷(etoposide) (Vepesid®)及蒽環黴素藥物。蒽環黴素包括道諾黴素(Cerubidine®)、艾達黴素(idarubicin) (Idamycin®)及米托蒽醌(mitoxantrone) (Novantrone®)。

【0172】在一些實施例中，急性骨髓白血病(AML)可用式I化合物與以下藥物/療法中之一或多者之組合來治療：維奈托克(venetoclax)及低甲基化劑(例如地西他濱(decitabine)、氮雜胞苷(azacitidine))、誘導化學療法(阿糖胞苷(cytarabine)及蒽環黴素(例如道諾黴素或艾達黴素)、全反式視黃酸(ATRA)及三氧化二砷(ATO)單一療法或蒽環黴素)、鞏固療法(阿糖胞苷)。

【0173】在一些實施例中，骨髓發育不良症候群(MDS)可用式I化合物與以下藥物/療法中之一或多者之組合來治療：5-氮雜胞苷(azacytidine)、地西他濱、來那度胺(lenalidomide)及地西他濱/西達尿苷(cedazuridine) (Inqovi®)。

【0174】在一些實施例中，結直腸癌可用式I化合物與以下藥物中

之一或多者的組合來治療：5-氟尿嘧啶(5-FU)，其可與維生素類藥物甲醯四氫葉酸(亦稱為醛葉酸)一起投與；卡培他濱(XELODA®)、伊立替康(CAMPOSTAR®)、奧沙利鉑(ELOXATIN®)。可進一步與式**I**化合物組合之此等藥物之組合實例為FOLFOX (5-FU、甲醯四氫葉酸及奧沙利鉑)、FOLFIRI (5-FU、甲醯四氫葉酸及伊立替康)、FOLFOXIRI (甲醯四氫葉酸、5-FU、奧沙利鉑及伊立替康)及CapeOx (卡培他濱及奧沙利鉑)。對於直腸癌，可在手術之前給與使用5-FU或卡培他濱與輻射之組合的化療(前導輔助性治療(neoadjuvant treatment))。

【0175】 在一些實施例中，卵巢癌可用式**I**化合物與以下藥物中之一或多者之組合來治療：拓朴替康、脂質小紅莓(DOXIL®)、吉西他濱(GEMZAR®)、環磷醯胺(CYTOXAN®)、長春瑞濱(NAVELBINE®)、異環磷醯胺(IFEX®)、依託泊苷(VP-16)、六甲蜜胺(altretamine)(HEXALEN®)、卡培他濱(XELODA®)、伊立替康(CPT-11，CAMPTOSAR®)、美法侖(melphalan)、培美曲塞(pemetrexed)(ALIMTA®)及白蛋白結合型太平洋紫杉醇(albumin bound paclitaxel) (白蛋白結合型太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)，ABRAXANE®)。可進一步與式**I**化合物組合之此等藥物之組合的實例為TIP (太平洋紫杉醇[紫杉醇]、異環磷醯胺及順鉑)、VeIP (長春鹼、異環磷醯胺及順鉑)及VIP (依託泊苷[VP-16]、異環磷醯胺及順鉑)。卵巢癌亦可用式**I**化合物與免疫檢查點阻斷(ICB)療法之組合來治療。

【0176】 在一些實施例中，式**I**化合物可與以下方法中之任一者組合用於治療癌症：(**a**)激素療法，諸如芳香酶抑制劑、LHRH [促黃體素釋放激素]類似物及抑制劑以及其他；(**b**)消融或栓塞程序，諸如射頻消融

(radiofrequency ablation；RFA)、乙醇(醇)消融、微波溫熱療法及冷凍手術(冷凍療法)；(**c**)使用烷基化劑，諸如順鉑及卡鉑、奧沙利鉑、氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥及異環磷醯胺之化學療法；(**d**)使用抗代謝物，諸如硫唑嘌呤及巯基嘌呤之化學療法；(**e**)使用植物生物鹼及萜類，諸如長春花生物鹼(亦即長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱及長春地辛(vindesine))及紫杉烷之化學療法；(**f**)使用鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依託泊苷、替尼泊甙(teniposide)及多烯紫杉醇之化學療法；(**g**)使用拓樸異構酶抑制劑之化學療法，該等抑制劑諸如伊立替康、拓朴替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)、依託泊苷、磷酸依託泊苷及替尼泊甙；(**h**)使用細胞毒性抗生素之化學療法，該等細胞毒性抗生素諸如放射菌素(actinomycin)、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、戊柔比星(valrubicin)、艾達黴素、表柔比星(epirubicin)、博萊黴素、普卡黴素(plicamycin)及絲裂黴素；(**i**)使用酪胺酸激酶抑制劑之化學療法，該等酪胺酸激酶抑制劑諸如甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate) (GLEEVEC®，亦稱作STI-571)、吉非替尼(gefitinib) (Iressa，亦稱作ZD1839)、埃羅替尼(erlotinib) (以TARCEVA®出售)、硼替佐米(VELCADE®)、他莫昔芬(tamoxifen)、托法替尼(tofacitinib)、克唑替尼(crizotinib)、Bcl-2抑制劑(例如，奧巴克拉(obatoclax)、那維托克(navitoclax) (ABT-263)、奧利默森(oblimersen) (G3139)、維奈托克(ABT-199)、棉籽酚(Gossypol))、PARP抑制劑(例如，伊尼帕尼(iniparib)、奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、拉唑帕尼(talazoparib))、PI3K抑制劑(例如，III期試驗中之哌立福新(perifosine))、VEGF受體2抑制劑(例如阿帕替尼(apatinib))、AN-152、(AEZS-108)、BRAF抑制劑(例如，維羅非尼(vemurafenib)、達

拉非尼(dabrafenib)及LGX818)、MEK抑制劑(例如，曲美替尼(trametinib)及MEK162)、CDK抑制劑(例如PD-0332991)、鹽黴素(salinomycin)及索拉非尼(sorafenib)；(**j**)使用單株抗體之化學療法，該等單株抗體諸如利妥昔單抗(rituximab)(以MABTHERA®或RITUXAN®出售)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(赫賽汀(Herceptin)，亦稱為ErbB2)、西妥昔單抗(cetuximab)(以ERBITUX®出售)及貝伐珠單抗(以AVASTIN®出售)；(**k**)使用KRAS G12C抑制劑之化學療法，該等抑制劑諸如索托拉西(sotorasib) (Lumakras® 及 Lumykras®)、阿達格拉西布(adagrasib)(MRTX849)及ARS-3248 (Wellspring Biosciences)；(**l**)使用檢查點抑制劑療法之化學療法，該檢查點抑制劑療法諸如伊匹木單抗(ipilimumab)(Yervoy®)、納武利尤單抗(Opdivo®)、帕博利珠單抗(Keytruda)、阿替利珠單抗(atezolizumab) (Tecentriq®)、阿維魯單抗(avelumab)(Bavencio)、度伐利尤單抗(durvalumab)(Imfinzi)、西米普利單抗(cemiplimab) (Libtayo®)及斯巴達珠單抗(spartalizumab)(PDR001)；(**m**)使用抗體-藥物結合物(ADC)之化學療法，該等抗體-藥物結合物諸如吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)、曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、伊妥珠單抗奧佐米星、泊洛妥珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)、恩弗妥單抗維多汀(enfortumab vedotin)、曲妥珠單抗德魯特坎(trastuzumab deruxtecan)、戈沙妥珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan)、貝蘭妥單抗馬佛多坦(belantamab mafodotin)、帕西妥莫單抗(moxetumomab pasudotox)及隆卡妥昔單抗特林(loncastuximab tesirine)；(**n**)使用蛋白酶體抑制劑之化學療法，該等抑制劑諸如卡非佐米(carfilzomib)、乳胞素

(lactacystin)、雙硫侖(disulfiram)、鹽孢菌素A (salinosporamide A)(馬瑞佐米(marizomib))、奧普洛佐米(oprozomib)、德蘭佐米(delanzomib)、埃普黴素(epoxomicin)、MG132、β-羥基β-甲基丁酸(HMB)、硼替佐米(bortezomib)、伊沙佐米(ixazomib) (單獨或與來那度胺及地塞米松組合)；及(**o**)輻射療法。

【0177】在一些實施例中，式**I**化合物可與以下方法中之任一者組合用於治療糖尿病：(**a**)胰島素注射劑；(**b**)雙胍，諸如二甲雙胍(Glucophage)、苯乙雙胍(DBI)及丁雙胍；(**c**)噻唑啶二酮(TZD)，諸如羅格列酮(rosiglitazone) (Avandia)、吡格列酮(pioglitazone) (Actos)及曲格列酮(yroglitazone) (Rezulin)；(d) lyn激酶活化劑，諸如格列美脲(glimepiride) (Amaryl®)及托利咪酮(tolimidone) (MLR-1023)；(**e**)促分泌物，諸如磺醯脲(非限制性實例為醋磺環已脲(acetohexamide)、胺磺丁脲(carbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列環脲(glycyclamide)(甲苯磺環脲(tolcyclamide))、美他己脲(metahexamide)、甲磺氮卓脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide) (格列苯脲(glyburide))、格列波脲(glibornuride)、格列齊特(gliclazide)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列派特(glisoxepide)、格列吡脲(glyclopyramide)及格列美脲(glimepiride))及美格替耐(meglitinide) (非限制性實例為瑞格列奈(repaglinide) (Prandin)、那格列奈(nateglinide) (Starlix)及米格列奈(mitiglinide) (Glufast))；(**f**) α-葡糖苷酶抑制劑，諸如阿卡波糖(acarbose) (Glucobay，Precose，Prandase)、米格列醇(miglitol)(Glyset及伏格列波糖(voglibose)；(**g**)可注射促胰島素模擬物，諸如類升糖素肽-1 (GLP-1)及胃抑肽(葡萄糖依賴性促胰島素肽，GIP)，

可注射之類升糖素肽(GLP)類似物及促效劑之非限制性實例為艾塞那肽(exenatide)(腸促胰島素類似物-4(Exendin-4)，以Byetta出售)、利拉魯肽(liraglutide)(Victoza，Saxenda)、他司魯肽(taspoglutide)、利司那肽(lixisenatide)(Lyxumia)、司美魯肽(Semaglutide)(Ozempic，Rybelsus)、度拉糖肽(dulaglutide)(Trulicity)、阿比魯肽(albiglutide)(Tanzeum)，二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制劑之非限制性實例為西格列汀(sitagliptin)(Januvia)、維格列汀(vildagliptin)(Galvus)、沙格列汀(saxagliptin)(Onglyza)、利格列汀(linagliptin)(Tradjenta)、吉格列汀(gemigliptin)(Zemiglo)、那格列汀(anagliptin)(Suiny)、替格列汀(teneligliptin)(Tenelia)、阿格列汀(alogliptin)(Nesina、Vipidia、Kazano、Vipidomet(具有二甲雙胍)、Oseni、Incresync(具有吡格列酮))、曲格列汀(trelagliptin)(Zafatek，Wedica)、奧格列汀(omarigliptin)(MK-3102)、依格列汀(evogliptin)(Suganon，Evodine)、果格列汀(gosogliptin)(Saterex)及度格列汀(dutogliptin)；(**h**)可注射澱粉素類似物，諸如普蘭林肽(pramlintide)(Symlin)；(**i**)糖尿苷(glycosurics)(SGLT2抑制劑)，諸如卡納格列淨(canagliflozin)(Invokana，Sulisent，Prominad)、達格列淨(dapagliflozin)(Forxiga，Farxiga，Edistride)、恩格列淨(empagliflozin)(Jardiance，Sciampa-M)、埃格列淨(ertugliflozin)(Steglatro)、伊格列淨(ipragliflozin)(Suglat)、魯格列淨(luseogliflozin)(Lusefi)、依碳酸瑞格列淨(remogliflozin etabonate)(瑞格列淨之前藥)、依碳酸舍格列淨(sergliflozin etabonate)(GW869682X)、索格列淨(sotagliflozin)(Zynquista)及托格列淨(tofogliflozin)(CSG452)。

【0178】在一些實施例中，式**I**化合物可與以下方法中之任一者組

合用於治療骨關節炎：(**d**) Wnt信號傳導路徑抑制劑之注射劑(例如，洛瑞韋森(lorecivivint))；(**a**)非類固醇抗炎藥(NSAID)，諸如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、阿司匹靈(aspirin)及乙醯胺苯酚；(b)物理療法；(**c**)皮質類固醇藥物之注射劑；(**d**)玻尿酸衍生物之注射劑(例如，Hyalgan、Synvisc)；(**e**)麻醉劑，如可待因(codeine)；(**f**)與支架及/或足墊或任何可固定或支援關節幫助避開壓力之裝置(例如夾板、支架、足墊或其他醫療裝置)組合使用；(**g**)重新調整骨頭(切骨術)；(**h**)關節置換(關節造形術)；及(**i**)與慢性疼痛類別組合。

【0179】在一些實施例中，式**I**化合物可與以下組合用於治療阿茲海默症：阿杜卡努單抗(aducanumab) (Aduhelm™)；乙醯膽鹼酯酶抑制劑，例如他可林(tacrine)、雷斯替明(rivastigmine) (Exelon®)、加蘭他敏(galantamine) (Razadyne® 及 GalantaMind™)及多奈哌齊(donepezil) (Aricept®)；及美金剛胺(memantine) (Axura®、Ebixa®、Namenda®)。

【0180】本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之投與可經由可接受的投與模式中之任一者，包括但不限於經口、經皮下、經靜脈內、經鼻內、經局部、經皮、經腹膜內、經肌肉內、經肺內、經陰道、經直腸、經耳、經耳神經、經眼內、經結膜下、經由眼前房注射、經玻璃體內、經腹膜內、經鞘內、經囊內、經胸膜內、經由創口沖洗、經頰內、經腹內、經關節內、經耳內、經支氣管內、經囊內、經腦膜內、經由吸入、經由氣管內或支氣管內滴注、經由向肺空洞中直接滴注、經脊椎內、經滑膜內、經胸內、經由胸廓造口沖洗、經硬膜外、經鼓室內、經腦池內、經血管內、經腦室內、經骨內、經由對經感染骨骼進行沖洗或經由作為與假體裝置之任何摻合物的一部分施加。在一些實施例中，投與方法包括經口

或非經腸投與。

【0181】 意欲用於醫藥用途的本文所提供之化合物可以結晶或非晶形產物之形式投與。醫藥學上可接受之組合物可包括固體、半固體、液體、溶液、膠體、脂質體、乳液、懸浮液、複合物、團聚體及氣霧劑。劑型，諸如例如錠劑、膠囊、散劑、液體、懸浮液、栓劑、氣霧劑、植入物、控制釋放劑型或其類似劑型。其可例如藉由諸如沈澱、結晶、碾磨、研磨、超臨界流體處理、凝聚、複合凝聚、包封、乳化、複合、冷凍乾燥、噴霧乾燥或蒸發乾燥之方法以固體塞、散劑或膜形式獲得。可出於此目的使用微波或射頻乾燥。化合物亦可以持續或控制釋放劑型投與，該等劑型包括儲槽式注射劑、滲透泵、丸劑(錠劑及或膠囊)、經皮(包括電遷移)貼片 、植入物及其類似物，以用於以預定速率長期及/或定時脈衝投與。

【0182】 化合物可單獨或與習知醫藥載劑、賦形劑或其類似物組合投與。醫藥學上可接受之賦形劑包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯；醫藥劑型中所用之界面活性劑，諸如Tweens、泊洛沙姆(poloxamer)或其他類似聚合物遞送基質；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、tris、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；基於纖維素之物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；及羊毛脂。環糊精(諸如α-環糊精、β-環糊精及γ環糊精)或化學改質衍生物(諸如羥基烷基環糊精，包含2-

羥丙基-β-環糊精及3-羥丙基-β-環糊精)或其他溶解衍生物亦可用於增強本文所描述之化合物之遞送。可製備含有在0.005%至100%範圍內的如本文所描述之化合物而其餘部分由無毒載劑構成之劑型或組合物。所考慮之組合物可含有0.001%至100%之本文所提供之化合物，在一個實施例中為0.1%至95%，在另一實施例中為75%至85%，在另一實施例中為20%至80%。製備此類劑型的實際方法對熟習此項技術者為已知的或將為顯而易見的；舉例而言，參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版(Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)。

【0183】 在一個實施例中，組合物將呈諸如丸劑或錠劑之單位劑型的形式，且因此，該組合物除含有本文所提供之化合物以外，亦可含有稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或其類似物；及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、纖維素、纖維素衍生物或其類似物。在另一種固體劑型中，散劑、球形粒(marume)、溶液或懸浮液(例如，在碳酸伸丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)包封於膠囊(明膠或纖維素類膠囊)中。亦考慮本文所提供之一或多種化合物或其他活性劑在物理上分離之單位劑型；例如具有各藥物之顆粒(或於膠囊中之錠劑)之膠囊；雙層錠劑；雙室膠囊錠等。亦考慮包覆腸溶包衣或延遲釋放型口服劑型。

【0184】 可例如藉由將本文所提供之化合物及視情況選用之醫藥佐劑於載劑(例如水、生理鹽水、右旋糖水溶液、甘油、二醇、乙醇或其類似物)中溶解、分散等以形成溶液、膠體、脂質體、乳液、複合物、團聚體或懸浮液來製備液體醫藥學上可投與之組合物。必要時，醫藥組合物亦可含有少量無毒性輔助物質，諸如濕潤劑、乳化劑、助溶劑、增溶劑、

pH緩衝劑及其類似物(例如，乙酸鈉、檸檬酸鈉、環糊精衍生物、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸脂及其類似物)。

【0185】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約0.25 mg/Kg至約50 mg/Kg。

【0186】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約0.25 mg/Kg至約20 mg/Kg。

【0187】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約0.50 mg/Kg至約19 mg/Kg。

【0188】 在一些實施例中，式I化合物單位劑量在人類中為約0.75 mg/Kg至約18 mg/Kg。

【0189】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約1.0 mg/Kg至約17 mg/Kg。

【0190】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約1.25 mg/Kg至約16 mg/Kg。

【0191】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約1.50 mg/Kg至約15 mg/Kg。

【0192】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約1.75 mg/Kg至約14 mg/Kg。

【0193】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約2.0 mg/Kg至約13 mg/Kg。

【0194】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約3.0 mg/Kg至約12 mg/Kg。

【0195】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約4.0

mg/Kg至約11 mg/Kg。

【0196】 在一些實施例中，式I化合物之單位劑量在人類中為約5.0 mg/Kg至約10 mg/Kg。

【0197】 在一些實施例中，組合物係以適用於單次投與之單位劑型形式提供。

【0198】 在一些實施例中，組合物係以適用於一天兩次投與之單位劑型形式提供。

【0199】 在一些實施例中，組合物係以適用於一天三次投與之單位劑型形式提供。

【0200】 可注射劑可以習知形式，以液體溶液、膠體、脂質體、複合物、團聚體或懸浮液形式，以乳液形式，或以適用於在注射之前於液體中復原之固體形式中任一者製備。此類非經腸組合物中所含之本文所提供之化合物的百分比主要取決於其特定性質，以及化合物之活性及患者之需求。然而，於溶液中之0.01%至10%之活性成分百分比為可用的，且若組合物可隨後稀釋至以上百分比之固體或懸浮液，則可能將為更高。

【0201】 在一些實施例中，組合物包含約0.1%至10%之呈溶液形式之活性劑。

【0202】 在一些實施例中，組合物包含約0.1%至5%之呈溶液形式之活性劑。

【0203】 在一些實施例中，組合物包含約0.1%至4%之呈溶液形式之活性劑。

【0204】 在一些實施例中，組合物包含約0.15%至3%之呈溶液形式之活性劑。

【0205】 在一些實施例中，組合物包含約0.2%至2%之呈溶液形式之活性劑。

【0206】 在一些實施例中，組合物係以適合於藉由靜脈內輸注經約1至96小時之時段連續給藥的劑型提供。

【0207】 在一些實施例中，組合物係以適合於藉由靜脈內輸注經約1至72小時之時段連續給藥的劑型提供。

【0208】 在一些實施例中，組合物係以適合於藉由靜脈內輸注經約1至48小時之時段連續給藥的劑型提供。

【0209】 在一些實施例中，組合物係以適合於藉由靜脈內輸注經約1至24小時之時段連續給藥的劑型提供。

【0210】 在一些實施例中，組合物係以適合於藉由靜脈內輸注經約1至12小時之時段連續給藥的劑型提供。

【0211】 在一些實施例中，組合物係以適合於藉由靜脈內輸注經約1至6小時之時段連續給藥的劑型提供。

【0212】 在一些實施例中，此等組合物可藉由靜脈內輸注以約5 mg/m^2至約300 mg/m^2之劑量向人類投與。

【0213】 在一些實施例中，此等組合物可藉由靜脈內輸注以約5 mg/m^2至約200 mg/m^2之劑量向人類投與。

【0214】 在一些實施例中，此等組合物可藉由靜脈內輸注以約5 mg/m^2至約100 mg/m^2之劑量向人類投與。

【0215】 在一些實施例中，此等組合物可藉由靜脈內輸注以約10 mg/m^2至約50 mg/m^2之劑量向人類投與。

【0216】 在一些實施例中，此等組合物可藉由靜脈內輸注以約50

mg/m^{2}至約200 mg/m^{2}之劑量向人類投與。

【0217】 在一些實施例中，此等組合物可藉由靜脈內輸注以約75 mg/m^{2}至約175 mg/m^{2}之劑量向人類投與。

【0218】 在一些實施例中，此等組合物可藉由靜脈內輸注以約100 mg/m^{2}至約150 mg/m^{2}之劑量向人類投與。

【0219】 應注意，濃度及劑量值亦可視特定化合物及待緩解之病狀的嚴重程度而變化。應進一步理解，對於任何特定患者，特定劑量方案應根據個體需要及管理或監督組合物投與之人員的專業判斷而隨時間調整，且本文所闡述之濃度範圍僅為例示性且不意欲限制所主張之組合物的範疇或實踐。

【0220】 在一個實施例中，組合物可例如經由噴霧器、定量劑量吸入器、霧化器、噴霧器、氣霧劑、乾粉吸入器、吹入器、液體滴注或其他適合裝置或技術投與至呼吸道(包括經鼻及經肺)。

【0221】 在一些實施例中，提供意欲遞送至鼻黏膜之氣霧劑以用於經由鼻吸入。為最佳遞送至鼻腔，約5至約100微米之吸入粒度為適用的，其中約10至約60微米之粒度為較佳的。對於經鼻遞送，可能需要較大吸入粒度以使對鼻黏膜之作用達最大且使所投與之調配物的肺部沈積減至最小或防止其沈積。在一些實施例中，提供意欲遞送至肺部之氣霧劑以用於經由鼻或嘴吸入。為遞送至肺部，約小於10 μm的吸入空氣動力學粒度為適用的(例如約1至約10微米)。吸入粒子可定義為含有溶解藥物之液滴、含有懸浮藥物粒子之液滴(在藥物不溶於懸浮介質中之情況下)、純藥物物質之乾燥粒子、與賦形劑合併之藥物物質、脂質體、乳液、膠體系統、團聚體、藥物奈米粒子之聚集體或含有嵌入藥物奈米粒子之稀釋劑之

乾燥粒子。

【0222】 在一些實施例中，本文所揭示之意欲用於呼吸遞送(全身或局部)之式I化合物可作為水性調配物、作為非水溶液或懸浮液、作為含或不含醇之鹵化烴推進劑中之懸浮液或溶液、作為膠體系統、作為乳液團聚體或作為乾燥粉末投與。水性調配物可藉由液體噴霧器採用液壓或超音波霧化或藉由經修改之微泵系統(如軟霧吸入器、Aerodose®或AERx®系統)氣霧化。基於推進劑之系統可使用適合的加壓定量劑量吸入器(pMDI)。乾燥粉末可使用乾燥粉末吸入器裝置(DPI)，其能夠有效地分散藥物物質。所需粒度及分佈可藉由選擇適當裝置獲得。

【0223】 在一些實施例中，本文所揭示之式I組合物可藉由各種方法投與至耳部。舉例而言，可使用圓窗導管(例如美國專利第6,440,102號及第6,648,873號)。

【0224】 替代地，調配物可併入至芯子中以在外耳與中耳之間使用(例如美國專利第6,120,484號)或吸收至膠原蛋白海綿或其他固體載體(例如美國專利第4,164,559號)。

【0225】 必要時，本發明之調配物可併入凝膠調配物中(例如美國專利第4,474,752號及第6,911,211號)。

【0226】 在一些實施例中，本文所揭示之意欲遞送至耳部的式I化合物可經由植入泵及遞送系統，藉由針直接投與至中耳或內耳(耳蝸)中或藉由耳蝸植入探針電極通道或替代製備之藥物遞送通道諸如但不限於針經由顳骨投與至耳蝸中。

【0227】 其他選項包括經由泵遞送穿過塗佈於多通道電極上之薄膜或出於此目的在薄膜中刻有專門嵌入之藥物遞送通道(路徑)的電極。在其

他實施例中，式I之酸性或鹼性固體化合物可自外部或內部植入泵送系統之儲集器遞送。

【0228】 本發明之調配物亦可藉由鼓室內注射至中耳、內耳或耳蝸(例如美國專利第6,377,849號及序列號11/337,815)投與至耳部。

【0229】 治療劑之鼓室內注射為在鼓膜後將治療劑注射至中耳及/或內耳中之技術。在一個實施例中，本文所描述之調配物經由經鼓膜注射直接投與至圓窗膜上。在另一實施例中，本文所描述之離子通道調節劑耳可接受之調配物經由通往內耳的非經鼓膜方法投與至圓窗膜上。在其他實施例中，本文所描述之調配物經由通往包含耳蝸窗脊(crista fenestrae cochleae)之修改的圓窗膜的手術方法投與至圓窗膜上。

【0230】 在一些實施例中，式I化合物調配成經直腸組合物中，諸如灌腸劑、直腸凝膠、直腸發泡體、直腸氣溶膠、栓劑、膠質栓劑或保留灌腸劑，其含有諸如可可脂或其他甘油酯之習知栓劑基質以及諸如聚乙烯吡咯啶酮、PEG(如PEG軟膏)及其類似物之合成聚合物。

【0231】 用於經直腸投與藥物之栓劑(呈溶液、膠體、懸浮液或複合物形式)可藉由將本文所提供之化合物與適合的無刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融或腐蝕/溶解且釋放該化合物。此類材料包括可可脂、甘油化明膠、氫化植物油、泊洛沙姆、各種分子量之聚乙二醇的混合物及聚乙二醇之脂肪酸酯。在組合物之栓劑形式中，首先熔融低熔點蠟，諸如(但不限於)脂肪酸甘油酯視情況與可可脂組合之混合物。

【0232】 視本文所提供之化合物之物理化學特性、所需溶解速率、成本考慮因素及其他標準而定，固體組合物可以各種不同類型之劑型提

供。在實施例中之一者中，固體組合物為單一單元。此暗示化合物之一個單位劑量包含於單一物理上成形之固體形式或物品中。換言之，該固體組合物為連貫的，其與多單元劑型形成對比，後者的單元為不連貫的。

【0233】 可用作固體組合物之劑型的單一單元之實例包括錠劑(諸如壓縮錠劑)、膜類單元、箔類單元、粉片、凍乾基質單元及其類似物。在一個實施例中，固體組合物為高度多孔凍乾形式。此類凍乾物(有時亦稱為粉片或凍乾錠劑)尤其適用於使其快速崩解，其亦使得化合物快速溶解。

【0234】 另一方面，對於一些應用，固體組合物亦可以如上文所定義之多單元劑型形成。多個單元之實例為粉末、顆粒、微粒、集結粒、微錠劑、珠粒、凍乾粉末及其類似物。在一個實施例中，固體組合物為凍乾粉。此類分散之凍乾系統包含多個粉末粒子，且由於用於形成粉末之凍乾過程，各粒子具有不規則多孔微結構，粉末能夠經由該微結構極快速地吸收水，從而導致快速溶解。亦考慮起泡組合物以有助於化合物之快速分散及吸收。

【0235】 亦能夠實現快速藥物溶解的另一類型的多微粒系統為由水溶性賦形劑形成的粉末、顆粒或丸粒，其塗佈有本文所提供之化合物以使得化合物位於個別粒子的外表面處。在此類型之系統中，水溶性低分子量賦形劑可適用於製備此類經塗佈粒子之核心，此類經塗佈粒子可隨後用包含該化合物及例如一或多種其他賦形劑(諸如黏合劑、成孔劑、醣、糖醇、成膜聚合物、塑化劑或用於醫藥塗料組合物中之其他賦形劑)之塗料組合物塗佈。

【0236】 本文亦提供套組。通常，套組包括如本文所描述之一或多

種化合物或組合物。在某些實施例中，套組可包括一或多種遞送系統(例如用於遞送或投與如本文所提供之化合物之遞送系統)，及使用套組之說明(例如用於治療患者之說明書)。在另一實施例中，套組可包括如本文所描述之化合物或組合物及指示內含物待投與至患有癌症之患者的標籤。在另一實施例中，套組可包括如本文所描述之化合物或組合物及標籤，該標籤指示待向患有以下中之一或多者的患者投與內含物：神經膠母細胞瘤、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、急性淋巴母細胞性白血病、急性巨核母細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、阿茲海默症、肌肉萎縮性側索硬化、CDKL5缺乏病症、唐氏症候群、額顳葉型失智症伴帕金森氏症-17 (FTDP-17)、路易體失智症、帕金森氏病、匹克症、自閉症、失智症、癲癇、亨汀頓氏病及多發性硬化症。

治療方法

【0237】 本文所提供之化合物及組合物可用作DYRK1A之抑制劑，且因此可用於治療涉及DYRK1A之過度表現的各種病症及疾病，諸如癌症及神經病狀/病症/疾病。可用本文所提供之化合物及組合物治療之疾病之非限制性實例包括多種癌症、阿茲海默症、肌肉萎縮性側索硬化、CDKL5缺乏病症、唐氏症候群、額顳葉型失智症伴帕金森氏症-17 (FTDP-17)、路易體失智症、帕金森氏病、匹克症及伴有明顯神經退化之其他疾病，諸如自閉症、失智症、癲癇、亨汀頓氏病、多發性硬化症；與獲得性腦損傷相關之疾病及病症，諸如慢性創傷性腦病變、創傷性腦損傷、腫瘤、中風、tau蛋白病變(例如匹克症、進行性核上麻痺、皮質基底核退化症、嗜銀粒病、球狀神經膠質tau蛋白病變、原發性年齡相關之tau蛋白病變(其包括神經纖維纏結失智症)、慢性創傷性腦病變(CTE)、具有

tau包涵體之額顳葉退化(FTLD-tau)及老化相關之tau星形膠質細胞病變。臨床症狀包括額顳葉型失智症、皮質基底核症候群、理查森症候群、帕金森氏症、純運動不能伴步態凍結及罕見地運動神經元症狀或小腦共濟失調、糖尿病、牛皮癬、膝骨性關節炎、肌腱病變、人類免疫缺陷病毒1型(HIV-1)、人類巨細胞病毒(HCMV)、C型肝炎病毒(HCV)及單純疱疹病毒1 (HSV-1)。

【0238】 編碼DYRK1A之基因位於第21號染色體上，位於唐氏症候群關鍵區(DSCR)內，其三倍體性造成大多數唐氏症候群相關缺陷(*FEBS Journal* (**2011**), *278*, 246-256)。存在相當多的遺傳及藥理學證據顯示，僅DYRK1A之1.5倍過度表現造成唐氏症候群患者中所觀測到之大部分認知缺陷。(*Pharmacology & Therapeutics* (**2019**), *194*, 199-221及*Brain Science* (**2018**), *8(10)*, 187)。DYRK1A含量之遺傳正規化或對其催化活性之藥理學抑制恢復認知功能。對DYRK1A之藥理學抑制劑之研發為用於治療與唐氏症候群相關之認知缺陷的主要途徑。

【0239】 在人類巨細胞病毒(HCMV)胎盤複製期間利用DYRK1A及DYRK1B。抑制DYRK阻止各種病毒之複製，該等病毒包括C型肝炎病毒(HCV)、人類巨細胞病毒(HCMV)、人類免疫缺陷病毒1型(HIV-1)及單純疱疹病毒1 (HSV-1) (*Journal of Virology* (**2020**), *94(6)*及*PLoS ONE* (**2015**), *10*, e0144229)。

【0240】 越來越多的證據展示，DYRK1A/1B抑制劑誘導產胰島素之胰臟β細胞的增殖，使得DYRK1A/1B激酶成為1型及2型糖尿病及妊娠期糖尿病之β細胞再生的具吸引力的治療目標(*Nature Communications* (**2015**), *6(8372)*；*Diabetes* (**2016**), *65(6)*, 1660-1671；*JCI Insight* (**2020**),

5(1), e132594；*Science Translational Medicine* (**2020**), *12(530)*；*International Journal of Molecular Sciences* (**2021**), *22(16)*, 9083；及*Journal of Medicinal Chemistry* (**2021**), *64(6)*, 2901-2922)。可用DYRK抑制劑治療之其他形式之糖尿病為年輕起病成人型糖尿病(MODY，單基因性糖尿病)、由身體之組織受體不對胰島素起反應引起之糖尿病的病例、雙重糖尿病(當1型糖尿病變得抗胰島素時)、與胰島素拮抗性激素過度分泌相關之糖尿病、營養不良相關之糖尿病(ICD-10編碼E12)及由導致β細胞功能缺陷之任何基因突變(常染色體或粒線體)引起之糖尿病。

【0241】存在大量文獻將DYRK1A與實體癌症及白血病關聯起來(*Pharmacology & Therapeutics* (**2015**), *151*, 87-98；*Cancers* (**2020**), *12(8)*, 2106；及*Cellular and Molecular Life Sciences* (**2021**), *78*, 603-619)。最突出的實例為胰臟癌(*Gut* (**2019**), *68(8)*, 1465-1476及*Gene* (**2020**), *758*, 144960)、腦瘤、神經膠母細胞瘤(*Journal of Clinical Investigation* (**2013**), *123(6)*, 2475-2487)、急性巨核母細胞性白血病(AMKL) (*Journal of Clinical Investigation* (**2012**), *122(3)*, 948-962)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL) (*Journal of Clinical Investigation* (**2021**), *131(1)*, e135937)。與DYRK1A有關聯之其他癌症為卵巢癌(*Frontiers in Oncology* (**2021**), *11*, 637193)、頭頸部鱗狀細胞癌(*Scientific Reports* (**2016**), *6*, 36132)、肝細胞癌(*Cell Death & Disease* (**2021**), *12*, 125)，DYRK1A調節DNA損傷反應(*Scientific Reports* (**2019**), *9*, 6014及*Scientific Reports* (**2019**), *9*, 6539)。在一些情況下，DYRK1A似乎充當腫瘤抑制蛋白(*Molecular & Cellular Oncology* (**2015**), *2(1)*, e970048及*Nature* (**2016**), *529*, 172-177)。

【0242】 其他癌症亦可用本文所描述之化合物及組合物治療。

【0243】 更特別地，可藉由本文所描述之化合物、組合物及方法治療之癌症包括(但不限於)以下：

【0244】 1)乳癌，包括例如ER^+乳癌、ER^-乳癌、$her2^-$乳癌、$her2^+$乳癌，基質腫瘤，諸如纖維腺瘤、葉狀腫瘤及肉瘤，以及上皮腫瘤，諸如大導管乳頭狀瘤；乳房癌瘤，包括：原位(非侵入性)癌瘤，其包括乳腺管原位癌(包括佩吉特氏病(Paget's disease))及小葉原位癌，以及侵襲性(浸潤性)癌瘤，其包括但不限於侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、髓質癌、膠樣(黏液性)癌瘤、管狀癌及侵襲性乳頭狀癌；化療抵抗性乳癌(TNBC)及混雜惡性贅瘤。乳癌之其他實例可包括管腔細胞A型、管腔細胞B型、基底細胞A型、基底細胞B型及三陰性乳癌，該三陰性乳癌為雌激素受體陰性(ER^-)、孕酮受體陰性及her2陰性($her2^-$)。在一些實施例中，乳癌可具有高風險Oncotype評分。

【0245】 2)心臟癌症，包括例如肉瘤，例如血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤及脂肪肉瘤；黏液瘤；橫紋肌瘤；纖維瘤；脂瘤及畸胎瘤。

【0246】 3)肺癌，包括例如支氣管癌，例如鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞及腺癌瘤；肺泡及細支氣管癌瘤；支氣管腺瘤；肉瘤；淋巴瘤；軟骨瘤錯構瘤；化療抵抗性小細胞肺癌(SCLC)及間皮瘤。

【0247】 4)胃腸道癌，包括例如食道癌，例如鱗狀細胞癌、腺癌瘤、平滑肌肉瘤及淋巴瘤；胃癌，例如癌瘤、淋巴瘤及平滑肌肉瘤；胰臟癌，例如導管腺癌瘤、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤及vip瘤；具有APC基因突變之大腸癌(colon cancer)；小腸癌，例如腺癌瘤、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管

瘤、脂瘤、神經纖維瘤及纖維瘤；大腸癌症(cancers of the large bowel)，例如腺癌瘤、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤及平滑肌瘤。

【0248】 5)泌尿生殖道癌，包括例如腎臟癌，例如腺癌瘤、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor) (腎母細胞瘤)、淋巴瘤及白血病；膀胱及尿道癌，例如鱗狀細胞癌、移行細胞癌及腺癌瘤；前列腺癌，例如腺癌瘤及肉瘤；睪丸癌，例如精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌瘤、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤及脂瘤。

【0249】 6)肝部癌症，包括例如肝癌，例如肝細胞癌；膽管癌；肝母細胞瘤；血管肉瘤；肝細胞腺瘤；及血管瘤。

【0250】 7)骨癌，包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(osteochrondroma) (骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞腫瘤。

【0251】 8)神經系統癌症，包括例如顱骨癌，例如骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤及畸形性骨炎；腦膜癌，例如腦膜瘤、腦膜肉瘤及神經膠質瘤病；腦癌，例如星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤(松果體瘤)、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、寡樹突細胞瘤(oligodendrocytoma)、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤及先天性腫瘤；及脊髓癌，例如神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤及肉瘤。

【0252】 9)婦科癌症，包括例如子宮癌，例如子宮內膜癌(例如癌瘤、子宮內膜樣腺癌瘤、漿液性癌瘤、透明細胞癌瘤、黏液性癌瘤、混合性或未分化性癌瘤(包括混合性苗勒氏管(Müllerian)腫瘤)、子宮內膜基質

肉瘤、子宮內膜鱗狀細胞癌、尿道上皮癌、具有CTNNB1突變之子宮內膜癌)；子宮頸癌症，例如子宮頸癌及腫瘤前子宮頸發育不良(pre tumor cervical dysplasia)；卵巢癌症，例如BRCA突變型卵巢癌、表面上皮基質腫瘤(上皮卵巢癌(1型(子宮內膜樣、黏液性、透明細胞、低級漿液性)或2型(分化不良、癌肉瘤及高級別漿液性)))、卵巢癌，包括漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、子宮內膜樣腫瘤、小細胞卵巢癌(小細胞卵巢癌高血鈣型、小細胞卵巢癌肺型)未分類的癌瘤、粒膜細胞腫瘤、Sertoli Leydig細胞腫瘤、無性細胞瘤及惡性畸胎瘤；外陰癌，例如鱗狀細胞癌、上皮內癌瘤、腺癌瘤、纖維肉瘤及黑色素瘤；陰道癌，例如透明細胞癌瘤、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤及胚胎性橫紋肌肉瘤；及輸卵管癌，例如癌瘤、原發性輸卵管癌；原發性腹膜癌(亦稱為漿液性表面乳頭狀癌、原發性腹膜癌瘤、卵巢外漿液癌、原發性漿液性乳頭狀癌及砂狀瘤癌瘤(psammomacarcinoma))。

【0253】 10)血液癌症，包括例如血液癌，例如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群(具有單譜系發育不良之難治性細胞減少症(難治性貧血、難治性嗜中性球減少症及難治性血小板減少症)、具有環形含鐵胚血球之難治性貧血、具有多譜系發育不良之難治性細胞減少症、具有過量母細胞I及II之難治性貧血、兒童難治性細胞減少症)及骨髓增生性贅瘤、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、骨髓增生疾病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良-骨髓增生疾病、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(惡性淋巴瘤)及Waldenström氏巨球蛋白血症巨球蛋白血症。

【0254】 11)皮膚癌及皮膚病症，包括例如惡性黑色素瘤及轉移性

黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、發育異常的痣(moles dysplastic nevi)、脂瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、瘢痕瘤及硬皮病。

【0255】 12)腎上腺癌，包括例如神經母細胞瘤。

【0256】 13)軟組織肉瘤(STS)，諸如纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、皮膚纖維肉瘤、脂肪肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、血管內皮瘤、卡波西氏肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜肉瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤(亦稱為神經纖維肉瘤、惡性神經鞘瘤及神經性肉瘤)、神經纖維肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨外間葉細胞、胚胎、軟組織肺泡狀肉瘤(alveolar soft part sarcoma)及嬰兒血管外皮細胞瘤(hemangio-pericytoma)。

【0257】 更特別地，可藉由本文所描述之化合物、組合物及方法治療之中樞神經系統腫瘤包括：

【0258】 1)星形細胞腫瘤，例如瀰漫性星形細胞瘤(纖維型、原生質、飼肥星形細胞、混合性)、退行性(惡性)星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤(巨細胞神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤)、毛狀星形細胞瘤(毛細胞黏液樣星形細胞瘤)、多形性黃色星形細胞瘤、室管膜下巨細胞星形細胞瘤及大腦神經膠瘤病。

【0259】 2)寡樹突神經膠質腫瘤，例如寡樹突神經膠質瘤及退行性寡樹突神經膠質瘤。

【0260】 3)寡樹突星形細胞腫瘤，例如寡樹突星形細胞瘤及退行性寡樹突星形細胞瘤。

【0261】 4)室管膜腫瘤，例如室管膜下瘤、黏液乳頭狀室管膜瘤、室管膜瘤(細胞、乳頭狀、透明細胞、伸長細胞型)及退行性(惡性)室管膜

瘤。

【0262】 5)脈絡叢腫瘤，例如脈絡叢乳頭狀瘤、非典型脈絡叢乳頭狀瘤及脈絡叢癌瘤。

【0263】 6)神經元及混合神經元-神經膠質腫瘤，例如神經節細胞瘤、神經節膠質細胞瘤、胚胎發育不良性神經上皮腫瘤(DNET)、小腦發育不良性神經節細胞瘤(Lhermitte-Duclos病)、促結締組織增生性嬰兒星形細胞瘤/神經節膠質細胞瘤、中樞神經細胞瘤、退行性神經節膠質細胞瘤、腦室外神經細胞瘤、小腦脂肪神經細胞瘤、乳頭狀膠質神經元腫瘤、第四腦室之菊形團形成性膠質神經元腫瘤(Rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle)及終絲副神經節瘤。

【0264】 7)松果體腫瘤，例如松果體細胞瘤、松果體母細胞瘤、松果體區乳頭狀腫瘤及中分化松果體實質腫瘤。

【0265】 8)胚胎腫瘤，例如神經管母細胞瘤(廣泛結節型神經管母細胞瘤、退行性神經管母細胞瘤、促結締組織增生性、大細胞、黑色素性、髓母細胞瘤)、髓上皮瘤、幕上原始神經外胚層腫瘤及原始神經外胚層腫瘤(PNET)，諸如神經母細胞瘤、神經節母細胞瘤、室管膜母細胞瘤及非典型畸胎樣/橫紋肌瘤。

【0266】 9)神經母細胞腫瘤，例如嗅覺(敏感性神經胚細胞瘤)、嗅覺神經上皮瘤以及腎上腺及交感神經系統之神經母細胞瘤。

【0267】 10) 神經膠質腫瘤，例如星形母細胞瘤、第三腦室脊索樣神經膠質瘤及血管中心性神經膠質瘤。

【0268】 11) 顱神經及椎旁神經腫瘤，例如神經鞘瘤、神經纖維瘤神經束膜瘤及惡性周邊神經鞘腫瘤。

【0269】 12) 腦膜腫瘤，諸如腦膜上皮細胞腫瘤，例如腦膜瘤(非典型腦膜瘤及退行性腦膜瘤)；間葉性腫瘤，例如脂肪瘤、血管脂肪瘤、蟄伏脂瘤、脂肪肉瘤、孤立性纖維性腫瘤、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、軟骨瘤、軟骨肉瘤、骨瘤、骨肉瘤、骨軟骨瘤、血管瘤、上皮樣血管內皮瘤、血管外皮瘤、退行性血管外皮瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤及尤文氏肉瘤；原發性黑色素細胞病變，例如瀰漫性黑色素細胞增生症、黑色素細胞瘤、惡性黑色素瘤、腦膜黑色素瘤病；及血管母細胞瘤。

【0270】 13) 造血系統之腫瘤，例如惡性淋巴細胞瘤、漿細胞瘤及顆粒球性肉瘤。

【0271】 14) 生殖細胞腫瘤，例如胚細胞瘤、胚胎性癌、卵黃囊腫瘤、絨毛膜癌、畸胎瘤及混合性生殖細胞腫瘤。

【0272】 15) 蝶鞍區腫瘤，例如顱咽管瘤、顆粒細胞腫瘤、垂體細胞瘤及腺垂體梭狀細胞嗜酸細胞瘤。

【0273】 癌症可為實體腫瘤，其可為或可不為轉移性。如在白血病中，癌症亦可作為擴散組織出現。因此，如本文中所提供之術語「腫瘤細胞」包括受以上鑑別之病症中任一者折磨之細胞。

【0274】 使用如本文所描述之化合物或組合物治療癌症之方法可與現有的例如藉由化學療法、照射或手術(例如卵巢切除術)治療癌症之方法組合。在一些實施例中，化合物或組合物可在另一抗癌劑或治療之前、期間或之後投與。

【0275】 存在越來越多的關於DYRK1A在阿茲海默症發作中之作用的證據(*Future Medicinal Chemistry* **(2016)**, *8(6)*, 681-696及*European*

Journal of Medicinal Chemistry **(2018)**, *158*, 559-592)。DYRK1A使涉及阿茲海默症及失智症之以下關鍵受質磷酸化：Tau、septin 4、澱粉樣蛋白前驅蛋白(APP)、早老素1、腦啡肽酶、Munc18-1、α-突觸核蛋白、RCAN1及β-微管蛋白。藉由調節Tau外顯子10之替代性剪接，相對於4R-Tau同功異型物，DYRK1A有利於產生3R-Tau剪接同功異型物(DS/AD/tau蛋白病變所特有)(*Journal of Biological Chemistry* **(2015)**, *290*, 15219-15237)。

【0276】 全基因體關聯研究(GWAS)已顯示DYRK1A為帕金森氏病之風險因素(*The Lancet Neurology* **(2019)**, *18(12)*, 1091-1102)。DYRK1A使帕金森氏病之關鍵因子磷酸化，該等關鍵因子諸如帕金蛋白(parkin)、septin 4及α-突觸核蛋白。對帕金森氏病具特異性之微RNA之上調靶向DYRK1A表現。存在另外的證據表明DYRK1A表現在帕金森氏病及匹克症中增加(*Neurobiology of Disease* **(2005)**, *20(2)*, 392-400)。

【0277】 本文所提供之化合物及組合物可用作酶DYRK1A之抑制劑及/或調節劑，且因此可用於治療多種與tau蛋白相關之病症及疾病，包括但不限於阿茲海默症、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、唐氏症候群、額顳葉型失智症(FTD)(包括FTD伴帕金森氏症-17 (FTDP-17))、行為變異型額顳葉型失智症(bvFTD)、運動神經元疾病(MND)患者之FTD (通常為肌肉萎縮性側索硬化，亦稱為FTD-ALS)、皮質基底核退化症(CBD) (亦稱為皮質基底核神經節退化)、進行性核上麻痺、原發性漸進性失語症(PPA)、球狀神經膠質tau蛋白病變(GGT)、第1型肌強直性營養不良(DM1) (亦稱為Steinert氏病)、第2型肌強直性營養不良(DM2)(亦稱為近端肌強直性肌病)、關島型複合征(Guam complex)、嗜銀粒病、拳擊手型癡呆、腦炎後

帕金森氏症、路易體失智症、帕金森氏病、匹克症及伴有明顯神經退化之額外疾病，諸如自閉症、失智症、癲癇、亨汀頓氏病、多發性硬化症；與獲得性腦損傷相關之疾病及病症，諸如慢性創傷性腦病變、創傷性腦損傷、腫瘤及中風。

【0278】 可用本文所提供之化合物及組合物治療的神經病症(例如神經病狀及神經疾病)之非限制性實例包括阿茲海默症、失語症、失用症、蜘蛛膜炎、毛細血管擴張性失調、注意力不足過動症、聽覺處理障礙、自閉症、酒精中毒、貝爾氏麻痺症(Bell's palsy)、躁鬱症、臂叢神經損傷、卡納萬氏病(Canavan disease)、腕隧道症候群、灼性神經痛、中樞性疼痛症候群、腦橋中央髓鞘溶解症、中央核肌病、頭部病症、大腦動脈瘤、大腦動脈硬化、大腦萎縮、大腦巨人症、大腦性麻痺、大腦性血管炎、頸椎狹窄、恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、Chiari畸形、慢性疲勞症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(CIDP)、慢性疼痛、Coffin-Lowry症候群、複雜區域疼痛症候群、壓迫性神經病變、先天性兩側面癱、皮質基底核退化症、顱部動脈炎、顱縫早閉症、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、累積性創傷疾患、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、巨大細胞包涵體病(CIBD)、Dandy-Walker氏症候群、Dawson氏病、De Morsier氏症候群、Dejerine-Klumpke氏麻痺、代哲因-索他二氏病(Dejerine - Sottas disease)、睡眠相位後移症候群、失智症、皮肌炎、發展性運動障礙、糖尿病性神經病變、瀰漫性硬化、Dravet氏症候群、自主神經障礙、算術障礙、書寫障礙、閱讀障礙、肌張力障礙、空鞍症候群、腦炎、腦膨出、大腦三叉神經性血管瘤病、排糞失禁、癲癇、歐勃氏麻痺(Erb's palsy)、紅斑性肢痛、特發性震顫、法布立氏病(Fabry's

disease)、Fahr氏症候群、家族性痙攣性麻痺、熱痙攣、Fisher氏症候群、弗里德賴希共濟失調(Friedreich's ataxia)、肌肉纖維疼痛、Foville氏症候群、高雪氏病(Gaucher's disease)、格斯特曼氏症候群(Gerstmann's syndrome)、巨大細胞動脈炎、巨大細胞包涵體病、球狀細胞腦白質營養不良、腦灰質移位腦灰質異位症、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、HTLV-1相關脊髓病、霍勒沃頓-斯帕茲氏病(Hallervorden-Spatz disease)、半面痙攣、遺傳性痙攣性下身麻痺、多神經炎型遺傳性運動失調、帶狀疱疹病毒耳症、帶狀疱疹、平山氏症候群、前腦無裂畸形亨汀頓氏病、腦內積水、腦積水、皮質醇增多症、低氧症、免疫介導性腦脊髓炎、包涵體肌炎、色素失調症、嬰兒植烷酸貯積病、嬰兒型雷弗素姆疾病(infantile Refsum disease)、嬰兒痙攣、發炎性肌病、顱內囊腫、顱內高血壓、朱伯特氏症候群(Joubert syndrome)、Karak氏症候群、卡恩斯-塞爾症候群(Kearns-Sayre syndrome)、甘乃迪病(Kennedy disease)、金斯布林納氏症候群(Kinsbourne syndrome)、Klippel Feil氏症候群、克拉培病(Krabbe disease)、庫格爾伯格-威蘭德病(Kugelberg-Welander disease)、庫魯病(kuru)、拉福拉病(Lafora disease)、蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)、蘭道-克萊夫納症候群(Landau-Kleffner syndrome)、外側延髓(Wallenberg氏)症候群、萊氏病(Leigh's disease)、Lennox-Gastaut症候群、Lesch-Nyhan症候群、腦白質營養不良、路易體失智症、平腦症、閉鎖症候群、盧賈里格氏病(Lou Gehrig's disease)、椎間盤疾病、腰椎管狹窄症、萊姆病(Lyme disease)、Machado-Joseph病(脊髓小腦失調3型)、巨腦、視物顯大症、巨腦症、Melkersson-Rosenthal氏症候群、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、腦膜

炎、門克斯病(Menkes disease)、異染性腦白質營養不良、小頭畸形、視物顯小症、Miller Fisher症候群、恐音症、粒線體肌病、Mobius氏症候群、單肢肌萎縮症、運動神經元疾病、運動技能障礙、毛毛樣血管疾病、黏多醣貯積症、多梗塞性失智症、多灶性運動神經病、多發性硬化、多系統萎縮、肌肉萎縮症、肌痛性腦脊髓炎、重症肌無力、脫髓鞘瀰漫性硬化、嬰兒肌痙攣腦病、肌陣攣、肌病、肌微管性肌病、先天性肌強直、嗜睡症、神經纖維瘤、神經阻滯劑惡性症候群、紅斑狼瘡、神經肌強直、神經元蠟樣脂褐質儲積症、尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)、O'Sullivan-McLeod氏症候群、枕神經痛、隱性脊柱神經管閉合不全序列征(occult Spinal Dysraphism Sequence)、大田原症候群(Ohtahara syndrome)、橄欖體橋腦小腦萎縮、眼陣攣-肌陣攣症候群、視神經炎、直立性低血壓、視雪症、感覺異常、帕金森氏病、先天性副肌強直、副腫瘤疾病、陣發性發作、Parry-Romberg症候群、Pelizaeus-Merzbacher病、週期性麻痺、周邊神經病變、光敏性噴嚏反射、植烷酸貯積病、匹克病、多小腦回(PMG)、多發性肌炎、腦穿通畸形、脊髓灰質炎後遺症、帶狀疱疹後神經痛(PHN)、姿勢性低血壓、普威二氏症候群(Prader-Willi syndrome)、原發性側索硬化、朊病毒病、進行性半面萎縮症、進行性多病灶腦白質病、進行性核上麻痺、大腦假性腫瘤、Ramsay Hunt症候群I型、Ramsay Hunt症候群II型、Ramsay Hunt症候群III型、Rasmussen氏腦炎、反射性神經血管失養症、雷夫蘇姆氏病(Refsum disease)、不寧腿症候群、反轉錄病毒相關脊髓病、雷特氏症候群(Rett syndrome)、雷氏症候群(Reye's syndrome)、節律性運動疾患、隆伯格症候群(Romberg syndrome)、聖維特斯舞蹈症(Saint Vitus dance)、桑德霍夫氏病

(Sandhoff disease)、精神分裂症、希爾逗病(Schilder's disease)、腦裂畸形、感覺統合障礙、腦室中隔缺損合併視神經發育不全、夏伊-德爾格症候群(Shy-Drager syndrome)、Sjögren氏症候群、餐後噴嚏(snatiation)、索托氏症候群(Sotos syndrome)、痙攣狀態、脊柱裂、脊髓腫瘤、脊髓性肌肉萎縮症、脊髓小腦失調、Steele-Richardson-Olszewski症候群、僵人症候群、中風、斯特奇-韋伯症候群(Sturge-Weber syndrome)、亞急性硬化性泛腦炎、皮質下動脈硬化性腦病、表面鐵沈積症、辛登南氏舞蹈症(Sydenham's chorea)、暈厥、聯覺、脊髓空洞病、踝管症侯群、遲發性運動不能、遲發性神經失調遲發性、塔勒夫囊腫(Tarlov cyst)、泰-薩克斯病(Tay-Sachs disease)、顳動脈炎(temporal arteritis)、破傷風、脊髓拴繫症候群、Thomsen氏病、胸廓出口症候群、三叉神經痛(tic douloureux)、Todd氏麻痺、妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)、中毒性腦病、暫時性缺血性發作、傳播性海綿樣腦症、橫貫性脊髓炎、震顫、三叉神經痛(trigeminal neuralgia)、熱帶強直性下身輕癱、錐蟲病、結節性硬化症、ubisiosis病(ubisiosis)、凡希培-林道病(Von Hippel-Lindau disease)(VHL)、威流斯科腦脊髓炎(Viliuisk Encephalomyelitis) (VE)、Wallenberg氏症候群、Werdnig病、霍夫曼病(Hoffman disease)、韋斯特症候群(west syndrome)、威廉姆斯症候群(Williams syndrome)、威爾遜氏病(Wilson's disease)及Zellweger氏症候群。

【0279】 化合物及組合物亦可適用於抑制侵襲性癌症、腫瘤血管生成及癌轉移之發展。

【0280】 在一些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0281】 在一些實施例中，該病症或疾病為癌症。

【0282】 在一些實施例中，該病症或疾病為轉移性黑色素瘤。

【0283】 在一些實施例中，該病症或疾病為肌腱再生。

【0284】 在一些實施例中，該病症或疾病為糖尿病。

【0285】 在一些實施例中，該病症或疾病為退化性椎間盤疾病。

【0286】 在一些實施例中，該病症或疾病為骨關節炎。

【0287】 在一些實施例中，該病症或疾病為病毒感染。

【0288】 在一些實施例中，該病症或疾病為神經病症。

【0289】 在一些實施例中，該病症或疾病為阿茲海默症。

【0290】 在一些實施例中，該病症或疾病為骨關節炎。

【0291】 在一些實施例中，患者為人類。

【0292】 在一些實施例中，癌症係選自：肝細胞癌、大腸癌、乳癌、胰臟癌、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、淋巴瘤、肉瘤及卵巢癌。

【0293】 在一些實施例中，癌症係選自：非小細胞肺癌、肺癌小細胞、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、陰莖癌、腦垂體腫瘤、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌-基底及鱗狀細胞、皮膚癌-黑色素瘤、小腸癌、胃部(胃)癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、喉或下咽癌、腎癌、卡波西氏肉瘤、妊娠滋養細胞疾病、胃腸基質瘤、胃腸類癌瘤、膽囊癌、眼部癌症(黑色素瘤及淋巴瘤)、尤文氏腫瘤(Ewing tumor)、食道癌、子宮內膜癌、結直腸癌、子宮頸癌、腦部或脊髓腫瘤、骨骼癌細胞轉移、

骨癌、膀胱癌、膽管癌、肛門癌及腎上腺皮質癌。

【0294】在一些實施例中，癌症為肝細胞癌；在一些實施例中，癌症為大腸癌；在一些實施例中，癌症為結直腸癌；在一些實施例中，癌症為乳癌；在一些實施例中，癌症為胰臟癌；在一些實施例中，癌症為慢性骨髓性白血病(CML)；在一些實施例中，癌症為慢性骨髓單核球性白血病；在一些實施例中，癌症為慢性淋巴球性白血病(CLL)；在一些實施例中，癌症為急性骨髓性白血病；在一些實施例中，癌症為急性淋巴球性白血病；在一些實施例中，癌症為霍奇金氏淋巴瘤；在一些實施例中，癌症為淋巴瘤；在一些實施例中，癌症為肉瘤；在一些實施例中，癌症為卵巢癌；在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌；在一些實施例中，癌症為小細胞肺癌；在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤；在一些實施例中，癌症為鼻咽癌；在一些實施例中，癌症為神經母細胞瘤；在一些實施例中，癌症為骨肉瘤；在一些實施例中，癌症為陰莖癌；在一些實施例中，癌症為腦垂體腫瘤；在一些實施例中，癌症為前列腺癌；在一些實施例中，癌症為視網膜母細胞瘤；在一些實施例中，癌症為橫紋肌肉瘤；在一些實施例中，癌症為唾液腺癌；在一些實施例中，癌症為皮膚癌- 基底及鱗狀細胞；在一些實施例中，癌症為皮膚癌-黑色素瘤；在一些實施例中，癌症為小腸癌；在一些實施例中，癌症為胃部(胃)癌；在一些實施例中，癌症為睪丸癌；在一些實施例中，癌症為胸腺癌；在一些實施例中，癌症為甲狀腺癌；在一些實施例中，癌症為子宮肉瘤；在一些實施例中，癌症為陰道癌；在一些實施例中，癌症為外陰癌；在一些實施例中，癌症為威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)；在一些實施例中，癌症為喉或下咽癌；在一些實施例中，癌症為腎癌；在一些實施例中，癌症為卡波西氏肉瘤；在一些實

施例中，癌症為妊娠滋養細胞疾病；在一些實施例中，癌症為胃腸基質瘤；在一些實施例中，癌症為胃腸類癌瘤；在一些實施例中，癌症為膽囊癌；在一些實施例中，癌症為眼部癌症(黑色素瘤及淋巴瘤)；在一些實施例中，癌症為尤文氏腫瘤；在一些實施例中，癌症為食道癌；在一些實施例中，癌症為子宮內膜癌；在一些實施例中，癌症為結直腸癌；在一些實施例中，癌症為子宮頸癌；在一些實施例中，癌症為腦部或脊髓腫瘤；在一些實施例中，癌症為骨骼癌細胞轉移；在一些實施例中，癌症為骨癌；在一些實施例中，癌症為膀胱癌；在一些實施例中，癌症為膽管癌；在一些實施例中，癌症為肛門癌；且在一些實施例中，癌症為腎上腺皮質癌。

【0295】 在一些實施例中，病症或疾病為神經病狀、病症或疾病，其中該神經疾病係選自：阿茲海默症、額顳葉型失智症、帕金森氏症、亨汀頓氏病、進行性核上麻痺、皮質基底核退化症、多系統萎縮、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、包涵體肌炎、自閉症、退化性肌病。

【0296】 在一些實施例中，病症或疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默症、肌肉萎縮性側索硬化、唐氏症候群、額顳葉型失智症伴帕金森氏症-17 (FTDP-17)、路易體失智症、帕金森氏病、匹克症及伴有明顯神經退化之額外疾病，諸如自閉症、失智症、癲癇、亨汀頓氏病、多發性硬化症；與獲得性腦損傷相關之疾病及病症，諸如慢性創傷性腦病變、創傷性腦損傷、腫瘤及中風。

【0297】 在一些實施例中，式**I**化合物抑制DYRK1A。

【0298】 在一些實施例中，該方法治療患者之由激酶活性介導之疾病或病症，該方法包含向患者投與治療有效量之式**I**化合物(或多種式**I**化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0299】 在一些實施例中，疾病或病症包含腫瘤生長、細胞增殖或血管生成。

【0300】 在一些實施例中，該方法抑制蛋白激酶受體之活性，該方法包含使受體與有效量之式I化合物(或多種式I化合物)或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0301】 在一些實施例中，該方法治療患者之與異常細胞增殖有關的疾病或病症；該方法包含向患者投與治療有效量之式I化合物(或多種式I化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0302】 在一些實施例中，該方法預防或減少患者之異常細胞增殖；該方法包含向患者投與治療有效量之式I化合物(或多種式I化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0303】 在一些實施例中，該方法治療患者之與異常細胞增殖有關之疾病或病症，該方法包含向患者投與包含與醫藥學上可接受之載劑及一或多種其他藥劑組合之如技術方案1之化合物中之一或多者的醫藥組合物。

生物活性之評估

【0304】 本文所描述之化合物之生物活性可使用熟習此項技術者已知之任何適合之分析來測試。舉例而言，可使用下文所概述之一或多種測試方法測試化合物之活性。

【0305】 舉例而言，可使用針對DYRK1A生物活性之活體外分析，例如針對神經元細胞株(諸如人類SH-SY5Y神經母細胞瘤細胞株)中微管相關蛋白tau (MAPT/Tau)磷酸化之調節。針對DYRK1A調節的磷酸化水平之分析可包括監測基礎pSer396 Tau之水平，其可例如藉由使用十微莫耳

最高濃度的候選抑制劑組合物之連續稀釋液來量測且藉由ELISA或西方墨點法偵測。針對DYRK-1A調節的磷酸化之例示性分析利用以96孔盤型式培養SH-SY5Y細胞持續足以使微管及Tau磷酸化穩定之時段，通常至少2天，接著用化合物之1/3連續稀釋液處理隔夜且裂解。細胞裂解物藉由SDS PAGE解析，接著轉移至硝化纖維素中且用對pSer396 Tau具特異性之抗體探測。使用Carestream Image Station偵測西方墨點法中所用之HRP連接抗體之化學發光信號，且使用ImageJ (NIH)分析針對pSer396及β-肌動蛋白之墨點密度測定法。

【0306】 在另一實例中，候選化合物之活性可藉由將上文所提及之裂解物添加至塗佈有總Tau之盤上且用特異性pThr212Tau抗體偵測藉由phosphoTau (Thr212) AlphaLISA來量測。AlphaLISA信號之比色偵測藉由EnVision多標籤盤式讀取器(Perkin Elmer)進行。

【0307】 為了進一步說明本發明，包括以下實例。當然，實例不應解釋為特別限制本發明。此等實例在申請專利範圍之範疇內的變化形式處於熟習此項技術者之領域內，且視為屬於如本文描述及主張的本發明範疇內。讀者將認識到，熟悉本發明且在所屬領域中的熟練技術人員不需詳盡實例即能夠製備及使用本發明。

實例

化合物製備

【0308】 用於製備本發明化合物之起始物質係已知的，其藉由已知方法製備或為可商購。熟練技術人員將顯而易知，製備與本文主張之化合物有關的前驅體及官能基之方法一般描述於文獻中。涉及文獻及本發明之熟練技術人員充分準備好製備任何該等化合物。

【0309】 應認識到，有機化學技術之熟練技術人員可容易地在不經進一步指導之情況下進行操作，亦即此完全在進行此等操作之熟練技術人員的範疇及實踐內。此等包括羰基化合物還原成其對應醇、氧化、醯化、親電及親核芳族取代、醚化、酯化及皂化及其類似者。此等操作論述於標準文本中，諸如*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*第7版, John Wiley & Sons (2013)，Carey及Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 第5版，Springer (2007), *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations*, 第2版, John Wiley & Sons (1999) (以全文引用之方式併入本文中)及其類似物。

【0310】 熟練技術人員將容易瞭解某些反應最佳在分子中的其他官能基經遮蔽或保護時進行，因此避免任何非所需副反應及/或提高反應產率。熟練技術人員通常利用保護基來實現此類產率提高或避免非所需反應。此等反應見於文獻中且亦完全處於熟練技術人員之範疇內。許多此等操作之實例可見於例如P. Wuts *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,* 第5版, John Wiley & Sons (2014)中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0311】 本文所用之商標僅為實例且反映本發明所用之說明性材料。熟練技術人員將認識到可預期批次、製造製程及其類似者中的變化。因此，實例及其中所用之商標為非限制性的，且其並不意欲為限制性的，而僅為熟練技術人員可如何選擇來執行本發明之實施例中之一或多者的說明。

【0312】 (^{1}H)核磁共振光譜(NMR)係在Bruker NMR光譜儀(Avance

TM DRX300，300 MHz，^{1}H，或Avance TM DRX500，500 MHz，^{1}H)或Varian NMR光譜儀(Mercury 400BB，400 MHz，^{1}H)上在所指示溶劑中量測。峰位置在四甲基矽烷之低場以百萬分率(ppm)表示。峰多重性如下表示：s，單峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；ABq，AB四重峰；quin，五重峰；sex，六重峰；sep，七重峰；non，九重峰；dd，雙重二重峰；ddd，雙重雙重二重峰；d/ABq，雙重AB四重峰；dt，雙重三重峰；td，三重二重峰；dq，雙重四重峰；m，多重峰。

【0313】 以下縮寫具有指定含義：

Ac_2O = 乙酸酐

Boc = 三級丁氧羰基

$B(OiPr)_3$ = 硼酸三異丙酯

BrettPhos = 二環己基(2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦

BrettPhos Pd G3 = [(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈀(II)甲磺酸鹽

鹽水=飽和氯化鈉水溶液

nBuLi = 正丁基鋰

$CDCl_3$ = 氘化氯仿

$(COCl)_2$ = 草醯氯

Cs_2CO_3 = 碳酸銫

DCE = 1,2-二氯乙烷

DCM = 二氯甲烷

DIPEA = N,N-二異丙基乙胺

DME = 1,2-二甲氧基乙烷，或乙二醇二甲醚，或單乙二醇二甲醚

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

DMPU = N,N'-二甲基丙烯脲

DMSO-d_6 = 氘化二甲亞碸

ESIMS = 電噴霧質譜

EtOAc = 乙酸乙酯

HATU = 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠鎓3-氧化物六氟磷酸鹽

HCl = 鹽酸

HOAc = 乙酸

IPA = 異丙醇

ISCO = Teledyne ISCO, Inc，品牌CombiFlash® Rf 200

KOAc = 乙酸鉀

LCMS = 液相層析-質譜

LiHMDS = 雙(三甲基矽基)胺基鋰

MeCN = 乙腈

MeOH = 甲醇

MeTHF = 2-甲基四氫呋喃

$MgSO_4$ = 硫酸鎂

MsCl = 甲磺醯氯(methanesulfonyl chloride/mesyl chloride)

MTBE = 甲基三級丁基醚

MW = 微波照射

NaO^tBu = 三級丁醇鈉

$NaHCO_3$ = 碳酸氫鈉

$NaBH(OAc)_3$ = 三乙醯氧基硼氫化鈉

Na_2SO_4 = 硫酸鈉

NMR = 核磁共振

ON = 過夜

Pd/C = 鈀/碳

$Pd(dppf)Cl_2$ = 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(*II*)

$Pd(OH)_2/C$ = 氫氧化鈀/碳

PE=石油醚

PPTS = 對甲苯磺酸吡啶鎓

製備型TLC = 製備型薄層層析

QPhos = 1,2,3,4,5-稠五苯基-1'-(二-三級丁基膦基)二茂鐵

r.t. = 室溫

TBDMSCl = 三級丁基二甲基氯矽烷

TEA = 三乙胺

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

TLC = 薄層層析

TMSOK = 三甲基矽醇化鉀

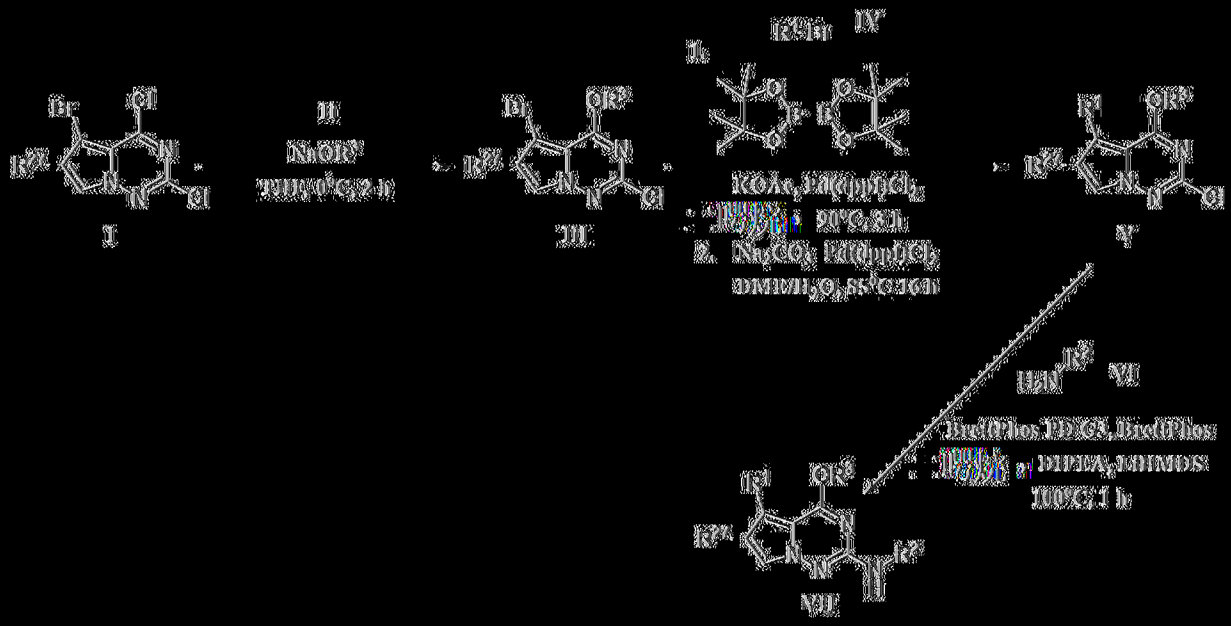
XPhos = 二環己基[2',4',6'-參(丙-2-基)[1,1'-聯苯]-2-基]磷烷

【0314】 提供以下實例流程來指導讀者，且總體而言表示用於製造本文所提供之化合物的實例方法。此外，根據以下反應流程及實例，用於製備本發明化合物之其他方法對於一般熟習此項技術者將顯而易知。熟練

技術人員充分準備好藉由文獻及本發明之彼等方法製備此等化合物。下文描繪之合成流程中所用的化合物編號僅用於彼等特定流程，且不應視為本申請案之其他部分中的相同編號或與本申請案之其他部分的相同編號混淆。除非另外指明，否則全部變數均如上文所定義。

通用程序

〔0315〕 本發明之式I化合物可如流程1中所描繪製備。



流程1

〔0316〕 流程1描述一種製備4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯤衍生物(VIII)之方法，其藉由首先用多種烷基氧(III)置換4-氯離子(II)以產生2-氯-5-溴-4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯤III進行。藉由使各種溴離子(IV)與雙(頻哪醇基)二硼反應，隨後與溴離子(III)進行鈴木偶合以形成多種硼酸頻哪醇酯，從而產生2-氯-4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯤(V)。隨後用多種胺(VI)置換氯，產生最終4-烷氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯤(VIII)。

說明性化合物實例

〔0317〕 中間物5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯤(XIII)

之製備描繪於以下流程2中。



流程2

步驟1

[0318] 在20℃ (不放熱)向3-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(VIII) (100 g，490.15 mmol，1 eq.)於MeCN (2 L)中之溶液中一次性添加Cs_2CO_3 (255.52 g，784.23 mmol，1.6 eq.)。在室溫攪拌反應物5 h。隨後在N_2下在0至5℃逐滴添加O-(2,4-二硝基苯基)羥胺(146.40 g，735.22 mmol，1.5 eq.)於MeCN (2 L)中之溶液。添加之後，使反應物升溫至室溫持續16 h。過濾反應混合物，且用MTBE (2 L)稀釋濾液且用鹽水(2 L×3)洗滌。以上反應進行六次。

[0319] 合併五個批次之經合併有機物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(DCM/PE=0至50%，接著EtOAc/PE=20%)純化粗產物，得到呈黃色固體之1-胺基-3-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(IX) (380 g，1.62 mol，55.1%產率，93.3%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.84 (3 H, s), 6.24 (1 H, d, J= 2.8 Hz), 6.38 (2 H, br s), 7.12 (1 H, d, J= 2.8 Hz)。

步驟2至3

【0320】 在0至5℃向1-胺基-3-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**IX**) (190 g，867.44 mmol，1 eq.)於THF (1900 mL)中之溶液中逐滴添加異氰酸2,2,2-三氯乙醯酯(179.76 g，954.18 mmol，113.06 mL，1.1 eq.)，隨後升溫至室溫持續1 h。接著在室溫將反應物逐滴添加至NH_3/MeOH (7 M，1.24 L，10 eq)中，在室溫攪拌1 h，得到黃色懸浮液。以上反應進行兩次。

【0321】 將兩種反應物合併且真空濃縮。在室溫用MTBE (4 L)研磨殘餘物30 min，過濾。將濾餅用MTBE (500 mL×3)洗滌，真空乾燥，得到呈灰白色固體之3-溴-1-脲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X**) (402 g，1.53 mol，88.2%產率，99.78%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.75 (3 H, s), 6.27 (2 H, br s), 6.28 (1 H, d, *J*=2.8 Hz), 7.10 (1 H, d, *J*=2.8 Hz), 9.27 (1 H, br s); $C_7H_8BrN_3O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 262.1 (^{79}BrM+H)。

步驟4

【0322】 在N_2下在0至5℃向3-溴-1-脲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X**) (67 g，255.67 mmol，1 eq.)於THF (4 L)中之溶液中分數份添加TMSOK (65.60 g，511.33 mmol，2 eq.)。攪拌5 min之後，反應物變成黏稠漿液。在室溫劇烈攪拌反應混合物16 h。LCMS顯示剩餘約25.8%起始物質。在室溫再添加一份TMSOK (16.40 g，127.83 mmol，0.5 eq.)且攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。濃縮反應物。用H_2O (1.6 L)稀釋殘餘物，用冰浴冷卻，逐滴添加HCl (4 M，160 mL)，以使pH為2至3，且過濾。用H_2O (600 mL×3)洗滌濾餅。以上反應進行六次。

【0323】 合併六次反應之濾餅，在室溫用H_2O (6 L)研磨2 h且接著

過濾。在60℃在真空乾燥烘箱中乾燥濾餅24 h，得到呈白色固體之5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2,4(1H,3H)-二酮(**XI**) (320 g，1.28 mol，83.4%產率，91.95%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.49 (1 H, d, *J*=2.8 Hz), 7.17 (1 H, d, *J*=2.8 Hz), 11.30 (1 H, br s); $C_6H_4BrN_3O_2$ 之ESIMS實驗值*m/z* 232.0 (^{81}BrM+H)。

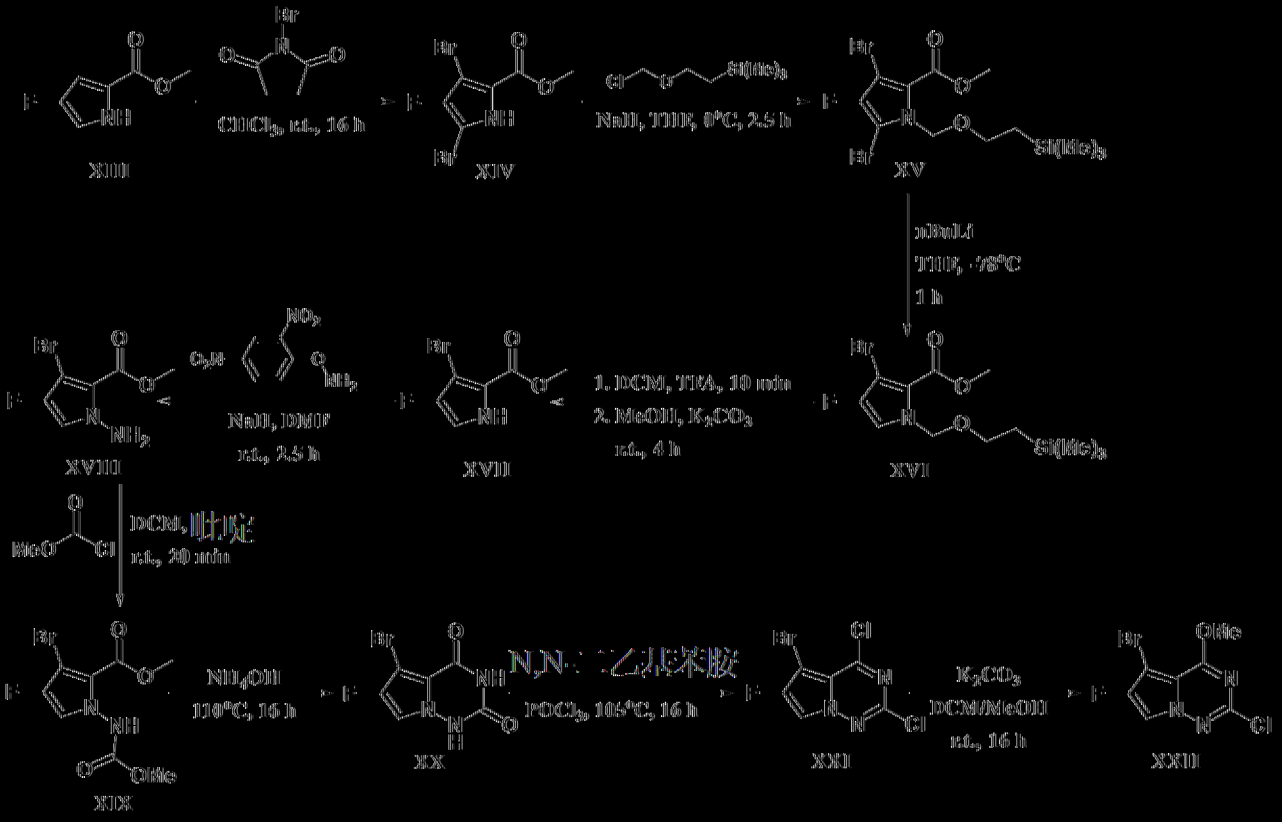
步驟5

【0324】 在室溫向$POCl_3$溶液(1500 mL)中分數份添加5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2,4(1H,3H)-二酮(**XI**) (180 g，782.55 mmol，1 eq.)。隨後在室溫(極少放熱)逐滴添加N,N-二乙基苯胺(291.95 g，1.96 mol，312.92 mL，2.5 eq.)。添加之後，將反應物加熱至105℃持續48 h。LCMS顯示起始物質耗盡，但剩餘中間物，形成約4.3%所需產物。將反應物冷卻至90℃，再一次性添加$POCl_3$ (500 mL)，隨後將其平緩地加熱至回流持續24 h。LCMS顯示剩餘大部分中間物，形成約11.9%所需產物。將反應物平緩地加熱至回流，再持續4天。LCMS顯示剩餘約7.4%中間物，形成約55.5%所需產物。使反應物冷卻至40℃且減壓蒸餾以移除大部分$POCl_3$。將殘餘物用MeTHF (5 L)稀釋，倒入冰H_2O (2 L)中，添加鹽水(1 L)，且分離。用MeTHF (1.5 L×2)萃取水層。將合併之有機物用鹽水(1.5 L×2)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(4 kg，100至200目，DCM/PE=0至20%)純化且在室溫用庚烷(500 mL)研磨3 h，隨後過濾，得到呈黃色固體之5-溴-2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(**I**) (150 g，556.14 mmol，71.1%產率，98.96%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.02 (1 H, d, *J*=2.4 Hz), 7.79 (1 H, d, *J*=2.4 Hz); $C_6H_2BrCl_2N_3$ 之ESIMS實驗值*m/z* 266.1 (^{79}BrM+H)。

步驟6

[0325] 在0℃向5-溴-2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿(II) (8.0 g，29.97 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加甲醇鈉(66 mL，33 mmol)且攪拌混合物2 h。將反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液淬滅，放入EtOAc中，用水及鹽水洗滌。分離有機物，經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮，且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體之5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿(XIII) (6 g，22.86 mmol，76.3%產率)，其不經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.12 (3 H, s), 7.00 (1 H, d, *J* 3.01 Hz), 8.01 (1 H, d, *J* 3.01 Hz); $C_7H_5BrClN_3O$之ESIMS實驗值*m/z* 261.1 (^{79}BrM+H)。

[0326] 中間物5-溴-2-氯-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿(XXII)之製備描繪於以下流程3中。



流程3

步驟1

【0327】 在0℃ 向4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XIII**)(可購自PharmaBlock (USA), Inc.)(1 g，6.99 mmol)於$CHCl_3$ (9 mL)中之溶液中添加N-溴代丁二醯亞胺(2.64 g，14.68 mmol)。在室溫攪拌反應物16 h。將反應混合物用10%硫代硫酸鈉(50 mL)淬滅且用CHC_3 (3×30 mL)萃取。合併有機層且用NaCl飽和水溶液(50 ml)洗滌且減壓蒸發，得到呈米色固體之3,5-二溴-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XIV**) (2.1 g，6.979 mmol，99.9%產率)。該產物不經進一步純化即按原樣使用。$C_6H_4Br_2FNO_2$之ESIMS實驗值*m/z* 299.9 (M+H)。

步驟2

【0328】 在N_2下在0℃向3,5-二溴-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XIV**) (2.1 g，6.98 mmol)於無水THF (25 mL)中之溶液中分小份緩慢添加NaH (0.43 g，10.63 mmol)。在0℃攪拌懸浮液30 min。在N_2下在0℃向懸浮液中添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(1.9 mL，10.74 mmol)。在0℃攪拌反應混合物2 h，然後用冰水(20 mL)淬滅且用EtOAc (3×30 mL)萃取。減壓蒸發EtOAc層且藉由矽膠管柱層析(100%己烷)純化，得到呈琥珀色液體之3,5-二溴-4-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XV**) (2.76 g，6.401 mmol，91.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.07 (9 H, s), 0.81 (2 H, t, *J*=7.80 Hz), 3.50 (2 H, t, *J*=7.80 Hz), 3.82 (3 H, s), 5.69 (2 H, s)。

步驟3

【0329】 在N_2下在-78℃向3,5-二溴-4-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XV**) (2.76 g，6.4 mmol)於無水THF (60

mL)中之溶液中添加nBuLi (2.4 mL，6. mmol)。在-78℃攪拌反應混合物1 h。將混合物小心地用冰水(20 mL)淬滅，升溫至室溫，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發至Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(0→6%EtOAc/己烷)純化，得到呈澄清油狀物之3-溴-4-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XVI**) (760 mg、2.157 mmol，33.7%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.06 (9 H, s), 0.80 (2 H, t, *J*=7.96 Hz), 3.41 - 3.50 (2 H, m), 3.80 (3 H, s), 5.56 (2 H, s), 7.52 (1 H, d, *J*=3.29 Hz)。

步驟4

【0330】 向3-溴-4-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XVI**) (881 mg，2.5 mmol)於DCM (23 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (23 mL)且在室溫攪拌混合物10 min。濃縮溶劑，將殘餘物放入MeOH (12 mL)/水(6 mL)之混合物中。向此混合物中添加K_2CO_3 (1.75 g，12.66 mmol)且在室溫下攪拌4 h。添加水(10 mL)，且用1 H HCl中和溶液且用$CHCl_3$ (3×10 mL)洗滌。將有機層汽提至Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(0→5% MeOH/$CHCl_3$ (7 N NH_3))純化，得到呈灰白色固體之3-溴-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XVII**) (450 mg，2.027 mmol，81.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.80 (3 H, s), 7.15 (1 H, d, *J*=3.56 Hz), 12.29 (1 H, br s); $C_6H_5BrFNO_2$之ESIMS實驗值*m/z* 222.0 (M+H)。

步驟5

【0331】 在0℃向3-溴-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XVII**) (500 mg，2.25 mmol)於無水DMF (7 mL)中之溶液中緩慢添加NaH (120 mg，2.93 mmol)。30 min後，一次性添加O-(2,4-二硝基苯基)羥胺(490 mg，2.48

mmol)且在冰浴中攪拌反應物1 h且在室溫攪拌1 h。LC/MS顯示反應不完全，因此添加O-(2,4-二硝基苯基)羥胺(490 mg，2.48 mmol)且在室溫攪拌15 min。用水(100 mL)稀釋反應物且用EtOAc (3×75 mL)萃取。將經合併之萃取物汽提至Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(100% $CHCl_3$)純化，得到呈灰白色固體之1-胺基-3-溴-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XVIII**) (501 mg，2.114 mmol，93.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.80 (3 H, s), 6.36 (2 H, s), 7.25 (1 H, d, *J*=3.29 Hz); $C_6H_6BrFN_2O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 237.0 (M+H)。

步驟6

【0332】 向1-胺基-3-溴-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XVIII**) (500 mg，2.11 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加吡啶(210 μL，2.6 mmol)及氯甲酸甲酯(180 μL，2.33 mmol)。在室溫攪拌反應物20 min。添加DCM (100 mL)且用1 N HCl (2×50 mL)洗滌，將其汽提至Celite®上且藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/己烷)純化，得到呈澄清油狀物之3-溴-4-氟-1-((甲氧基羰基) 胺基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XIX**) (560 mg，1.898 mmol，89.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.69 (3 H, br s), 3.76 (3 H, s), 7.48 (1 H, br d, *J*=1.92 Hz), 10.76 (1 H, br s); $C_8H_8BrFN_2O_4$之ESIMS實驗值*m/z* 295.0 (M+H)。

步驟7

【0333】 在密封管中向NH_4OH (35 mL，263.7 mmol)中添加3-溴-4-氟-1-((甲氧基羰基)胺基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**XIX**) (560 mg，1.9 mmol)。將反應物密封且加熱至110℃持續16 h。真空移除溶劑且使殘餘物溶解於MeCN中。將溶劑汽提(3次以移除水)且置於高真空持續1 h，得

到呈淡棕色固體之5-溴-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2,4(1H,3H)-二酮(**XX**) (440 mg，1.774 mmol，93.5%產率)。該產物不經進一步純化即按原樣使用。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.04 (1 H, d, *J*=3.29 Hz), 7.13 (1 H, br s), 9.58 (1 H, br s); $C_6H_3BrFN_3O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 247.9 (M+H)。

步驟8

【0334】 在室溫向純$POCl_3$ (3 mL，32.19 mmol)溶液中分數份添加5-溴-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2,4(1H,3H)-二酮(**XX**) (440 mg，1.77 mmol)。隨後在室溫逐滴添加N,N-二乙基苯胺(0.7 mL，4.4 mmol)。在105℃加熱反應物16 h。真空移除溶劑，然後添加水(20 mL)且用EtOAc萃取。將有機層汽提至Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/己烷)純化，得到呈灰白色固體之5-溴-2,4-二氯-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(**XXI**) (175 mg，0.614 mmol，34.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (1 H, d, *J*=3.29 Hz); $C_6HBrCl_2FN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 283.9 (M+H)。

步驟9

【0335】 向5-溴-2,4-二氯-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(**XXI**) (175 mg，0.61 mmol)於MeOH (664 μL)及DCM (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (254.1 mg，1.84 mmol)。蓋上燒瓶且在室溫攪拌反應物16 h。添加水(50 mL)且用DCM (3×50 mL)萃取。分離有機層且用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。真空移除溶劑，得到呈米色固體之5-溴-2-氯-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(**XXII**) (163 mg，0.581 mmol，94.6%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.12 (3 H, s), 8.34 (1 H, d, *J*=3.29 Hz);

$C_7H_4BrClFN_3O$之ESIMS實驗值[*m/z* 279.95 (M+H)]。

[0336] 中間物2,5-二氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三𠯿(XXIV)之製備描繪於以下流程4中。



流程4

步驟1

[0337] 在0℃向2,4,5-三氯吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三𠯿(XXIII) (可購自PharmaBlock Sciences Inc.) (202 mg，0.910 mmol)於THF (4 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含甲醇鈉(2 mL，1 mmol)之MeOH，且在室溫攪拌混合物過夜。將反應混合物用水淬滅，放入EtOAc中且用鹽水洗滌。分離有機物，經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮，且經ISCO (0 →100% EtOAc/己烷)純化粗混合物。收集溶離份且減壓濃縮且在高真空下乾燥，得到呈淺黃色固體之5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三𠯿(XXIV) (140 mg，0.642 mmol，70.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.12 (3 H, s), 6.95 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz), 8.02 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz)。

[0338] 根據以上流程4中所描述之程序製備以下中間物。

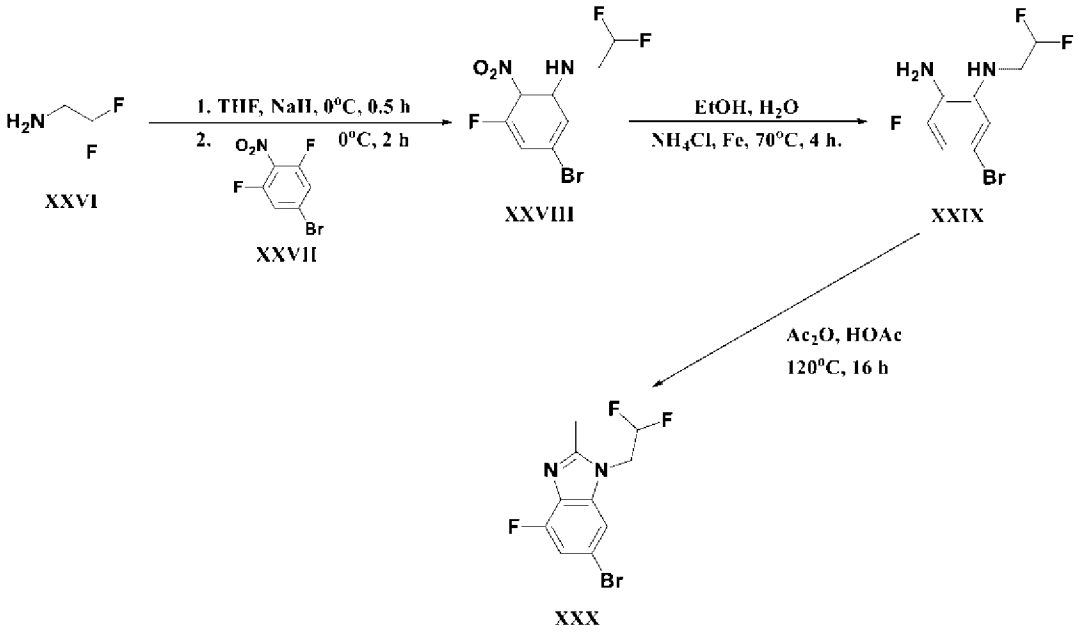


XXV

[0339] 5-溴-2-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三𠯿(XXV)：灰白色固體(558.8 mg，1.84 mmol，98.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.70 (2 H, ddd, *J* = 7.94, 4.65, 1.10 Hz), 4.95

(2 H, ddd, *J*=7.73, 6.37, 0.96 Hz), 5.80 (1 H, tt, *J*=6.09, 4.86 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=3.01 Hz), 8.05 (1 H, d, *J*=3.01 Hz); $C_9H_7BrClN_3O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 303.95 (M+H)。

【0340】 中間物6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(**XXX**)之製備描繪於以下流程5中。



流程5

步驟1

【0341】 向氫化鈉(222 mg，9.2 mmol)於THF (20 mL)中之冰冷懸浮液中添加2,2-二氟乙胺(**XXVI**) (746 mg，9.32 mmol)。使反應混合物在0℃攪拌30 min，然後添加5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(**XXVII**) (2.0 g，8.4 mmol)於THF (20 mL)中之冰冷溶液。在0℃攪拌反應混合物2 h。用水淬滅反應物。用EtOAc萃取水層，用鹽水洗滌有機物，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由管柱層析(40 g矽膠) (0→20% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈黃色固體之5-溴-N-(2,2-二氟乙基)-3-氟-2-硝基苯胺(**XXVIII**) (500 mg，0.836 mmol，19.9%產率)。$C_8H_6BrF_3N_2O_2$之ESIMS

實驗值*m/z* 299.0 (^{79}BrM+H)。

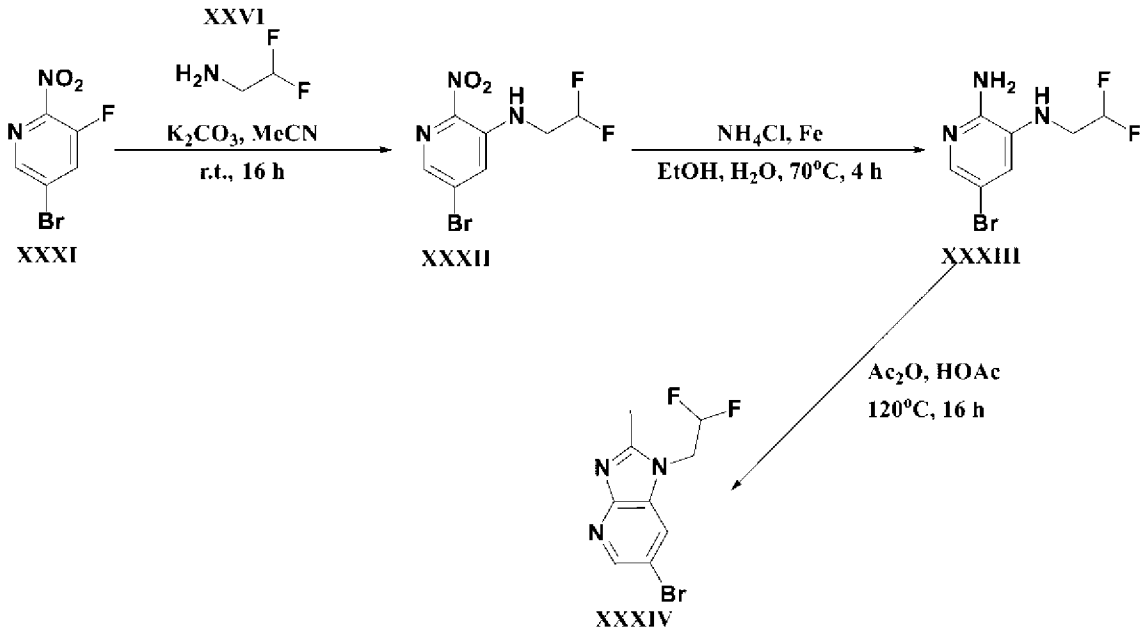
步驟2

【0342】 將5-溴-N-(2,2-二氟乙基)-3-氟-2-硝基苯胺(**XXVIII**) (500 mg，1.67 mmol)、Fe (1.09 g，16.72 mmol)及NH_4Cl (1.34 g，25.1 mmol) 於EtOH (6 mL)及水(2.5 mL)的混合物中之混合物加熱至70℃持續4 h。冷卻反應混合物且經由Celite®過濾。將濾液放入EtOAc中，用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到呈棕色固體之5-溴-N^1-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯-1,2-二胺(**XXIX**) (420 mg，1.561 mmol，93.4%產率)，其不經進一步純化即用於下一反應。$C_8H_8BrF_3N_2$之ESIMS實驗值*m/z* 269.0 (M+H)。

步驟3

【0343】 將5-溴-N^1-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯-1,2-二胺(**XXIX**) (420 mg，1.56 mmol)及Ac_2O (175 μL，1.85 mmol)於HOAc (8 mL)中之溶液加熱至120℃持續16 h。濃縮反應混合物，將殘餘物分配於EtOAc/1 N NaOH之間，分離有機物且用水及鹽水洗滌。將有機物經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈淡棕色固體之6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(**XXX**) (380 mg，1.297 mmol，83.1%產率)。$C_{10}H_{10}BrF_3N_2$之ESIMS實驗值*m/z* 295.0 (M+H)。

【0344】 中間物6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(**XXXIV**)之製備描繪於以下流程**6**中。



流程6

步驟1

【0345】 將2,2-二氟乙-1-胺(**XXVI**) (410 mg，5.02 mmol)、5-溴-3-氟-2-硝基吡啶(**XXXI**) (可購自Ark Pharma Scientific Limited) (1.0 g，4.53 mmol)及K_2CO_3 (1.38 g，9.95 mmol)於MeCN (20 mL)中之混合物在室溫攪拌16 h。過濾反應物且在高真空下濃縮。將殘餘物放入水中，攪拌1小時且藉由過濾收集固體且真空乾燥，得到呈黃色固體之5-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-硝基吡啶-3-胺(**XXXII**) (1.066 g，3.780 mmol，83.5%產率)，其不經純化即用於下一步驟。$C_7H_6BrF_2N_3O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 282.0 (^{79}BrM+H)。

步驟2

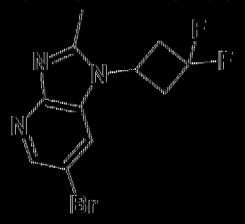
【0346】 將5-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-硝基吡啶-3-胺(**XXXII**) (1.32 g，4.69 mmol)、Fe (3.07 g，46.95 mmol)及NH_4Cl (3.77 g，70.48 mmol)之混合物放入EtOH (18 mL)與水(6 mL)之混合物中且將混合物加熱至70℃持續4 h。冷卻反應混合物且經由Celite®過濾。將濾液放入EtOAc

中，用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到呈灰色固體之5-溴-N^3-(2,2-二氟乙基)吡啶-2,3-二胺(XXXIII) (630 mg，2.499 mmol，53.2%產率)，其不經進一步純化即用於下一反應。$C_7H_8BrF_2N_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 252.0 (^{79}BrM+H)。

步驟3

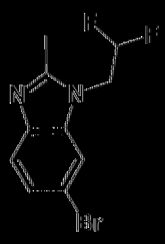
[0347] 將5-溴-N^3-(2,2-二氟乙基)吡啶-2,3-二胺(XXXIII) (630 mg，2.5 mmol)及乙酸酐(0.28 mL，2.97 mmol)於HOAc (15 mL)中之溶液加熱至120℃持續16 h。濃縮反應混合物，將殘餘物分配於EtOAc/1 N NaOH之間，分離有機物，且用水及鹽水洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機物，且在高真空下濃縮溶劑。用二乙醚研磨殘餘物，經音波處理，且藉由過濾收集固體且在高真空下乾燥，得到呈灰色固體之6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶(XXXIV) (325 mg，1.177 mmol，47.1%產率)，其不經純化即用於下一步驟。$C_9H_8BrF_2N_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 276.0 (^{79}BrM+H)。

[0348] 根據以上流程6中所述之程序製備以下中間物。



XXXV

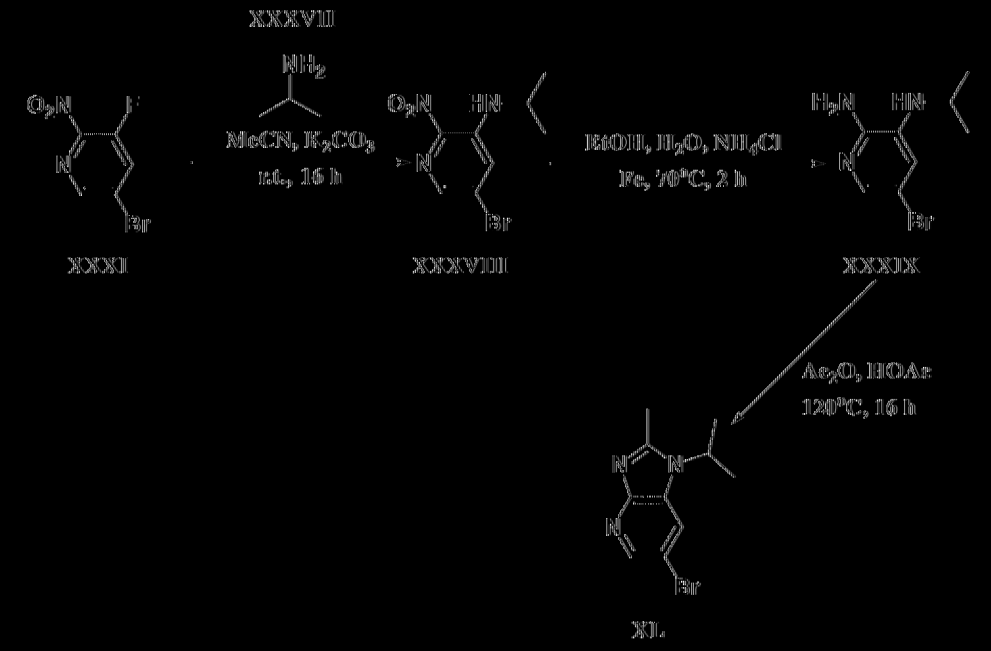
[0349] 6-溴-1-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(XXXV)：灰色固體(1.57 g，6.178 mmol，68.3%產率)。$C_{11}H_{10}BrF_2N_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 302.1 (M+H)。



XXXVI

[0350] 6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(XXXVI)：米色固體(970 mg，3.526 mmol，79.0%產率)。$C_{10}H_9BrF_2N_2$之ESIMS實驗值*m/z* 275.0 (M+H)。

[0351] 中間物6-溴-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(XL)之製備描繪於以下流程7中。



流程7

步驟1

[0352] 將2-胺基丙烷(XXXVII) (0.86 mL，9.96 mmol)、5-溴-3-氟-2-硝基吡啶(XXXI) (2 g，9.05 mmol)及K_2CO_3 (2.5 g，18.1 mmol)於MeCN (40 mL)中之混合物在室溫攪拌16 h。將反應混合物添加至水(200 mL)中，攪拌1 h且藉由過濾收集所得固體且在高真空下乾燥，得到呈黃色固體之5-溴-N-異丙基-2-硝基吡啶-3-胺(XXXVIII) (2.36 g，9.074

mmol，100.3%產率)，其不經純化即用於下一步驟。$C_8H_{10}BrN_3O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 260.0 (M+H)。

步驟2

[0353] 將5-溴-N-異丙基-2-硝基吡啶-3-胺(XXXVIII) (2.35 g，9.04 mmol) Fe (5.91 g，90.35 mmol)及NH_4Cl (7.25 g，135.53 mmol)之混合物放入EtOH (30 mL)與水(10 mL)之混合物中且將混合物加熱至70℃持續2 h。使反應混合物冷卻，經由Celite®過濾，將濾液放入EtOAc中，用水、接著鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4脫水，過濾且減壓濃縮，得到呈深棕色固體之5-溴-N^3-異丙基吡啶-2,3-二胺(XXXIX) (2.2 g，9.561 mmol，105.8%產率)，其不經純化即用於下一步驟。$C_8H_{12}BrN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 230.05 (M+H)。

步驟3

[0354] 將5-溴-N^3-異丙基吡啶-2,3-二胺(XXXIX) (2.08 g，9.04 mmol)及Ac_2O (1.05 mL，10.84 mmol)於HOAc (20 mL)中之溶液加熱至120℃，持續16 h。濃縮反應混合物，將殘餘物分配於EtOAc/1 N NaOH之間，分離有機物，用水及鹽水洗滌。將有機物經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮且在高真空下乾燥，得到呈深棕色固體之6-溴-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(XL) (1.57 g，6.178 mmol，68.3%產率)，其不經純化即用於下一步驟。$C_{10}H_{12}BrN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 254.0 (M+H)。

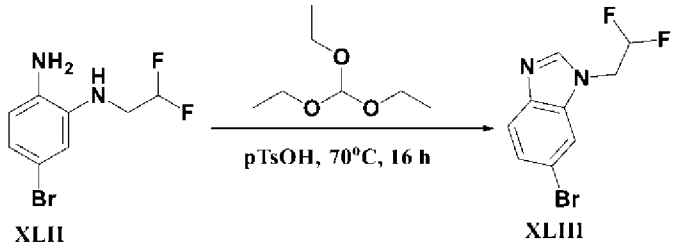
[0355] 根據以上流程7中所描述之程序製備以下中間物。



XLI

【0356】 6-溴-2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(**XLI**)：灰色固體(722 mg，2.438 mmol，66.3%產率)。$C_{12}H_{14}BrN_3O$之ESIMS實驗值*m/z* 296.0 (M+H)。

【0357】 中間物6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑(**XLIII**)之製備描繪於以下流程**8**中。

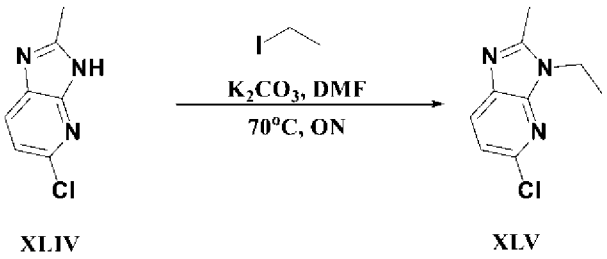


流程8

步驟1

【0358】 在室溫向5-溴-N1-(2,2-二氟乙基)苯-1,2-二胺(**XLII**) (3.0 g，11.95 mmol)於三乙氧基甲烷(60 mL)中之溶液中添加對甲苯磺酸(0.23 g，1.20 mmol)。在70℃攪拌反應混合物16 h，接著冷卻至室溫。濃縮反應混合物。用水(200 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×300 mL)萃取。濃縮有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相管柱層析(Regular C18 20-4 μm，乙腈/0.1% NH4HCO_3水溶液，梯度：40%→60% MeCN)純化混合物，得到呈黃色固體之6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑(**XLIII**) (1.5 g，5.746 mmol，48.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s 1H), 7.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.8, 2 Hz, 1H), 6.46 (tt, *J* = 54.3, 3.0 Hz, 1H), 5.36 (td, *J*=16.4, 3.2 Hz, 2 H); $C_9H_7BrF_2N_2$之ESIMS實驗值*m/z* 260.9 (M+H)。

【0359】 中間物5-氯-3-乙基-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(**XLV**)之製備描繪於以下流程**9**中。



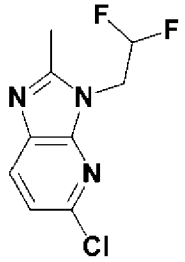
XLIV　　XLV

流程9

步驟1

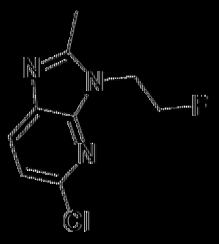
【0360】 將5-氯-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(**XLIV**) (可商購自eNovation Chemicals, LLC) (0.5 g，2.98 mmol)、碘乙烷(0.56 g，3.58 mmol)及K_2CO_3 (0.83 g，5.97 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物加熱至70℃過夜。冷卻反應混合物，濃縮溶劑，使殘餘物分配於EtOAc/水之間，分離有機層，用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥且真空濃縮溶劑，且乾燥，得到呈深棕色固體之5-氯-3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶(**XLV**) (466 mg，2.382 mmol，79.8%產率)，其不經純化即用於下一步驟。$C_9H_{10}ClN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 196.05 (M+H)。

【0361】 根據以上流程**9**中所描述之程序製備以下中間物。



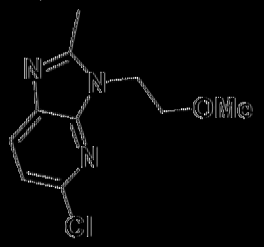
XLVI

【0362】 5-氯-3-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(**XLVI**)：米色固體(830 mg，3.583 mmol，60.1%產率)。$C_9H_8ClF_2N_3$之ESIMS實驗值*m/z* 232.0 (M+H)。



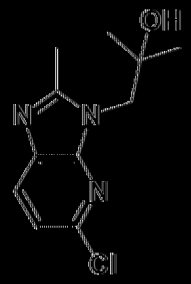
XLVII

[0363] 5-氯-3-(2-氟乙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(XLVIII)：米色固體(220 mg，1.030 mmol，57.5%產率)。$C_9H_9ClFN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 214.05 (M+H)。



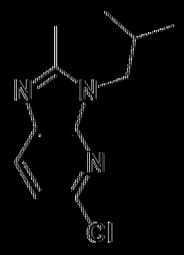
XLVIII

[0364] 5-氯-3-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(XLVIII)：米色固體(195 mg，0.864 mmol，48.3%產率)。$C_{10}H_{12}ClN_3O$之ESIMS實驗值*m/z* 226.1 (M+H)。



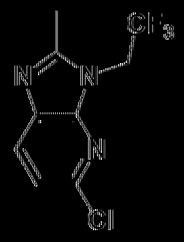
XLIX

[0365] 1-(5-氯-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-醇(XLIX)：白色固體(229.9 mg，0.959 mmol，39.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (6 H, s), 2.63 (3 H, s), 4.11 (2 H, s), 4.80 (1 H, s), 7.25 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.96 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz); $C_{11}H_{14}ClN_3O$之ESIMS實驗值*m/z* 240.1 (M+H)。



L

[0366] 5-氯-3-異丙基-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(L)：白色固體(206.8 mg，0.925 mmol，38.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (6 H, d, *J* = 6.57 Hz), 2.22 (1 H, dquin, *J* = 13.89, 7.07, 7.07, 7.07, 7.07, 7.07 Hz), 2.58 (3 H, s), 4.01 (2 H, d, *J* = 7.67 Hz), 7.26 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.98 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz); $C_{11}H_{14}ClN_3$ 之ESIMS實驗值*m/z* 224.1 (M+H)。



LI

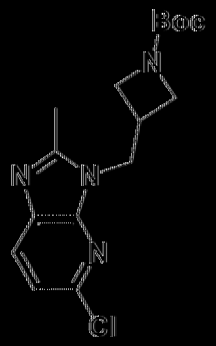
[0367] 5-氯-2-甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(LI)：米色固體(372 mg，1.490 mmol，50.0%產率)。$C_9H_7ClF_3N_3$之ESIMS實驗值*m/z* 250.0 (M+H)。



LII

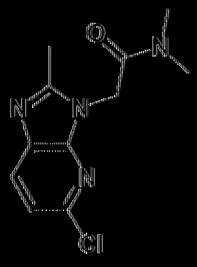
[0368] 5-氯-2-甲基-3-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(LII)：淡棕色固體(289.7 mg，1.219 mmol，40.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.59 (3 H, s), 3.43 - 3.56 (1 H, m), 4.47 (2

H, 1, *J* = 6.02 Hz), 4.52 (2 H, d, *J* = 7.67 Hz), 4.62 (2 H, dd, *J* = 7.67, 6.02 Hz), 7.27 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.98 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz); $C_{11}H_{12}ClN_3O$之ESIMS實驗值*m/z* 238.1 (M+H)。



LIII

[0369] 3-((5-氯-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(LIII)：灰白色非晶形固體(532.6 mg，1.581 mmol，52.1%產率)。$C_{16}H_{21}ClN_4O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 337.1 (M+H)。



LIV

[0370] 2-(5-氯-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙醯胺(LIV)：灰白色固體(474.4 mg，1.877 mmol，62.6%產率)。$C_{11}H_{13}ClN_4O$之ESIMS實驗值*m/z* 253.1 (M+H)。

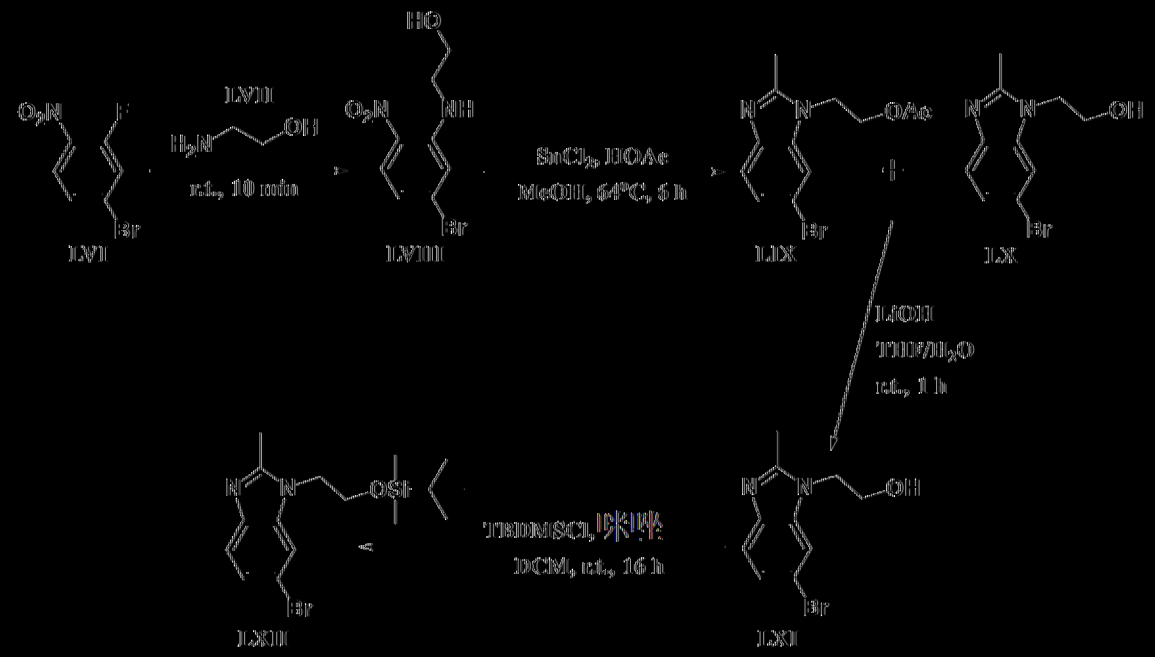


LV

[0371] 3-(5-氯-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙腈(LV)：灰白色非晶形固體(59.1 mg，0.238 mmol，7.9%產率)。

$C_{12}H_{13}ClN_4$之ESIMS實驗值*m/z* 249.1 (M+H)。

[0372] 中間物6-溴-1-(2-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(LXII)之製備描繪於以下流程10中。



流程10

步驟1

[0373] 將4-溴-2-氟-1-硝基苯(LVI) (2.0 g，9.09 mmol)溶解於2-胺基乙醇(LVII) (2.8 mL，46.39 mmol)中之溶液在室溫攪拌10 min。添加水(50 mL)且用EtOAc萃取且經Celite®乾燥。藉由矽膠管柱層析(0 →100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體之2-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)乙-1-醇(LVIII) (2.349 g，8.998 mmol，99.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.41 (2 H, q, *J*= 5.48 Hz), 3.63 (2 H, q, *J*= 5.48 Hz), 5.00 (1 H, t, *J*= 5.34 Hz), 6.83 (1 H, dd, *J*= 9.17, 2.05 Hz), 7.30 (1 H, d, *J*= 1.92 Hz), 7.98 (1 H, d, *J*= 9.03 Hz), 8.29 (1 H, br t, *J*= 5.06 Hz); $C_8H_9BrN_2O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 260.96 (M+H)。

步驟2

【0374】 在室溫向2-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)乙-1-醇(**LVIII**) (1.31 g，5.02 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加氯化錫(II) (0.96 mL，20.09 mmol)。將反應混合物加熱至64℃持續6 h，接著冷卻至室溫。真空移除溶劑，且將殘餘物溶解於水中且藉由添加Na_2CO_3鹼化至pH=9。用DCM萃取混合物，且將合併之有機相用水、鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，然後添加HOAc (15.6 mL，271.49 mmol)。將溶液加熱至回流持續30 min。減壓移除乙酸且使用矽膠管柱層析(0→50% 7 N $NH_3/CHCl_3$)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之80/20混合物形式的乙酸2-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯(**LIX**)及2-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙-1-醇(**LX**) (1.45 g，4.880 mmol，97.2%產率)。$C_{12}H_{13}BrN_2O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 297.0 (M+H)。

步驟3

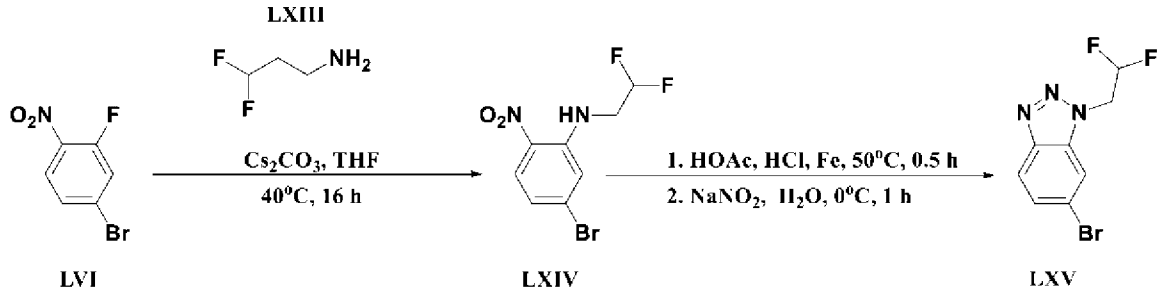
【0375】 向LiOH (3.2 mL，9.6 mmol)於THF (27 mL)/水(6 mL)中之溶液中添加乙酸2-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯(**LIX**)與2-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙-1-醇(**LX**) (1.45 g，4.88 mmol)之混合物。在室溫攪拌反應物1 h。用1 N HCl中和溶液且將其汽提至Celite®上，隨後使用矽膠管柱層析(0→10% 7 N NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化，得到呈白色固體之2-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙-1-醇(**LXI**) (1.02 g，3.998 mmol，81.9%產率)。$C_{10}H_{11}BrN_2O$ 之ESIMS實驗值*m/z* 255.0 (M+H)。

步驟4

【0376】 在N_2氛圍下使2-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙-1-醇(**LXI**) (1.02 g，4. mmol)溶解於DCM (8 mL)中。隨後添加咪唑(0.55

g，8.1 mmol)及TBDMSCl (0.9 mL，4.84 mmol)。在室溫攪拌反應混合物16 h。用EtOAc稀釋溶液且用$NaHCO_3$飽和水溶液(400 mL)洗滌。用EtOAc反萃取水層兩次，將有機層汽提至Celite®上，隨後使用矽膠管柱層析(0→5% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈白色固體之6-溴-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(**LXII**) (1.44 g，3.899 mmol，97.5%產率)。$C_{16}H_{25}BrN_2OSi$之ESIMS實驗值*m/z* 369.1 (M+H)。

【0377】 中間物6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**LXV**)之製備描繪於以下流程**11**中。



流程11

步驟1

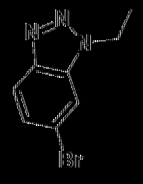
【0378】 將4-溴-2-氟-1-硝基苯(**LVI**) (20.0 g，98.03 mmol)於THF (500.0 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加Cs_2CO_3 (63.9 g，196.06 mmol)，在0℃添加2,2-二氟乙-1-胺(**LXIII**)(36.6 g，183.81 mmol)。使反應物升溫至40℃持續16 h。用EtOAc (500 L×3)萃取反應混合物。用鹽水(500 mL×3)洗滌經合併之有機物。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(10% EtOAc/PE → 20% EtOAc/PE)純化粗產物，得到呈黃色固體之5-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-硝基苯胺(**LXIV**)(23 g，81.83 mmol，83.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.99 (tdd, *J* = 15.6, 6.6, 3.8 Hz, 2H), 6.29 (tt, *J* = 55.4, 3.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H),

8.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H); $C_8H_7BrF_2N_2O_2$ 之ESIMS實驗值*m/z* 280.9 (M+H)。

步驟2

[0379] 向5-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-硝基苯胺(LXIV) (12.0 g，42.86 mmol)於HOAc/HCl (500/50 mL)中之溶液中添加Fe (30.0 g，428.62 mmol)。在50℃攪拌反應混合物30分鐘，接著冷卻至室溫且過濾。隨後在0℃將含$NaNO_2$ (3.0 g，53.58 mmol)之水(20 mL)逐滴添加至上述酸溶液中。在0℃攪拌反應溶液1 h。將反應混合物濃縮至乾燥，將反應混合物倒入EtOAc (300 mL)及H_2O (300 mL)中。用$NaHCO_3$將pH調節>7。用EtOAc (500 mL×3)萃取反應混合物。用鹽水(500 mL×3)洗滌經合併之有機物。將有機層濃縮，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(10% EtOAc/PE ~ 50% EtOAc/PE)純化粗產物，得到呈棕色固體之6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(LXV) (5 g，19.08 mmol，44.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.41 - 5.29 (m, 2H), 6.61 (tt, *J* = 54.2, 3.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H); $C_8H_6BrF_2N_3$之ESIMS實驗值*m/z* 261.9 (M+H)。

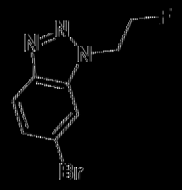
[0380] 根據以上流程11中所描述之程序製備以下中間物。



LXVI

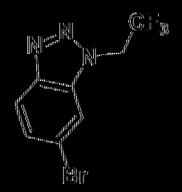
[0381] 6-溴-1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(LXVI)：白色固體(4.112 g， 18.188 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.30 (d、*J* = 1.6 Hz、1H)、8.00 (dd、*J* = 8.8、3.2 Hz、1H)、7.54 (dd、*J* = 8.8、

3.2 Hz、1H)、4.74 (q、*J* = 7.2 Hz、2H)、1.51 (t、*J* = 7.2 Hz、3H)；$C_8H_8BrN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 225.9 (M+H)。



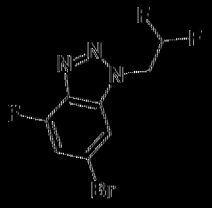
LXVII

[0382] 6-溴-1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(LXVII)：白色固體(4.163 g，17.057 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.29 (s 1H)、8.05 (d、*J* = 8.4 Hz、1H)、7.57 (dd、*J* = 8.4、1.6 Hz、1H)、5.11 (dt、*J* = 28、4 Hz、2H)、4.92 (dt、*J* = 48、4 Hz、2H)；$C_8H_7BrFN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 244.0 (M+H)。



LXVIII

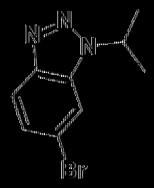
[0383] 6-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(LXVIII)：白色固體(5.05 g，18.032 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.38 (s 1H)、8.11 (d、*J* = 8.8 Hz、1H)、7.63 (dd、*J* = 8.4、1.6 Hz、1H)、5.90 (q、*J* = 9.2 Hz、2H)；$C_8H_5BrF_3N_3$之ESIMS實驗值*m/z* 280.0 (M+H)。



LXIX

[0384] 6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(LXIX)：白色固體(4.112 g，14.683 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz、

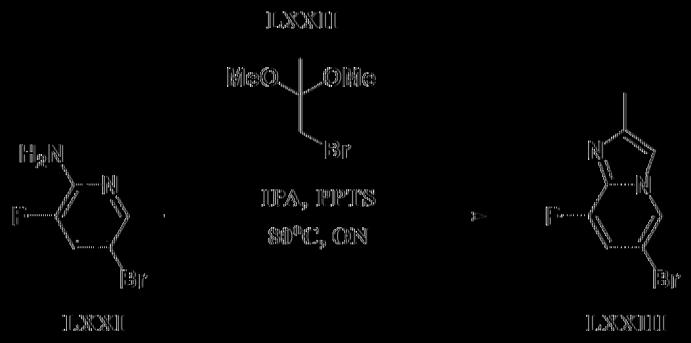
DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H)、7.61 (d、J = 10.0 Hz、1H)、6.60 (tt、J = 54.3、3.0 Hz、1H)、5.36 (td、J =15.81、2.87 Hz、2 H)；$C_8H_5BrF_3N_3$之ESIMS實驗值m/z 280.0 (M+H)。



LXX

[0385] 6-溴-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(LXX)：白色固體(10.58 g，44.065 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.32 (d、J = 1.2 Hz、1H)、8.03 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.54 (dd、J = 8.4、1.6 Hz、1H)、5.26 (sep、J = 6.8 Hz、1H)、5.26 (d、J = 6.8 Hz、6H)；$C_9H_{10}BrN_3$之ESIMS實驗值m/z 240.1 (M+H)。

[0386] 中間物6-溴-8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(LXXIII)之製備描繪於以下流程12中。



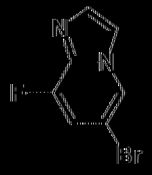
流程12

步驟1

[0387] 將5-溴-3-氟吡啶-2-胺(LXXI) (2 g，10.47 mmol)、1-溴-2,2-二甲氧基丙烷(LXXII) (2.11 g，11.53 mmol)及PPTS (260 mg，1.05 mmol)於IPA (25 mL)中之混合物加熱至80℃過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加至水(200 mL)中且攪拌1 h。收集所得固體且在高真空下乾

燥，得到呈米色固體之6-溴-8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(LXXXIII) (2.61 g，11.40 mmol，108.8%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。$C_8H_6BrFN_2$之ESIMS實驗值*m/z* 229.0 (M+H)。

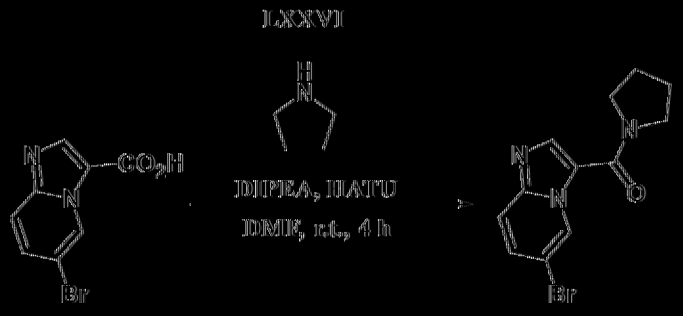
[0388] 根據以上流程12中所描述之程序製備以下中間物。



LXXIV

[0389] 6-溴-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(LXXIV)：米色固體(909.0 mg，4.228 mmol，80.7%產率)。$C_7H_4BrFN_2$之ESIMS實驗值*m/z* 214.9 (M+H)。

[0390] 中間物(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(LXXVIII)之製備描繪於以下流程13中。



LXXV　　LXXVII

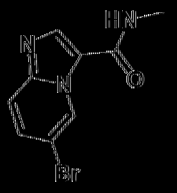
流程13

步驟1

[0391] 將6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(LXXV) (0.5 g，2.07 mmol)、DIPEA (0.9 mL，5.17 mmol)及HATU (0.79 g，2.07 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物攪拌5 min。接著添加吡咯啶(LXXVI) (0.32 mL，3.18 mmol)，且將反應混合物繼續在室溫攪拌4 h。濃縮溶劑，將殘餘物分配於EtOAc與$NaHCO_3$飽和水溶液之間，分離有機層，用水及鹽水洗

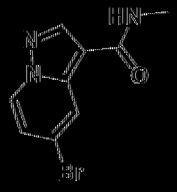
滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮且在高真空下乾燥，得到呈米色固體之(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-1-基甲酮(LXXVIII) (577 mg，1.962 mmol，94.6%產率)。$C_{12}H_{12}BrN_3O$之ESIMS實驗值*m/z* 294.0 (M+H)。

[0392] 根據以上流程13中所描述之程序製備以下中間物。



LXXVIII

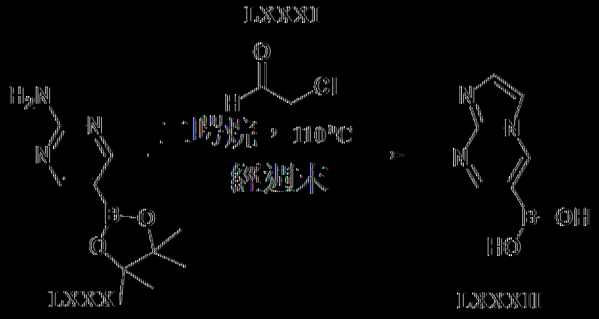
[0393] 6-溴-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(LXXVIII)：灰白色固體(530 mg，2.086 mmol，83.8%產率)。$C_9H_8BrN_3O$ 之ESIMS實驗值*m/z* 254.0 (M+H)。



LXXIX

[0394] 5-溴-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺(LXXIX)：灰白色固體(290 mg，1.141 mmol，91.7%產率)。$C_9H_8BrN_3O$之ESIMS實驗值*m/z* 253.95 (M+H)。

[0395] 中間物咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基硼酸(LXXXII)之製備描繪於以下流程14中。

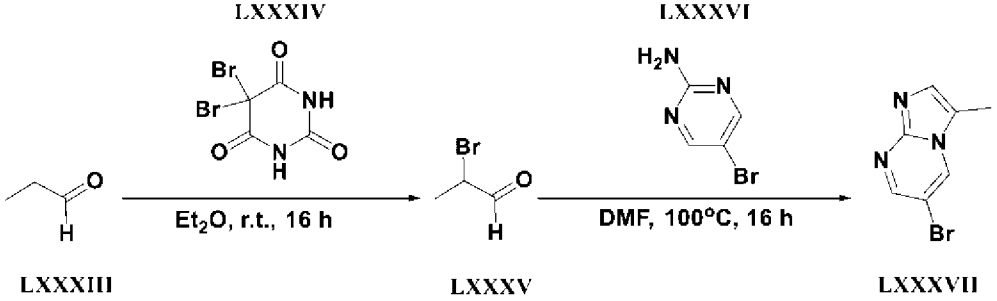


流程14

步驟1

【0396】 將5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)嘧啶-2-胺(LXXX) (1 g，4.52 mmol)與氯乙醛(**LXXXI**) (0.92 mL，5.39 mmol)之混合物溶解於1,4-二噁烷(20 mL)中且經週末加熱至110℃。冷卻反應混合物，且藉由過濾收集固體且在高真空下乾燥，得到呈棕色固體之咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基硼酸(**LXXXII**) (650 mg，3.989 mmol，88.2%產率)，其不經純化即用於下一步驟。$C_6H_6BN_3O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 164.1 (M+H)。

【0397】 中間物6-溴-3-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶(**LXXXVII**)之製備描繪於以下流程**15**中。



流程15

步驟1

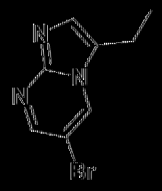
【0398】 向丙醛(**LXXXIII**) (5 g，70 mmol)於Et_2O (150 mL)中之混合物添加5,5-二溴嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮(**LXXXIV**) (9.91 g，35 mmol)，且在室溫攪拌所得混合物16 h。完成後，藉由石油醚(80 mL×2)洗滌混合物。過濾有機層且濃縮，得到呈黃色油狀物之2-溴丙醛(**LXXXV**) (2.0 g，14.6 mmol，20.9%產率)。

步驟2

【0399】 在Ar下於室溫向2-溴丙醛(**LXXXV**) (0.7 g，5.11 mol)於

DMF (20 mL)中之溶液添加5-溴嘧啶-2-胺(LXXXVI) (0.97 g，5.56 mmol)。在100℃攪拌混合物16 h。完成後，用EtOAc稀釋混合物且用鹽水(20 mL×3)洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0% ->20% EtOAc/石油醚)純化粗殘餘物，得到呈白色固體之6-溴-3-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶(LXXXVIII) (80 mg，0.377 mmol，7.4%產率)。$C_7H_6BrN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 212.1 (M+H)。

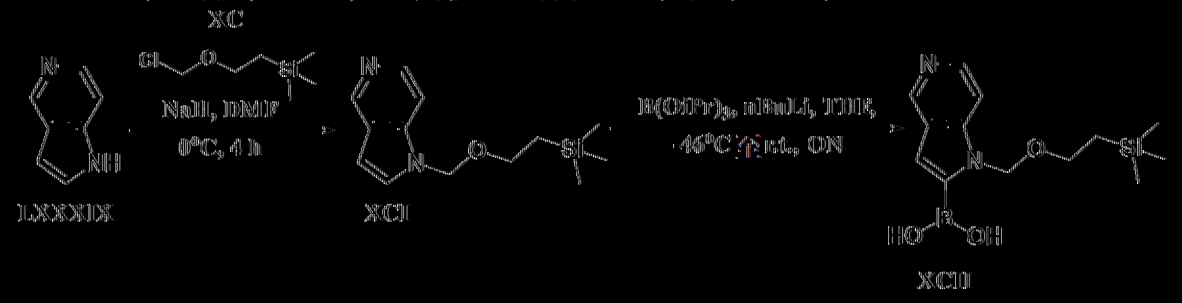
[0400] 根據以上流程15中所描述之程序製備以下中間物。



LXXXVIII

[0401] 6-溴-3-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(LXXXVIII)：白色固體(200 mg，0.885 mmol，19.1%產率)。$C_8H_8BrN_3$之ESIMS實驗值*m/z* 226.0 (M+H)。

[0402] 中間物(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)硼酸(XCII)之製備描繪於以下流程16中。



LXXXIX　　XCI　　XCII

流程16

步驟1

[0403] 在N_2下向5-氮雜吲哚(LXXXIX) (可購自Combi-Blocks Inc.) (2.0 g，16.93 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NaH (0.81 g，20.18 mmol)。在0℃攪拌混合物1 h。隨後添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基

矽烷(**XC**) (可購自Combi-Blocks Inc.) (3.6 mL，20.34 mmol)且在0℃攪拌混合物4 h。在真空濃縮以移除DMF之後，添加冰冷的NH_3Cl飽和水溶液，且用EtOAc萃取混合物。用水、鹽水洗滌有機層，且在真空下將溶劑濃縮於Celite®上。使用管柱層析(0→100% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈琥珀色液體之1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(**XCI**) (2.32 g，9.340 mmol，55.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.11 (9 H, s), 0.75 - 0.84 (2 H, m), 3.40 - 3.48 (2 H, m), 5.58 (2 H, s), 6.64 (1 H, dd, *J*=3.29, 0.82 Hz), 7.55 - 7.60 (2 H, m), 8.23 (1 H, d, *J*=5.75 Hz), 8.84 (1 H, d, *J*=0.82 Hz); $C_{13}H_{20}N_2OSi$之ESIMS實驗值*m/z* 249.1 (M+H)。

步驟2

【0404】 在N_2下，在-78℃將正丁基鋰(1.21 mL，3.02 mmol)之己烷溶液緩慢添加至1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(**XCI**) (0.5 g，2.01 mmol)於無水THF (4.0 mL)中之溶液。在-46℃攪拌混合物2 h。添加硼酸三異丙酯(0.93 mL，4.03 mmol)，且攪拌混合物過夜，升溫至室溫。用1 M HCl水溶液淬滅反應混合物且用4 N NaOH中和至pH 8。將溶劑蒸發於Celite®上，且藉由逆相(C18)矽膠管柱層析(0→40% MeCN/水(0.1%甲酸作為改質劑))純化。LC/MS顯示起始物質與[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]硼酸(**XCII**) (200 mg，0.684 mmol，34.0%產率)的呈灰白色固體之混合物(40/60)。該混合物不經進一步純化即按原樣使用。$C_{13}H_{21}BN_2O_3Si$之ESIMS實驗值*m/z* 293.1 (M+H)。

【0405】 根據以上流程**16**中所描述之程序製備以下中間物。



XCIII

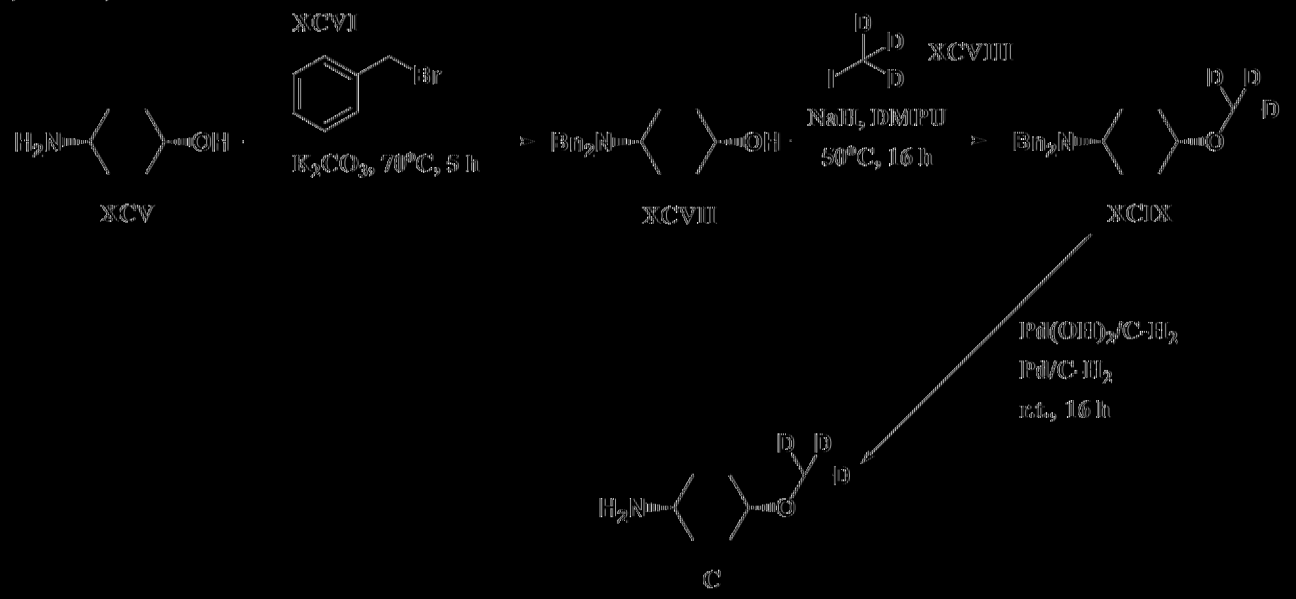
[0406] (1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)硼酸(XCIII)：茶色固體(796 mg，2.861 mmol，71.1%產率)。$C_{13}H_{21}BN_2O_3Si$之ESIMS實驗值[*m/z* 293.15 (M+H)。



XCIV

[0407] (1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)硼酸(XCIV)：茶色固體(831 mg，2.844 mmol，70.6%產率)。$C_{13}H_{21}BN_2O_3Si$之ESIMS實驗值[*m/z* 293.1 (M+H)。

[0408] 中間物*順*-4-(甲氧基-d_3)環己-1-胺(C)之製備描繪於以下流程17中。



流程17

步驟1

【0409】 向*順*-4-胺基環己-1-醇(**XCV**) (5 g，32.9 mmol)、(溴甲基)苯(**XCVI**) (11.25 g，65.8 mmol)於MeCN (80 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (13.64 g，98.7 mmol)。在70℃攪拌混合物5 h。減壓濃縮反應混合物以移除MeCN。用EtOAc稀釋混合物且接著用EtOAc (100 mL×3)及H_2O萃取。濃縮經合併之有機層，且藉由矽膠管柱層析(0%→30% EtOAc/PE)純化粗殘餘物，得到呈白色固體之*順*-4-(二苯甲基胺基)環己-1-醇(**XCVII**) (8.0 g，27.08 mmol，82.3%產率)。$C_{20}H_{25}NO$之ESIMS實驗值*m/z* 296.4 (M+H)。

步驟2

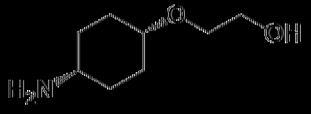
【0410】 在氮氣氛圍下在連續攪拌下向*順*-4-(二苯甲基胺基)環己-1-醇(**XCVII**) (8.0 g，27.08 mmol)於DMPU (80 mL)中之溶液中緩慢添加NaH (5.98 g，149.7 mmol)。在室溫攪拌反應混合物1 h。接著在室溫經10 min之時間段添加碘甲烷-d_3 (**XCVIII**) (10.85 g, 74.86 mmol)。添加完成之後，在50℃攪拌反應混合物16 h。隨後用NH_4Cl飽和水溶液(300 mL)淬滅反應混合物且攪拌10 min。用EtOAc稀釋混合物且接著用EtOAc (300 mL×3)及H_2O萃取。藉由矽膠管柱層析(0%→20% EtOAc/PE)純化粗殘餘物，得到呈無色油狀物之*順*-N,N-二苯甲基-4-(甲氧基-d_3)環己-1-胺(**XCIX**)(6 g，19.202 mmol，70.9%產率)。$C_{21}H_{24}D_3NO$之ESIMS實驗值*m/z* 313.0 (M+H)。

步驟3

【0411】 向*順*-N,N-二苯甲基-4-(甲氧基-d_3)環己-1-胺(**XCIX**) (200 mg，0.64 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液添加$Pd(OH)_2/C$ (50 mg)及Pd/C (50 mg)。在室溫攪拌混合物16 h。經由Celite®過濾混合物，且用EtOH洗

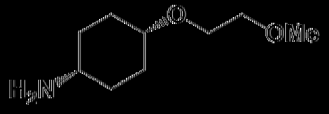
濃。減壓濃縮反應混合物，得到呈無色油狀物之順-4-(甲氧基-d_3)環己-1-胺(C) (76.4 mg，0.578 mmol，90.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.40 (m, 4H), 1.67 - 1.56 (m, 4H),1.86 (td, *J* = 9.8, 4.6 Hz, 2H), 2.71 (tt, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H); $C_7H_{12}D_3NO$之ESIMS實驗值*m/z* 133.0 (M+H)。

[0412] 根據以上流程17中所描述之程序製備以下中間物。



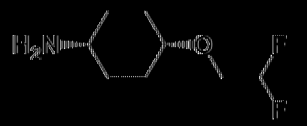
CI

[0413] 2-((順-4-胺基環己基)氧基)乙-1-醇(CI)：無色油狀物(0.5 g，3.14 mmol，61.4%產率)。$C_8H_{17}NO_2$之ESIMS實驗值*m/z* 160.1 (M+H)。



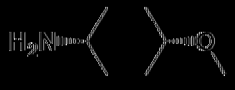
CII

[0414] 順-4-(2-甲氧基乙氧基)環己-1-胺(CII)：無色油狀物(1.5 g，8.65 mmol，76.6%產率)。$C_9H_{19}NO_2$之ESIMS實驗值*m/z* 174.1 (M+H)。



CIII

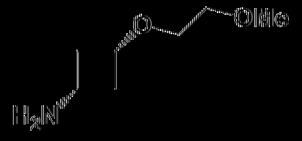
[0415] 順-4-(2,2-二氟乙氧基)環己-1-胺(CIII)：白色固體(1.352 g，7.54 mmol，90.3%產率)。$C_8H_{15}F_2NO$之ESIMS實驗值*m/z* 180.1 (M+H)。



CIV

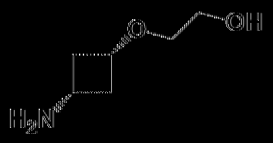
[0416] 順-4-乙氧基環己-1-胺(CIV)：無色油狀物(2 g，13.96

mmol，64.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.49 – 1.44 (m, 6H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 2.4 – 2.23 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 3H)。



CV

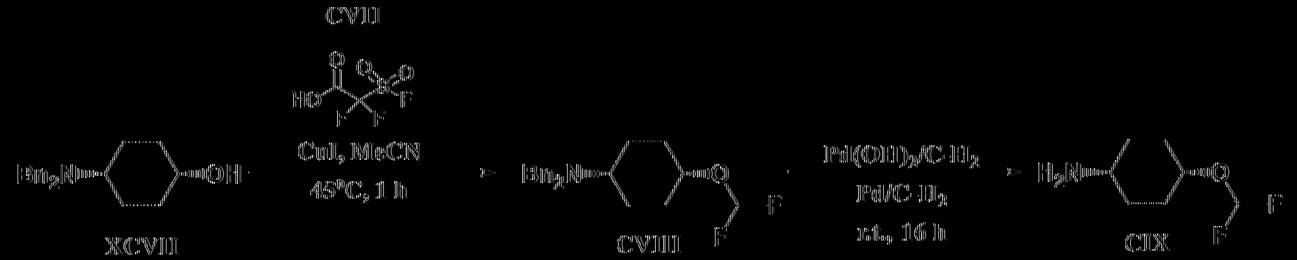
[0417] *順*-3-(2-甲氧基乙氧基)環丁-1-胺(CV)：無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.89 – 2.75 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.37 – 3.35 (m, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.54 – 3.48 (m, 1H)。



CVI

[0418] 2-(*順*-3-胺基環丁氧基)乙-1-醇(CVI)：無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.79-1.72 (m, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 3.29 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 1H)。

[0419] 中間物*順*-4-(二氟甲氧基)環己-1-胺(CIX)之製備描繪於以下流程18中。



流程18

步驟1

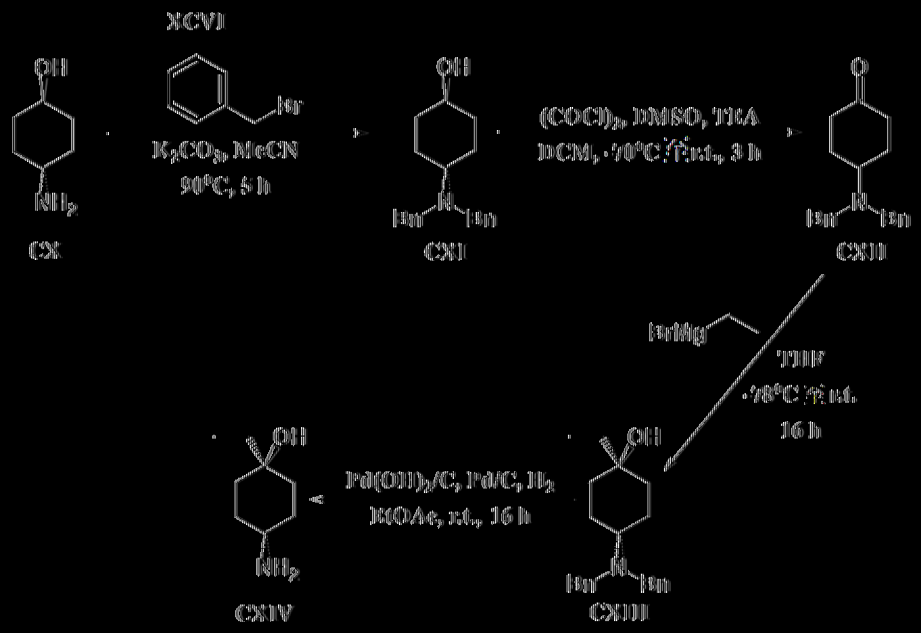
[0420] 在氮氣氛圍下將*順*-4-(二苯甲基胺基)環己-1-醇(XCVII)

(50 mg，0.170 mmol)、CuI (6.5 mg，0.034 mmol)於MeCN (5 mL)中之溶液加熱至45℃持續5 min。經10 min向此混合物中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(**CVII**) (60 mg，0.339 mmol)於(2 mL) MeCN中之溶液。隨後在45℃攪拌混合物1 h。隨後經由蒸發移除揮發性組分且用EtOAc (100 mL)及水與$NaHCO_3$飽和水溶液之100 mL 1:1混合物稀釋殘餘物。經由燒結玻璃布赫納漏斗(Buchner funnel)過濾含有固體之所得兩相混合物。分離各層且用EtOAc (50 mL)萃取水層。將合併之EtOAc層用鹽水與水之50 mL 1:1混合物洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮成油狀物。藉由矽膠層析(100%己烷→30% EtOAc/己烷)純化粗油狀物。將含有產物之溶離份合併且濃縮，得到呈油狀物之*順*-N,N-二苯甲基-4-(二氟甲氧基)環己-1-胺(**CVIII**) (25 mg，0.072 mmol，42.3%產率)，其固化成灰白色固體。$C_{21}H_{25}F_2NO$之ESIMS實驗值*m/z* 346.1 (M+H)。

步驟2

【0421】 向*順*-N,N-二苯甲基-4-(二氟甲氧基)環己-1-胺(**CVIII**) (2.8 g，8.11 mmol)於THF (60 mL)中之溶液添加Pd $(OH)_2$/C (1.4 g)及Pd/C (1.4 g)。在室溫攪拌混合物16 h。經由Celite®過濾混合物，且用THF洗滌。減壓濃縮反應混合物，得到呈無色油狀物之*順*-4-(二氟甲氧基)環己-1-胺(**CIX**) (1.05 g，6.36 mmol，78.4%產率)。$C_7H_{13}F_2NO$ 之ESIMS實驗值*m/z* 166.1 (M+H)。

【0422】 中間物*反*-4-胺基-1-乙基環己-1-醇(**CXIV**)之製備描繪於以下流程**19**中。



流程19

步驟1

[0423] 向反-4-胺基環己-1-醇(CX) (25 g，0.217 mmol)及溴甲苯(XCVI) (74.2 g，0.434 mmol)於MeCN (500 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (90 g，0.6512 mmol)。在90℃攪拌混合物5 h。減壓濃縮反應混合物以移除MeCN。用EtOAc稀釋混合物且接著用EtOAc (100 mL×3)及H_2O萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在高真空下蒸發，得到呈白色固體之反-4-(二苯甲基胺基)環己-1-醇(CXI) (32 g，108.3 mmol，49.9%產率)。該產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{20}H_{25}NO$之ESIMS實驗值*m/z* 296.3 (M+H)。

步驟2

[0424] 在N_2下在-70℃向$(COCl)_2$ (12.89 g，101.55 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中緩慢添加含DMSO (10.6 g，135.4 mmol)之DCM (50 mL)。在N_2下在-70℃添加含反-4-(二苯甲基胺基)環己-1-醇(CXI) (20.0 g，67.7 mmol)之DMF(50 mL)且攪拌30 min。隨後添加TEA (21.92 g，216.64 mmol)且在-70℃攪拌混合物，經3 h升溫至室溫。用H_2O (800 mL)

稀釋反應混合物且用DCM (800 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(9→25% EtOAc/PE)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-(二苯甲基胺基)環己-1-酮(**CXII**) (18.0 g，61.3 mmol，90.6%產率)。$C_{20}H_{23}NO$之ESIMS實驗值*m/z* 294.2 (M+H)。

步驟3

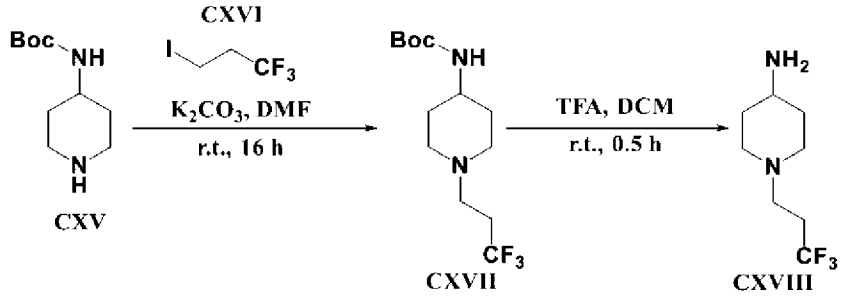
【0425】 在N_2下在-78℃將4-(二苯甲基胺基)環己-1-酮(**CXII**) (5.0 g，17.04 mmol)添加至THF (50 mL)中且攪拌1 h。添加溴化乙基鎂(17 mL，34.08 mmol)且在-78℃下攪拌反應物，經16 h升溫至室溫。用NH_4Cl (100 mL)稀釋反應混合物，過濾且用EtOAc (200 mL×3 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在高真空下濃縮，得到殘餘物。LC/MS顯示兩種產物。藉由矽膠管柱層析(2→3% EtOAc/PE)純化殘餘物，得到呈白色固體之反-4-(二苯甲基胺基)-1-乙基環己-1-醇(**CXIII**) (1.5 g，4.637 mmol，27.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 4H), 1.65 (t, J = 11.4 Hz, 4H), 2.41 (s, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.91 (s, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 8H); $C_{22}H_{29}NO$ 之ESIMS實驗值*m/z* 324.2 (M+H)。

步驟4

【0426】 用H_2吹掃反-4-(二苯甲基胺基)-1-乙基環己-1-醇(**CXIII**) (1.5 g，4.6 mmol)於EtOAc (50.0 mL)、10% Pd/C (0.4 g)、20% $Pd(OH)_2$/C (0.4 g)中之溶液。在H_2氛圍下在室溫攪拌混合物16 h。經由Celite®過濾反應混合物且在高真空下濃縮，得到呈白色固體之反-4-胺基-1-乙基環己-1-醇(**CXIV**) (390 mg，2.723 mmol，58.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 1.29

- 1.20 (m, 2H), 1.40 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H); $C_8H_{17}NO$ 之ESIMS實驗值 *m/z* 144.1 (M+H)。

【0427】 中間物1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-胺(**CXVIII**)之製備描繪於以下流程**20**中。



流程20

步驟1

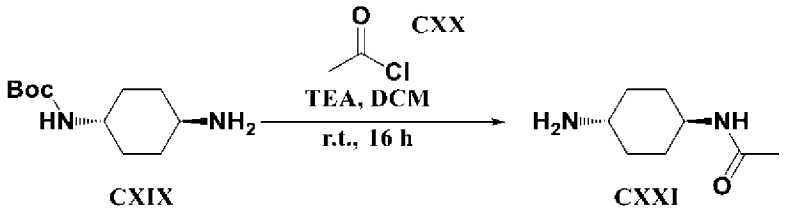
【0428】 將哌啶-4-基胺基甲酸三級丁酯(**CXV**) (可購自Combi-Blocks Inc.) (1 g，4.99 mmol)及K_2CO_3 (1.73 g，12.52 mmol)溶解於DMF (15 mL)中且添加1-碘-3,3,3-三氟丙烷(**CXVI**) (878 µL，7.49 mmol)，且在室溫攪拌反應物16 h。將反應混合物倒入EtOAc中，且分離水層。用EtOAc (×3)萃取水層，且接著用1 M檸檬酸將經合併之有機層酸化至pH 4.5。用小體積之水洗滌有機層三次以移除未反應之SM。足量產物保留於有機層中，使用無水$MgSO_4$乾燥且真空減少，得到呈白色固體之產物N-[1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基]胺基甲酸三級丁酯(**CXVII**)(861 mg，2.906 mmol，58.2%產率)。$C_{13}H_{23}F_3N_2O_2$ 之ESIMS實驗值*m/z* 297.2 (M+H)。

步驟2

【0429】 將N-[1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基]胺基甲酸三級丁酯(CXVII) (200 mg，0.670 mmol)溶解於DCE (3.2 mL)中且添加TFA (800 µL，10.38 mmol)，且在室溫下拌反應物30分鐘。將反應混合物吹乾且藉

由高真空移除過量TFA，得到呈白色半固體之粗中間物1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-胺(**CXVIII**) (209 mg，0.674 mmol，99.8%產率)，其不經進一步純化即使用。$C_8H_{15}F_3N_2$之ESIMS實驗值*m/z* 197.1 (M+H)。

【0430】 中間物N-(*反*-4-胺基環己基)乙醯胺(**CXXI**)之製備描繪於以下流程**21**中。

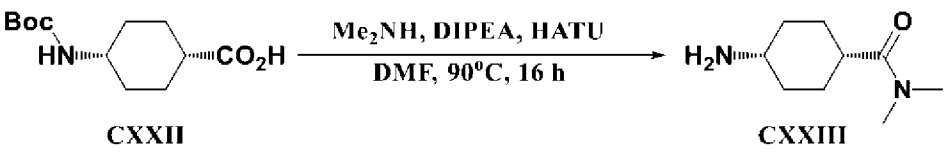


流程21

步驟1

【0431】 向N-(4-胺基環己基)胺基甲酸三級丁酯(**CXIX**) (可購自Combi-Blocks Inc.) (0.6 g，2.8 mmol)於DCM (6 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (1.2 mL，8.61 mmol)。接著緩慢添加乙醯氯(**CXX**) (0.22 mL，3.09 mmol)且在室溫攪拌反應混合物16 h。移除溶劑，且使粗物質溶解於EtOAc中，用1 M NaOH、鹽水洗滌，且經無水$MgSO_4$乾燥且最後濃縮。將產物溶解於EtOH (2 mL)及4 M HCl (1 mL)中。在室溫攪拌溶液2 h，然後蒸發至乾燥，得到呈白色固體之N-(4-胺基環己基)乙醯胺之HCl鹽(**CXXI**) (480 mg，2.49 mmol，89.0%產率)。$C_8H_{16}N_2O$之ESIMS實驗值*m/z* 157.05 (M+H)。

【0432】 中間物*順*-4-胺基-N,N-二甲基環己烷-1-甲醯胺(**CXXIII**)之製備描繪於以下流程**22**中。

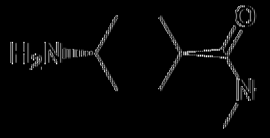


流程22

步驟1

[0433] 向4-(三級丁氧羰胺基)環己烷甲酸(CXXIII) (可購自Combi-Blocks Inc.) (0.3 g，1.23 mmol)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.65 mL，3.73 mmol)及HATU (0.7 g，1.85 mmol)。在室溫攪拌反應物5 min。添加二甲胺(0.92 mL，1.84 mmol)，且將反應物加熱至90℃，持續16 h。濃縮反應物且溶解於EtOH (2 mL)及4 M HCl/二㗁烷(1 mL)中。在室溫攪拌混合物2 h，真空濃縮，得到呈淡棕色黏稠固體之4-胺基-N,N-二甲基環己烷-1-甲醯胺之HCl鹽(CXXIII) (280 mg，1.355 mmol，109.9%產率)。$C_9H_{18}N_2O$之ESIMS實驗值*m/z* 171.15 (M+H)。

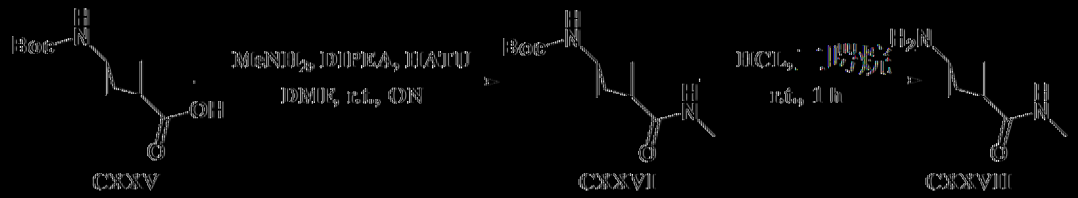
[0434] 根據以上流程22中所描述之程序製備以下中間物。



CXXIV

[0435] 反-4-胺基-N,N-二甲基環己烷-1-甲醯胺(CXXIV)：淡棕色黏稠固體(290 mg，1.403 mmol，113.8%產率)。$C_9H_{18}N_2O$之ESIMS實驗值*m/z* 171.1 (M+H)。

[0436] 中間物3-胺基-N-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(CXXVII)之製備描繪於以下流程23中。



CXXV CXXVI CXXVII

流程23

步驟1

[0437] 向3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(CXXV)

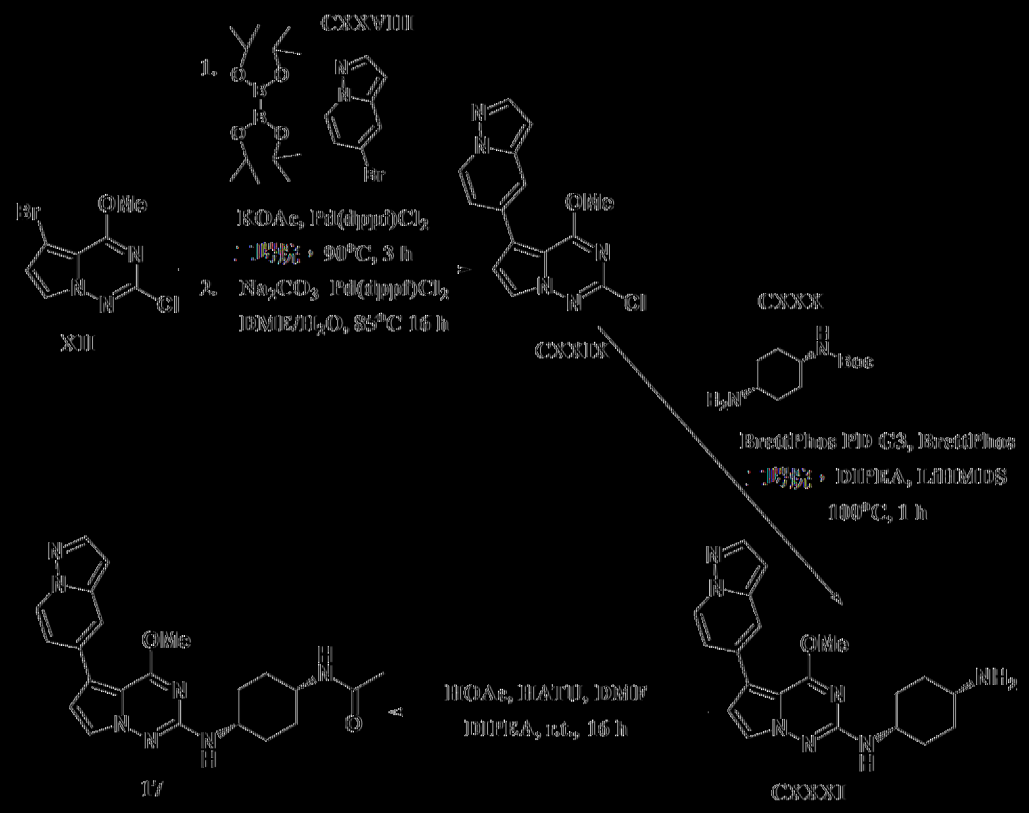
(可購自AmBeed, Inc.) (0.5 g，2.2 mmol)及HATU (0.8 g，2.09 mmol)於DMF中之溶液中添加DIPEA (0.8 mL，4.59 mmol)且攪拌混合物5 min。接著在-78℃添加甲胺HCL (1.49 g，22.07 mmol)，隨後再添加DIPEA (4 mL)。使反應混合物在室溫攪拌過夜。濃縮溶劑，將殘餘物溶解於EtOAc中，用$NaHCO_3$飽和水溶液、水及鹽水洗滌。將有機物經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮，且在高真空下乾燥殘餘物，得到呈灰白色固體之(3-(甲基胺甲醯基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(**CXXVI**) (244 mg，1.015 mmol，46.2%產率)。$C_{12}H_{20}N_2O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 241.1 (M+H)。

步驟2

【0438】 將(3-(甲基胺甲醯基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(**CXXVI**) (240 mg，1.0 mmol)於4 M HCl/二噁烷(1.25 mL，5.0 mmol)中之溶液在室溫攪拌1 h。濃縮溶劑且在高真空下乾燥過夜，得到3-胺基-N-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺HCL (**CXXVII**) (177 mg，1.002 mmol，100.3%產率)，其不經純化即用於下一步驟。$C_7H_{12}N_2O$ 之ESIMS實驗值*m/z* 141.15 (M+H)。

實例1.

【0439】 N-(*順*-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺(17)之製備描繪於以下流程**24**中。



流程24

步驟1至2

[0440] 在密封管中將5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶(CXXVIII) (1.8 g，9.14 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (311 mg，0.380 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(2.9 g，11.42 mmol)及KOAc (2.24 g，22.82 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物用N_2脫氣且加熱至90℃持續3 h。將此反應物冷卻至室溫，向其中添加5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(XII) (2 g，7.62 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (311 mg，0.380 mmol)、Na_2CO_3 (15 mL，15 mmol)及DME (15 mL)。接著用N_2使反應物脫氣且加熱至85℃持續16 h。添加水(100 mL)且用EtOAc (100 mL×3)萃取。將有機相蒸發至Celite®上，且藉由矽膠管柱(0 →100% EtOAc/己烷)純化。收集含有純樣本之試管且真空移除溶劑。合併不純溶離份且藉由矽膠管柱(0 →100% EtOAc/己烷)再純化。收集含有純樣本之試管且真空移除溶劑，合併不純溶離份且藉由矽膠

管柱(0→100% EtOAc/己烷)再純化。合併三個純溶離份且置於高真空下，得到呈米色固體之2-氯-4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔(**CXXIX**) (660 mg，2.202 mmol，28.9%產率)。$C_{14}H_{10}ClN_5O$之ESIMS實驗值*m/z* 300.1 (M+H)。

步驟3

【0441】在室溫向2-氯-4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔(**CXXIX**) (100 mg，0.330 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之經攪拌溶液中添加BrettPhos (19 mg，0.040 mmol)、BrettPhos PD G3 (25 mg，0.030 mmol)、DIPEA (0.13 mL，0.720 mmol)、N-(4-胺基環己基)胺基甲酸三級丁酯(**CXXX**) (可購自Combi-Blocks Inc.) (90 mg，0.420 mmol)及LiHMDS (1 mL，1 mmol)。用N_2吹掃混合物且在100℃攪拌1 h。濃縮反應混合物且藉由ISCO (0→6% 7 N NH_3 MeOH/$CHCl_3$)純化。收集純溶離份，減壓濃縮且在高真空下乾燥，得到呈灰白色膠質固體之*順*-N^1-(4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)環己烷-1,4-二胺(**CXXXI**) (70 mg，0.186 mmol，55.6%產率)。$C_{20}H_{23}N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 378.2 (M+H)。

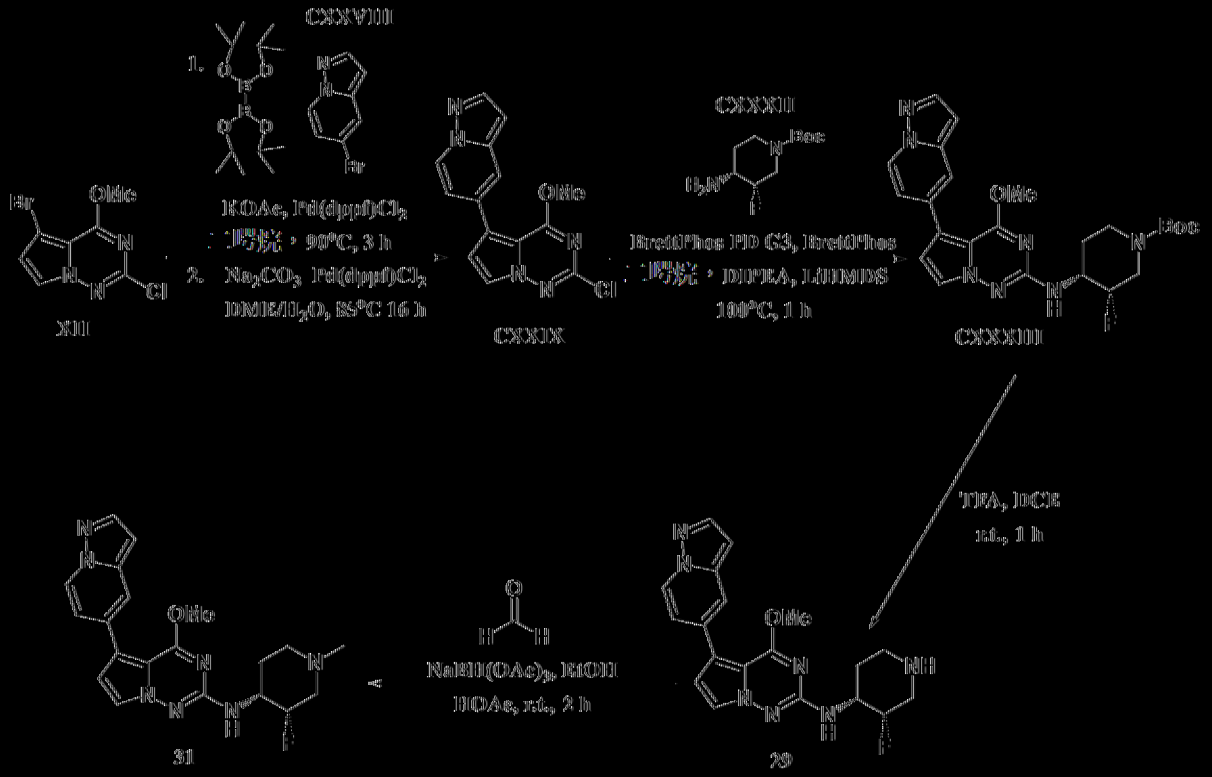
步驟4

【0442】向HOAc (11 μL，0.190 mmol)、HATU (79 mg，0.210 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中添加DIPEA (85 μL，0.490 mmol)且攪拌混合物5 min。接著添加含*順*-N^1-(4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)環己烷-1,4-二胺(**CXXXI**) (60 mg，0.160 mmol)之DMF (0.3 mL)且在室溫攪拌反應混合物16 h。添加水(10 mL)且用EtOAc萃取溶液。分離有機物，濃縮，吸收於矽膠上，且藉由製備型

TLC (4% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈黃色固體之N-(順-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)環己基)乙醯胺(17) (22 mg，0.052 mmol，33.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 - 1.59 (2 H, m), 1.60 - 1.72 (4 H, m), 1.74 - 1.81 (2 H, m), 1.81 (3 H, s), 3.64 - 3.71 (2 H, m), 3.99 (3 H, s), 6.47 (1 H, d, *J* = 6.30 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* = 7.26, 1.78 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.70 (1 H, br d, *J* = 6.84 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{22}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 420.2 (M+1)。

實例2。

[0443] 4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-N-(3R,4S)-3-氟哌啶-4-基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺(29)及N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺(31)之製備描繪於以下流程25中。



流程25

步驟1至2

【0444】 在密封管中將5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶(**CXXVIII**) (1.8 g，9.14 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (311 mg，0.380 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(2.9 g，11.42 mmol)及KOAc (2.24 g，22.82 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物用N_2脫氣且加熱至90℃持續3 h。將此反應物冷卻至室溫，向其中添加5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄(**XII**) (2 g，7.62 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (311 mg，0.380 mmol)、Na_2CO_3 (15 mL，15 mmol)及DME (15 mL)。接著用N_2使反應物脫氣且加熱至85℃持續16 h。添加水(100 mL)且用EtOAc (100 mL×3)萃取。將有機層蒸發至Celite®上，且藉由矽膠管柱(0→100% EtOAc/己烷)純化。收集含有純樣本之試管且真空移除溶劑。合併不純溶離份且藉由矽膠管柱(0→100% EtOAc/己烷)再純化。收集含有純樣本之試管且真空移除溶劑，合併不純溶離份且藉由矽膠管柱(0→100% EtOAc/己烷)再純化。合併三個純溶離份且置於高真空下，得到呈米色固體之2-氯-4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄(**CXXIX**) (660 mg，2.202 mmol，28.9%產率)。$C_{14}H_{10}ClN_5O$之ESIMS實驗值*m/z* 300.1 (M+H)。

步驟3

【0445】 在室溫向2-氯-4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄(**CXXIX**) (100 mg，0.330 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加BrettPhos (19 mg，0.040 mmol)、BrettPhos PD G3 (25 mg，0.030 mmol)、DIPEA (0.13 mL，0.720 mmol)、(3S,4R)-4-胺基-3-氟-1-哌啶甲酸2-甲基-2-丙烷酯(**CXXXII**) (100 mg，0.460 mmol)及

LiHMDS (1 mL，1 mmol)。用N_2吹掃混合物且在100℃攪拌1 h。濃縮反應混合物且藉由ISCO (0→100% EtOAc/己烷)純化。收集純溶離份，減壓濃縮且在高真空下乾燥，得到呈白色固體之(3R,4S)-3-氟-4-[(4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(**CXXXIII**) (65 mg，0.135 mmol，40.5%產率)。$C_{24}H_{28}FN_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 482.25 (M+H)。

步驟4

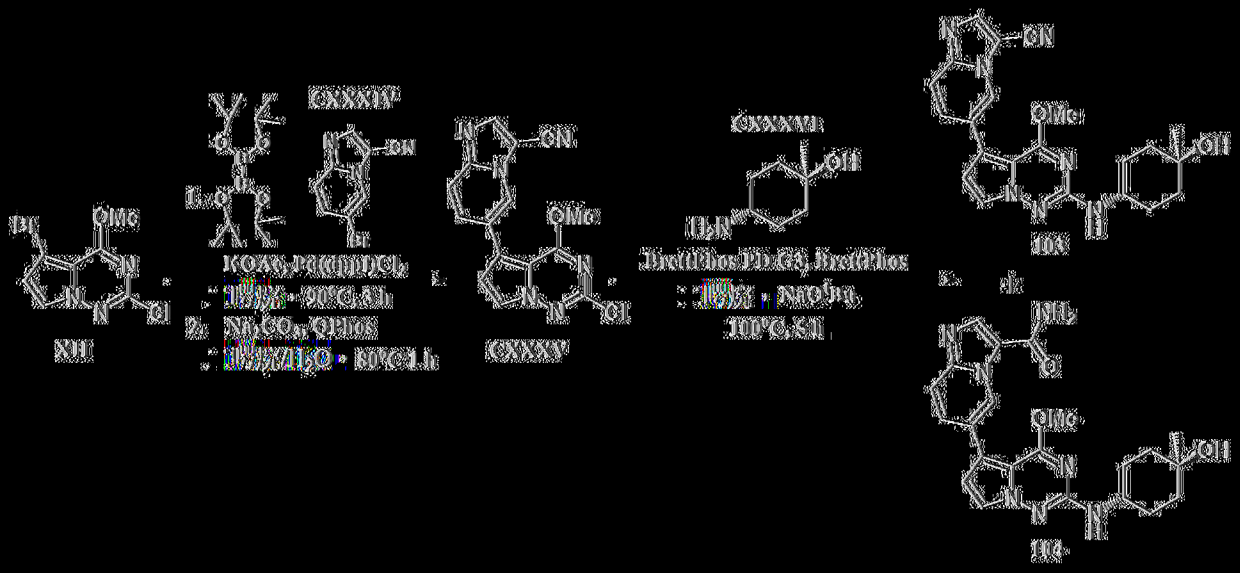
【0446】 向(3R,4S)-3-氟-4-[(4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(**CXXXIII**) (65 mg，0.130 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.5 mL，6.49 mmol)，且在室溫攪拌1 h。將反應混合物濃縮，用7 N NH_3/MeOH處理，吸收於矽膠上且藉由ISCO (0→100% $CHCl_3$/MeOH)純化。收集純溶離份，減壓濃縮且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體之4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-N-(3R,4S)-3-氟哌啶-4-基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺(**29**) (45 mg，0.118 mmol，87.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 - 1.65 (1 H, m), 1.73 (1 H, qd, *J*=12.37, 4.24 Hz), 2.56 (1 H, br t, *J*=12.46 Hz), 2.70 (1 H, dd, *J*=38.70, 14.30 Hz), 2.96 (1 H, br d, *J*=13.14 Hz), 3.13 (1 H, br t, *J*=11.50 Hz), 3.78 - 3.93 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.80 (1 H, d, *J*=50.75 Hz), 6.59 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 6.64 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.78 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J*=7.39, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.81 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.97 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.63 (1 H, d, *J*=7.12 Hz)；$C_{19}H_{20}FN_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 382.2 (M+H)。

步驟5

【0447】 將4-甲氧基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-N-(3R,4S)-3-氟哌啶-4-基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺(**29**) (40 mg，0.100 mmol)溶解於EtOH (1 mL)中且添加HOAc (15 μL，0.260 mmol)及甲醛(18 μL，0.320 mmol)，且在室溫攪拌反應物20 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (56 mg，0.260 mmol)且攪拌反應物2 h。TLC顯示起始物質完成。將反應混合物吸收於矽膠上且藉由ISCO (0→8% 7N NH_3 MeOH/$CHCl_3$)純化。濃縮純溶離份，且在高真空下乾燥殘餘物，得到呈灰白色固體之N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺(**31**) (30 mg，0.076 mmol，72.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (1 H, br dd, *J*=12.59, 3.01 Hz), 1.92 (1 H, qd, *J*=12.23, 3.56 Hz), 2.01 - 2.09 (1 H, m), 2.17 (1 H, dd, *J*=37.55, 13.20 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.79 (1 H, br d, *J*=11.23 Hz), 3.00 - 3.09 (1 H, m), 3.67 - 3.83 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.91 (1 H, d, *J*=50.20 Hz), 6.59 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 6.64 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 6.78 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J*=7.12, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.81 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.63 (1 H, d, *J*=7.39 Hz); $C_{20}H_{22}FN_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 396.2 (M+1)。

實例3.

【0448】 6-(2-((反-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(**104**)及6-(2-((反-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**103**)之製備描繪於以下流程**26**中。



流程26

步驟1至2

[0449] 將6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(CXXXIV) (可購自Combi-Blocks Inc) (888 mg，4.0 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(1.016 g，4.0 mmol)、KOAc (1.18 g，12.02 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (123 mg，0.15 mmol)之混合物溶解於1,4-二噁烷(12 mL)中，且用N_2吹掃反應混合物5 min。密封小瓶且在95℃加熱3 h。向以上反應混合物中添加5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(XII) (525 mg，2.0 mmol)、QPhos (143 mg，0.2 mmol)，以及Na_2CO_3 (1.27 g，12. mmol)於水(3 mL)中之溶液。用N_2氣體吹掃反應混合物5 min，密封小瓶且在80℃加熱1 h。將有機相分離，吸收於二氧化矽上，且經ISCO (0 ->20% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈米色固體之6-(2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(CXXXV) (116 mg，0.357 mmol，17.9%產率)。$C_{15}H_9ClN_6O$之ESIMS實驗值*m/z* 325.1 (M+H)。

步驟3

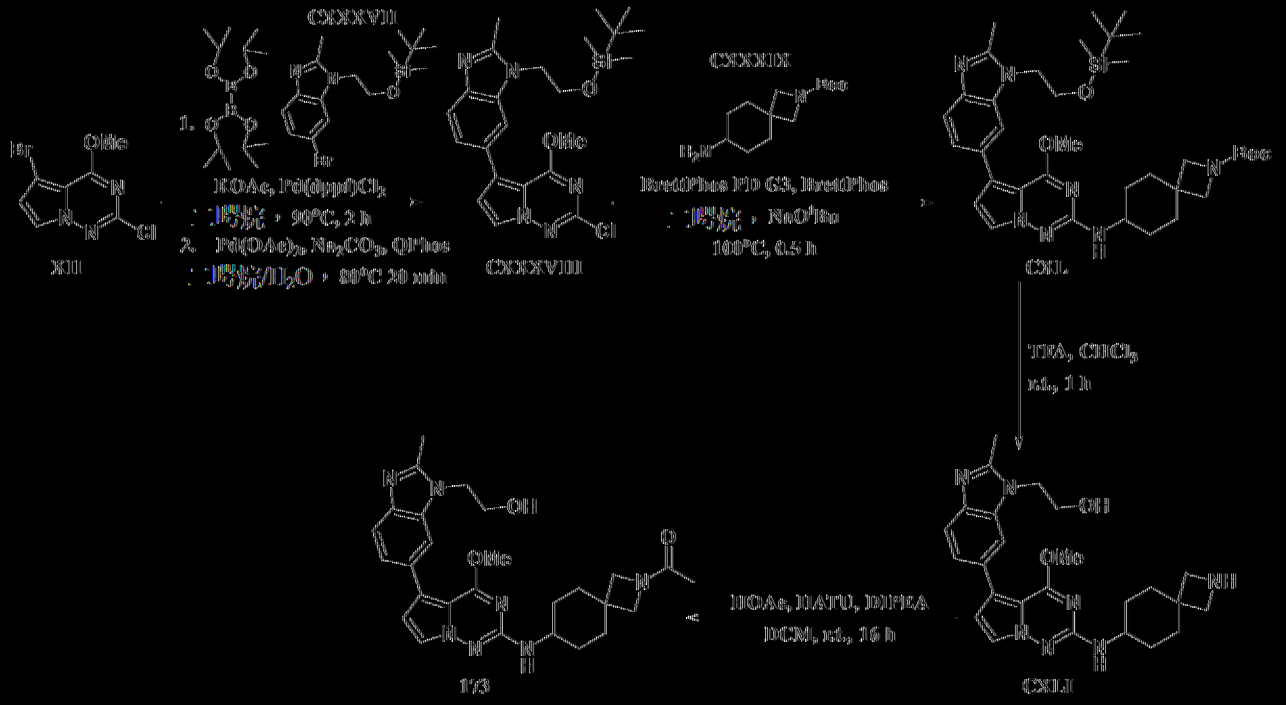
[0450] 在室溫向6-(2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)

咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**CXXXV**) (116.mg、0.36 mmol)、反-4-胺基-1-甲基環己-1-醇(**CXXXVI**) (可購自PharmaBlock (USA)、Inc.) (56.mg，0.43 mmol)、BrettPhos Pd G3 (24.mg，0.03 mmol)及BrettPhos (19.mg，0.04 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加NaO^{t}Bu (110 mg，1.14 mmol)。用N_2吹掃反應混合物5 min，接著加熱至100℃持續5 h。濃縮反應混合物且藉由ISCO (0→20% 7 N NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化，得到兩種呈米色固體之產物6-(2-((反-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**103**) (12 mg，0.029 mmol，8.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.38 - 1.53 (4 H, m), 1.56 - 1.66 (3 H, m), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 3.60 - 3.71 (1 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.56 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.89 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.67 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.81 - 7.92 (2 H, m), 8.44 (1 H, s), 8.77 - 8.86 (1 H, m); $C_{22}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 418.2 (M+1)及呈米色固體之6-(2-((反-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(**104**) (2.2 mg，0.005 mmol，1.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.39 - 1.48 (4 H, m), 1.57 - 1.63 (2 H, m), 1.85 - 1.91 (2 H, m), 3.60 - 3.72 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.49 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.75 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.34 (1 H, br s), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.69 (2 H, s), 7.95 (1 H, br s), 8.33 (1 H, s), 9.84 (1 H, s); $C_{22}H_{25}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 436.25 (M+1)。

實例4.

【0451】 1-(7-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-

甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮(173)之製備描繪於以下流程27中。



流程27

步驟1至2

[0452] 在密封管中將6-溴-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(CXXXVII) (950 mg，2.57 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (99 mg，0.12 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(960 mg，3.78 mmol)及KOAc (748 mg，7.62 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物用N_2吹掃，密封，且接著加熱至90℃持續2 h。LCMS顯示硼酸與硼酸酯之混合物。

[0453] 將此反應物冷卻至室溫，接著向此混合物中添加5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(XIII) (660 mg，2.51 mmol)、QPhos (178 mg，0.25 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (28 mg，0.12 mmol)及Na_2CO_3水溶液(5 mL，5.0 mmol)。用N_2吹掃反應物，密封，且隨後加熱至80℃持續20

min。添加水(100 mL)且用EtOAc (3×100 mL)萃取。將溶劑還原於Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/己烷)純化，得到呈灰白色固體之5-(1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(**CXXXVIII**) (460 mg，0.975 mmol，38.8%產率)。$C_{23}H_{30}ClN_5O_2Si$之ESIMS實驗值*m/z* 472.2 (M+H)。

步驟3

【0454】向7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯HCl(**CXXXIX**) (可購自J&W Pharmlab、LLC) (70 mg，0.25 mmol)、5-(1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(**CXXXVIII**) (100 mg，0.21 mmol)、BrettPhos (12 mg，0.02 mmol)及BrettPhos PD G3 (10 mg，0.01 mmol)於二噁烷(1.6 mL)中之經攪拌溶液中添加NaO^tBu (62 mg，0.65 mmol)。用N_2吹掃溶液，密封，且隨後在100℃加熱30 min。將溶劑反應物還原至Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(0→30% 7 N NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化，得到呈灰白色固體之7-((5-(1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(**CXL**)(17 mg，0.025 mmol，11.9%產率)。$C_{36}H_{53}N_7O_4Si$之ESIMS實驗值*m/z* 676.4 (M+H)。

步驟4

【0455】向7-((5-(1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮

雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(**CXL**) (17.mg、0.03 mmol)於$CHCl_3$ (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫攪拌反應物1 h。減壓移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(0→15% 7 N NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化殘餘物，得到呈琥珀色玻璃狀物之2-(6-(2-((2-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙-1-醇(**CXLI**) (11 mg，0.024 mmol，94.8%產率)。$C_{25}H_{31}N_7O_2$ 之ESIMS實驗值*m/z* 462.3 (M+H)。

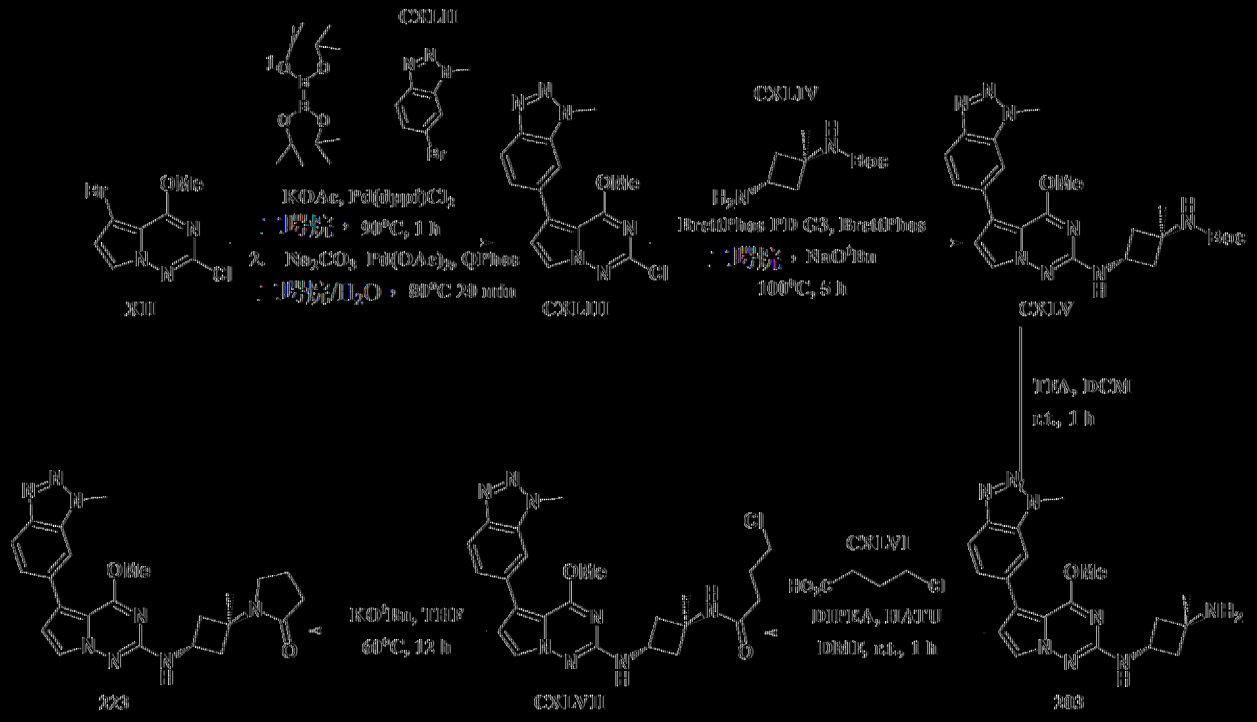
步驟5

【0456】將HATU (10 mg，0.03 mmol)、HOAc (1.5 μL，0.03 mmol)及DIPEA (12 μL，0.07 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液在室溫攪拌30 min，接著添加2-(6-(2-((2-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙-1-醇(**CXLI**) (11.mg，0.024 mmol)且將溶液在室溫攪拌16 h。將溶劑還原至Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(0→10% 7 N NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化，得到呈灰白色固體之1-(7-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮(**173**) (6 mg，0.012 mmol，50.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.39 (2 H, m), 1.48 - 1.60 (2 H, m), 1.72 - 1.79 (3 H, m), 1.83 - 1.94 (4 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.47 (1 H, s), 3.52 (1 H, s), 3.57 (1 H, dt, *J*=10.20, 6.95 Hz), 3.74 (1 H, s), 3.75 - 3.79 (2 H, m), 3.80 (1 H, s), 3.93 (3 H, d, *J*=1.10 Hz), 4.28 (2 H, br t, *J*=5.20 Hz), 4.99 (1 H, t, *J*=5.48 Hz), 6.43 (1 H, dd, *J*=16.43, 7.94 Hz), 6.62 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.37 (1 H, dd, *J*=8.21, 1.37 Hz), 7.51 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.58 (1 H, t,

J = 2.74 Hz), 7.69 (1 H, s); $C_{27}H_{33}N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 504.3 (M+1)。

實例5。

[0457] 反-N^1-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺(203)及1-(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)吡咯啶-2-酮(223)之製備描繪於以下流程28中。



流程28

步驟1至2

[0458] 在密封管中將6-溴-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(CXLII)(可購自Combi-Blocks Inc.) (0.93 g，4.39 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.17 g，0.21 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(1.68 g，6.62 mmol)及KOAc (1.3 g，13.25 mmol)於1,4-二噁烷(11 mL)中之混合物用N_2吹掃，密封且加熱至90℃持續1 h。LCMS顯示硼酸與硼酸酯之混合物。

【0459】將反應物冷卻至室溫且接著向此混合物中添加5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(**XII**) (1.15 g，4.38 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.05 g，0.22 mmol)、QPhos (0.32 g，0.45 mmol)、Na_2CO_3 (9.2 mL，9.2 mmol)之水溶液及1,4-二噁烷(11 mL)。用N_2吹掃反應物，密封，且加熱至80℃持續20 min。添加水(100 mL)且用EtOAc (3×100 mL)萃取。將溶劑還原於Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/己烷)純化，得到呈灰白色固體之6-(2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**CXLIII**) (0.763 g，2.424 mmol，55.3%產率)。$C_{14}H_{11}ClN_6O$之ESIMS實驗值*m/z* 315.1 (M+H)。

步驟3

【0460】向6-(2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**CXLIII**) (212 mg，0.67 mmol)、(反-3-胺基-1-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯(**CXLIV**) (可購自PharmaBlock (USA)、Inc.) (160 mg，0.8 mmol)、BrettPhos PD G3 (46 mg，0.05 mmol)及BrettPhos (37 mg，0.07 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之經攪拌溶液中添加NaO^tBu (195 mg，2.03 mmol)。將反應混合物吹掃5 min，隨後加熱至100℃持續30 min。將反應混合物濃縮且經ISCO (0→10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈無色膠狀物之(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯(**CXLV**) (188 mg，0.393 mmol，58.3%產率)。$C_{24}H_{30}N_8O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 479.3 (M+H)。

步驟4

【0461】向(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-

基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯(**CXLV**) (188 mg，0.39 mmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (1.2 mL，15.58 mmol)，且在室溫攪拌1 h。將反應混合物濃縮，用Na_2CO_3飽和水溶液處理，用EtOAc洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，隨後吸收於矽膠上，且藉由ISCO (0→20% 7 N NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化，得到呈灰白色泡沫之反-N^1-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺(**203**) (110 mg，0.291 mmol，74.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (3 H, s), 1.80 (2 H, br s), 1.88 - 1.98 (2 H, m), 2.13 - 2.22 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.23 - 4.33 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J*=8.76, 1.37 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.95 - 8.00 (1 H, m); $C_{19}H_{22}N_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 379.2 (M+1)。

步驟5

【0462】 向4-氯丁酸(**CXLVI**) (16 μL，0.16 mmol)及HATU (70 mg，0.18 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加DIPEA (74 μL，0.42 mmol)且攪拌混合物10 min。添加含反-N^1-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺(**203**) (50 mg，0.13 mmol)之DMF (0.5 mL)，且在室溫攪拌反應混合物1 h。用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc萃取。將有機層分離，濃縮，吸收於矽膠上且藉由ISCO (0→10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈灰白色固體之4-氯-N-(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)丁醯胺

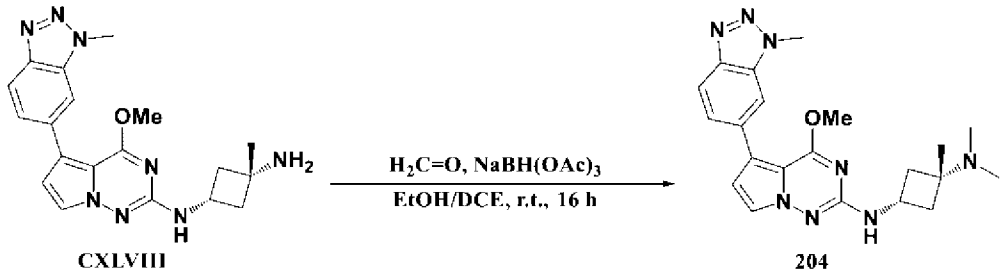
(**CXLVII**) (53 mg，0.110 mmol，83.1%產率)。$C_{23}H_{27}ClN_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 483.2 (M+H)。

步驟6

【0463】 向4-氯-N-(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)丁醯胺(**CXLVII**) (53 mg，0.11 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加KO^{t}Bu (37 mg，0.33 mmol)，且將反應混合物在60℃加熱12 h。用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc萃取。將有機層分離，濃縮，吸收於矽膠上，且藉由ISCO (0→10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈灰白色固體之1-(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)吡咯啶-2-酮(**223**) (23 mg，0.052 mmol，46.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.92 (2 H, quin, *J*=7.53 Hz), 2.00 - 2.08 (2 H, m), 2.23 (2 H, t, *J*=8.08 Hz), 2.82 - 2.92 (2 H, m), 3.40 (2 H, t, *J*=6.84 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.04 - 4.12 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=6.30 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J*=8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J*=8.76 Hz); $C_{23}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 447.3 (M+1)。

實例6.

【0464】 *順*-N^3-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-N^1,N^1,1-三甲基環丁烷-1,3-二胺(**204**)之製備描繪於以下流程**29**中。



流程29

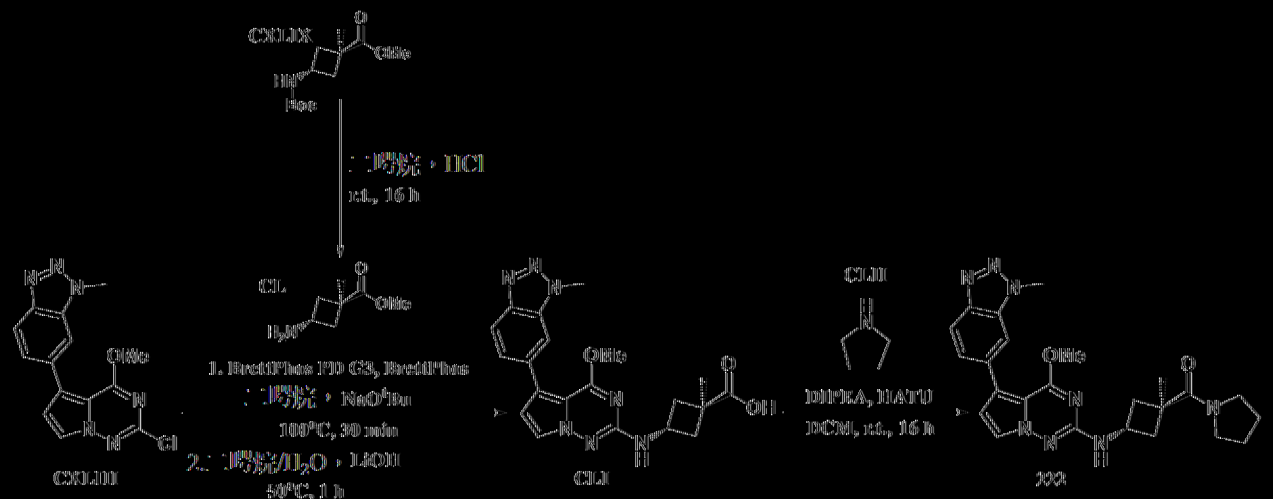
步驟1

【0465】 向(*順*-N^1-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺(**CXLVIII**) (藉由實例5步驟1至4中所示之方法製備) (25 mg，0.07 mmol)於EtOH (1 mL)及DCE (4 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醛(13 μL，0.17 mmol)。在室溫攪拌反應物30 min，然後添加$NaBH(OAc)_3$ (70 mg，0.33 mmol)。在室溫進一步攪拌反應物16 h。添加Na_2CO_3飽和水溶液且用DCM萃取。分離有機層且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓下移除溶劑及藉由ISCO矽膠管柱層析(0→20% 7 N NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化殘餘物，得到呈白色固體之*順*-N^3-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-N^1,N^1,1-三甲基環丁烷-1,3-二胺(**204**) (18 mg，0.044 mmol，67.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (3 H, s), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 2.03 (6 H, s), 2.19 (2 H, td, *J*=8.15, 2.60 Hz), 3.91 - 4.01 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J*=8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J*=8.76 Hz); $C_{21}H_{26}N_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 407.3 (M+1)。

實例7.

【0466】 (*反*-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)

吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)(吡咯啶-1-基)甲酮(222)之製備描繪於以下流程30中。



流程30

步驟1至3

[0467] 向微波小瓶中添加反-3-{[(三級氧基)羰基]胺基}-1-甲基環丁烷-1-甲酸甲酯(CXLIX) (255.1 mg，1.05 mmol)、MeOH (5 mL)以及4 M HCl於1,4-二㗁烷(0.5 mL，2. mmol)中之溶液。密封小瓶，且在室溫攪拌溶液16 h。在加熱至50℃的同時，用N_2流吹除溶劑。將殘餘物溶解於MeCN (5 mL)中，且在加熱至50℃的同時，用N_2流吹除溶劑。將其再重複2次，得到呈白色固體之反-3-胺基-1-甲基環丁烷-1-甲酸甲酯(CL)。

[0468] 向白色殘餘物中添加6-(2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(CXLIII) (300 mg，0.95 mmol)、1,4-二㗁烷(4.8 mL)、BrettPhos (50 mg，0.09 mmol)、NaO^{t}Bu (366.4 mg，3.81 mmol)、BrettPhos PD G3 (44 mg，0.05 mmol)。用N_2吹掃反應混合物，密封小瓶且加熱至100℃持續30 min。LC/MS顯示甲酯與酸之混合物。

[0469] 向上述溶液中添加水(2 mL)，隨後添加2 M LiOH水溶液

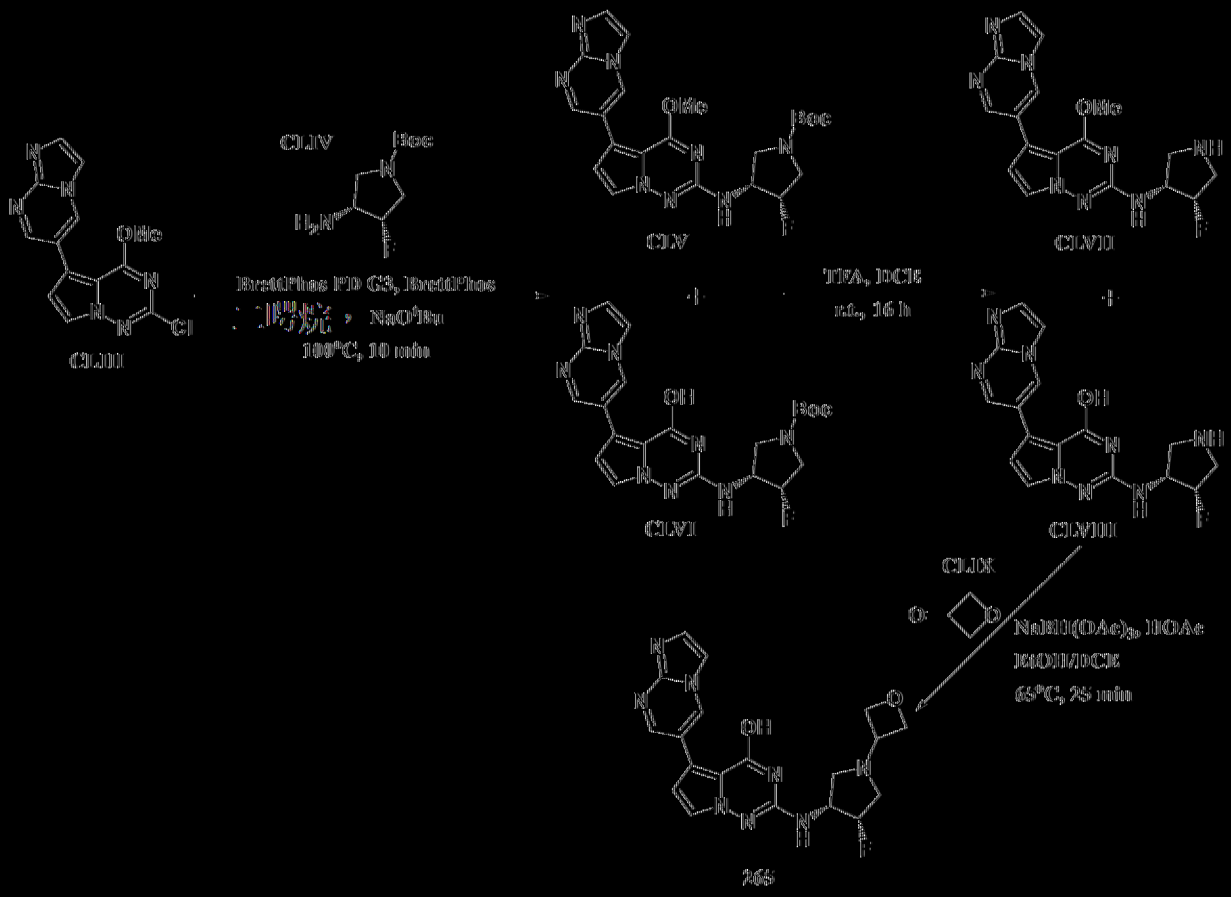
(0.48 mL，0.96 mmol)。在50℃加熱反應物1 h。將反應物倒入水(5 mL)中，用1 N HCl中和且用DCM (3×50 mL)萃取。將DCM層還原至Celite®上且藉由矽膠管柱層析(0→50% EtOAc/己烷)純化，得到呈灰白色固體之3-[[4-甲氧基-5-(3-甲基苯并三唑-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基]胺基]-1-甲基環丁烷-1-甲酸(**CLI**) (104 mg,0.2553 mmol，26.779%產率)。$C_{20}H_{21}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 408.2 (M+H)。

步驟4

【0470】 將HATU (34.5 mg，0.09 mmol)、反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲酸(**CLI**) (34.mg，0.08 mmol)及DIPEA (30.9 µL，0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液在室溫攪拌30 min，然後添加吡咯啶(**CLII**) (10 µL，0.12 mmol)。在室溫攪拌反應物16 h。將溶劑還原至Celite®上，且藉由矽膠管柱層析(0→10% 7N NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化，得到呈白色固體之(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)(吡咯啶-1-基)甲酮(**222**) (36 mg，0.078 mmol，93.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.73 - 1.80 (2 H, m), 1.81 - 1.87 (2 H, m), 1.91 - 1.99 (2 H, m), 2.86 - 2.93 (2 H, m), 3.30 - 3.34 (4 H, m), 3.87 - 3.94 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=6.57 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J*=8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J*=8.76 Hz); $C_{24}H_{28}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 461.3 (M+1)。

實例8.

[0471] 2-(((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)胺基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(265)之製備描繪於以下流程31中。



流程31

步驟1

[0472] 使2-氯-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(CLIII) (藉由實例3步驟1至2中所呈現之方法製備) (200 mg，0.67 mmol)、(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(CLIV) (可購自PharmaBlock (USA)、Inc.) (177 mg，0.87 mmol)、BrettPhos Pd G3 (51 mg，0.06 mmol)、BrettPhos (31 mg，0.06 mmol)及NaO^{t}Bu (192 mg，2.0 mmol)懸浮於無水1,4-二噁烷(4 mL)中。用Ar吹掃混合物5 min，隨後在100℃加熱10 min。將反應混合物添加至NH$_4$Cl飽和水溶液及DCM

中，且分離有機層。用DCM (×2)萃取水層，且將合併之有機層乾燥(無水$MgSO_4$)且真空還原，得到呈橙色蓬鬆固體之(3S,4R)-3-氟-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**CLV**) (220 mg，0.470 mmol，70.6%產率)及(3S,4R)-3-氟-4-((4-羥基-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**CLVI**) (91 mg，0.200 mmol，30.1%產率)，其不經純化即使用。藉由LCMS計算量及產率。$C_{22}H_{25}FN_8O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 469.3 (M+H)及$C_{21}H_{23}FN_8O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 455.2 (M+H)。

步驟2

【0473】 在0℃將(3S,4R)-3-氟-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**CLV**) (220 mg，0.470 mmol)及(3S,4R)-3-氟-4-((4-羥基-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**CLVI**) (91 mg，0.200 mmol)之混合物溶解於DCE (9 mL)中。添加TFA (1 mL)且在室溫攪拌反應物16 h。蒸發反應混合物且經由高真空移除過量TFA。藉由管柱層析(0→8% 7.0 NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)，隨後藉由(8→20% 7.0 NH_3於MeOH/$CHCl_3$)純化粗產物以分離兩種化合物，收集呈淺黃色半固體之N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**CLVII**) (100 mg，0.272 mmol，57.8%產率)。$C_{17}H_{17}FN_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 369.2 (M+H)。收集呈黃色固體之產物2-(((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)胺基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-醇(**CLVIII**) (171 mg，0.483 mmol，102.8%產率)。$C_{16}H_{15}FN_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 355.2 (M+H)。在脫除TFA Boc保護

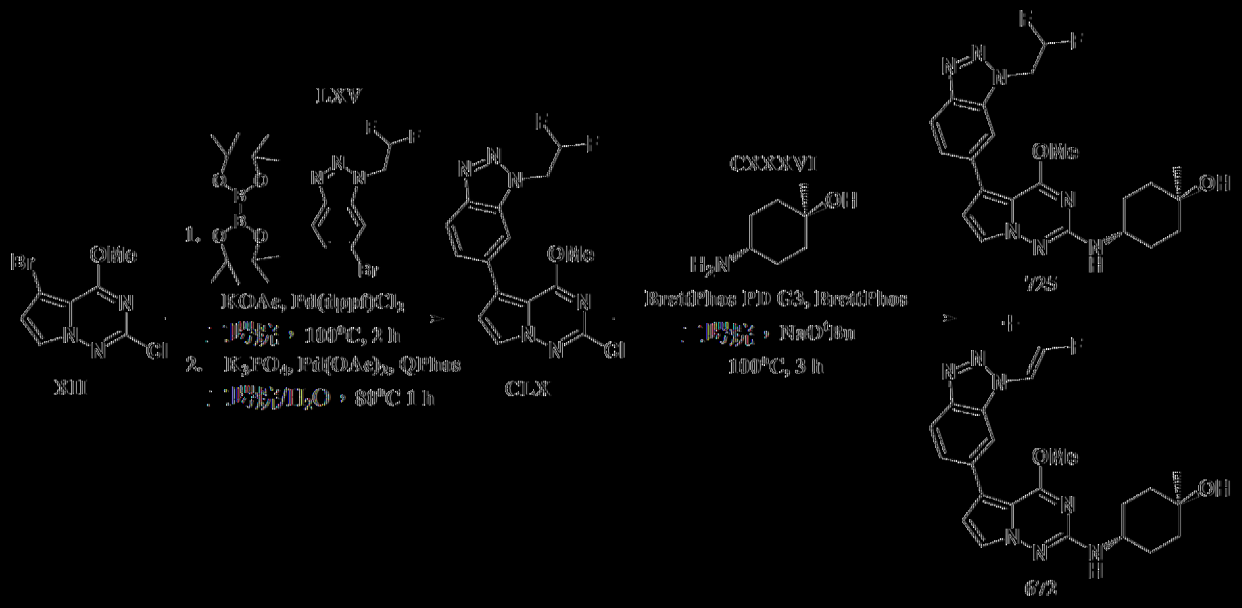
期間再進行去甲基化。

步驟3

【0474】 使2-(((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)胺基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-醇(**CLVIII**) (40 mg，0.11 mmol)懸浮於EtOH (1 mL)及DCE (1 mL)中。隨後添加HOAc (19 μL，0.33 mmol)及氧雜環丁-3-酮(**CLIX**) (33 μL，0.56 mmol)且在65℃攪拌反應物15 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (48 mg，0.23 mmol)且再攪拌反應物10 min。LC/MS顯示未反應之起始物質，因此再添加氧雜環丁-3-酮(23 μL，0.36 mmol)且在65℃攪拌10 min，隨後再添加$NaBH(OAc)_3$ (48 mg，0.23 mmol)。在65℃攪拌反應物10 min。LC/MS顯示有少量起始物質且反應停止。將反應混合物裝載於Celite®上，且藉由二氧化矽管柱層析(0→9% 7.0 M NH_3於MeOH/$CHCl_3$中)純化。藉由HPLC (0→15% MeCN/H_2O (0.1%甲酸))進一步純化產物，得到呈灰白色固體之2-(((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)胺基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-醇(**265**) (4 mg，0.010 mmol，8.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.56 (1 H, t, *J*=8.49 Hz), 2.79 - 2.91 (1 H, m), 2.96 - 3.09 (1 H, m), 2.98 - 3.03 (1 H, m), 3.76 (1 H, quin, *J*=6.09 Hz), 4.22 - 4.37 (1 H, m), 4.46 (2 H, t, *J*=6.02 Hz), 4.58 (2 H, t, *J*=6.57 Hz), 5.25 (1 H, dtd, *J*=55.95, 4.65, 4.65, 1.00 Hz), 6.29 (1 H, br d, *J*=6.30 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.48 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.93 (1 H, d, *J*=1.09 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 9.41 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 10.78 (1 H, br s); $C_{19}H_{19}FN_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 411.2 (M+1)。

實例9.

[0475] (1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(725)及(1r,4r)-4-((5-(1-((E)-2-氟乙烯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(672)之製備描繪於以下流程32中。



流程32

步驟1至2

[0476] 將6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(LXV) (500 mg，1.91 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(650 mg，2.56 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (75 mg，0.09 mmol)及KOAc (500 mg，5.09 mmol)懸浮於無水1,4-二噁烷(12 mL)中。將反應物首波處理以脫氣5 min，然後在100℃加熱2 h。將反應混合物冷卻至室溫以添加2 M K_3PO_4水溶液(2.52 mL，5.04 mmol)，並攪拌反應物5 min。添加5-溴-2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(XII) (443 mg，1.69 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (19 mg，0.08 mmol)及QPhos (84 mg，0.12 mmol)以用Ar吹掃反應物5 min。將反應物

加熱至80℃持續1 h。真空還原反應混合物且藉由管柱層析(100% $CHCl_3$)純化粗產物。藉由管柱層析(保持0→50% EtOAc/己烷，隨後是50→100% EtOAc/己烷)進一步純化該產物，得到固體，將其用MeOH研磨且過濾，用MeOH洗滌，得到呈米色固體之6-(2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**CLX**) (295 mg，0.809 mmol，47.9%產率)。$C_{15}H_{11}ClF_2N_6O$之ESIMS實驗值*m/z* 365.1 (M+H)。

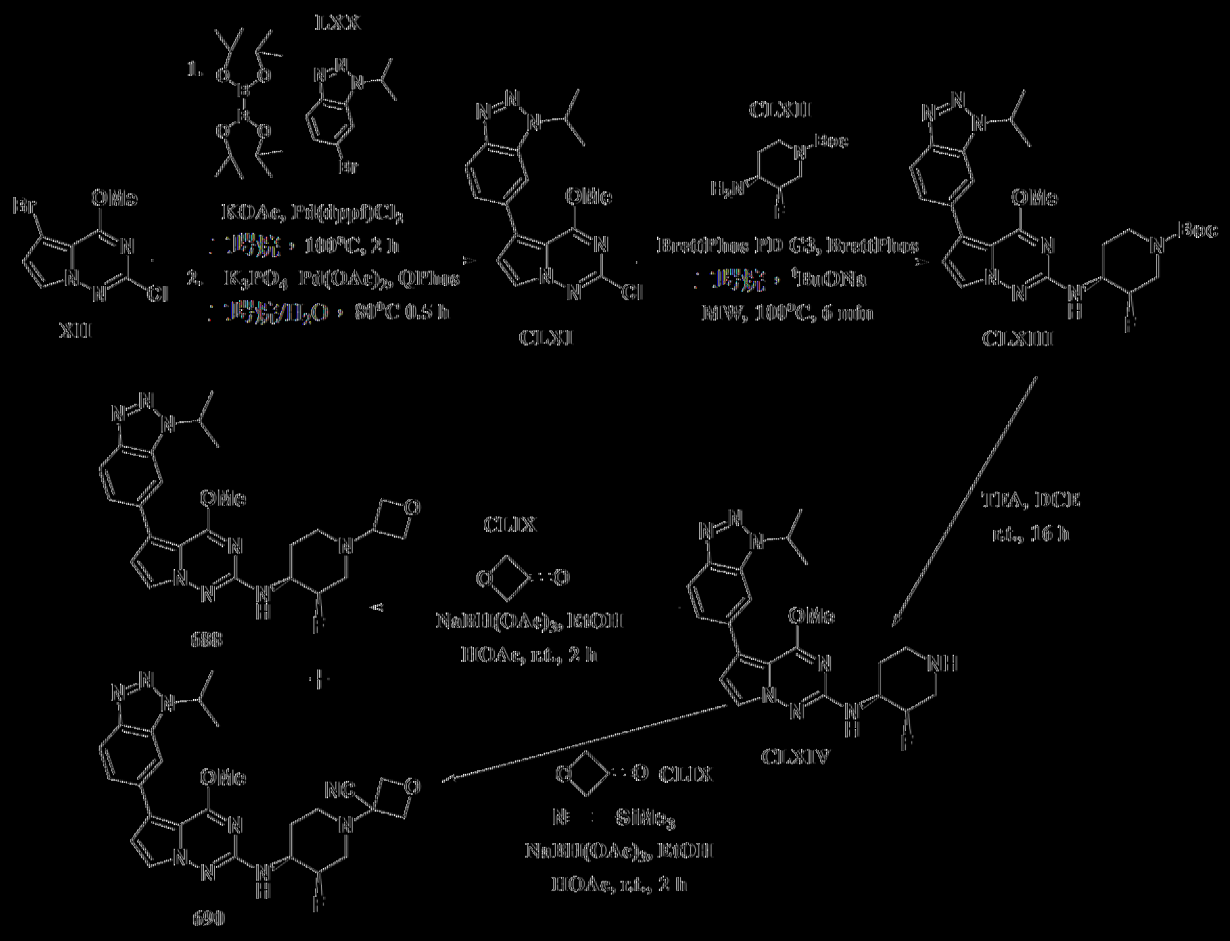
步驟3

【0477】 在微波小瓶中將6-(2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**CLX**) (25 mg，0.07 mmol)、反-4-胺基-1-甲基環己-1-醇(**CXXXVI**) (可購自PharmaBlock (USA), Inc.) (9 mg，0.07 mmol)、BrettPhos PD G3 (5.mg，0.01 mmol)、BrettPhos (4.mg，0.01 mmol)及NaO^tBu (21.mg，0.22 mmol)溶解於無水1,4-二噁烷(0.7 mL)中。用Ar吹掃懸浮液持續5 min，且隨後將反應物加熱至100℃持續3 h。將反應物真空還原且裝載於Celite®上，且藉由管柱層析(0→90% EtOAc/己烷)純化。藉由HPLC (保持0→35%，隨後5%逐步增加至80% MeOH/H_2O於0.1%甲酸中)進一步純化經分離之產物。收集適當溶離份且用$NaHCO_3$飽和水溶液中和且用DCM (×2)萃取。將合併之有機層經無水$MgSO_4$乾燥且真空還原，得到呈黃色固體之(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(**725**) (3 mg，0.007 mmol，9.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.40 - 1.50 (4 H, m), 1.57 - 1.65 (2 H, m), 1.84 - 1.92 (2 H, m), 3.60 - 3.69 (1 H, m), 3.94 (3

H, s), 4.23 (1 H, s), 5.30 (2 H, td, *J*=15.81, 2.87 Hz), 6.50 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.72 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.62 - 7.65 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.00 - 8.05 (2 H, m); $C_{22}H_{25}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 458.2 (M+1)。亦獲得呈黃色固體之消除副產物(1r,4r)-4-((5-(1-((E)-2-氟乙烯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(**672**) (7 mg，0.016 mmol，23.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.51 (4 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 3.59 - 3.71 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.51 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.74 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.34 (1 H, dd, *J*=60.90, 4.10 Hz), 7.45 (1 H, dd, *J*=18.62, 3.83 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=9.03 Hz), 7.92 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=8.76 Hz); $C_{22}H_{24}FN_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 438.2 (M+1)。

實例10.

【0478】 N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**688**)及3-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈(**690**)之製備描繪於以下流程**33**中。



流程33

步驟1至2

[0479] 使用實例9、流程32、步驟1至2中所述之程序，得到呈蓬鬆紅色固體之6-(2-氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-1-異內基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(CLXII) (1.022 g，2.982 mmol，97.8%產率)。$C_{16}H_{15}ClN_6O$之ESIMS實驗值*m/z* 343.1 (M+H)。

步驟3

[0480] 使用實例9、流程32、步驟3中所述之程序，得到呈棕色半固體之(3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-異內基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(CLXIII) (184 mg，0.351 mmol，100.19%產率)。$C_{26}H_{33}FN_8O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 525.15 (M+H)。

步驟4

【0481】 使用實例**8**、流程**31**、步驟2中所述之程序，得到呈棕色固體之N-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**CLXIV**) (148 mg，0.349 mmol，99.4%產率)。$C_{21}H_{25}FN_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 425.2 (M+H)。

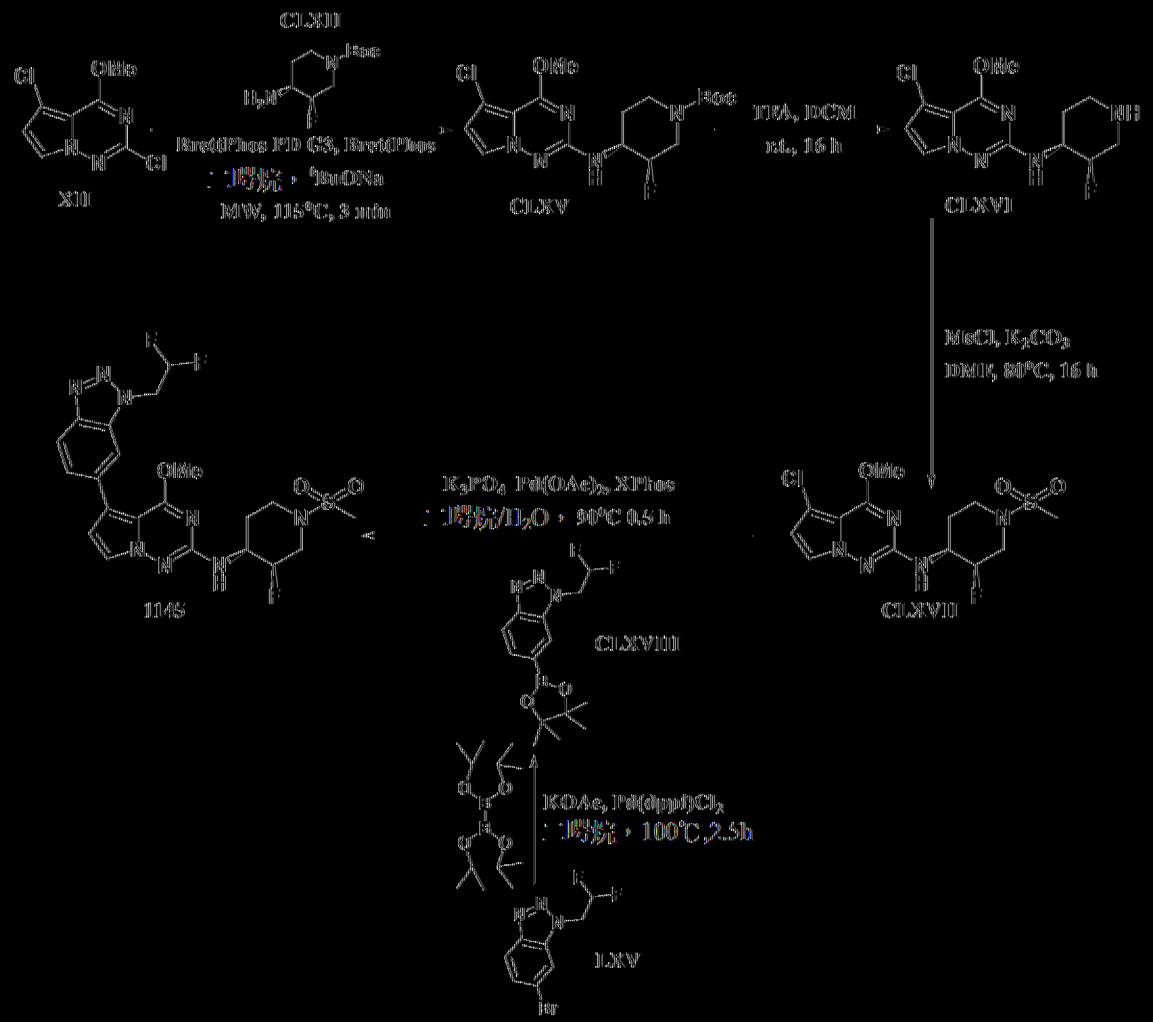
步驟5a及5b

【0482】 使N-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**CLXIV**) (40 mg，0.09 mmol)懸浮於無水DCE (0.9 mL)中，隨後懸浮於EtOH (0.1 mL)中以有助於溶解。添加乙酸(16 μL，0.28 mmol)、氧雜環丁-3-酮(CLIX) (17 μL，0.29 mmol)及3Å MS (5珠粒)，然後將反應物加熱至65℃持續1 h。將反應物冷卻至室溫，且取出400 μL反應混合物(留下600 μL)，且添加至獨立小瓶中，並將兩者加熱至65℃。向第一小瓶中添加$NaBH(OAc)_3$ (41 mg，0.19 mmol)且攪拌反應物10分鐘。向第二小瓶中添加氰化三甲基矽烷(24 μL，0.19 mmol)且攪拌反應物10分鐘。將兩個反應物分別裝載於Celite®上，且藉由管柱層析(0→2% MeOH/$CHCl_3$)純化。藉由HPLC (0→50% MeCN/含0.1%甲酸之H_2O)進一步純化化合物**688**。藉由HPLC (0→80% MeCN/含0.1%甲酸之H_2O)進一步純化化合物**690**。呈蓬鬆白色固體之N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**688**) (11 mg，0.023 mmol，24.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (6 H, d, *J*=6.57 Hz), 1.70 - 1.77 (1 H, m), 1.88 - 1.97 (1 H, m), 1.99 - 2.06 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J*=37.00, 12.59 Hz), 2.71 - 2.80 (1 H,

m), 2.95 - 3.04 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J*=6.37 Hz), 3.74 - 3.90 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J*=6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J*=6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J*=6.43, 3.01 Hz), 4.94 (1 H, d, *J*=49.90 Hz), 5.24 (1 H, spt, *J*=6.75 Hz), 6.69 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.77 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.59 (1 H, dd, *J*=8.76, 1.37 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{24}H_{29}FN_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 481.25 (M+1)及呈蓬鬆白色固體之3-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈(**690**) (10 mg，0.020 mmol，21.0%產率) 。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (6 H, d, *J*=6.84 Hz), 1.82 (1 H, br dd, *J*=12.32, 3.01 Hz), 2.00 (1 H, qd, *J*=12.37, 3.70 Hz), 2.09 - 2.18 (1 H, m), 2.26 (1 H, dd, *J*=36.20, 12.32 Hz), 2.78 - 2.86 (1 H, m), 3.00 - 3.11 (1 H, m), 3.79 - 3.95 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.52 (1 H, d, *J*=6.84 Hz), 4.65 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 4.76 (2 H, t, *J*=6.84 Hz), 5.04 (1 H, d, *J*=49.35 Hz), 5.24 (1 H, spt, *J*=6.75 Hz), 6.78 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.59 (1 H, dd, *J*=8.76, 1.37 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{25}H_{28}FN_9O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 506.2 (M+1)。

實例11.

【0483】 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**1145**)之製備描繪於以下流程**34**中。



流程34

步驟1

[0484] 將2,5-二氯-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(XII) (700 mg，3.21 mmol)、(3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-甲酸[級]-酯(CLXIII) (可購自Advanced ChemBlocks Inc.) (771 mg，3.53 mmol)、Bret1Phos Pd G3 (146 mg，0.16 mmol)、Bret1Phos (86 mg，0.16 mmol)及tBuONa (770 mg，8.01 mmol)裝入微波小瓶中且添加無水1,4-二噁烷(20 mL)。添加3Å MS (8珠粒)且在室溫攪拌反應物1 h。快速移除蓋，且密封反應物並用Ar吹掃5 min，隨後微波照射達到115℃持續3 min。將反應混合物倒入DCM及水中且分離有機層。用DCM (×2)萃取水層，且將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)且真空還原，得到呈棕色半固體之(3R,4S)-4-((5-氯-4-甲氧基吡

咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(**CLXV**) (1,284 g，3.211 mmol，100.0%產率) (假設定量產率)，其不經進一步純化即使用。$C_{17}H_{23}ClFN_5O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 344.10 (M+H-^{t}Bu)。

步驟2

【0485】 使用實例**8**、流程**31**、步驟2中所述之程序，得到呈淺黃色固體之5-氯-N-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**CLXVI**) (381 mg，1.271 mmol，39.6%產率)。$C_{12}H_{15}ClFN_5O$之ESIMS實驗值*m/z* 300.1 (M+H)。

步驟3

【0486】 使K_2CO_3 (115 mg，0.83 mmol)及MsCl (45 mg，0.39 mmol)懸浮於DMF (1 mL)中，且添加5-氯-N-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**CLXVI**) (50 mg，0.17 mmol)，且將反應物加熱至80℃持續16 h。將反應物裝載於Celite®上，且藉由管柱層析(0→45% EtOAc/己烷)純化，得到呈珠光白固體之5-氯-N-((3R,4S)-3-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**CLXVII**) (13 mg，0.034 mmol，20.6%產率)。$C_{13}H_{17}ClFN_5O_3S$之ESIMS實驗值*m/z* 378.1 (M+H)。

步驟4

【0487】 使6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**LXV**) (5.16 g，19.69 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(7.51 g，29.57 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (803 mg，0.98 mmol)及KOAc (5.8 g，59.1 mmol)懸浮於無水1,4-二噁烷(100 mL)中。將反應物音波處理且脫氣5分鐘，然後在100℃加熱2.5 h。將反應混合物裝載於Celite®上，且藉由管柱層析(0→50%

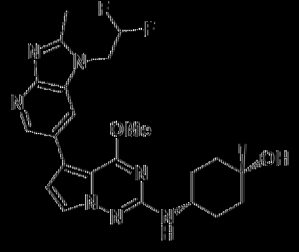
EtOAc/己烷)純化，得到呈蓬鬆淺橙色固體之1-(2,2-二氟乙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**CLXVIII**) (5.654 g，18.291 mmol，92.9%產率)。$C_{14}H_{18}BF_2N_3O_2$ 之ESIMS實驗值 *m/z* 310.15 (M+H)。

步驟5

【0488】 使5-氯-N-((3R,4S)-3-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**CLXVII**) (13 mg，0.03 mmol)、1-(2,2-二氟乙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**CLXVIII**) (17 mg，0.05 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2 mg，0.01 mmol)及XPhos (3 mg，0.01 mmol)懸浮於無水1,4-二噁烷(0.5 mL)中。添加K_2PO_4 (52 µL，0.1 mmol)，且使反應物經音波處理並用Ar鼓泡5 min。隨後將反應物加熱至90℃持續30 min。將反應混合物裝載於Celite®上，且藉由管柱層析(0→1.5% MeOH/$CHCl_3$)純化。藉由HPLC (0→35% MeCN/含0.1%甲酸之H_2O)進一步純化該產物，得到在凍乾後呈蓬鬆白色固體之5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺(**1145**) (6 mg，0.011 mmol，33.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 - 1.88 (1 H, m), 1.96 (1 H, qd, *J*=12.50, 4.38 Hz), 2.93 (3 H, s), 3.02 (1 H, td, *J*=12.25, 2.60 Hz), 3.20 (1 H, dd, *J*=37.55, 12.59 Hz), 3.61 - 3.70 (1 H, m), 3.80 - 3.89 (1 H, m), 3.90 - 4.04 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 5.05 (1 H, d, *J*=49.10 Hz), 5.30 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 6.88 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.64 - 7.66 (1 H, m), 8.02 - 8.05 (2 H, m);

$C_{21}H_{23}F_3N_8O_3S$之ESIMS實驗值[*m/z* 525.15 (M+1)。

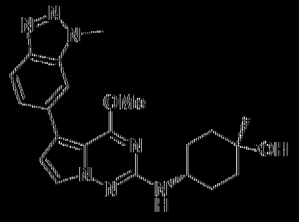
[0489] 根據以上流程1至34中所描述之程序製備以下化合物。



1

[0490] *順*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇1。

[0491] 米色固體(2.8 mg，0.005 mmol，2.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.29 (3 H, s), 1.58 - 1.68 (4 H, m), 1.75 (2 H, br d, *J* =10.68 Hz), 1.99 - 2.06 (2 H, m), 2.72 (3 H, s), 3.66 - 3.74 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.50 (2 H, td, *J* =14.80, 2.50 Hz), 6.12 (1 H, tt, *J* =54.60, 3.00 Hz), 6.60 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.47 (1 H, d, *J* =2.19 Hz), 7.81 (1 H, br s), 8.73 (1 H, br s); $C_{23}H_{27}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 472.2 (M+1)。

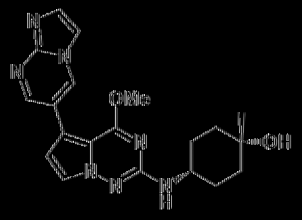


3

[0492] 反-4-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇3。

[0493] 米色固體(10 mg，0.025 mmol，10.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.53 (4 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 3.59 - 3.71 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.24 (1 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.48 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* =2.74

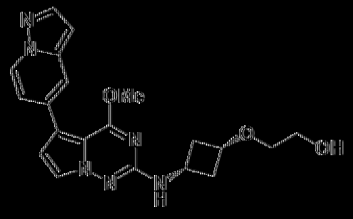
Hz), 7.61 (1 H, dd, *J* = 8.49, 1.37 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{21}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 408.25 (M+1)。



4

[0494] 順-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇4。

[0495] 灰白色固體(15 mg，0.038 mmol，22.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.36 (2 H, td, *J* = 13.00, 4.11 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J* = 12.32 Hz), 1.61 - 1.75 (4 H, m), 3.45 - 3.60 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00 (1 H, s), 6.57 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 394.2 (M+1)。

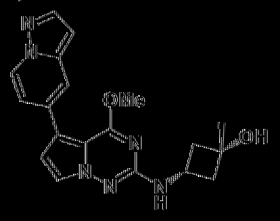


6

[0496] 2-(順-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇6。

[0497] 白色固體(28 mg，0.071 mmol，35.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82 - 1.93 (2 H, m), 2.60 - 2.69 (2 H, m), 3.30 - 3.33 (2 H, m), 3.48 (2 H, q, *J* = 5.48 Hz), 3.68 - 3.74 (1 H, m), 3.74

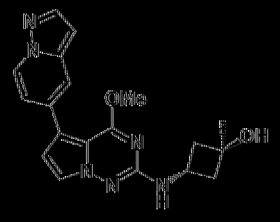
- 3.81 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.60 (1 H, t, *J* = 5.61 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.04 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.26, 1.78 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{20}H_{22}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 395.2 (M+1)。



7

[0498] 順-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇7。

[0499] 灰白色固體(53 mg，0.145 mmol，54.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 2.02 (2 H, td, *J* = 8.90, 2.19 Hz), 2.31 - 2.41 (2 H, m), 3.72 (1 H, dq, *J* = 15.16, 7.72 Hz), 3.98 (3 H, s), 4.92 (1 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.95 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{19}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 365.2 (M+1)。

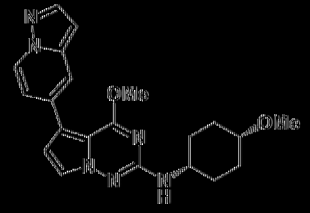


8

[0500] 反-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇8。

[0501] 灰白色固體(16 mg，0.044 mmol，16.5%產率)。^{1}H NMR

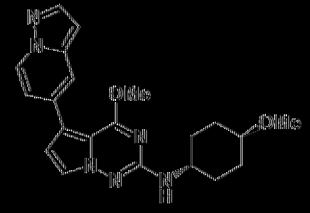
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.93 - 2.05 (2 H, m), 2.27 - 2.35 (2 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.25 (1 H, sxt, *J* = 7.34 Hz), 4.79 (1 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.95 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.12, 1.92 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{19}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 365.2 (M+1)。



9

[0502] 4-甲氧基-N-(順-4-甲氧基環己基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺9。

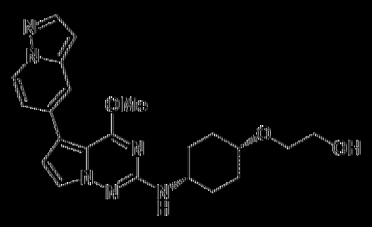
[0503] 灰白色固體(25 mg，0.064 mmol，31.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.54 (2 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m), 1.65 - 1.73 (2 H, m), 1.80 - 1.88 (2 H, m), 3.22 (3 H, s), 3.34 (1 H, br d, *J* = 2.19 Hz), 3.59 - 3.70 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.56 - 6.58 (1 H, m), 6.58 (1 H, s), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.96 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 393.2 (M+1)。



10

[0504] 4-甲氧基-N-(反-4-甲氧基環己基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺10。

[0505] 灰白色固體(40 mg，0.102 mmol，50.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.26 (2 H, m), 1.27 - 1.40 (2 H, m), 2.01 (4 H, br t, J =10.81 Hz), 3.12 (1 H, tt, J =10.23, 3.73 Hz), 3.24 (3 H, s), 3.51 - 3.63 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.57 (1 H, d, J =7.94 Hz), 6.58 (1 H, d, J =1.64 Hz), 6.75 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.10 (1 H, dd, J =7.39, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, J =2.74 Hz), 7.80 (1 H, d, J =0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, J =2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, J =7.12 Hz); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值[m/z 393.2 (M+1)。



13

[0506] 2-((順-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇13。

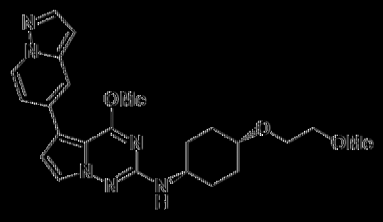
[0507] 灰白色半固體。(10 mg，0.024 mmol，14.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.55 (2 H, m), 1.60 - 1.73 (4 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 3.38 - 3.42 (2 H, m), 3.47 (1 H, br s), 3.50 (2 H, q, J =5.48 Hz), 3.57 - 3.69 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.51 (1 H, t, J =5.48 Hz), 6.55 (1 H, d, J =7.67 Hz), 6.58 (1 H, d, J =1.37 Hz), 6.75 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.10 (1 H, dd, J =7.39, 1.64 Hz), 7.61 (1 H, d, J =2.74 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J =1.92 Hz), 8.62 (1 H, d, J =7.39 Hz); $C_{22}H_{26}N_6O_3$之ESIMS實驗值[m/z 423.3 (M+1)。



15

[0508] 4-甲氧基-N-(順-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺15。

[0509] 產標灰白色固體(33 mg，0.0756mmol，45.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.55 (2 H, m), 1.59 - 1.73 (4 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 3.27 (3 H, s), 3.43 - 3.46 (2 H, m), 3.46 - 3.48 (1 H, m), 3.48 - 3.52 (2 H, m), 3.57 - 3.69 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* = 7.85 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{23}H_{28}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 437.25 (M+1)。

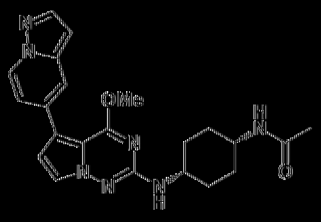


16

[0510] 4-甲氧基-N-(反-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺16。

[0511] 灰白色固體(31 mg，0.071 mmol，35.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 - 1.37 (4 H, m), 2.00 (4 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 3.20 - 3.27 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.40 - 3.45 (2 H, m), 3.53 (2 H, t, *J* = 4.93 Hz), 3.54 - 3.60 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.10 (1 H, dd,

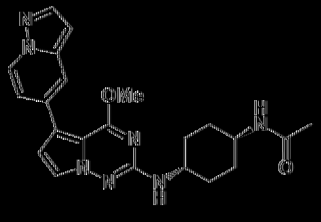
J = 7.39, 1.64 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{23}H_{28}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 437.2 (M+1)。



17

[0512] N-(順-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)乙醯胺17。

[0513] 灰白色固體(22 mg，0.052 mmol，33.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 - 1.59 (2 H, m), 1.60 - 1.72 (4 H, m), 1.74 - 1.81 (2 H, m), 1.81 (3 H, s), 3.64 - 3.71 (2 H, m), 3.99 (3 H, s), 6.47 (1 H, d, *J* = 6.30 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* = 7.26, 1.78 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.70 (1 H, br d, *J* = 6.84 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{22}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 420.2 (M+1)。

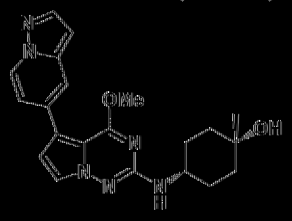


18

[0514] N-(反-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)乙醯胺18。

[0515] 灰白色固體(2 mg，0.005 mmol，2.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 - 1.29 (2 H, m), 1.30 - 1.40 (2 H, m), 1.78 (3 H, s), 1.81 (2 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 1.99 (2 H, br d, *J* = 10.13 Hz), 3.45 -

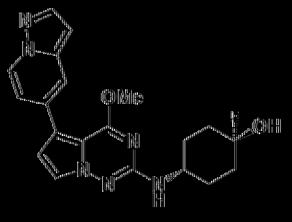
3.51 (1 H, m), 3.52 - 3.59 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* =7.26, 2.05 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.74 (1 H, d, *J* =7.67 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* =1.09 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* =7.39 Hz); $C_{22}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 420.2 (M+1)。



19

[0516] 順-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇19。

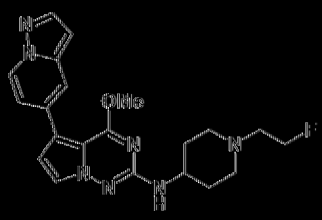
[0517] 灰白色固體(20 mg，0.051 mmol，42.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.36 (2 H, td, *J* =13.00, 4.38 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J* =12.05 Hz), 1.61 - 1.68 (2 H, m), 1.69 - 1.75 (2 H, m), 3.45 - 3.59 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 3.99 (1 H, s), 6.52 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* =7.12, 1.92 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* =1.09 Hz), 7.96 (1 H, d, *J* =2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* =7.39 Hz); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 393.2 (M+1)。



20

[0518] 反-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇20。

[0519] 米色固體(5 mg，0.013 mmol，8.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.32 (3 H, s), 1.47 - 1.58 (2 H, m), 1.60 - 1.68 (2 H, m), 1.71 - 1.79 (2 H, m), 2.09 - 2.18 (2 H, m), 3.86 (1 H, br d, *J* = 3.83 Hz), 4.01 (3 H, s), 4.12 (1 H, s), 6.53 (1 H, br s), 6.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.04 (1 H, br d, *J* = 5.75 Hz), 7.47 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.71 (1 H, br s), 7.96 (1 H, br s), 8.50 (1 H, br d, *J* = 6.57 Hz); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 393.2 (M+1)。



24

[0520] N-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺24。

[0521] 灰白色固體(17 mg，0.042 mmol，20.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 - 1.60 (2 H, m), 1.85 - 1.96 (2 H, m), 2.11 (2 H, br t, *J* = 11.09 Hz), 2.61 (2 H, dt, *J* = 28.25, 4.95 Hz), 2.84 - 2.93 (2 H, m), 3.53 - 3.66 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.53 (2 H, dt, *J* = 47.70, 4.95 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.81 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{21}H_{24}FN_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 410.2 (M+1)。



26

[0522] 4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺26。

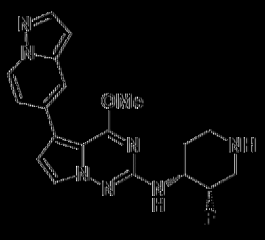
[0523] 灰白色固體(2 mg，0.005 mmol，1.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.57 - 1.70 (2 H, m), 2.06 (2 H, br t, J =11.77 Hz), 2.09 - 2.15 (2 H, m), 2.80 (2 H, br d, J =11.77 Hz), 3.53 (1 H, quin, J =6.43 Hz), 3.67 - 3.77 (1 H, m), 4.03 (3 H, s), 4.62 (2 H, t, J =6.30 Hz), 4.69 - 4.75 (2 H, m), 6.54 - 6.61 (1 H, m), 6.70 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.14 (1 H, dd, J =7.39, 1.92 Hz), 7.47 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.79 (1 H, d, J =1.10 Hz), 7.92 (1 H, d, J =2.19 Hz), 8.46 (1 H, d, J =7.12 Hz); $C_{22}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值[m/z 420.2 (M+1)。



27

[0524] 1-(4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮27。

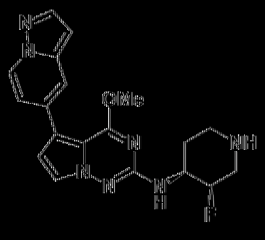
[0525] 米色固體(11 mg，0.027 mmol，13.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 - 1.39 (1 H, m), 1.40 - 1.52 (1 H, m), 1.87 - 1.94 (1 H, m), 1.94 - 2.00 (1 H, m), 2.01 (3 H, s), 2.70 - 2.81 (1 H, m), 3.12 - 3.19 (1 H, m), 3.78 - 3.87 (2 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.24 - 4.34 (1 H, m), 6.59 (1 H, dd, J =2.19, 0.82 Hz), 6.73 (1 H, d, J =7.94 Hz), 6.77 (1 H, d, J =2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, J =7.12, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, J =2.74 Hz), 7.81 (1 H, d, J =1.10 Hz), 7.97 (1 H, d, J =2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, J =7.12 Hz); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值[m/z 406.2 (M+1)。



29

[0526] N-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺29。

[0527] 灰白色固體(45 mg，0.118 mmol，87.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.65 (1 H, m), 1.73 (1 H, qd, *J* =12.37, 4.24 Hz), 2.56 (1 H, br t, *J* =12.46 Hz), 2.71 (1 H, dd, *J* =39.25, 14.30 Hz), 2.96 (1 H, br d, *J* =13.14 Hz), 3.13 (1 H, br t, *J* =11.50 Hz), 3.77 - 3.94 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.80 (1 H, d, *J* =50.75 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* =7.39, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.81 (1 H, d, *J* =1.10 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* =2.19 Hz), 8.63 (1 H, d, *J* =7.12 Hz); $C_{19}H_{20}FN_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 382.2 (M+1)。

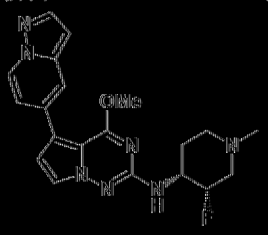


30

[0528] N-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺30。

[0529] 棕色固體(109 mg，0.286 mmol，99.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 - 1.96 (1 H, m), 2.07 (1 H, qd, *J* =13.23, 4.11 Hz), 2.75 (1 H, s), 3.11 - 3.18 (1 H, m), 3.27 - 3.38 (1 H, m), 3.58 - 3.66 (1 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.05 - 4.18 (1 H, m), 5.20 (1 H, d, *J* =47.45

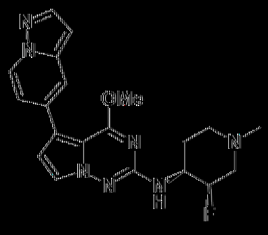
Hz), 6.60 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.06 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* = 7.12, 1.92 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.82 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.98 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.64 (1 H, br d, *J* = 7.39 Hz); $C_{19}H_{20}FN_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 382.2 (M+1)。



31

[0530] N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺31。

[0531] 灰白色固體(30 mg，0.076 mmol，72.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (1 H, br dd, *J* = 12.59, 3.01 Hz), 1.92 (1 H, qd, *J* = 12.23, 3.56 Hz), 2.01 - 2.09 (1 H, m), 2.17 (1 H, dd, *J* = 37.55, 13.20 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.79 (1 H, br d, *J* = 11.23 Hz), 3.00 - 3.09 (1 H, m), 3.67 - 3.83 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.91 (1 H, d, *J* = 50.20 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* = 7.12, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.81 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.63 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{20}H_{22}FN_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 396.2 (M+1)。

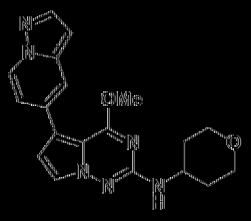


34

[0532] N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并

[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺34。

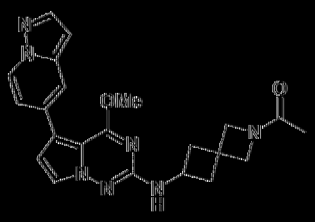
[0533] 灰白色固體(43 mg，0.109 mmol，38.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 - 1.72 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.27, 3.70 Hz), 2.01 - 2.09 (1 H, m), 2.17 (1 H, dd, *J* =37.55, 13.20 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* =11.77 Hz), 3.01 - 3.07 (1 H, m), 3.67 - 3.83 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.91 (1 H, d, *J* =49.90 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* =1.67 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* =7.26, 2.05 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.81 (1 H, d, *J* =1.10 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* =2.19 Hz), 8.63 (1 H, d, *J* =7.12 Hz); $C_{20}H_{22}FN_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 396.3 (M+1)。



36

[0534] 4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺36。

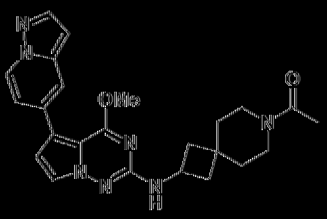
[0535] 灰白色固體(8 mg，0.022 mmol，6.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.60 (2 H, m), 1.89 (2 H, br dd, *J* =12.46, 2.05 Hz), 3.36 - 3.45 (2 H, m), 3.73 - 3.85 (1 H, m), 3.85 - 3.92 (2 H, m), 3.99 (3 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* =7.26, 1.78 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.81 (1 H, d, *J* =0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* =2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* =7.12 Hz); $C_{19}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 365.2 (M+1)。



37

[0536] 1-(6-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙-1-酮37。

[0537] 灰白色固體(28 mg，0.067 mmol，38.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 - 1.76 (3 H, m), 2.13 - 2.25 (2 H, m), 2.52 - 2.60 (2 H, m), 3.77 (1 H, s), 3.89 (1 H, s), 3.98 (3 H, s), 4.04 - 4.11 (1 H, m), 4.05 (1 H, s), 4.17 (1 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.03 (1 H, t, *J* = 6.98 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J* = 4.79, 2.60 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{22}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 418.2 (M+1)。

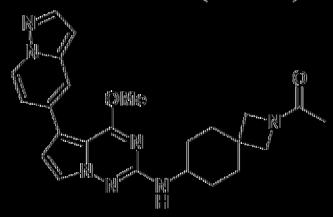


39

[0538] 1-(2-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮39。

[0539] 灰白色固體(50 mg，0.112 mmol，79.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 - 1.46 (1 H, m), 1.49 - 1.56 (2 H, m), 1.57 - 1.64 (1 H, m), 1.74 - 1.84 (2 H, m), 1.95 - 2.01 (3 H, m), 2.26 (2 H, br dd, *J* = 9.86, 8.21 Hz), 3.26 - 3.30 (1 H, m), 3.30 - 3.32 (1 H, m), 3.35 - 3.39 (1 H, m), 3.39 - 3.44 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.14 - 4.25 (1 H,

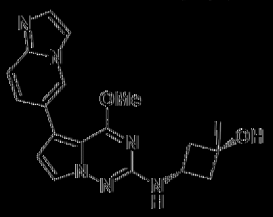
m), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.02 (1 H, t, *J* = 7.12 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.12, 1.92 Hz), 7.59 – 7.66 (1 H, m), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{24}H_{27}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 446.2 (M+1)。



40

[0540] 1-(7-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮40。

[0541] 灰白色固體(75 mg，0.168 mmol，95.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 – 1.39 (2 H, m), 1.48 – 1.60 (2 H, m), 1.73 – 1.78 (3 H, m), 1.83 – 1.93 (4 H, m), 3.47 (1 H, s), 3.52 (1 H, s), 3.57 (1 H, br dd, *J* = 7.53, 3.15 Hz), 3.74 (1 H, s), 3.80 (1 H, s), 3.98 (3 H, d, *J* = 1.10 Hz), 6.54 (1 H, dd, *J* = 16.15, 1.94 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.62 (1 H, t, *J* = 2.87 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{24}H_{27}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 446.2 (M+1)。

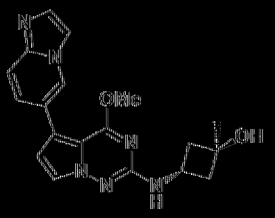


43

[0542] *順*-3-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇43。

[0543] 白色固體(19 mg，0.052 mmol，31.3%產率)。^{1}H NMR

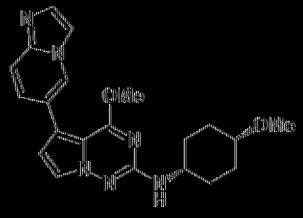
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 1.96 - 2.07 (2 H, m), 2.31 - 2.41 (2 H, m), 3.71 (1 H, dq, *J* = 15.16, 7.72 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.91 (1 H, s), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.92 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* = 9.31, 1.64 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.68 (1 H, s); $C_{19}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 365.2 (M+1)。



44

[0544] 反-3-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇44。

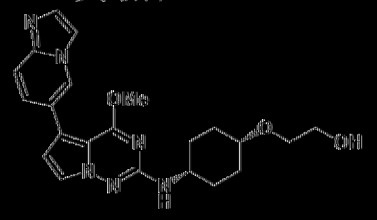
[0545] 灰白色半固體(10 mg，0.027 mmol，16.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.94 - 2.03 (2 H, m), 2.28 - 2.35 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.25 (1 H, sxt, *J* = 7.39 Hz), 4.78 (1 H, br s), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* = 9.31, 1.64 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* = 9.58 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.68 (1 H, s); $C_{19}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 365.2 (M+1)。



45

[0546] 5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(順-4-甲氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺45。

[0547] 灰白色固體(2.6 mg，0.007 mmol，4.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.54 (2 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m), 1.69 (2 H, dt, *J* = 8.35, 4.04 Hz), 1.80 - 1.88 (2 H, m), 3.22 (3 H, s), 3.29 - 3.37 (1 H, m), 3.56 - 3.71 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 6.54 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* = 9.31, 1.37 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.68 (1 H, s); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 393.2 (M+1)。



49

[0548] 2-((順-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇49。

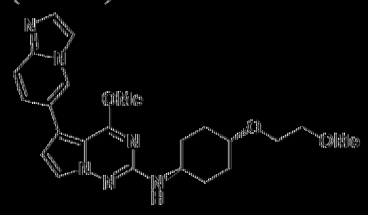
[0549] 橙色半固體。(6 mg，0.014 mmol，6.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.56 (2 H, m), 1.60 - 1.74 (4 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 3.38 - 3.42 (2 H, m), 3.47 (1 H, br s), 3.50 (2 H, q, *J* = 5.20 Hz), 3.58 - 3.70 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.51 (1 H, br t, *J* = 5.34 Hz), 6.52 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.47 (1 H, br d, *J* = 9.03 Hz), 7.56 (1 H, br d, *J* = 9.03 Hz), 7.58 - 7.60 (1 H, m), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.98 (1 H, br s), 8.70 (1 H, br s); $C_{22}H_{26}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 423.25 (M+1)。



51

[0550] 5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(順-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺51。

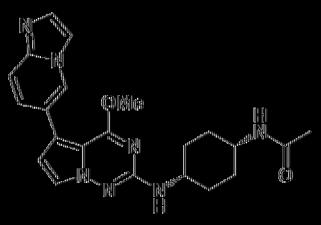
[0551] 白色固體(3 mg，0.007 mmol，4.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 - 1.56 (2 H, m), 1.58 - 1.74 (4 H, m), 1.77 - 1.88 (2 H, m), 3.27 (3 H, s), 3.43 - 3.46 (2 H, m), 3.47 (1 H, br s), 3.48 - 3.52 (2 H, m), 3.62 (1 H, ddt, *J* = 12.53, 8.56, 4.52, 4.52 Hz), 3.96 (3 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* = 9.45, 1.78 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.68 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{23}H_{28}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 437.2 (M+1)。



52

[0552] 5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(反-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺52。

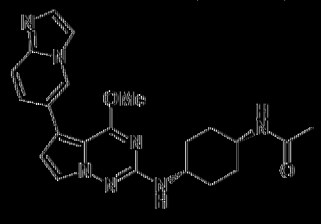
[0553] 白色固體(5 mg，0.012 mmol，5.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 - 1.26 (2 H, m), 1.27 - 1.36 (2 H, m), 2.00 (4 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 3.20 - 3.26 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.42 (2 H, dd, *J* = 5.75, 3.83 Hz), 3.53 (2 H, dd, *J* = 5.75, 3.83 Hz), 3.55 - 3.60 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 6.52 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* = 9.45, 1.78 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.64 - 8.70 (1 H, m); $C_{23}H_{28}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 437.2 (M+1)。



53

[0554] N-(順-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)乙醯胺53。

[0555] 灰白色固體(8 mg，0.019 mmol，37.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 - 1.59 (2 H, m), 1.60 - 1.71 (4 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.81 (3 H, s), 3.67 (2 H, br d, *J* = 3.56 Hz), 3.97 (3 H, s), 6.43 (1 H, d, *J* = 6.30 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.44 (1 H, dd, *J* = 9.31, 1.64 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.70 (1 H, br d, *J* = 7.12 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.68 (1 H, s); $C_{22}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 420.2 (M+1)。

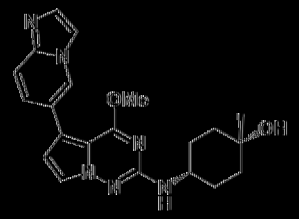


54

[0556] N-(反-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)乙醯胺54。

[0557] 灰白色固體(17 mg，0.041 mmol，24.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 - 1.29 (2 H, m), 1.29 - 1.39 (2 H, m), 1.78 (3 H, s), 1.79 - 1.85 (2 H, m), 1.99 (2 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 3.44 - 3.59 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 6.53 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* = 9.45, 1.51 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.74 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.68

(1 H, s); $C_{22}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 420.2 (M+1)。



55

[0558] 順-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇55。

[0559] 灰白色固體(7.9 mg，0.020 mmol，14.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.36 (2 H, td, *J* =13.00, 4.11 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J* =12.32 Hz), 1.60 - 1.68 (2 H, m), 1.68 - 1.74 (2 H, m), 3.45 - 3.57 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.00 (1 H, s), 6.49 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* =9.58, 1.64 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* =0.82 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.68 (1 H, s); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 393.2 (M+1)。

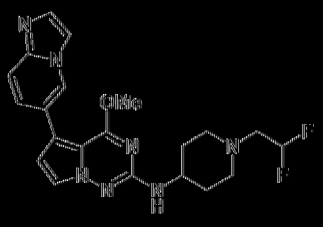


56

[0560] 反-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇56。

[0561] 米色固體(16 mg，0.041 mmol，20.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.37 - 1.52 (4 H, m), 1.56 - 1.64 (2 H, m), 1.81 - 1.93 (2 H, m), 3.57 - 3.70 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.24 (1 H, s), 6.47 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* =9.31, 1.64 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.62 (1

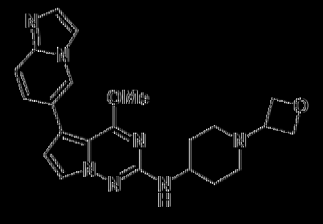
H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.68 (1 H, s); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 393.2 (M+1)。



61

[0562] N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺61。

[0563] 白色固體(5 mg，0.012 mmol，5.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.62 (2 H, m), 1.89 (2 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 2.22 - 2.31 (2 H, m), 2.72 (2 H, td, *J* = 15.74, 4.38 Hz), 2.90 (2 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 3.53 - 3.65 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 6.13 (1 H, tt, *J* = 55.95, 4.40 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J* = 9.45, 1.78 Hz), 7.54 (1 H, d, *J* = 9.58 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.65 - 8.70 (1 H, m); $C_{21}H_{23}F_2N_7O$之ESIMS實驗值(*m/z* 428.2 (M+1)。

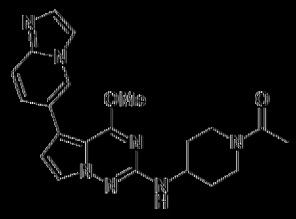


62

[0564] 5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺62。

[0565] 無色半固體。(10 mg，0.024 mmol，14.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.61 (2 H, m), 1.84 - 1.98 (4 H, m), 2.71 (2 H, br d, *J* = 11.22 Hz), 3.41 (1 H, br s), 3.54 - 3.65 (1 H, m),

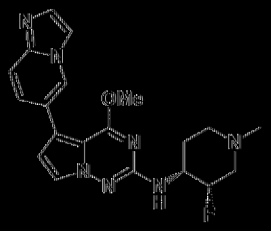
3.96 (3 H, s), 4.43 (2 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, t, *J* = 6.57 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.44 (1 H, dd, *J* = 9.31, 1.37 Hz), 7.55 (1 H, br d, *J* = 9.31 Hz), 7.57 (1 H, br s), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.96 (1 H, s), 8.68 (1 H, s); $C_{22}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 420.2 (M+1)。



63

[0566] 1-(4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮63。

[0567] 米色固體(9 mg，0.022mmol, 13.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.38 (1 H, m), 1.39 - 1.50 (1 H, m), 1.88 - 1.95 (1 H, m), 1.97 (1 H, br d, *J* = 13.14 Hz), 2.01 (3 H, s), 2.69 - 2.82 (1 H, m), 3.11 - 3.20 (1 H, m), 3.77 - 3.87 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.28 (1 H, br d, *J* = 12.59 Hz), 6.68 - 6.72 (2 H, m), 7.47 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.97 (1 H, s), 8.70 (1 H, s); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 406.2 (M+1)。

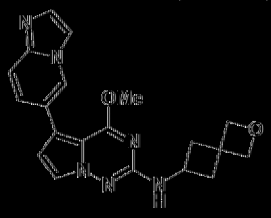


67

[0568] N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺67。

[0569] 灰白色固體(5.5 mg，0.014 mmol，10.6%產率)。^{1}H NMR

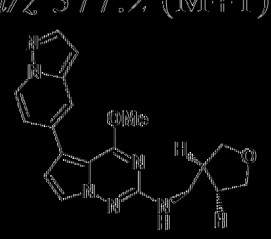
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 - 1.74 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.27, 3.70 Hz), 2.06 (1 H, br t, *J* =11.09 Hz), 2.11 - 2.24 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* =10.95 Hz), 3.00 - 3.07 (1 H, m), 3.66 - 3.83 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.91 (1 H, d, *J* =49.90 Hz), 6.61 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.44 (1 H, dd, *J* =9.45, 1.78 Hz), 7.55 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.69 (1 H, s); $C_{20}H_{22}FN_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 396.2 (M+1)。



74

[0570] 5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺74。

[0571] 灰白色固體(4.0 mg，0.011 mmol，4.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.12 - 2.23 (2 H, m), 2.61 (2 H, ddd, *J* =9.86, 7.53, 2.87 Hz), 3.95 - 4.04 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.51 (2 H, s), 4.63 (2 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.00 (1 H, d, *J* =7.12 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* =7.26, 1.78 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* =7.39 Hz); $C_{20}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 377.2 (M+1)。

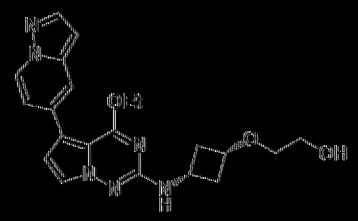


80

[0572] N-((1R,5S,6s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-4-甲氧基-5-

(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺80。

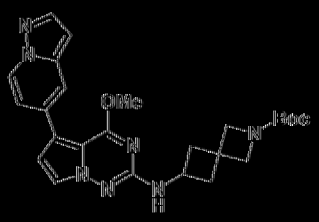
[0573] 灰白色固體(16 mg，0.044 mmol，13.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.95 - 2.04 (2 H, m), 2.86 (1 H, td, *J* = 6.78, 3.15 Hz), 3.81 - 3.88 (4 H, m), 4.00 (3 H, s), 6.39 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.82 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{19}H_{18}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 363.2 (M+1)。



91

[0574] 2-(順-3-((4-乙氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇91。

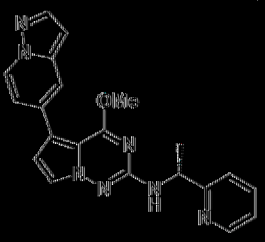
[0575] 灰白色固體(4 mg，0.010 mmol，4.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (3 H, t, *J* = 7.12 Hz), 1.87 (2 H, qd, *J* = 8.53, 2.87 Hz), 2.58 - 2.68 (2 H, m), 3.30 - 3.33 (2 H, m), 3.48 (2 H, q, *J* = 5.20 Hz), 3.68 - 3.73 (1 H, m), 3.74 - 3.81 (1 H, m), 4.47 (2 H, q, *J* = 7.12 Hz), 4.60 (1 H, t, *J* = 5.48 Hz), 6.57 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.13 (1 H, dd, *J* = 7.26, 1.78 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.86 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.63 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{21}H_{24}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 409.2 (M+1)。



92

[0576] 6-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯92。

[0577] 灰白色固體(103 mg，0.217 mmol，64.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 2.11 - 2.21 (2 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 3.79 (2 H, br s), 3.91 (2 H, br s), 3.97 (3 H, s), 4.01 - 4.09 (1 H, m), 6.58 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.01 (1 H, d, *J* =7.12 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* =7.39, 1.92 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* =1.10 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* =2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* =7.12 Hz); $C_{25}H_{29}N_7O_3$之ESIMS實驗值(*m/z* 476.2 (M+1)。

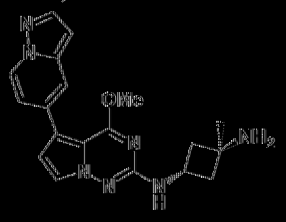


93

[0578] (R)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺93。

[0579] 米色固體(18 mg，0.047 mmol，17.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (3 H, d, *J* =7.12 Hz), 3.98 (3 H, s), 5.00 (1 H, quin, *J* =7.19 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* =2.19 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.09 (1 H, dd, *J* =7.12, 1.92 Hz), 7.19 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 7.23 (1 H, ddd, *J* =7.46, 4.86, 0.82 Hz), 7.46 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 7.55 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.74 (1 H, td, *J* =7.67, 1.64 Hz), 7.79 (1 H, d, *J* =1.10 Hz), 7.96 (1 H,

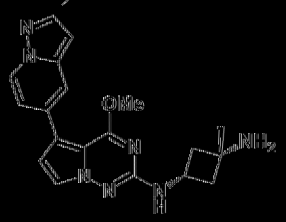
d, *J* = 2.19 Hz), 8.48 - 8.56 (1 H, m), 8.61 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{21}H_{19}N_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 386.2 (M+1)。



94

[0580] 反-N[1]-(4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺94。

[0581] 灰白色固體(67 mg，0.184 mmol，85.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (3 H, s), 1.82 (2 H, br s), 1.89 - 1.97 (2 H, m), 2.12 - 2.22 (2 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.27 (1 H, sx1, *J* = 7.56 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.92 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{19}H_{21}N_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 364.2 (M+1)。

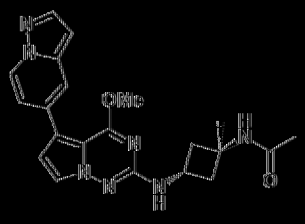


95

[0582] 順-N[1]-(4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺95。

[0583] 灰白色泡沫(157 mg，0.432 mmol，69.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (3 H, s), 1.76 (2 H, br s), 1.86 (2 H, td, *J* = 8.90, 2.46 Hz), 2.33 (2 H, ddd, *J* = 9.03, 7.53, 2.60 Hz), 3.85 (1 H, dq, *J* = 15.50, 7.79 Hz), 3.97 (3 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.76 (1 H, d,

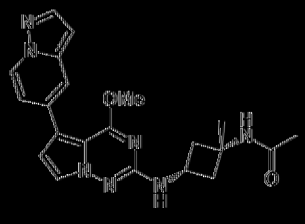
J = 2.46 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.12, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.96 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{19}H_{21}N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 364.2 (M+1)。



96

[0584] N-(反-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺96。

[0585] 灰白色固體(34 mg，0.084 mmol，45.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 1.92 - 1.98 (2 H, m), 2.63 (2 H, ddd, *J* = 10.27, 7.80, 2.74 Hz), 3.98 (3 H, s), 4.19 (1 H, sx1, *J* = 7.78 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.01 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 406.2 (M+1)。

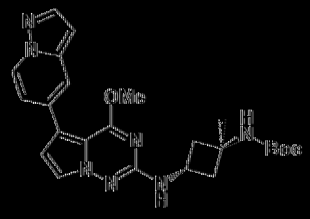


97

[0586] N-(順-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺97。

[0587] 灰白色固體(27 mg，0.067 mmol，96.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.10 - 2.21 (2 H,

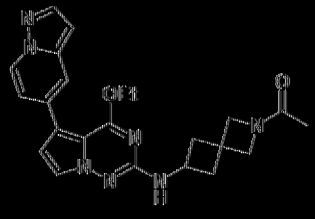
m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.65, 7.46, 2.60 Hz), 3.98 (3 H, s), 3.99 – 4.07 (1 H, m), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.00 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 406.2 (M+1)。



98

[0588] (反-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯98。

[0589] 灰白色固體(107 mg，0.231 mmol，46.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (3 H, s), 1.41 (9 H, s), 1.86 – 1.96 (2 H, m), 2.56 – 2.67 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.17 (1 H, sx1, *J* = 7.83 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.00 (2 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.80 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{24}H_{29}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 464.2 (M+1)。

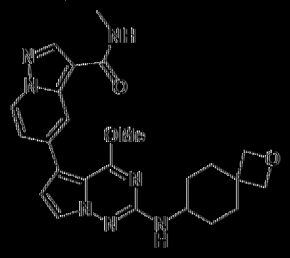


99

[0590] 1-(6-((4-乙氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙-1-酮99。

[0591] 灰白色固體(5 mg，0.012 mmol，6.7%產率)。^{1}H NMR (499

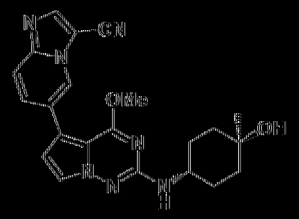
MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (3 H, t, *J* = 7.12 Hz), 1.69 – 1.77 (3 H, m), 2.13 – 2.25 (2 H, m), 2.51 – 2.60 (2 H, m), 3.77 (1 H, s), 3.89 (1 H, s), 4.05 (1 H, s), 4.05 – 4.10 (1 H, m), 4.17 (1 H, s), 4.46 (2 H, q, *J* = 7.12 Hz), 6.57 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.98 (1 H, t, *J* = 6.57 Hz), 7.13 (1 H, dd, *J* = 7.26, 1.78 Hz), 7.61 (1 H, dd, *J* = 4.52, 2.60 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.63 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{23}H_{25}N_7O_2$ 之ESIMS實驗值(*m/z* 432.2 (M+1)。



102

[0592] 5-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺102。

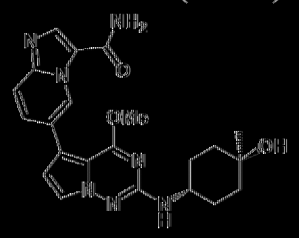
[0593] 米色固體(30 mg，0.065 mmol，42.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 – 1.34 (2 H, m), 1.52 (2 H, td, *J* = 12.94, 3.42 Hz), 1.82 – 1.93 (2 H, m), 2.07 (2 H, br d, *J* = 13.14 Hz), 2.79 (3 H, d, *J* = 4.65 Hz), 3.49 – 3.61 (1 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.57 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.28 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.10 (1 H, q, *J* = 4.56 Hz), 8.45 (1 H, s), 8.52 (1 H, dd, *J* = 1.92, 0.82 Hz), 8.64 – 8.73 (1 H, m); $C_{24}H_{27}N_7O_3$ 之ESIMS實驗值(*m/z* 462.2 (M+1)。



103

[0594] 6-(2-((反-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈103。

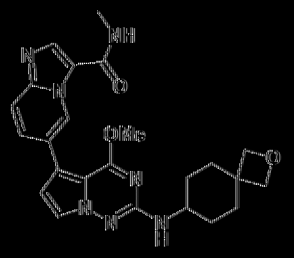
[0595] 米色固體(12 mg，0.029 mmol，8.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.38 - 1.53 (4 H, m), 1.56 - 1.66 (3 H, m), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 3.60 - 3.71 (1 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.81 - 7.92 (2 H, m), 8.44 (1 H, s), 8.77 - 8.86 (1 H, m); $C_{22}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 418.2 (M+1)。



104

[0596] 6-(2-((反-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺104。

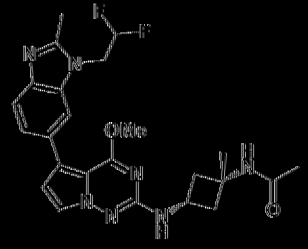
[0597] 米色固體(2.2 mg，0.005 mmol，1.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.39 - 1.48 (4 H, m), 1.57 - 1.63 (2 H, m), 1.85 - 1.91 (2 H, m), 3.60 - 3.72 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.49 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.34 (1 H, br s), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.69 (2 H, s), 7.95 (1 H, br s), 8.33 (1 H, s), 9.84 (1 H, s); $C_{22}H_{25}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 436.25 (M+1)。



107

[0598] 6-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺107。

[0599] 灰白色固體(37 mg，0.080 mmol，32.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 - 1.37 (2 H, m), 1.52 (2 H, td, *J* = 12.87, 3.29 Hz), 1.81 - 1.91 (2 H, m), 2.07 (2 H, br d, *J* = 13.14 Hz), 2.82 (3 H, d, *J* = 4.65 Hz), 3.48 - 3.61 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.52 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.68 (2 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.26 (1 H, s), 8.43 (1 H, q, *J* = 4.38 Hz), 9.80 (1 H, t, *J* = 1.37 Hz); $C_{24}H_{27}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 462.2 (M+1)。

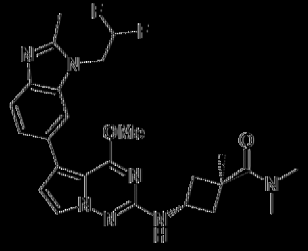


108

[0600] N-(順-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺108。

[0601] 白色固體(5 mg，0.0103 mmol，28.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.10 - 2.21 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.65, 7.46, 2.60 Hz), 2.56 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 3.96 - 4.10 (1 H, m), 4.69 - 4.81 (2 H, m), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.40, 3.00

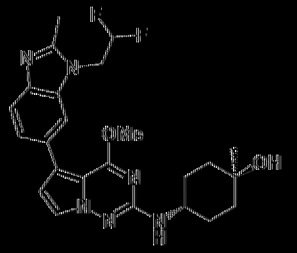
Hz), 6.61 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.90 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.35 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz), 7.49 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.69 (1 H, s), 8.02 (1 H, s); $C_{24}H_{27}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 484.2 (M+1)。



109

[0602] 反-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺109。

[0603] 白色固體(20 mg，0.040 mmol，75.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (3 H, s), 1.94 - 2.02 (2 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.81 - 2.94 (8 H, m), 3.85 - 3.95 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.68 - 4.80 (2 H, m), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.35 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 7.49 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.69 (1 H, s); $C_{25}H_{29}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 498.3 (M+1)。



112

[0604] 反-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇112。

[0605] 白色固體(8 mg，0.020 mmol，6.4%產率)。^{1}H NMR (499

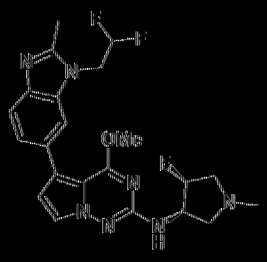
MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.51 (4 H, m), 1.57 - 1.64 (2 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 2.56 (3 H, s), 3.59 - 3.70 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.23 (1 H, br s), 4.74 (2 H, td, *J* =16.02, 2.46 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* =54.50, 3.00 Hz), 6.38 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.60 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.35 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 7.49 (1 H, d, *J* =8.49 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.69 (1 H, s); $C_{24}H_{28}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 471.25 (M+1)。



113

[0606] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺113。

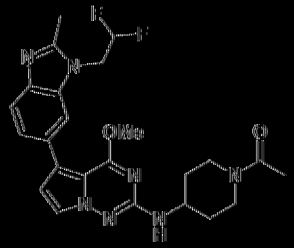
[0607] 白色凝塊固體(13 mg，0.028 mmol，84.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (3 H, s), 2.56 (3 H, s), 2.57 - 2.65 (2 H, m), 2.88 - 2.96 (1 H, m), 3.16 (1 H, ddd, *J* =29.35, 11.64, 4.79 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.19 - 4.35 (1 H, m), 4.74 (2 H, td, *J* =16.08, 2.60 Hz), 5.21 (1 H, ddd, *J* =55.95, 5.07, 5.07, 1.92 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* =8.21, 1.64 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{22}H_{24}F_3N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 460.2 (M+1)。



114

[0608] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺114。

[0609] 灰白色蓬松固體(13 mg，0.028 mmol，84.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (3 H, s), 2.56 (3 H, s), 2.58 - 2.65 (2 H, m), 2.88 - 2.96 (1 H, m), 3.16 (1 H, ddd, *J* = 29.60, 11.77, 4.93 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.20 - 4.35 (1 H, m), 4.75 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.46 Hz), 5.21 (1 H, dtd, *J* = 55.95, 5.00, 5.00, 2.05 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.70 (1 H, s)；$C_{22}H_{24}F_3N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 460.2 (M+1)。

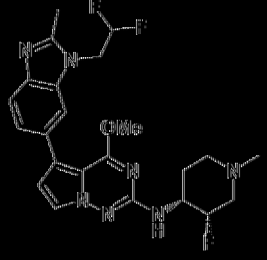


122

[0610] 1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮122。

[0611] 灰白色固體(5 mg，0.010 mmol，3.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.38 (1 H, m), 1.39 - 1.51 (1 H, m), 1.89 - 1.95 (1 H, m), 1.95 - 2.00 (1 H, m), 2.01 (3 H, s), 2.56 (3 H, s), 2.70 -

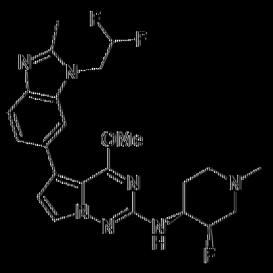
2.80 (1 H, m), 3.09 - 3.21 (1 H, m), 3.77 - 3.87 (2 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.28 (1 H, br d, *J* =14.51 Hz), 4.69 - 4.81 (2 H, m), 6.47 (1 H, tt, *J* =54.50, 3.00 Hz), 6.60 - 6.63 (2 H, m), 7.35 (1 H, dd, *J* =8.21, 1.64 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* =8.49 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.69 (1 H, s); $C_{24}H_{27}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 484.25 (M+1)。



124

[0612] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺124。

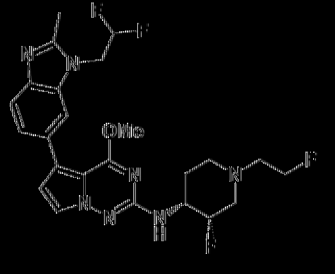
[0613] 白色固體(17 mg，0.036 mmol，33.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.74 (1 H, m), 1.85 - 1.99 (1 H, m), 2.06 (1 H, br t, *J* =11.36 Hz), 2.18 (1 H, dd, *J* =37.85, 12.60 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.56 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* =10.13 Hz), 3.01 - 3.11 (1 H, m), 3.67 - 3.84 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.14 (2 H, td, *J* =16.08, 2.60 Hz), 4.91 (1 H, d, *J* =50.20 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.51 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* =8.49, 1.64 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* =8.49 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{23}H_{26}F_3N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 474.3 (M+1)。



127

[0614] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺127。

[0615] 白色固體(6 mg，0.013 mmol，38.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (3 H, s), 1.65 - 1.74 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* = 12.23, 4.11 Hz), 2.03 - 2.12 (1 H, m), 2.13 - 2.29 (1 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.56 (3 H, s), 2.81 (1 H, br d, *J* = 9.86 Hz), 3.06 (1 H, br t, *J* = 10.40 Hz), 3.68 - 3.83 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.74 (2 H, td, *J* = 16.08, 2.60 Hz), 4.92 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.40, 3.00 Hz), 6.51 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.69 (1 H, s); $C_{23}H_{26}F_3N_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 474.3 (M+1)。

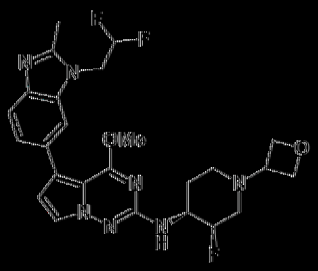


129

[0616] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺129。

[0617] 白色蓬鬆固體(28 mg，0.055 mmol，82.1%產率)。^{1}H

NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 - 1.75 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.32, 4.11 Hz), 2.25 (1 H, br t, *J* =11.23 Hz), 2.38 (1 H, dd, *J* =37.60, 12.90 Hz), 2.56 (3 H, s), 2.63 - 2.74 (2 H, m), 2.88 - 2.97 (1 H, m), 3.13 - 3.21 (1 H, m), 3.71 - 3.87 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.54 (2 H, dt, *J* =48.00, 4.95 Hz), 4.74 (2 H, td, *J* =16.02, 2.19 Hz), 4.92 (1 H, d, *J* =49.40 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.53 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{24}H_{27}F_4N_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 506.3 (M+1)。

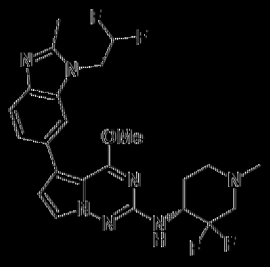


137

[0618] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺137。

[0619] 灰白色固體(27 mg，0.052 mmol，48.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 - 1.77 (1 H, m), 1.91 (1 H, qd, *J* =12.09, 3.42 Hz), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.09 - 2.22 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J* =10.40 Hz), 2.94 - 3.04 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* =6.43 Hz), 3.74 - 3.89 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* =6.43, 3.01 Hz), 4.74 (2 H, td, *J* =16.08, 2.60 Hz), 4.94 (1 H, d, *J* =49.65 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* =54.60, 3.00 Hz), 6.57 (1

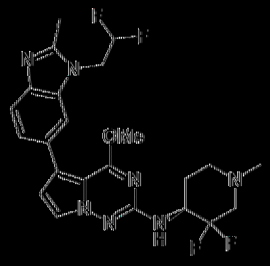
H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* = 8.49, 1.64 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.58 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.69 (1 H, s); $C_{25}H_{28}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 516.3 (M+1)。



138

[0620] (R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺138。

[0621] 白色凝膠固體(9 mg，0.018 mmol，58.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 - 1.89 (2 H, m), 2.13 - 2.22 (1 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.32 - 2.45 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.78 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 3.00 - 3.10 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.16 - 4.32 (1 H, m), 4.74 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.46 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.55, 3.25 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 9.58 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{23}H_{25}F_4N_7O$之ESIMS實驗值(*m/z* 492.2 (M+1)。

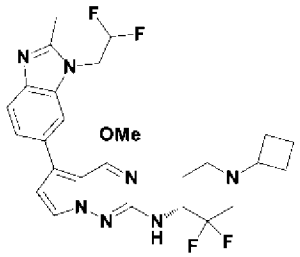


139

[0622] (S)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺139。

[0623] 白色凝膠固體(8 mg，0.016 mmol，45.7%產率)。^{1}H NMR

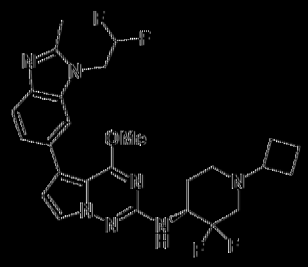
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 - 1.90 (2 H, m), 2.13 - 2.22 (1 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.32 - 2.45 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.78 (1 H, br d, *J*=11.50 Hz), 3.00 - 3.10 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.16 - 4.32 (1 H, m), 4.74 (2 H, td, *J*=16.02, 2.46 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J*=54.40, 3.25 Hz), 6.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 6.72 (1 H, d, *J*=9.31 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J*=8.35, 1.51 Hz), 7.50 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.60 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{23}H_{25}F_4N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 492.2 (M+1)。



140

【0624】(R)-N-(1-環丁基-3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-胺**140**。

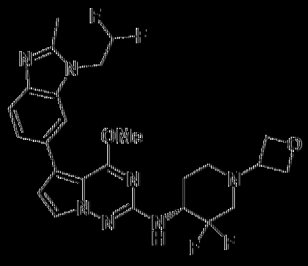
【0625】白色蓬鬆固體(10 mg，0.019 mmol，56.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56 - 1.69 (2 H, m), 1.71 - 1.92 (4 H, m), 2.00 (3 H, br s), 2.58 (3 H, s), 2.71 - 2.94 (2 H, m), 2.95 - 3.09 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.18 - 4.38 (1 H, m), 4.76 (2 H, td, *J*=15.90, 2.45 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J*=54.40, 3.00 Hz), 6.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 6.76 (1 H, br s), 7.38 (1 H, dd, *J*=8.35, 1.51 Hz), 7.52 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.60 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, s); $C_{26}H_{29}F_4N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 532.3 (M+1)。



141

[0626] (S)-N-(1-環丁基-3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺141。

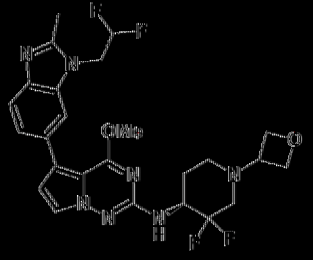
[0627] 白色凝結固體(11 mg，0.021 mmol，58.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.85 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, m), 2.16 (1 H, br t, *J* =10.27 Hz), 2.33 - 2.47 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J* =11.22 Hz), 2.96 - 3.07 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* =6.30 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* =15.06, 6.16 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* =6.57, 3.56 Hz), 4.77 (2 H, td, *J* =15.90, 2.40 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J* =54.40, 3.00 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.39 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.73 (1 H, s)；$C_{26}H_{29}F_4N_7O$之ESIMS實驗值 *m/z* 532.3 (M+1)。



142

[0628] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺142。

[0629] 白色凝塊固體(14 mg，0.026 mmol，50.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.85 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, m), 2.16 (1 H, br t, *J* =10.27 Hz), 2.33 - 2.47 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J* =11.22 Hz), 2.96 - 3.07 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* =6.30 Hz), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* =15.06, 6.16 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* =6.57, 3.56 Hz), 4.77 (2 H, td, *J* =15.90, 2.40 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J* =54.40, 3.00 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.39 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.73 (1 H, s); $C_{25}H_{27}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 534.3 (M+1)。

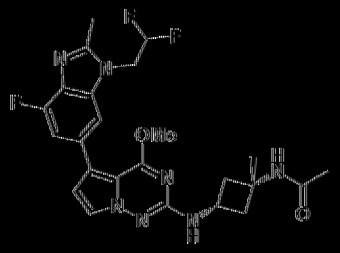


143

[0630] (S)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺143。

[0631] 白色凝塊固體(11 mg，0.021 mmol，39.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 - 1.85 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, m), 2.12 - 2.22 (1 H, m), 2.33 - 2.46 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J* =11.50 Hz), 2.97 - 3.07 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* =6.23 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.23 - 4.36 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* =14.92, 6.23 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* =6.57, 3.56 Hz), 4.77 (2 H, td, *J* =16.00, 2.45 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J* =54.40, 3.00 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.39 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 7.60 (1 H, d,

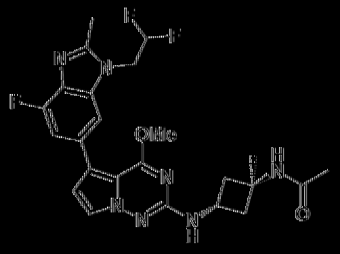
J = 2.74 Hz), 7.73 (1 H, s); $C_{25}H_{27}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 534.3 (M+1)。



148

[0632] N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺148。

[0633] 白色固體(15 mg，0.030 mmol，24.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.15 (2 H, br dd, *J* = 11.50, 8.76 Hz), 2.37 - 2.45 (2 H, m), 2.57 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 4.02 (1 H, sxt, *J* = 7.72 Hz), 4.77 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.46 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.94 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.19 (1 H, dd, *J* = 12.18, 1.23 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{24}H_{26}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 502.2 (M+1)。

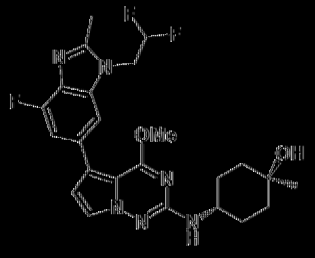


149

[0634] N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺149。

[0635] 白色固體(15 mg，0.030 mmol，22.9%產率)。^{1}H NMR

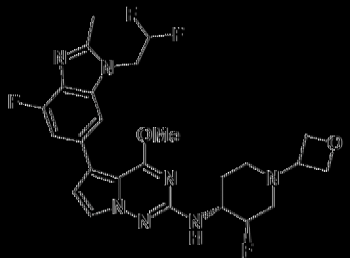
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 1.90 - 2.00 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.60 - 2.66 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.18 (1 H, sxt, *J* = 7.72 Hz), 4.77 (2 H, td, *J* = 16.08, 2.33 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.95 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.19 (1 H, dd, *J* = 12.18, 1.23 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.58 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.93 (1 H, s); $C_{24}H_{26}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 502.2 (M+1)。



151

[0636] 反-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇 151。

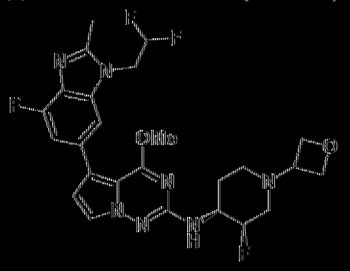
[0637] 白色固體(5 mg，0.010 mmol，6.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.36 - 1.53 (4 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 3.59 - 3.70 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 4.70 - 4.84 (2 H, m), 6.48 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.42 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.19 (1 H, dd, *J* = 12.18, 1.23 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz); $C_{24}H_{27}F_3N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 489.3 (M+1)。



159

[0638] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺159。

[0639] 產生了白色固體(6 mg，0.011 mmol，17.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.76 (1 H, m), 1.91 (1 H, qd, *J* = 12.05, 3.56 Hz), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.15 (1 H, dd, *J* = 36.75, 12.87 Hz), 2.58 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 2.98 (1 H, br t, *J* = 10.54 Hz), 3.49 (1 H, quin, *J* = 6.37 Hz), 3.75 - 3.89 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.01 Hz), 4.77 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.74 Hz), 4.93 (1 H, d, *J* = 49.10 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.20 (1 H, dd, *J* = 12.32, 1.10 Hz), 7.58 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz); $C_{25}H_{27}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 534.2 (M+1)。

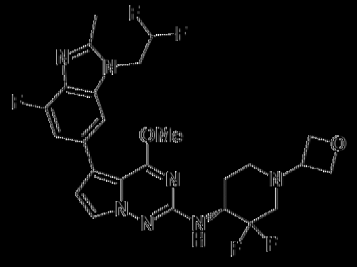


161

[0640] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺161。

[0641] 產生了白色固體(11 mg，0.021 mmol，35.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 - 1.77 (1 H, m), 1.85 - 1.97 (1 H, m), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.15 (1 H, dd, *J* = 37.05, 12.59 Hz), 2.58 (3 H, s),

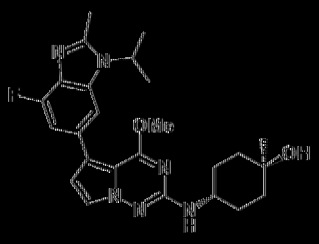
2.71 – 2.81 (1 H, m), 2.94 – 3.04 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* = 6.43 Hz), 3.73 – 3.89 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.01 Hz), 4.78 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.46 Hz), 4.93 (1 H, d, *J* = 49.90 Hz), 6.49 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.20 (1 H, dd, *J* = 12.32, 1.37 Hz), 7.58 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{25}H_{27}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 534.2 (M+1)。



164

[0642] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺164。

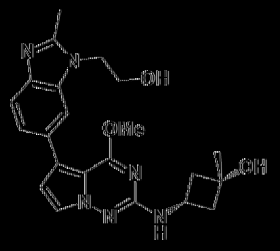
[0643] 黃色固體(8 mg，0.015 mmol，14.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 – 1.85 (1 H, m), 1.86 – 1.93 (1 H, m), 2.13 – 2.22 (1 H, m), 2.40 (1 H, dd, *J* = 27.15, 11.38 Hz), 2.58 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.23 Hz), 2.94 – 3.08 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* = 6.23 Hz), 3.93 – 4.01 (3 H, m), 4.23 – 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* = 15.06, 6.16 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.56 Hz), 4.77 (2 H, td, *J* = 16.08, 2.33 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 9.58 Hz), 7.17 – 7.24 (1 H, m), 7.58 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz); $C_{25}H_{26}F_5N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 552.2 (M+1)。



168

[0644] 反-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇168。

[0645] 白色固體(20 mg，0.043 mmol，16.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.38 - 1.50 (4 H, m), 1.56 - 1.62 (2 H, m), 1.59 (6 H, d, *J* = 6.84 Hz), 1.83 - 1.91 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 3.59 - 3.70 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 4.76 (1 H, spt, *J* = 6.94 Hz), 6.42 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* = 12.18, 1.23 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz); $C_{25}H_{31}FN_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 467.3 (M+1)。

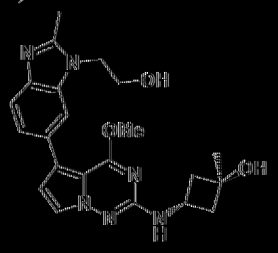


169

[0646] 順-3-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇169。

[0647] 白色固體(7 mg，0.017 mmol，49.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 2.01 (2 H, td, *J* = 8.90, 2.19 Hz), 2.35 (2 H, ddd, *J* = 8.90, 7.26, 2.74 Hz), 2.55 (3 H, s), 3.67 - 3.73 (1 H, m), 3.75 (2 H, q, *J* = 5.38 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.24 (2 H, t, *J* = 5.34 Hz), 4.91 (1 H, s), 4.96 (1 H, t, *J* = 5.48 Hz), 6.60 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.81 (1

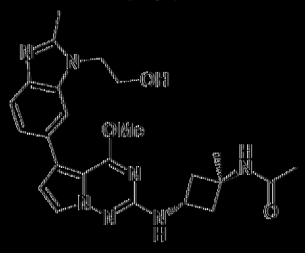
H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.30 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 7.47 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.58 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz); $C_{22}H_{26}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 423.2 (M+1)。



170

[0648] 反-3-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇170。

[0649] 白色固體(3 mg，0.007 mmol，127.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.96 - 2.01 (2 H, m), 2.27 - 2.34 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.76 (2 H, q, *J* = 5.20 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.20 - 4.27 (1 H, m), 4.29 (2 H, br t, *J* = 5.06 Hz), 4.78 (1 H, s), 4.99 (1 H, t, *J* = 5.34 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.85 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.38 (1 H, br d, *J* = 8.49 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.58 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{22}H_{26}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 423.2 (M+1)。

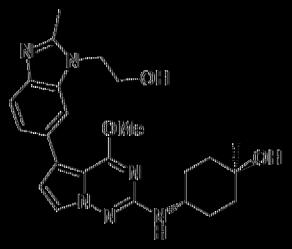


171

[0650] N-(反-3-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺171。

[0651] 白色固體(6 mg，0.0130 mmol，62.3%產率)。^{1}H NMR

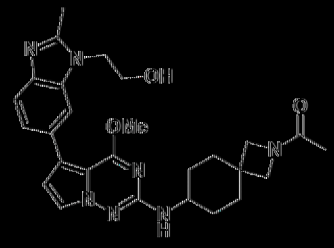
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 1.91 - 1.99 (2 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.59 - 2.67 (2 H, m), 3.75 (2 H, br d, *J* = 3.83 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.14 - 4.21 (1 H, m), 4.24 (2 H, br t, *J* = 5.34 Hz), 4.96 (1 H, br s), 6.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.30 (1 H, dd, *J* = 8.08, 1.23 Hz), 7.47 (1 H, br d, *J* = 7.94 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.61 (1 H, s), 7.93 (1 H, s); $C_{24}H_{29}N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 464.3 (M+1)。



172

[0652] 反-4-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇172。

[0653] 灰白色固體(14 mg，0.031 mmol，54.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.37 - 1.51 (4 H, m), 1.59 (2 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 2.55 (3 H, s), 3.60 - 3.69 (1 H, m), 3.75 (2 H, q, *J* = 5.48 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.20 - 4.27 (3 H, m), 4.95 (1 H, t, *J* = 5.34 Hz), 6.36 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.30 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 7.46 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.58 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.61 (1 H, s); $C_{24}H_{30}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 451.3 (M+1)。

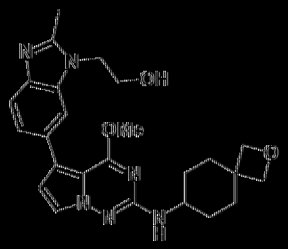


173

[0654] 1-(7-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-

甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮173。

[0655] 灰白色固體(6 mg，0.012 mmol，50.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.39 (2 H, m), 1.48 - 1.60 (2 H, m), 1.72 - 1.79 (3 H, m), 1.83 - 1.94 (4 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.47 (1 H, s), 3.52 (1 H, s), 3.57 (1 H, dt, *J* =10.20, 6.95 Hz), 3.74 (1 H, s), 3.75 - 3.79 (2 H, m), 3.80 (1 H, s), 3.93 (3 H, d, *J* =1.10 Hz), 4.28 (2 H, br t, *J* =5.20 Hz), 4.99 (1 H, t, *J* =5.48 Hz), 6.43 (1 H, dd, *J* =16.43, 7.94 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.37 (1 H, dd, *J* =8.21, 1.37 Hz), 7.51 (1 H, d, *J* =8.49 Hz), 7.58 (1 H, t, *J* =2.74 Hz), 7.69 (1 H, s); $C_{27}H_{33}N_7O_3$之ESIMS實驗值 *m/z* 504.3 (M+1)。

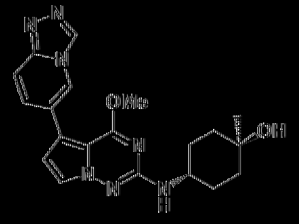


174

[0656] 2-(6-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙-1-醇174。

[0657] 白色固體(6 mg，0.013 mmol，57.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 - 1.33 (2 H, m), 1.52 (2 H, td, *J* =12.87, 3.29 Hz), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 2.06 (2 H, br d, *J* =12.87 Hz), 2.55 (3 H, s), 3.48 - 3.60 (1 H, m), 3.74 (2 H, q, *J* =5.38 Hz), 3.92 (3 H, s), 4.21 - 4.25 (2 H, m), 4.24 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 4.95 (1 H, t, *J* =5.34 Hz), 6.38 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.30 (1 H, dd, *J* =8.21, 1.64 Hz), 7.46 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 7.57 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.61 (1 H, d,

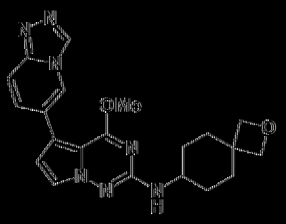
J = 1.37 Hz); $C_{25}H_{30}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 463.3 (M+1)。



187

[0658] 反-4-((5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇187。

[0659] 灰白色固體(9 mg，0.023 mmol，13.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.37 - 1.53 (4 H, m), 1.56 - 1.64 (2 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 3.64 (1 H, br dd, *J* = 8.08, 3.70 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.52 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.61 (1 H, dd, *J* = 9.45, 1.51 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.76 (1 H, d, *J* = 9.58 Hz), 8.69 (1 H, s), 9.26 (1 H, s); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 394.2 (M+1)。

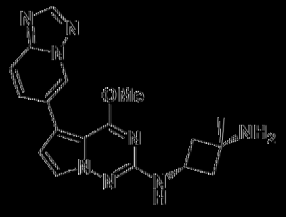


188

[0660] 5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺188。

[0661] 米色固體(17 mg，0.042 mmol，21.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 - 1.32 (2 H, m), 1.52 (2 H, td, *J* = 12.94, 3.42 Hz), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 2.06 (2 H, br d, *J* = 13.14 Hz), 3.48 - 3.63 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.23 (2 H, s), 4.31 (2 H, s), 6.54 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 9.58, 1.64 Hz), 7.64 (1 H,

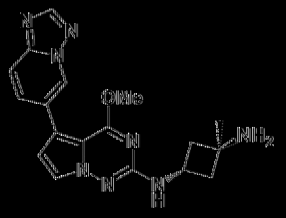
d, *J* = 2.14 Hz), 7.76 (1 H, d, *J* = 9.58 Hz), 8.69 (1 H, t, *J* = 1.23 Hz), 9.26 (1 H, s); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 406.2 (M+1)。



189

[0662] 順-N^1-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺189。

[0663] 灰白色泡沫(108 mg，0.296 mmol，62.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (3 H, s), 1.76 (2 H, br s), 1.86 (2 H, td, *J* = 8.76, 2.46 Hz), 2.27 - 2.38 (2 H, m), 3.85 (1 H, sxt, *J* = 7.18 Hz), 3.96 (3 H, s), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.84 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.81 - 7.86 (1 H, m), 7.87 - 7.92 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.06 (1 H, dd, *J* = 1.64, 0.82 Hz); $C_{18}H_{20}N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 365.2 (M+1)。

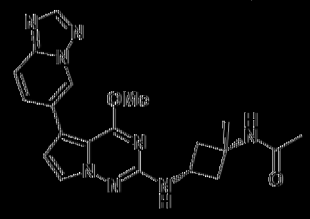


190

[0664] 反-N^1-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺190。

[0665] 灰白色泡沫(83 mg，0.228 mmol，65.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (3 H, s), 1.74 (2 H, br s), 1.88 - 1.98 (2 H, m), 2.12 - 2.22 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.27 (1 H, sxt, *J* = 7.50 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.82 - 7.86 (1 H, m), 7.87 - 7.91 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.03 - 9.10 (1 H,

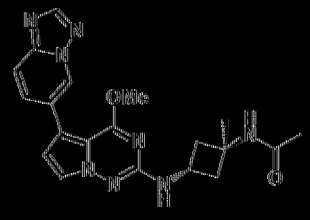
m); $C_{18}H_{20}N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 365.2 (M+1)。



191

[0666] N-(順-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺191。

[0667] 灰白色固體(27 mg，0.066 mmol，96.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.10 - 2.22 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.65, 7.46, 2.60 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.02 (1 H, sx1, *J* = 7.83 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.03 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.82 - 7.85 (1 H, m), 7.87 - 7.91 (1 H, m), 8.02 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 9.06 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz); $C_{20}H_{22}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 407.2 (M+1)。

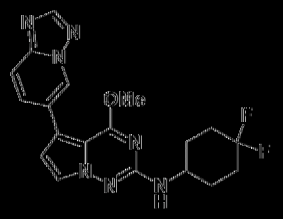


192

[0668] N-(反-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺192。

[0669] 灰白色固體(27 mg，0.066 mmol，96.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 1.89 - 2.01 (2 H, m), 2.64 (2 H, ddd, *J* = 10.13, 7.94, 2.74 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.13 - 4.27 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.03 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.81 - 7.86 (1 H, m), 7.87 - 7.91 (1 H, m), 7.93 (1 H, s), 8.49

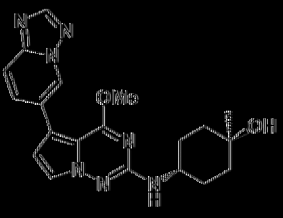
(1 H, s), 9.06 (1 H, s); $C_{20}H_{22}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 407.2 (M+1)。



193

[0670] 5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4,4-二氟環己基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺193。

[0671] 灰白色固體(15 mg，0.038 mmol，18.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.62 - 1.75 (2 H, m), 1.88 - 2.06 (2 H, m), 2.11 - 2.27 (4 H, m), 3.87 (1 H, br dd, *J* = 5.07, 1.78 Hz), 4.02 (3 H, s), 6.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.82 (2 H, s), 8.09 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 8.40 (1 H, s), 8.82 (1 H, s); $C_{19}H_{19}F_2N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 400.2 (M+1)。

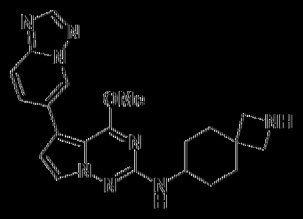


194

[0672] 反-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇194。

[0673] 灰白色固體(41 mg，0.104 mmol，44.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.37 - 1.52 (4 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 3.64 (1 H, br dd, *J* = 8.08, 3.70 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.24 (1 H, s), 6.52 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.80 - 7.86 (1 H, m), 7.87 - 7.94 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.02 - 9.10 (1 H, m); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 394.2

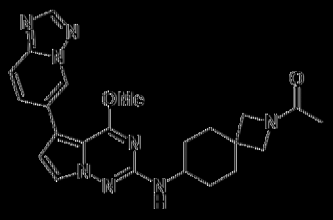
(M+1)。



195

[0674] 5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺195。

[0675] 灰白色泡沫(55 mg，0.136 mmol，71.5%产率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 - 1.34 (2 H, m), 1.37 - 1.49 (2 H, m), 1.84 (3 H, br d, *J* =10.13 Hz), 1.96 (2 H, br d, *J* =12.87 Hz), 3.14 (2 H, br s), 3.20 (2 H, br s), 3.46 - 3.62 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 6.51 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.81 - 7.85 (1 H, m), 7.87 - 7.91 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.06 (1 H, s); $C_{21}H_{24}N_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 405.3 (M+1)。

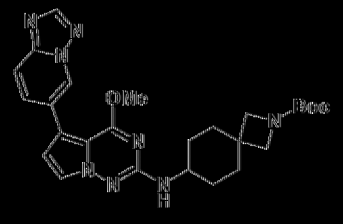


196

[0676] 1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮196。

[0677] 灰白色固體(46 mg，0.103 mmol，83.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 - 1.41 (2 H, m), 1.48 - 1.60 (2 H, m), 1.72 - 1.80 (3 H, m), 1.83 - 1.93 (4 H, m), 3.47 (1 H, s), 3.52 (1 H, s), 3.57 (1 H, br dd, *J* =6.98, 2.87 Hz), 3.74 (1 H, s), 3.80 (1 H, s), 3.96 (3 H, d, *J* =1.10 Hz), 6.56 (1 H, dd, *J* =16.02, 1.80 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* =2.74 Hz),

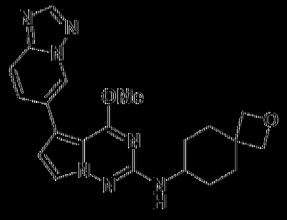
7.65 (1 H, t, *J* = 2.87 Hz), 7.80 – 7.86 (1 H, m), 7.86 – 7.93 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.04 – 9.10 (1 H, m); $C_{23}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 447.3 (M+1)。



197

[0678] 7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯197。

[0679] 灰白色泡沫(98 mg，0.194 mmol，58.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 – 1.36 (2 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.46 – 1.58 (2 H, m), 1.86 (4 H, br d, *J* = 10.40 Hz), 3.55 (5 H, br s), 3.96 (3 H, s), 6.52 (1 H, br d, *J* = 7.39 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.82 – 7.85 (1 H, m), 7.87 – 7.91 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.06 (1 H, s); $C_{26}H_{32}N_8O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 505.3 (M+1)。

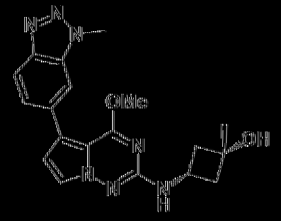


198

[0680] 5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺198。

[0681] 灰白色固體(46 mg，0.114 mmol，56.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 – 1.31 (2 H, m), 1.52 (2 H, td, *J* = 12.87, 3.29 Hz), 1.87 (2 H, br dd, *J* = 13.14, 3.29 Hz), 2.06 (2 H, br d, *J* = 13.14 Hz), 3.48 – 3.60 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.23 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.54

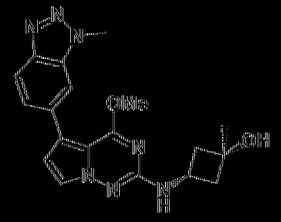
(1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.80 – 7.85 (1 H, m), 7.87 – 7.92 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.06 (1 H, s); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 406.2 (M+1)。



199

[0682] 順-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇199。

[0683] 灰白色固體(12 mg，0.032 mmol，16.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 2.02 (2 H, td, *J* = 8.83, 2.33 Hz), 2.31 – 2.40 (2 H, m), 3.72 (1 H, dq, *J* = 15.09, 7.75 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 4.92 (1 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz); $C_{19}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 380.2 (M+1)。

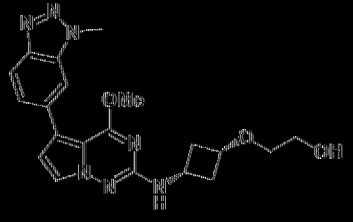


200

[0684] 反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇200。

[0685] 灰白色固體(5 mg，0.013 mmol，8.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.95 – 2.03 (2 H, m), 2.28 – 2.35 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.21 – 4.29 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 4.79 (1 H, s),

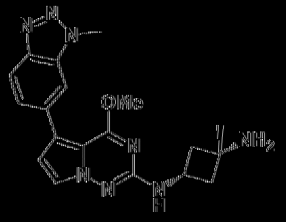
6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.94 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{19}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 380.2 (M+1)。



201

[0686] 2-((順-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇201。

[0687] 灰白色固體(27 mg，0.066 mmol，25.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.60 - 2.71 (2 H, m), 3.29 - 3.34 (2 H, m), 3.48 (2 H, q, *J* = 5.48 Hz), 3.68 - 3.75 (1 H, m), 3.75 - 3.83 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 4.60 (1 H, t, *J* = 5.61 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.02 (1 H, d, *J* = 1.39 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{20}H_{23}N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 410.2 (M+1)。

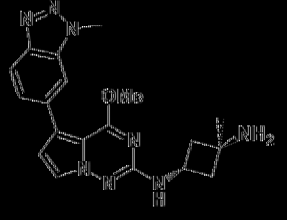


202

[0688] 順-N^1-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺202。

[0689] 灰白色固體(155 mg，0.410 mmol，70.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (3 H, s), 1.77 (2 H, br s), 1.86 (2 H, td, *J* = 8.83, 2.33 Hz), 2.33 (2 H, ddd, *J* = 8.97, 7.46, 2.74 Hz), 3.86 (1 H, dq,

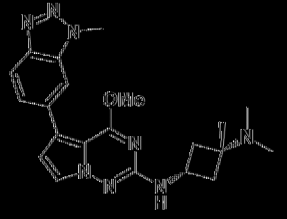
J = 15.50, 7.79 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{19}H_{22}N_8O$之ESIMS實驗值(*m/z* 379.25 (M+1)。



203

[0690] 反-N^1-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺203。

[0691] 灰白色泡沫(110 mg，0.291 mmol，74.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (3 H, s), 1.80 (2 H, br s), 1.88 - 1.98 (2 H, m), 2.13 - 2.22 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.23 - 4.33 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.90 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.95 - 8.00 (1 H, m); $C_{19}H_{22}N_8O$之ESIMS實驗值(*m/z* 379.2 (M+1)。

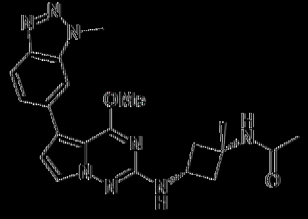


204

[0692] 順-N^3-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N^1,N^1,1-三甲基環丁烷-1,3-二胺204。

[0693] 白色固體(18 mg，0.044 mmol，67.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (3 H, s), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 2.03 (6 H, s), 2.19 (2 H, td, *J* = 8.15, 2.60 Hz), 3.91 - 4.01 (1 H, m), 3.95 (3 H, s),

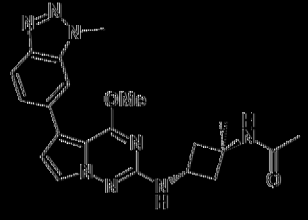
4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.95 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{21}H_{26}N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 407.3 (M+1)。



205

[0694] N-(順-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺205。

[0695] 灰白色固體(25 mg，0.060 mmol，90.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.11 - 2.21 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.58, 7.39, 2.46 Hz), 3.95 (3 H, s), 3.99 - 4.08 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 9.03 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{21}H_{24}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 421.2 (M+1)。

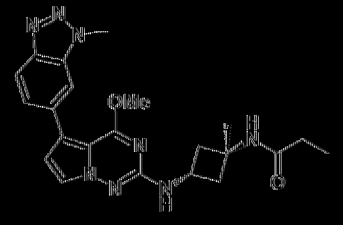


206

[0696] N-(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺206。

[0697] 灰白色固體(84 mg，0.200 mmol，92.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.90 - 2.00 (2 H, m), 2.64 (2 H, ddd, *J* = 10.20, 7.87, 2.46 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.19 (1 H, sx1,

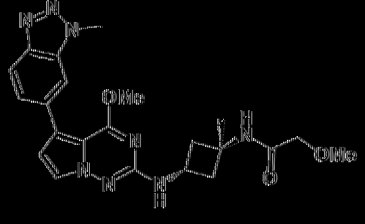
J = 7.78 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.93 (2 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz); $C_{21}H_{24}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 421.2 (M+1)。



207

[0698] N-(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)內醯胺207。

[0699] 灰白色固體(30 mg，0.069 mmol，96.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (3 H, t, *J* = 7.53 Hz), 1.36 (3 H, s), 1.92 - 2.00 (2 H, m), 2.08 (2 H, q, *J* = 7.57 Hz), 2.64 (2 H, ddd, *J* = 10.27, 7.94, 2.60 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.19 (1 H, sxt, *J* = 7.78 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.31 (1 H, s); $C_{22}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 435.3 (M+1)。

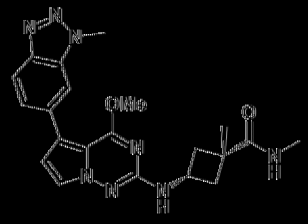


208

[0700] 2-甲氧基-N-(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺208。

[0701] 灰白色固體(15 mg，0.033 mmol，63.0%產率)。^{1}H NMR

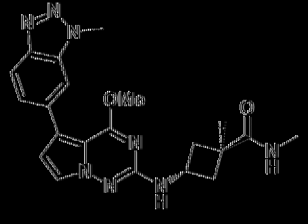
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (3 H, s), 1.95 - 2.05 (2 H, m), 2.69 - 2.78 (2 H, m), 3.78 (2 H, s), 3.95 (3 H, s), 4.13 - 4.24 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.01 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{22}H_{26}N_8O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 451.3 (M+1)。



209

[0702] 順-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺209。

[0703] 灰白色固體(7.3 mg，0.017 mmol，9.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (3 H, s), 2.14 - 2.22 (2 H, m), 2.22 - 2.31 (2 H, m), 2.58 (3 H, d, *J* = 4.38 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.20 (1 H, sx1, *J* = 7.88 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.47 (1 H, q, *J* = 4.29 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.96 - 8.00 (1 H, m); $C_{21}H_{24}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 421.2 (M+1)。

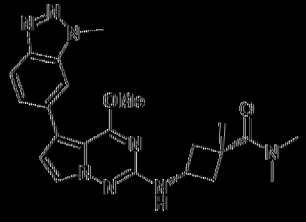


210

[0704] 反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺210。

[0705] 白色固體(35 mg，0.083 mmol，99.7%產率)。^{1}H NMR

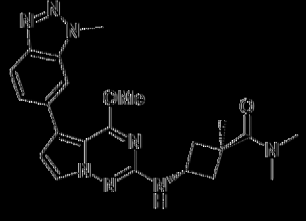
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (3 H, s), 1.86 - 1.94 (2 H, m), 2.62 (3 H, d, J =4.38 Hz), 2.70 - 2.79 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.04 (1 H, sxt, J =7.99 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, J =2.74 Hz), 6.98 (1 H, d, J =7.39 Hz), 7.60 (1 H, dd, J =8.62, 1.51 Hz), 7.60 - 7.64 (1 H, m), 7.66 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J =8.76 Hz); $C_{21}H_{24}N_8O_2$之ESIMS實驗值 m/z 421.2 (M+1)。



211

[0706] 順-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺211。

[0707] 白色固體(4.4 mg，0.010 mmol，5.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 2.27 - 2.40 (4 H, m), 2.80 (3 H, s), 2.87 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 4.18 (1 H, dq, J =15.74, 7.89 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.75 (1 H, d, J =2.74 Hz), 6.94 (1 H, d, J =7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, J =8.76, 1.64 Hz), 7.65 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J =8.76 Hz); $C_{22}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值 m/z 435.3 (M+1)。

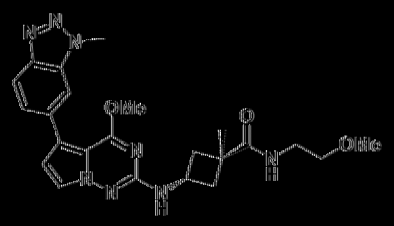


212

[0708] 反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺

212。

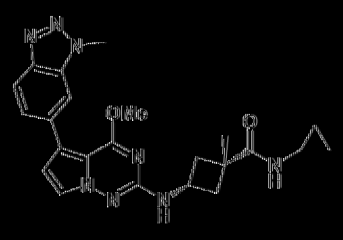
[0709] 白色固體(35 mg，0.081 mmol，96.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (3 H, s), 1.94 - 2.03 (2 H, m), 2.84 (3 H, br s), 2.89 (3 H, s), 2.89 - 2.94 (2 H, m), 3.86 - 3.94 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.08 (1 H, d, *J* = 6.30 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{22}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 435.3 (M+1)。



214

[0710] 反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺214。

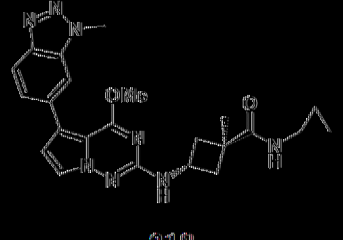
[0711] 白色固體(39 mg，0.084 mmol，45.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (3 H, s), 1.84 - 1.94 (2 H, m), 2.70 - 2.80 (2 H, m), 3.22 - 3.28 (2 H, m), 3.26 (3 H, s), 3.35 - 3.39 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.03 (1 H, sxt, *J* = 7.94 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.69 (1 H, t, *J* = 5.61 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{23}H_{28}N_8O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 465.3 (M+1)。



217

[0712] 將N-環內基-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺217。

[0713] 灰白色固體(7 mg，0.016 mmol，8.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.39 - 0.46 (2 H, m), 0.56 - 0.64 (2 H, m), 1.32 (3 H, s), 2.13 - 2.20 (2 H, m), 2.20 - 2.29 (2 H, m), 2.58 - 2.67 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.17 (1 H, sxt, *J* = 7.88 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.92 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.49 (1 H, d, *J* = 4.11 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{23}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 447.2 (M+1)。

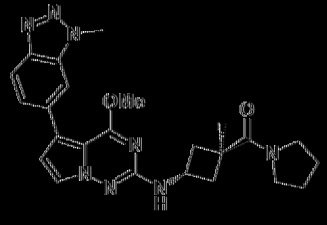


218

[0714] 反-N-環內基-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺218。

[0715] 灰白色固體(44 mg，0.099 mmol，53.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.42 - 0.49 (2 H, m), 0.58 - 0.65 (2 H, m), 1.30 (3 H, s), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 2.67 (1 H, tq, *J* = 7.46, 3.88 Hz), 2.74 (2 H, ddd, *J* = 9.92, 7.87, 2.46 Hz), 3.95 (3 H, s), 3.97 - 4.04 (1 H, m), 4.31

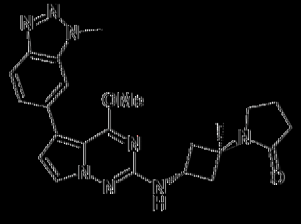
(3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 4.38 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{23}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 447.25 (M+1)。



222

[0716] (反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)(吡咯啶-1-基)甲酮222。

[0717] 白色固體(36 mg，0.078 mmol，93.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.73 - 1.80 (2 H, m), 1.81 - 1.87 (2 H, m), 1.91 - 1.99 (2 H, m), 2.86 - 2.93 (2 H, m), 3.30 - 3.34 (4 H, m), 3.87 - 3.94 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.07 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{24}H_{28}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 461.3 (M+1)。

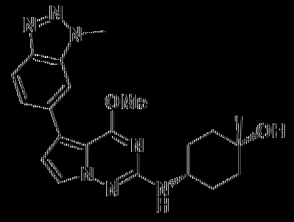


223

[0718] 1-(反-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)吡咯啶-2-酮223。

[0719] 灰白色固體(23 mg，0.052 mmol，46.9%產率)。^{1}H NMR

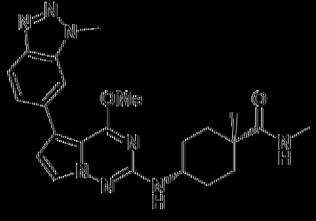
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.92 (2 H, quin, J = 7.53 Hz), 2.00 - 2.08 (2 H, m), 2.23 (2 H, t, J = 8.08 Hz), 2.82 - 2.92 (2 H, m), 3.40 (2 H, t, J = 6.84 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.04 - 4.12 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.06 (1 H, d, J = 6.30 Hz), 7.60 (1 H, dd, J = 8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J = 8.76 Hz); $C_{23}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值m/z 447.3 (M+1)。



224

[0720] 順-4-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇224。

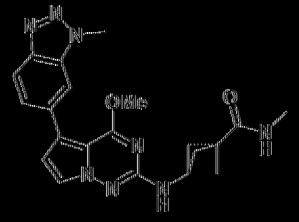
[0721] 灰白色固體(36 mg，0.088 mmol，34.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, J = 13.00, 4.38 Hz), 1.58 (2 H, br d, J = 12.32 Hz), 1.61 - 1.69 (2 H, m), 1.69 - 1.75 (2 H, m), 3.47 - 3.58 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.00 (1 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.50 (1 H, d, J = 7.94 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.59 - 7.63 (2 H, m), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J = 8.49 Hz); $C_{21}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值m/z 408.2 (M+1)。



225

[0722] 順-4-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-N,1-二甲基環己烷-1-甲醯胺225。

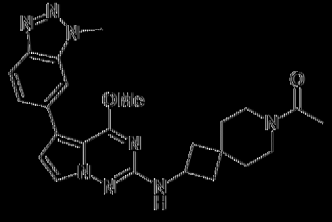
[0723] 灰白色固體(10 mg，0.022 mmol，31.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (3 H, s), 1.15 - 1.27 (2 H, m), 1.27 - 1.37 (2 H, m), 1.77 - 1.87 (2 H, m), 2.18 (2 H, br d, J =12.32 Hz), 2.61 (3 H, d, J =4.38 Hz), 3.49 - 3.61 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.51 (1 H, d, J =7.94 Hz), 6.73 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.53 (1 H, q, J =4.38 Hz), 7.59 - 7.61 (1 H, m), 7.62 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.93 (1 H, d, J =0.82 Hz), 7.97 (1 H, d, J =8.76 Hz); $C_{23}H_{28}N_8O_2$之ESIMS實驗值[m/z 449.3 (M+1)。



226

[0724] 3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺226。

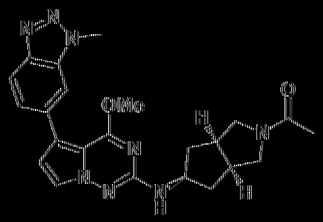
[0725] 灰白色固體(5 mg，0.012 mmol，5.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.23 (6 H, s), 2.55 - 2.59 (3 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.79 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.47 (1 H, s), 7.61 (1 H, dd, J =8.76, 1.37 Hz), 7.64 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.73 (1 H, q, J =4.47 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, J =8.76 Hz); $C_{21}H_{22}N_8O_2$之ESIMS實驗值[m/z 419.2 (M+1)。



227

[0726] 1-(2-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮227。

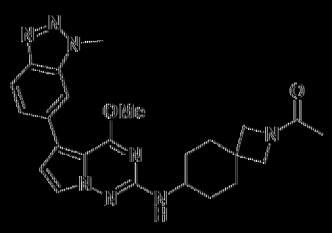
|0727| 灰白色固體(23 mg，0.050 mmol，69.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 - 1.46 (1 H, m), 1.52 (2 H, br t, *J* =10.27 Hz), 1.57 - 1.63 (1 H, m), 1.76 - 1.85 (2 H, m), 1.95 - 2.00 (3 H, m), 2.23 - 2.32 (2 H, m), 3.26 - 3.30 (1 H, m), 3.31 - 3.35 (1 H, m), 3.35 - 3.39 (1 H, m), 3.40 - 3.44 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.15 - 4.26 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.00 (1 H, t, *J* =7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* =8.76, 1.37 Hz), 7.63 - 7.65 (1 H, m), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* =8.76 Hz); $C_{24}H_{28}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 461.3 (M+1)。



228

|0728| 1-((3aR,5r,6aS)-5-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮228。

|0729| 灰白色固體(74 mg，0.166 mmol，89.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 - 1.49 (2 H, m), 1.94 (3 H, s), 2.24 - 2.36 (2 H, m), 2.57 (1 H, quind, *J* =8.01, 8.01, 8.01, 8.01, 4.65 Hz), 2.62 - 2.72 (1 H, m), 3.35 - 3.46 (3 H, m), 3.59 (1 H, dd, *J* =10.68, 7.94 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.07 - 4.20 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* =7.39 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* =8.76, 1.37 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* =9.03 Hz); $C_{23}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 447.2 (M+1)。



229

[0730] 1-(7-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮229。

[0731] 灰白色固體(12 mg，0.026 mmol，72.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 - 1.39 (2 H, m), 1.49 - 1.61 (2 H, m), 1.72 - 1.78 (3 H, m), 1.82 - 1.94 (4 H, m), 3.47 (1 H, s), 3.52 (1 H, s), 3.54 - 3.65 (1 H, m), 3.75 (1 H, s), 3.80 (1 H, s), 3.95 (3 H, d, *J* = 1.10 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.52 (1 H, dd, *J* = 16.43, 7.94 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.61 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.63 (1 H, t, *J* = 2.87 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{24}H_{28}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 461.3 (M+1)。

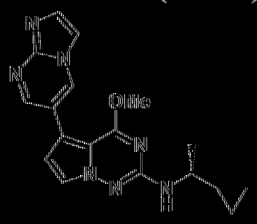


230

[0732] 4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺230。

[0733] 米色固體(28 mg，0.067 mmol，35.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.33 (2 H, m), 1.53 (2 H, td, *J* = 12.87, 3.29 Hz), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 2.07 (2 H, br d, *J* = 13.14 Hz), 3.51 - 3.61 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 4.31 (3 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.50 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz);

$C_{22}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 420.2 (M+1)。



231

[0734] (R)-N-(1-環丙基乙基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺231。

[0735] 米色固體(4 mg，0.011 mmol，6.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.16 - 0.24 (1 H, m), 0.33 - 0.40 (2 H, m), 0.47 (1 H, s), 0.97 - 1.07 (1 H, m), 1.23 (3 H, d, *J* = 6.57 Hz), 3.33 - 3.38 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.66 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{19}N_7O$之ESIMS實驗值 *m/z* 350.2 (M+1)。

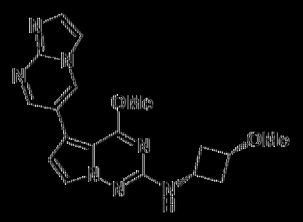


233

[0736] (R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-苯基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺233。

[0737] 灰白色固體(10 mg，0.026 mmol，15.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (3 H, d, *J* = 7.12 Hz), 3.98 (3 H, s), 4.95 (1 H, quin, *J* = 7.39 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.17 - 7.22 (1 H, m), 7.28 - 7.33 (3 H, m), 7.43 (2 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.58 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.71 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.91 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 8.71 (1 H, d, *J* = 2.46

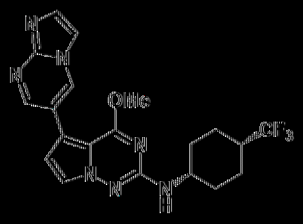
Hz), 9.06 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{21}H_{19}N_7O$之ESIMS實驗值(*m/z* 386.2 (M+1)。



236

[0738] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(順-3-甲氧環丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺236。

[0739] 灰白色固體(65 mg，0.178 mmol，53.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78 - 1.91 (2 H, m), 2.59 - 2.70 (2 H, m), 3.14 (3 H, s), 3.61 (1 H, quin, *J* = 7.12 Hz), 3.73 - 3.87 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.07 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.92 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 366.2 (M+1)。

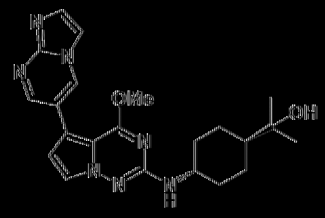


239

[0740] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(順-4-(三氟甲基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺239。

[0741] 灰白色固體(31 mg，0.072 mmol，36.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 - 1.69 (4 H, m), 1.69 - 1.80 (2 H, m), 1.95 - 2.06 (2 H, m), 2.23 - 2.35 (1 H, m), 3.87 - 3.95 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 6.30 Hz), 7.66 (1 H, d,

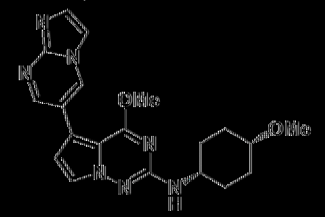
J = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{20}F_3N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 432.2 (M+1)。



242

[0742] 2-(反-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇242。

[0743] 灰白色固體(1 mg，0.002 mmol，1.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.22 (6 H, s), 1.24 - 1.30 (3 H, m), 1.31 - 1.41 (2 H, m), 1.95 (2 H, br d, *J* = 12.05 Hz), 2.30 (2 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 3.66 (1 H, tdt, *J* = 11.21, 11.21, 7.63, 3.87, 3.87 Hz), 4.00 (3 H, s), 4.37 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.49 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.57 (1 H, br s), 7.85 (1 H, br s), 8.42 - 8.66 (2 H, m), 8.79 (1 H, br s); $C_{22}H_{27}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 422.2 (M+1)。

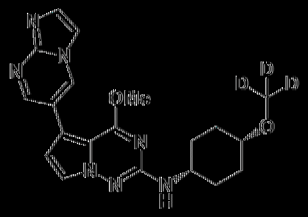


243

[0744] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(順-4-甲氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺243。

[0745] 灰白色固體(71 mg，0.181 mmol，54.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.54 (2 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m),

1.66 – 1.73 (2 H, m), 1.80 – 1.89 (2 H, m), 3.22 (3 H, s), 3.34 – 3.37 (1 H, m), 3.55 – 3.70 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.62 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 394.2 (M+1)。



245

[0746] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(順-4-(甲氧基-d_3)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺245。

[0747] 灰白色固體(49 mg，0.124 mmol，41.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 – 1.54 (2 H, m), 1.55 – 1.65 (2 H, m), 1.65 – 1.73 (2 H, m), 1.80 – 1.88 (2 H, m), 3.33 – 3.38 (1 H, m), 3.58 – 3.71 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.62 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz) $C_{20}H_{20}[^2H_3]N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 397.2 (M+1)。

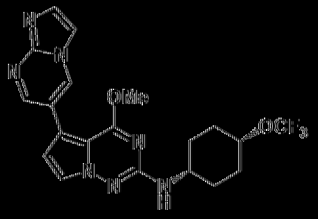


250

[0748] N-(順-4-(二氟甲氧基)環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺250。

[0749] 米色固體(21 mg，0.049 mmol，21.0%產率)。^{1}H NMR

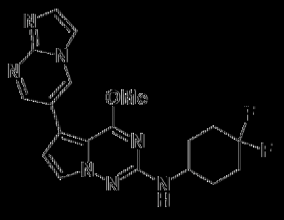
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 - 1.72 (4 H, m), 1.74 - 1.82 (2 H, m), 1.87 (2 H, dt, *J* = 9.58, 4.79 Hz), 3.68 (1 H, br dd, *J* = 8.08, 3.97 Hz), 3.98 (3 H, s), 4.29 (1 H, br s), 6.72 (1 H, t, *J* = 77.05 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{21}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 430.2 (M+1)。



252

[0750] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(順-4-(二氟甲氧基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺252。

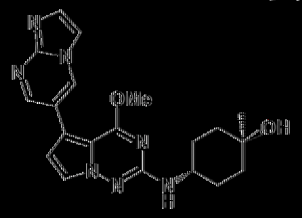
[0751] 灰白色固體(31 mg，0.069 mmol，34.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 - 1.71 (2 H, m), 1.71 - 1.79 (2 H, m), 1.83 (2 H, td, *J* = 8.42, 3.97 Hz), 1.91 - 1.99 (2 H, m), 3.65 - 3.77 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.60 (1 H, d, *J* = 5.00, 2.29 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz); $C_{20}H_{20}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 448.2 (M+1)。



254

[0752] N-(4,4-二氟環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺254。

[0753] 灰白色固體(68 mg，0.170 mmol，56.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 - 1.69 (2 H, m), 1.85 - 2.02 (4 H, m), 2.03 - 2.16 (2 H, m), 3.74 - 3.86 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{19}H_{19}F_2N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 400.2 (M+1)。



257

[0754] 反-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇257。

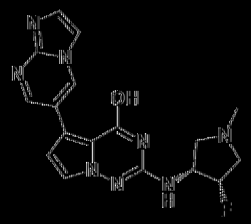
[0755] 灰白色固體(25 mg，0.064 mmol，29.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.36 - 1.52 (4 H, m), 1.55 - 1.68 (2 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 3.58 - 3.72 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.24 (1 H, s), 6.54 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.92 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 394.2 (M+1)。



258

[0756] 反-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己-1-醇258。

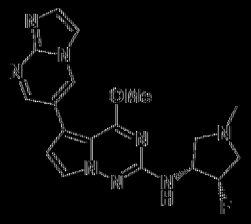
[0757] 灰白色固體(13 mg，0.032 mmol，24.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 (3 H, t, *J* = 7.39 Hz), 1.31 - 1.39 (2 H, m), 1.40 - 1.49 (4 H, m), 1.64 (2 H, br d, *J* = 10.68 Hz), 1.85 (2 H, br dd, *J* = 12.05, 6.30 Hz), 3.68 (1 H, dt, *J* = 8.01, 3.80 Hz), 3.97 (3 H, s), 3.98 (1 H, br s), 6.53 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, s), 7.92 (1 H, s), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{21}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 408.2 (M+1)。



261

[0758] 2-(((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)胺基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-4-醇261。

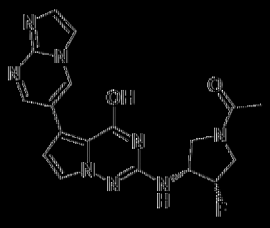
[0759] 淺黃色半固體(11 mg，0.030 mmol，26.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.29 (3 H, s), 2.47 - 2.52 (16 H, m), 2.71 (1 H, ddd, *J* = 30.45, 12.05, 1.10 Hz), 2.88 (1 H, dd, *J* = 9.17, 7.26 Hz), 2.96 (1 H, ddd, *J* = 31.85, 12.10, 4.70 Hz), 4.19 - 4.34 (1 H, m), 5.22 (1 H, dtd, *J* = 55.95, 5.20, 5.20, 1.35 Hz), 6.17 (1 H, br d, *J* = 7.39 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.48 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.71 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.41 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 10.69 (1 H, br s); $C_{17}H_{17}FN_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 369.2 (M+1)。



262

[0760] N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺262。

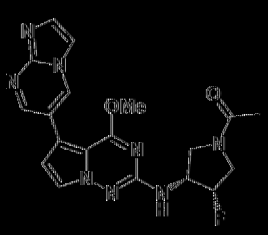
[0761] 淺黃色半固體(12 mg，0.031 mmol，39.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (3 H, s), 2.55 - 2.66 (2 H, m), 2.92 (1 H, t, *J* = 8.08 Hz), 3.17 (1 H, ddd, *J* = 29.35, 11.80, 4.95 Hz), 4.00 (3 H, s), 4.20 - 4.35 (1 H, m), 5.21 (1 H, dtd, *J* = 55.95, 5.20, 5.20, 1.95 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.84 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 8.14 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.10 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{19}FN_8O$之ESIMS實驗值 *m/z* 383.2 (M+1)。



263

[0762] 1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-(甲基-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮263。

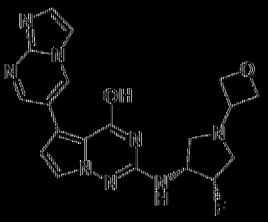
[0763] 淺黃色固體(7 mg，0.018 mmol，15.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 - 2.03 (3 H, m), 3.48 - 3.76 (2 H, m), 3.79 - 3.93 (1 H, m), 3.99 - 4.09 (1 H, m), 4.28 - 4.61 (1 H, m), 5.22 - 5.49 (1 H, m), 6.30 - 6.43 (1 H, m), 6.83 (1 H, br s), 7.48 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.94 (1 H, s), 8.91 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 9.41 (1 H, s), 10.77 (1 H, br s); $C_{18}H_{17}FN_8O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 397.2 (M+1)。



264

[0764] 1-((3S,4R)-3-氟-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮264。

[0765] 黃色固體(24 mg，0.059 mmol，14.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 - 2.01 (3 H, m), 3.47 - 3.57 (1 H, m), 3.58 - 3.76 (1 H, m), 3.78 - 3.97 (2 H, m), 4.01 (3 H, d, *J* = 1.37 Hz), 4.28 - 4.59 (1 H, m), 5.24 - 5.50 (1 H, m), 6.83 (1 H, t, *J* = 2.33 Hz), 7.15 (1 H, dd, *J* = 7.12, 4.65 Hz), 7.70 (1 H, dd, *J* = 3.83, 2.74 Hz), 7.73 (1 H, s), 7.94 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 8.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.11 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{19}H_{19}FN_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 411.2 (M+1)。

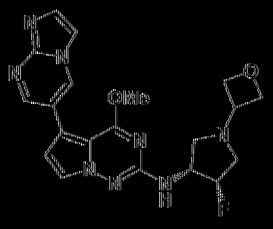


265

[0766] 2-(((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)胺基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇265。

[0767] 灰白色固體(4 mg，0.010 mmol，8.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.56 (1 H, t, *J* = 8.49 Hz), 2.79 - 2.91 (1 H, m), 2.96 - 3.09 (1 H, m), 2.98 - 3.03 (1 H, m), 3.76 (1 H, quin, *J* = 6.09 Hz), 4.22 - 4.37 (1 H, m), 4.46 (2 H, t, *J* = 6.02 Hz), 4.58 (2 H, t, *J* = 6.57 Hz), 5.25 (1 H, dtd, *J* = 55.95, 4.65, 4.65, 1.00 Hz), 6.29 (1 H, br d, *J* = 6.30 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.48 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.71 (1 H, d,

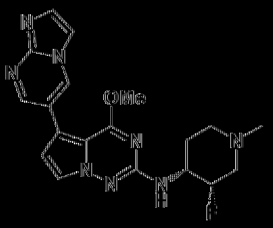
J = 1.10 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.41 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 10.78 (1 H, br s); $C_{19}H_{19}FN_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 411.2 (M+1)。



266

[0768] N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺266。

[0769] 灰白色固體(15 mg，0.035 mmol，33.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.69 (1 H, t, *J* = 9.17 Hz), 2.77 (1 H, ddd, *J* = 29.65, 12.10, 1.10 Hz), 3.01 (1 H, t, *J* = 8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J* = 32.95, 12.05, 4.40 Hz), 3.74 - 3.84 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.23 - 4.38 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J* = 6.02 Hz), 4.60 (2 H, t, *J* = 6.57 Hz), 5.25 (1 H, d1d, *J* = 55.65, 4.65, 4.65, 1.65 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.90 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.10 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{21}FN_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 425.2 (M+1)。

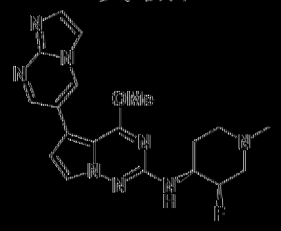


267

[0770] N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺267。

[0771] 灰白色固體(14 mg，0.035 mmol，67.5%產率)。^{1}H NMR

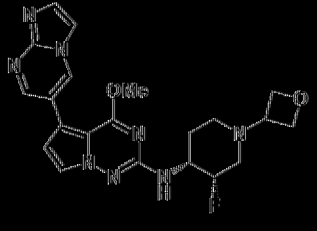
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 - 1.72 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.18, 3.70 Hz), 2.02 - 2.10 (1 H, m), 2.11 - 2.25 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* =12.32 Hz), 3.00 - 3.12 (1 H, m), 3.67 - 3.84 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.55 (4 H, s), 4.91 (1 H, d, *J* =50.20 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* =2.46 Hz); $C_{19}H_{21}FN_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 397.2 (M+1)。



268

[0772] N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺268。

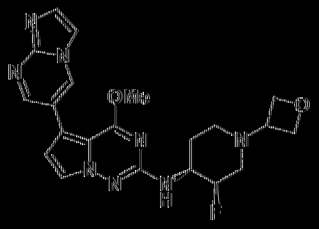
[0773] 灰白色固體(15 mg，0.038 mmol，72.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 - 1.74 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.09, 3.70 Hz), 2.01 - 2.10 (1 H, m), 2.11 - 2.24 (1 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.79 (1 H, br d, *J* =11.23 Hz), 3.00 - 3.11 (1 H, m), 3.68 - 3.83 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.91 (1 H, d, *J* =50.20 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* =2.46 Hz); $C_{19}H_{21}FN_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 397.2 (M+1)。



269

[0774] N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺269.

[0775] 白色固體(13 mg，0.030 mmol，36.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.78 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.14, 3.56 Hz), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.10 - 2.25 (1 H, m), 2.76 (1 H, br d, *J* =10.13 Hz), 2.93 - 3.06 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* =6.30 Hz), 3.74 - 3.90 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* =6.57, 3.01 Hz), 4.94 (1 H, d, *J* =49.35 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =1.67 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* =2.46 Hz); $C_{21}H_{23}FN_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 439.2 (M+1)。



270

[0776] N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺270。

[0777] 白色固體(23 mg，0.053 mmol，37.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 - 1.76 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.14, 3.29 Hz), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.08 - 2.24 (1 H, m), 2.71 - 2.80 (1 H, m), 2.94 - 3.05 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* =6.50 Hz), 3.74 - 3.91 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* =6.02 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* =6.50, 3.15 Hz), 4.93 (1 H, d, *J* =49.35 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.73 (1 H, d,

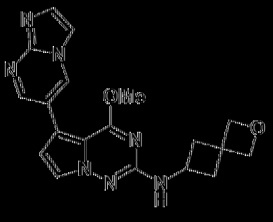
J = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{21}H_{23}FN_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 439.2 (M+1)。



271

[0778] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺271。

[0779] 米色固體(4 mg，0.011 mmol，6.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.61 (2 H, m), 1.90 (2 H, br dd, *J* = 12.59, 2.19 Hz), 3.40 (2 H, td, *J* = 11.64, 1.92 Hz), 3.76 - 3.84 (1 H, m), 3.85 - 3.91 (2 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz) $C_{18}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 366.2 (M+1)。

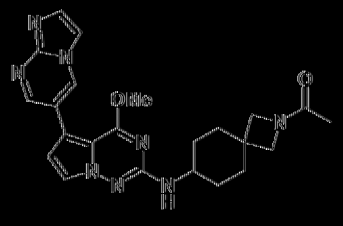


272

[0780] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺272。

[0781] 灰白色固體(6 mg，0.016 mmol，6.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.12 - 2.23 (2 H, m), 2.61 (2 H, ddd, *J* = 9.99, 7.53, 2.74 Hz), 3.92 - 4.05 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.51 (2 H, s), 4.63 (2 H, s), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.03 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.66 (1 H, d,

J = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.92 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.72 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{19}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 378.2 (M+1)。



273

[0782] 1-(7-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮273。

[0783] 無色膠狀物(10 mg，0.022 mmol，21.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 - 1.40 (2 H, m), 1.49 - 1.61 (2 H, m), 1.74 - 1.77 (3 H, m), 1.83 - 1.93 (4 H, m), 3.47 (1 H, s), 3.52 (1 H, s), 3.53 - 3.63 (1 H, m), 3.75 (1 H, s), 3.80 (1 H, s), 3.97 (3 H, s), 6.59 (1 H, dd, *J* = 16.70, 1.94 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.67 (1 H, t, *J* = 2.87 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{23}H_{26}N_8O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 447.3 (M+1)。

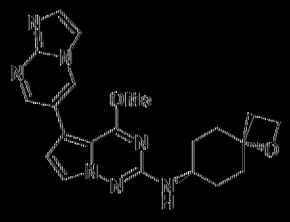


274

[0784] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((4s,7s)-1-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺274。

[0785] 了白色固體(4.2 mg，0.0104 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.41 (2 H, m), 1.52 (2 H, td, *J* = 12.38, 3.38 Hz),

1.85 - 1.98 (2 H, m), 2.05 (2 H, br d, *J* =12.88 Hz), 2.34 (2 H, t, *J* =7.69 Hz), 3.50 - 3.64 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.37 (2 H, t, *J* =7.69 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* =7.75 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =2.63 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.63 Hz), 7.72 (1 H, s), 7.92 (1 H, d, *J* =1.00 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* =2.38 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* =2.38 Hz); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 406.0 (M+1)。



275

[0786] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((4r,7r)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺275。

[0787] 灰白固體(4.20 mg，0.010 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.43 (2 H, m), 1.47 - 1.60 (2 H, m), 1.86 - 1.97 (2 H, m), 2.05 (2 H, br d, *J* =12.88 Hz), 2.34 (2 H, t, *J* =7.69 Hz), 3.51 - 3.63 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.37 (2 H, t, *J* =7.69 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* =7.75 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =2.63 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.63 Hz), 7.72 (1 H, s), 7.92 (1 H, d, *J* =1.00 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* =2.38 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* =2.38 Hz); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 406.0 (M+1)。

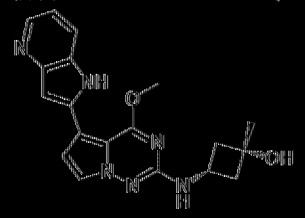


276

[0788] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺276。

[0789] 米色固體(32 mg，0.079 mmol，29.7%產率)。^{1}H NMR

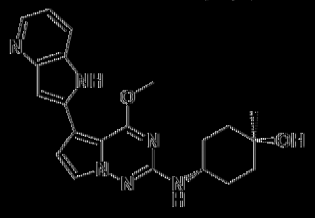
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 - 1.32 (2 H, m), 1.52 (2 H, td, *J* = 12.87, 3.29 Hz), 1.87 (2 H, br dd, *J* = 13.14, 3.29 Hz), 2.07 (2 H, br d, *J* = 13.14 Hz), 3.48 - 3.62 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.55 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.73 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{21}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 406.2 (M+1)。



277

[0790] 順-3-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇277。

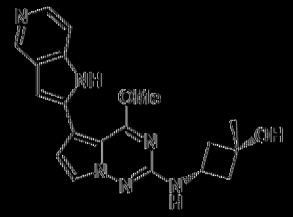
[0791] 米色固體(39 mg，0.107 mmol，46.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 1.99 - 2.07 (2 H, m), 2.31 - 2.40 (2 H, m), 3.72 (1 H, dq, *J* = 15.09, 7.75 Hz), 4.11 (3 H, s), 4.92 (1 H, s), 6.94 (1 H, dd, *J* = 2.19, 0.82 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.00 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.03 (1 H, dd, *J* = 7.95, 4.65 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.70 (1 H, dt, *J* = 8.01, 1.20 Hz), 8.25 (1 H, dd, *J* = 4.65, 1.37 Hz), 11.18 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{19}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 365.2 (M+1)。



280

[0792] 反-4-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇280。

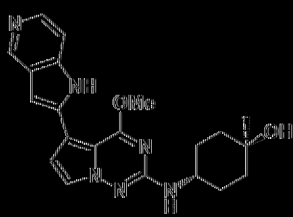
[0793] 黃色固體(37 mg，0.094 mmol，39.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.33 - 1.52 (4 H, m), 1.54 - 1.63 (2 H, m), 1.82 - 1.91 (2 H, m), 3.64 (1 H, d, *J* = 8.08, 4.18 Hz), 4.12 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.55 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.03 (1 H, dd, *J* = 7.95, 4.65 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.69 - 7.72 (1 H, m), 8.25 (1 H, dd, *J* = 4.65, 1.37 Hz), 11.18 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 393.2 (M+1)。



281

[0794] *順*-3-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇281。

[0795] 灰白色固體(2 mg，0.006 mmol，9.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 1.97 - 2.07 (2 H, m), 2.30 - 2.41 (2 H, m), 3.71 (1 H, dq, *J* = 15.09, 7.65 Hz), 4.10 (3 H, s), 4.93 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 6.95 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.34 (1 H, d, *J* = 5.48 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.11 (1 H, d, *J* = 5.48 Hz), 8.76 (1 H, s), 11.41 (1 H, s); $C_{19}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 365.2 (M+1)。

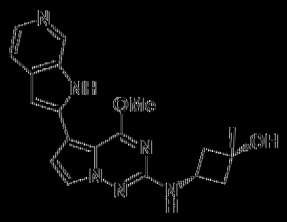


282

[0796] 反-4-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡咯并

[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇282。

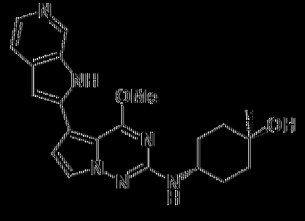
[0797] 白色固體(7 mg，0.018 mmol，31.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.36 - 1.52 (4 H, m), 1.57 - 1.65 (2 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 3.63 (1 H, br dd, *J* = 7.80, 3.70 Hz), 4.11 (3 H, s), 4.24 (1 H, s), 6.53 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 6.95 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.34 (1 H, d, *J* = 5.75 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.12 (1 H, br d, *J* = 5.48 Hz), 8.76 (1 H, s), 11.41 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 393.2 (M+1)。



283

[0798] *順*-3-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇283。

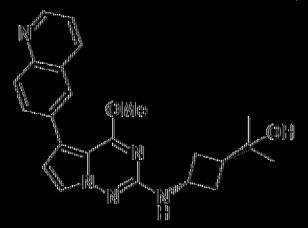
[0799] 茶色固體(6 mg，0.017 mmol，40.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 1.96 - 2.07 (2 H, m), 2.30 - 2.41 (2 H, m), 3.66 - 3.78 (1 H, m), 4.11 (3 H, s), 4.93 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.02 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.45 (1 H, br d, *J* = 5.20 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.04 (1 H, br d, *J* = 4.93 Hz), 8.70 (1 H, br s), 11.42 (1 H, s); $C_{19}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 365.2 (M+1)。



284

[0800] 以4-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇284。

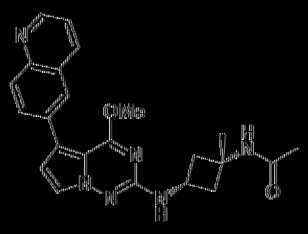
[0801] 米色固體(12 mg，0.031 mmol，66.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.30 - 1.53 (4 H, m), 1.54 - 1.63 (2 H, m), 1.63 - 1.77 (2 H, m), 3.47 - 3.70 (1 H, m), 4.11 (3 H, d, *J* =1.64 Hz), 6.58 (1 H, dd, *J* =14.51, 7.94 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 6.98 (1 H, t, *J* =2.87 Hz), 7.45 (1 H, br d, *J* =5.48 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* =14.78, 2.46 Hz), 8.04 (1 H, br d, *J* =4.93 Hz), 8.70 (1 H, s), 11.41 (1 H, br s); $C_{21}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 393.2 (M+1)。



284

[0802] 2-(以3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁基)丙-2-醇287。

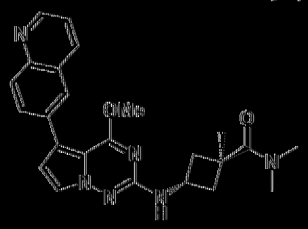
[0803] 黃色固體(36 mg，0.089 mmol，46.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (6 H, s), 1.98 (2 H, ddd, *J* =12.39, 9.65, 5.89 Hz), 2.16 - 2.27 (1 H, m), 2.27 - 2.36 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.09 (1 H, dq, *J* =13.62, 6.96 Hz), 4.19 (1 H, s), 6.76 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 6.96 (1 H, d, *J* =6.84 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* =8.21, 4.11 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.94 - 8.01 (2 H, m), 8.10 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* =4.24, 1.78 Hz); $C_{23}H_{25}N_5O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 404.2 (M+1)。



288

[0804] N-(順-3-((4-甲氧基-5-(吡啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺288。

[0805] 灰白色固體(39 mg，0.094 mmol，97.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.10 - 2.21 (2 H, m), 2.43 (2 H, ddd, *J* = 9.58, 7.39, 2.46 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.04 (1 H, sx1, *J* = 7.72 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.00 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* = 8.35, 4.24 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.95 - 8.01 (2 H, m), 8.03 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.11, 1.64 Hz); $C_{23}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 417.2 (M+1)。



290

[0806] 反-3-((4-甲氧基-5-(吡啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺290.

[0807] 淡黃色固體(32 mg，0.074 mmol，60.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (3 H, s), 1.95 - 2.05 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (8 H, m), 3.91 (1 H, dq, *J* = 14.78, 7.30 Hz), 3.97 (3 H, s), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.08 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.56 (1 H, dd, *J* = 8.35, 4.24 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.00 (2 H, s), 8.13 (1 H, s), 8.40 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 8.88 (1 H, br d, *J* = 3.01 Hz); $C_{24}H_{26}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 431.2

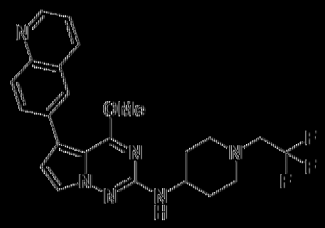
(M+1)。



304

[0808] N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(哌啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺304。

[0809] 黄色固體(42 mg，0.096 mmol，37.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.62 (2 H, m), 1.85 - 1.95 (2 H, m), 2.21 - 2.32 (2 H, m), 2.72 (2 H, td, *J* =15.61, 4.38 Hz), 2.91 (2 H, br d, *J* =11.77 Hz), 3.54 - 3.66 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 6.14 (1 H, tt, *J* =55.95, 4.38 Hz), 6.61 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.47 - 7.57 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.94 - 8.03 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* =4.11, 1.64 Hz); $C_{23}H_{24}F_2N_6O$之ESIMS實驗值[*m/z* 439.2 (M+1)。

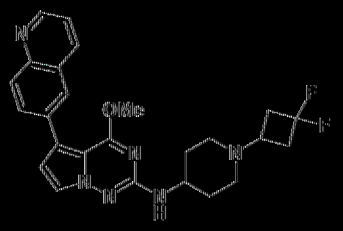


305

[0810] 4-甲氧基-5-(哌啉-6-基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺305。

[0811] 灰白色固體(30 mg，0.066 mmol，26.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 - 1.61 (2 H, m), 1.91 (2 H, br d, *J* =9.86 Hz), 2.39 - 2.48 (2 H, m), 2.93 (2 H, br d, *J* =11.77 Hz), 3.17 (2 H, q, *J* =10.40 Hz), 3.55 - 3.66 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 6.62 (1 H, d, *J* =1.94 Hz),

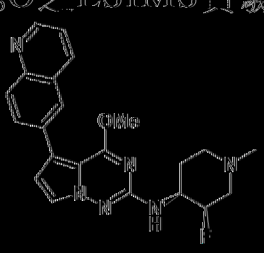
6.77 (1 H, d, *J* 2.46 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* 8.21, 4.11 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* 2.74 Hz), 7.94 – 8.03 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* 8.49, 1.64 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* 4.38, 1.64 Hz); $C_{23}H_{23}F_3N_6O$之ESIMS實驗值 *m/z* 457.2 (M+1)。



306

[0812] N-(1-(3,3-二氟環丁基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺306。

[0813] 灰白色固體(4 mg，0.009 mmol，4.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 – 1.59 (2 H, m), 1.86 – 1.97 (4 H, m), 2.32 – 2.46 (2 H, m), 2.59 – 2.73 (3 H, m), 2.80 (2 H, br d, *J* 11.50 Hz), 3.56 – 3.66 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 6.63 (1 H, d, *J* 1.94 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* 2.46 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* 8.35, 4.24 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* 2.74 Hz), 7.94 – 8.03 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* 8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* 4.11, 1.64 Hz); $C_{25}H_{26}F_2N_6O$之ESIMS實驗值*m/z* 465.2 (M+1)。

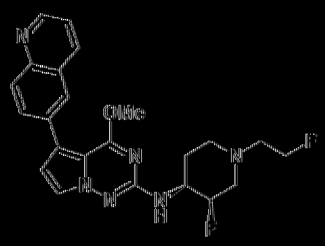


310

[0814] N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺310。

[0815] 灰白色固體(11 mg，0.027 mmol，88.5%產率)。^{1}H NMR

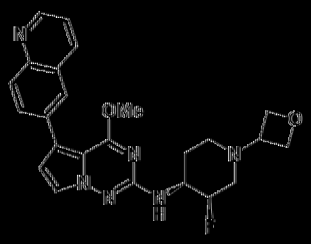
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (1 H, br dd, *J* =13.00, 3.42 Hz), 1.93 (1 H, qd, *J* =12.18, 3.70 Hz), 2.06 (1 H, br t, *J* =10.95 Hz), 2.12 - 2.25 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.74 - 2.86 (1 H, m), 3.00 - 3.11 (1 H, m), 3.69 - 3.85 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.92 (1 H, d, *J* =49.90 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* =7.67 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* =8.21, 4.38 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.95 - 8.04 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* =4.11, 1.64 Hz); $C_{22}H_{23}FN_6O$之ESIMS實驗值 *m/z* 407.2 (M+1)。



314

[0816] N-((3R,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡啉-6-基)吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺314。

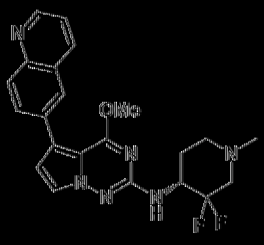
[0817] 灰白色蓬松固體(16 mg，0.037 mmol，47.7%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.77 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J* =12.21, 3.43 Hz), 2.26 (1 H, br t, *J* =11.25 Hz), 2.39 (1 H, dd, *J* =37.60, 12.90 Hz), 2.68 (2 H, dt, *J* =28.60, 5.25 Hz), 2.93 (1 H, br d, *J* =10.70 Hz), 3.13 - 3.22 (1 H, m), 3.73 - 3.89 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.55 (2 H, dt, *J* =47.75, 4.95 Hz), 4.93 (1 H, d, *J* =49.70 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* =7.68 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* =2.47 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* =8.23, 4.39 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* =2.47 Hz), 7.94 - 8.04 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* =8.23, 1.37 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* =4.12, 1.37 Hz); $C_{23}H_{24}F_2N_6O$之ESIMS實驗值 *m/z* 439.2 (M+1)。



318

[0818] N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺318。

[0819] 米色固體(15 mg，0.033 mmol，72.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 - 1.79 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J* = 12.18, 3.15 Hz), 1.98 - 2.08 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* = 37.00, 12.60 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.23 Hz), 2.95 - 3.05 (1 H, m), 3.50 (1 H, quin, *J* = 6.43 Hz), 3.75 - 3.92 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.01 Hz), 4.95 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.49 - 7.57 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.95 - 8.04 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.11, 1.64 Hz); $C_{24}H_{25}FN_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 449.3 (M+1)。

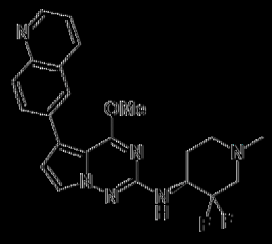


319

[0820] (R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺319。

[0821] 灰白色固體(17 mg，0.040 mmol，74.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.91 (2 H, m), 2.12 - 2.23 (1 H, m),

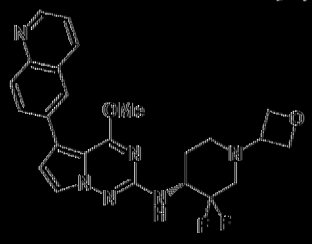
2.26 (3 H, s), 2.33 – 2.46 (1 H, m), 2.79 (1 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 2.99 – 3.11 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.18 – 4.33 (1 H, m), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.99 (2 H, s), 8.12 (1 H, s), 8.33 – 8.40 (1 H, m), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.24, 1.51 Hz); $C_{22}H_{22}F_2N_6O$之ESIMS實驗值[*m/z* 425.2 (M+1)。



320

[0822] (S)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(嗎啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺320。

[0823] 黃色固體(11 mg，0.026 mmol，88.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 – 1.92 (2 H, m), 2.13 – 2.22 (1 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.34 – 2.45 (1 H, m), 2.79 (1 H, br d, *J* = 11.23 Hz), 2.99 – 3.12 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.17 – 4.33 (1 H, m), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.99 (2 H, s), 8.12 (1 H, s), 8.36 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 8.86 (1 H, d, *J* = 4.11 Hz); $C_{22}H_{22}F_2N_6O$之ESIMS實驗值[*m/z* 425.2 (M+1)。



321

[0824] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(嗎啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺321。

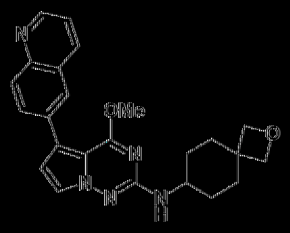
[0825] 灰白色固體(15 mg，0.033 mmol，72.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.77 - 1.87 (1 H, m), 2.19 - 2.30 (2 H, m), 2.31 - 2.45 (1 H, m), 2.82 - 2.90 (1 H, m), 3.05 - 3.15 (1 H, m), 3.70 (1 H, quin, *J* = 6.43 Hz), 4.01 (3 H, s), 4.25 - 4.41 (1 H, m), 4.63 - 4.67 (1 H, m), 4.68 (1 H, d, *J* = 6.30 Hz), 4.69 - 4.71 (2 H, m), 4.71 - 4.73 (1 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.41 (1 H, dd, *J* = 8.35, 4.24 Hz), 7.48 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.94 - 7.99 (2 H, m), 8.10 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz), 8.18 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 8.90 (1 H, dd, *J* = 4.11, 1.64 Hz); $C_{24}H_{24}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 467.2 (M+1)。



322

[0826] (S)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺322。

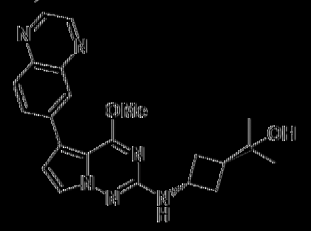
[0827] 灰白色固體(15 mg，0.033 mmol，72.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 - 1.86 (1 H, m), 1.87 - 1.94 (1 H, m), 2.13 - 2.20 (1 H, m), 2.37 - 2.46 (1 H, m), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 2.97 - 3.07 (1 H, m), 3.61 (1 H, quin, *J* = 6.37 Hz), 4.00 (3 H, s), 4.24 - 4.39 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* = 15.06, 6.16 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.83 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 9.58 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.96 - 8.04 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.49, 1.64 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.11, 1.64 Hz); $C_{24}H_{24}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 467.3 (M+1)。



326

|0828| 4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺326。

|0829| 灰白色固體(61 mg，0.147 mmol，53.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.34 (2 H, m), 1.53 (2 H, td, *J* = 12.87, 3.29 Hz), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.07 (2 H, br d, *J* = 13.42 Hz), 3.49 - 3.61 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.50 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.94 - 8.03 (2 H, m), 8.10 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.35 (1 H, dd, *J* = 8.49, 1.64 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.24, 1.78 Hz); $C_{24}H_{25}N_5O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 416.2 (M+1)。

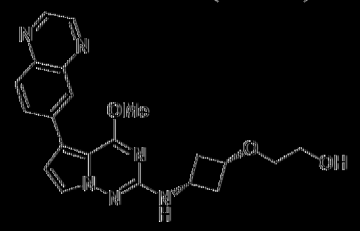


328

|0830| 2-(反-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁基)丙-2-醇328。

|0831| 黃色固體(36 mg，0.089 mmol，46.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (6 H, s), 1.93 - 2.04 (2 H, m), 2.16 - 2.26 (1 H, m), 2.28 - 2.36 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.05 - 4.15 (1 H, m), 4.19 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.01 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d,

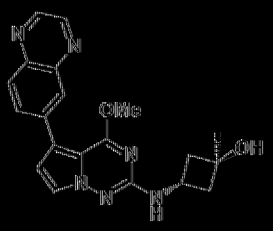
J = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{22}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 405.2 (M+1)。



329

[0832] 2-(順-3-((4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇329。

[0833] 黃色固體(25 mg，0.062 mmol，24.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82 - 1.95 (2 H, m), 2.58 - 2.72 (2 H, m), 3.31 - 3.34 (2 H, m), 3.49 (2 H, q, *J* = 5.48 Hz), 3.69 - 3.76 (1 H, m), 3.76 - 3.84 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.60 (1 H, t, *J* = 5.48 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.07 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.05 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{21}H_{22}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 407.2 (M+1)。

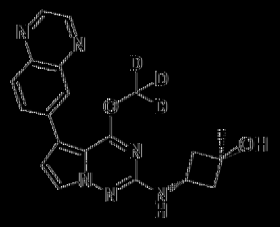


330

[0834] 反-3-((4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇330。

[0835] 淡黃色固體(5 mg，0.013 mmol，6.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.95 - 2.05 (2 H, m), 2.27 - 2.37 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.27 (1 H, dq, *J* = 14.78, 7.39 Hz), 4.80 (1 H,

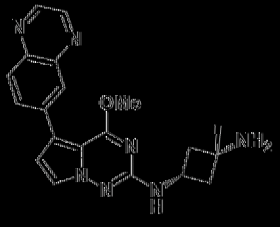
s), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.05 – 8.08 (1 H, m), 8.09 – 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{20}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 377.2 (M+1)。



331

[0836] 反-3-((4-(甲氧基-d_3)-5-(喹喔啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇331。

[0837] 黃色固體(5 mg，0.013 mmol，5.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.95 – 2.06 (2 H, m), 2.28 – 2.38 (2 H, m), 4.27 (1 H, dq, *J* = 14.54, 7.29 Hz), 4.80 (1 H, s), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.04 – 8.08 (1 H, m), 8.09 – 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{20}H_{17}[^2H_3]N_6O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 380.2 (M+1)。

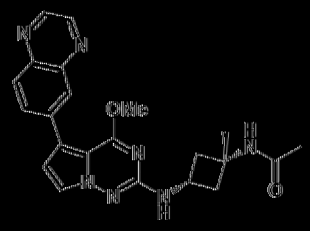


332

[0838] 順-N^1-(4-甲氧基-5-(喹喔啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺332。

[0839] 黃色固體(64 mg，0.171 mmol，70.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (3 H, s), 1.77 (2 H, br s), 1.87 (2 H, br

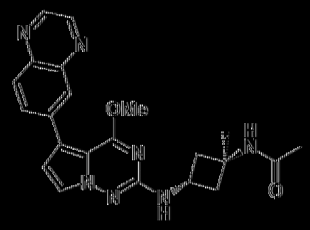
dd, *J* = 11.23, 8.76 Hz), 2.29 – 2.39 (2 H, m), 3.87 (1 H, dq, *J* = 15.50, 7.79 Hz), 3.97 (3 H, s), 6.85 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.04 – 8.08 (1 H, m), 8.09 – 8.12 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{20}H_{21}N_7O$之ESIMS實驗值(*m/z* 376.3 (M+1)。



333

[0840] N-(順-3-((4-甲氧基-5-(吡咯啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺333。

[0841] 黃色固體(24 mg，0.058 mmol，98.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.12 – 2.22 (2 H, m), 2.43 (2 H, ddd, *J* = 9.58, 7.39, 2.74 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.04 (1 H, dq, *J* = 15.40, 7.83 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.04 – 8.08 (1 H, m), 8.09 – 8.12 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{22}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 418.2 (M+1)。



334

[0842] N-(反-3-((4-甲氧基-5-(吡咯啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺334。

[0843] 黃色固體(96 mg，0.230 mmol，90.9%產率)。^{1}H NMR

(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.90 - 2.03 (2 H, m), 2.58 - 2.71 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.20 (1 H, sxt, *J* = 7.83 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.08 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{22}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 418.2 (M+1)。



335

[0844] N-(順-3-((4-甲氧基-5-(吡啶啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)丙醯胺335。

[0845] 黃色固體(27 mg，0.063 mmol，83.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 (3 H, t, *J* = 7.67 Hz), 1.38 (3 H, s), 2.02 (2 H, q, *J* = 7.57 Hz), 2.13 - 2.23 (2 H, m), 2.43 (2 H, ddd, *J* = 9.65, 7.46, 2.60 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.04 (1 H, dq, *J* = 15.30, 7.77 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.04 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.93 (1 H, s), 8.05 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{23}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 432.2 (M+1)。

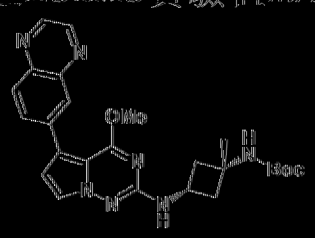


336

[0846] 2-甲氧基-N-(順-3-((4-甲氧基-5-(吡啶啉-6-基)吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三唑-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺336。

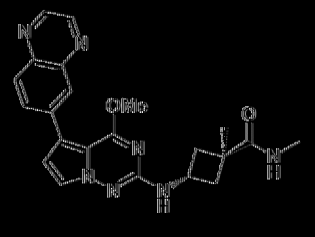
[0847] 黃色固體(27 mg，0.060 mmol，75.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (3 H, s), 2.14 - 2.26 (2 H, m), 2.44 - 2.49 (2 H, m), 3.31 (3 H, s), 3.73 (2 H, s), 3.97 (3 H, s), 4.05 (1 H, dq, *J* = 15.33, 7.85 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.06 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.87 (1 H, s), 8.05 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{23}H_{25}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 448.2 (M+1)。



337

[0848] (順)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三唑-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯337。

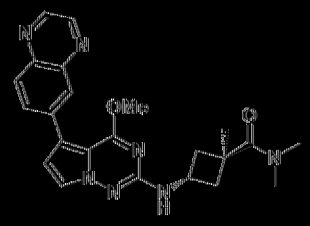
[0849] 琥珀色固體(118 mg，0.248 mmol，51.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (3 H, s), 1.38 (9 H, s), 2.17 (2 H, br s), 2.32 - 2.42 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 3.98 - 4.05 (1 H, m), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.98 - 7.09 (2 H, m), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{25}H_{29}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 476.3 (M+1)。



338

[0850] 以3-((4-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺338。

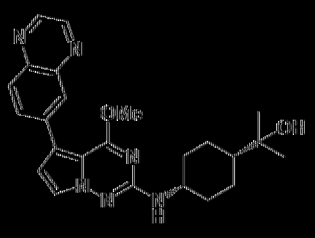
[0851] 黃色固體(27 mg，0.065 mmol，81.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (3 H, s), 1.85 - 1.96 (2 H, m), 2.63 (3 H, d, *J* = 4.65 Hz), 2.71 - 2.81 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.05 (1 H, sxt, *J* = 7.99 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.04 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.62 (1 H, q, *J* = 4.29 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{22}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 418.2 (M+1)。



339

[0852] 以3-((4-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺339。

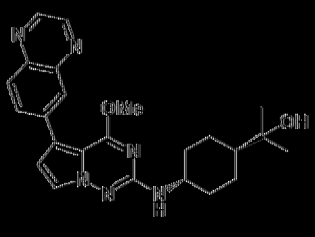
[0853] 米色固體(24 mg，0.056 mmol，70.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (3 H, s), 1.93 - 2.05 (2 H, m), 2.84 (3 H, br s), 2.89 (3 H, br s), 2.90 - 2.94 (2 H, m), 3.86 - 3.95 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.13 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.08 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{23}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 432.2 (M+1)。



341

[0854] 2-(順-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇341。

[0855] 黃色固體(30 mg，0.069 mmol，36.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (6 H, s), 1.18 - 1.23 (1 H, m), 1.33 - 1.43 (2 H, m), 1.43 - 1.52 (2 H, m), 1.57 (2 H, br d, *J* =10.40 Hz), 1.96 - 2.07 (2 H, m), 3.92 - 3.97 (1 H, m), 4.00 (1 H, s), 4.00 (3 H, s), 6.48 (1 H, d, *J* =6.30 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.14 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{24}H_{28}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 433.2 (M+1)。

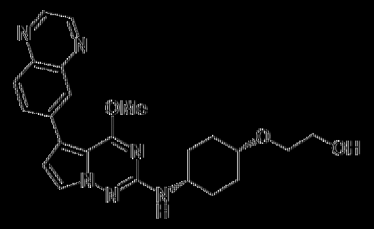


342

[0856] 2-(反-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇342。

[0857] 黃色固體(16 mg，0.037 mmol，19.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (6 H, s), 1.07 - 1.15 (2 H, m), 1.16 - 1.30 (3 H, m), 1.83 (2 H, br d, *J* =12.05 Hz), 2.04 (2 H, br d, *J* =9.86 Hz), 3.47 - 3.59 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.03 (1 H, s), 6.55 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 8.05 - 8.08 (1 H, m),

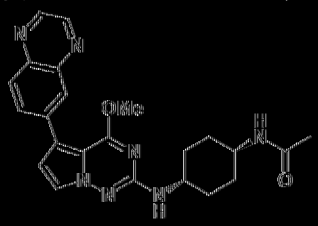
8.09 – 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{24}H_{28}N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 433.3 (M+1)。



343

[0858] 2-((順-4-((4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇343。

[0859] 白色固體(8.0 mg，0.018 mmol，7.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 – 1.57 (2 H, m), 1.60 – 1.75 (4 H, m), 1.80 – 1.89 (2 H, m), 3.40 (2 H, t, *J* = 5.47 Hz), 3.48 (1 H, br d, *J* = 2.19 Hz), 3.51 (2 H, q, *J* = 5.57 Hz), 3.65 (1 H, tt, *J* = 8.25, 4.21 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.61 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.04 – 8.08 (1 H, m), 8.09 – 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{23}H_{26}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 435.2 (M+1)。

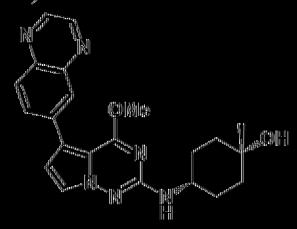


344

[0860] N-(反-4-((4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)乙醯胺344。

[0861] 黃色固體(5 mg，0.012 mmol，4.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 – 1.30 (2 H, m), 1.31 – 1.41 (2 H, m), 1.79 (3 H, s), 1.82 (2 H, br d, *J* = 10.40 Hz), 2.01 (2 H, br d, *J* = 10.13 Hz), 3.45 –

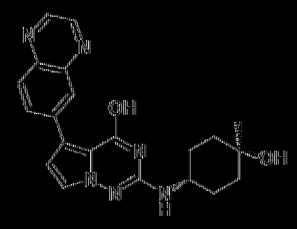
3.53 (1 H, m), 3.53 - 3.61 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.60 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.75 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{23}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 432.2 (M+1)。



345

[0862] 順-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇345。

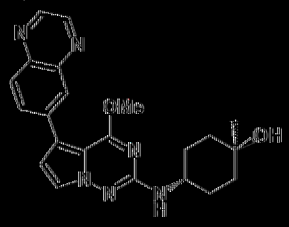
[0863] 黃色固體(16 mg，0.040 mmol，15.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J* = 13.07, 4.24 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J* = 12.05 Hz), 1.61 - 1.69 (2 H, m), 1.70 - 1.75 (2 H, m), 3.47 - 3.60 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.01 (1 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.85 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{22}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 405.2 (M+1)。



346

[0864] 2-((反-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4-醇346。

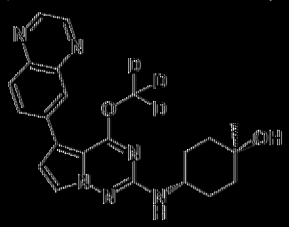
[0865] 黃色固體(10 mg，0.026 mmol，10.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.40 - 1.48 (4 H, m), 1.49 - 1.56 (2 H, m), 1.85 - 1.96 (2 H, m), 3.63 - 3.74 (1 H, m), 4.23 (1 H, s), 5.92 (1 H, br s), 6.85 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.47 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.03 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 8.34 (1 H, dd, *J* = 9.03, 1.92 Hz), 8.59 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.87 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.91 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz); $C_{21}H_{22}N_6O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 391.2 (M+1)。



347

[0866] 反-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇347。

[0867] 黃色固體(26 mg，0.064 mmol，40.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.54 (4 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.85 - 1.93 (2 H, m), 3.65 (1 H, br dd, *J* = 7.94, 3.56 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.24 (1 H, s), 6.54 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{22}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 405.2 (M+1)。

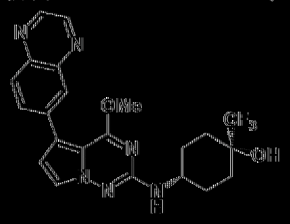


348

[0868] 反-4-((4-(甲氧基-d_3)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]

基)吡啶-2-基)胺基)-1-甲基環丙-1-醇348。

[0869] 黃色固體(38 mg，0.093 mmol，36.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.37 - 1.53 (4 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m), 1.84 - 1.92 (2 H, m), 3.66 (1 H, br dd, *J* =8.21, 3.83 Hz), 4.24 (1 H, s), 6.53 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{22}H_{21}[^2H_3]N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 408.2 (M+1)。



349

[0870] 反-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-(三氟甲基)環丙-1-醇349。

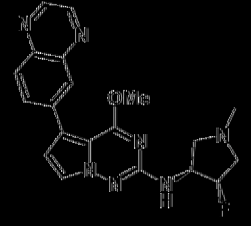
[0871] 灰白色固體(18 mg，0.039 mmol，16.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53 (2 H, br d, *J* =12.59 Hz), 1.82 - 1.90 (4 H, m), 1.90 - 1.99 (2 H, m), 3.87 - 3.94 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 5.70 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, *J* =5.75 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 8.05 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 459.2 (M+1)。



350

|0872| N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺350。

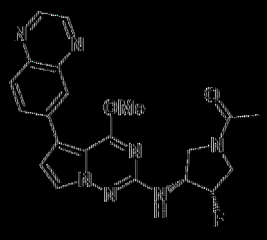
|0873| 黃色固體(33 mg，0.084 mmol，86.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (3 H, s), 2.55 - 2.66 (1 H, m), 2.61 - 2.64 (1 H, m), 2.92 (1 H, t, *J* = 8.08 Hz), 3.17 (1 H, ddd, *J* = 29.85, 11.50, 4.65 Hz), 3.99 (3 H, s), 4.21 - 4.36 (1 H, m), 5.22 (1 H, dtd, *J* = 55.95, 4.95, 4.95, 1.90 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.70 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.14 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{20}H_{20}FN_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 394.2 (M+1)。



351

|0874| N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺351。

|0875| 黃色固體(21 mg，0.053 mmol，29.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (3 H, s), 2.56 - 2.68 (2 H, m), 2.93 (1 H, t, *J* = 8.08 Hz), 3.17 (1 H, ddd, *J* = 29.65, 11.80, 4.65 Hz), 3.99 (3 H, s), 4.20 - 4.37 (1 H, m), 5.22 (1 H, dtd, *J* = 55.95, 4.95, 4.95, 1.90 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.70 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.14 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{20}H_{20}FN_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 394.2 (M+1)。



352

[0876] 1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮352.

[0877] 黃色固體(43 mg，0.102 mmol，70.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 - 2.02 (3 H, m), 3.48 - 3.57 (1 H, m), 3.58 - 3.76 (1 H, m), 3.79 - 3.98 (2 H, m), 4.01 (3 H, d, *J* = 1.64 Hz), 4.30 - 4.61 (1 H, m), 5.26 - 5.51 (1 H, m), 6.93 (1 H, t, *J* = 2.46 Hz), 7.14 (1 H, t, *J* = 6.71 Hz), 7.71 (1 H, dd, *J* = 4.11, 2.74 Hz), 8.06 - 8.10 (1 H, m), 8.10 - 8.14 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{21}H_{20}FN_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 422.2 (M+1)。

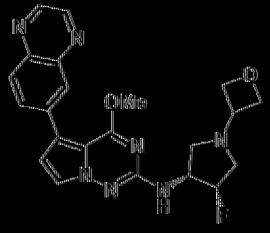


353

[0878] 1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-(甲氧基-d_3)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮353。

[0879] 黃色固體(66 mg，0.156 mmol，71.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 - 2.03 (3 H, m), 3.47 - 3.57 (1 H, m), 3.59 - 3.77 (1 H, m), 3.79 - 3.99 (2 H, m), 4.28 - 4.62 (1 H, m), 5.38 (1 H, ddt, *J* = 54.30, 3.55, 3.05, 3.05 Hz), 6.93 (1 H, t, *J* = 2.46 Hz), 7.14 (1 H, t, *J* = 6.71 Hz), 7.71 (1 H, dd, *J* = 3.97, 2.60 Hz), 8.06 - 8.10 (1 H, m),

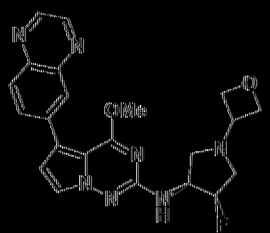
8.10 - 8.15 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{21}H_{17}[^2H_3]FN_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 425.2 (M+1)。



355

[0880] N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(嘧啶啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺355。

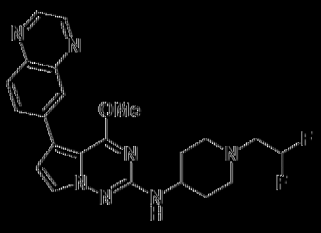
[0881] 黃色固體(7 mg，0.016 mmol，11.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.70 (1 H, t, *J* = 9.03 Hz), 2.78 (1 H, ddd, *J* = 29.90, 12.10, 1.40 Hz), 3.02 (1 H, t, *J* = 8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J* = 33.20, 12.05, 4.40 Hz), 3.75 - 3.85 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.24 - 4.40 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J* = 6.02 Hz), 4.60 (2 H, t, *J* = 6.57 Hz), 5.26 (1 H, d1d, *J* = 55.65, 4.65, 4.65, 1.10 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.70 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.14 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{22}H_{22}FN_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 436.2 (M+1)。



356

[0882] N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(嘧啶啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺356。

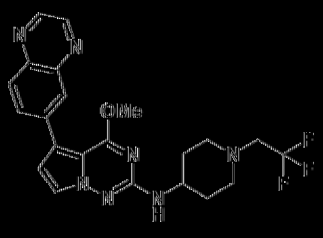
[0883] 黃色固體(25 mg，0.057 mmol，49.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.70 (1 H, t, J = 9.03 Hz), 2.78 (1 H, ddd, J = 30.15, 12.35, 1.40 Hz), 3.02 (1 H, t, J = 8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, J = 32.90, 12.10, 4.40 Hz), 3.74 - 3.84 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.26 - 4.38 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, J = 6.02 Hz), 4.60 (2 H, t, J = 6.57 Hz), 5.26 (1 H, dtd, J = 55.65, 4.40, 4.40, 1.10 Hz), 6.89 (1 H, d, J = 7.67 Hz), 6.91 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.70 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 8.06 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.14 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, J = 1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, J = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, J = 1.64 Hz); $C_{22}H_{22}FN_7O_2$之ESIMS實驗值[m/z 436.2 (M+1)。



362

[0884] N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺362。

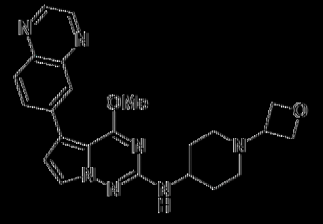
[0885] 黃色固體(27 mg，0.061 mmol，25.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.62 (2 H, m), 1.85 - 1.96 (2 H, m), 2.20 - 2.33 (2 H, m), 2.72 (2 H, td, J = 15.14, 4.38 Hz), 2.91 (2 H, br d, J = 11.77 Hz), 3.55 - 3.67 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.14 (1 H, tt, J = 55.95, 4.24 Hz), 6.67 (1 H, d, J = 7.94 Hz), 6.87 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.68 (1 H, d, J = 2.74 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.08 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, J = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, J = 1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, J = 1.64 Hz); $C_{22}H_{23}F_2N_7O$之ESIMS實驗值[m/z 440.2 (M+1)。



363

[0886] 4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺363。

[0887] 黃色固體(13 mg，0.028 mmol，12.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.63 (2 H, m), 1.91 (2 H, br d, J =10.13 Hz), 2.39 - 2.49 (2 H, m), 2.93 (2 H, br d, J =11.77 Hz), 3.16 (2 H, q, J =10.31 Hz), 3.55 - 3.68 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.67 (1 H, d, J =1.94 Hz), 6.87 (1 H, d, J =2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, J =2.46 Hz), 8.05 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.12 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, J =1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, J =1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, J =1.92 Hz); $C_{22}H_{22}F_3N_7O$之ESIMS實驗值[m/z 458.2 (M+1)。

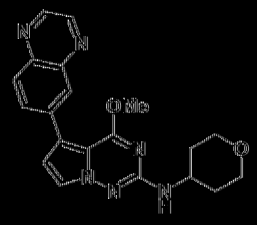


365

[0888] 4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺365。

[0889] 黃色固體(6 mg，0.0140 mmol，4.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (2 H, qd, J =11.64, 3.15 Hz), 1.87 (2 H, br t, J =11.36 Hz), 1.93 (2 H, br d, J =11.50 Hz), 2.70 (2 H, br d, J =11.23 Hz), 3.36 - 3.42 (1 H, m), 3.56 - 3.68 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.42 (2 H, t, J =6.16 Hz), 4.53 (2 H, t, J =6.57 Hz), 6.69 (1 H, d, J =1.94 Hz), 6.86 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, J =2.46 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 -

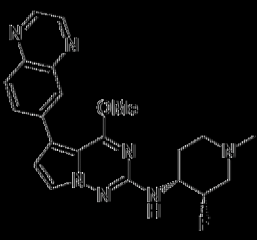
8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{23}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 432.2 (M+1)。



366

[0890] 4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺366。

[0891] 黃色固體(34 mg，0.090 mmol，46.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.61 (2 H, m), 1.91 (2 H, br dd, *J* = 12.59, 2.46 Hz), 3.40 (2 H, td, *J* = 11.57, 1.78 Hz), 3.76 - 3.86 (1 H, m), 3.86 - 3.92 (2 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{20}H_{20}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 377.2 (M+1)。



367

[0892] N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺367。

[0893] 淺黃色固體(34 mg，0.083 mmol，65.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.74 (1 H, m), 1.89 - 1.99 (1 H, m), 2.02 - 2.11 (1 H, m), 2.12 - 2.25 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* = 11.22 Hz), 3.05 (1 H, br t, *J* = 10.95 Hz), 3.69 - 3.84 (1 H, m), 3.99 (3

H, s), 4.92 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.05 – 8.09 (1 H, m), 8.09 – 8.14 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{21}H_{22}FN_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 408.2 (M+1)。



368

[0894] N-((3R,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-(1-氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺368。

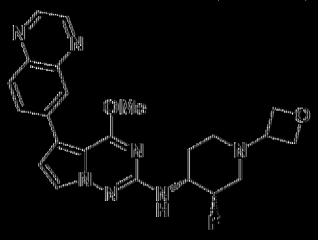
[0895] 黃色固體(45 mg，0.110 mmol，43.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 (1 H, br d, *J* = 9.86 Hz), 1.98 (1 H, qd, *J* = 12.41, 3.56 Hz), 2.33 (3 H, br s), 2.34 – 2.38 (1 H, m), 2.88 – 3.03 (1 H, m), 3.14 – 3.27 (1 H, m), 3.27 – 3.30 (1 H, m), 3.75 – 3.93 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 5.00 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 6.78 (1 H, br d, *J* = 6.30 Hz), 6.90 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.05 – 8.09 (1 H, m), 8.09 – 8.14 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{21}H_{22}FN_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 408.2 (M+1)。



372

[0896] N-((3R,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-(1-氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺372。

[0897] 淺黃色固體(20 mg，0.046 mmol，59.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.76 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J* =12.23, 3.83 Hz), 2.26 (1 H, br t, *J* =10.95 Hz), 2.39 (1 H, dd, *J* =37.85, 12.38 Hz), 2.64 - 2.73 (2 H, m), 2.94 (1 H, br d, *J* =11.23 Hz), 3.13 - 3.23 (1 H, m), 3.74 - 3.90 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.55 (2 H, dt, *J* =48.00, 4.95 Hz), 4.93 (1 H, d, *J* =49.95 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* =1.67 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.09 - 8.14 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{22}H_{23}F_2N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 440.2 (M+1)。

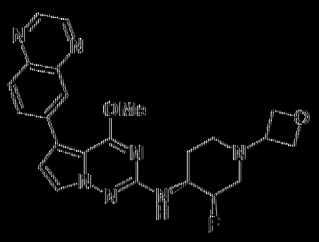


3/3

[0898] N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺3/3.

[0899] 黃色固體(39 mg，0.087 mmol，68.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 - 1.79 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J* =12.09, 3.15 Hz), 1.99 - 2.08 (1 H, m), 2.10 - 2.25 (1 H, m), 2.76 (1 H, br d, *J* =10.40 Hz), 2.95 - 3.06 (1 H, m), 3.50 (1 H, quin, *J* =6.37 Hz), 3.77 - 3.91 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.44 - 4.49 (1 H, m), 4.54 (2 H, td, *J* =6.57, 3.01 Hz), 4.95 (1 H, d, *J* =49.65 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* =1.67 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.13 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* =1.64 Hz); $C_{23}H_{24}FN_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z*

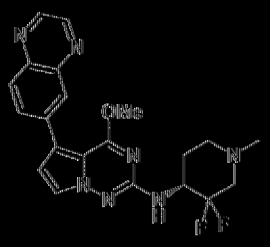
450.2 (M+1)。



3f4

[0900] N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺3f4。

[0901] 黃色固體(51 mg，0.114 mmol，14.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 - 1.79 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J* = 12.14, 3.56 Hz), 2.00 - 2.07 (1 H, m), 2.09 - 2.25 (1 H, m), 2.76 (1 H, br d, *J* = 9.86 Hz), 2.95 - 3.06 (1 H, m), 3.50 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 3.75 - 3.94 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.01 Hz), 4.95 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.06 - 8.09 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{23}H_{24}FN_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 450.25 (M+1)。

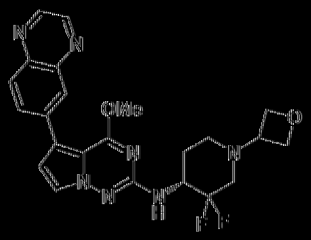


3f5

[0902] (R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺3f5。

[0903] 黃色固體(14 mg，0.033 mmol，67.7%產率)。^{1}H NMR

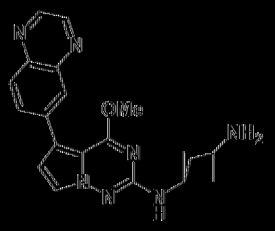
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78 - 1.92 (2 H, m), 2.18 (1 H, td, *J* = 11.02, 2.60 Hz), 2.26 (3 H, s), 2.34 - 2.44 (1 H, m), 2.79 (1 H, br d, *J* = 12.05 Hz), 3.06 (1 H, td, *J* = 9.86, 7.94 Hz), 4.00 (3 H, s), 4.18 - 4.33 (1 H, m), 6.89 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.06 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.13 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{21}H_{21}F_2N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 426.2 (M+1)。



379

[0904] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺379。

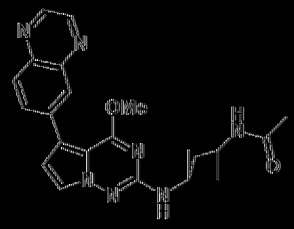
[0905] 紅棕色凝膠固體(14 mg，0.028 mmol，67.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 - 1.93 (1 H, m), 1.94 - 2.03 (1 H, m), 2.18 - 2.44 (1 H, m), 2.78 - 2.98 (1 H, m), 3.07 - 3.28 (1 H, m), 3.60 - 3.68 (1 H, m), 3.68 - 3.84 (1 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.29 - 4.44 (1 H, m), 4.45 - 4.56 (2 H, m), 4.59 (2 H, br s), 6.92 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.98 - 7.08 (1 H, m), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.06 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.14 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{23}H_{23}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 469.2 (M+1)。



381

[0906] N^1-(4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺381。

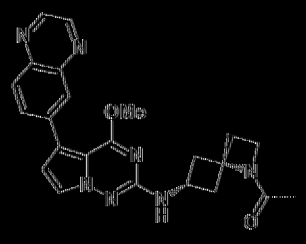
[0907] 黃色泡沫(14 mg，0.038 mmol，42.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 (6 H, s), 2.24 (2 H, br s), 3.97 (3 H, s), 6.90 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.34 (1 H, s), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.04 - 8.09 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{20}H_{19}N_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 374.2 (M+1)。



382

[0908] N-(3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺382。

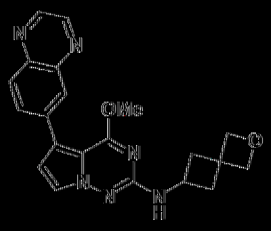
[0909] 黃色固體(10 mg，0.024 mmol，89.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78 (3 H, s), 2.28 (6 H, s), 3.97 (3 H, s), 6.91 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.48 (1 H, s), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.09 - 8.14 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.43 (1 H, s), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{22}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 416.2 (M+1)。



383

[0910] 1-((4s,6r)-6-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮383。

[0911] 黃色固體(20 mg，0.047 mmol，60.1%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (3 H, s), 2.27 - 2.44 (2 H, m), 2.52 - 2.60 (2 H, m), 2.62 - 2.70 (2 H, m), 2.84 - 2.97 (2 H, m), 3.70 (1 H, br s), 4.00 (3 H, s), 6.85 (2 H, br d, *J* = 2.20 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.20 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.87 (1 H, d, *J* = 1.65 Hz), 8.91 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{23}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 430.2 (M+1)。

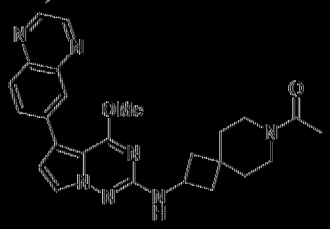


385

[0912] 4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺385。

[0913] 淺黃色固體(22 mg，0.057 mmol，26.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.14 - 2.24 (2 H, m), 2.62 (2 H, ddd, *J* = 9.99, 7.53, 2.74 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.97 - 4.06 (1 H, m), 4.51 (2 H, s), 4.64 (2 H, s), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.03 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.08 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{21}H_{20}N_6O_2$之

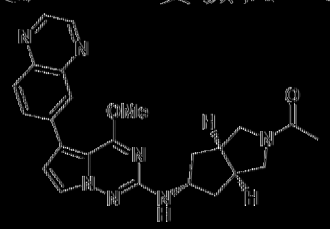
ESIMS實驗值*m/z* 389.2 (M+1)。



386

[0914] 1-(2-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮386。

[0915] 灰白色固體(32 mg，0.070 mmol，41.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 - 1.47 (1 H, m), 1.52 (2 H, br t, *J* =10.13 Hz), 1.57 - 1.65 (1 H, m), 1.76 - 1.86 (2 H, m), 1.94 - 2.01 (3 H, m), 2.23 - 2.33 (2 H, m), 3.26 - 3.33 (2 H, m), 3.36 - 3.39 (1 H, m), 3.40 - 3.44 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.15 - 4.27 (1 H, m), 6.87 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.05 (1 H, t, *J* =7.12 Hz), 7.65 - 7.71 (1 H, m), 8.05 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{25}H_{27}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 458.2 (M+1)。

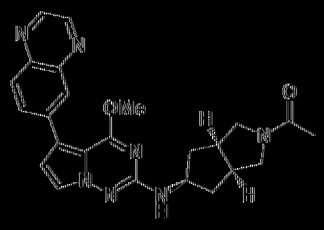


387

[0916] 1-((3aR,5s,6aS)-5-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮387。

[0917] 灰白色固體(53 mg，0.120 mmol，99.95%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82 - 1.91 (4 H, m), 1.95 (3 H, s), 2.73 - 2.81 (1 H, m), 2.82 - 2.91 (1 H, m), 3.15 (1 H, dd, *J* =12.32, 4.93 Hz), 3.26 (1 H, br dd, *J* =10.81, 4.79 Hz), 3.52 (1 H, dd, *J* =12.18, 8.62 Hz), 3.65 (1

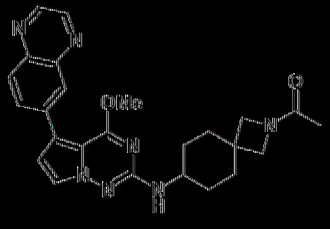
H, dd, *J* = 10.95, 8.21 Hz), 3.94 – 3.99 (3 H, m), 4.25 (1 H, sx1, *J* = 6.63 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.04 – 8.08 (1 H, m), 8.09 – 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{24}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 444.2 (M+1)。



388

[0918] 1-((3aR,5r,6aS)-5-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮388。

[0919] 灰白色固體(55 mg，0.124 mmol，90.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 – 1.48 (2 H, m), 1.95 (3 H, s), 2.24 – 2.38 (2 H, m), 2.54 – 2.62 (1 H, m), 2.62 – 2.72 (1 H, m), 3.35 – 3.45 (3 H, m), 3.59 (1 H, dd, *J* = 10.68, 7.94 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.08 – 4.21 (1 H, m), 6.85 – 6.90 (2 H, m), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.05 – 8.08 (1 H, m), 8.09 – 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{24}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 444.2 (M+1)。



389

[0920] 1-(7-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮389。

[0921] 灰白色固體(60 mg，0.131 mmol，82.6%產率)。^{1}H NMR

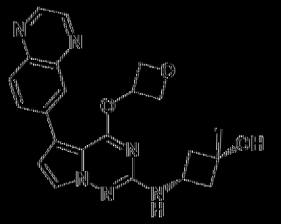
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.41 (2 H, m), 1.49 - 1.62 (2 H, m), 1.73 - 1.78 (3 H, m), 1.88 (4 H, br dd, *J* =9.58, 4.11 Hz), 3.47 (1 H, s), 3.52 (1 H, s), 3.56 - 3.67 (1 H, m), 3.75 (1 H, s), 3.81 (1 H, s), 3.97 (3 H, d, *J* =1.10 Hz), 6.58 (1 H, dd, *J* =16.15, 7.94 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.67 (1 H, t, *J* =2.87 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* =1.64 Hz); $C_{25}H_{27}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 458.2 (M+1)。



390

[0922] 4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺390。

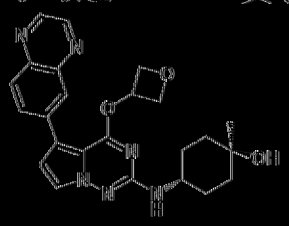
[0923] 黃色固體(39 mg，0.094 mmol，48.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 - 1.36 (2 H, m), 1.53 (2 H, td, *J* =12.87, 3.29 Hz), 1.88 (2 H, br dd, *J* =13.14, 3.29 Hz), 2.07 (2 H, br d, *J* =12.87 Hz), 3.48 - 3.63 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 8.04 - 8.08 (1 H, m), 8.08 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* =1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* =1.64 Hz); $C_{23}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 417.2 (M+1)。



391

[0924] 順-1-甲基-3-((4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(嗎啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁-1-醇391。

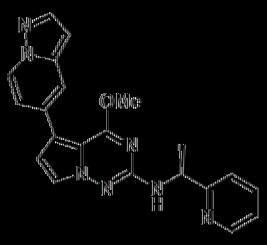
[0925] 黃色固體(10 mg，0.024 mmol，11.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 1.96 - 2.04 (2 H, m), 2.28 - 2.40 (2 H, m), 3.64 - 3.76 (1 H, m), 4.61 (2 H, dd, *J* = 7.94, 5.20 Hz), 4.86 (2 H, t, *J* = 7.26 Hz), 4.93 (1 H, s), 5.65 - 5.73 (1 H, m), 6.92 - 6.95 (2 H, m), 7.71 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.10 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.19 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.92 Hz), 8.38 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.95 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{22}H_{22}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 419.2 (M+1)。



392

[0926] 反-1-甲基-4-((4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(嗎啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己-1-醇392。

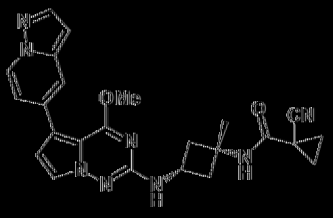
[0927] 黃色固體(17 mg，0.038 mmol，14.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.36 - 1.50 (4 H, m), 1.54 - 1.64 (2 H, m), 1.80 - 1.93 (2 H, m), 3.61 (1 H, br d, *J* = 3.56 Hz), 4.25 (1 H, s), 4.62 (2 H, dd, *J* = 7.53, 5.34 Hz), 4.86 (2 H, t, *J* = 6.98 Hz), 5.72 (1 H, quin, *J* = 5.75 Hz), 6.50 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.71 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.10 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.20 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.92 Hz), 8.39 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{24}H_{26}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 447.2 (M+1)。



393

[0928] (S)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺393。

[0929] 灰白色固體(14 mg，0.036 mmol，18.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (3 H, d, *J* = 7.12 Hz), 3.98 (3 H, s), 5.00 (1 H, quin, *J* = 7.19 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.09 (1 H, dd, *J* = 7.39, 1.92 Hz), 7.19 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 7.23 (1 H, ddd, *J* = 7.46, 4.86, 0.82 Hz), 7.46 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 7.55 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.74 (1 H, td, *J* = 7.73, 1.78 Hz), 7.79 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.96 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.50 - 8.54 (1 H, m), 8.61 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{21}H_{19}N_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 386.2 (M+1)。

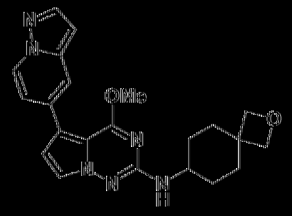


394

[0930] 1-氟基-N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)環丙烷-1-甲醯胺394。

[0931] 米色固體(8 mg，0.018 mmol，25.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (3 H, s), 1.44 - 1.49 (2 H, m), 1.49 - 1.54 (2 H, m), 2.13 - 2.22 (2 H, m), 2.45 (2 H, ddd, *J* = 9.72, 7.39, 2.60 Hz), 3.98 (3 H, s), 4.03 (1 H, sx1, *J* = 7.78 Hz), 6.58 (1 H, dd, *J* = 2.19, 0.82

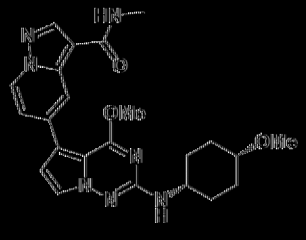
Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.01 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.78 – 7.85 (1 H, m), 7.97 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.29 (1 H, s), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{24}H_{24}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 457.2 (M+1)。



395

[0932] 4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺395。

[0933] 米色固體(74 mg，0.18 mmol，54.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 – 1.31 (2 H, m), 1.52 (2 H, td, *J* = 12.94, 3.42 Hz), 1.80 – 1.92 (2 H, m), 2.02 – 2.11 (2 H, m), 3.48 – 3.61 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.23 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.51 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.56 – 6.61 (1 H, m), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 (1 H, dd, *J* = 1.92, 0.82 Hz), 7.96 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz); $C_{22}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 405.2 (M+1)。

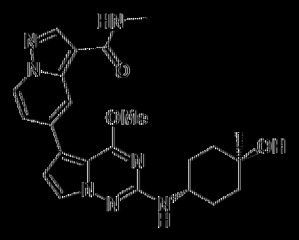


399

[0934] 5-(4-甲氧基-2-((順-4-甲氧基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺399。

[0935] 米色固體(40 mg，0.089 mmol，55.3%產率)。^{1}H NMR

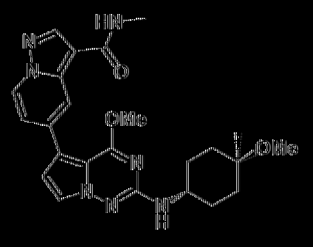
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.54 (2 H, m), 1.54 - 1.65 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (2 H, m), 2.79 (3 H, d, *J* = 4.38 Hz), 3.22 (3 H, s), 3.33 - 3.38 (1 H, m), 3.58 - 3.71 (1 H, m), 4.02 (3 H, s), 6.63 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.29 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.10 (1 H, q, *J* = 4.20 Hz), 8.45 (1 H, s), 8.49 - 8.55 (1 H, m), 8.68 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz); $C_{23}H_{27}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 450.2 (M+1)。



401

|0936| 5-(2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺401。

|0937| 米色固體(58 mg，0.129 mmol，80.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.37 - 1.54 (4 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 2.79 (3 H, d, *J* = 4.65 Hz), 3.65 (1 H, dt, *J* = 7.87, 3.87 Hz), 4.02 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.29 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.10 (1 H, q, *J* = 4.56 Hz), 8.45 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.68 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz); $C_{23}H_{27}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 450.25 (M+1)。



405

[0938] 5-(4-甲氧基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺405。

[0939] 灰白色固體(47 mg，0.101 mmol，63.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.43 - 1.58 (4 H, m), 1.63 - 1.73 (2 H, m), 1.79 - 1.90 (2 H, m), 2.79 (3 H, d, *J* = 4.65 Hz), 3.11 (3 H, s), 3.66 - 3.77 (1 H, m), 4.03 (3 H, s), 6.61 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.29 (1 H, dd, *J* = 7.26, 2.05 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.10 (1 H, q, *J* = 4.56 Hz), 8.45 (1 H, s), 8.52 (1 H, dd, *J* = 2.19, 0.82 Hz), 8.65 - 8.72 (1 H, m); $C_{24}H_{29}N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 464.2 (M+1)。

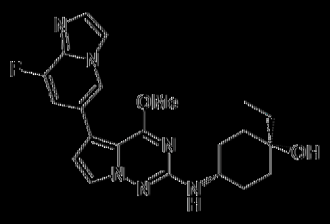


431

[0940] (1r,4r)-4-((5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇431。

[0941] 灰白色固體(42 mg，0.102 mmol，32.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.37 - 1.52 (4 H, m), 1.57 - 1.65 (2 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 3.58 - 3.72 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.50 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.38 (1 H, d, *J* = 12.59 Hz), 7.62 (1 H, s), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.09 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.59 (1 H, s); $C_{21}H_{23}FN_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 411.2

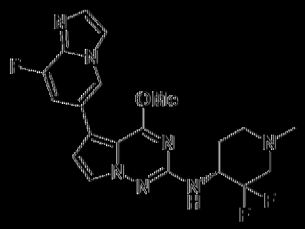
(M+1)。



433

|0942| (1r,4r)-1-乙基-4-((5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己-1-醇433。

|0943| 灰白色固體(10.1 mg，0.024 mmol，11.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 (3 H, t, *J* = 7.53 Hz), 1.31 - 1.39 (2 H, m), 1.39 - 1.50 (4 H, m), 1.60 - 1.70 (2 H, m), 1.80 - 1.89 (2 H, m), 3.68 (1 H, tt, *J* = 8.18, 4.14 Hz), 3.98 (3 H, s), 6.50 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.38 (1 H, dd, *J* = 12.59, 1.37 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.09 (1 H, dd, *J* = 3.01, 1.10 Hz), 8.59 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz); $C_{22}H_{25}FN_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 425.2 (M+1)。



434

|0944| (R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺434。

|0945| 茶色固體(33 mg，0.077 mmol，32.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 - 1.89 (2 H, m), 2.14 - 2.25 (1 H, m), 2.28 (3 H, br s), 2.35 - 2.47 (1 H, m), 2.76 - 2.88 (1 H, m), 3.01 - 3.15 (1 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.19 - 4.32 (1 H, m), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.86 (1 H, br d, *J* = 9.31 Hz), 7.40 (1 H, dd, *J* = 12.59, 1.37 Hz), 7.63 (1 H, s),

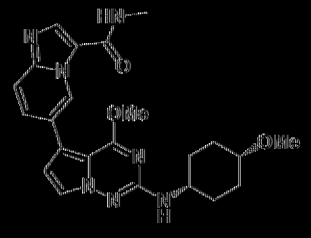
7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.10 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.61 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz); $C_{20}H_{20}F_3N_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 432.2 (M+1)。



435

[0946] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺435。

[0947] 茶色固體(10 mg，0.021 mmol，48.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.85 (1 H, m), 1.86 - 1.92 (1 H, m), 2.12 - 2.22 (1 H, m), 2.35 - 2.45 (1 H, m), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 2.95 - 3.07 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 4.02 (3 H, s), 4.22 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* = 15.26, 6.19 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.64, 3.70 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.92 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.40 (1 H, dd, *J* = 12.59, 1.37 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.10 (1 H, dd, *J* = 3.01, 1.09 Hz), 8.61 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz); $C_{22}H_{22}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 474.2 (M+1)。

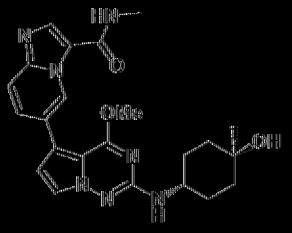


439

[0948] 6-(4-甲氧基-2-((順-4-甲氧基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺439。

[0949] 米色固體(38 mg，0.085 mmol，52.5%產率)。^{1}H NMR

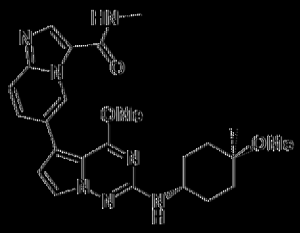
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.54 (2 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 1.79 - 1.89 (2 H, m), 2.82 (3 H, d, *J* = 4.65 Hz), 3.22 (3 H, s), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 3.57 - 3.72 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.68 (2 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.43 (1 H, q, *J* = 4.56 Hz), 9.80 (1 H, t, *J* = 1.37 Hz); $C_{23}H_{27}N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 450.2 (M+1)。



441

[0950] 6-(2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺441。

[0951] 灰白色固體(23 mg，0.051 mmol，31.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.34 - 1.52 (4 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.82 (3 H, d, *J* = 4.38 Hz), 3.59 - 3.71 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.23 (1 H, br s), 6.51 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.68 (2 H, d, *J* = 1.10 Hz), 8.26 (1 H, s), 8.43 (1 H, q, *J* = 4.20 Hz), 9.80 (1 H, s); $C_{23}H_{27}N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 450.2 (M+1)。

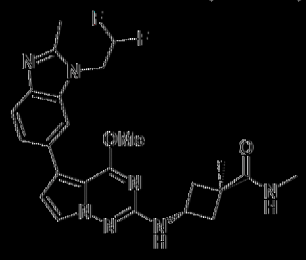


445

[0952] 6-(4-甲氧基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡

咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺445。

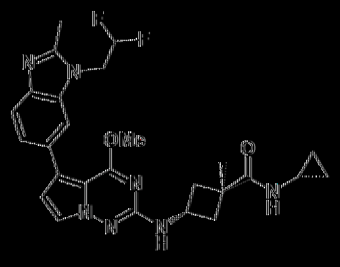
[0953] 棕色固體(33 mg，0.071 mmol，44.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.41 - 1.58 (4 H, m), 1.62 - 1.74 (2 H, m), 1.78 - 1.91 (2 H, m), 2.82 (3 H, d, J = 4.38 Hz), 3.11 (3 H, s), 3.71 (1 H, br d, J = 3.56 Hz), 4.01 (3 H, s), 6.56 (1 H, d, J = 7.67 Hz), 6.75 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.68 (2 H, d, J = 1.37 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.43 (1 H, q, J = 4.11 Hz), 9.81 (1 H, t, J = 1.37 Hz); $C_{24}H_{29}N_7O_3$之ESIMS實驗值(m/z) 464.25 (M+1)。



502

[0954] 反-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺502。

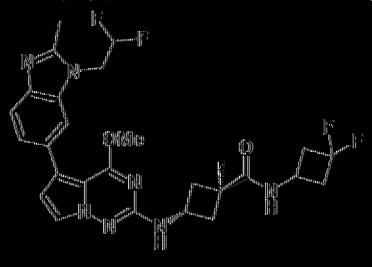
[0955] 灰白色固體(18 mg，0.037 mmol，70.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (3 H, s), 1.84 - 1.94 (2 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.62 (3 H, d, J = 4.38 Hz), 2.73 (2 H, ddd, J = 9.86, 7.80, 2.60 Hz), 3.91 (3 H, s), 3.99 - 4.08 (1 H, m), 4.69 - 4.84 (2 H, m), 6.48 (1 H, tt, J = 54.30, 3.00 Hz), 6.61 (1 H, d, J = 2.74 Hz), 6.90 (1 H, d, J = 7.39 Hz), 7.37 (1 H, dd, J = 8.21, 1.37 Hz), 7.51 (1 H, d, J = 8.21 Hz), 7.58 - 7.64 (2 H, m), 7.71 (1 H, s); $C_{24}H_{27}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值(m/z) 484.2 (M+1)。



503

[0956] 以N-環內基-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺503。

[0957] 白色固體(21 mg，0.041 mmol，77.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.42 - 0.49 (2 H, m), 0.58 - 0.65 (2 H, m), 1.29 (3 H, s), 1.82 - 1.91 (2 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.64 - 2.70 (1 H, m), 2.71 - 2.77 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.95 - 4.04 (1 H, m), 4.14 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.19 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.35 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz), 7.49 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 4.38 Hz), 7.68 (1 H, s); $C_{26}H_{29}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 510.3 (M+1)。

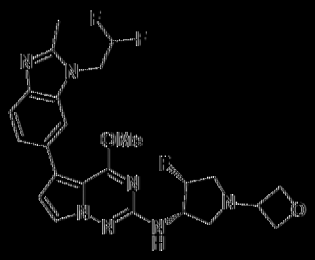


504

[0958] 以N-(3,3-二氟環丁基)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺504。

[0959] 白色固體(23 mg，0.041 mmol，77.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (3 H, s), 1.86 - 1.95 (2 H, m), 2.56 (3

H, s), 2.58 - 2.71 (2 H, m), 2.76 (2 H, ddd, *J* = 10.06, 8.01, 2.46 Hz), 2.83 - 2.94 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.01 (1 H, sx1, *J* = 7.94 Hz), 4.10 (1 H, d1, *J* = 14.85, 7.49 Hz), 4.68 - 4.80 (2 H, m), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.35 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz), 7.49 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.68 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz); $C_{27}H_{29}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 560.25 (M+1)。



505

[0960] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺505。

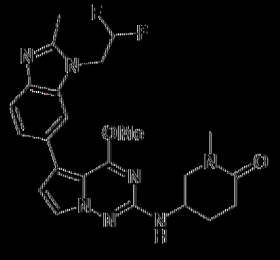
[0961] 白色蓬鬆固體(14 mg，0.028 mmol，49.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.56 (3 H, s), 2.68 (1 H, t, *J* = 9.03 Hz), 2.77 (1 H, ddd, *J* = 30.20, 12.10, 1.40 Hz), 3.01 (1 H, t, *J* = 8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J* = 33.20, 11.91, 4.52 Hz), 3.79 (1 H, quin, *J* = 6.23 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.23 - 4.38 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J* = 6.02 Hz), 4.60 (2 H, t, *J* = 6.57 Hz), 4.75 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.46 Hz), 5.25 (1 H, d1d, *J* = 55.65, 4.70, 4.70, 1.35 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{24}H_{26}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 502.3 (M+1)。



506

[0962] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺506。

[0963] 白色蓬鬆固體(17 mg，0.034 mmol，60.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.56 (3 H, s), 2.68 (1 H, t, *J*=9.03 Hz), 2.77 (1 H, ddd, *J*=29.90, 12.05, 1.37 Hz), 3.01 (1 H, t, *J*=8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J*=33.20, 11.91, 4.52 Hz), 3.73 - 3.84 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J*=6.02 Hz), 4.60 (2 H, t, *J*=6.57 Hz), 4.70 - 4.81 (2 H, m), 5.25 (1 H, d1d, *J*=55.65, 4.45, 4.45, 1.23 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 6.72 (1 H, d, *J*=1.67 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J*=8.35, 1.51 Hz), 7.50 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.61 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{24}H_{26}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 502.3 (M+1)。

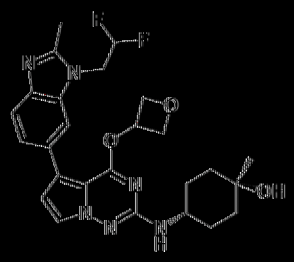


507

[0964] 5-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基吡啶-2-酮507。

[0965] 白色固體(25 mg，0.053 mmol，40.2%產率)。^{1}H NMR

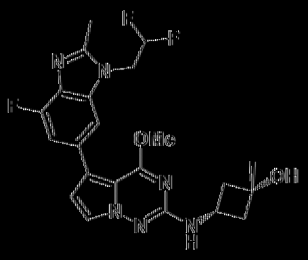
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 - 1.96 (1 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 2.26 - 2.35 (1 H, m), 2.35 - 2.43 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.81 (3 H, s), 3.25 (1 H, dd, *J* =11.77, 7.67 Hz), 3.57 (1 H, dd, *J* =11.77, 4.93 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.04 - 4.15 (1 H, m), 4.75 (2 H, td, *J* =16.02, 2.46 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* =7.39 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.51 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.70 (1 H, s); $C_{23}H_{25}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 470.2 (M+1)。



508

[0966] (1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇508。

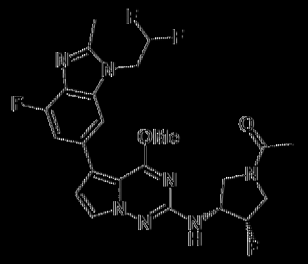
[0967] 白色固體(14 mg，0.027 mmol，38.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.36 - 1.50 (4 H, m), 1.54 - 1.64 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (2 H, m), 2.56 (3 H, s), 3.59 (1 H, br s), 4.25 (1 H, s), 4.51 (2 H, dd, *J* =7.67, 5.20 Hz), 4.74 (2 H, td, *J* =15.61, 2.19 Hz), 4.84 (2 H, t, *J* =6.98 Hz), 5.67 (1 H, quin, *J* =5.68 Hz), 6.35 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.45 - 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.55 (1 H, m), 7.62 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.72 (1 H, s); $C_{26}H_{30}F_2N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 513.3 (M+1)。



509

[0968] 順-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇509。

[0969] 白色固體(8 mg，0.017 mmol，11.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 1.97 - 2.07 (2 H, m), 2.31 - 2.40 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 3.71 (1 H, sx1, *J* = 7.67 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.78 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.46 Hz), 4.91 (1 H, s), 6.48 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.19 (1 H, dd, *J* = 12.32, 1.10 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz); $C_{22}H_{23}F_3N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 461.2 (M+1)。

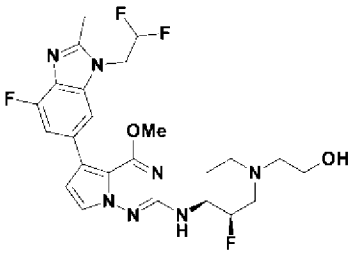


513

[0970] 1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-4-氟吡咯烷-1-基)乙-1-酮513。

[0971] 白色固體(30 mg，0.059 mmol，32.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 - 2.01 (3 H, m), 2.58 (3 H, s), 3.47 - 3.61 (1 H, m), 3.61 - 3.76 (1 H, m), 3.78 - 3.85 (1 H, m), 3.86 - 3.96 (1

H, m), 3.97 - 3.98 (3 H, m), 4.31 - 4.58 (1 H, m), 4.78 (2 H, td, *J*=16.08, 2.60 Hz), 5.23 - 5.48 (1 H, m), 6.49 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.72 (1 H, t, *J*=2.33 Hz), 7.03 (1 H, t, *J*=6.98 Hz), 7.21 (1 H, dd, *J*=12.18, 1.23 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.63 (1 H, dd, *J*=4.11, 2.46 Hz); $C_{23}H_{23}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 506.2 (M+1)。



519

【0972】 2-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-醇**519**。

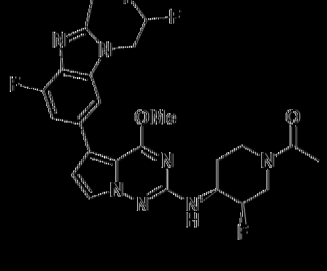
【0973】 白色固體(13 mg，0.025 mmol，23.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.90 (1 H, qd, *J*=12.23, 3.83 Hz), 2.17 (1 H, br t, *J*=11.23 Hz), 2.32 (1 H, dd, *J*=37.55, 12.59 Hz), 2.44 (2 H, t, *J*=6.16 Hz), 2.58 (3 H, s), 2.91 (1 H, br d, *J*=10.95 Hz), 3.15 (1 H, br t, *J*=9.72 Hz), 3.46 - 3.55 (2 H, m), 3.69 - 3.86 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.41 (1 H, t, *J*=5.34 Hz), 4.78 (2 H, td, *J*=16.08, 2.33 Hz), 4.89 (1 H, d, *J*=49.65 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.56 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.68 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.20 (1 H, dd, *J*=12.18, 1.23 Hz), 7.58 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, *J*=2.46 Hz); $C_{24}H_{27}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 522.3 (M+1)。



520

[0974] 1-((3S,4R)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮520。

[0975] 產物為白色固體(5 mg，0.010 mmol，19.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.73 (1 H, m), 1.74 - 1.90 (1 H, m), 1.98 - 2.06 (3 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.66 - 2.97 (1 H, m), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 3.87 - 4.02 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.03 - 4.16 (1 H, m), 4.39 - 4.72 (1 H, m), 4.78 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.19 Hz), 4.99 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 6.49 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.73 (1 H, dd, *J* = 7.80, 1.78 Hz), 7.20 (1 H, dd, *J* = 12.18, 1.23 Hz), 7.58 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{24}H_{25}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 520.2 (M+1)。

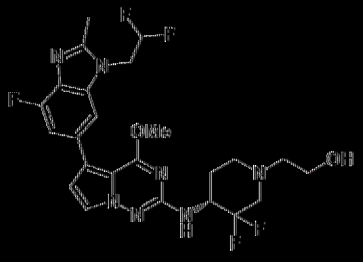


521

[0976] 1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮521。

[0977] 白色固體(25 mg，0.048 mmol，46.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.73 (1 H, m), 1.74 - 1.90 (1 H, m),

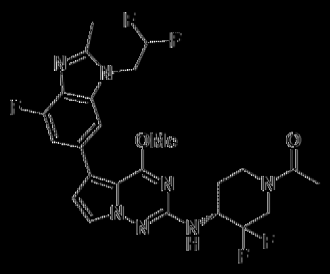
1.98 – 2.06 (3 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.65 – 2.97 (1 H, m), 3.15 – 3.26 (1 H, m), 3.86 – 4.01 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.02 – 4.18 (1 H, m), 4.39 – 4.73 (1 H, m), 4.78 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.46 Hz), 4.99 (1 H, d, *J* = 49.55 Hz), 6.49 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.73 (1 H, dd, *J* = 7.67, 1.92 Hz), 7.20 (1 H, dd, *J* = 12.18, 1.23 Hz), 7.58 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{24}H_{25}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 520.2 (M+1)。



525

[0978] (*R*)-2-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-醇525。

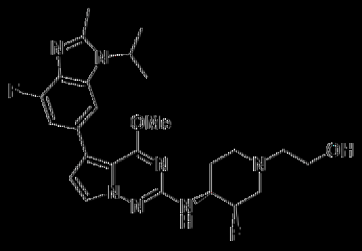
[0979] 白色固體(15 mg，0.028 mmol，27.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 – 1.88 (2 H, m), 2.25 – 2.34 (1 H, m), 2.51 – 2.54 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.90 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 3.13 – 3.23 (1 H, m), 3.30 – 3.32 (1 H, m), 3.52 (2 H, q, *J* = 5.84 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.17 – 4.32 (1 H, m), 4.49 (1 H, t, *J* = 5.20 Hz), 4.78 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.19 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.20 (1 H, dd, *J* = 12.18, 1.23 Hz), 7.58 (1 H, s), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz); $C_{24}H_{26}F_5N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 540.2 (M+1)。



526

[0980] (R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮526。

[0981] 白色固體(20 mg，0.037 mmol，36.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 - 1.83 (1 H, m), 1.84 - 1.99 (1 H, m), 2.03 - 2.09 (3 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.92 - 3.05 (1 H, m), 3.63 - 3.92 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.10 - 4.30 (1 H, m), 4.45 - 4.60 (2 H, m), 4.78 (2 H, td, *J* =16.08, 2.33 Hz), 6.49 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 6.95 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.21 (1 H, dd, *J* =12.18, 1.23 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.61 (1 H, dd, *J* =2.46, 1.37 Hz); $C_{24}H_{24}F_5N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 538.2 (M+1)。

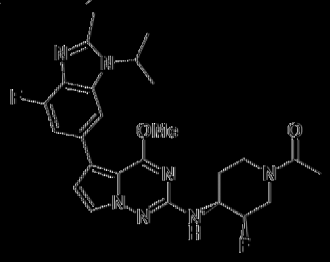


542

[0982] 2-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-醇542。

[0983] 白色固體(6 mg，0.012 mmol，18.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 (6 H, d, *J* =6.84 Hz), 1.64 - 1.72 (1 H,

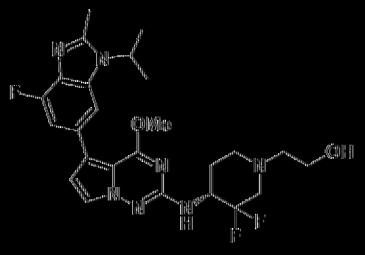
m), 1.90 (1 H, qd, *J* = 12.27, 3.70 Hz), 2.17 (1 H, br t, *J* = 10.68 Hz), 2.32 (1 H, dd, *J* = 37.25, 12.87 Hz), 2.44 (2 H, t, *J* = 6.30 Hz), 2.58 (3 H, s), 2.91 (1 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 3.15 (1 H, br t, *J* = 10.13 Hz), 3.46 – 3.54 (2 H, m), 4.41 (1 H, t, *J* = 5.34 Hz), 4.76 (1 H, sp1, *J* = 6.84 Hz), 4.89 (1 H, d, *J* = 49.90 Hz), 6.55 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.12 (1 H, d, *J* = 12.05 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, s); $C_{25}H_{31}F_2N_7O_2$ 之ESIMS實驗值*m/z* 500.3 (M+1)。



544

[0984] 1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮544。

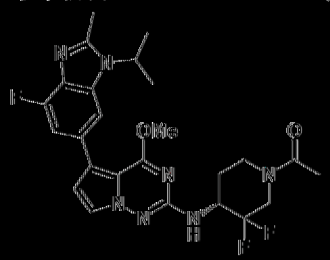
[0985] 灰白固體(15 mg，0.030 mmol，45.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 (6 H, d, *J* = 6.57 Hz), 1.64 – 1.89 (2 H, m), 1.97 – 2.07 (3 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.66 – 2.96 (1 H, m), 3.17 – 3.26 (1 H, m), 3.83 – 4.17 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.39 – 4.72 (1 H, m), 4.73 – 4.81 (1 H, m), 4.92 – 5.06 (1 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 7.12 (1 H, dd, *J* = 12.18, 1.23 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz); $C_{25}H_{29}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 498.25 (M+1)。



549

[0986] (R)-2-(3,3-二氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮549。

[0987] 白色固體(5 mg，0.010 mmol，15.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 (6 H, dd, *J* = 6.84, 2.19 Hz), 1.72 - 1.88 (2 H, m), 2.25 - 2.34 (1 H, m), 2.44 - 2.55 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.90 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 3.11 - 3.22 (1 H, m), 3.52 (2 H, q, *J* = 5.84 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.17 - 4.32 (1 H, m), 4.49 (1 H, t, *J* = 5.34 Hz), 4.76 (1 H, spt, *J* = 6.89 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.12 (1 H, dd, *J* = 12.05, 1.10 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz); $C_{25}H_{30}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 518.3 (M+1)。

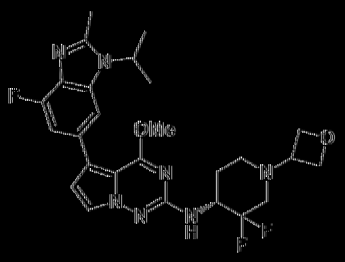


550

[0988] (R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮550。

[0989] 白色固體(6 mg，0.012 mmol，18.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.61 (6 H, m), 1.62 - 1.83 (1 H, m),

1.84 - 1.98 (1 H, m), 2.02 - 2.10 (3 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.93 - 3.05 (1 H, m), 3.63 - 3.77 (1 H, m), 3.82 - 4.21 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.22 - 4.61 (2 H, m), 4.76 (1 H, spt, *J* = 6.89 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.12 (1 H, dd, *J* = 12.05, 1.10 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 2.46, 1.37 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz); $C_{25}H_{28}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 516.2 (M+1)。



551

[0990] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺551。

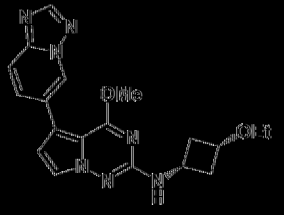
[0991] 灰白色固體(8 mg，0.015 mmol，23.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 (6 H, dd, *J* = 6.98, 2.05 Hz), 1.75 - 1.85 (1 H, m), 1.85 - 1.93 (1 H, m), 2.16 (1 H, br t, *J* = 10.40 Hz), 2.34 - 2.47 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 2.96 - 3.07 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* = 6.23 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.24 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* = 14.92, 6.23 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.64, 3.42 Hz), 4.76 (1 H, spt, *J* = 6.89 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 9.58 Hz), 7.12 (1 H, dd, *J* = 12.18, 0.96 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz); $C_{26}H_{30}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 530.25 (M+1)。



554

[0992] (1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基环己-1-醇554。

[0993] 灰白色固體(6.4 mg，0.016 mmol，8.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.37 - 1.53 (4 H, m), 1.57 - 1.65 (2 H, m), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 3.65 (1 H, br dd, *J* = 8.08, 3.70 Hz), 3.99 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.44 (1 H, dd, *J* = 7.12, 1.64 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.95 (1 H, dd, *J* = 1.92, 0.82 Hz), 8.46 (1 H, s), 8.89 (1 H, dd, *J* = 7.12, 0.82 Hz); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 394.2 (M+1)。

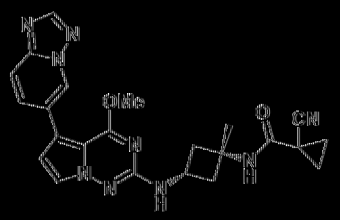


555

[0994] 5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(順-3-乙氧基環丁基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺555。

[0995] 灰白色固體(9 mg，0.024 mmol，32.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, t, *J* = 6.98 Hz), 1.80 - 1.91 (2 H, m), 2.59 - 2.70 (2 H, m), 3.34 (2 H, q, *J* = 7.10 Hz), 3.65 - 3.72 (1 H, m), 3.74 - 3.84 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 - 7.86 (1 H, m), 7.87 - 7.92 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.03 - 9.10 (1 H, m); $C_{19}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z*

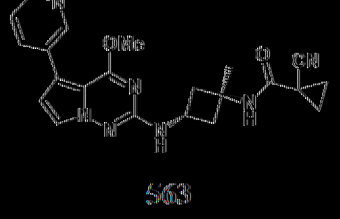
380.2 (M+1)。



562

[0996] N-((1s,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-1-氰基環丙烷-1-甲醯胺562。

[0997] 米色固體(8 mg，0.018 mmol，25.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (3 H, s), 1.43 - 1.49 (2 H, m), 1.49 - 1.55 (2 H, m), 2.18 (2 H, br dd, *J* =11.64, 9.17 Hz), 2.45 (2 H, ddd, *J* =9.86, 7.39, 2.46 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.03 (1 H, sxt, *J* =7.78 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.03 (1 H, d, *J* =7.12 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.82 - 7.86 (1 H, m), 7.87 - 7.92 (1 H, m), 8.29 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 9.04 - 9.11 (1 H, m); $C_{23}H_{23}N_9O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 458.2 (M+1)。

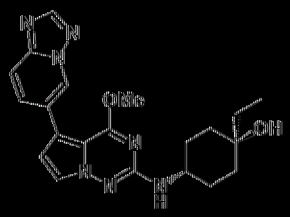


563

[0998] N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-1-氰基環丙烷-1-甲醯胺563。

[0999] 米色固體(7 mg，0.015 mmol，22.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (3 H, s), 1.48 - 1.57 (4 H, m), 1.93 - 2.06 (2 H, m), 2.67 - 2.78 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.18 (1 H, sxt, *J* =7.72,

Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.81 – 7.86 (1 H, m), 7.87 – 7.92 (1 H, m), 8.05 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 9.02 – 9.10 (1 H, m); $C_{23}H_{23}N_9O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 458.2 (M+1)。



567

[1000] (1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇567。

[1001] 灰白色固體(25 mg，0.061 mmol，36.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 (3 H, t, *J* = 7.39 Hz), 1.31 – 1.39 (2 H, m), 1.40 – 1.45 (2 H, m), 1.46 (2 H, q, *J* = 7.57 Hz), 1.58 – 1.69 (2 H, m), 1.80 – 1.90 (2 H, m), 3.68 (1 H, tt, *J* = 8.01, 4.04 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.99 (1 H, s), 6.51 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.81 – 7.85 (1 H, m), 7.87 – 7.91 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.06 (1 H, s); $C_{21}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 408.2 (M+1)。



575

[1002] (R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺575。

[1003] 灰白色固體(86 mg，0.215 mmol，53.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (1 H, qd, *J* = 11.82, 3.70 Hz), 1.80 – 1.89

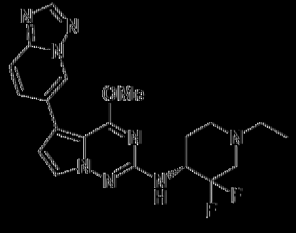
(1 H, m), 2.60 (1 H, br t, *J* = 11.64 Hz), 2.81 (1 H, dd, *J* = 29.65, 13.46 Hz), 2.93 (1 H, br d, *J* = 12.87 Hz), 3.06 – 3.19 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.25 – 4.42 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.82 – 7.87 (1 H, m), 7.88 – 7.93 (1 H, m), 8.50 (1 H, s), 9.08 (1 H, s); $C_{18}H_{18}F_2N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 401.2 (M+1)。



576

[1004] (R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺576。

[1005] 產物為白色固體(12 mg，0.027 mmol，71.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 – 1.94 (2 H, m), 2.10 – 2.47 (5 H, m), 2.73 – 2.94 (1 H, m), 3.00 – 3.20 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.21 – 4.41 (1 H, m), 6.84 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.89 – 6.99 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 – 7.87 (1 H, m), 7.88 – 7.94 (1 H, m), 8.50 (1 H, s), 9.05 – 9.12 (1 H, m); $C_{19}H_{20}F_2N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 415.2 (M+1)。

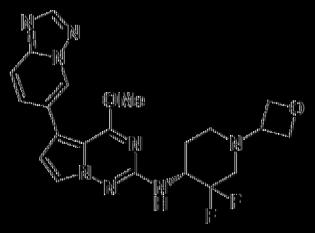


577

[1006] (R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺577。

[1007] 產物為白色固體(16 mg，0.034 mmol，55.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (3 H, br s), 1.71 – 1.94 (2 H, m),

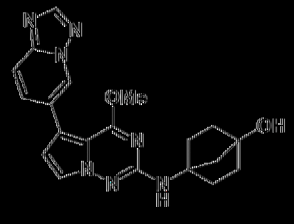
2.10 - 2.24 (1 H, m), 2.29 - 2.48 (3 H, m), 2.80 - 2.94 (1 H, m), 3.01 - 3.18 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.18 - 4.36 (1 H, m), 6.79 - 6.94 (2 H, m), 7.66 (1 H, br s), 7.82 - 7.87 (1 H, m), 7.88 - 7.95 (1 H, m), 8.50 (1 H, s), 9.09 (1 H, s); $C_{20}H_{22}F_2N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 429.2 (M+1)。



578

[1008] (R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺578。

[1009] 產物[白色固體(18 mg，0.039 mmol，63.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.86 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, m), 2.10 - 2.22 (1 H, m), 2.40 (1 H, dd, *J* =26.30, 11.77 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* =11.22 Hz), 2.95 - 3.08 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* =6.30 Hz), 4.00 (3 H, s), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* =15.19, 6.23 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* =6.57, 3.83 Hz), 6.84 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 6.94 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.80 - 7.87 (1 H, m), 7.88 - 7.95 (1 H, m), 8.50 (1 H, s), 9.08 (1 H, s); $C_{21}H_{22}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 457.2 (M+1)。

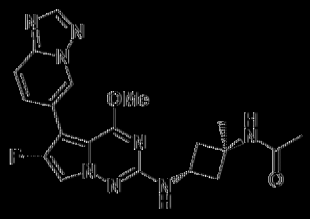


582

[1010] 4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇582。

[1011] 灰白色固體(3 mg，0.008 mmol，4.6%產率)。^{1}H NMR

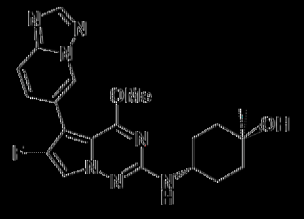
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.63 (2 H, m), 1.66 - 1.79 (2 H, m), 1.85 (2 H, s), 1.86 - 1.92 (2 H, m), 1.98 - 2.11 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.89 (1 H, s), 6.77 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.80 - 7.86 (1 H, m), 7.87 - 7.91 (1 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.03 - 9.10 (1 H, m); $C_{20}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 392.2 (M+1)。



585

[1012] N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺585。

[1013] 灰白色固體(6 mg，0.014 mmol，27.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 1.89 - 2.00 (2 H, m), 2.58 - 2.70 (2 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.17 (1 H, sx1, *J* = 7.72 Hz), 7.13 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.77 - 7.82 (1 H, m), 7.83 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz), 7.88 (1 H, d, *J* = 9.86 Hz), 7.93 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 9.05 (1 H, s); $C_{20}H_{21}FN_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 425.2 (M+1)。

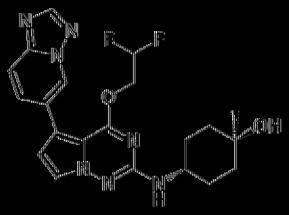


589

[1014] (1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇589。

[1015] 灰白色固體(7 mg，0.017 mmol，23.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.36 - 1.51 (4 H, m), 1.55 -

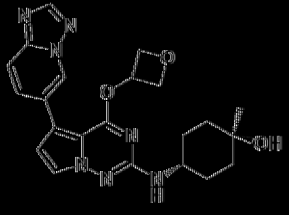
1.65 (2 H, m), 1.81 – 1.90 (2 H, m), 3.58 – 3.68 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.25 (1 H, s), 6.63 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 7.78 – 7.82 (1 H, m), 7.86 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz), 7.88 (1 H, dd, *J* = 9.31, 0.82 Hz), 8.53 (1 H, s), 9.05 (1 H, s); $C_{20}H_{22}FN_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 412.2 (M+1)。



616

[1016] (1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇616。

[1017] 白色固體(2.92 mg，0.007 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 溶劑) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.46 – 1.66 (4 H, m), 1.69 – 1.80 (2 H, m), 1.99 – 2.10 (2 H, m), 3.68 – 3.82 (1 H, m), 4.69 (2 H, td, *J* = 14.07, 3.75 Hz), 6.18 (1 H, tt, *J* = 55.00, 3.76 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.63 Hz), 7.57 (1 H, d, *J* = 2.50 Hz), 7.75 (1 H, d, *J* = 9.13 Hz), 7.96 (1 H, dd, *J* = 9.26, 1.38 Hz), 8.41 (1 H, s), 8.94 (1 H, s); $C_{21}H_{23}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 444.3 (M+1)。

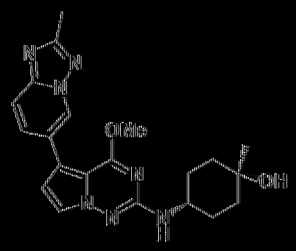


621

[1018] (1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇621。

[1019] 白色固體(11 mg，0.025 mmol，35.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.36 – 1.48 (4 H, m), 1.55 –

1.64 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (2 H, m), 3.59 (1 H, br d, *J* = 3.83 Hz), 4.25 (1 H, s), 4.61 (2 H, dd, *J* = 7.53, 5.34 Hz), 4.86 (2 H, t, *J* = 7.12 Hz), 5.69 (1 H, quin, *J* = 5.75 Hz), 6.48 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.86 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.88 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.98 (1 H, dd, *J* = 9.31, 1.64 Hz), 8.51 (1 H, s), 9.21 (1 H, s); $C_{22}H_{25}N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 436.2 (M+1)。



622

[1020] (1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇622。

[1021] 白色固體(34 mg，0.083 mmol，35.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.37 - 1.52 (4 H, m), 1.55 - 1.66 (2 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.64 (1 H, br d, *J* = 4.11 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.51 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 9.03 Hz), 7.82 (1 H, dd, *J* = 9.31, 1.64 Hz), 8.94 (1 H, s); $C_{21}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 408.2 (M+1)。

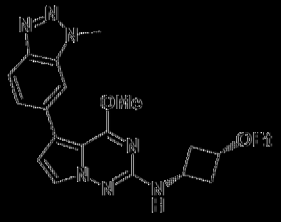


623

[1022] (S)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-

(味啉-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺623。

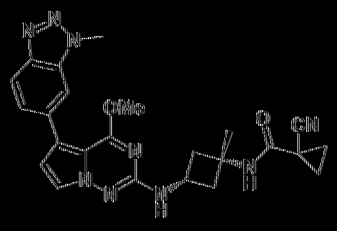
[1023] 白色固體(54 mg，0.137 mmol，94.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.59 (1 H, dd, *J* = 12.32, 10.68 Hz), 2.80 (1 H, td, *J* = 12.05, 3.56 Hz), 2.86 - 2.94 (1 H, m), 3.06 (1 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 3.20 - 3.26 (1 H, m), 3.28 - 3.32 (1 H, m), 3.54 (1 H, td, *J* = 11.64, 2.46 Hz), 3.75 (1 H, dtd, *J* = 10.23, 6.04, 6.04, 2.05 Hz), 3.85 (1 H, dd, *J* = 11.77, 2.19 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.74 (1 H, t, *J* = 6.02 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.61 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{19}H_{22}N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 395.2 (M+1)。



624

[1024] N-(順-3-乙氧基環丁基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺624。

[1025] 米色固體(23 mg，0.059 mmol，30.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, t, *J* = 6.98 Hz), 1.81 - 1.93 (2 H, m), 2.64 (2 H, td, *J* = 9.02, 9.02, 6.74, 2.53, 2.53 Hz), 3.34 (2 H, q, *J* = 6.85 Hz), 3.65 - 3.73 (1 H, m), 3.74 - 3.84 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.01 (1 H, d, *J* = 1.39 Hz), 7.58 - 7.62 (1 H, m), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.95 - 7.99 (1 H, m); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 394.2 (M+1)。



625

[1026] 1-氰基-N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)環丙烷-1-甲醯胺625。

[1027] 灰白色固體(9 mg，0.019 mmol，28.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.43 - 1.49 (2 H, m), 1.49 - 1.54 (2 H, m), 2.14 - 2.23 (2 H, m), 2.45 (2 H, ddd, *J* = 9.79, 7.46, 2.74 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.04 (1 H, sxt, *J* = 7.78 Hz), 4.31 (3 H, s), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.97 (1 H, dd, *J* = 8.62, 0.68 Hz), 8.29 (1 H, s); $C_{24}H_{25}N_9O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 472.2 (M+1)。

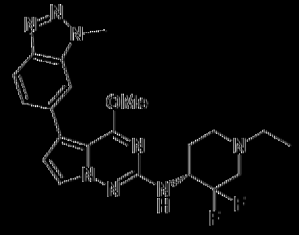


626

[1028] (R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺626。

[1029] 淺棕色固體(6 mg，0.013 mmol，35.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 - 1.90 (2 H, m), 2.12 - 2.23 (1 H, m), 2.28 (3 H, br s), 2.34 - 2.46 (1 H, m), 2.75 - 2.88 (1 H, m), 3.01 - 3.15 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.19 - 4.30 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.78 (1 H, d,

J = 2.46 Hz), 6.84 (1 H, br d, *J* = 6.84 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{20}H_{22}F_2N_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 429.2 (M+1)。



627

[1030] (R)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺627。

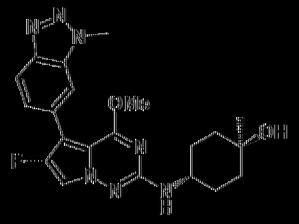
[1031] 產物[白色固體(14 mg，0.032 mmol，52.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (3 H, t, *J* = 7.26 Hz), 1.72 - 1.83 (1 H, m), 1.84 - 1.92 (1 H, m), 2.18 (1 H, br t, *J* = 10.40 Hz), 2.33 - 2.42 (1 H, m), 2.45 (2 H, q, *J* = 7.12 Hz), 2.88 (1 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 3.07 - 3.18 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.20 - 4.30 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.60 - 7.63 (1 H, m), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz); $C_{21}H_{24}F_2N_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 443.2 (M+1)。



628

[1032] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺628。

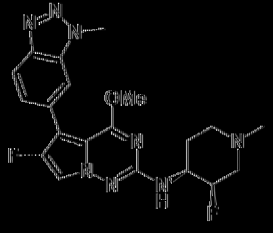
[1033] 產製白色固體(22 mg，0.047 mmol，52.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 - 1.86 (1 H, m), 1.87 - 1.94 (1 H, m), 2.11 - 2.22 (1 H, m), 2.41 (1 H, dd, *J* = 27.15, 11.55 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.23 Hz), 2.96 - 3.07 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* = 6.23 Hz), 3.99 (3 H, s), 4.25 - 4.37 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 4.44 (2 H, dt, *J* = 15.06, 6.16 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.64, 3.70 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{22}H_{24}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 471.2 (M+1)。



629

[1034] 反-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇629。

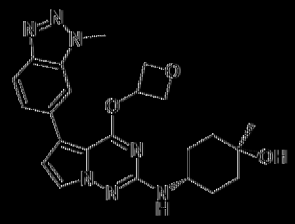
[1035] 灰白色固體(10.5 mg，0.025 mmol，27.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.37 - 1.52 (4 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 3.63 (1 H, dt, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.24 (1 H, s), 4.31 (3 H, s), 6.59 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 7.84 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.90 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{21}H_{24}FN_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 426.2 (M+1)。



630

[1036] 6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺630。

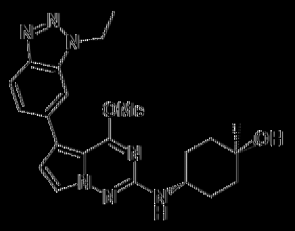
[1037] 白色固體(7.6 mg，0.018 mmol，19.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.86 - 1.98 (1 H, m), 2.01 - 2.10 (1 H, m), 2.17 (1 H, dd, *J* = 31.55, 12.87 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 3.00 - 3.11 (1 H, m), 3.66 - 3.83 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.32 (3 H, s), 4.89 (1 H, d, *J* = 50.20 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 7.83 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz), 7.91 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz); $C_{20}H_{22}F_2N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 429.2 (M+1)。



631

[1038] (1r,4r)-1-甲基-4-((5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己-1-醇631。

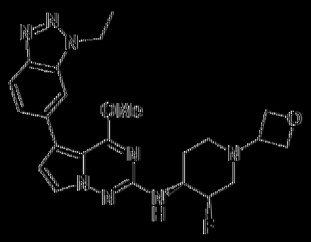
[1039] 灰白色固體(11 mg，0.025 mmol，34.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.36 - 1.52 (4 H, m), 1.54 - 1.65 (2 H, m), 1.79 - 1.93 (2 H, m), 3.60 (1 H, br s), 4.25 (1 H, s), 4.32 (3 H, s), 4.56 (2 H, dd, *J* = 7.39, 5.20 Hz), 4.85 (2 H, t, *J* = 6.98 Hz), 5.70 (1 H, quin, *J* = 5.61 Hz), 6.45 (1 H, br d, *J* = 7.67 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.69 - 7.73 (1 H, m), 8.01 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.04 (1 H, s); $C_{23}H_{27}N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 450.2 (M+1)。



639

[1040] (1r,4r)-4-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇639。

[1041] 產物為白色固體(6 mg，0.014 mmol，29.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.50 (4 H, m), 1.54 (3 H, t, *J* = 7.26 Hz), 1.57 - 1.63 (2 H, m), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 3.65 (1 H, dt, *J* = 8.08, 3.90 Hz), 3.95 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 4.75 (2 H, q, *J* = 7.12 Hz), 6.49 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.57 - 7.62 (1 H, m), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.97 - 7.99 (2 H, m); $C_{22}H_{27}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 422.2 (M+1)。

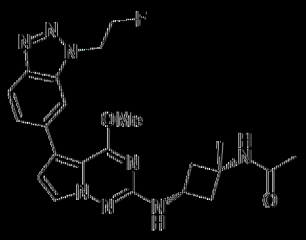


646

[1042] 5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺646。

[1043] 灰白色固體(2 mg，0.004 mmol，25.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (3 H, t, *J* = 7.39 Hz), 1.68 - 1.78 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* = 12.14, 3.29 Hz), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* = 37.30, 12.59 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 10.68 Hz), 2.99 (1 H, br t, *J* = 10.13

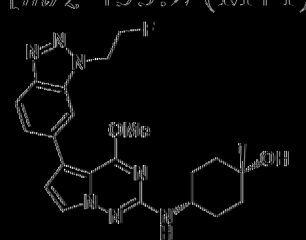
Hz), 3.49 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 3.74 – 3.91 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.01 Hz), 4.75 (2 H, q, *J* = 7.12 Hz), 4.94 (1 H, d, *J* = 49.60 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.59 – 7.62 (1 H, m), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.97 – 8.00 (2 H, m); $C_{23}H_{27}FN_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 467.25 (M+1)。



653

[1044] N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺 653。

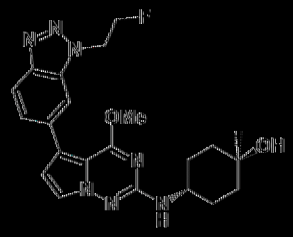
[1045] 白色固體(12 mg，0.027 mmol，21.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.11 – 2.21 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.58, 7.39, 2.46 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.03 (1 H, sx1, *J* = 7.18 Hz), 4.94 (3 H, dt, *J* = 47.15, 4.65 Hz), 5.08 (2 H, dt, *J* = 27.70, 4.70 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.61 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.98 – 8.04 (3 H, m); $C_{22}H_{25}FN_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 453.2 (M+1)。



658

|1046| (1s,4s)-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇658。

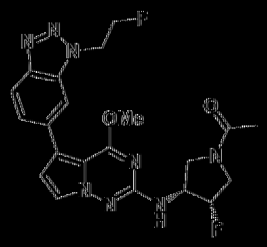
|1047| 白色固體(10 mg，0.023 mmol，23.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J* = 13.00, 4.38 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J* = 12.05 Hz), 1.61 - 1.74 (4 H, m), 3.46 - 3.58 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.00 (1 H, s), 4.94 (2 H, dt, *J* = 47.20, 4.65 Hz), 5.07 (2 H, dt, *J* = 27.95, 4.65 Hz), 6.50 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.61 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.99 (1 H, s), 8.00 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz); $C_{22}H_{26}FN_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 440.2 (M+1)。



659

|1048| (1r,4r)-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇659。

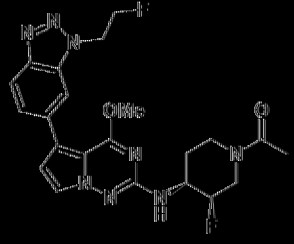
|1049| 凝膠白色固體(3 mg，0.007 mmol，14.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.51 (4 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 3.65 (1 H, d, *J* = 1.73, 3.94 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 4.94 (2 H, dt, *J* = 47.20, 4.65 Hz), 5.07 (2 H, dt, *J* = 27.70, 4.65 Hz), 6.49 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.61 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.99 (1 H, s), 8.00 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{22}H_{26}FN_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 440.2 (M+1)。



660

[1050] 1-((3S,4R)-3-氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮660。

[1051] 白色固體(17 mg，0.037 mmol，20.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 - 2.01 (3 H, m), 3.46 - 3.58 (1 H, m), 3.59 - 3.76 (1 H, m), 3.77 - 3.85 (1 H, m), 3.85 - 3.96 (1 H, m), 3.96 - 3.99 (3 H, m), 4.29 - 4.59 (1 H, m), 4.94 (2 H, dt, *J* = 47.15, 4.65 Hz), 5.08 (2 H, dt, *J* = 27.95, 4.65 Hz), 5.24 - 5.50 (1 H, m), 6.79 (1 H, t, *J* = 2.46 Hz), 7.09 (1 H, dd, *J* = 7.12, 5.75 Hz), 7.61 - 7.65 (1 H, m), 7.68 (1 H, dd, *J* = 3.97, 2.60 Hz), 8.00 - 8.04 (2 H, m); $C_{21}H_{22}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 457.2 (M+1)。

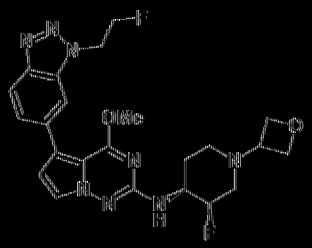


664

[1052] 1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮664。

[1053] 凝膠白色固體(15 mg，0.032 mmol，64.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.92 (2 H, m), 1.97 - 2.06 (3 H,

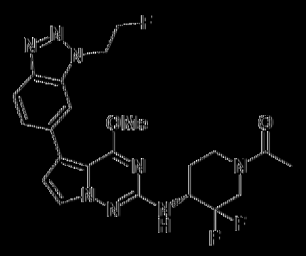
m), 2.66 - 3.00 (1 H, m), 3.36 - 3.52 (1 H, m), 3.86 - 4.18 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.41 - 4.75 (1 H, m), 4.94 (2 H, dt, *J* = 47.20, 4.65 Hz), 4.94 (1 H, br s), 5.08 (2 H, dt, *J* = 27.95, 4.65 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.80 (1 H, dd, *J* = 7.80, 3.15 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.99 - 8.03 (2 H, m); $C_{22}H_{24}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 471.2 (M+1)。



666

[1054] N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺 666。

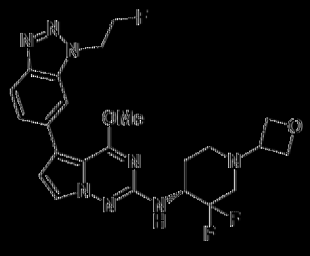
[1055] 灰白色固體(2 mg，0.004 mmol，14.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.78 (1 H, m), 1.87 - 1.97 (1 H, m), 1.99 - 2.05 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* = 37.00, 12.59 Hz), 2.72 - 2.79 (1 H, m), 2.99 (1 H, br t, *J* = 10.54 Hz), 3.49 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 3.76 - 3.91 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.43, 3.01 Hz), 4.94 (2 H, dt, *J* = 47.45, 4.65 Hz), 5.08 (2 H, dt, *J* = 28.00, 4.65 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.99 - 8.03 (2 H, m); $C_{23}H_{26}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 485.2 (M+1)。



669

[1056] (R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮669。

[1057] 產標⊓白色固體(7 mg，0.014 mmol，32.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 - 1.84 (1 H, m), 1.85 - 2.00 (1 H, m), 2.02 - 2.10 (3 H, m), 2.99 (1 H, br t, *J* =11.09 Hz), 3.63 - 3.92 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.10 - 4.31 (1 H, m), 4.46 - 4.63 (2 H, m), 4.94 (2 H, dt, *J* =47.20, 4.65 Hz), 5.08 (2 H, dt, *J* =28.00, 4.65 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.00 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.61 - 7.64 (1 H, m), 7.65 (1 H, dd, *J* =2.46, 1.37 Hz), 8.00 - 8.04 (2 H, m); $C_{22}H_{23}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 489.2 (M+1)。

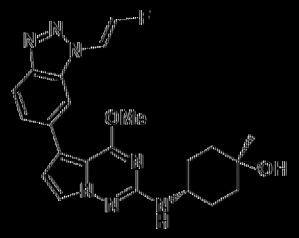


670

[1058] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺670。

[1059] 淺黃色固體(8 mg，0.016 mmol，33.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.86 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, m),

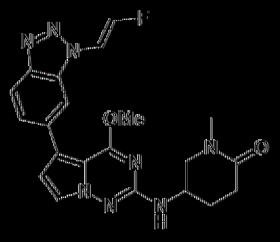
2.12 – 2.23 (1 H, m), 2.34 – 2.47 (1 H, m), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 2.97 – 3.06 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.24 – 4.38 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* = 15.13, 6.26 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.83 Hz), 4.94 (2 H, dt, *J* = 46.90, 4.65 Hz), 5.08 (2 H, dt, *J* = 27.70, 4.65 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.90 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.61 – 7.64 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.00 – 8.03 (2 H, m); $C_{23}H_{25}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 503.2 (M+1)。



6f2

|1060| (1r,4r)-4-((5-(1-((*E*)-2-氟乙烯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇6f2。

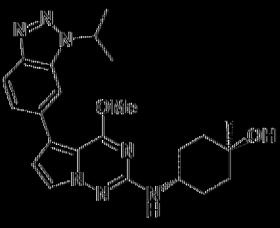
|1061| 黃色固體(7 mg，0.016 mmol，23.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 – 1.51 (4 H, m), 1.57 – 1.66 (2 H, m), 1.82 – 1.93 (2 H, m), 3.59 – 3.71 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.51 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.34 (1 H, dd, *J* = 60.90, 4.10 Hz), 7.45 (1 H, dd, *J* = 18.62, 3.83 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 9.03 Hz), 7.92 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{22}H_{24}FN_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 438.2 (M+1)。



673

[1062] (E)-5-((5-(1-(2-氟乙烯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮673。

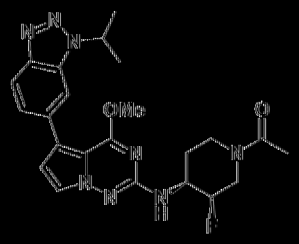
[1063] 白色固體(2 mg，0.005 mmol，4.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82 - 2.06 (2 H, m), 2.23 - 2.43 (2 H, m), 2.81 (3 H, br s), 3.20 - 3.28 (1 H, m), 3.56 (1 H, br s), 3.96 (3 H, br s), 4.10 (1 H, br s), 6.78 (1 H, br s), 6.95 (1 H, br s), 7.34 (1 H, d, *J* = 63.35 Hz), 7.45 (1 H, br d, *J* = 17.25 Hz), 7.68 (2 H, br s), 7.93 (1 H, br s), 8.08 (1 H, br d, *J* = 3.01 Hz); $C_{21}H_{21}FN_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 437.2 (M+1)。



681

[1064] (1r,4r)-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇681。

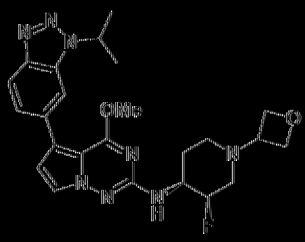
[1065] 凝膠白色固體(2.7 mg，0.006 mmol，10.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.39 - 1.51 (4 H, m), 1.57 - 1.63 (2 H, m), 1.67 (6 H, d, *J* = 6.57 Hz), 1.84 - 1.91 (2 H, m), 3.65 (1 H, br dd, *J* = 7.80, 3.97 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 5.24 (1 H, spt, *J* = 6.71 Hz), 6.48 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.58 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.98 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz), 8.00 (1 H, s); $C_{23}H_{29}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 436.2 (M+1)。



686

[1066] 1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮686。

[1067] 產物為白色固體(9 mg，0.019 mmol，54.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (6 H, d, *J* = 6.84 Hz), 1.69 - 1.74 (1 H, m), 1.74 - 1.92 (1 H, m), 1.97 - 2.06 (3 H, m), 2.67 - 2.98 (1 H, m), 3.18 - 3.51 (1 H, m), 3.86 - 4.18 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.38 - 4.76 (1 H, m), 4.99 (1 H, d, *J* = 49.90 Hz), 5.24 (1 H, spt, *J* = 6.71 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.78 - 6.81 (1 H, m), 7.59 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.99 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{23}H_{27}FN_8O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 467.3 (M+1)。



688

[1068] N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺688。

[1069] 產物為白色固體(11 mg，0.023 mmol，24.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (6 H, d, *J* = 6.57 Hz), 1.70 - 1.77

(1 H, m), 1.88 - 1.97 (1 H, m), 1.99 - 2.06 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* = 37.00, 12.59 Hz), 2.71 - 2.80 (1 H, m), 2.95 - 3.04 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* = 6.37 Hz), 3.74 - 3.90 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.43, 3.01 Hz), 4.94 (1 H, d, *J* = 49.90 Hz), 5.24 (1 H, spt, *J* = 6.75 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.59 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.99 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{24}H_{29}FN_8O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 481.25 (M+1)。

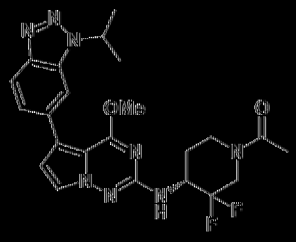


690

[10070] 3-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)胺基)哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈690。

[10071] 產物(10 mg，0.020 mmol，21.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (6 H, d, *J* = 6.84 Hz), 1.82 (1 H, br dd, *J* = 12.32, 3.01 Hz), 2.00 (1 H, qd, *J* = 12.37, 3.70 Hz), 2.09 - 2.18 (1 H, m), 2.26 (1 H, dd, *J* = 36.20, 12.32 Hz), 2.78 - 2.86 (1 H, m), 3.00 - 3.11 (1 H, m), 3.79 - 3.95 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.52 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 4.65 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 4.76 (2 H, t, *J* = 6.84 Hz), 5.04 (1 H, d, *J* = 49.35 Hz), 5.24 (1 H, spt, *J* = 6.75 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.59 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.99 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{25}H_{28}FN_9O_2$之ESIMS實驗值(*m/z*

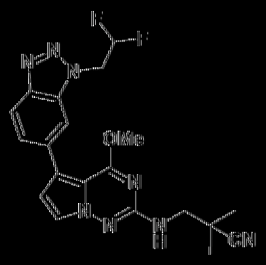
506.2 (M+1)。



691

[0672] (R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮691。

[0673] 產物白色固體(11 mg，0.023 mmol，67.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (6 H, d, *J*=6.84 Hz), 1.72 - 1.84 (1 H, m), 1.85 - 2.00 (1 H, m), 2.02 - 2.10 (3 H, m), 2.95 - 3.43 (2 H, m), 3.64 - 3.91 (1 H, m), 4.10 - 4.31 (1 H, m), 4.46 - 4.61 (1 H, m), 5.24 (1 H, spt, *J*=6.71 Hz), 6.80 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.00 (1 H, d, *J*=9.31 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J*=8.76, 1.37 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=2.46, 1.37 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.03 (1 H, s); $C_{23}H_{26}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 485.2 (M+1)。

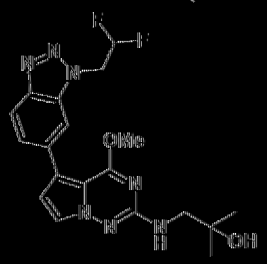


695

[0674] 3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2,2-二甲基丙腈695。

[0675] 灰白色固體(30 mg，0.070 mmol，35.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (6 H, s), 3.49 (2 H, d, *J*=6.57 Hz), 3.98

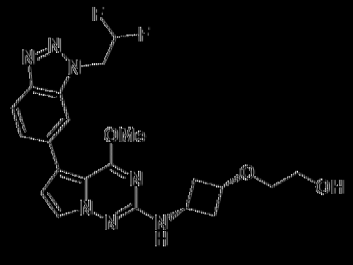
(3 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.14 (1 H, t, *J* = 6.71 Hz), 7.63 – 7.66 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 8.04 (1 H, s); $C_{20}H_{20}F_2N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 427.2 (M+1)。



696

[0076] 1-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇696。

[0077] 灰白色固體(6 mg，0.014 mmol，15.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (6 H, s), 3.23 (2 H, d, *J* = 6.02 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.56 (1 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.21 (1 H, br t, *J* = 5.89 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.63 – 7.65 (1 H, m), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.03 – 8.05 (1 H, m); $C_{19}H_{21}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 418.1 (M+1)。

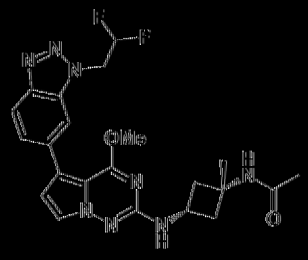


699

[0078] 2-(順-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇699。

[0079] 淺褐色固體(3.5 mg，0.008 mmol，19.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 – 1.94 (2 H, m), 2.59 – 2.70 (2 H,

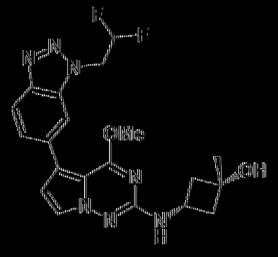
m), 3.33 – 3.35 (2 H, m), 3.48 (2 H, q, *J* = 5.29 Hz), 3.70 – 3.75 (1 H, m), 3.75 – 3.82 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.60 (1 H, t, *J* = 5.48 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.60 (2 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.03 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.62 – 7.65 (1 H, m), 8.01 – 8.04 (2 H, m); $C_{21}H_{23}F_2N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 460.2 (M+1)。



702

[1080] N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺702。

[1081] 灰白色固體(16 mg，0.034 mmol，27.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.12 – 2.23 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.58, 7.39, 2.74 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.03 (1 H, sxt, *J* = 7.78 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.00 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.63 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.99 – 8.05 (3 H, m); $C_{22}H_{24}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 471.2 (M+1)。

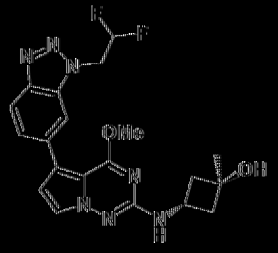


710

[1082] (1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-

基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇(10。

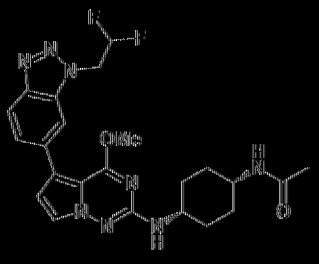
[1083] 產率:白色固體(18 mg,0.042 mmol,39.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (3 H, s), 2.02 (2 H, td, *J* = 8.90, 2.46 Hz), 2.32 - 2.40 (2 H, m), 3.72 (1 H, dq, *J* = 15.16, 7.72 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.91 (1 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.94 (1 H, d, *J* = 6.57 Hz), 7.63 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.99 - 8.06 (2 H, m); $C_{20}H_{21}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 430.15 (M+1)。



711

[1084] (1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇(11。

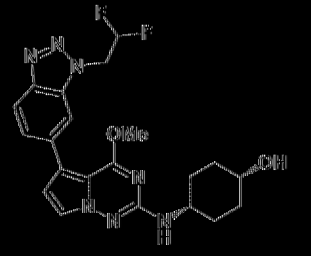
[1085] 產率:白色固體(20 mg,0.047 mmol,43.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.95 - 2.05 (2 H, m), 2.27 - 2.35 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.26 (1 H, dq, *J* = 14.82, 7.38 Hz), 4.79 (1 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.95 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.63 (1 H, dd, *J* = 8.80, 1.35 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.01 - 8.04 (2 H, m); $C_{20}H_{21}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 430.2 (M+1)。



化17

[1086] N-(順-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)乙醯胺化17。

[1087] 白色固體(5.83 mg，0.012 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 - 1.59 (2 H, m), 1.60 - 1.72 (4 H, m), 1.73 - 1.80 (2 H, m), 1.81 (3 H, s), 3.68 (2 H, br s), 3.95 (3 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.85, 2.69 Hz), 6.46 (1 H, d, *J* = 6.38 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 2.63 Hz), 7.62 - 7.66 (2 H, m), 7.70 (1 H, br d, *J* = 7.00 Hz), 8.00 - 8.05 (2 H, m); $C_{23}H_{26}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 485.0 (M+1)。

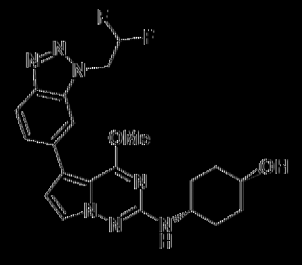


化18

[1088] 順-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己-1-醇化18。

[1089] 類似白色固體(9 mg，0.020 mmol，14.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 - 1.54 (2 H, m), 1.61 - 1.69 (4 H, m), 1.70 - 1.79 (2 H, m), 3.56 - 3.67 (1 H, m), 3.73 (1 H, br d, *J* = 2.19 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.34 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.53 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 6.71 (1 H, d,

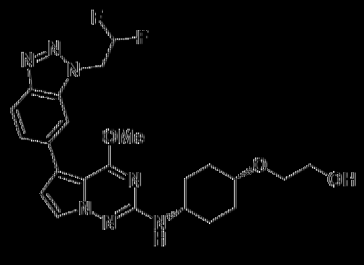
J = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* = 8.50, 1.65 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.01 - 8.05 (2 H, m); $C_{21}H_{23}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 444.2 (M+1)。



719

[1090] 反-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)胺基)環己-1-醇719。

[1091] 產綠白色固體(7 mg，0.016 mmol，11.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 - 1.40 (4 H, m), 1.79 - 1.89 (2 H, m), 1.92 - 2.01 (2 H, m), 3.35 - 3.46 (1 H, m), 3.49 - 3.59 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.55 (1 H, d, *J* = 4.38 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.51 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.02 (1 H, d, *J* = 9.86 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{21}H_{23}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 444.2 (M+1)。

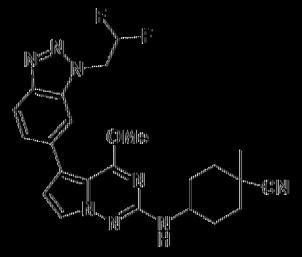


720

[1092] 2-((順-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇720。

[1093] 白色固體(7.47 mg，0.015 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz,

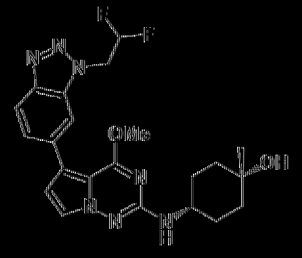
DMSO-d_6) δ ppm 1.46 - 1.57 (2 H, m), 1.62 - 1.73 (4 H, m), 1.78 - 1.89 (2 H, m), 3.40 (2 H, t, *J* = 5.50 Hz), 3.48 - 3.54 (2 H, m), 3.58 - 3.72 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.50 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.86, 2.51 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.54 (1 H, d, *J* = 1.70 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.57 Hz), 7.61 - 7.66 (2 H, m), 7.99 - 8.05 (2 H, m); $C_{23}H_{27}F_2N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 488.2 (M+1)。



化合物21

[1094] 4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈化合物21。

[1095] 白色固體(15 mg，0.032 mmol，51.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (3 H, s), 1.45 - 1.63 (4 H, m), 1.95 (2 H, br d, *J* = 10.68 Hz), 1.99 - 2.08 (2 H, m), 3.56 - 3.63 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 7.62 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 8.01 - 8.05 (2 H, m); $C_{23}H_{24}F_2N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 467.2 (M+1)。

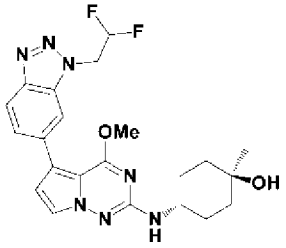


化合物24

[1096] (1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-

基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇**724**。

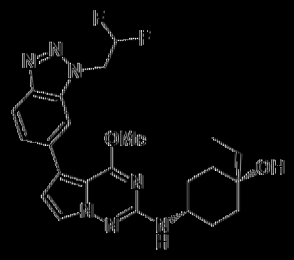
【1097】蓬鬆白色固體(15 mg，0.033 mmol，34.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J*=13.07, 4.52 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J*=12.32 Hz), 1.61 - 1.69 (2 H, m), 1.69 - 1.75 (2 H, m), 3.46 - 3.59 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.00 (1 H, s), 5.30 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.51 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.71 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.62 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.62 - 7.65 (1 H, m), 8.00 - 8.04 (2 H, m); $C_{22}H_{25}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 458.2 (M+1)。



725

【1098】(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇**725**。

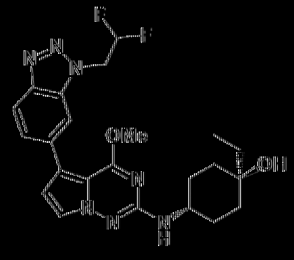
【1099】蓬鬆白色固體(9 mg，0.020 mmol，55.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.53 (4 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.81 - 1.93 (2 H, m), 3.60 - 3.72 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 5.30 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.50 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.72 (1 H, s), 7.62 - 7.65 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.01 - 8.04 (2 H, m); $C_{22}H_{25}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 458.2 (M+1)。



化合物26

[1100] (1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇(26)。

[1101] 產物為白色固體(24 mg，0.051 mmol，36.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 (3 H, t, J =7.53 Hz), 1.30 (2 H, td, J =13.21, 3.97 Hz), 1.37 (2 H, q, J =7.39 Hz), 1.56 (2 H, br d, J =12.32 Hz), 1.60 - 1.70 (2 H, m), 1.71 - 1.77 (2 H, m), 3.45 - 3.59 (1 H, m), 3.80 (1 H, s), 3.93 (3 H, s), 5.30 (2 H, td, J =15.81, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, J =54.30, 3.00 Hz), 6.54 (1 H, d, J =7.94 Hz), 6.71 (1 H, d, J =2.74 Hz), 7.62 (1 H, d, J =2.46 Hz), 7.64 (1 H, dd, J =8.76, 1.64 Hz), 8.00 - 8.04 (2 H, m); $C_{23}H_{27}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值m/z 472.2 (M+1)。

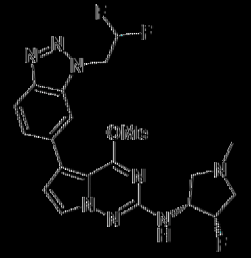


化合物27

[1102] (1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇(27)。

[1103] 產物為白色固體(28 mg，0.059 mmol，42.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 (3 H, t, J =7.39 Hz), 1.32 - 1.39 (2 H, m), 1.40 - 1.46 (2 H, m), 1.47 (2 H, q, J =7.39 Hz), 1.60 - 1.71 (2 H, m), 1.80 - 1.91 (2 H, m), 3.69 (1 H, tt, J =8.08, 4.11 Hz), 3.94 (3 H, s),

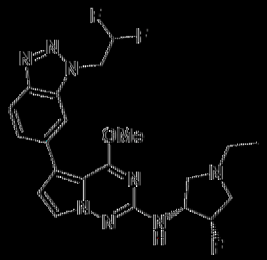
3.98 (1 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.49 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* = 8.50, 1.65 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.00 – 8.06 (2 H, m); $C_{23}H_{27}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 472.2 (M+1)。



化合物30

[1104] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(化合物30)。

[1105] 產物為白色固體(12 mg，0.027 mmol，58.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (3 H, s), 2.60 (1 H, ddd, *J* = 31.55, 11.64, 2.05 Hz), 2.61 (1 H, br t, *J* = 8.90 Hz), 2.92 (1 H, t, *J* = 8.08 Hz), 3.17 (1 H, ddd, *J* = 29.35, 11.50, 4.93 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.20 – 4.36 (1 H, m), 5.14 – 5.28 (1 H, m), 5.25 – 5.35 (2 H, m), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* = 8.90, 0.96 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 8.03 (1 H, s); $C_{20}H_{21}F_3N_8O$之ESIMS實驗值(*m/z* 447.2 (M+1)。

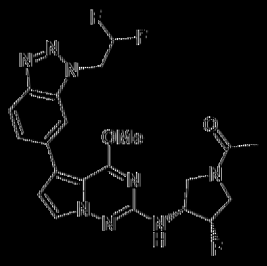


化合物32

[1106] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-

((3R,4S)-1-乙基-4-氟吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺'32。

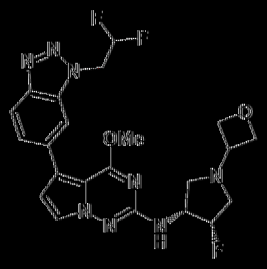
[1107] 產率'白色固體(2 mg，0.004 mmol，6.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (3 H, t, *J* = 7.26 Hz), 2.47 - 2.54 (2 H, m), 2.59 - 2.70 (2 H, m), 2.97 (1 H, t, *J* = 8.21 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J* = 30.95, 11.91, 4.79 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.19 - 4.33 (1 H, m), 5.13 - 5.27 (1 H, m), 5.27 - 5.35 (2 H, m), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.75 - 6.77 (1 H, m), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 8.03 (1 H, s); $C_{21}H_{23}F_3N_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 461.2 (M+1)。



'34

[1108] 1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮'34。

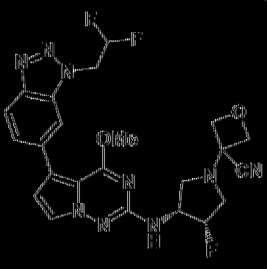
[1109] 產率'白色固體(19 mg，0.040 mmol，69.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 - 2.02 (3 H, m), 3.47 - 3.75 (2 H, m), 3.78 - 3.96 (2 H, m), 3.97 (3 H, d, *J* = 1.37 Hz), 4.30 - 4.59 (1 H, m), 5.25 - 5.48 (3 H, m), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.78 (1 H, t, *J* = 2.46 Hz), 7.10 (1 H, dd, *J* = 7.12, 5.20 Hz), 7.63 - 7.67 (1 H, m), 7.68 (1 H, dd, *J* = 3.97, 2.60 Hz), 8.03 - 8.06 (2 H, m); $C_{21}H_{21}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 475.2 (M+1)。



'39

|1110| 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺'39。

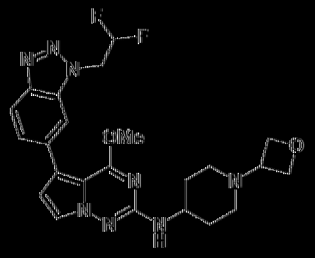
|1111| 產率[白色固體(14 mg，0.029 mmol，27.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.69 (1 H, t, *J* = 9.17 Hz), 2.77 (1 H, ddd, *J* = 30.20, 12.10, 1.40 Hz), 3.02 (1 H, t, *J* = 8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J* = 32.90, 12.05, 4.38 Hz), 3.79 (1 H, quin, *J* = 6.16 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J* = 6.02 Hz), 4.60 (2 H, t, *J* = 6.57 Hz), 5.18 - 5.32 (1 H, m), 5.31 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.84 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 8.04 (1 H, s)；$C_{22}H_{23}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 489.2 (M+1)。



'41

|1112| 3-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈'41。

[1113] 產物[1]白固體(14 mg，0.027 mmol，26.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.82 (1 H, t, *J* = 9.05 Hz), 2.88 (1 H, ddd, *J* = 29.60, 11.77, 0.82 Hz), 3.09 (1 H, t, *J* = 8.35 Hz), 3.26 (1 H, ddd, *J* = 34.05, 12.05, 4.38 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.32 - 4.46 (1 H, m), 4.58 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 4.62 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 4.81 (2 H, d, *J* = 6.84 Hz), 5.26 - 5.41 (3 H, m), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.02 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.63 - 7.67 (1 H, m), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.04 (1 H, br d, *J* = 8.21 Hz), 8.04 (1 H, s); $C_{23}H_{22}F_3N_9O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 514.2 (M+1)。

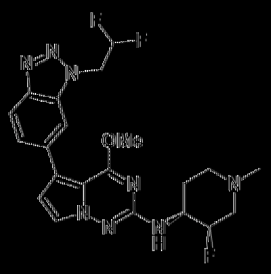


150

[1114] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺150。

[1115] 產物[1]白固體(4 mg，0.008 mmol，6.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (2 H, qd, *J* = 11.64, 3.42 Hz), 1.86 (2 H, br t, *J* = 11.50 Hz), 1.92 (2 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 2.69 (2 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 3.35 - 3.42 (1 H, m), 3.54 - 3.66 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.42 (2 H, t, *J* = 6.02 Hz), 4.50 - 4.57 (2 H, m), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, br dd, *J* = 8.50, 1.65 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.03 (1 H, d, *J* = 10.40 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{23}H_{26}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 485.2

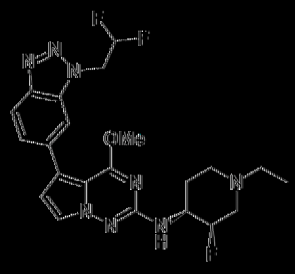
(M+1)。



754

[1116] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺754。

[1117] 產標題化合物(3 mg，0.007 mmol，19.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.74 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J* = 12.32, 3.56 Hz), 2.02 - 2.10 (1 H, m), 2.18 (1 H, dd, *J* = 37.85, 12.32 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* = 11.23 Hz), 3.00 - 3.10 (1 H, m), 3.69 - 3.85 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.92 (1 H, d, *J* = 50.20 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.01 - 8.05 (2 H, m); $C_{21}H_{23}F_3N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 461.2 (M+1)。

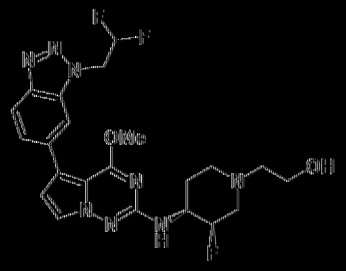


755

[1118] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺755。

[1119] 產標題化合物(2.6 mg，0.006 mmol，12.2%產率)。^{1}H

NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (3 H, t, *J* = 7.12 Hz), 1.66 - 1.75 (1 H, m), 1.90 (1 H, qd, *J* = 12.23, 3.56 Hz), 2.06 (1 H, br t, *J* = 11.09 Hz), 2.19 (1 H, dd, *J* = 37.85, 12.32 Hz), 2.37 (2 H, q, *J* = 7.30 Hz), 2.89 (1 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 3.71 - 3.86 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.92 (1 H, d, *J* = 49.90 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.63 - 7.65 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.01 - 8.05 (2 H, m); $C_{22}H_{25}F_3N_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 475.2 (M+1)。

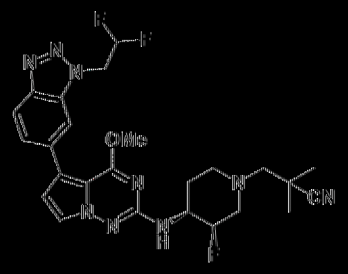


756

[1120] 2-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-醇756。

[1121] 產製自白色固體(8 mg，0.016 mmol，37.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.85 - 1.97 (1 H, m), 2.14 - 2.22 (1 H, m), 2.32 (1 H, dd, *J* = 37.55, 12.59 Hz), 2.44 (2 H, t, *J* = 6.30 Hz), 2.91 (1 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 3.16 (1 H, br dd, *J* = 11.23, 10.13 Hz), 3.50 (2 H, t, *J* = 6.30 Hz), 3.71 - 3.88 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.42 (1 H, br s), 4.90 (1 H, d, *J* = 50.15 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (2 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.63 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.62 - 7.66 (2 H, m), 8.01 - 8.05 (2 H, m); $C_{22}H_{25}F_3N_8O_2$之ESIMS實

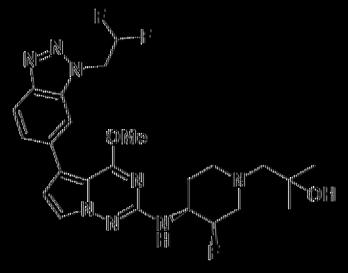
驗值[*m/z* 491.2 (M+1)。



'157

[1122] 3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙腈'157。

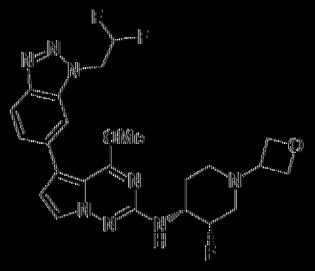
[1123] 產物'白色固體(2 mg，0.004 mmol，20.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (6 H, s), 1.65 - 1.74 (1 H, m), 1.86 - 1.98 (1 H, m), 2.02 - 2.10 (1 H, m), 2.13 - 2.25 (1 H, m), 2.19 (2 H, s), 2.75 - 2.83 (1 H, m), 2.99 - 3.08 (1 H, m), 3.70 - 3.86 (1 H, m), 4.46 (3 H, s), 4.91 (1 H, d, *J*=50.20 Hz), 5.29 (2 H, td, *J*=15.67, 3.15 Hz), 6.59 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.70 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 6.74 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.71 (1 H, dd, *J*=8.50, 1.65 Hz), 7.98 (1 H, s), 8.00 (1 H, d, *J*=8.49 Hz); $C_{25}H_{28}F_3N_9O$之ESIMS實驗值[*m/z* 528.3 (M+1)。



'158

[1124] 1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇'158。

|(1125)| 產標⊓白色固體(2 mg，0.004 mmol，26.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (6 H, s), 1.60 - 1.69 (1 H, m), 1.95 (1 H, qd, *J* =12.46, 3.70 Hz), 2.26 - 2.32 (1 H, m), 2.33 - 2.46 (1 H, m), 2.98 (1 H, br d, *J* =10.13 Hz), 3.25 - 3.29 (1 H, m), 3.33 (2 H, s), 3.70 - 3.85 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.08 (1 H, br s), 4.86 (1 H, d, *J* =49.65 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* =16.02, 2.74 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.61 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 8.01 - 8.05 (2 H, m); $C_{24}H_{29}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 519.2 (M+1)。

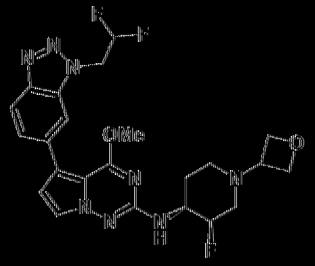


761

|(1126)| 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]⊓唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]⊓哢-2-胺761。

|(1127)| 產標⊓白色固體(11 mg，0.022 mmol，32.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 - 1.78 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.18, 3.42 Hz), 1.99 - 2.06 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* =37.05, 12.59 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* =9.31 Hz), 2.94 - 3.05 (1 H, m), 3.50 (1 H, quin, *J* =6.30 Hz), 3.74 - 3.91 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* =6.57, 3.01 Hz), 4.94 (1 H, d, *J* =49.65 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* =15.88, 2.74 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00

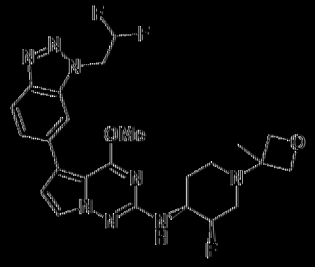
Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.01 – 8.05 (2 H, m); $C_{23}H_{25}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 503.2 (M+1)。



'62

[1128] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺'62。

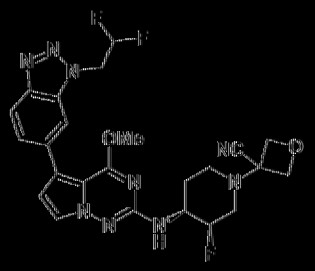
[1129] 產物[白色固體(12 mg，0.024 mmol，18.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 – 1.78 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* = 12.09, 3.42 Hz), 1.99 – 2.06 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* = 37.05, 12.59 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 9.86 Hz), 2.94 – 3.04 (1 H, m), 3.50 (1 H, quin, *J* = 6.43 Hz), 3.75 – 3.91 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.01 Hz), 4.94 (1 H, d, *J* = 49.90 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* = 8.50, 1.35 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.01 – 8.05 (2 H, m); $C_{23}H_{25}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 503.2 (M+1)。



'64

|(1130)| 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺/64。

|(1131)| 產率:白色固體(1 mg，0.002 mmol，5.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (3 H, s), 1.69 - 1.78 (1 H, m), 1.91 (1 H, qd, *J* =11.96, 3.83 Hz), 2.20 (1 H, br t, *J* =10.81 Hz), 2.35 (1 H, dd, *J* =35.35, 11.77 Hz), 2.54 - 2.59 (1 H, m), 2.75 - 2.84 (1 H, m), 3.74 - 3.90 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.13 (2 H, dd, *J* =7.26, 5.61 Hz), 4.34 (1 H, d, *J* =5.48 Hz), 4.42 (1 H, d, *J* =5.75 Hz), 4.93 (1 H, d, *J* =49.90 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* =15.95, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* =8.80, 1.35 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 8.01 - 8.05 (2 H, m); $C_{24}H_{27}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 517.25 (M+1)。

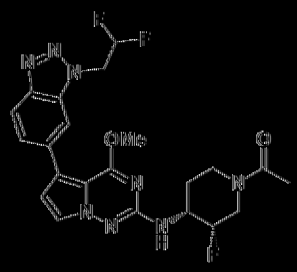


/69

|(1132)| 3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈/69。

|(1133)| 產率:白色固體(14 mg，0.027 mmol，20.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82 (1 H, br dd, *J* =13.00, 3.15 Hz), 2.00 (1 H, qd, *J* =12.32, 3.83 Hz), 2.10 - 2.17 (1 H, m), 2.26 (1 H, dd,

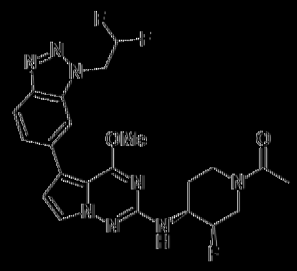
J = 36.20, 12.05 Hz), 2.77 – 2.86 (1 H, m), 3.00 – 3.11 (1 H, m), 3.79 – 3.94 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.52 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 4.65 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 4.76 (2 H, t, *J* = 6.84 Hz), 5.04 (1 H, d, *J* = 49.90 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 7.63 – 7.66 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.02 – 8.05 (2 H, m); $C_{24}H_{24}F_3N_9O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 528.2 (M+1)。



770

[1134] 1-((3S,4R)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮770。

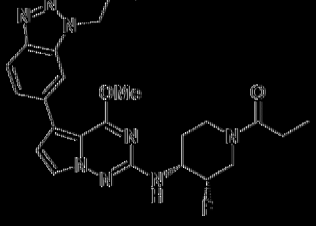
[1135] 灰綠色固體(8 mg，0.016 mmol，32.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 – 1.74 (1 H, m), 1.75 – 1.92 (1 H, m), 1.98 – 2.06 (3 H, m), 2.67 – 2.98 (1 H, m), 3.17 – 3.26 (1 H, m), 3.87 – 4.04 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.04 – 4.17 (1 H, m), 4.42 – 4.74 (1 H, m), 4.99 (1 H, d, *J* = 48.80 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.61 (2 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.80 (1 H, dd, *J* = 7.80, 2.60 Hz), 7.63 – 7.66 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.02 – 8.05 (2 H, m); $C_{22}H_{23}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 489.2 (M+1)。



化合物71

[1136] 1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮(*化合物71*)。

[1137] 產物為白色固體(7 mg，0.014 mmol，53.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.90 (2 H, m), 1.97 - 2.08 (3 H, m), 2.66 - 3.28 (1 H, m), 2.82 - 3.50 (1 H, m), 3.86 - 4.02 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.02 - 4.17 (1 H, m), 4.41 - 4.75 (1 H, m), 5.00 (1 H, d, *J* = 49.90 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.81 (1 H, dd, *J* = 7.80, 3.42 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.02 - 8.05 (2 H, m); $C_{22}H_{23}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 489.2 (M+1)。

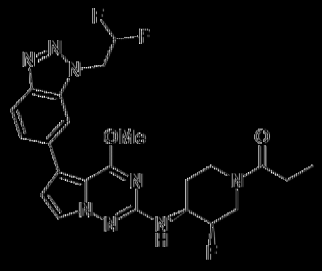


化合物72

[1138] 1-((3S,4R)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)丙-1-酮(*化合物72*)。

[1139] 產物為白色固體(7 mg，0.014 mmol，27.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (3 H, t, *J* = 7.39 Hz), 1.66 - 1.89 (2 H,

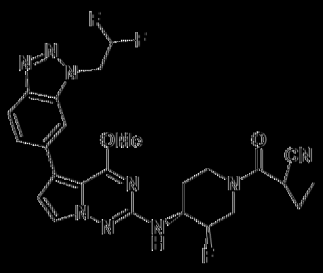
m), 2.26 – 2.41 (2 H, m), 2.67 – 2.98 (1 H, m), 3.14 – 3.23 (1 H, m), 3.90 – 4.05 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.05 – 4.22 (1 H, m), 4.43 – 4.79 (1 H, m), 4.99 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.61 (2 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 1.67 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* = 6.30, 1.35 Hz), 7.65 (1 H, s), 8.01 – 8.06 (2 H, m); $C_{23}H_{25}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 503.2 (M+1)。



77

[1140] 1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)丙-1-酮*77*。

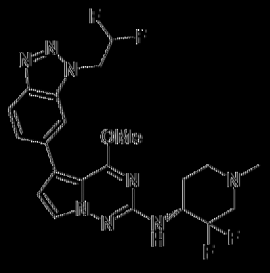
[1141] 灰綠色固體(9.1 mg，0.018 mmol，46.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (3 H, t, *J* = 7.39 Hz), 1.66 – 1.90 (2 H, m), 2.24 – 2.42 (2 H, m), 2.69 – 3.00 (1 H, m), 3.12 – 3.24 (1 H, m), 3.91 – 4.00 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.04 – 4.22 (1 H, m), 4.43 – 4.78 (1 H, m), 4.99 (1 H, d, *J* = 49.35 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 1.94 Hz), 7.63 – 7.66 (2 H, m), 8.02 – 8.05 (2 H, m); $C_{23}H_{25}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 503.2 (M+1)。



'776

[1142] 1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈'776。

[1143] 米色固體(4 mg，0.007 mmol，23.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (2 H, s), 1.35 - 1.52 (1 H, m), 1.52 - 1.65 (2 H, m), 1.63 - 1.75 (1 H, m), 1.75 - 1.94 (1 H, m), 1.94 - 2.12 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.05 - 4.17 (1 H, m), 4.26 - 4.38 (1 H, m), 4.51 - 4.62 (1 H, m), 5.09 (1 H, d, *J* = 48.55 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.81, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.88 (1 H, br s), 7.63 - 7.67 (2 H, m), 8.02 - 8.06 (2 H, m); $C_{25}H_{24}F_3N_9O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 540.2 (M+1)。

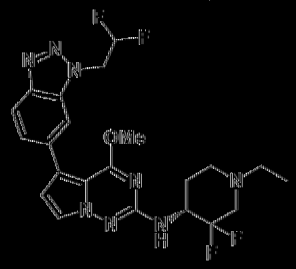


'777

[1144] (R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺'777。

[1145] 灰白色固體(7 mg，0.015 mmol，31.3%產率)。^{1}H NMR

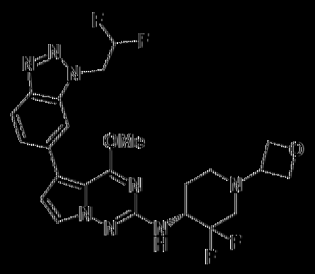
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 - 1.89 (2 H, m), 2.18 (1 H, td, *J* =11.16, 2.87 Hz), 2.26 (3 H, s), 2.38 (1 H, ddd, *J* =27.15, 11.50, 1.40 Hz), 2.79 (1 H, br d, *J* =11.77 Hz), 2.99 - 3.12 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.17 - 4.32 (1 H, m), 5.30 (2 H, td, *J* =15.95, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 6.84 (1 H, d, *J* =9.31 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.66 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.04 (1 H, d, *J* =6.57 Hz); $C_{21}H_{22}F_4N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 479.2 (M+1)。



780

[1146] (R)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺780。

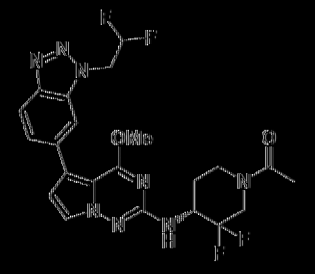
[1147] 灰白色固體(8 mg，0.016 mmol，36.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (3 H, t, *J* =7.26 Hz), 1.73 - 1.83 (1 H, m), 1.84 - 1.90 (1 H, m), 2.12 - 2.24 (1 H, m), 2.34 - 2.43 (1 H, m), 2.45 (2 H, q, *J* =7.12 Hz), 2.88 (1 H, br d, *J* =12.05 Hz), 3.05 - 3.17 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.19 - 4.35 (1 H, m), 5.30 (2 H, td, *J* =15.88, 2.74 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 6.85 (1 H, d, *J* =9.58 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.66 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.04 (1 H, d, *J* =6.55 Hz); $C_{22}H_{24}F_4N_8O$之ESIMS實驗值[*m/z* 493.25 (M+1)。



化合物85

[1148] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(化合物85)。

[1149] 灰白色固體(8 mg，0.015 mmol，22.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 - 1.86 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, m), 2.12 - 2.22 (1 H, m), 2.41 (1 H, ddd, *J* = 26.60, 11.50, 1.65 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 2.95 - 3.08 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.24 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, d, *J* = 15.06, 6.16 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.56 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.04 (1 H, d, *J* = 6.30 Hz); $C_{23}H_{24}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 521.2 (M+1)。



化合物88

[1150] (R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮(化合物88)。

[1151] 蓬鬆白色固體(20 mg，0.040 mmol，79.7%產率)。^{1}H

NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 - 1.84 (1 H, m), 1.85 - 2.00 (1 H, m), 2.02 - 2.10 (3 H, m), 3.32 (1 H, s), 3.39 - 3.78 (1 H, m), 3.84 - 4.30 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.10 - 4.61 (2 H, m), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.81, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.01 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.63 - 7.67 (2 H, m), 8.02 - 8.06 (2 H, m); $C_{22}H_{22}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 507.2 (M+1)。



'91

[1152] (R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈'91。

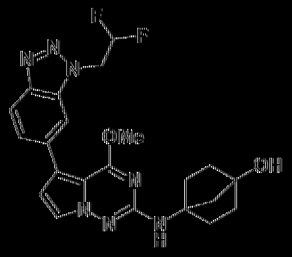
[1153] 灰白色固體(3 mg，0.005 mmol，13.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 - 1.52 (2 H, m), 1.61 - 1.81 (3 H, m), 1.86 - 2.08 (2 H, m), 3.04 - 3.11 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.18 - 4.31 (1 H, m), 4.38 - 4.49 (1 H, m), 4.56 - 4.70 (1 H, m), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.74, 2.74 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.08 (1 H, br d, *J* = 9.31 Hz), 7.64 - 7.66 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.04 - 8.06 (1 H, m); $C_{25}H_{23}F_4N_9O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 558.2 (M+1)。



'93

|(1154)| 5-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮'93。

|(1155)| 白色固體(11 mg，0.024 mmol，22.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.87 - 1.96 (1 H, m), 1.97 - 2.04 (1 H, m), 2.27 - 2.35 (1 H, m), 2.36 - 2.44 (1 H, m), 2.81 (3 H, s), 3.26 (1 H, dd, *J* = 11.77, 7.67 Hz), 3.57 (1 H, dd, *J* = 11.91, 4.52 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.05 - 4.15 (1 H, m), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.60 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.94 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.02 - 8.05 (2 H, m); $C_{21}H_{22}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 457.2 (M+1)。

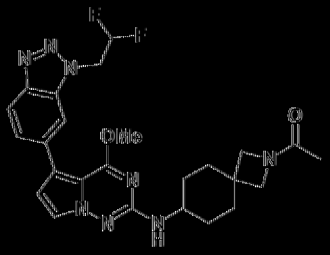


'98

|(1156)| 4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇'98。

|(1157)| 灰綠色固體(2.4 mg，0.005 mmol，3.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52 - 1.63 (2 H, m), 1.65 - 1.77 (2 H, m), 1.86 (2 H, s), 1.87 - 1.93 (2 H, m), 1.99 - 2.09 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.88 (1 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 16.02, 3.01 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00

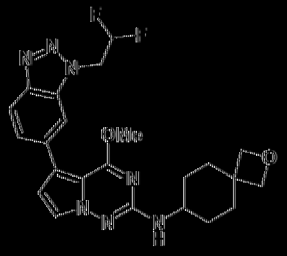
Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.75 (1 H, s), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 8.01 – 8.04 (2 H, m); $C_{22}H_{23}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 456.2 (M+1)。



799

[1158] 1-(7-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-基)胺基)-2-氧雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮799。

[1159] 白色固體(8 mg，0.016 mmol，8.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 – 1.41 (2 H, m), 1.50 – 1.61 (2 H, m), 1.73 – 1.78 (3 H, m), 1.82 – 1.94 (4 H, m), 3.45 – 3.54 (2 H, m), 3.55 – 3.64 (1 H, m), 3.72 – 3.82 (2 H, m), 3.93 (3 H, d, *J* = 1.10 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.14, 2.46 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.53 (1 H, dd, *J* = 16.43, 7.94 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.62 – 7.65 (2 H, m), 8.00 – 8.05 (2 H, m); $C_{25}H_{28}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 511.2 (M+1)。



801

[1160] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-2-胺801。

[1161] 無色半固體(2 mg，0.004 mmol，4.6%產率)。^{1}H NMR

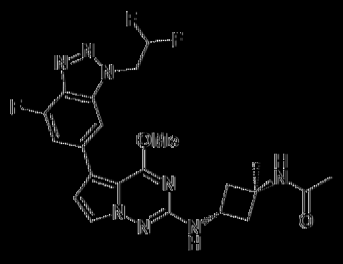
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 - 1.49 (1 H, m), 1.53 (2 H, td, *J* = 12.94, 3.42 Hz), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 1.96 - 2.03 (1 H, m), 2.07 (2 H, br d, *J* = 12.87 Hz), 3.49 - 3.61 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.88, 3.01 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.51 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.63 (1 H, dd, *J* = 8.80, 1.35 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.02 (1 H, d, *J* = 9.86 Hz), 8.02 (1 H, s); $C_{23}H_{25}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 470.2 (M+1)。



805

[1162] N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺805。

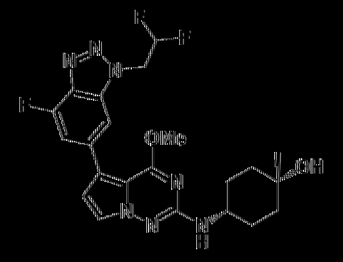
[1163] 白色固體(16 mg，0.033 mmol，26.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.12 - 2.21 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.65, 7.32, 2.46 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.03 (1 H, sx1, *J* = 7.72 Hz), 5.34 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.50 (1 H, dd, *J* = 12.18, 0.96 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.90 (1 H, s), 8.02 (1 H, s); $C_{22}H_{23}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 489.2 (M+1)。



806

[1164] N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺806。

[1165] 白色固體(5 mg，0.010 mmol，13.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 1.91 - 2.00 (2 H, m), 2.59 - 2.68 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.19 (1 H, sx1, *J* = 7.78 Hz), 5.34 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.50 (1 H, dd, *J* = 12.18, 0.96 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.93 (1 H, s); $C_{22}H_{23}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 489.2 (M+1)。

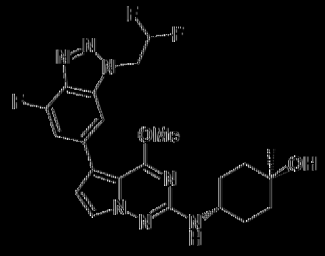


810

[1166] (1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇810。

[1167] 白色固體(15 mg，0.032 mmol，32.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J* = 13.00, 4.38 Hz), 1.53 - 1.62 (2 H, m), 1.63 - 1.74 (4 H, m), 3.47 - 3.57 (1 H, m), 3.96

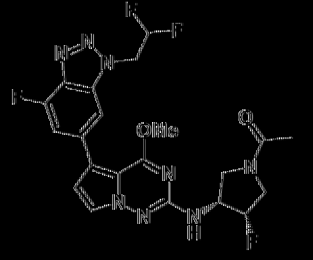
(3 H, s), 4.00 (1 H, s), 5.34 (2 H, td, *J* =15.88, 2.74 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.56 (1 H, d, *J* =8.21 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.50 (1 H, dd, *J* =12.05, 1.10 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.90 (1 H, s); $C_{22}H_{24}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 476.2 (M+1)。



S11

[1168] (1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇S11。

[1169] 產物[白色固體(14 mg，0.029 mmol，61.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.52 (4 H, m), 1.56 - 1.64 (2 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 3.64 (1 H, br dd, *J* =8.62, 3.97 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 5.34 (2 H, td, *J* =15.95, 2.60 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.54 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.50 (1 H, dd, *J* =12.05, 0.82 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.90 (1 H, s); $C_{22}H_{24}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 476.2 (M+1)。

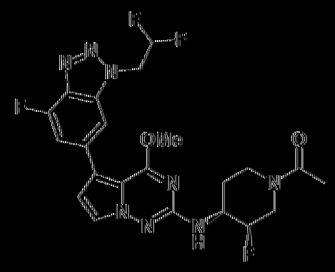


S12

[1170] 1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-4-氟

吡咯啶-1-基)乙-1-酮812。

[1171] 白色固體(30 mg，0.061 mmol，33.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 - 2.01 (3 H, m), 3.47 - 3.64 (1 H, m), 3.65 - 3.77 (1 H, m), 3.78 - 3.85 (1 H, m), 3.86 - 3.97 (1 H, m), 3.98 - 4.01 (3 H, m), 4.36 - 4.56 (1 H, m), 5.25 - 5.48 (1 H, m), 5.35 (2 H, td, *J* =16.02, 3.01 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.84 (1 H, t, *J* =2.46 Hz), 7.14 (1 H, dd, *J* =7.26, 4.24 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* =12.18, 0.96 Hz), 7.69 (1 H, dd, *J* =3.83, 2.74 Hz), 7.92 (1 H, s); $C_{21}H_{20}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 493.2 (M+1)。

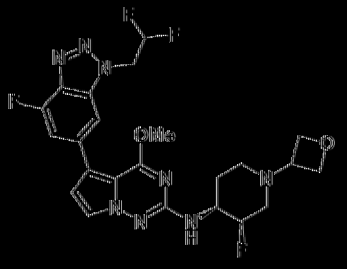


816

[1172] 1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮816。

[1173] 產物白色固體(10 mg，0.020 mmol，39.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.73 (1 H, m), 1.74 - 1.93 (1 H, m), 1.98 - 2.06 (3 H, m), 2.67 - 2.98 (1 H, m), 3.17 - 3.26 (1 H, m), 3.87 - 4.04 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.04 - 4.17 (1 H, m), 4.41 - 4.76 (1 H, m), 4.99 (1 H, d, *J* =49.65 Hz), 5.34 (2 H, td, *J* =15.88, 2.74 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 6.85 (1 H, dd, *J* =7.67, 3.29 Hz), 7.51 (1 H, dd, *J* =12.05, 1.10 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.91 (1

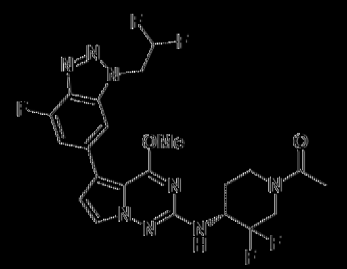
H, s); $C_{22}H_{22}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 507.2 (M+1)。



818

[1174] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺818。

[1175] 產物以白色固體(4 mg，0.008 mmol，23.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 - 1.77 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.00, 3.42 Hz), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* =37.30, 12.05 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* =10.13 Hz), 2.94 - 3.03 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* =6.23 Hz), 3.74 - 3.91 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* =6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* =6.50, 3.15 Hz), 4.93 (1 H, d, *J* =49.35 Hz), 5.34 (2 H, td, *J* =15.95, 2.87 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J* =54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.51 (1 H, dd, *J* =12.18, 0.96 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.91 (1 H, s); $C_{23}H_{24}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 521.2 (M+1)。

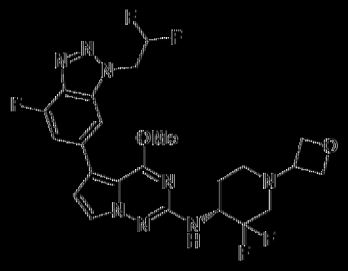


821

[1176] (R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-

基)乙-1-酮821。

[1177] 產率：白色固體(11 mg，0.021 mmol，44.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 - 1.84 (1 H, m), 1.85 - 1.99 (1 H, m), 2.03 - 2.09 (3 H, m), 2.94 - 3.04 (1 H, m), 3.64 - 3.92 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.09 - 4.31 (1 H, m), 4.46 - 4.61 (2 H, m), 5.34 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.46 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.06 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* = 12.18, 0.96 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J* = 2.46, 1.37 Hz), 7.92 (1 H, s)；$C_{22}H_{21}F_5N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 525.2 (M+1)。

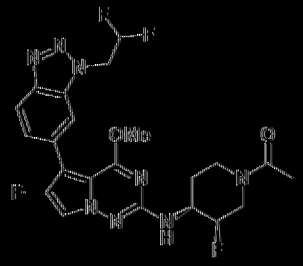


822

[1178] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺822。

[1179] 產率：白色固體(3 mg，0.006 mmol，11.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 - 1.86 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, m), 2.12 - 2.21 (1 H, m), 2.40 (1 H, dd, *J* = 26.90, 11.88 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 2.96 - 3.07 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* = 6.23 Hz), 4.00 (3 H, s), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* = 15.19, 6.23 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.64, 3.70 Hz), 5.34 (2 H, td, *J* = 15.88, 2.74 Hz), 6.62 (2 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.96 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz),

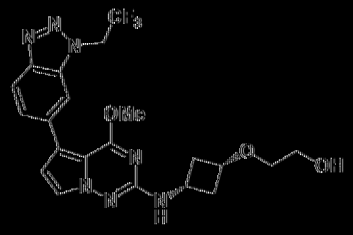
7.52 (1 H, dd, *J* = 12.05, 1.10 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.91 (1 H, s); $C_{23}H_{23}F_5N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 539.2 (M+1)。



856

[1180] 1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮856。

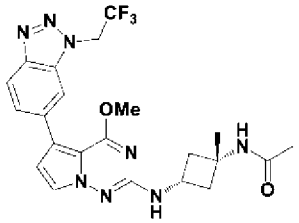
[1181] 白色固體(4 mg，0.008 mmol，21.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.73 (1 H, m), 1.74 - 1.90 (1 H, m), 1.98 - 2.06 (3 H, m), 2.66 - 2.98 (1 H, m), 3.13 - 3.26 (1 H, m), 3.87 - 4.01 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.02 - 4.16 (1 H, m), 4.39 - 4.76 (1 H, m), 4.97 (1 H, d, *J* = 49.40 Hz), 5.32 (2 H, td, *J* = 16.02, 2.74 Hz), 6.59 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.91 (1 H, dd, *J* = 7.67, 4.11 Hz), 7.57 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 7.83 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz), 7.99 (1 H, s), 8.09 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz); $C_{22}H_{22}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 507.2 (M+1)。



904

[1182] 2-(*順*-3-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇904。

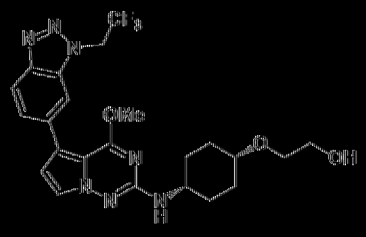
【1183】蓬鬆白色固體(1.8 mg，0.004 mmol，9.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 - 1.95 (2 H, m), 2.59 - 2.71 (2 H, m), 3.36 - 3.43 (2 H, m), 3.48 (2 H, br s), 3.69 - 3.75 (1 H, m), 3.75 - 3.81 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 5.87 (2 H, q, *J*=9.13 Hz), 6.73 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=7.39 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.65 - 7.69 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.09 (1 H, s); $C_{21}H_{22}F_3N_7O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 478.2 (M+1)。



905

【1184】N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺**905**。

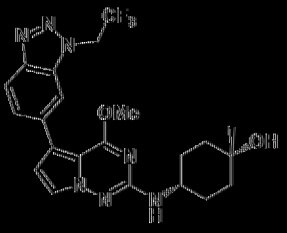
【1185】白色固體(18 mg，0.037 mmol，29.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.12 - 2.22 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J*=9.58, 7.39, 2.46 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.03 (1 H, sxt, *J*=7.72 Hz), 5.87 (2 H, q, *J*=9.03 Hz), 6.73 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.02 (1 H, d, *J*=6.84 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J*=8.50, 1.65 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.09 (1 H, s); $C_{22}H_{23}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 489.2 (M+1)。



909

[1186] 2-((順-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇909。

[1187] 白色固體(14.88 mg，0.029 mmol，%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 - 1.57 (2 H, m), 1.61 - 1.76 (4 H, m), 1.78 - 1.90 (2 H, m), 3.38 - 3.43 (2 H, m), 3.48 - 3.54 (2 H, m), 3.57 - 3.71 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.44 Hz), 5.87 (2 H, q, *J* = 9.01 Hz), 6.56 (1 H, br d, *J* = 7.46 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.57 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.57 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J* = 8.68, 1.22 Hz), 8.07 (1 H, d, *J* = 8.68 Hz), 8.09 (1 H, s); $C_{23}H_{26}F_3N_7O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 506.2 (M+1)。

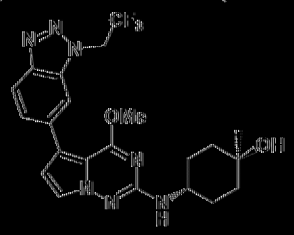


910

[1188] (1s,4s)-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇910。

[1189] 白色固體(15 mg，0.032 mmol，32.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J* = 13.07, 4.24 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J* = 12.05 Hz), 1.61 - 1.75 (4 H, m), 3.45 - 3.56 (1 H,

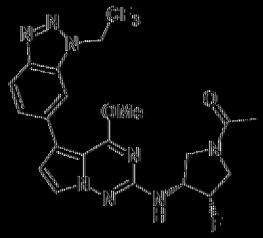
m), 3.92 (3 H, s), 4.00 (1 H, s), 5.87 (2 H, q, *J* = 8.94 Hz), 6.53 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.37 Hz), 8.06 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.09 (1 H, s); $C_{22}H_{24}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 476.2 (M+1)。



911

[1190] (1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇911。

[1191] 產物為白色固體(15 mg，0.032 mmol，65.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.51 (4 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 3.65 (1 H, dt, *J* = 7.87, 3.87 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.24 (1 H, s), 5.87 (2 H, q, *J* = 8.94 Hz), 6.51 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.66 - 7.68 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.09 (1 H, s); $C_{22}H_{24}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值(*m/z* 476.2 (M+1)。

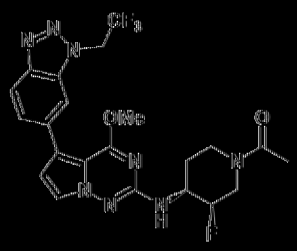


912

[1192] 1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)吡咯啶-1-

基)乙-1-酮912。

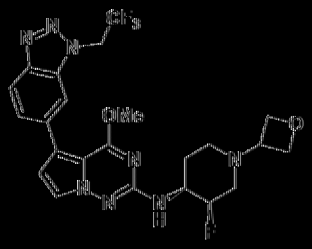
[1193] 灰白色固體(18 mg,0.037 mmol,20.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 - 2.02 (3 H, m), 3.47 - 3.56 (1 H, m), 3.58 - 3.75 (1 H, m), 3.79 - 3.86 (1 H, m), 3.86 - 3.95 (1 H, m), 3.95 - 3.98 (3 H, m), 4.28 - 4.60 (1 H, m), 5.22 - 5.51 (1 H, m), 5.88 (2 H, q, *J* = 8.94 Hz), 6.78 (1 H, t, *J* = 2.46 Hz), 7.11 (1 H, dd, *J* = 7.12, 5.20 Hz), 7.67 - 7.70 (2 H, m), 8.08 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.11 (1 H, s); $C_{21}H_{20}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 493.2 (M+1)。



916

[1194] 1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮916。

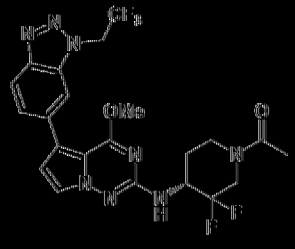
[1195] 凝膠灰白色固體(12 mg,0.024 mmol,47.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.74 (1 H, m), 1.74 - 1.91 (1 H, m), 1.98 - 2.06 (3 H, m), 2.67 - 2.99 (1 H, m), 3.16 - 3.26 (1 H, m), 3.88 - 4.02 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.03 - 4.17 (1 H, m), 4.40 - 4.75 (1 H, m), 5.00 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 5.88 (2 H, q, *J* = 9.22 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.82 (1 H, dd, *J* = 7.67, 3.01 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.68 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 8.08 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.10 (1 H, s); $C_{22}H_{22}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 507.2 (M+1)。



918

|(1196)| N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺918。

|(1197)| 產率[白色固體(10 mg，0.019 mmol，45.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 - 1.78 (1 H, m), 1.87 - 1.97 (1 H, m), 1.99 - 2.06 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* = 37.00, 12.59 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 10.95 Hz), 2.94 - 3.05 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 3.73 - 3.90 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.43, 3.01 Hz), 4.94 (1 H, d, *J* = 49.60 Hz), 5.87 (2 H, q, *J* = 8.94 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J* = 8.49, 1.37 Hz), 8.07 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.10 (1 H, s); $C_{23}H_{24}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 521.2 (M+1)。

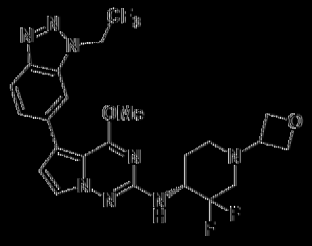


921

|(1198)| (R)-1-(3,3-二氟-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮921。

|(1199)| 產率[白色固體(7 mg，0.013 mmol，43.7%產率)。^{1}H NMR

(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 - 1.84 (1 H, m), 1.84 - 2.01 (1 H, m), 2.03 - 2.09 (3 H, m), 2.99 (1 H, br t, *J* = 11.36 Hz), 3.61 - 3.90 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.10 - 4.31 (1 H, m), 4.45 - 4.63 (2 H, m), 5.88 (2 H, q, *J* = 9.22 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.03 (1 H, d, *J* = 9.03 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J* = 2.60, 1.23 Hz), 7.67 - 7.70 (1 H, m), 8.08 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.11 (1 H, s); $C_{22}H_{21}F_5N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 525.2 (M+1)。



922

[1200] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺922。

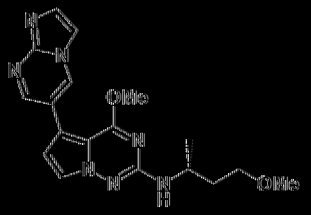
[1201] 灰綠色固體(3 mg，0.006 mmol，11.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.86 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, m), 2.12 - 2.20 (1 H, m), 2.41 (1 H, dd, *J* = 27.15, 11.23 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.77 Hz), 2.95 - 3.08 (1 H, m), 3.61 (1 H, quin, *J* = 6.09 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.22 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* = 15.19, 6.09 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.56 Hz), 5.87 (2 H, q, *J* = 9.03 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.68 (1 H, dd, *J* = 8.80, 1.35 Hz), 8.08 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.11 (1 H, s); $C_{23}H_{23}F_5N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 539.2 (M+1)。



924

[1202] N-(2-氟-2-甲基丙基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺924。

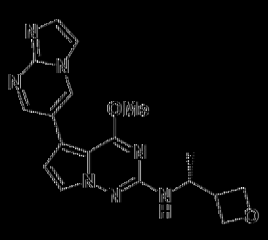
[1203] 米色固體(6 mg，0.017 mmol，8.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (6 H, d, *J* = 21.40 Hz), 3.47 (2 H, dd, *J* = 18.89, 6.57 Hz), 4.00 (3 H, s), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.86 (1 H, t, *J* = 6.43 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.10 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{17}H_{18}FN_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 356.2 (M+1)。



926

[1204] (R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(4-甲氧基丁烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺926。

[1205] 米色固體(4 mg，0.011 mmol，5.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (3 H, d, *J* = 6.57 Hz), 1.63 - 1.73 (1 H, m), 1.77 - 1.88 (1 H, m), 3.22 (3 H, s), 3.36 - 3.45 (2 H, m), 3.88 - 3.96 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.75 (1 H, br s), 7.95 (1 H, br s), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 9.10 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{18}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 368.2 (M+1)。



927

[1206] (R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺927。

[1207] 米色固體(13 mg，0.036 mmol，17.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, d, *J* = 6.57 Hz), 3.04 - 3.14 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.14 - 4.26 (1 H, m), 4.35 (1 H, t, *J* = 6.30 Hz), 4.43 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.58 - 4.65 (2 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 366.2 (M+1)。

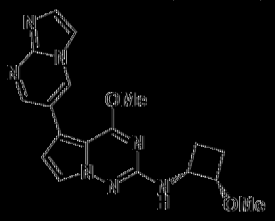


928

[1208] (S)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺928。

[1209] 灰白色固體(14 mg，0.038 mmol，19.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, d, *J* = 6.57 Hz), 3.04 - 3.17 (1 H, m), 4.15 - 4.26 (1 H, m), 4.35 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.43 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.55 - 4.66 (2 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz);

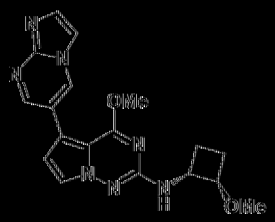
$C_{18}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 366.2 (M+1)。



929

[0210] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((1R,2S)-2-甲氧基環丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺929。

[0211] 白色固體(10 mg，0.027 mmol，27.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 - 2.05 (3 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 3.19 (3 H, s), 4.00 (3 H, s), 4.00 - 4.04 (1 H, m), 4.30 - 4.41 (1 H, m), 6.59 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.14 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.10 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 366.2 (M+1)。

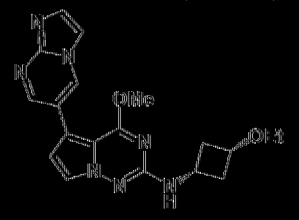


930

[0212] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((1R,2R)-2-甲氧基環丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺930。

[0213] 灰白色固體(25 mg，0.068 mmol，41.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 - 1.48 (2 H, m), 1.95 - 2.02 (1 H, m), 2.02 - 2.10 (1 H, m), 3.22 (3 H, s), 3.81 (1 H, q, *J* = 7.48 Hz), 3.98 (3 H, s), 4.06 - 4.16 (1 H, m), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.19 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d,

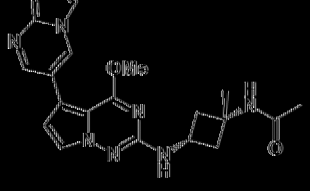
J = 1.10 Hz), 8.13 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 366.2 (M+1)。



931

[1214] N-(順-3-乙氧基環丁基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺931。

[1215] 灰白色固體(10 mg，0.026 mmol，13.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, t, *J* = 6.98 Hz), 1.79 - 1.92 (2 H, m), 2.57 - 2.69 (2 H, m), 3.33 - 3.37 (2 H, m), 3.64 - 3.72 (1 H, m), 3.74 - 3.83 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.07 (1 H, d, *J* = 1.39 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.13 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz); $C_{19}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 380.2 (M+1)。

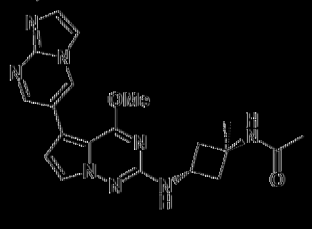


934

[1216] N-((1s,3s)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺934。

[1217] 米色固體(26 mg，0.064 mmol，93.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.12 - 2.21 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.58, 7.39, 2.74 Hz), 3.97 (3 H, s), 3.98 - 4.07 (1 H, m), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 1.12 Hz), 7.68 (1 H, d,

J = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{22}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 407.2 (M+1)。



935

[1218] N-((1r,3r)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺935。

[1219] 灰白色固體(26 mg，0.064 mmol，93.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 1.90 - 2.00 (2 H, m), 2.58 - 2.69 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.19 (1 H, sxt, *J* = 7.78 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{22}N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 407.2 (M+1)。

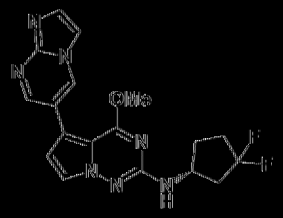


942

[1220] (1S,2R)-2-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環戊-1-醇942。

[1221] 米色固體(16 mg，0.044 mmol，26.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 - 1.56 (1 H, m), 1.57 - 1.67 (2 H, m), 1.69 - 1.77 (1 H, m), 1.77 - 1.86 (1 H, m), 1.92 - 2.01 (1 H, m), 3.79 -

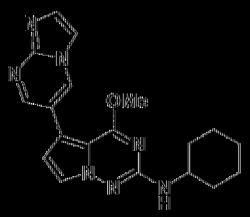
3.91 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.09 - 4.19 (1 H, m), 4.74 (1 H, d, *J*= 4.38 Hz), 5.98 (1 H, d, *J*= 7.67 Hz), 6.79 (1 H, d, *J*= 2.46 Hz), 7.68 (1 H, d, *J*= 2.46 Hz), 7.73 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 8.73 (1 H, d, *J*= 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J*= 2.46 Hz); $C_{18}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 366.15 (M+1)。



943

|(1222)| (R)-N-(3,3-二氟環戊基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺943。

|(1223)| 白色固體(17 mg，0.044 mmol，26.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82 (1 H, dq, *J*= 12.25, 8.42 Hz), 2.02 - 2.23 (3 H, m), 2.23 - 2.35 (1 H, m), 2.54 - 2.62 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.23 (1 H, sx1, *J*= 7.34 Hz), 6.80 (1 H, d, *J*= 2.46 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*= 6.84 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*= 2.46 Hz), 7.73 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, *J*= 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J*= 2.46 Hz); $C_{18}H_{17}F_2N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 386.2 (M+1)。

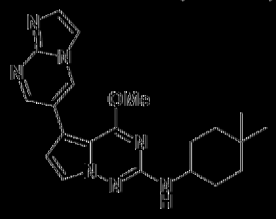


944

|(1224)| N-環己基-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺944。

|(1225)| 米色固體(43 mg，0.118 mmol，59.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 - 1.19 (1 H, m), 1.21 - 1.38 (4 H, m),

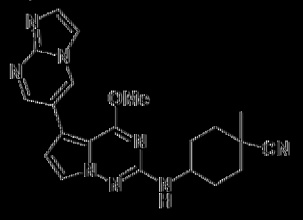
1.54 - 1.65 (1 H, m), 1.70 - 1.78 (2 H, m), 1.95 (2 H, br d, *J* = 10.40 Hz), 3.53 - 3.65 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.58 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.92 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{19}H_{21}N_7O$之ESIMS實驗值(*m/z* 364.15 (M+1)。



947

[122.6] N-(4,4-二甲基環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺947。

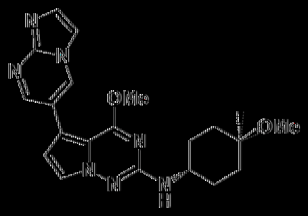
[122.7] 灰白色固體(12 mg，0.031 mmol，15.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (3 H, s), 0.93 (3 H, s), 1.26 (2 H, td, *J* = 13.21, 3.70 Hz), 1.35 - 1.43 (1 H, m), 1.44 - 1.54 (1 H, m), 1.62 - 1.72 (1 H, m), 1.73 - 1.83 (2 H, m), 1.90 (1 H, br d, *J* = 3.56 Hz), 3.48 - 3.61 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{21}H_{25}N_7O$之ESIMS實驗值(*m/z* 392.2 (M+1)。



948

[122.8] 4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈948。

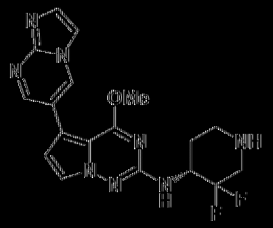
|1229| 灰白色固體(34 mg，0.085 mmol，42.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (3 H, s), 1.45 - 1.60 (4 H, m), 1.95 (2 H, br d, *J* =10.68 Hz), 2.00 - 2.07 (2 H, m), 3.52 - 3.65 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.77 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* =1.10 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* =2.46 Hz); $C_{21}H_{22}N_8O$之ESIMS實驗值 *m/z* 403.2 (M+1)。



954

|1230| 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺954。

|1231| 灰白色固體(22 mg，0.054 mmol，27.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.42 - 1.57 (4 H, m), 1.63 - 1.74 (2 H, m), 1.78 - 1.90 (2 H, m), 3.11 (3 H, s), 3.65 - 3.77 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.60 (1 H, d, *J* =1.94 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* =1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* =2.46 Hz); $C_{21}H_{25}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 408.2 (M+1)。

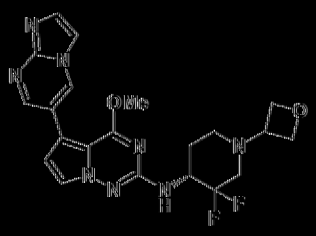


964

|1232| (R)-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-

甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺964。

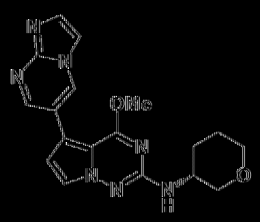
[1233] 米色固體(18 mg，0.045 mmol，75.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (1 H, qd, *J* = 11.96, 3.56 Hz), 1.79 - 1.90 (1 H, m), 2.55 - 2.67 (1 H, m), 2.81 (1 H, dd, *J* = 29.35, 14.00 Hz), 2.93 (1 H, br d, *J* = 12.05 Hz), 3.06 - 3.15 (1 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.26 - 4.41 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.10 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{18}F_2N_8O$之ESIMS實驗值 *m/z* 401.2 (M+1)。



968

[1234] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺968。

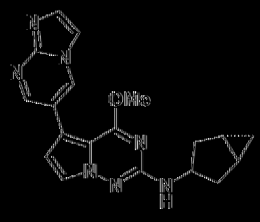
[1235] 灰白色固體(15 mg，0.033 mmol，72.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.86 (1 H, m), 1.86 - 1.92 (1 H, m), 2.12 - 2.22 (1 H, m), 2.35 - 2.46 (1 H, m), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 2.96 - 3.08 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 4.01 (3 H, s), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.44 (2 H, dt, *J* = 15.19, 6.23 Hz), 4.55 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.83 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.96 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.10 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{21}H_{22}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 457. (M+1)。



975

|1236| (R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺975。

|1237| 灰白色固體(7 mg，0.019 mmol，11.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53 - 1.65 (2 H, m), 1.67 - 1.76 (1 H, m), 1.99 (1 H, br d, *J* = 7.39 Hz), 3.11 (1 H, t, *J* = 9.99 Hz), 3.23 - 3.30 (1 H, m), 3.70 - 3.80 (2 H, m), 3.94 (1 H, br dd, *J* = 10.54, 3.15 Hz), 3.98 (3 H, s), 6.66 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 0.82 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{19}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 366.2 (M+1)。

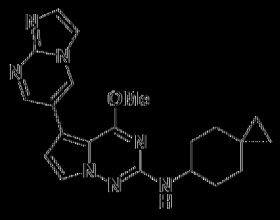


976

|1238| N-(雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺976。

|1239| 米色固體(18 mg，0.050 mmol，25.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.39 (1 H, q, *J* = 4.11 Hz), 0.55 (1 H, td, *J* = 8.08, 4.93 Hz), 1.26 - 1.30 (2 H, m), 1.74 (2 H, dd, *J* = 13.69, 3.01 Hz), 2.18 - 2.28 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.18 (1 H, tdt, *J* = 8.30, 8.30, 5.51, 2.91, 2.91 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* = 5.48 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.65 (1 H,

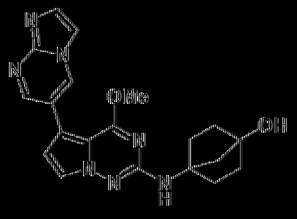
d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.92 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{19}H_{19}N_7O$之ESIMS實驗值 *m/z* 362.2 (M+1)。



97

[1240] 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(螺[2.5]辛烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺97。

[1241] 灰白色固體(8 mg，0.021 mmol，10.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.17 - 0.25 (2 H, m), 0.26 - 0.35 (2 H, m), 0.98 (2 H, br d, *J* = 13.42 Hz), 1.45 (2 H, qd, *J* = 11.65, 3.30 Hz), 1.67 - 1.79 (2 H, m), 1.88 - 1.97 (2 H, m), 3.57 - 3.73 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.64 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{21}H_{23}N_7O$之ESIMS實驗值(*m/z* 390.2 (M+1)。



98

[1242] 4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇98。

[1243] 米色固體(17 mg，0.043 mmol，21.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 (2 H, td, *J* = 9.79, 3.70 Hz), 1.65 - 1.77 (2 H, m), 1.85 (2 H, s), 1.87 - 1.93 (2 H, m), 1.97 - 2.07 (2 H, m), 3.97 (3

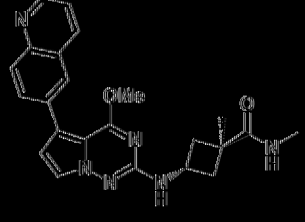
H, s), 4.89 (1 H, s), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.79 (1 H, s), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.10 Hz), 8.73 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{20}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 392.2 (M+1)。



996

[1244] (1r,4r)-4-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇996。

[1245] 灰白色固體(1 mg，0.002 mmol，4.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.48 - 1.56 (2 H, m), 1.56 - 1.63 (2 H, m), 1.68 - 1.78 (2 H, m), 1.98 - 2.09 (2 H, m), 3.74 (1 H, tt, *J* = 8.80, 4.21 Hz), 4.01 (3 H, s), 4.58 (1 H, br s), 7.54 (1 H, d, *J* = 3.01 Hz), 7.75 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 8.72 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 9.00 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz); $C_{20}H_{22}FN_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 412.2 (M+1)。

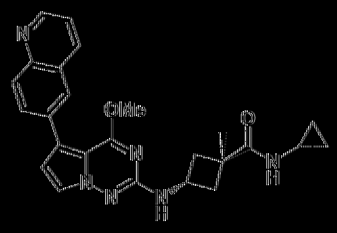


1038

[1246] 反-3-((4-甲氧基-5-(吡啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺1038。

[1247] 黃色固體(23 mg，0.055 mmol，44.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.32 (3 H, s), 1.85 - 1.95 (2 H, m), 2.63 (3 H, d, *J* = 4.65 Hz), 2.71 - 2.80 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.05 (1 H, sx1, *J* = 7.94

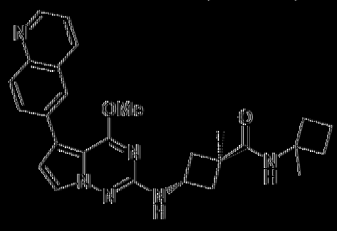
Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.99 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.62 (1 H, q, *J* = 4.11 Hz), 7.66 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.94 - 8.03 (2 H, m), 8.10 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, br d, *J* = 2.74 Hz); $C_{23}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 417.2 (M+1)。



1039

[1248] 反-N-環內基-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺1039。

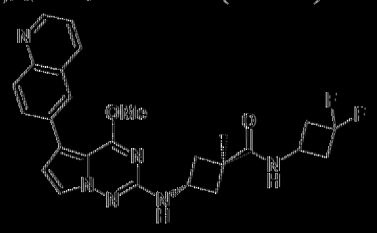
[1249] 淡黃色固體(20 mg，0.045 mmol，36.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.42 - 0.48 (2 H, m), 0.58 - 0.64 (2 H, m), 1.30 (3 H, s), 1.84 - 1.90 (2 H, m), 2.68 (1 H, tq, *J* = 7.41, 3.91 Hz), 2.72 - 2.78 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.96 - 4.06 (1 H, m), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.35, 4.24 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 4.11 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.94 - 8.04 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.37 Hz), 8.87 (1 H, br d, *J* = 2.46 Hz); $C_{25}H_{26}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 443.2 (M+1)。



1040

[1250] 反-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基-N-(1-甲基環丁基)環丁烷-1-甲醯胺1040。

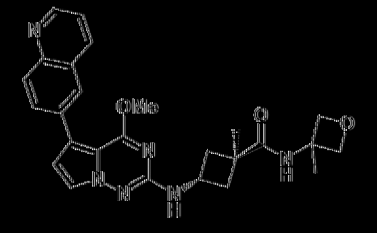
[1251] 茶色固體(21 mg，0.045 mmol，36.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (3 H, s), 1.39 (3 H, s), 1.71 - 1.82 (2 H, m), 1.83 - 1.97 (4 H, m), 2.16 - 2.28 (2 H, m), 2.71 - 2.82 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 3.97 - 4.04 (1 H, m), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.97 (1 H, br d, *J* = 7.12 Hz), 7.51 - 7.56 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.95 - 8.04 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.38 (1 H, br d, *J* = 7.94 Hz), 8.84 - 8.92 (1 H, m); $C_{27}H_{30}N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 471.3 (M+1)。



1041

[1252] 反-N-(3,3-二氟環丁基)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺1041

[1253] 黃色固體(33 mg，0.067 mmol，54.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (3 H, s), 1.87 - 1.98 (2 H, m), 2.58 - 2.71 (2 H, m), 2.77 (2 H, ddd, *J* = 9.99, 7.80, 2.46 Hz), 2.83 - 2.96 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 3.99 - 4.06 (1 H, m), 4.07 - 4.15 (1 H, m), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.02 (1 H, br d, *J* = 7.12 Hz), 7.59 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.02 (2 H, s), 8.04 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 8.14 (1 H, s), 8.45 (1 H, br d, *J* = 7.94 Hz), 8.91 (1 H, br d, *J* = 3.01 Hz); $C_{26}H_{26}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 493.25 (M+1)。



1042

[1254] 以3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基-N-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)環丁烷-1-甲醯胺1042。

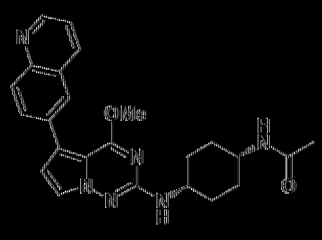
[1255] 茶色固體(21 mg，0.044 mmol，35.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (3 H, s), 1.52 (3 H, s), 1.87 - 1.98 (2 H, m), 2.71 - 2.80 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.05 (1 H, sx1, *J* = 7.94 Hz), 4.31 (2 H, d, *J* = 6.30 Hz), 4.60 (2 H, d, *J* = 6.30 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.00 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.46 - 7.57 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.93 - 8.03 (2 H, m), 8.08 (1 H, s), 8.10 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.24, 1.78 Hz); $C_{26}H_{28}N_6O_3$之ESIMS實驗值(*m/z* 473.3 (M+1)。



1043

[1256] 以N3-(4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N1,N1,1-三甲基環丁烷-1,3-二胺1043。

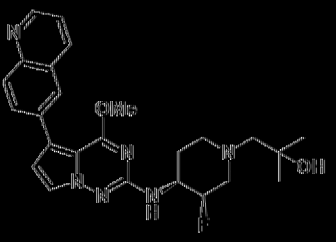
[1257] 米色固體(28 mg，0.070 mmol，57.9%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (3 H, s), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 2.03 (6 H, s), 2.15 - 2.25 (2 H, m), 3.92 - 4.03 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.96 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* = 8.35, 4.24 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.94 - 8.03 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.38, 1.64 Hz); $C_{23}H_{26}N_6O$之ESIMS實驗值(*m/z* 403.25 (M+1)。



1044

[1258] N-(順-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己基)乙醯胺1044。

[1259] 白色固體(4.16 mg，0.010 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 - 1.60 (2 H, m), 1.60 - 1.73 (4 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.81 (3 H, s), 3.40 - 3.47 (1 H, m), 3.68 (2 H, br s), 3.97 (3 H, s), 6.46 (1 H, d, *J* = 6.38 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.63 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.32, 4.19 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.63 Hz), 7.73 (1 H, br d, *J* = 7.00 Hz), 7.99 (2 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.25, 1.50 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.19, 1.69 Hz); $C_{24}H_{26}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 431.1 (M+1)。

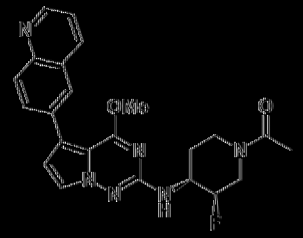


1045

[1260] 1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇1045。

[1261] 白色固體(5 mg，0.011 mmol，14.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (6 H, s), 1.61 - 1.71 (1 H, m), 1.95 (1 H, qd, *J* = 12.18, 3.42 Hz), 2.20 - 2.29 (2 H, m), 2.29 - 2.35 (1 H, m), 2.43 (1 H, dd, *J* = 37.55, 12.87 Hz), 2.98 (1 H, br d, *J* = 12.32 Hz), 3.23 - 3.30 (2 H, m), 3.71 - 3.86 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.08 (1 H, br s), 4.87 (1 H, d,

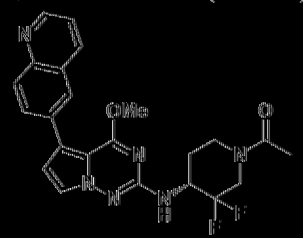
J = 49.90 Hz), 6.59 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.79 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.95 – 8.03 (2 H, m), 8.11 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.78 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.24, 1.78 Hz); $C_{25}H_{29}FN_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 465.3 (M+1)。



104'

[12.62] 1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮104'。

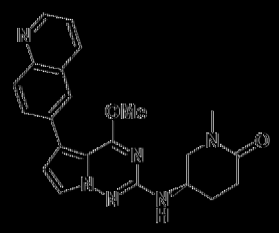
[12.63] 淡橙色固體(20 mg，0.046 mmol，60.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 – 1.75 (1 H, m), 1.75 – 1.91 (1 H, m), 1.99 – 2.07 (3 H, m), 2.67 – 2.97 (1 H, m), 3.15 – 3.27 (1 H, m), 3.87 – 3.95 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.03 – 4.17 (1 H, m), 4.40 – 4.77 (1 H, m), 5.00 (1 H, d, *J* = 49.35 Hz), 6.80 (2 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.96 – 8.02 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.38, 1.64 Hz); $C_{23}H_{23}FN_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 435.2 (M+1)。



104S

[12.64] (R)-1-(3,3-二氟-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮1048。

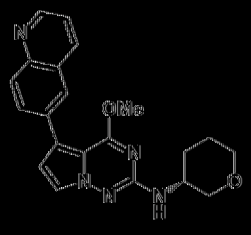
|(1265)| 淡黃色固體(5 mg，0.011 mmol，37.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 - 1.85 (1 H, m), 1.86 - 2.01 (1 H, m), 2.03 - 2.10 (3 H, m), 2.92 - 3.06 (1 H, m), 3.80 - 3.94 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.11 - 4.32 (1 H, m), 4.46 - 4.62 (2 H, m), 6.82 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.00 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J* = 2.46, 1.37 Hz), 7.94 - 8.04 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 8.87 (1 H, dd, *J* = 4.24, 1.78 Hz); $C_{23}H_{22}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 453.2 (M+1)。



1049

|(1266)| (R)-5-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮1049。

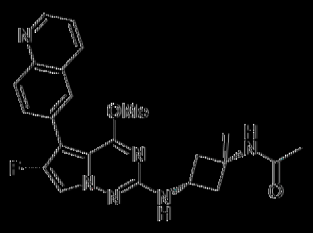
|(1267)| 米色固體(23 mg，0.057 mmol，44.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 - 1.97 (1 H, m), 1.97 - 2.04 (1 H, m), 2.27 - 2.36 (1 H, m), 2.37 - 2.44 (1 H, m), 2.81 (3 H, s), 3.26 (1 H, dd, *J* = 12.05, 7.67 Hz), 3.58 (1 H, dd, *J* = 12.05, 4.38 Hz), 3.98 (3 H, s), 4.05 - 4.17 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 6.92 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.94 - 8.04 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.11, 1.64 Hz); $C_{22}H_{22}N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 403.2 (M+1)。



1050

|(1268)| (R)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)-N-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺1050。

|(1269)| 灰白色固體(59 mg，0.157 mmol，46.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.63 (2 H, m), 1.67 - 1.76 (1 H, m), 1.95 - 2.04 (1 H, m), 3.06 - 3.17 (1 H, m), 3.25 - 3.32 (1 H, m), 3.72 - 3.81 (2 H, m), 3.93 - 3.98 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 6.60 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.52 (1 H, dd, *J* = 8.35, 4.24 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.94 - 8.03 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.51 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J* = 4.24, 1.78 Hz); $C_{21}H_{21}N_5O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 376.2 (M+1)。



1052

|(1270)| N-(順-3-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺1052。

|(1271)| 灰白色固體(14 mg，0.032 mmol，90.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 2.11 - 2.21 (2 H, m), 2.42 (2 H, ddd, *J* = 9.65, 7.46, 2.60 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.01 (1 H, sx1, *J* = 7.83 Hz), 7.09 (1 H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.55 (1 H, dd, *J* = 8.35, 4.24 Hz), 7.85 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.88 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 8.01 - 8.05 (2

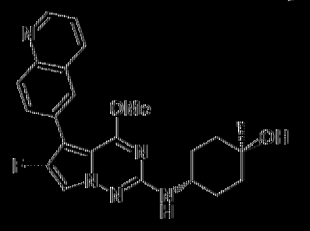
H, m), 8.06 (1 H, s), 8.39 (1 H, dd, *J* = 8.49, 1.10 Hz), 8.90 (1 H, dd, *J* = 4.24, 1.78 Hz); $C_{23}H_{23}FN_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 435.2 (M+1)。



1054

[0272] N-(順-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(吡啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)環己基)乙醯胺1054。

[0273] 灰白色固體(8.6 mg，0.019 mmol，70.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 - 1.59 (2 H, m), 1.61 - 1.72 (4 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.81 (3 H, s), 3.67 (2 H, br d, *J* = 3.29 Hz), 3.93 (3 H, s), 6.56 (1 H, d, *J* = 6.30 Hz), 7.50 - 7.59 (1 H, m), 7.70 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.84 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.89 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 8.03 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.07 (1 H, s), 8.39 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.23 Hz), 8.90 (1 H, dd, *J* = 4.11, 1.64 Hz); $C_{24}H_{25}FN_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 449.2 (M+1)。

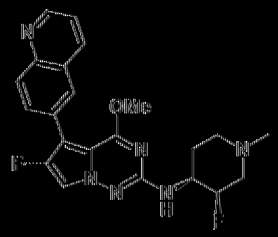


1056

[0274] 反-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(吡啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇1056。

[0275] 灰白色固體(9.7 mg，0.023 mmol，30.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.36 - 1.53 (4 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.80 - 1.92 (2 H, m), 3.63 (1 H, br dd, *J* = 8.21, 3.83 Hz),

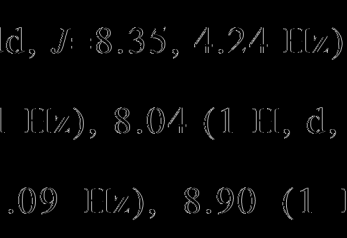
3.91 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 6.59 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 7.55 (1 H, dd, *J* =8.35, 4.24 Hz), 7.85 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.89 (1 H, dd, *J* =8.76, 1.64 Hz), 8.03 (1 H, d, *J* =8.76 Hz), 8.06 (1 H, s), 8.39 (1 H, dd, *J* =8.49, 1.10 Hz), 8.90 (1 H, dd, *J* =4.11, 1.64 Hz); $C_{23}H_{24}FN_5O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 422.2 (M+1)。



105

|(1276)| 6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺105。

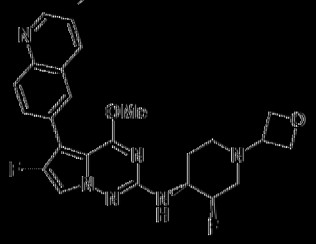
|(1277)| 白色固體(6 mg，0.014 mmol，18.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.73 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J* =12.23, 3.83 Hz), 2.06 (1 H, br t, *J* =11.09 Hz), 2.17 (1 H, dd, *J* =37.60, 12.59 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* =11.23 Hz), 3.05 (1 H, br t, *J* =10.54 Hz), 3.69 - 3.83 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.90 (1 H, d, *J* =49.65 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* =1.67 Hz), 7.55 (1 H, dd, *J* =8.35, 4.24 Hz), 7.84 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 7.89 (1 H, dd, *J* =8.62, 1.51 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* =8.76 Hz), 8.07 (1 H, s), 8.39 (1 H, dd, *J* =8.49, 1.09 Hz), 8.90 (1 H, dd, *J* =4.11, 1.64 Hz); $C_{22}H_{22}F_2N_6O$之ESIMS實驗值[*m/z* 425.2 (M+1)。



|(1278)| 1-((3R,4S)-3-氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(吡啉-6-基)吡咯并

[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇1058。

[(1279)] 白色固體(3 mg，0.006 mmol，23.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (6 H, s), 1.60 - 1.70 (1 H, m), 1.95 (1 H, qd, *J* =12.18, 3.70 Hz), 2.20 - 2.28 (2 H, m), 2.29 - 2.35 (1 H, m), 2.37 - 2.48 (1 H, m), 2.92 - 3.03 (1 H, m), 3.23 - 3.31 (1 H, m), 3.68 - 3.85 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.08 (1 H, s), 4.85 (1 H, d, *J* =49.60 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* =1.67 Hz), 7.55 (1 H, dd, *J* =8.21, 4.11 Hz), 7.84 (1 H, d, *J* =3.01 Hz), 7.89 (1 H, dd, *J* =8.62, 1.78 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* =8.76 Hz), 8.07 (1 H, s), 8.40 (1 H, d, *J* =8.49 Hz), 8.90 (1 H, dd, *J* =4.11, 1.64 Hz); $C_{25}H_{28}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 483.2 (M+1)。



1059

[(1280)] 6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1059。

[(1281)] 白色固體(14 mg，0.030 mmol，21.2%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.77 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J* =12.21, 3.43 Hz), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.15 (1 H, dd, *J* =36.80, 12.62 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* =10.15 Hz), 2.99 (1 H, br t, *J* =10.02 Hz), 3.49 (1 H, quin, *J* =6.31 Hz), 3.71 - 3.88 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* =6.17 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* =6.17 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* =6.52, 2.88 Hz), 4.92 (1 H, d, *J* =49.45 Hz), 6.81 (1 H, d, *J* =7.96 Hz), 7.55 (1 H, dd, *J* =8.23, 4.12 Hz), 7.84 (1 H, d, *J* =3.02 Hz), 7.89 (1 H, dd, *J* =8.64, 1.51 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* =8.78 Hz),

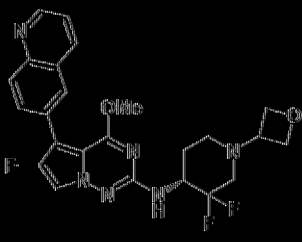
8.07 (1 H, s), 8.36 - 8.43 (1 H, m), 8.90 (1 H, dd, *J*= 4.12, 1.65 Hz); $C_{24}H_{24}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 467.2 (M+1)。



1061

[1282] 1-((3R,4S)-3-氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮1061。

[1283] 茶色固體(7 mg，0.016 mmol，63.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.74 (1 H, m), 1.74 - 1.91 (1 H, m), 2.00 (3 H, s), 2.66 - 2.97 (1 H, m), 3.86 - 4.17 (3 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.41 - 4.76 (1 H, m), 4.98 (1 H, d, *J*= 49.35 Hz), 6.90 (1 H, dd, *J*= 7.80, 3.15 Hz), 7.55 (1 H, dd, *J*= 8.35, 4.24 Hz), 7.83 (1 H, d, *J*= 3.01 Hz), 7.90 (1 H, dd, *J*= 8.62, 1.51 Hz), 8.04 (1 H, d, *J*= 8.76 Hz), 8.08 (1 H, s), 8.40 (1 H, dd, *J*= 8.35, 1.23 Hz), 8.90 (1 H, dd, *J*= 4.24, 1.78 Hz); $C_{23}H_{22}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 453.2 (M+1)。

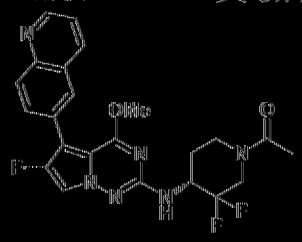


1062

[1284] (R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1062。

[1285] 黃色固體(1.6 mg，0.003 mmol，14.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 - 1.96 (2 H, m), 2.13 - 2.24 (1 H, m),

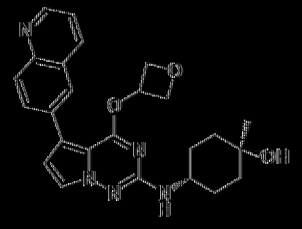
2.74 - 2.83 (1 H, m), 2.98 - 3.10 (1 H, m), 3.62 (1 H, br d, *J* = 6.02 Hz), 3.95 (3 H, s), 3.96 (1 H, s), 4.20 - 4.37 (1 H, m), 4.45 (2 H, dt, *J* = 14.99, 6.19 Hz), 4.56 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.83 Hz), 7.02 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.58 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.82 - 7.88 (1 H, m), 7.92 (1 H, br d, *J* = 8.76 Hz), 8.05 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.44 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 8.93 (1 H, br s); $C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 485.2 (M+1)。



1064

[1286] (R)-1-(3,3-二氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(嗒啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮1064。

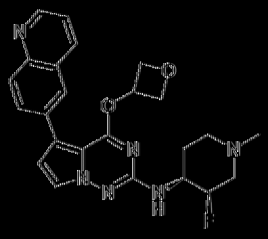
[1287] 灰白色固體(7.7 mg，0.016 mmol，70.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 - 1.83 (1 H, m), 1.85 - 2.00 (1 H, m), 2.03 - 2.10 (3 H, m), 2.92 - 3.04 (1 H, m), 3.61 - 3.91 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.12 - 4.31 (1 H, m), 4.44 - 4.60 (2 H, m), 7.10 (1 H, dd, *J* = 9.31, 1.92 Hz), 7.51 - 7.60 (1 H, m), 7.85 (1 H, t, *J* = 2.33 Hz), 7.90 (1 H, dd, *J* = 8.76, 1.64 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* = 8.76 Hz), 8.08 (1 H, s), 8.40 (1 H, dd, *J* = 8.49, 1.09 Hz), 8.90 (1 H, dd, *J* = 4.11, 1.64 Hz); $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 471.2 (M+1)。



1089

|(1288)| (1r,4r)-1-甲基-4-((4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環己-1-醇1089。

|(1289)| 白色固體(20 mg，0.045 mmol，27.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.37 - 1.48 (4 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m), 1.81 - 1.90 (2 H, m), 3.55 - 3.67 (1 H, m), 4.25 (1 H, s), 4.56 (2 H, dd, *J* =7.80, 5.34 Hz), 4.86 (2 H, t, *J* =7.12 Hz), 5.66 - 5.74 (1 H, m), 6.44 (1 H, d, *J* =7.67 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.51 - 7.57 (1 H, m), 7.69 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.98 - 8.05 (1 H, m), 8.06 - 8.12 (1 H, m), 8.21 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.36 (1 H, dd, *J* =8.35, 1.23 Hz), 8.87 (1 H, dd, *J* =4.11, 1.64 Hz); $C_{25}H_{27}N_5O_3$之ESIMS實驗值(*m/z* 446.2 (M+1)。



1090

|(1290)| N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1090。

|(1291)| 灰白色固體(19 mg，0.042 mmol，21.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 - 1.75 (1 H, m), 1.90 (1 H, qd, *J* =12.23, 3.56 Hz), 2.06 (1 H, br t, *J* =11.36 Hz), 2.18 (1 H, dd, *J* =37.85, 12.87 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.80 (1 H, br d, *J* =12.05 Hz), 3.00 - 3.10 (1 H, m), 3.64 - 3.82 (1 H, m), 4.57 (2 H, dd, *J* =7.53, 5.34 Hz), 4.87 (1 H, d, *J* =49.60 Hz), 4.85 - 4.89 (2 H, m), 5.71 (1 H, quin, *J* =5.75 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.85 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.54 (1 H, dd, *J* =8.35, 4.24 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 8.01 - 8.04 (1 H, m), 8.07 - 8.11 (1 H, m), 8.22 (1 H, d,

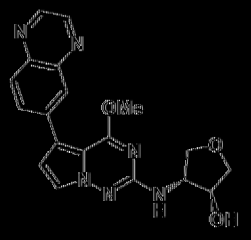
J = 1.92 Hz), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.23 Hz), 8.87 (1 H, dd, *J* = 4.24, 1.78 Hz); $C_{24}H_{25}FN_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 449.2 (M+1)。



1091

[1292] (R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1091。

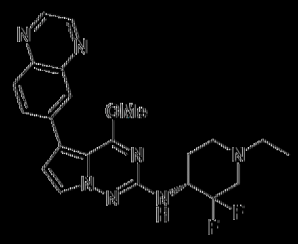
[1293] 茶色固體(14 mg，0.030 mmol，15.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 - 1.90 (2 H, m), 2.12 - 2.23 (1 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.39 (1 H, dd, *J* = 26.90, 12.05 Hz), 2.79 (1 H, br d, *J* = 11.50 Hz), 2.99 - 3.11 (1 H, m), 4.09 - 4.27 (1 H, m), 4.57 (2 H, ddd, *J* = 12.73, 7.26, 5.48 Hz), 4.88 (2 H, q, *J* = 7.12 Hz), 5.73 (1 H, quin, *J* = 5.75 Hz), 6.84 (1 H, br d, *J* = 9.31 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.54 (1 H, dd, *J* = 8.21, 4.11 Hz), 7.70 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.99 - 8.06 (1 H, m), 8.07 - 8.14 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 2.19 Hz), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.35, 1.23 Hz), 8.87 (1 H, dd, *J* = 4.11, 1.64 Hz); $C_{24}H_{24}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 467.2 (M+1)。



1093

[1294] (3S,4R)-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)四氫呋喃-3-醇1093。

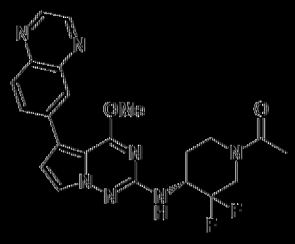
|(1295)| 黃色固體(30 mg,0 .079 mmol，33.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.55 (1 H, dd, *J* =9.31, 1.92 Hz), 3.66 - 3.72 (1 H, m), 3.92 (1 H, dd, *J* =9.31, 4.65 Hz), 3.99 (3 H, s), 4.01 - 4.06 (2 H, m), 4.27 (1 H, dt, *J* =3.76, 2.09 Hz), 5.19 (1 H, d, *J* =3.83 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* =2.14 Hz), 6.96 (1 H, d, *J* =5.48 Hz), 7.71 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.09 - 8.13 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{19}H_{18}N_6O_3$之ESIMS實驗值[*m/z* 379.2 (M+1)。



1095

|(1296)| (R)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1095。

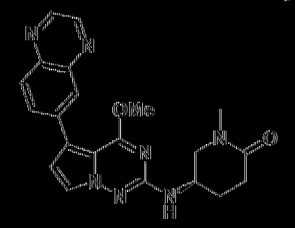
|(1297)| 淺褐黃色固體(8 mg，0.017 mmol，49.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (3 H, br s), 1.79 (1 H, br d, *J* =10.95 Hz), 1.87 (1 H, br s), 2.12 - 2.25 (1 H, m), 2.37 - 2.49 (3 H, m), 2.88 (1 H, br d, *J* =9.58 Hz), 3.12 (1 H, br dd, *J* =4.38, 1.64 Hz), 4.01 (3 H, s), 4.20 - 4.36 (1 H, m), 6.85 - 6.96 (2 H, m), 7.69 (1 H, br d, *J* =2.19 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.14 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{22}H_{23}F_2N_7O$之ESIMS實驗值[*m/z* 440.2 (M+1)。



1096

[1298] (R)-1-(3,3-二氟-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮1096。

[1299] 灰棕黃色固體(4 mg，0.009 mmol，60.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.85 (1 H, m), 1.86 - 2.02 (1 H, m), 2.03 - 2.11 (3 H, m), 3.33 - 3.43 (1 H, m), 3.65 - 3.94 (1 H, m), 3.98 - 4.05 (3 H, m), 4.10 - 4.64 (3 H, m), 6.92 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.05 (1 H, d, *J* = 9.31 Hz), 7.69 (1 H, dd, *J* = 2.46, 1.37 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 8.10 - 8.14 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{22}H_{21}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 454.2 (M+1)。

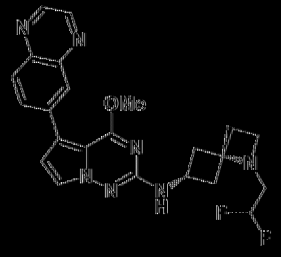


1097

[1300] (R)-5-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮1097。

[1301] 黃色固體(26 mg，0.064 mmol，33.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 - 1.96 (1 H, m), 1.97 - 2.05 (1 H, m), 2.27 - 2.36 (1 H, m), 2.37 - 2.45 (1 H, m), 2.81 (3 H, s), 3.26 (1 H, dd, *J* = 12.05, 7.67 Hz), 3.58 (1 H, dd, *J* = 11.64, 4.79 Hz), 3.99 (3 H, s), 4.06 - 4.17 (1 H, m), 6.90 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 7.39 Hz), 7.71 (1

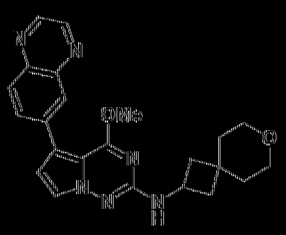
H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.06 – 8.09 (1 H, m), 8.10 – 8.13 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz); $C_{21}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 404.2 (M+1)。



1099

|1302| N-((4s,6r)-1-(2,2-二氟乙基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1099。

|1303| 黃色固體(1 mg，0.024 mmol，31.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 – 2.22 (4 H, m), 2.41 (2 H, ddd, *J* = 9.31, 6.98, 2.87 Hz), 2.83 (2 H, td, *J* = 16.08, 4.24 Hz), 3.17 (2 H, t, *J* = 6.71 Hz), 3.87 – 3.96 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 6.00 (1 H, tt, *J* = 56.25, 4.40 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.92 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.05 – 8.08 (1 H, m), 8.09 – 8.12 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{23}H_{23}F_2N_7O$之ESIMS實驗值*m/z* 452.2 (M+1)。

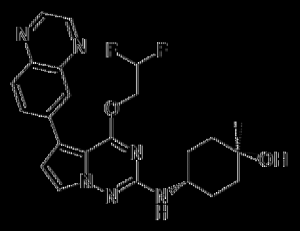


1100

|1304| 4-甲氧基-5-(喹唑啉-6-基)-N-(7-氧雜螺[3.5]壬烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1100。

|1305| 黃色固體(18 mg，0.043 mmol，44.9%產率)。^{1}H NMR

(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.54 (2 H, m), 1.56 - 1.63 (2 H, m), 1.76 - 1.85 (2 H, m), 2.24 - 2.34 (2 H, m), 3.42 - 3.48 (2 H, m), 3.51 - 3.59 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.19 (1 H, sxt, *J* = 7.83 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.04 (1 H, d, *J* = 7.12 Hz), 7.68 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 8.05 - 8.08 (1 H, m), 8.08 - 8.13 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz), 8.89 (1 H, d, *J* = 1.64 Hz), 8.93 (1 H, d, *J* = 1.92 Hz); $C_{23}H_{24}N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 417.2 (M+1)。



1130

[1306] (1r,4r)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(吡啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇1130。

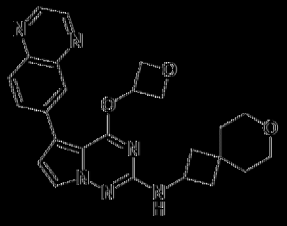
[1307] 白色固體(10.45 mg，0.023 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.47 (3 H, s), 0.62 - 0.85 (4 H, m), 0.87 - 1.01 (2 H, m), 1.18 - 1.31 (2 H, m), 2.88 - 3.02 (1 H, m), 3.86 (2 H, td, *J* = 13.88, 3.88 Hz), 5.35 (1 H, tt, *J* = 55.00, 3.84 Hz), 5.99 (1 H, d, *J* = 2.63 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.63 Hz), 7.19 - 7.26 (1 H, m), 7.28 - 7.36 (1 H, m), 7.42 (1 H, d, *J* = 1.75 Hz), 8.01 (1 H, d, *J* = 1.88 Hz), 8.05 (1 H, d, *J* = 1.88 Hz); $C_{23}H_{24}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 455.1 (M+1)。



1136

|(1308)| (R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(嗒嗪-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1136。

|(1309)| 茶色固體(16 mg，0.034 mmol，15.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 - 1.90 (2 H, m), 2.13 - 2.24 (1 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.39 (1 H, dd, *J* =27.45, 11.25 Hz), 2.79 (1 H, br d, *J* =11.50 Hz), 3.00 - 3.12 (1 H, m), 4.13 - 4.29 (1 H, m), 4.62 (2 H, ddd, *J* =16.22, 7.60, 5.48 Hz), 4.88 (2 H, q, *J* =6.94 Hz), 5.70 - 5.80 (1 H, m), 6.89 (1 H, br d, *J* =9.31 Hz), 6.97 (1 H, d, *J* =2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 8.11 (1 H, d, *J* =8.76 Hz), 8.21 (1 H, dd, *J* =8.76, 1.92 Hz), 8.40 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.91 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.95 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{23}H_{23}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 468.2 (M+1)。

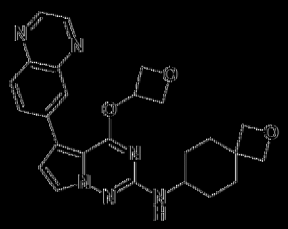


1137

|(1310)| 4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(嗒嗪-6-基)-N-(7-氧雜螺[3.5]壬烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1137。

|(1311)| 米色固體(20 mg，0.044 mmol，40.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.55 (2 H, m), 1.56 - 1.63 (2 H, m), 1.72 - 1.84 (2 H, m), 2.22 - 2.33 (2 H, m), 3.42 - 3.49 (2 H, m), 3.50 - 3.59 (2 H, m), 4.16 (1 H, sxt, *J* =7.88 Hz), 4.61 (2 H, dd, *J* =7.67, 5.20 Hz), 4.87 (2 H, t, *J* =7.12 Hz), 5.71 (1 H, quin, *J* =5.68 Hz), 6.94 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* =7.39 Hz), 7.71 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 8.10 (1 H, d, *J* =8.76 Hz), 8.19 (1 H, dd, *J* =8.76, 1.92 Hz), 8.39 (1 H, d, *J* =1.92 Hz),

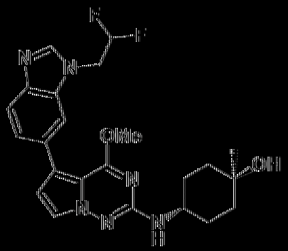
8.90 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.95 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{25}H_{26}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 459.25 (M+1)。



1138

[1312] 4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(嘧啶-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1138。

[1313] 黃色固體(14 mg，0.031 mmol，28.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 - 1.31 (2 H, m), 1.53 (2 H, td, *J* =12.87, 3.29 Hz), 1.86 (2 H, br dd, *J* =13.28, 3.15 Hz), 2.07 (2 H, br d, *J* =13.14 Hz), 3.47 - 3.59 (1 H, m), 4.24 (2 H, s), 4.32 (2 H, s), 4.62 (2 H, dd, *J* =7.67, 5.48 Hz), 4.85 (2 H, t, *J* =7.12 Hz), 5.70 (1 H, quin, *J* =5.75 Hz), 6.50 (1 H, d, *J* =7.94 Hz), 6.93 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 7.70 (1 H, d, *J* =2.74 Hz), 8.10 (1 H, d, *J* =8.76 Hz), 8.19 (1 H, dd, *J* =8.76, 1.92 Hz), 8.39 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J* =1.92 Hz), 8.94 (1 H, d, *J* =1.92 Hz); $C_{25}H_{26}N_6O_3$之ESIMS實驗值*m/z* 459.25 (M+1)。

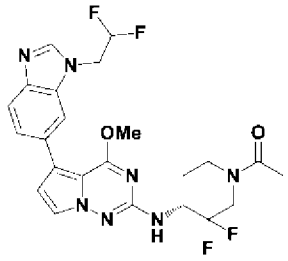


1139

[1314] (1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇1139。

[1315] 產物[1]為黃色固體(11 mg，0.024 mmol，49.9%產率)。^{1}H

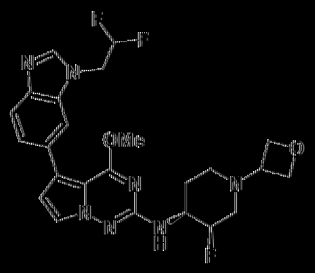
NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.37 - 1.53 (4 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 3.64 (1 H, br dd, *J*=8.21, 3.56 Hz), 3.92 (3 H, s), 4.23 (1 H, s), 4.81 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.39 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.61 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.42 (1 H, dd, *J*=8.35, 1.51 Hz), 7.60 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.20 (1 H, s); $C_{23}H_{26}F_2N_6O_2$之ESIMS實驗值 *m/z* 457.2 (M+1)。



1140

【1316】 (R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮 **1140**。

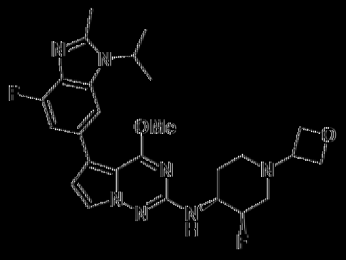
【1317】 蓬鬆白色固體(5 mg，0.010 mmol，32.4%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.83 (1 H, m), 1.85 - 2.00 (1 H, m), 2.03 - 2.09 (3 H, m), 2.93 - 3.06 (1 H, m), 3.61 - 3.92 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.09 - 4.31 (1 H, m), 4.45 - 4.62 (2 H, m), 4.81 (2 H, td, *J*=16.15, 3.01 Hz), 6.48 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.00 Hz), 6.67 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=9.31 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J*=8.35, 1.51 Hz), 7.61 (1 H, dd, *J*=2.46, 1.37 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.82 (1 H, s), 8.21 (1 H, s); $C_{23}H_{23}F_4N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 506.2 (M+1)。



1141

|(1318)| 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1141。

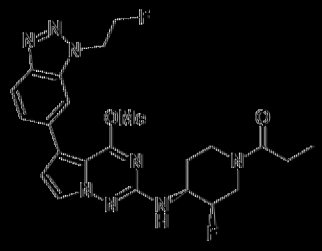
|(1319)| 凝膠狀白色固體(13 mg，0.026 mmol，61.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 - 1.75 (1 H, m), 1.91 (1 H, qd, *J* = 12.14, 3.56 Hz), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.16 (1 H, dd, *J* = 37.55, 12.32 Hz), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.23 Hz), 2.95 - 3.05 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* = 6.30 Hz), 3.71 - 3.89 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.01 Hz), 4.81 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 4.94 (1 H, d, *J* = 50.50 Hz), 6.47 (1 H, tt, *J* = 54.85, 3.30 Hz), 6.60 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 7.42 (1 H, dd, *J* = 8.49, 1.64 Hz), 7.60 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 8.49 Hz), 7.81 (1 H, s), 8.21 (1 H, s); $C_{24}H_{26}F_3N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 502.2 (M+1)。



1142

|(1320)| N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1142。

|1321| 白色固體(14 mg，0.027 mmol，41.6%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 (6 H, d, *J* = 6.84 Hz), 1.69 - 1.78 (1 H, m), 1.85 - 1.97 (1 H, m), 1.97 - 2.06 (1 H, m), 2.15 (1 H, dd, *J* = 36.75, 12.59 Hz), 2.58 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J* = 11.22 Hz), 2.94 - 3.04 (1 H, m), 3.49 (1 H, quin, *J* = 6.43 Hz), 3.73 - 3.91 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.40 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J* = 6.57, 3.01 Hz), 4.76 (1 H, spt, *J* = 6.94 Hz), 4.93 (1 H, d, *J* = 49.65 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.12 (1 H, dd, *J* = 12.05, 1.10 Hz), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J* = 1.09 Hz); $C_{26}H_{31}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 512.3 (M+1)。

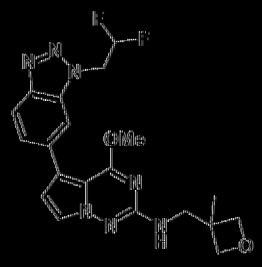


1143

|1322| 1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)丙-1-酮1143。

|1323| 蓬鬆白色固體(8.8 mg，0.018 mmol，46.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (3 H, t, *J* = 7.39 Hz), 1.67 - 1.90 (2 H, m), 2.27 - 2.42 (2 H, m), 2.70 - 2.99 (1 H, m), 3.13 - 3.22 (1 H, m), 3.91 - 4.00 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.05 - 4.22 (1 H, m), 4.44 - 4.77 (1 H, m), 4.94 (2 H, d1, *J* = 47.15, 4.65 Hz), 4.99 (1 H, d, *J* = 49.35 Hz), 5.08 (2 H, d1, *J* = 27.70, 4.65 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 7.67 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J* = 8.62, 1.51 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 8.01 (1 H,

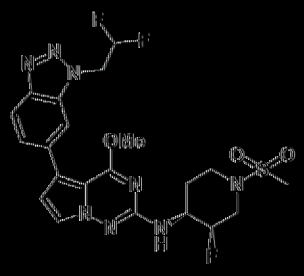
d, *J* = 10.40 Hz), 8.01 (1 H, s); $C_{23}H_{26}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 485.2 (M+1)。



1144

[1324] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1144。

[1325] 灰白色固體(33 mg，0.077 mmol，38.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (3 H, s), 3.46 (2 H, d, *J* = 6.02 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.22 (2 H, d, *J* = 5.75 Hz), 4.51 (2 H, d, *J* = 5.75 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.60 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.73 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.95 (1 H, t, *J* = 6.16 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.64 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 8.01 - 8.05 (2 H, m); $C_{20}H_{21}F_2N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 430.2 (M+1)。

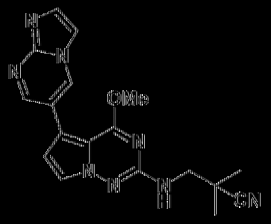


1145

[1326] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1145。

[1327] 類灰白色固體(6 mg，0.011 mmol，33.2%產率)。^{1}H NMR

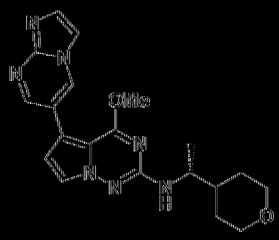
(499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 - 1.88 (1 H, m), 1.96 (1 H, qd, *J* = 12.50, 4.38 Hz), 2.93 (3 H, s), 3.02 (1 H, td, *J* = 12.25, 2.60 Hz), 3.20 (1 H, dd, *J* = 37.55, 12.59 Hz), 3.61 - 3.70 (1 H, m), 3.80 - 3.89 (1 H, m), 3.90 - 4.04 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 5.05 (1 H, d, *J* = 49.10 Hz), 5.30 (2 H, td, *J* = 15.95, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* = 54.30, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 7.94 Hz), 7.63 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.64 - 7.66 (1 H, m), 8.02 - 8.05 (2 H, m); $C_{21}H_{23}F_3N_8O_3S$之ESIMS實驗值*m/z* 525.15 (M+1)。



1146

[1328] 3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2,2-二甲基丙腈1146。

[1329] 米色固體(20 mg，0.055 mmol，27.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (6 H, s), 3.49 (2 H, d, *J* = 6.57 Hz), 4.02 (3 H, s), 6.81 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.17 (1 H, t, *J* = 6.57 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.10 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{18}N_8O$之ESIMS實驗值*m/z* 363.3 (M+1)。

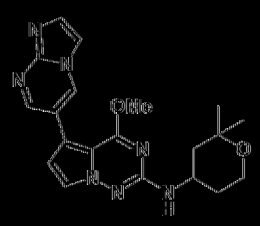


1147

[1330] (R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(四氫-2H-

哌喃-4-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺1147。

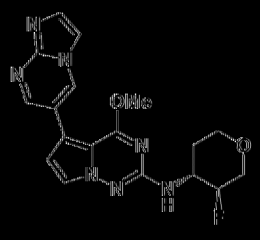
[1331] 米色固體(14 mg，0.036 mmol，17.8%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (3 H, d, J = 6.57 Hz), 1.20 - 1.33 (3 H, m), 1.58 - 1.65 (1 H, m), 1.66 - 1.73 (2 H, m), 3.18 - 3.30 (2 H, m), 3.69 (1 H, br dd, J = 14.92, 7.26 Hz), 3.83 - 3.92 (2 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.61 (1 H, d, J = 9.03 Hz), 6.76 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, J = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, J = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 9.08 (1 H, d, J = 2.46 Hz); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值m/z 394.2 (M+1)。



1148

[1332] N-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三𠯿-2-胺1148。

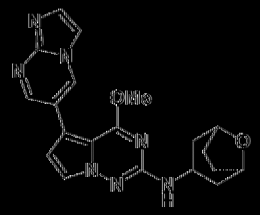
[1333] 灰白色固體(20 mg，0.051 mmol，25.5%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (3 H, s), 1.22 (3 H, s), 1.32 (1 H, t, J = 12.32 Hz), 1.35 - 1.43 (1 H, m), 1.81 - 1.86 (1 H, m), 1.87 - 1.92 (1 H, m), 3.59 - 3.71 (2 H, m), 3.91 - 4.02 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 6.64 (1 H, d, J = 8.21 Hz), 6.77 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.66 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, J = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, J = 1.37 Hz), 8.73 (1 H, d, J = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, J = 2.46 Hz); $C_{20}H_{23}N_7O_2$之ESIMS實驗值m/z 394.2 (M+1)。



1149

|(1334)| N-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1149。

|(1335)| 灰白色固體(14 mg，0.037 mmol，18.3%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 - 1.68 (1 H, m), 2.03 - 2.13 (1 H, m), 3.39 - 3.44 (1 H, m), 3.44 - 3.51 (1 H, m), 3.80 - 3.88 (1 H, m), 3.98 - 4.02 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.05 - 4.10 (1 H, m), 4.58 (1 H, dtd, *J* = 48.55, 8.21, 8.21, 4.38 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.03 (1 H, d, *J* = 8.21 Hz), 7.69 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 8.74 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz); $C_{18}H_{18}FN_7O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 384.2 (M+1)。

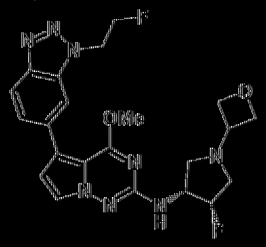


1150

|(1336)| N-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1150。

|(1337)| 灰白色固體(7 mg，0.018 mmol，9.0%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 - 1.82 (2 H, m), 1.87 - 1.92 (2 H, m), 2.00 - 2.07 (2 H, m), 2.11 - 2.18 (2 H, m), 3.78 - 3.87 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.27 (2 H, br s), 6.62 (1 H, d, *J* = 4.11 Hz), 6.78 (1 H, d, *J* = 2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J* = 1.37 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 1.64

Hz), 8.74 (1 H, d, *J* 2.46 Hz), 9.09 (1 H, d, *J* 2.46 Hz); $C_{20}H_{21}N_7O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 392.15 (M+1)。



1151

[1338] N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺1151。

[1339] 產物為白色固體(6 mg，0.013 mmol，18.2%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.68 (1 H, t, *J* 9.03 Hz), 2.77 (1 H, ddd, *J* 29.90, 12.05, 1.10 Hz), 3.02 (1 H, t, *J* 8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J* 33.20, 12.05, 4.38 Hz), 3.79 (1 H, quin, *J* 6.16 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.22 - 4.38 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J* 6.02 Hz), 4.60 (2 H, t, *J* 6.57 Hz), 4.94 (2 H, dt, *J* 47.15, 4.65 Hz), 5.08 (2 H, dt, *J* 28.00, 4.65 Hz), 5.25 (1 H, dtd, *J* 55.95, 4.65, 4.65, 1.40 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* 2.74 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* 1.67 Hz), 7.61 - 7.64 (1 H, m), 7.66 (1 H, d, *J* 2.46 Hz), 8.00 - 8.03 (2 H, m); $C_{22}H_{24}F_2N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 471.2 (M+1)。

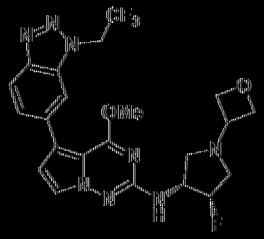


1152

[1340] 5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三唑-2-胺1152。

[1341] 產率[白色固體(15 mg，0.031 mmol，43.7%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.69 (1 H, t, *J* 9.03 Hz), 2.77 (1 H, ddd, *J* 29.90, 12.05, 1.37 Hz), 3.02 (1 H, t, *J* 8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J* 33.20, 12.05, 4.38 Hz), 3.74 - 3.84 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.24 - 4.38 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J* 6.02 Hz), 4.55 - 4.64 (2 H, m), 5.25 (1 H, dtd, *J* 55.95, 4.65, 4.65, 1.40 Hz), 5.31 (2 H, td, *J* 15.81, 2.87 Hz), 6.61 (1 H, tt, *J* 54.30, 3.00 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* 2.46 Hz), 6.84 (1 H, d, *J* 7.67 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, *J* 2.74 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* 7.94 Hz), 8.04 (1 H, d, *J* 1.10 Hz); $C_{22}H_{23}F_3N_8O_2$之ESIMS實驗值[*m/z* 489.2 (M+1)。



1153

[1342] N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三唑-2-胺1153。

[1343] 產率[白色固體(10 mg，0.020 mmol，28.1%產率)。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.69 (1 H, t, *J* 9.03 Hz), 2.77 (1 H, ddd, *J* 29.90, 12.05, 1.37 Hz), 3.02 (1 H, t, *J* 8.35 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J* 32.90, 11.91, 4.52 Hz), 3.74 - 3.84 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.23 - 4.39 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J* 6.02 Hz), 4.60 (2 H, t, *J* 6.57 Hz), 5.25 (1 H, dtd, *J* 55.95, 4.65, 4.65, 1.40 Hz), 5.88 (2 H, q, *J* 9.13 Hz), 6.77 (1 H, d,

J=2.46 Hz), 6.86 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.68 (1 H, dd, *J*=8.62, 1.51 Hz), 7.68 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.08 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 8.11 (1 H, s); $C_{22}H_{22}F_4N_8O_2$之ESIMS實驗值*m/z* 507.2 (M+1)。

實例12.

【1344】 如下文所述，使用針對DYRK1A激酶活性之分析程序篩選代表性化合物。

【1345】 將各化合物溶解於DMSO中作為10 mM儲備液且用於製備化合物源培養盤。進行連續稀釋(1: 3，11點劑量反應曲線，自10 μM至0.00016 μM)且使用ECHO 550 (Labcyte，Sunnyvale, CA)將化合物轉移至1536孔黑壁圓底培養盤(Corning)中。

【1346】 DYRK1A激酶分析係使用Ser/Thr 18肽Z-lyte分析套組根據製造商說明書(Life Technologies- Thermo-Fisher之分公司)進行。此為一種非放射性分析，使用香豆素與螢光素之間的螢光共振能量轉移(FRET)以偵測激酶活性，其表示為香豆素發射/螢光素發射之比率。

【1347】 簡言之，重組DYRK1A激酶、ATP及Ser/Thr肽18在1×激酶緩衝液中分別製備成0.25 μg/mL、15 μM及4 μM之最終濃度。使混合物與代表性化合物一起在室溫下培育一小時。所有反應均重複進行兩次。未磷酸化(「0%對照」)及磷酸化(「100%對照」)形式的Ser/Thr 18充當對照反應。另外，操作星形孢菌素之11點劑量反應曲線(1uM最高)以充當陽性化合物對照。

【1348】 培育之後，將顯影試劑A在顯影緩衝液中稀釋，接著添加至反應物中且使其在室溫下進一步培育一小時。在Ex 400 Em 455處讀取培養盤以偵測香豆素信號，且在Ex 400 Em 520處讀取以量測該信號

(EnVision多標籤盤式讀取器，PerkinElmer)。

【1349】 發射比率(Em)計算為香豆素(C)發射信號(在445 nm處)/螢光素(F)發射信號(在520 nm處)之比率。接著使用下式計算磷酸化百分比：[1 - ((Em比率×F100%)-C100%)/ ((C0%-C100%) + (Em比率×(F100% - F0%)))]。生成劑量反應曲線，且使用在Dotmatics' Studies軟體(Bishops Stortford, UK)中擬合的非線性回歸曲線計算抑制濃度(IC_{50})值。

【1350】 表**2**顯示如本文所描述之代表性式**I**化合物的所量測活性。

表2

化合物	EC_{50} (μM)	化合物	EC_{50} (μM)	化合物	EC_{50} (μM)	化合物	EC_{50} (μM)
1	0.0224	**209**	0.0088	**386**	0.0009	**762**	0.0013
3	0.0015	**210**	0.0015	**387**	0.0007	**764**	0.0004
4	0.0011	**211**	0.0066	**388**	0.0012	**769**	0.0029
6	0.0011	**212**	0.0014	**389**	0.0013	**770**	0.0015
7	0.0046	**214**	0.0022	**390**	0.0030	**771**	0.0001
8	0.0006	**217**	0.0093	**391**	0.0072	**772**	0.0020
9	9.9633	**218**	0.0029	**392**	0.0014	**773**	0.0007
10	0.0938	**222**	0.0035	**393**	0.1779	**776**	0.0005
13	0.0055	**223**	0.0016	**394**	0.0021	**777**	0.0016
15	0.0337	**224**	0.0113	**395**	0.0062	**780**	0.0019
16	0.0344	**225**	0.0117	**399**	0.0035	**785**	0.0005
17	0.0175	**226**	0.0032	**401**	0.0027	**788**	0.0007
18	0.0074	**227**	0.0036	**405**	0.0007	**791**	0.0022
19	0.0141	**228**	0.0034	**431**	0.0023	**793**	0.0013
20	0.0034	**229**	0.0019	**433**	0.0026	**798**	0.0003
24	0.0143	**230**	0.0042	**434**	0.0049	**799**	0.0017
26	0.0071	**231**	0.0072	**435**	0.0089	**801**	0.0032
27	9.9633	**233**	0.0068	**439**	0.0023	**805**	0.0016
29	0.0092	**236**	0.0005	**441**	0.0011	**806**	0.0014
30	0.0221	**239**	0.0029	**445**	0.0021	**810**	0.0109
31	0.0077	**242**	0.0044	**502**	0.0014	**811**	0.0017
34	0.0062	**243**	0.0012	**503**	0.0023	**812**	0.0028
36	0.0121	**245**	0.0007	**504**	0.0014	**816**	0.0028
37	0.0025	**250**	0.0006	**505**	0.0038	**818**	0.0008
39	0.0029	**252**	0.0025	**506**	0.0023	**821**	0.0019
40	0.0016	**254**	0.0018	**507**	0.0031	**822**	0.0018
43	0.0013	**257**	0.0004	**508**	0.0243	**856**	0.0019
44	0.0032	**258**	0.0008	**509**	0.0014	**904**	0.0018
45	0.0093	**261**	0.1532	**513**	0.0028	**905**	0.0004
49	0.0026	**262**	0.0032	**519**	0.0027	**910**	0.0077
51	0.0067	**263**	0.1117	**520**	0.0030	**911**	0.0021

52	0.0052	**264**	0.0035	**521**	0.0026	**912**	0.0008
53	0.0007	**265**	0.0589	**525**	0.0024	**916**	0.0014
54	0.0012	**266**	0.0029	**526**	0.0016	**918**	0.0007
55	0.0067	**267**	0.0048	**542**	0.0011	**921**	0.0014
56	0.0013	**268**	0.0050	**544**	0.0009	**922**	0.0009
61	0.0049	**269**	0.0023	**549**	0.0026	**924**	0.0021
62	0.0085	**270**	0.0051	**550**	0.0016	**926**	0.0056
63	0.0046	**271**	0.0038	**551**	0.0016	**927**	0.0012
67	0.0056	**272**	0.0013	**554**	0.0077	**928**	0.0020
74	0.0052	**273**	0.0018	**555**	0.0050	**929**	0.0198
80	0.0562	**274**	0.0010	**562**	0.0011	**930**	0.0069
91	0.0016	**275**	0.0034	**563**	0.0010	**931**	0.0015
92	0.0626	**276**	0.0006	**567**	0.0037	**934**	0.0016
93	0.1944	**277**	0.0633	**575**	0.0069	**935**	0.0012
94	0.0041	**280**	0.0334	**576**	0.0073	**942**	0.0189
95	0.0082	**281**	0.0066	**577**	0.0064	**943**	0.0036
96	0.0010	**282**	0.0136	**578**	0.0080	**944**	0.0015
97	0.0011	**283**	0.1099	**582**	0.0409	**947**	0.0022
98	0.0256	**284**	0.2352	**585**	0.0022	**948**	0.0004
99	0.0045	**287**	0.0022	**589**	0.0009	**954**	0.0009
102	0.0019	**288**	0.0026	**616**	0.0029	**964**	0.0043
103	0.0059	**290**	0.0018	**621**	0.0354	**968**	0.0028
104	0.0012	**304**	0.0143	**622**	0.0141	**975**	0.0076
107	0.0009	**305**	0.0807	**623**	0.0051	**976**	0.0025
108	0.0033	**306**	0.0282	**624**	0.0086	**977**	0.0018
109	0.0010	**310**	0.0047	**625**	0.0009	**978**	0.0024
112	0.0026	**314**	0.0041	**626**	0.0027	**996**	0.0029
113	0.0033	**318**	0.0042	**627**	0.0039	**1038**	0.0005
114	0.0019	**319**	0.0022	**628**	0.0063	**1039**	0.0017
122	0.0016	**320**	0.0082	**629**	0.0024	**1040**	0.0027
124	0.0028	**321**	0.0021	**630**	0.0049	**1041**	0.0009
127	0.0022	**322**	0.0066	**631**	0.0245	**1042**	0.0012
129	0.0026	**326**	0.0073	**639**	0.0013	**1043**	0.0028
137	0.0019	**328**	0.0054	**646**	0.0034	**1044**	0.0032
138	0.0043	**329**	0.0019	**653**	0.0013	**1045**	0.0045
139	0.0069	**330**	0.0023	**658**	0.0045	**1047**	0.0021
140	0.0107	**331**	0.0012	**659**	0.0009	**1048**	0.0013
141	0.0218	**332**	0.0028	**660**	<0.0002	**1049**	0.0049
142	0.0027	**333**	0.0011	**664**	0.0016	**1050**	0.0135
143	0.0108	**334**	0.0009	**666**	0.0011	**1052**	0.0045
148	0.0018	**335**	0.0020	**669**	0.0016	**1054**	0.0020
149	0.0015	**336**	0.0013	**670**	0.0008	**1056**	0.0011
151	0.0017	**337**	0.0115	**672**	0.0059	**1057**	0.0017
159	0.0029	**338**	0.0012	**673**	0.0053	**1058**	0.0023
161	0.0030	**339**	0.0048	**681**	0.0019	**1059**	0.0019
164	0.0021	**341**	0.0093	**686**	0.0034	**1061**	0.0009
168	0.0027	**342**	0.0032	**688**	0.0023	**1062**	0.0037
169	0.0021	**343**	0.0007	**690**	0.0078	**1064**	0.0020
170	0.0086	**344**	0.0018	**691**	0.0014	**1089**	0.0045
171	0.0029	**345**	0.0037	**695**	0.0013	**1090**	0.0057

172	0.0025	**346**	0.0344	**696**	0.0013	**1091**	0.0018
173	0.0017	**347**	0.0017	**699**	0.0014	**1093**	0.0043
174	0.0030	**348**	0.0023	**702**	0.0012	**1095**	0.0040
187	0.1003	**349**	0.0066	**710**	0.0009	**1096**	0.0030
188	0.0503	**350**	0.0014	**711**	0.0005	**1097**	0.0027
189	0.0188	**351**	0.0081	**717**	0.0023	**1099**	0.0007
190	0.0115	**352**	0.0022	**718**	0.0005	**1100**	0.0067
191	0.0053	**353**	0.0022	**719**	0.0003	**1130**	0.0008
192	0.0009	**355**	0.0027	**721**	0.0057	**1136**	0.0038
193	0.0199	**356**	0.0088	**724**	0.0011	**1137**	0.0048
194	0.0022	**362**	0.0060	**725**	0.0006	**1138**	0.0033
195	0.0039	**363**	0.0401	**726**	0.0018	**1139**	0.0005
196	0.0011	**365**	0.0028	**727**	0.0028	**1140**	0.0013
197	0.0296	**366**	0.0025	**730**	0.0046	**1141**	0.0014
198	0.0045	**367**	0.0033	**732**	0.0010	**1142**	0.0023
199	0.0057	**368**	0.0040	**734**	0.0008	**1143**	0.0018
200	0.0038	**372**	0.0041	**739**	0.0046	**1144**	0.0020
201	0.0020	**373**	0.0029	**741**	0.0012	**1145**	0.0014
202	0.0109	**374**	0.0029	**750**	0.0003	**1146**	0.0020
203	0.0075	**375**	0.0033	**754**	0.0017	**1147**	0.0027
204	0.0035	**379**	0.0033	**755**	0.0023	**1148**	0.0006
205	0.0043	**381**	0.0025	**756**	0.0014	**1149**	0.0045
206	0.0004	**382**	0.0018	**757**	0.0367	**1150**	0.0044
207	0.0013	**383**	0.0014	**758**	0.0011		
208	0.0005	**385**	0.0017	**761**	0.0017		

實例13.

【1351】 如下文所述，使用針對tau磷酸化活性之分析程序篩選代表性化合物。

【1352】 將在補充有10% FBS (Corning，35-011-CV)及青黴素/鏈黴素(Thermo Fisher Scientific，15140163)之DMEM (Thermo Fisher Scientific，10566024)中培養的HEK293T細胞(ATCC，CRL3216)，以8.1×10^6個細胞/燒瓶接種於75 cm^2燒瓶中。接著使用脂染胺3000 (Thermo Fisher Scientific，L30000015)以5 μg DYRK1A (NM_001396)人類、未加標籤的殖株(OriGene，SC314641)及2.5 μg MAPT (441 a.a. Tau基因)(NM_005910)人類、未加標籤的殖株(OriGene，TP313312)短暫轉染HEK293T細胞，且在潮濕培育箱中在37℃及5% CO^2下培育20-30小時。

培育後，收集經DYRK1A及MAPT表現載體轉染之HEK293T細胞且在BioCoat聚-D離胺酸塗佈之96孔培養盤(Corning，354461)中以3×10^{4}個細胞/孔接種。

【1353】如下文所述，使用評估Thr212處之減少的Tau磷酸化(pThr212)的細胞分析程序篩選以上合成之化合物。

【1354】將各化合物溶解於DMSO (Sigma-Aldrich，D8418-100 mL)中作為10 mM儲備液。將10 mM儲備液按1:3、10點劑量反應曲線連續稀釋且以20 μM至1.1 nM範圍內之最終濃度添加至細胞中。將細胞用化合物一式兩份地處理且在潮濕培育箱中在37℃及5% CO^2下培育18-24小時。

【1355】在隔夜化合物處理之後，用補充有1×Halt磷酸酶抑制劑混合液(Thermo Fisher Scientific，78427)及1×Halt蛋白酶抑制劑混合液(Thermo Fisher Scientific，78438)之1×Alpha Surefire Ultra裂解緩衝液(Perkin Elmer，ALSU-LB-100ML)裂解細胞。將裂解物以12,000 g短暫離心10 min以移除任何細胞碎片，且將5 μL裂解物分配至384孔Opti盤(Perkin Elmer，6007290)中以用於在phosphoTau (Thr212) AlphaLISA分析中量測Tau磷酸化。將供體抗體經生物素標記之HT7Tau (Thermo Fisher Scientific，MN1000B)及接受體抗體pThr212Tau (Thermo Fisher Scientific，44740G)二者以3 nM之最終濃度添加至細胞裂解物中且在室溫下培育1小時。在用供體及接受體抗體培育裂解物之後，以10 ug/mL最終濃度添加抗兔IgG (Fc特異性) AlphaLISA接受體珠粒(Perkin Elmer，AL104C)且在室溫下避光培育1小時。最後，以40 ug/mL最終濃度添加AlphaScreen鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒(PerkinElmer，6760002)且在室

溫下避光培育1小時。在EnVision多標籤盤式讀取器(Perkin Elmer)上在Ex= 665 nm處及在Em=615 nm處讀取盤。使用磷酸化Tau (Thr212) AlphaLISA信號標繪，繪製曲線擬合，且在Prism (GraphPad)中測定各化合物之EC_{50}。

【1356】 表**3**顯示如本文所描述之代表性式**I**化合物的所量測活性。

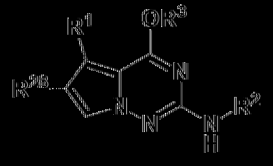
表3.

化合物	**pTau (Thr212) EC_{50} (μM)**	化合物	**pTau (Thr212) EC_{50} (μM)**	化合物	**pTau (Thr212) EC_{50} (μM)**	化合物	**pTau (Thr212) EC_{50} (μM)**
1	0.0216	**56**	0.0357	**257**	0.0151	**318**	0.0754
3	0.1966	**192**	0.0181	**258**	0.0089	**352**	0.0394
20	0.1068	**194**	0.1071	**272**	0.0134	**392**	0.0252
44	0.0482	**200**	0.1299	**276**	0.0101	**431**	0.1288
54	0.0257	**210**	0.0197	**310**	0.1090	**943**	0.0575

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



I

其中：

R^1為視情況經1至10個R^4取代之雜芳基；

R^2選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^5$、-($C_{1-5}$伸烷基)CN、視情況經1至10個$R^6$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至10個$R^{26}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$芳基、視情況經1至10個$R^7$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜芳基及視情況經1至12個$R^8$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$碳環基，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

R^3選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及視情況經1至10個R^{18}取代之雜環基；

各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、未經取代之-(C_{2-9}鹵烯基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^9$、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$CN、視情況經1至10個$R^{10}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜環基、視情況經1至12個$R^{11}$取代之-碳環基、視情況經1至10個$R^{20}$取代之-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$雜芳基、-($C_{1-5}$伸烷基)$_p$C(=O)N($R^{12}$)$_2$及-C(=O)$R^{13}$，其中各-($C_{1-5}$伸烷基)獨立地視情況

經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^5獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、視情況經1至10個R^{16}取代之-雜環基、視情況經1至12個R^{17}取代之-碳環基、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^{21}、-(C_{1-5}伸烷基)CN、-SO_2R^{23}及-C(=O)R^{24}，其中該-(C_{1-5}伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^6一起形成羰基；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-OMe；

各R^8獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-N(R^{14})$_2$、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^{15}、-CN、視情況經1至10個R^{16}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$雜環基、-C(=O)R^{22}及-NR^{14}C(=O)R^{23}，其中各-(C_{1-5}伸烷基)獨立地視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^9獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{10}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{11}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{12}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^{21}、視情況經1至12個R^{17}取代之-(C_{1-5}伸烷基)$_p$碳環基、視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基及視情況經1至10個R^{19}取代之-雜芳基，其中該-(C_{1-5}伸烷基)視情況經1至5個鹵素及/或1至3個未經取代之-(C_{1-3}烷基)取代；

各R^{13}為視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基；

各R^{14}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{15}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-(C_{1-5}伸烷基)$_p$OR^{21}；

各R^{16}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及視情況經1至12個R^{27}取代之-碳環基；

或者，連接至同一碳原子之兩個R^{16}一起形成羰基；

各R^{17}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-OMe、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{18}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{19}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{20}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{21}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{22}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至10個R^{18}取代之-雜環基、$-N(R^{12})_2$及$-OR^{21}$；

各R^{23}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、-(C_{1-5}伸烷基)$_p$$OR^{21}$及視情況經1至12個$R^{25}$取代之-碳環基；

各R^{24}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)、$-OR^{21}$及視情況經1至12個R^{25}取代之-碳環基；

各R^{25}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)、未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)及-CN；

各R^{26}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

各R^{27}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-9}烷基)、未經取代之-(C_{2-9}烯基)、未經取代之-(C_{2-9}炔基)及未經取代之-(C_{1-9}鹵烷基)；

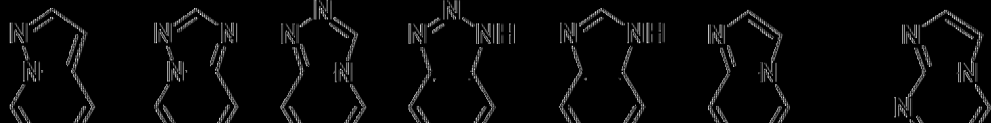
R^{28}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；且

各p獨立地為0或1；

其中各H原子視情況獨立地經^{2}H (D) (氘)置換。

|(請求項2)|

如請求項1之化合物，其中R^{1}選自由以下組成之群：



，其視情況經1至10個R^{4}取代。

|(請求項3)|

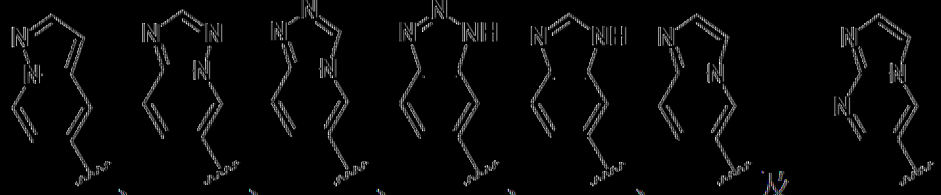
如請求項1至2中任一項之化合物，其中R^{1}選自由以下組成之群：



，其視情況經1至3個R^{4}取代。

|(請求項4)|

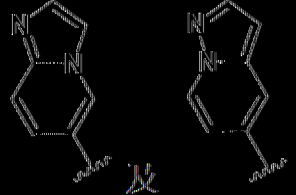
如請求項1至3中任一項之化合物，其中R^{1}選自由以下組成之群：



，其視情況經1至3個R^4取代。

[請求項5]

如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^1選自由以下組成之群：



，其視情況經1至3個R^4取代。

[請求項6]

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^1選自由以下組成之群：



未經取代之

。

[請求項7]

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^4選自由以下組成之群：鹵素、未經取代之-(C_{1-3}烷基)、未經取代之-(C_{1-3}鹵烷基)、-(C_{1-3}伸烷基)OH、-(C_{1-3}伸烷基)OMe、-CN及-C(=O)N(R^{12})$_2$。

[請求項8]

如請求項1至7中任一項之化合物，其中R^2選自由以下組成之群：視情況經1至3個R^5取代之-雜環基、視情況經1至3個R^8取代之-(C_{1-2}伸烷基)$_p$碳環基及視情況經1至2個R^7取代之-(C_{1-2}伸烷基)芳基，其中各-(C_{1-2}伸烷基)獨立地視情況經1至2個鹵素取代。

[請求項9]

如請求項1至8中任一項之化合物，其中R^3選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-5}烷基)、未經取代之-(C_{1-5}鹵烷基)及視情況經1至2個R^{18}取代之-雜環基。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物，其中R^3選自由以下組成之群：未經取代之-(C_{1-3}烷基)及未經取代之-(C_{1-3}鹵烷基)。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中R^3為甲基。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1**]；

(1r,4r)-4-((5-(3-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**2**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**3**]；

(1s,4s)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**4**]；

1-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇[**5**]；

2-(*順*-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**6**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**7**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**8**]；

4-甲氧基-N-(*順*-4-甲氧基環己基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**9**]；

4-甲氧基-N-(*反*-4-甲氧基環己基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**10**]；

N-(*順*-4-(二氟甲氧基)環己基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**11**]；

N-(*反*-4-(二氟甲氧基)環己基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**12**]；

2-((*順*-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**13**]；

2-((*反*-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**14**]；

4-甲氧基-N-(*順*-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**15**]；

4-甲氧基-N-(*反*-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**16**]；

N-(*順*-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**17**]；

N-(*反*-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]

三咁-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**18**]；

(1s,4s)-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**19**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**20**]；

1-(3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮[**21**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**22**]；

N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**23**]；

N-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**24**]；

N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**25**]；

4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**26**]；

1-(4-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**27**]；

4-甲氧基-N-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**28**]；

N-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**29**]；

N-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**30**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**31**]；

N-((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**32**]；

N-((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**33**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**34**]；

(S)-5-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**35**]；

4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**36**]；

1-(6-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙-1-酮[**37**]；

4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**38**]；

1-(2-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮[**39**]；

1-(7-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**40**]；

1-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-

2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇[**41**]；

2-(*順*-3-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**42**]；

(1s,3s)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**43**]；

(1r,3r)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**44**]；

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*順*-4-甲氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**45**]；

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*反*-4-甲氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**46**]；

N-(*順*-4-(二氟甲氧基)環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**47**]；

N-(*反*-4-(二氟甲氧基)環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**48**]；

2-((*順*-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**49**]；

2-((*反*-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**50**]；

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*順*-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**51**]；

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*反*-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**52**]；

N-(*順*-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**53**]；

N-(*反*-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**54**]；

(1s,4s)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**55**]；

(1r,4r)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**56**]；

1-(3-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮[**57**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**58**]；

N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**59**]；

N-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**60**]；

N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**61**]；

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**62**]；

1-(4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**63**]；

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)

吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**64**]；

N-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**65**]；

N-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**66**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**67**]；

N-((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**68**]；

N-((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**69**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**70**]；

(S)-5-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**71**]；

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**72**]；

1-(6-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙-1-酮[**73**]；

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**74**]；

1-(2-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮[**75**]；

1-(7-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**76**]；

1-((1R,5S,6s)-6-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)乙-1-酮[**77**]；

1-((1R,5S,6r)-6-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)乙-1-酮[**78**]；

N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**79**]；

N-((1R,5S,6s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**80**]；

1-((1R,5S,6s)-6-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)乙-1-酮[**81**]；

1-((1R,5S,6r)-6-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)乙-1-酮[**82**]；

N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**83**]；

N-((1R,5S,6s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**84**]；

N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**85**]；

N-((1R,5S,6s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-

胺[**86**]；

(1s,4s)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**87**]；

(1r,4r)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**88**]；

(1s,4s)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**89**]；

(1r,4r)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**90**]；

2-(*順*-3-((4-乙氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**91**]；

6-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯[**92**]；

(R)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**93**]；

(1r,3r)-N^1-(4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺[**94**]；

(1s,3s)-N^1-(4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺[**95**]；

N-((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**96**]；

N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**97**]；

((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯[**98**]；

1-(6-((4-乙氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙-1-酮[**99**]；及

5-(2-(((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**100**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

5-(2-(((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**101**]；

5-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**102**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈[**103**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**104**]；

6-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**105**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**106**]；

6-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]

三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**107**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**108**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺[**109**]；

氮雜環丁烷-1-基((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)甲酮[**110**]；

((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)(吡咯啶-1-基)甲酮[**111**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**112**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**113**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**114**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**115**]；

1-((3S,4R)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮

[**116**]；

(S)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**117**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**118**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**119**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**120**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**121**]；

1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**122**]；

N-(1-(3,3-二氟環丁基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**123**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**124**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**125**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**126**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**127**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**128**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**129**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4R)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**130**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**131**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**132**]；

N-((3R,4S)-1-環丙基-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**133**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**134**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**135**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**136**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺

[**137**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**138**]；

(S)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**139**]；

(R)-N-(1-環丁基-3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**140**]；

(S)-N-(1-環丁基-3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**141**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**142**]；

(S)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**143**]；

1-((4s,6r)-6-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮[**144**]；

1-((4r,6s)-6-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮[**145**]；

1-(7-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮

[**146**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-胺[**147**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**148**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**149**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**150**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**151**]；

(S)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-胺[**152**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-胺[**153**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-胺[**154**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-胺[**155**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**156**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**157**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**158**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**159**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**160**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**161**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**162**]；

(S)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**163**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺

[**164**]；

(S)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**165**]；

1-((4s,6r)-6-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮[**166**]；

1-((4r,6s)-6-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮[**167**]；

(1r,4r)-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**168**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**169**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**170**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**171**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**172**]；

1-(7-((5-(1-(2-羥基乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**173**]；

2-(6-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙-1-醇[**174**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**175**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**176**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**177**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**178**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**179**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((3R,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**180**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((3S,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**181**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**182**]；

(R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**183**]；

(S)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**184**]；

(R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-

3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**185**]；

(S)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**186**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**187**]；

5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**188**]；

(1s,3s)-N^1-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺[**189**]；

(1r,3r)-N^1-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺[**190**]；

N-((1s,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**191**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**192**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4,4-二氟環己基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**193**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**194**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**195**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**196**]；

7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯[**197**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺[**198**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**199**]；及

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**200**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

2-(*順*-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**201**]；

(1s,3s)-N^1-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺[**202**]；

(1r,3r)-N^1-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺[**203**]；

(1s,3s)-N^3-(4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N^1,N^1,1-三甲基環丁烷-1,3-二胺[**204**]；

N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**205**]；

N-((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯

并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**206**]；

N-((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)丙醯胺[**207**]；

2-甲氧基-N-((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**208**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**209**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**210**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺[**211**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺[**212**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**213**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**214**]；

(1r,3r)-N-(2-氟乙基)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**215**]；

(1r,3r)-N-(2,2-二氟乙基)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]

三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**216**]；

(1s,3s)-N-環丙基-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**217**]；

(1r,3r)-N-環丙基-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**218**]；

(1r,3r)-N-環丁基-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**219**]；

(1r,3r)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**220**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)環丁烷-1-甲醯胺[**221**]；

((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)(吡咯啶-1-基)甲酮[**222**]；

1-((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)吡咯啶-2-酮[**223**]；

(1s,4s)-4-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**224**]；

(1s,4s)-4-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,1-二甲基環己烷-1-甲醯胺[**225**]；

3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-N-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺[**226**]；

1-(2-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮[**227**]；

1-((3aR,5r,6aS)-5-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮[**228**]；

1-(7-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**229**]；

4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**230**]；

(R)-N-(1-環丙基乙基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**231**]；

(S)-N-(1-環丙基乙基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**232**]；

(R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-苯基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**233**]；

(R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**234**]；

(S)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**235**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*順*-3-甲氧基環丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**236**]；

N-((1R,2S)-2-氟環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯

并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**237**]；

N-((1S,2R)-2-氟環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**238**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*順*-4-(三氟甲基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**239**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*反*-4-(三氟甲基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**240**]；

2-(*順*-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇[**241**]；

2-(*反*-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇[**242**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*順*-4-甲氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**243**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*反*-4-甲氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**244**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*順*-4-(甲氧基-d_3)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**245**]；

N-(*順*-4-乙氧基環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**246**]；

N-(*反*-4-乙氧基環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**247**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-N-(*順*-4-異丙氧基環己基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**248**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-N-(*反*-4-異丙氧基環己基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**249**]；

N-(*順*-4-(二氟甲氧基)環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**250**]；

N-(*反*-4-(二氟甲氧基)環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**251**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*順*-4-(三氟甲氧基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**252**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(*反*-4-(三氟甲氧基)環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**253**]；

N-(4,4-二氟環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**254**]；

(R)-N-(2,2-二氟環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**255**]；

(S)-N-(2,2-二氟環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**256**]；

(1r,4r)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**257**]；

(1r,4r)-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**258**]；

1-(3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮[**259**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜

環丁烷-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**260**]；

2-(((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-醇[**261**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**262**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-羥基-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**263**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**264**]；

2-(((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)胺基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-醇[**265**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**266**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**267**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**268**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**269**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**270**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**271**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**272**]；

1-(7-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**273**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((4s,7s)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**274**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((4r,7r)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**275**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**276**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**277**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**278**]；

(1s,4s)-4-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**279**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**280**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**281**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**282**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**283**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**284**]；

(R)-4-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**285**]；

2-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)環丁基)丙-2-醇[**286**]；

2-((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)環丁基)丙-2-醇[**287**]；

N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**288**]；

N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-N-甲基乙醯胺[**289**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺[**290**]；

氮雜環丁烷-1-基((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)甲酮[**291**]；

((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)(吡咯啶-1-基)甲酮[**292**]；

(1s,4s)-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**293**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**294**]；

N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**295**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**296**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**297**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**298**]；

N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**299**]；及

N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**300**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項15】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

(S)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**301**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**302**]；

N-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**303**]；

N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三吡-2-胺[**304**]；

4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**305**]；

N-(1-(3,3-二氟環丁基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**306**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**307**]；

N-((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**308**]；

N-((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**309**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**310**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**311**]；

N-((3R,4R)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**312**]；

N-((3S,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**313**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**314**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**315**]；

N-((3R,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**316**]；

N-((3S,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**317**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**318**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**319**]；

(S)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**320**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**321**]；

(S)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**322**]；

1-((4s,6r)-6-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮[**323**]；

1-((4r,6s)-6-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮[**324**]；

1-(7-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**325**]；

4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**326**]；

2-(*順*-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)

胺基)環丁基)丙-2-醇[**327**]；

2-(*反*-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁基)丙-2-醇[**328**]；

2-(*順*-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**329**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**330**]；

(1r,3r)-3-((4-(甲氧基-d_3)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**331**]；

(1s,3s)-N^1-(4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-3-甲基環丁烷-1,3-二胺[**332**]；

N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**333**]；

N-((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**334**]；

N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)丙醯胺[**335**]；

2-甲氧基-N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**336**]；

((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯[**337**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**338**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,N,1-三甲基環丁烷-1-甲醯胺[**339**]；

((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)(吡咯啶-1-基)甲酮[**340**]；

2-(*順*-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇[**341**]；

2-(*反*-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇[**342**]；

2-((*順*-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**343**]；

N-(*反*-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**344**]；

(1s,4s)-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**345**]；

2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-醇[**346**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**347**]；

(1r,4r)-4-((4-(甲氧基-d_3)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**348**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-(三氟甲基)環己-1-醇[**349**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯

并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**350**]；

N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**351**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**352**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-(甲氧基-d_3)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**353**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**354**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**355**]；

N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**356**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**357**]；

(S)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**358**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**359**]；

(S)-N-(4,4-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**360**]；

N-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**361**]；

N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**362**]；

4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**363**]；

N-(1-(3,3-二氟環丁基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**364**]；

4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**365**]；

4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**366**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**367**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**368**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**369**]；

N-((3R,4R)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**370**]；

N-((3S,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**371**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**372**]；

N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏

啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**373**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**374**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**375**]；

(S)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**376**]；

(R)-N-(1-環丁基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**377**]；

(S)-N-(1-環丁基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**378**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**379**]；

(S)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**380**]；

N^1-(4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺[**381**]；

N-(3-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺[**382**]；

1-((4s,6r)-6-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮[**383**]；

1-((4r,6s)-6-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-1-基)乙-1-酮[**384**]；

4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**385**]；

1-(2-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮[**386**]；

1-((3aR,5s,6aS)-5-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮[**387**]；

1-((3aR,5r,6aS)-5-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮[**388**]；

1-(7-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**389**]；

4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**390**]；

(1s,3s)-1-甲基-3-((4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁-1-醇[**391**]；

(1r,4r)-1-甲基-4-((4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**392**]；

(S)-4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**393**]；

1-氰基-N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)環丙烷-1-甲醯胺[**394**]；

4-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**395**]；

(R)-5-(4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**396**]；

(S)-5-(4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**397**]；

5-(2-(環己基胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**398**]；

5-(4-甲氧基-2-(((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**399**]；及

5-(2-((4,4-二甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**400**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項16】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

5-(2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**401**]；

5-(2-(((1s,4s)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**402**]；

5-(2-(((1r,4r)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**403**]；

5-(4-甲氧基-2-(((1s,4s)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**404**]；

5-(4-甲氧基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**405**]；

5-(2-(((1s,4s)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**406**]；

5-(2-(((1r,4r)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**407**]；

5-(2-(雙環[3.1.0]己烷-3-基胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**408**]；

5-(2-((4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**409**]；

5-(4-甲氧基-2-(螺[2.5]辛烷-6-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**410**]；

(R)-5-(6-氟-4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**411**]；

(S)-5-(6-氟-4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**412**]；

5-(2-(環己基胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**413**]；

5-(6-氟-4-甲氧基-2-((*順*-4-甲氧基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**414**]；

5-(2-((4,4-二甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**415**]；

5-(6-氟-2-(((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**416**]；

5-(6-氟-2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并

[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**417**]；

5-(2-(((1s,4s)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**418**]；

5-(2-(((1r,4r)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**419**]；

5-(6-氟-4-甲氧基-2-(((1s,4s)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**420**]；

5-(6-氟-4-甲氧基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**421**]；

5-(2-(((1s,4s)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**422**]；

5-(2-(((1r,4r)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**423**]；

5-(2-(雙環[3.1.0]己烷-3-基胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**424**]；

5-(6-氟-2-((4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**425**]；

5-(6-氟-4-甲氧基-2-(螺[2.5]辛烷-6-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**426**]；

5-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺[**427**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**428**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**429**]；

(1s,4s)-4-((5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**430**]；

(1r,4r)-4-((5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**431**]；

(1s,4s)-1-乙基-4-((5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**432**]；

(1r,4r)-1-乙基-4-((5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**433**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**434**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**435**]；

(R)-6-(4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**436**]；

(S)-6-(4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**437**]；

6-(2-(環己基胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**438**]；

6-(4-甲氧基-2-((*順*-4-甲氧基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**439**]；

6-(2-((4,4-二甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-

5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**440**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**441**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**442**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**443**]；

6-(4-甲氧基-2-(((1s,4s)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**444**]；

6-(4-甲氧基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**445**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**446**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**447**]；

6-(2-(雙環[3.1.0]己烷-3-基胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**448**]；

6-(2-((4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**449**]；

6-(4-甲氧基-2-(螺[2.5]辛烷-6-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**450**]；

(R)-8-氟-6-(4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**451**]；

(S)-8-氟-6-(4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**452**]；

6-(2-(環己基胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**453**]；

8-氟-6-(4-甲氧基-2-((*順*-4-甲氧基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**454**]；

6-(2-((4,4-二甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**455**]；

8-氟-6-(2-(((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**456**]；

8-氟-6-(2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**457**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**458**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**459**]；

8-氟-6-(4-甲氧基-2-(((1s,4s)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**460**]；

8-氟-6-(4-甲氧基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**461**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**462**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三咁-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**463**]；

6-(2-(雙環[3.1.0]己烷-3-基胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**464**]；

8-氟-6-(2-((4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**465**]；

8-氟-6-(4-甲氧基-2-(螺[2.5]辛烷-6-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**466**]；

6-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**467**]；

(R)-6-(6-氟-4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**468**]；

(S)-6-(6-氟-4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**469**]；

6-(2-(環己基胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**470**]；

6-(6-氟-4-甲氧基-2-((*順*-4-甲氧基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**471**]；

6-(2-((4,4-二甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**472**]；

6-(6-氟-2-(((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**473**]；

6-(6-氟-2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**474**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**475**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**476**]；

6-(6-氟-4-甲氧基-2-(((1s,4s)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**477**]；

6-(6-氟-4-甲氧基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**478**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**479**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**480**]；

6-(2-(雙環[3.1.0]己烷-3-基胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**481**]；

6-(6-氟-2-((4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**482**]；

6-(6-氟-4-甲氧基-2-(螺[2.5]辛烷-6-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**483**]；

6-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**484**]；

(R)-8-氟-6-(6-氟-4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**485**]；

(S)-8-氟-6-(6-氟-4-甲氧基-2-((1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)吡咯

并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**486**]；

6-(2-(環己基胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**487**]；

8-氟-6-(6-氟-4-甲氧基-2-((*順*-4-甲氧基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**488**]；

6-(2-((4,4-二甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**489**]；

8-氟-6-(6-氟-2-(((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**490**]；

8-氟-6-(6-氟-2-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**491**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**492**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-乙基-4-羥基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**493**]；

8-氟-6-(6-氟-4-甲氧基-2-(((1s,4s)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**494**]；

8-氟-6-(6-氟-4-甲氧基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**495**]；

6-(2-(((1s,4s)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**496**]；

6-(2-(((1r,4r)-4-氰基-4-甲基環己基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**497**]；

6-(2-(雙環[3.1.0]己烷-3-基胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**498**]；

8-氟-6-(6-氟-2-((4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)胺基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**499**]；及

8-氟-6-(6-氟-4-甲氧基-2-(螺[2.5]辛烷-6-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**500**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

6-(2-((2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)胺基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺[**501**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**502**]；

(1r,3r)-N-環丙基-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**503**]；

(1r,3r)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**504**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-

胺[**505**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**506**]；

5-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**507**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**508**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**509**]；

(1s,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**510**]；

(1r,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**511**]；

N-((1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**512**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**513**]；

1-((3S,4R)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**514**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**515**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**516**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**517**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**518**]；

2-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-醇[**519**]；

1-((3S,4R)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**520**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**521**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并

[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**522**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**523**]；

3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**524**]；

(R)-2-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-醇[**525**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**526**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**527**]；

(S)-5-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**528**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**529**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**530**]；

(1s,3r)-1-乙基-3-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-

4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環丁-1-醇[**531**]；

(1r,3s)-1-乙基-3-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環丁-1-醇[**532**]；

N-((1s,4s)-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**533**]；

(1s,4s)-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**534**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**535**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**536**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**537**]；

N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**538**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**539**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(4-氟-1-異丙

基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺**[540]**；

5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺**[541]**；

2-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-醇**[542]**；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮**[543]**；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮**[544]**；

N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺**[545]**；

N-((3S,4R)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺**[546]**；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺**[547]**；

3-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-

基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**548**]；

(R)-2-(3,3-二氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-醇[**549**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**550**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**551**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**552**]；

(S)-5-((5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**553**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**554**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(*順*-3-乙氧基環丁基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**555**]；

2-(*順*-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**556**]；

(1s,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**557**]；

(1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**558**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺-2,2,2-d_3 [**559**]；

N-((1s,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-N-甲基乙醯胺[**560**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-N-甲基乙醯胺[**561**]；

N-((1s,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-1-氰基環丙烷-1-甲醯胺[**562**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-1-氰基環丙烷-1-甲醯胺[**563**]；

(1s,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**564**]；

(1r,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**565**]；

2-((*順*-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**566**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**567**]；

(1s,4s)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈[**568**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈[**569**]；

(R)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基吡咯啶-2-酮[**570**]；

(S)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基吡咯啶-2-酮[**571**]；

1-(4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**572**]；

1-(4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**573**]；

1-((3R,4S)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**574**]；

(R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**575**]；

(R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**576**]；

(R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**577**]；

(R)-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**578**]；

(R)-1-(4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**579**]；

(R)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**580**]；

(S)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**581**]；

4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**582**]；

5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(雙環[3.1.0]己烷-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**583**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**584**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**585**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺-2,2,2-d_3 [**586**]；

(1s,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**587**]；

(1r,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**588**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**589**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并

[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**590**]；

1-(4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**591**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**592**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**593**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**594**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺-2,2,2-d_3 [**595**]；

(1s,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**596**]；

(1r,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**597**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**598**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**599**]；及

1-(4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**600**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項18】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**601**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**602**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**603**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺-2,2,2-d_3 [**604**]；

(1s,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**605**]；

(1r,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**606**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**607**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**608**]；

1-(4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**609**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**610**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3[**611**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**612**]；

N-((1r,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺-2,2,2-d_3[**613**]；

(1s,3r)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**614**]；

(1r,3s)-3-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**615**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**616**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**617**]；

1-(4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**618**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**619**]；

1-(7-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3

[**620**]；

(1r,4r)-4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**621**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**622**]；

(S)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(味啉-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**623**]；

N-(*順*-3-乙氧基環丁基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**624**]；

1-氰基-N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)環丙烷-1-甲醯胺[**625**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**626**]；

(R)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**627**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**628**]；

(1r,4r)-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**629**]；

6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**630**]；

(1r,4r)-1-甲基-4-((5-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(氧雜

環丁烷-3-基氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**631**]；

2-(*順*-3-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**632**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**633**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**634**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**635**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**636**]；

2-((*順*-4-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**637**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**638**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**639**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**640**]；

5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**641**]；

5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**642**]；

5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**643**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**644**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**645**]；

5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**646**]；

5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**647**]；

3-((3R,4S)-4-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**648**]；

(R)-1-(4-((5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**649**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**650**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**651**]；

2-(*順*-3-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**652**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**653**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**654**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**655**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**656**]；

2-((*順*-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**657**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**658**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**659**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**660**]；

5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**661**]；

5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**662**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**663**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-

4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**664**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**665**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**666**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**667**]；

3-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**668**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**669**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**670**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**671**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-((E)-2-氟乙烯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**672**]；

(E)-5-((5-(1-(2-氟乙烯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**673**]；

2-(*順*-3-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**674**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**675**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**676**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**677**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**678**]；

2-((*順*-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**679**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**680**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**681**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**682**]；

5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**683**]；

5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧

雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**684**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**685**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**686**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**687**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**688**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**689**]；

3-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**690**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**691**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**692**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**693**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(2-氟-2-甲基丙

基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**694**]；

3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2,2-二甲基丙腈[**695**]；

1-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇[**696**]；

(R)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**697**]；

(S)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**698**]；

2-(*順*-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**699**]；及

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**700**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項19】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**701**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**702**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**703**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-N-甲基乙醯胺[**704**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-N-甲基乙醯胺[**705**]；

1-氰基-N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)環丙烷-1-甲醯胺[**706**]；

1-氰基-N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)環丙烷-1-甲醯胺[**707**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲腈[**708**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲腈[**709**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**710**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**711**]；

(1s,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲

氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**712**]；

(1r,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環丁-1-醇[**713**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-(三氟甲基)環丁-1-醇[**714**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-(三氟甲基)環丁-1-醇[**715**]；

2-(*反*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇[**716**]；

N-(*順*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**717**]；

順-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**718**]；

反-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**719**]；

2-((*順*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**720**]；

4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈[**721**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈[**722**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈[**723**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**724**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**725**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**726**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**727**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-(三氟甲基)環己-1-醇[**728**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-(三氟甲基)環己-1-醇[**729**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**730**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**731**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-1-乙基-4-氟吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**732**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3S,4R)-1-乙基-4-氟吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**733**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**734**]；

1-((3S,4R)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**735**]；

1-((3S,4R)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**736**]；

1-((3S,4R)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-1-酮[**737**]；

N-((3S,4R)-1-環丙基-4-氟吡咯啶-3-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**738**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**739**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**740**]；

3-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**741**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**742**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧

基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**743**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**744**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)丙-1-酮[**745**]；

(R)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基吡咯啶-2-酮[**746**]；

(S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基吡咯啶-2-酮[**747**]；

2-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-醇[**748**]；

3-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙腈[**749**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**750**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**751**]；

3-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**752**]；

1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**753**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**754**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**755**]；

2-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-醇[**756**]；

3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙腈[**757**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**758**]；

N-((3R,4S)-1-環丙基-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**759**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**760**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**761**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**762**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3S,4R)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**763**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**764**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-1-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**765**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-1-(3-乙炔基氧雜環丁烷-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**766**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-異丙基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**767**]；

N-((3R,4S)-1-(3-環丙基氧雜環丁烷-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**768**]；

3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-

甲腈[**769**]；

1-((3S,4R)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**770**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**771**]；

1-((3S,4R)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)丙-1-酮[**772**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)丙-1-酮[**773**]；

1-((3S,4R)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**774**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**775**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**776**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并

[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**777**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(甲基-d_2)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**778**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(甲基-d_3)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**779**]；

(R)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**780**]；

(R)-2-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-醇[**781**]；

(R)-3-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙腈[**782**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**783**]；

(R)-N-(1-環丙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**784**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**785**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺

[**786**]；

(R)-3-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**787**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**788**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**789**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)丙-1-酮[**790**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**791**]；

(S)-1-(5-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**792**]；

5-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**793**]；

(S)-5-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**794**]；

(R)-5-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**795**]；

(R)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**796**]；

(S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**797**]；

4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**798**]；

1-(7-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**799**]；及

1-(7-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**800**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項20】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**801**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-((4r,7r)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**802**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-

((4s,7s)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**803**]；

2-(*順*-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**804**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**805**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**806**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**807**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**808**]；

2-((*順*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**809**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**810**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**811**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**812**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**813**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**814**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**815**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**816**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**817**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**818**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**819**]；

3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**820**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-

4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**821**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**822**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**823**]；

2-(*順*-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**824**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**825**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**826**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**827**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**828**]；

2-((*順*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**829**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲

氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**830**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**831**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**832**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-*d*-2-胺[**833**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-*d*-2-胺[**834**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-*d*-2-胺[**835**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**836**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-*d*-2-胺[**837**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-*d*-2-胺[**838**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-

1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-d-2-胺[**839**]；

3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**840**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**841**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**842**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-d-2-胺[**843**]；

2-(*順*-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**844**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**845**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**846**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-

4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**847**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**848**]；

2-((*順*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**849**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**850**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**851**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**852**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**853**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**854**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**855**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**856**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**857**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**858**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**859**]；

3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**860**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**861**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**862**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**863**]；

2-(*順*-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**864**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**865**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**866**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**867**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**868**]；

2-((*順*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**869**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**870**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**871**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙

-1-酮[**872**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**873**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**874**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**875**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**876**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-d-2-胺[**877**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**878**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**879**]；

3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-

氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**880**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基-7-*d*)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**881**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-d-2-胺[**882**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-氟-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-*d*-2-胺[**883**]；

2-(*順*-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**884**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**885**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**886**]；

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**887**]；

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**888**]；

2-((*順*-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**889**]；

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**890**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**891**]；

1-((3R,4S)-3-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**892**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**893**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**894**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**895**]；

1-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**896**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**897**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-

1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**898**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**899**]；及

3-((3R,4S)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**900**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項21】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**901**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**902**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**903**]；

2-(*順*-3-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環丁氧基)乙-1-醇[**904**]；

N-((1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**905**]；

N-((1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**906**]；

(1s,3s)-3-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**907**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇[**908**]；

2-((*順*-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)氧基)乙-1-醇[**909**]；

(1s,4s)-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**910**]；

(1r,4r)-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**911**]；

1-((3S,4R)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮[**912**]；

4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**913**]；

4-甲氧基-N-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**914**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**915**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**916**]；

N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁基)-3-氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**917**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**918**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**919**]；

3-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)氧雜環丁烷-3-甲腈[**920**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**921**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**922**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**923**]；

N-(2-氟-2-甲基丙基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**924**]；

(R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**925**]；

(R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(4-甲氧基丁烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**926**]；

(R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**927**]；

(S)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**928**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((1R,2S)-2-甲氧基環丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**929**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((1R,2R)-2-甲氧基環丁基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**930**]；

N-(*順*-3-乙氧基環丁基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**931**]；

(1s,3s)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**932**]；

(1r,3r)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**933**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**934**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**935**]；

N-((1s,3s)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-N-甲基乙醯胺[**936**]；

N-((1r,3r)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)-N-甲基乙醯胺[**937**]；

1-氰基-N-((1s,3s)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)環丙烷-1-甲醯胺[**938**]；

1-氰基-N-((1r,3r)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)環丙烷-1-甲醯胺[**939**]；

(1s,3r)-1-乙基-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁-1-醇[**940**]；

(1r,3s)-1-乙基-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環丁-1-醇[**941**]；

(1S,2R)-2-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環戊-1-醇[**942**]；

(R)-N-(3,3-二氟環戊基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**943**]；

N-環己基-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**944**]；

2-(反-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]

三咁-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇[**945**]；

N-(*順*-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**946**]；

N-(4,4-二甲基環己基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**947**]；

4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈[**948**]；

(1s,4s)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈[**949**]；

(1r,4r)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己烷-1-甲腈[**950**]；

(1s,4s)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**951**]；

(1s,4s)-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)環己-1-醇[**952**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((1s,4s)-4-甲氧基-4-甲基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**953**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基-4-甲基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**954**]；

(R)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**955**]；

(R)-N-(1-乙基-4,4-二氟吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**956**]；

(R)-N-(1-環丙基-4,4-二氟吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**957**]；

(R)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基吡咯啶-2-酮[**958**]；

(S)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基吡咯啶-2-酮[**959**]；

1-(4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**960**]；

1-(4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**961**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**962**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**963**]；

(R)-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**964**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**965**]；

(R)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**966**]；

(R)-N-(1-環丙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**967**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧

啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**968**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**969**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-羰基)環丙烷-1-甲腈[**970**]；

(S)-5-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**971**]；

(R)-5-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**972**]；

(R)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**973**]；

(S)-3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**974**]；

(R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**975**]；

N-(雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**976**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(螺[2.5]辛烷-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**977**]；

4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**978**]；

1-(7-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3 [**979**]；

環丙基(7-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮[**980**]；

(1-氟環丙基)(7-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮[**981**]；

2-(反-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)環己基)丙-2-醇[**982**]；

(1s,4s)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**983**]；

(1r,4r)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**984**]；

(1s,4s)-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)環己-1-醇[**985**]；

(1r,4r)-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)環己-1-醇[**986**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**987**]；

1-(7-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基-7-*d*)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**988**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**989**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((4r,7r)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-*d*-2-胺[**990**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-((4s,7s)-1-氧雜螺[3.5]壬烷

-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-*d*-2-胺[**991**]；

N-((1s,3s)-3-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**992**]；

N-((1r,3r)-3-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**993**]；

2-(*反*-4-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇[**994**]；

(1s,4s)-4-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**995**]；

(1r,4r)-4-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**996**]；

(1s,4s)-1-乙基-4-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)環己-1-醇[**997**]；

(1r,4r)-1-乙基-4-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)環己-1-醇[**998**]；

6-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**999**]；及

1-(4-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1000**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項22】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

6-氟-N-((3S,4R)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1001**]；

6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1002**]；

6-氟-N-((3S,4R)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1003**]；

6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1004**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1005**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1006**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1007**]；

1-(7-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**1008**]；

1-(7-((6-氟-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮-2,2,2-d_3[**1009**]；

2-(*反*-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)丙-2-醇[**1010**]；

(1s,4s)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1011**]；

(1r,4r)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1012**]；

(1s,4s)-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)環己-1-醇[**1013**]；

(1r,4r)-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)環己-1-醇[**1014**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**1015**]；

1-(7-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**1016**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**1017**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)-N-((4r,7r)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**1018**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(甲氧基-d_3)-N-((4s,7s)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-胺[**1019**]；

(1s,4s)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1020**]；

(1r,4r)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1021**]；

(1s,4s)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**1022**]；

(1r,4r)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**1023**]；

1-(7-((4-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**1024**]；

4-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**1025**]；

(1s,4s)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1026**]；

(1r,4r)-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1027**]；

(1s,4s)-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)環己-1-醇[**1028**]；

(1r,4r)-1-乙基-4-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)環己-1-醇[**1029**]；

1-(7-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**1030**]；

5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-胺[**1031**]；

(1s,4s)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1032**]；

(1r,4r)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1033**]；

(1s,4s)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**1034**]；

(1r,4r)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-乙基環己-1-醇[**1035**]；

1-(7-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)乙-1-酮[**1036**]；

4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1037**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺[**1038**]；

(1r,3r)-N-環丙基-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**1039**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基-N-(1-甲基環丁基)環丁烷-1-甲醯胺[**1040**]；

(1r,3r)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-甲醯胺[**1041**]；

(1r,3r)-3-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基-N-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)環丁烷-1-甲醯胺[**1042**]；

(1s,3s)-N^3-(4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)-N^1,N^1,1-三甲基環丁烷-1,3-二胺[**1043**]；

N-(*順*-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1044**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1045**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-

(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1046**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1047**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1048**]；

(R)-5-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**1049**]；

(R)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)-N-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1050**]；

4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**1051**]；

N-((1s,3s)-3-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**1052**]；

N-((1r,3r)-3-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**1053**]；

N-(*順*-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1054**]；

(1s,4s)-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1055**]；

(1r,4r)-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1056**]；

6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1057**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1058**]；

6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1059**]；

6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1060**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1061**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1062**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1063**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1064**]；

N-(*順*-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1065**]；

(1s,4s)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1066**]；

(1r,4r)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1067**]；

1-((3R,4S)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1068**]；

4-(二氟甲氧基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-

基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1069**]；

1-((3R,4S)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1070**]；

(R)-1-(4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1071**]；

4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**1072**]；

N-(*順*-4-((5-(喹啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1073**]；

(1s,4s)-1-甲基-4-((5-(喹啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**1074**]；

(1r,4r)-1-甲基-4-((5-(喹啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**1075**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(喹啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1076**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(喹啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1077**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(喹啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1078**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(喹啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1079**]；

4-((5-(喹啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**1080**]；

N-(*順*-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1081**]；

(1s,4s)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1082**]；

(1r,4r)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1083**]；

1-((3R,4S)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1084**]；

4-(2,2-二氟乙氧基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1085**]；

1-((3R,4S)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1086**]；

(R)-1-(4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1087**]；

4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**1088**]；

(1r,4r)-1-甲基-4-((4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)環己-1-醇[**1089**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1090**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1091**]；

N-(*順*-4-((4-甲氧基-5-(喹啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)

胺基)環己基)乙醯胺[**1092**]；

(3S,4R)-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)四氫呋喃-3-醇[**1093**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1094**]；

(R)-N-(1-乙基-3,3-二氟哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1095**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1096**]；

(R)-5-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮[**1097**]；

4-((4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**1098**]；

N-((4s,6r)-1-(2,2-二氟乙基)-1-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1099**]；及

4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)-N-(7-氧雜螺[3.5]壬烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1100**]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項23】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中該式**I**化合物係選自由以下組成之群：

N-((1s,3s)-3-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**1101**]；

N-((1r,3r)-3-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環丁基)乙醯胺[**1102**]；

N-(*順*-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1103**]；

(1s,4s)-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1104**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1105**]；

6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**1106**]；

6-氟-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**1107**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1108**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**1109**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-胺[**1110**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((6-氟-4-甲氧基-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1111**]；

N-(*順*-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1112**]；

(1s,4s)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-

基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1113**]；

(1r,4r)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1114**]；

1-((3R,4S)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1115**]；

4-(二氟甲氧基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1116**]；

1-((3R,4S)-4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1117**]；

(R)-1-(4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1118**]；

4-((4-(二氟甲氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**1119**]；

N-(*順*-4-((5-(喹喏啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1120**]；

(1s,4s)-1-甲基-4-((5-(喹喏啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**1121**]；

(1r,4r)-1-甲基-4-((5-(喹喏啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己-1-醇[**1122**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(喹喏啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1123**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(喹喏啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1124**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(喹喏啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1125**]；

(R)-1-(3,3-二氟-4-((5-(喹喏啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮[**1126**]；

4-((5-(喹喏啉-6-基)-4-(三氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**1127**]；

N-(*順*-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)環己基)乙醯胺[**1128**]；

(1s,4s)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1129**]；

(1r,4r)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1130**]；

1-((3R,4S)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇[**1131**]；

4-(2,2-二氟乙氧基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1132**]；

1-((3R,4S)-4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3-氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1133**]；

(R)-1-(4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1134**]；

4-((4-(2,2-二氟乙氧基)-5-(喹喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)胺基)雙環[2.2.1]庚-1-醇[**1135**]；

(R)-N-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹

喏啉-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1136**]；

4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹喏啉-6-基)-N-(7-氧雜螺[3.5]壬烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1137**]；

4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(喹喏啉-6-基)-N-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1138**]；

(1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇[**1139**]；

(R)-1-(4-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮[**1140**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1141**]；

N-((3R,4S)-3-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1142**]；

1-((3R,4S)-3-氟-4-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)胺基)哌啶-1-基)丙-1-酮[**1143**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基-N-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1144**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-胺[**1145**]；

3-((5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-

2-基)胺基)-2,2-二甲基丙腈[**1146**]；

(R)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-N-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1147**]；

N-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1148**]；

N-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1149**]；

N-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1150**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(1-(2-氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1151**]；

5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1152**]；

N-((3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)-4-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-胺[**1153**]；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項24】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項25】

一種如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如

請求項24之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療患者之病症或疾病的藥劑，其中該病症或疾病係選自由以下組成之群：神經病症、糖尿病及癌症。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中該病症或疾病為癌症。

【請求項27】

如請求項25之用途，其中該病症或疾病為糖尿病。

【請求項28】

如請求項25之用途，其中該病症或疾病為神經病症。

【請求項29】

如請求項25至26中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：腦瘤、神經膠母細胞瘤、卵巢癌、乳癌、頭頸部鱗狀細胞癌、肝細胞癌、胰臟癌、急性淋巴母細胞白血病、急性巨核母細胞白血病及慢性骨髓白血病。

【請求項30】

如請求項25及28中任一項之用途，其中該病症或疾病為神經病症，其中該神經病症係選自由以下組成之群：阿茲海默症(Alzheimer's disease)、肌肉萎縮性側索硬化、CDKL5缺乏病症、唐氏症候群(Down syndrome)、額顳葉型失智症伴帕金森氏症(parkinsonism)-17 (FTDP-17)、路易體失智症(Lewy body dementia)、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、匹克症(Pick's disease)及伴有明顯神經退化之其他疾病，諸如自閉症、失智症、癲癇、亨汀頓氏病(Huntington's disease)、多發性硬化症；與獲得性腦損傷相關之疾病及病症，諸如慢性創傷性腦病變、創傷性腦損傷、腫瘤、中風、皮克病(Pick disease)、進行性核上麻痺、皮質基底

核退化症、嗜銀粒病、球狀神經膠質tau蛋白病變、原發性年齡相關之tau蛋白病變、神經纖維纏結失智症、慢性創傷性腦病變(CTE)、具有tau包涵體之額顳葉退化(frontotemporal lobar degeneration with tau inclusions，FTLD-tau)及老化相關之tau星形膠質細胞病變。

【請求項31】

如請求項25、28及30中任一項之用途，其中該病症或疾病為阿茲海默症。

【請求項32】

如請求項25至31中任一項之用途，其中該患者為人類。