



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I828653 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：108105529 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01) C07D403/12 (2006.01)
C07D413/12 (2006.01) C07D487/04 (2006.01)
A61K31/506 (2006.01) A61K31/5377(2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/20 美國 62/632,702
2018/05/17 美國 62/672,772
2018/10/25 美國 62/750,371

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

(72)發明人：維克洛金 奧利格 VECHORKIN, OLEG (UA)；潘 淳 PAN, JUN (US)；蘇克斯
基 亞歷山德 SOKOLSKY, ALEXANDER (US)；史迪杜赫 艾文 STYDUHAR,
EVAN (US)；葉欽達 YE, QINDA (CN)；姚 文清 YAO, WENQING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
TW 201811784A WO 2016/205942A1

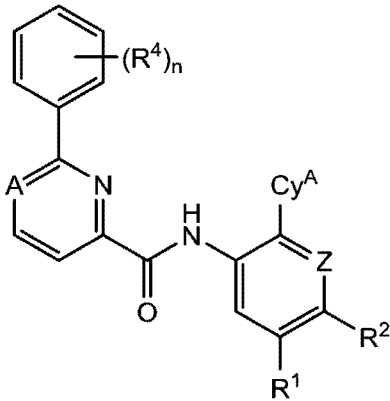
審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：92 項 圖式數：0 共 299 頁

(54)名稱
甲醯胺化合物及其用途

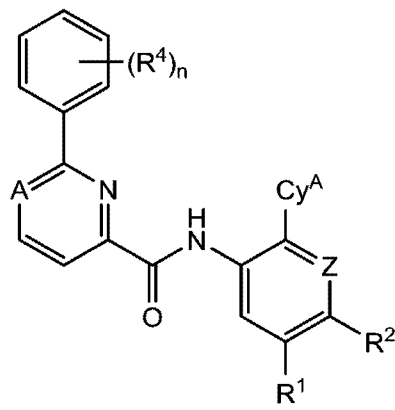
(57)摘要

本發明揭示具有式(I')之化合物、使用該等化合物抑制 HPK1 活性之方法及包含該等化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療、預防或改善與 HPK1 活性相關之疾病或病症，諸如癌症。



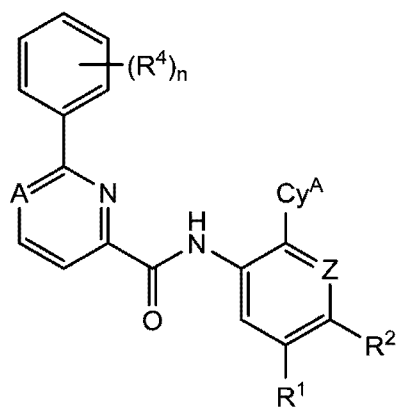
I'

Disclosed are compounds of Formula (I'), methods of using the compounds for inhibiting HPK1 activity and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders associated with HPK1 activity such as cancer.



I'

特徵化學式：



I'



I828653

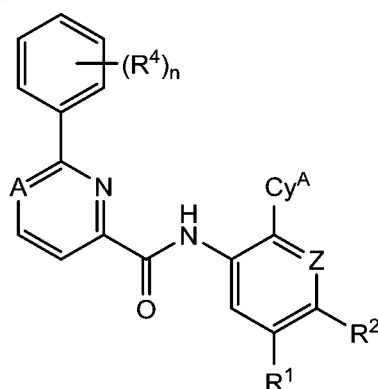
【發明摘要】

【中文發明名稱】甲醯胺化合物及其用途

【英文發明名稱】CARBOXAMIDE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

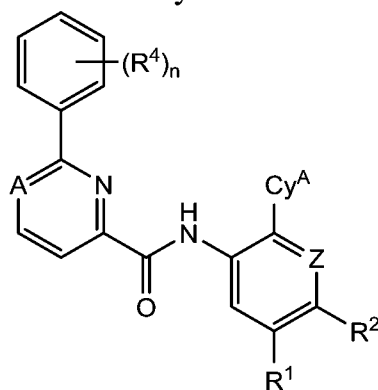
本發明揭示具有式(I')之化合物、使用該等化合物抑制 HPK1 活性之方法及包含該等化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療、預防或改善與 HPK1 活性相關之疾病或病症，諸如癌症。



I'

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I'), methods of using the compounds for inhibiting HPK1 activity and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders associated with HPK1 activity such as cancer.



I'

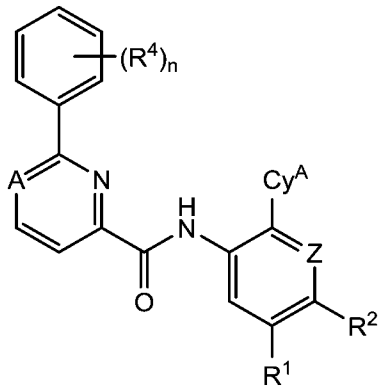
第 1 頁(發明摘要)

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I'

【發明說明書】

【中文發明名稱】 甲醯胺化合物及其用途

【英文發明名稱】 CARBOXAMIDE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明提供化合物以及其組合物及使用方法。該等化合物調節造血祖細胞激酶 1 (HPK1)活性且可用於治療多種疾病，包括癌症。

【先前技術】

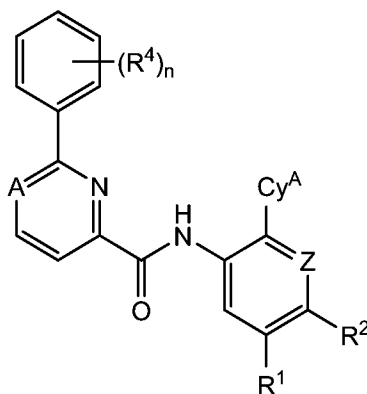
【0002】 最初自造血祖細胞選殖之造血祖細胞激酶 1 (HPK1)為 MAP 激酶激酶激酶(MAP4K)家族成員，該家族包括 MAP4K1/HPK1、MAP4K2/GCK、MAP4K3/GLK、MAP4K4/HGK、MAP4K5/KHS 及 MAP4K6/MINK (Hu, M.C.等人, Genes Dev, 1996. 10(18): 第 2251-64 頁)。HPK1 尤其受關注，因為其主要表現於諸如 T 細胞、B 細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜中性細胞及肥大細胞之造血細胞中(Hu, M.C.等人, Genes Dev, 1996. 10(18): 第 2251-64 頁；Kiefer, F.等人, EMBO J, 1996. 15(24): 第 7013-25 頁)。已證明 T 細胞受體(TCR) (Liou, J.等人, Immunity, 2000. 12(4): 第 399-408 頁)、B 細胞受體(BCR) (Liou, J.等人, Immunity, 2000. 12(4): 第 399-408 頁)、轉型生長因子受體(TGF- β R) (Wang, W.等人, J Biol Chem, 1997. 272(36): 第 22771-5 頁；Zhou, G.等人, J Biol Chem, 1999. 274(19): 第 13133-8 頁)或 G_s 偶聯 PGE₂ 受體(EP2 及 EP4) (Ikegami, R.等人, J Immunol, 2001. 166(7): 第 4689-96 頁)活化後誘導 HPK1 激酶活性。因而，HPK1 調節各種免疫細胞之多樣化功能。

【0003】 HPK1 在調節各種免疫細胞之功能方面非常重要並且已牽涉自體免疫疾病及抗腫瘤免疫力(Shui, J.W.等人, Nat Immunol, 2007. 8(1): 第 84-91 頁；Wang, X.等人, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁)。HPK1 敲除小鼠更易

誘導實驗自體免疫腦脊髓炎(EAE) (Shui, J.W.等人, Nat Immunol, 2007. 8(1): 第 84-91 頁)。在人類中, HPK1 在牛皮癬性關節炎患者之外周血單核細胞或全身性紅斑狼瘡(SLE)患者之 T 細胞中被下調(Batliwalla, F.M.等人, Mol Med, 2005. 11(1-12): 第 21-9 頁)。彼等觀察結果表明 HPK1 活性減弱可能有助於患者之自體免疫力。此外, HPK1 亦可經由 T 細胞依賴性機制控制抗腫瘤免疫力。在產生 PGE2 之路易斯肺癌腫瘤模型中, 腫瘤在 HPK1 敲除小鼠中與野生型小鼠相比發展更緩慢(參見 US 2007/0087988)。另外, 證明授受性轉移之 HPK1 缺乏型 T 細胞在控制腫瘤生長及轉移方面比野生型 T 細胞更有效(Alzabin, S.等人, Cancer Immunol Immunother, 2010. 59(3): 第 419-29 頁)。類似地, 來自 HPK1 敲除小鼠之 BMDC 與野生型 BMDC 相比對固定 T 細胞反應從而消除路易斯肺癌更有效(Alzabin, S.等人, J Immunol, 2009. 182(10): 第 6187-94 頁)。此等資料連同 HPK1 在造血細胞中之限制表現及對免疫細胞之正常發育不存在影響表明 HPK1 為增強抗腫瘤免疫力之藥物標靶。因此, 需要調節 HPK1 活性之新化合物。

【發明內容】

【0004】 本發明尤其提供式(I')化合物：



I' ,

或其醫藥學上可接受之鹽, 其中組成變數定義於本文中。

【0005】 本發明進一步提供一種醫藥組合物, 其包含本發明之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

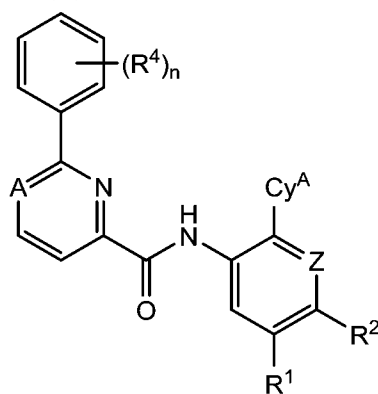
【0006】 本發明進一步提供抑制 HPK1 活性之方法，其包括向個體投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供本文中所描述之化合物之用途，其係用於製造供治療用之藥劑。本發明亦提供本文中所描述之化合物以供治療使用。

【0007】 本發明進一步提供治療患者之疾病或病症的方法，其包括向該患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【實施方式】

化合物

【0008】 本發明提供一種式(I')化合物：



I'，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy^A 為 C₃₋₁₂環烷基或 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₂環烷基及 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A之取代基取代；

A 為 N 或 CR¹⁶；

R^{16} 係選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a16} 、 SR^{a16} 、 $C(O)R^{b16}$ 、 $C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $C(O)OR^{a16}$ 、 $OC(O)R^{b16}$ 、 $OC(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}C(O)R^{b16}$ 、 $NR^{c16}C(O)OR^{a16}$ 、 $NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}S(O)R^{b16}$ 、 $NR^{c16}S(O)_2R^{b16}$ 、 $NR^{c16}S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 、 $S(O)R^{b16}$ 、 $S(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $S(O)_2R^{b16}$ 、 $S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 及 $BR^{h16}R^{i16}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a15} 及 $NR^{c15}R^{d15}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 及 BR^hR^i ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^2 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Z 為 N 或 CR^3 ；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a4}})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h4}}\text{R}^{\text{i4}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

Cy^3 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a8}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c8}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c8}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a8}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c8}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e8}})\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a8}})\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e8}})\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c8}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e8}})\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c8}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c8}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c8}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b8}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c8}}\text{R}^{\text{d8}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h8}}\text{R}^{\text{i8}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

各 R^5 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、

4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}S(O)R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9}、S(O)₂NR^{c9}R^{d9} 及 BR^{h9}Rⁱ⁹；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁶ 之取代基取代；各 R⁶ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O)R^{b10}、NR^{c10}C(O)OR^{a10}、NR^{c10}S(O)R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}、S(O)R^{b10}、S(O)NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10} 及 S(O)₂NR^{c10}R^{d10}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；各 R^A 係選自 H、D、Cy¹、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O)R^{b11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(O)OR^{a11}、OC(O)R^{b11}、OC(O)NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(O)R^{b11}、NR^{c11}C(O)OR^{a11}、NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(=NR^{e11})R^{b11}、C(=NOR^{a11})R^{b11}、C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}S(O)R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}、S(O)R^{b11}、S(O)NR^{c11}R^{d11}、S(O)₂R^{b11}、S(O)₂NR^{c11}R^{d11} 及 BR^{h11}Rⁱ¹¹；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁷ 之取代基取代；

Cy¹係選自 C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁷之取代基取代；

各 R⁷係獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}、OC(O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(O)R^{b12}、NR^{c12}C(O)OR^{a12}、NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(=NR^{e12})R^{b12}、C(=NOR^{a12})R^{b12}、C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}S(O)R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}、S(O)R^{b12}、S(O)NR^{c12}R^{d12}、S(O)₂R^{b12}、S(O)₂NR^{c12}R^{d12}及 BR^{h12}Rⁱ¹²；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁸之取代基取代；

各 R⁸係獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a13}、SR^{a13}、C(O)R^{b13}、C(O)NR^{c13}R^{d13}、C(O)OR^{a13}、NR^{c13}R^{d13}、NR^{c13}C(O)R^{b13}、NR^{c13}C(O)OR^{a13}、NR^{c13}S(O)R^{b13}、NR^{c13}S(O)₂R^{b13}、

$\text{NR}^{\text{c13}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c13}}\text{R}^{\text{d13}}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b13}}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c13}}\text{R}^{\text{d13}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b13}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c13}}\text{R}^{\text{d13}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h13}}\text{R}^{\text{i13}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $\text{C(O)}\text{R}^{\text{b14}}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c14}}\text{R}^{\text{d14}}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a14}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c14}}\text{R}^{\text{d14}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c14}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b14}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c14}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a14}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c14}}\text{S(O)}\text{R}^{\text{b14}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c14}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b14}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c14}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c14}}\text{R}^{\text{d14}}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b14}}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c14}}\text{R}^{\text{d14}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b14}}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c14}}\text{R}^{\text{d14}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C(O)}\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e1}})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{C(=NOR}^{\text{a1}})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C(=NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S(O)}\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h1}}\text{R}^{\text{i1}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 及 $BR^{h2}R^{i2}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NOR^{a5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、

$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 及 $BR^{h5}R^{i5}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{14} 之取代基取代；

各 R^{14} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $BR^{h6}R^{i6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代；

各 R^{15} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 及 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基

各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^b 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^e 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^h 及 R^i 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^h 及 R^i 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{al} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{cl} 及 R^{dl} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{bl} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經

1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{e1} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h1} 及 R^{i1} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h1} 及 R^{i1} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{h2} 及 R^{i2} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h2} 及 R^{i2} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b3} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

各 R^{e4} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h4} 及 R^{i4} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h4} 及 R^{i4} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、

C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁴之取代基取代；

或附接至同一N原子之任何R^{c5}及R^{d5}與其所附接之N原子一起形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁴之取代基取代的4員、5員、6員或7員雜環烷基；各R^{b5}係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁴之取代基取代；

各R^{e5}係獨立地選自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基；各R^{h5}及Rⁱ⁵係獨立地選自OH及C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一B原子之任何R^{h5}及Rⁱ⁵均為C₂₋₃二烷氧基且與其所附接之B原子一起形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自C₁₋₆烷基之取代基取代之5員或6員雜環烷基；

各R^{a6}、R^{c6}及R^{d6}係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁵之取代基取代；

或附接至同一N原子之任何R^{c6}及R^{d6}與其所附接之N原子一起形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁵之取代基取代的4員、5員、6員或7員雜環烷基；各R^{b6}係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、

4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁵ 之取代基取代；

各 R^{h6} 及 Rⁱ⁶ 係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆ 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h6} 及 Rⁱ⁶ 均為 C₂₋₃ 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a7}、R^{c7} 及 R^{d7} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b7} 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8}、R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵ 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c8} 及 R^{d8} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵ 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b8} 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵ 之取代基取代；

各 R^{e8} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h8} 及 R^{i8} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h8} 及 R^{i8} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b9} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

各 R^{h9} 及 R^{i9} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h9} 及 R^{i9} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地

選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{e11} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h11} 及 R^{i11} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h11} 及 R^{i11} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷

基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁸之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c12}及 R^{d12}與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁸之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；各 R^{b12}係獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁸之取代基取代；

各 R^{e12}係獨立地選自 H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h12}及 Rⁱ¹²係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h12}及 Rⁱ¹²均為 C₂₋₃二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a13}、R^{c13}及 R^{d13}係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁹之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c13}及 R^{d13}與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁹之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；各 R^{b13}係獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆

炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R⁹之取代基取代；

各R^{h13}及Rⁱ¹³係獨立地選自OH及C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一B原子之任何R^{h13}及Rⁱ¹³均為C₂₋₃二烷氧基且與其所附接之B原子一起形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自C₁₋₆烷基之取代基取代之5員或6員雜環烷基；

各R^{a14}、R^{c14}及R^{d14}係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{b14}係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{a15}、R^{c15}及R^{d15}係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{a16}、R^{c16}及R^{d16}係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{b16}係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{h16}及Rⁱ¹⁶係獨立地選自OH及C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一B原子之任何R^{h16}及Rⁱ¹⁶均為C₂₋₃二烷氧基且與其所附接之B原

子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；且

各 R^g 係獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₂ 伸烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷氧基、HO-C₁₋₃ 烷氧基、HO-C₁₋₃ 烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、H₂N-C₁₋₃ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羧基、C₁₋₆ 烷氧基羧基、C₁₋₆ 烷基羧基胺基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基羧基胺基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基羧基胺基；且 n 為 0、1、2、3 或 4。

【0009】 本發明提供一種式(I')化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：
Cy^A 為 C₃₋₁₂ 環烷基或 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羧基；且其中該 C₃₋₁₂ 環烷基及 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N 或 CR¹⁶；

R¹⁶ 係選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a16}、SR^{a16}、C(O)R^{b16}、C(O)NR^{c16}R^{d16}、C(O)OR^{a16}、OC(O)R^{b16}、OC(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}C(O)R^{b16}、NR^{c16}C(O)OR^{a16}、NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}S(O)R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂NR^{c16}R^{d16}、S(O)R^{b16}、S(O)NR^{c16}R^{d16}、S(O)₂R^{b16}、

$S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 及 $BR^{h16}R^{i16}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 OR^{a15} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN 及 NO_2 ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^2 係選自 4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Z 為 N 或 CR^3 ；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、鹵基及 CN；

Cy^3 為 6-10 員雜芳基；其中該 6-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} ；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基

及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a12} 及 $NR^{c12}R^{d12}$ ；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a2} ；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^{a16} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^g 係獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基；且

n 為 0、1、2 或 3。

【0010】 本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy^A 為 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 4-12 員雜環烷基之成

環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N 或 CR^{16} ；

R^{16} 係選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、鹵基、CN 及 OR^{a16} ；

R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 OR^{a15} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^2 係選自 4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Z 為 N 或 CR^3 ；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、鹵基及 CN；

Cy^3 為 6-10 員雜芳基；其中該 6-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} ；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10

員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a12} 及 $NR^{c12}R^{d12}$ ；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a2} ；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

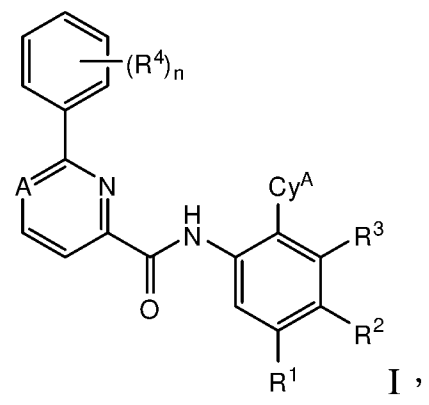
各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^{a16} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^g 係獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺基；且

n 為 0、1、2 或 3。

【0011】 本發明提供一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy^A 為 C₃₋₁₂ 環烷基或 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₂ 環烷基及 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N 或 CF；

R¹ 係選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、OR^{a15} 及 NR^{c15}R^{d15}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R² 係選自 H、D、Cy²、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NOR^a)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d 及 BR^hRⁱ；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

Cy² 係選自 C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10

員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰之取代基取代；

R³係選自 H、D、Cy³、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOR^{a4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}及 BR^{h4}Rⁱ⁴；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹³之取代基取代；

Cy³係選自 C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹³之取代基取代；

各 R⁴係獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a8}、SR^{a8}、C(O)R^{b8}、C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(O)OR^{a8}、OC(O)R^{b8}、OC(O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(O)R^{b8}、NR^{c8}C(O)OR^{a8}、NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^{e8})R^{b8}、C(=NOR^{a8})R^{b8}、C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(O)R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(O)R^{b8}、S(O)NR^{c8}R^{d8}、S(O)₂R^{b8}、

$S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 及 $BR^{h8}R^{i8}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

各 R^5 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 及 $BR^{h9}R^{i9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

各 R^6 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)R^{b10}$ 、 $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、

$\text{NR}^{\text{c11}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e11}})\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a11}})\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e11}})\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e11}})\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h11}}\text{R}^{\text{i11}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a12}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c12}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c12}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a12}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c12}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e12}})\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a12}})\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e12}})\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c12}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e12}})\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c12}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c12}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c12}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b12}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c12}}\text{R}^{\text{d12}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h12}}\text{R}^{\text{i12}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^8 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 及 $BR^{h13}R^{i13}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $C(O)R^{b14}$ 、 $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}R^{d14}$ 、 $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)R^{b14}$ 、 $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 及 $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 D 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、

$\text{NR}^{\text{cl}}\text{S(O)}\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 及 $\text{BR}^{\text{hl}}\text{R}^{\text{il}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{il} 之取代基取代；

各 R^{il} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $\text{C(O)}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h2}}\text{R}^{\text{i2}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{il} 之取代基取代；

各 R^{il} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $\text{C(O)}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

各 R^{il} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員

雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5} 及 BR^{h5}Rⁱ⁵；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁴ 之取代基取代；

各 R¹⁴ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 BR^{h6}Rⁱ⁶；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁵ 之取代基取代；

各 R¹⁵ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7} 及 S(O)₂NR^{c7}R^{d7}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、

5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^b 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^e 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^h 及 R^i 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^h 及 R^i 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{al} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{cl} 及 R^{dl} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；各 R^{bl} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{el} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；各 R^{hl} 及 R^{il} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{hl} 及 R^{il} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；各 R^{b2} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{h2} 及 R^{i2} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h2} 及 R^{i2} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b3} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

各 R^{e4} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h4} 及 R^{i4} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h4} 及 R^{i4} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{14} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{14} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b5} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{14} 之取代基取代；

各 R^{e5} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h5} 及 R^{i5} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h5} 及 R^{i5} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、

C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁵ 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁵ 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；各 R^{b6} 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁵ 之取代基取代；

各 R^{h6} 及 Rⁱ⁶ 係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆ 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h6} 及 Rⁱ⁶ 均為 C₂₋₃ 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a7}、R^{c7} 及 R^{d7} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b7} 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8}、R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵ 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c8} 及 R^{d8} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經

1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；
 各 R^{b8} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、
 4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經
 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

各 R^{e8} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯
 基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}
 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；
 各 R^{h8} 及 R^{i8} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h8} 及 R^{i8} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子
 一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6
 員雜環烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、
 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基
 各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經
 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；
 各 R^{b9} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、
 4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經
 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

各 R^{h9} 及 R^{i9} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h9} 及 R^{i9} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{e11} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h11} 及 R^{i11} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h11} 及 R^{i11} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c12} 及 R^{d12} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^{e12} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h12} 及 R^{i12} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h12} 及 R^{i12} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a13} 、 R^{c13} 及 R^{d13} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜

芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c13} 及 R^{d13} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；各 R^{b13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^{h13} 及 R^{i13} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h13} 及 R^{i13} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a14} 、 R^{c14} 及 R^{d14} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b14} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^g 係獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基

-C₁₋₃ 烷基、H₂N-C₁₋₃ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羧基、C₁₋₆ 烷氧基羧基、C₁₋₆ 烷基羧基胺基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基羧基胺基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基羧基胺基；且 n 為 0、1、2、3 或 4；

限制條件為 R⁴ 不為未經取代或經取代之 4-嗎啉基、4-硫代嗎啉基、1-氧負離子基-4-硫代嗎啉基及 1,1-二氧負離子基-4-硫代嗎啉基。

【0012】 在一些實施例中，本文中提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy^A 為 C₃₋₁₂ 環烷基或 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₂ 環烷基及 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N 或 CF；

R¹ 係選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、OR^{a15} 及 NR^{c15}R^{d15}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R² 係選自 H、D、Cy²、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NOR^a)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、

$S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 及 BR^hR^i ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^2 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $BR^{h4}R^{i4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

Cy^3 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員

雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a8}、SR^{a8}、C(O)R^{b8}、C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(O)OR^{a8}、OC(O)R^{b8}、OC(O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(O)R^{b8}、NR^{c8}C(O)OR^{a8}、NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^{e8})R^{b8}、C(=NOR^{a8})R^{b8}、C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(O)R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(O)R^{b8}、S(O)NR^{c8}R^{d8}、S(O)₂R^{b8}、S(O)₂NR^{c8}R^{d8} 及 BR^{h8}Rⁱ⁸；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵ 之取代基取代；

各 R⁵ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}S(O)R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9}、S(O)₂NR^{c9}R^{d9} 及 BR^{h9}Rⁱ⁹；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁶ 之取代基取代；

各 R⁶ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O)R^{b10}、NR^{c10}C(O)OR^{a10}、NR^{c10}S(O)R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}、S(O)R^{b10}、S(O)NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10} 及 S(O)₂NR^{c10}R^{d10}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、

苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 及 $BR^{h11}R^{i11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、

$S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 及 $BR^{h12}R^{i12}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^8 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 及 $BR^{h13}R^{i13}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $C(O)R^{b14}$ 、 $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}R^{d14}$ 、 $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)R^{b14}$ 、 $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 及 $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、

4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 及 $BR^{h1}R^{i1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 及 $BR^{h2}R^{i2}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及

$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NOR^{a5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 及 $BR^{h5}R^{i5}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{14} 之取代基取代；

各 R^{14} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $BR^{h6}R^{i6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代；

各 R^{15} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 及 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^b 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^e 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^h 及 R^i 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^h 及 R^i 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員

雜環烷基；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；各 R^{b1} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{e1} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h1} 及 R^{i1} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h1} 及 R^{i1} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經

1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；
各 R^{b2} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、
4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經
1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{h2} 及 R^{i2} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h2} 及 R^{i2} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子
一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6
員雜環烷基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；
其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自
 R^g 之取代基取代；

各 R^{b3} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6}
烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基
取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、
 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基
各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經
1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；
各 R^{b4} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、
4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹³之取代基取代；

各R^{e4}係獨立地選自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基；

各R^{h4}及Rⁱ⁴係獨立地選自OH及C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一B原子之任何R^{h4}及Rⁱ⁴均為C₂₋₃二烷氧基且與其所附接之B原子一起形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自C₁₋₆烷基之取代基取代之5員或6員雜環烷基；

各R^{a5}、R^{c5}及R^{d5}係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁴之取代基取代；

或附接至同一N原子之任何R^{c5}及R^{d5}與其所附接之N原子一起形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁴之取代基取代的4員、5員、6員或7員雜環烷基；

各R^{b5}係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁴之取代基取代；

各R^{e5}係獨立地選自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基；

各R^{h5}及Rⁱ⁵係獨立地選自OH及C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h5} 及 R^{i5} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{i5} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{i5} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b6} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{i5} 之取代基取代；

各 R^{h6} 及 R^{i6} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h6} 及 R^{i6} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b7} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c8} 及 R^{d8} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；各 R^{b8} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

各 R^{e8} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h8} 及 R^{i8} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h8} 及 R^{i8} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b9} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

各 R^{h9} 及 R^{i9} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h9} 及 R^{i9} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經

1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{e11} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h11} 及 R^{i11} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h11} 及 R^{i11} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c12} 及 R^{d12} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^{e12} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h12} 及 R^{i12} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h12} 及 R^{i12} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原

子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a13} 、 R^{c13} 及 R^{d13} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c13} 及 R^{d13} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^{h13} 及 R^{i13} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h13} 及 R^{i13} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a14} 、 R^{c14} 及 R^{d14} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b14} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷

基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^g 係獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₂ 伸烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷氧基、HO-C₁₋₃ 烷氧基、HO-C₁₋₃ 烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、H₂N-C₁₋₃ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羧基、C₁₋₆ 烷氧基羧基、C₁₋₆ 烷基羧基胺基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基羧基胺基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基羧基胺基；且 n 為 0、1、2、3 或 4。

【0013】 在一些實施例中，本文中提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Cy^A 為 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N；

R¹ 係選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基及 OR^{a15}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R² 係選自 H、D、Cy²、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

Cy^2 係選自 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、鹵基及 CN；

Cy^3 為 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

各 R^5 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 為 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a12} 及 $NR^{c12}R^{d12}$ ；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況

經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a2} ；

各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^g 係獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺基；且

n 為 0、1、2 或 3。

【0014】 在一些實施例中，本文中提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy^A 為 C_{3-12} 環烷基或 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-12} 環烷基及 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個

獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N 或 CR^{16} ；

R^{16} 係選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、鹵基、CN 及 OR^{a16} ；

R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 OR^{a15} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN 及 $S(O)_2R^b$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^2 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、鹵基及 CN；

Cy^3 為 6-10 員雜芳基；其中該 6-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} ；

各 R^5 係獨立地選自鹵基、D 及 CN；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10

員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a12} 及 $NR^{c12}R^{d12}$ ；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a2} ；

各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

各 R^b 獨立地為 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^{a16} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^g 係獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺基；且

n 為 0、1、2 或 3。

【0015】 在一些實施例中， Cy^A 為 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代。

【0016】 在一些實施例中， Cy^A 係選自 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；3-胺基吡咯啉-1-基；2-(胺基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基；2-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-基；六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基；2-甲基哌嗪-1-基；2-(羥基甲基)哌嗪-1-基；3-(羥基甲基)(N-嗎啉基)；5-乙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；(2-羥基乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；5-(丙基胺甲醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基；6-(羥基甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基；4-胺基-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基-d2)吡咯啉-1-基；3-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；4-胺基-2-甲基哌啶-1-基；哌啶-4-基；4-(二甲基胺基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)-4-(異丙基胺基)吡咯啉-1-基；4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；2-(羥基甲基)(N-嗎啉基)；2-(2-((二甲基胺基)甲基)(N-嗎啉基))；2-(氰基甲基)(N-嗎啉基)；3-側氧基四氫-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基；3-(羥基甲基)哌嗪-1-基；3-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基；2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基；2-((二甲基胺基)甲基)氮雜環丁-1-基；4-甲基哌嗪-1-基；及 4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基。

【0017】 在一些實施例中， Cy^A 係選自 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；3-胺基吡咯啉-1-基；2-(胺基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基；

2-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-基；六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2*H*)-基；2-甲基哌嗪-1-基；2-(羥基甲基)哌嗪-1-基；3-(羥基甲基)(*N*-嗎啉基)；5-乙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；(2-羥基乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)；5-(丙基胺甲醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基；6-(羥基甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基；4-胺基-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基-*d*2)吡咯啉-1-基；3-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；及 4-胺基-2-甲基哌啶-1-基。

【0018】 在一些實施例中， Cy^A 係選自 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；3-胺基吡咯啉-1-基；2-(胺基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基；2-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-基；六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2*H*)-基；2-甲基哌嗪-1-基；2-(羥基甲基)哌嗪-1-基；3-(羥基甲基)(*N*-嗎啉基)；5-乙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；(2-羥基乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)；及 5-(丙基胺甲醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基。

【0019】 在一些實施例中， Cy^A 係選自 4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基；6-(羥基甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基；4-胺基-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基-*d*2)吡咯啉-1-基；3-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；及 4-胺基-2-甲基哌啶-1-基。

【0020】 在一些實施例中， Cy^A 為 4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基。

【0021】 在一些實施例中， Cy^A 為 5 員雜環烷基。

【0022】 在一些實施例中， Cy^A 係選自 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、吡咯啉基、

六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2*H*)-基及哌嗪基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代。

【0023】 在一些實施例中， Cy^A 為 C_{3-10} 環烷基，其中該 C_{3-10} 環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^A 之取代基取代。在一些實施例中， Cy^A 係選自環戊基及環己基，其中該環戊基及環己基視情況經 NH_2 取代。

【0024】 在一些實施例中，A 為 N。

【0025】 在一些實施例中，A 為 CF。

【0026】 在一些實施例中，A 為 CR^{16} 。

【0027】 在一些實施例中， R^{16} 為 H、CN 或 OR^{16} 。

【0028】 在一些實施例中， R^{16} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{16} 為甲基。

【0029】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 OR^{15} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【0030】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、D、F、CN、甲基、羥基甲基及甲氧基。

【0031】 在一些實施例中， R^1 為 H 或 D。在一些實施例中， R^1 為 H。在一些實施例中， R^1 為 D。

【0032】 在一些實施例中， R^1 為鹵基。

【0033】 在一些實施例中， R^1 為 F。

【0034】 在一些實施例中， R^1 為 OR^{15} 。

【0035】 在一些實施例中， R^1 為甲氧基。

【0036】 在一些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。

- 【0037】 在一些實施例中， R^1 為羥基甲基。
- 【0038】 在一些實施例中， R^1 為 CN。
- 【0039】 在一些實施例中， R^1 為甲基。
- 【0040】 在一些實施例中， R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 及 $S(O)_2R^b$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。
- 【0041】 在一些實施例中， R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 及 $NR^cC(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。
- 【0042】 在一些實施例中， R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN 及 OR^a ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。
- 【0043】 在一些實施例中， R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。
- 【0044】 在一些實施例中， R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、鹵基及 $S(O)_2R^b$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。
- 【0045】 在一些實施例中， R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基及鹵基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。
- 【0046】 在一些實施例中， R^2 為 H 或 D。在一些實施例中， R^2 為 H。在一些實施例中， R^2 為 D。
- 【0047】 在一些實施例中， R^2 為 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3

或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0048】 在一些實施例中， R^2 係選自異丙基、F、Cl、Br 及 $S(O)_2CH_3$ 。

【0049】 在一些實施例中， R^2 為異丙基。

【0050】 在一些實施例中， R^2 為鹵基。

【0051】 在一些實施例中， R^2 係選自 Br、Cl 及 F。

【0052】 在一些實施例中， R^2 為 Br。

【0053】 在一些實施例中， R^2 為 $S(O)_2CH_3$ 。

【0054】 在一些實施例中， R^2 為 Cy^2 。

【0055】 在一些實施例中， Cy^2 係選自 4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0056】 在一些實施例中， Cy^2 係選自 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0057】 在一些實施例中， Cy^2 為視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基。

【0058】 Cy^2 係選自 1-甲基-1*H*-吡啶-4-基；6-(羥基甲基)吡啶-3-基；6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基；1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基；2-甲基吡啶-3-基；4-甲

氧基吡啶-3-基；4-氰基吡啶-3-基；1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基；N-嗎啉基；氮雜環丁-1-基；2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)；3-氰基吡啶-4-基；3-甲氧基吡啶-4-基；2-氰基-6-氟苯基；3-氰基吡啶-2-基；4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基；四氫-2*H*-嘓喃-4-基；5-氰基-2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基；及 1-氰基環丙基。在一些實施例中，Cy²係選自 1-甲基-1*H*-吡啶-4-基；6-(羥基甲基)吡啶-3-基；6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基；1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基；2-甲基吡啶-3-基；4-甲氧基吡啶-3-基；4-氰基吡啶-3-基；1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基；N-嗎啉基；氮雜環丁-1-基；2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)；3-氰基吡啶-4-基；3-甲氧基吡啶-4-基；2-氰基-6-氟苯基；3-氰基吡啶-2-基；及 4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基。

【0059】 在一些實施例中，Cy²係選自 1-甲基-1*H*-吡啶-4-基；6-(羥基甲基)吡啶-3-基；6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基；1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基；2-甲基吡啶-3-基；4-甲氧基吡啶-3-基；4-氰基吡啶-3-基；1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基；N-嗎啉基；及氮雜環丁-1-基。

【0060】 在一些實施例中，Cy²係選自 2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)；3-氰基吡啶-4-基；3-甲氧基吡啶-4-基；2-氰基-6-氟苯基；3-氰基吡啶-2-基；及 4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基。

【0061】 在一些實施例中，Cy²係選自 3-氰基吡啶-4-基；4-氰基吡啶-3-基；及 3-氰基吡啶-2-基。在一些實施例中，Cy²為 4-氰基吡啶-3-基。

【0062】 在一些實施例中，Z 為 N。

【0063】 在一些實施例中，Z 為 CR³。

【0064】 在一些實施例中，R³係選自 H、D、Cy³、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h4}}\text{R}^{\text{i4}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代。

【0065】 在一些實施例中， R^3 係選自 H 、 D 、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 及 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代。

【0066】 在一些實施例中， R^3 係選自 H 、 D 、 Cy^3 、鹵基及 CN 。在一些實施例中， R^3 係選自 H 、 D 、 F 、 Br 及 CN 。

【0067】 在一些實施例中， R^3 為 H 或 D 。在一些實施例中， R^3 為 H 。在一些實施例中， R^3 為 D 。

【0068】 在一些實施例中， R^3 為鹵基。

【0069】 在一些實施例中， R^3 為 Br 。

【0070】 在一些實施例中， R^3 為 F 。

【0071】 在一些實施例中， R^3 為 CN 。

【0072】 在一些實施例中， R^3 為 Cy^3 。

【0073】 在一些實施例中， Cy^3 為 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代。

【0074】 在一些實施例中， Cy^3 為 6-10 員雜芳基；其中該 6-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之成環雜原子；其中 6-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該

6-10 員雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代。

【0075】 在一些實施例中， Cy^3 係選自吡啶-3-基及 1-甲基-1*H*-吡啶-4-基。

【0076】 在一些實施例中， R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $OC(O)R^{b8}$ 、 $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^{e8})R^{b8}$ 、 $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ 、 $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 、 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 及 $BR^{h8}R^{i8}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代。

【0077】 在一些實施例中， R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 及 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^5 之取代基取代。

【0078】 在一些實施例中， R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代。

【0079】 在一些實施例中，各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代。

【0080】 在一些實施例中，各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} 。

【0081】 在一些實施例中，各 R^4 係獨立地選自 D、甲基、F、Cl、CN、甲氧基、甲氧基-d3、乙氧基、二氟甲氧基及環丙基。

【0082】 在一些實施例中，各 R^4 係獨立地選自鹵基及 OR^{a8} 。

【0083】 在一些實施例中，各 R^4 係獨立地選自 F 及甲氧基。

【0084】 在一些實施例中，各 R^4 係獨立地選自鹵基。

【0085】 在一些實施例中，各 R^4 係獨立地選自 F 及 Cl。

【0086】 在一些實施例中，各 R^4 係獨立地選自 F 及甲基。

【0087】 在一些實施例中，各 R^4 為 F。

【0088】 在一些實施例中， R^4 不為未經取代或經取代之 4-嗎啉基、未經取代或經取代之 4-硫代嗎啉基、未經取代或經取代之 1-氧負離子基-4-硫代嗎啉基或者未經取代或經取代之 1,1-二氧負離子基-4-硫代嗎啉基。

【0089】 在一些實施例中，各 R^5 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 及 $NR^{c9}R^{d9}$ 。

【0090】 在一些實施例中，各 R^5 係獨立地選自 F 及 D。

【0091】 在一些實施例中，各 R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【0092】 在一些實施例中， R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【0093】 在一些實施例中， R^A 係選自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【0094】 在一些實施例中， R^A 為 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【0095】 在一些實施例中， R^A 係選自甲基及乙基；其中該甲基及乙基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【0096】 在一些實施例中， R^A 為 Cy^1 。

【0097】 在一些實施例中， R^A 係選自 OH 、 NH_2 、胺基甲基、羥基甲基、甲氧基甲基、 OH 、吡啶基、乙基、羥基乙基及丙基胺甲鹽基。

【0098】 在一些實施例中， Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【0099】 在一些實施例中， Cy^1 為 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之成環雜原子；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【0100】 在一些實施例中， Cy^1 係選自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代之 C_{3-10} 環烷基。

【0101】 在一些實施例中， Cy^1 為吡啶基。在一些實施例中， Cy^1 為環丙基。

【0102】 在一些實施例中，各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 D 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、

$C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 及 $NR^{c12}R^{d12}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代。

【0103】 在一些實施例中，各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a12} 及 $NR^{c12}R^{d12}$ 。

【0104】 在一些實施例中，各 R^7 係獨立地選自 CN、 OR^{a12} 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 及 D。

【0105】 在一些實施例中，各 R^7 係獨立地選自 OR^{a12} 、D 及 $NR^{c12}R^{d12}$ 。

【0106】 在一些實施例中，各 R^7 係獨立地選自 D、CN、 NH_2 及甲氧基。

【0107】 在一些實施例中，各 R^7 係獨立地選自 OH、D、 NH_2 及甲氧基。

【0108】 在一些實施例中，各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0109】 在一些實施例中，各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0110】 在一些實施例中，各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、CN、OH、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0111】 在一些實施例中，各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、CN、OH、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0112】 在一些實施例中，各 R^{10} 係獨立地選自 OH、CN、甲基、羥基甲基、

甲基胺甲醯基、甲氧基、N-嗎啉基及環丁基胺基。

【0113】 在一些實施例中，各 R^{10} 係獨立地選自 OH、F、CN、甲基、羥基甲基、甲基胺甲醯基、甲氧基、N-嗎啉基及環丁基胺基。

【0114】 在一些實施例中，各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a2} 。

【0115】 在一些實施例中，各 R^{11} 為 OR^{a2} 。在一些實施例中，各 R^{11} 為 OH。

【0116】 在一些實施例中，各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【0117】 在一些實施例中，各 R^{13} 獨立地為 C_{1-6} 烷基。

【0118】 在一些實施例中， R^{13} 為甲基。

【0119】 在一些實施例中，各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0120】 在一些實施例中，各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0121】 在一些實施例中，各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中，各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地為 H。

【0122】 在一些實施例中，各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中，各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0123】 在一些實施例中，各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中，各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0124】 在一些實施例中，各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取

代。在一些實施例中，各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【0125】 在一些實施例中，各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【0126】 在一些實施例中， R^{a12} 為 H。

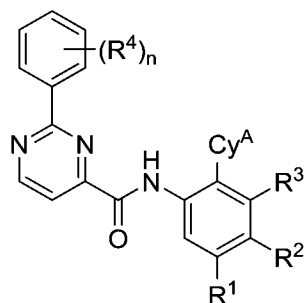
【0127】 在一些實施例中， R^{c12} 及 R^{d12} 各自為 H。

【0128】 在一些實施例中，各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。在一些實施例中，各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【0129】 在一些實施例中，各 R^g 係獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基。在一些實施例中，各 R^g 為 OH。

【0130】 在一些實施例中，n 為 0、1、2、3 或 4。在一些實施例中，n 為 0、1、2 或 3。在一些實施例中，n 為 0。在一些實施例中，n 為 1。在一些實施例中，n 為 2。在一些實施例中，n 為 3。在一些實施例中，n 為 4。

【0131】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 IA：

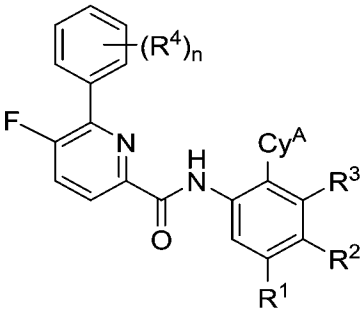


IA，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0132】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 IB：

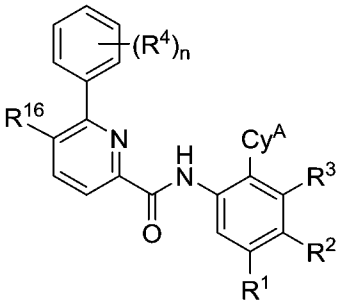
第 74 頁(發明說明書)



IB，

或其醫藥學上可接受之鹽。

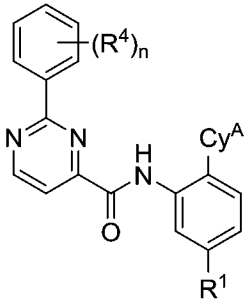
【0133】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 IC：



IC，

或其醫藥學上可接受之鹽。

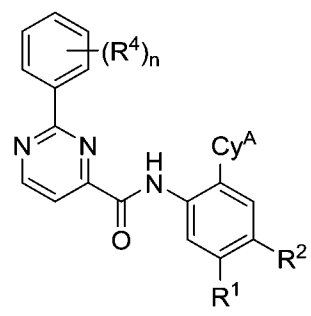
【0134】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 IIA：



IIA，

或其醫藥學上可接受之鹽。

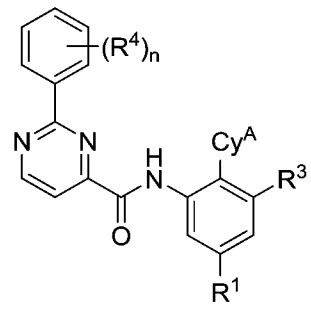
【0135】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 IIB：



IIB ,

或其醫藥學上可接受之鹽。

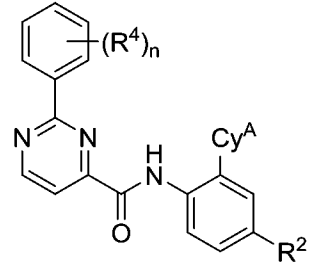
【0136】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 IIC：



IIC ,

或其醫藥學上可接受之鹽。

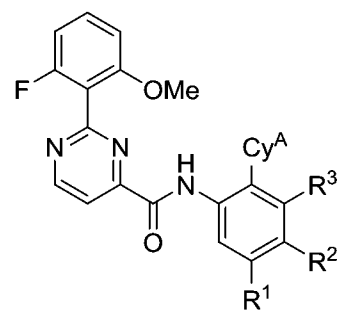
【0137】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 IID：



IID ,

或其醫藥學上可接受之鹽。

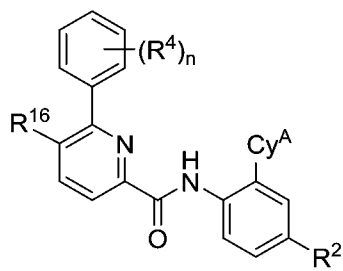
【0138】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 III：



III，

或其醫藥學上可接受之鹽。

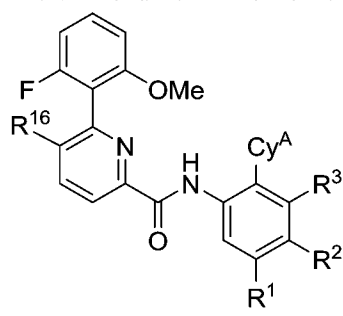
【0139】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 IV：



IV，

或其醫藥學上可接受之鹽。

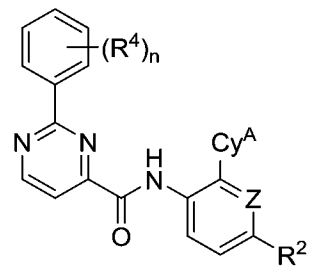
【0140】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 V：



V，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0141】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其具有式 VI:



VI,

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0142】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其係選自：

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(2-(2-(胺基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-((2*S*,4*S*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-(六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(羥基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(羥基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(氮雜環丁-1-基)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(*N*-嗎啉基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-((環丁基胺基)甲基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-5-乙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-((1*R*,4*R*)-5-(2-羥基乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(1*R*,4*R*)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-*N*-丙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-甲氧基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯

基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-(羥基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；及

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0143】 在一些實施例中，本文中提供一種化合物，其係選自：

N-(4-(氮雜環丁-1-基)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-((*S*)-2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)-3-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-2'-氰基-6'-氟聯苯-4-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(3-氰基吡啶-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-異丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(3-氰基吡啶-4-基)-2-((2*S*,4*S*)-4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2*S*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2*S*,5*S*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(6-(羥基甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基-*d*2)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1*S*,4*S*)-1-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-氰基-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲氧基吡啶甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氯-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-氟苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基-5-*d*)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-*N*-(2-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-(順)-4-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-(反)-4-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-(3-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-(3-胺基環戊基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((反)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((反)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基磺醯基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-甲基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-(二甲基胺基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-((2*S*,4*S*)-2-(羥基甲基)-4-(異丙基胺基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(四氫-2*H*-呷喃-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-氯苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)

嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)

嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(5-氟基-2-(吡咯啉-1-基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(1-氟基環丙基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-環丙基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-乙氧基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-((1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(2-(2-(氟基甲基)*N*-嗎啉基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-側氧基四氫-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1*H*)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；及

(*S*)-*N*-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)哌嗪-1-基)-4-異丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0144】 應進一步瞭解，個別實施例之內容中出於清楚性目的而描述之某些本發明特徵亦可組合提供於單一實施例中(同時意欲組合該等實施例，如同以多重依賴性形式書寫)。相反，單一實施例之內容中出於簡便性目的而描述之各種本發明特徵亦可單獨或以任何適合之子組合形式提供。因而，預期描述為式(I)化合物及式(I')化合物之實施例的特徵可組合於任何適合之組合中。

【0145】 在本說明書之不同處，以群組或範圍形式揭示化合物之某些特徵。

尤其意欲此種揭示內容包括該等群組及範圍之成員的各個及每個單獨子組合。舉例而言，術語「C₁₋₆烷基」尤其意欲單獨揭示(但不限於)甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基及 C₆烷基。

【0146】 術語「n 員」(其中 n 為整數)典型地描述成環原子之數目為 n 之部分中的成環原子之數目。舉例而言，哌啶基為 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基為 5 員雜芳基環之實例，吡啶基為 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之實例。

【0147】 在本說明書中之不同處，可描述定義二價連接基團之變數。尤其意欲各連接取代基包括該連接取代基之正向及反向形式。舉例而言，-NR(CR'R'')_n- 包括-NR(CR'R'')_n-及-(CR'R'')_nNR-兩者，且意欲逐一揭示各形式。在結構需要連接基團時，針對該基團所列出之馬庫西(Markush)變數應理解為連接基團。舉例而言，若結構需要連接基團且針對該變數之馬庫西基團定義列出「烷基」或「芳基」，則應理解該「烷基」或「芳基」分別表示連接伸烷基或伸芳基。

【0148】 術語「經取代」意謂在形式上將氫置換為與另一基團附接之「取代基」的原子或原子團。除非另外指示，否則術語「經取代」係指任何取代水準，例如單取代、二取代、三取代、四取代或五取代，其中允許此種取代。取代基係獨立地選擇，且取代可在任何化學上可及之位置上。應理解，指定原子上之取代受原子價限制。應理解，指定原子上之取代產生化學上穩定之分子。片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。術語「經取代」意謂移除氫原子且置換為取代基。單一二價取代基，例如側氧基，可置換兩個氫原子。

【0149】 術語「C_{n-m}」指示包括終點在內之範圍，其中 n 及 m 為整數且指示碳之數目。實例包括 C₁₋₄、C₁₋₆ 及其類似基團。

【0150】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指可為直鏈或分支鏈

之飽和烴基。術語「 C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之烷基。烷基在形式上對應於一個 C-H 鍵置換為烷基與化合物其餘部分之附接點的烷烴。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、第二丁基；高級同系物，諸如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團。

【0151】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烯基」係指對應於具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基的直鏈或分支鏈烴基。烯基在形式上對應於一個 C-H 鍵置換為烯基與化合物其餘部分之連接點的烯烴。術語「 C_{n-m} 烯基」係指具有 n 至 m 個碳原子之烯基。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。實例烯基包括但不限於乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【0152】 單獨或與其他術語組合使用之術語「炔基」係指對應於具有一或多個碳-碳三鍵之烷基的直鏈或分支鏈烴基。炔基在形式上對應於一個 C-H 鍵置換為烷基與化合物其餘部分之連接點的炔烴。術語「 C_{n-m} 炔基」係指具有 n 至 m 個碳之炔基。實例炔基包括但不限於乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0153】 單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指二價烷基連接基團。伸烷基在形式上對應於兩個 C-H 鍵置換為伸烷基與化合物其餘部分之連接點的烷烴。術語「 C_{n-m} 伸烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之伸烷基。伸烷基之實例包括但不限於乙-1,2-二基、乙-1,1-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及其類似基團。

【0154】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烷氧基」係指式-O-烷基之基

團，其中該烷基如以上所定義。術語「 C_{n-m} 烷氧基」係指烷氧基，其烷基具有 n 至 m 個碳。實例烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、三級丁氧基及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。術語「 C_{n-m} 二烷氧基」係指式-O-(C_{n-m} 烷基)-O-之連接基團，其烷基具有 n 至 m 個碳。實例二烷氧基包括-OCH₂CH₂O-及 OCH₂CH₂CH₂O-。在一些實施例中， C_{n-m} 二烷氧基之兩個 O 原子可附接至相同 B 原子而形成 5 員或 6 員雜環烷基。

【0155】 術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

【0156】 單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指-C(=O)-基團，其亦可寫作 C(O)。

【0157】 術語「氰基」或「腈」係指式-C≡N 之基團，其亦可寫作-CN。

【0158】 單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟基、氯基、溴基及碘基。在一些實施例中，「鹵基」係指選自 F、Cl 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基為 F。

【0159】 如本文中所使用之術語「鹵烷基」係指一或多個氫原子已由鹵素原子置換之烷基。術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子及至少一個至多達 $\{2(n \text{ 至 } m)+1\}$ 個可相同或不同的鹵素原子的 C_{n-m} 烷基。在一些實施例中，鹵素原子為氟原子。在一些實施例中，鹵烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。實例鹵烷基包括 CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅ 及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷基為氟烷基。

【0160】 單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵烷氧基」係指式-O-鹵烷基之基團，其中鹵烷基如以上所定義。術語「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指鹵烷氧基，其鹵烷基具有 n 至 m 個碳。實例鹵烷氧基包括三氟甲氧基及其類似基團。在一些實施

例中，鹵烷氧基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0161】 術語「側氧基」係指呈二價取代基形式，從而當與碳連接時形成羰基或當與雜原子連接時形成亞碸基或碸基或 *N*-氧化物基團之氧原子。在一些實施例中，雜環基團可視情況由 1 或 2 個側氧基(=O)取代基取代。

【0162】 術語「硫離子基」係指呈二價取代基形式，從而當與碳連接時形成硫羰基(C=S)之硫原子。

【0163】 術語「氧化」在提及成環 N 原子時係指成環 *N*-氧化物。

【0164】 術語「氧化」在提及成環 S 原子時係指成環磺醯基或成環亞磺醯基。

【0165】 術語「芳族」係指具有一或多個具芳族特徵(亦即，具有 $(4n+2)$ 個非定域 π (pi)電子，其中 n 為整數)之多不飽和環之碳環或雜環。

【0166】 單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指芳族烴基，其可為單環或多環(例如具有 2 個稠合環)。術語「 C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有 6 至約 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 6 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基為苯基。在一些實施例中，芳基為萘基。

【0167】 單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」或「雜芳族」係指具有至少一個選自硫、氧及氮之雜原子環成員的單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環 N 均可為 *N*-氧化物。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 14 個環原子，包括碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 10 個環原子，包括碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例

中，雜芳基具有 5 至 6 個環原子及 1 或 2 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基為五員或六員雜芳基環。在其他實施例中，雜芳基為八員、九員或十員稠合雙環雜芳基環。實例雜芳基包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、吡咯基、吡唑基、唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基(包括 1,2-萘啶、1,3-萘啶、1,4-萘啶、1,5-萘啶、1,6-萘啶、1,7-萘啶、1,8-萘啶、2,3-萘啶及 2,6-萘啶)、吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-*b*]噻唑基、嘌呤基及其類似基團。在一些實施例中，雜芳基為吡啶酮(例如 2-吡啶酮)。

【0168】 五員雜芳基環為具有五個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。例示性五員環雜芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及 1,3,4-噁二唑基。

【0169】 六員雜芳基環為具有六個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。例示性六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、異吲哚基及噻嗪基。

【0170】 單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指非芳族烴環系統(單環、雙環或多環)，包括環化之烷基及烯基。術語「C_{n-m}環烷基」係指具有 n 至 m 個環成員碳原子之環烷基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠合環)基團及螺環。環烷基可具有 3、4、5、6 或 7 個成環碳(C₃₋₇)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環成員、3 至 5 個環成員或 3 至 4 個環成員。在一些實施例中，環烷基為單環的。在一些實施例中，環烷基為單環的或雙環的。

在一些實施例中，環烷基為 C_{3-6} 單環環烷基。環烷基之成環碳原子可視情況氧化以形成側氧基或硫離子基。環烷基亦包括亞環烷基。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環烷基之定義中亦包括具有一或多個與環烷基環稠合(亦即，與其共用一個鍵)之芳族環的部分，例如環戊烷、環己烷及其類似物之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環烷基可經由任何成環原子，包括稠合芳族環之成環原子而連接。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降茛基、降蒾基、降薈基、雙環[1.1.1]戊烷基、雙環[2.1.1]己烷基及其類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0171】 單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指非芳族環或環系統，其可視情況含有一或多個伸烯基作為環結構之一部分，其具有至少一個獨立地選自氮、硫、氧及磷之雜原子環成員，且其具有 4 至 10 個環成員、4 至 7 個環成員或 4 至 6 個環成員。術語「雜環烷基」內包括單環 4 員、5 員、6 員及 7 員雜環烷基。雜環烷基可包括單環或雙環(例如具有兩個稠合或橋接環)或螺環環系統。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1、2 或 3 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況氧化以形成側氧基或硫離子基或其他氧化鍵聯(例如 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、 $C(S)$ 或 $S(O)_2$ 、*N*-氧化物等)，或氮原子可四級銨化。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子而連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個與雜環烷基環稠合(亦即，與其共用一個鍵)之芳族環的部分，例如吡啶、嗎啉、氮雜環庚三烯等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之雜環烷基可經由任何成環原子，包括稠合芳族環之成環原子而連接。雜環烷基之實例包括 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基；吡咯

啖基；六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2*H*)-基；1,6-二氫吡啶基；嗎啉基；氮雜環丁基；哌嗪基；及 4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基。

【0172】 在某些位置，該等定義或實施例係指特定環(例如氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另外指示，否則此等環可與任何環成員連接，其限制條件為不超過該原子之原子價。舉例而言，氮雜環丁烷環可連接於環之任何位置，而氮雜環丁-3-基環連接於 3 位。

【0173】 本文中所描述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立體中心)。除非另外指示，否則意指所有立體異構體，諸如對映異構體及非對映異構體。含有經不對稱取代之碳原子的本發明化合物可分離為光學活性或外消旋形式。關於如何由非光學活性起始物質製備光學活性形式之方法在此項技術中為已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N 雙鍵及其類似物之許多幾何異構體亦可存在於本文中所描述之化合物中，且本發明中涵蓋所有此種穩定異構體。已描述本發明化合物之順式及反式幾何異構體且其可分離為異構體混合物或經分離之異構形式。

【0174】 對化合物之外消旋混合物之解析可藉由此項技術中已知的許多方法中之任一種來進行。一種方法包括使用手性解析酸之分步再結晶，該酸為光學活性成鹽有機酸。適用於分步再結晶方法之解析劑為例如光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或多種光學活性樟腦磺酸(諸如 β -樟腦磺酸)之 D 及 L 形式。適用於分步結晶方法之其他解析劑包括 α -甲基苯甲胺(例如，*S* 及 *R* 形式，或非對映異構純形式)、2-苯基乙醇胺、降麻黃鹼、麻黃鹼、*N*-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物之立體異構純形式。

【0175】 外消旋混合物之解析亦可藉由在填充有光學活性解析劑(例如二硝

基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶析來進行。適合之溶析溶劑組成可由熟習此項技術者來確定。

【0176】 在一些實施例中，本發明化合物具有(*R*)-構形。在其他實施例中，本發明化合物具有(*S*)-構形。除非另外指示，否則在具有多於一個手性中心之化合物中，化合物中之各手性中心可獨立地為(*R*)或(*S*)。

【0177】 本發明之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由交換單鍵與相鄰之雙鍵加之伴隨質子遷移而產生。互變異構形式包括呈具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態的質子移變互變異構體。例示性質子移變互變異構體包括酮-烯醇配對、醯胺-亞胺酸配對、內醯胺-內醯亞胺配對、烯胺-亞胺配對及質子可占據雜環系統中兩個或更多個位置之環形形式，例如 1*H*-咪唑及 3*H*-咪唑、1*H*-1,2,4-三唑、2*H*-1,2,4-三唑及 4*H*-1,2,4-三唑、1*H*-異吡啶及 2*H*-異吡啶，以及 1*H*-吡唑及 2*H*-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態，或藉由適當取代而在空間上鎖定成一種形式。

【0178】 本發明之化合物亦可包括中間物或最終化合物中所存在之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但不同質量數之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氘及氚。本發明化合物之一或多個組成原子可經呈天然或非天然豐度之原子同位素置換或取代。在一些實施例中，該化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本發明化合物中之一或多個氫原子可由氘原子置換或取代。在一些實施例中，該化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，該化合物包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個氘原子。用於將同位素包括至有機化合物中之合成方法在此項技術中為已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971 ; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey

及 Jochen Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765 ; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於多種研究，諸如 NMR 光譜、代謝實驗及/或分析。

【0179】 用較重同位素(諸如氘)進行取代由於具有更大代謝穩定性而可提供某些治療優勢，例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求，且因此在一些情況下可能較佳。(A. Kerekes 等人, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210 ; R. Xu 等人, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312)。

【0180】 如本文中所使用之術語「化合物」意在包括所描繪之結構的所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。該術語亦意在指本發明化合物，而不考慮其製備方式，例如合成、藉由生物過程(例如代謝或酶轉化)或其組合。

【0181】 可發現所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽與其他物質，諸如水及溶劑(例如水合物及溶劑合物)在一起，或可加以分離。當呈固體狀態時，本文中所描述之化合物及其鹽可呈多種形式存在，且可例如呈溶劑合物(包括水合物)形式。該等化合物可呈任何固態形式，諸如多晶型物或溶劑合物，因此除非另外清楚指示，否則本說明書中提及化合物及其鹽應理解為涵蓋該化合物之任何固態形式。

【0182】 在一些實施例中，本發明之化合物或其鹽實質上經分離。「實質上經分離」意謂化合物至少部分或實質上與形成或偵測到其之環境分離。部分分離可包括例如富含本發明化合物之組成物。實質性分離可包括以重量計含有至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%之本發明化合物或其鹽的組成物。

【0183】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內、

適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理效益/風險比相稱的化合物、物質、組成物和/或劑型。

【0184】 此項技術中應理解如本文中所使用之表述「環境溫度」及「室溫」且大體上係指大約為進行反應之室內溫度的溫度，例如反應溫度，例如約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【0185】 本發明亦包括本文中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物的衍生物，其中藉由將現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而對母體化合物進行改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於諸如胺之鹼性殘基之無機酸鹽或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括母體化合物之例如由無毒無機酸或有機酸形成之無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，較佳為非水性介質，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)。適合之鹽的清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), 第 1418 頁；Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19；及 Stahl 等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)。在一些實施例中，本文中所描述之化合物包括 N-氧化物形式。

合成

【0186】 本發明化合物，包括其鹽，可使用已知有機合成技術來製備且可根據許多可能合成途徑中之任一種來合成。

【0187】 用於製備本發明化合物之反應可在適合之溶劑中進行，該等溶劑可

由熟習有機合成技術者容易地選擇。適合之溶劑與起始物質(反應物)、中間物或產物在進行反應之溫度，例如可在溶劑之冰點溫度至溶劑之沸點溫度範圍內的溫度下可能實質上不具反應性。指定反應可在一種溶劑或多於一種溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，可由熟習此項技術者選擇適用於特定反應步驟之溶劑。

【0188】 本發明化合物之製備可涉及對各種化學基團進行保護及去保護。對保護及去保護之需要及適當保護基之選擇可由熟習此項技術者容易地決定。保護基之化學性質描述於例如以下文獻中：Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007)；Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000)；Smith 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 6 版(Wiley, 2007)；Petursson 等人,「Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry」, *J. Chem. Educ.*, **1997**, 74(11), 1297；及 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, (Wiley, 2006)。

【0189】 可根據此項技術中已知的任何適合之方法來監測反應。舉例而言，可藉由光譜手段監測產物形成，諸如核磁共振光譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如 UV-可見光)、質譜法；或藉由層析法，諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)。

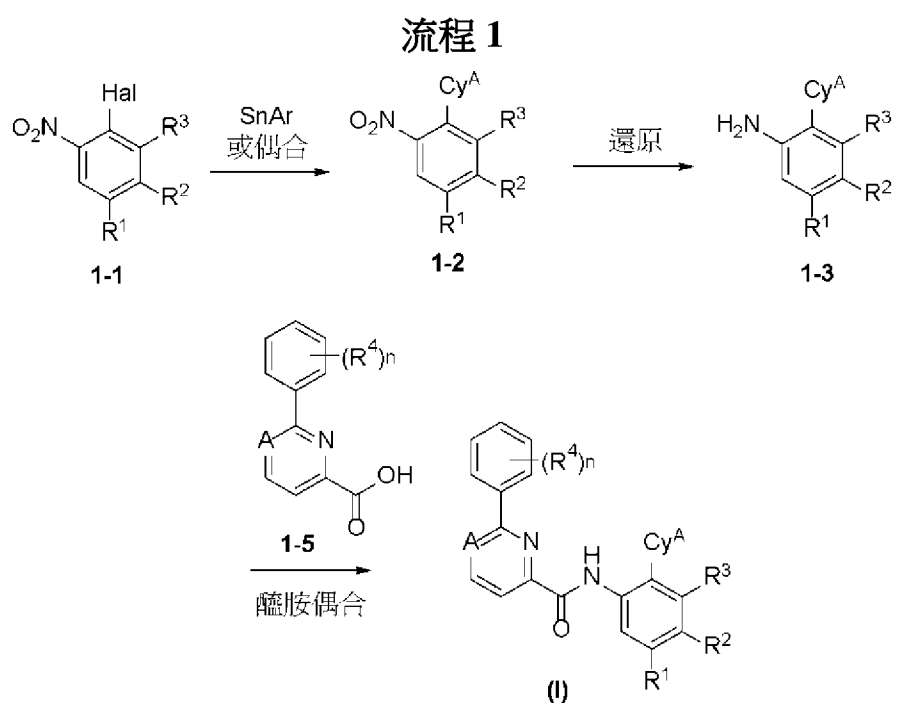
【0190】 以下諸流程提供與製備本發明化合物有關之一般指導。熟習此項技術者應理解，該等流程中所示之製備可使用一般有機化學知識加以修改或最佳化以製備各種本發明化合物。

【0191】 可例如使用如以下流程中所說明之製程來製備式(I)化合物及式(T)化合物。

【0192】 可使用如流程 1 中所說明之製程來製備式(I)化合物及式(T)化合物。

在流程 1 中所描繪之製程中，可使用式 1-1 化合物之鹵基取代基，藉由眾多方法，例如藉由在適合之鹼(例如三乙胺或 DIPEA)下在適合之溶劑(例如 DMF、DMSO、二噁烷)中用適當胺親核試劑進行親核置換或藉由適合之交叉偶合反應來安裝 Cy^A 取代基，以獲得式 1-2 之化合物。適合之交叉偶合反應包括但不限於布赫瓦爾德偶合(例如在諸如 RuPhod Pd G2 之鈀環預催化劑存在下)及根岸偶合或鈴木偶合(例如在諸如 Xphos Pd G2 之鈀環預催化劑存在下)。不同的交叉偶合程序之實例尤其包括施蒂勒偶合(ACS Catalysis 2015, 5, 3040-3053)、鈴木偶合(Tetrahedron 2002, 58, 9633-9695)、茵頭偶合(Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 5084-5121)、根岸偶合(ACS Catalysis 2016, 6, 1540-1552)、布赫瓦爾德-哈特維希胺化(Chem. Sci. 2011, 2, 27-50)及 Cu 催化胺化(Org. React. 2014, 85, 1-688)。

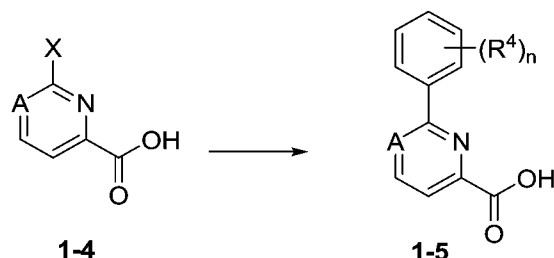
【0193】 用適當還原劑(例如在氯化銨或氫氣存在下，在 Pd/C 催化劑存在下用鐵)還原硝基，獲得式 1-3 之化合物。用式 1-5 之酸(例如使用 HATU 及諸如胡氏(Hunig's)鹼之鹼)進行醯胺鍵形成，獲得所要式(I)化合物或式(I')化合物。



【0194】 可使用交叉偶合，諸如鈴木偶合(例如在諸如 Xphos Pd G2 之鈀環預

催化劑存在下)或史帝勒偶合(例如在諸如 $(PPh_3)_2PdCl_2$ 之鈀催化劑及諸如三乙胺之鹼存在下)由式 1-4 之化合物來製備式 1-5 之酸。

流程 2



HPK1 激酶

【0195】 研究已確定 HPK1 為 T 細胞及 B 細胞活化之陰性調控劑(Hu, M.C.等人, Genes Dev, 1996. 10(18): 第 2251-64 頁; Kiefer, F.等人, EMBO J, 1996. 15(24): 第 7013-25 頁)。HPK1 缺乏小鼠 T 細胞顯示 TCR 近端信號傳導活化顯著增加、IL-2 產生增加以及活體外在抗 CD3 刺激後過度增殖(Shui, J.W.等人, Nat Immunol, 2007. 8(1): 第 84-91 頁)。與 T 細胞類似, HPK1 敲除 B 細胞在 KLH 免疫之後產生之 IgM 及 IgG 同功異構體水準高得多, 並且顯示可能由於 BCR 信號傳導增強而過度增殖。Wang, X.等人, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁。在機制上, 在 TCR 或 BCR 信號傳導期間, LCK/ZAP70 (T 細胞)或 SYK/LYN (B 細胞)介導之 Tyr379 磷酸化及其隨後與銜接蛋白 SLP-76 (T 細胞)或 BLNK (B 細胞)結合使 HPK1 活化(Wang, X.等人, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁)。活化之 HPK1 使 Ser376 上之 SLP-76 或 Thr152 上之 BLNK 磷酸化, 從而徵募信號傳導分子 14-3-3 且最終泛素化介導 SLP-76 或 BLNK 降解(Liou, J.等人, Immunity, 2000. 12(4): 第 399-408 頁; Di Bartolo, V.等人, J Exp Med, 2007. 204(3): 第 681-91 頁)。因為 SLP-76 及 BLNK 對 TCR/BCR 介導之信號傳導活化(例如 ERK、磷脂酶 $C\gamma 1$ 、calcium flux 及 NFAT 活化)為必需的, 故此等銜接蛋白之 HPK1 介導之下調提供在 T 細胞或 B 細胞活化期間減弱信號傳導強度之負反饋機

制(Wang, X.等人, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁)。

【0196】 來自 HPK1 敲除小鼠之骨髓來源樹突狀細胞(BDMC)顯示較高共刺激分子(例如 CD80/CD86)表現及增強之促炎性細胞介素(IL-12、TNF- α 等)產生，並且顯示在活體外及活體內刺激 T 細胞增殖之能力優於野生型 DC (Alzabin, S.等人, J Immunol, 2009. 182(10): 第 6187-94 頁)。此等資料表明 HPK1 亦為樹突狀細胞活化之重要陰性調控劑(Alzabin, S.等人, J Immunol, 2009. 182(10): p. 6187-94)。然而，DC 活化之 HPK-1 介導之負調控的基礎信號傳導機制仍有待解釋。

【0197】 相比之下，HPK1 看似為調控 T 細胞(Treg)之抑制功能之正調控劑(Sawasdikosol, S.等人, The journal of immunology, 2012. 188(supplement 1): 第 163 頁)。HPK1 缺乏型小鼠 Foxp3⁺ Treg 在抑制 TCR 誘導之效應 T 細胞增殖方面有缺陷，而且在 TCR 嚙合後反常地獲得產生 IL-2 之能力(Sawasdikosol, S.等人, The Journal of Immunology, 2012. 188(supplement 1): 第 163 頁)。此等資料表明 HPK1 為 Treg 功能及外周自體耐受性之重要調控劑。

【0198】 HPK1 亦參與 CD4⁺ T 細胞活化之 PGE2 介導之抑制(Ikegami, R.等人, J Immunol, 2001. 166(7): 第 4689-96 頁)。US 2007/0087988 中所公開之研究指示 HPK1 激酶活性因暴露於 CD4⁺ T 細胞中生理學濃度之 PGE2 而增加，且此效應係由 PEG2 誘導之 PKA 活化介導。HPK1 缺乏型 T 細胞之增殖對 PGE2 之抑制性作用具抗性(參見 US 2007/0087988)。因此，PGE2 介導之 HPK1 活化可能代表調節免疫反應之新穎調控途徑。

【0199】 本發明提供藉由使 HPK1 與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸來調節(例如抑制) HPK1 活性之方法。在一些實施例中，該接觸可為向患者投與本文中所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，本發

明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療性投與以增強、刺激及/或增加在癌症方面之免疫力。舉例而言，治療與抑制 **HPK1** 相互作用相關之疾病或病症之方法可包括向有需要之患者投與治療有效量之本文中所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物可單獨、與其他劑或療法組合或作為佐劑或新佐劑用於治療諸多疾病或病症，包括癌症。對於本文中所描述之用途，本發明化合物中之任一者，包括其實施例中之任一者均可使用。

【0200】 可使用本發明化合物治療之癌症之實例包括但不限於骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、臀部癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌瘤、子宮內膜癌瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌瘤、陰道癌瘤、外陰癌瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病)、兒童期固體腫瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎或尿道癌、腎盂癌瘤、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊椎軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T 細胞淋巴瘤、環境誘導型癌症(包括石棉誘導之癌症)及該等癌症之組合。

【0201】 在一些實施例中，可用本發明化合物治療之癌症包括黑色素瘤(例如轉移性惡性黑色素瘤)、腎癌(例如明亮細胞癌)、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌)、乳癌、三陰性乳癌、結腸癌及肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)。另外，本發明包括可使用本發明化合物抑制其生長之難治性或復發性惡性病。

【0202】 在一些實施例中，可使用本發明化合物治療之癌症包括但不限於實體腫瘤(例如前列腺癌、結腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、

肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液學癌症(例如淋巴瘤、白血病, 諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括複發性或難治性 NHL 及複發性濾泡性淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤)及該等癌症之組合。

【0203】 在一些實施例中, 可使用本發明化合物治療之疾病及適應症包括但不限於血液學癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、生殖泌尿道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌症、婦科癌症及皮膚癌。

【0204】 例示性血液學癌症包括淋巴瘤及白血病, 諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括複發性或難治性 NHL 及複發性濾泡性)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增殖性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)、本態性血小板增多症(ET))、脊髓發育不良症候群(MDS)、T 細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)、多發性骨髓瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症、毛細胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤及勃兒基特氏淋巴瘤。

【0205】 例示性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0206】 例示性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(小支氣管)癌、支氣管腺

瘤、軟骨瘤型錯構瘤及間皮瘤。

【0207】 例示性胃腸癌包括食道癌(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌。

【0208】 例示性泌尿生殖道癌包括腎癌(腺癌、威爾姆氏腫瘤[腎母細胞瘤])、膀胱癌及尿路癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)及睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)。

【0209】 例示性肝癌包括肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管型肝癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0210】 例示性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、尤因氏肉瘤、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、骨軟骨纖維瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0211】 例示性神經系統癌症包括顱骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、變形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦癌(星細胞瘤、神經管細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚組織瘤(松果體瘤)、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、寡突神經膠質瘤、許旺氏細胞瘤(schwannoma)、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓癌(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)以及神經母細胞瘤及賴爾米特-杜克洛氏病(Lhermitte-Duclos disease)。

【0212】 例示性婦科癌症包括子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌、腫

瘤前子宮頸發育異常)、卵巢癌(卵巢癌瘤(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤)、粒層-泡膜細胞腫瘤、塞氏-萊氏細胞腫瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)及輸卵管癌(癌瘤)。

【0213】 例示性皮膚癌包括黑色素瘤、基底細胞癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、卡波西氏肉瘤、莫克爾氏細胞皮膚癌、胎塊發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍痕瘤。在一些實施例中，可使用本發明化合物治療之疾病及適應症包括但不限於鎌狀細胞病(例如鎌狀細胞性貧血)、三陰性乳癌(TNBC)、骨髓發育不良症候群、睪丸癌、膽管癌、食道癌及尿路上皮癌瘤。

【0214】 例示性頭頸癌包括神經膠質母細胞瘤、黑色素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻癌及鼻側癌、甲狀腺癌及副甲狀腺癌。

【0215】 在一些實施例中，HPK1 抑制劑可用於治療產生 PGE2 之腫瘤(例如 Cox-2 過度表現腫瘤)及/或產生腺苷之腫瘤(CD73 及 CD39 過度表現腫瘤)。已在諸如結腸直腸癌、乳癌、胰臟癌及肺癌之眾多腫瘤中偵測到 Cox-2 過度表現，其中其與不良預後相關。已報告 COX-2 在諸如 RAJI (勃兒基特氏淋巴瘤)及 U937 (急性原單核細胞性白血病)之血液學癌症模型中以及在患者之母細胞中過度表現。CD73 在多種人類癌瘤，包括結腸癌瘤、肺癌瘤、胰臟癌瘤及卵巢癌瘤中上調。重要的是，較高 CD73 表現水準與腫瘤新血管形成、侵襲及轉移並且與乳癌情況下之較短患者存活時間相關。

【0216】 如本文中所使用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中使所指示之部分在一起，以使其物理鄰近程度足以發生相互作用。

【0217】 可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0218】 片語「治療有效量」係指可在組織、系統、動物、個體或人類中引發研究人員、獸醫、醫學醫生或其他臨床醫師正尋求之生物學或醫學反應的活性化合物或醫藥劑用量。

【0219】 如本文中所使用，術語「治療」係指以下各項中之一或多項：(1)抑制疾病，例如，在正經曆或呈現疾病、病狀或病症之病理學或症狀學之個體中抑制疾病、病狀或病症(亦即，阻遏病理學及/或症狀學之進一步發展)；及(2)改善疾病，例如在正經曆或呈現疾病、病狀或病症之病理學或症狀學之個體中改善疾病、病狀或病症(亦即，逆轉病理學及/或症狀學)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0220】 在一些實施例中，本發明化合物適用於預防或降低發展本文中所提及之諸多疾病中之任一種的風險；例如，在可能傾向於某一疾病、病狀或病症但尚未經曆或顯示該疾病之病理學或症狀學的個體中預防或降低發展該疾病、病狀或病症之風險。

組合療法

I. 免疫檢查點療法

【0221】 在一些實施例中，本文中所提供之 HPK1 抑制劑可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合用於治療如本文中所描述之癌症。本發明化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如 CD20、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、

BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1 及 PD-L2 之免疫檢查點分子的抑制劑。在一些實施例中，該免疫檢查點分子為選自 CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137 之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，該免疫檢查點分子為選自 A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT 及 VISTA 之抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本文中所提供之本發明化合物可與選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGF β 抑制劑之一或多種藥劑組合使用。

【0222】 在一些實施例中，本文中所提供之化合物可與免疫檢查點分子，例如 OX40、CD27、GITR 及 CD137 (亦稱為 4-1BB)之一或多種促效劑組合使用。

【0223】 在一些實施例中，該免疫檢查點分子抑制劑為抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0224】 在一些實施例中，該免疫檢查點分子抑制劑為 PD-1 抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，該抗 PD-1 單株抗體為尼魯單抗(nivolumab)、噴羅珠單抗(pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、度伐魯單抗(durvalumab) (Imfinzi®)、皮地珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122 或 AMP-224。在一些實施例中，該抗 PD-1 單株抗體為尼魯單抗或噴羅珠單抗。在一些實施例中，該抗 PD1 抗體為噴羅珠單抗。在一些實施例中，該抗 PD-1 單株抗體為 MGA012。在一些實施例中，該抗 PD1 抗體為 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如 4-1BB (例如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏托米魯單抗(utomilumab))。

【0225】 在一些實施例中，該免疫檢查點分子抑制劑為 PD-L1 抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，該抗 PD-L1 單株抗體為 BMS-935559、

MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)或 MSB0010718C。在一些實施例中，該抗 PD-L1 單株抗體為 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0226】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 及 PD-L1 抑制劑，例如抗 PD-1/PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1/PD-L1 為 MCLA-136。

【0227】 在一些實施例中，該抑制劑為 MCLA-145。

【0228】 在一些實施例中，該免疫檢查點分子抑制劑為 CTLA-4 抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，該抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)、AGEN1884 或 CP-675,206。

【0229】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為 CSF1R 抑制劑，例如抗 CSF1R 抗體。在一些實施例中，抗 CSF1R 抗體為 IMC-CS4 或 RG7155。

【0230】 在一些實施例中，該免疫檢查點分子抑制劑為 LAG3 抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體為 BMS-986016、LAG525、IMP321、GSK2831781 或 INCAGN2385。

【0231】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為 TIM3 抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體為 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0232】 在一些實施例中，該免疫檢查點分子抑制劑為 GITR 抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，該抗 GITR 抗體為 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323 或 MEDI1873。

【0233】 在一些實施例中，該免疫檢查點分子抑制劑為 OX40 拮抗劑，例如抗 OX40 拮抗劑抗體或 OX40L 融合蛋白質。在一些實施例中，該抗 OX40 抗體為 INCAGN01949、MEDI0562、MEDI6469、MOXR-0916、PF-04518600、

GSK3174998 或 BMS-986178。在一些實施例中，該 OX40L 融合蛋白質為 MEDI6383。

【0234】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為 CD20 抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為奧妥珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗(rituximab)。

【0235】 本發明化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之結構域之一靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3 或 TGF β 受體。

【0236】 在一些實施例中，本發明化合物可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑為 IDO1、TDO 或精胺酸酶抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括依帕卡多司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。精胺酸酶抑制劑之實例為 CB-1158。

【0237】 如全文所提供，其他化合物、抑制劑、劑等可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或其可作為單獨劑型同時或順序投與。

II. 癌症療法

【0238】 癌細胞生長及存活可受多個信號傳導途徑影響。因而，組合對活性受其調節之標靶展現不同偏好之不同酶/蛋白質/受體抑制劑可用於治療該等病狀。可與本發明化合物組合之劑的實例包括 PI3K-AKT-mTOR 途徑抑制劑、Raf-MAPK 途徑抑制劑、JAK-STAT 途徑抑制劑、 β 連鎖蛋白途徑抑制劑、notch 途徑抑制劑、刺蝟途徑抑制劑、Pim 激酶抑制劑以及蛋白質侶伴蛋白及細胞週期進展抑制劑。靶向超過一個信號傳導途徑(或超過一個涉及指定信號傳導途徑之生物分子)可降低在細胞群體中產生抗藥性之可能性及/或降低治療之毒性。

【0239】 本發明化合物可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑組合用於治療諸多疾病，諸如癌症。癌症之實例包括固體腫瘤及液體腫瘤，諸如血液癌。舉例而言，本發明化合物可與以下激酶之一或多種抑制劑組合用於治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM 激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER³、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。在一些實施例中，本發明化合物可與以下抑制劑中之一或多種組合用於治療癌症。可與本發明化合物組合用於治療癌症之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如 AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、盧西他尼(lucitanib)、多韋替尼(dovitinib)、TAS-120、JNJ-42756493、Debio1347、INCB54828、INCB62079 及 INCB63904)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或 INCB39110)、IDO 抑制劑(例如帕卡多司他及 NLG919)、LSD1 抑制劑(例如 GSK2979552、INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如 INCB50797 及 INCB50465)、PI3K- γ 抑制劑(諸如 PI3K- γ 選擇性抑制劑)、CSF1R 抑制劑(例如 PLX3397 及 LY3022855)、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、溴基及額外末端家族成員抑制劑(例如溴域抑制劑或 BET 抑制劑，諸如 OTX015、CPI-0610、INCB54329 及 INCB57643)及腺苷受體拮抗劑或其組合。HDAC 抑制劑諸如帕比司他(panobinostat)及伏立諾他(vorinostat)。c-Met 抑制劑諸如奧妥珠單抗

(onartumzumab)、替伐尼布(tivantnib)及 INC-280。BTK 抑制劑諸如依魯替尼(ibrutinib)。mTOR 抑制劑諸如雷帕黴素(rapamycin)、斥消靈(sirolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus)。Raf 抑制劑諸如維羅非尼(vemurafenib)及達拉非尼(dabrafenib)。MEK 抑制劑諸如曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及 GDC-0973。Hsp90 抑制劑(例如坦螺旋黴素(tanespimycin))、週期素依賴性激酶抑制劑(例如帕博西尼(palbociclib))、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib))及 Pim 激酶抑制劑(LGH447、INCB053914 及 SGI-1776)亦可與本發明化合物組合。

【0240】 本發明化合物可與用於治療諸如癌症之疾病的一或多種劑組合使用。在一些實施例中，該劑為烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括苯達莫司汀(bendamustine)、氮芥類、乙烯亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯、尿嘧啶氮芥、氮芥、環磷醯胺(Cytosan™)、依弗醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、氮芥苯丁酸、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲黴素、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。在一些實施例中，該蛋白酶體抑制劑為卡非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，該皮質類固醇為迪皮質醇(DEX)。在一些實施例中，該免疫調節劑為來那度胺(lenalidomide；LEN)或泊馬度胺(pomalidomide；POM)。

【0241】 本發明化合物可進一步與例如藉由化學療法、照射療法、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或手術治療癌症之其他方法組合使用。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、繼承性 T 細胞轉移、輔助 T 細胞活化之 CAR (嵌

合抗原受體) T 細胞治療、溶瘤試驗及免疫調節小分子(包括沙利度胺(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑)及其類似治療。該等化合物可與一或多種抗癌藥物, 諸如化學治療劑組合投與。實例化學治療劑包括以下任一者: 阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維 A 酸(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、阿非迪龍(aphidicolin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿西替尼(axitinib)、阿紫胞苷(azacitidine)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、巴瑞替尼(baricitinib)、比卡米特(bicalutamide)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐必(bortezomib)、硼替佐米(bortezomib)、布瑞凡尼(brivanib)、布帕利昔(buparlisib)、靜脈用白消安、口服白消安、二甲羥酮(calusterone)、伊立替康(camptosar)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、克羅拉濱(clofarabine)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、達克替尼(dacomitinib)、放線菌素(dactinomycin)、達替肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼介白素(denileukin)、地尼介白素-2(denileukin diftitox)、脫氧助間型黴素(deoxycoformycin)、右雷佐生(dexrazoxane)、多烯紫杉醇(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、屈洛昔芬(droloxafine)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、恩紮盧胺(enzalutamide)、表鬼臼毒素(epidophyllotoxin)、表柔比星(epirubicin)、埃博黴素(epothilones)、埃羅替尼(erlotinib)、雌氮芥(estramustine)、磷酸伊妥普賽(etoposide phosphate)、伊妥普賽、依西美坦(exemestane)、檸檬酸

芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟脲苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸組胺瑞林(histreltin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、艾達魯比辛(idarubicin)、艾德拉利昔(idelalisib)、依弗醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α -2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋四咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖、巯基嘌呤(mercaptopurine)、胺甲喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、光神黴素(mithramycin)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、長春瑞濱(navelbine)、奈昔木單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、諾非莫單抗(nofetumomab)、奧舍瑞林(oserelin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、匹拉利昔(pilaralisib)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、普納替尼(ponatinib)、葡吩姆(porfimer)、普賴松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎吖因(quinacrine)、雷尼珠單抗(ranibizumab)、拉布立酶(rasburicase)、瑞戈菲尼(regorafenib)、雷洛西芬(reloxafine)、瑞復美(revlimid)、利妥昔單抗(rituximab)、盧梭替尼、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲黴素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、馬來酸舒尼替尼、他

莫西芬(tamoxifen)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯(testolactone)、沙立度胺、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、曲普瑞林(triptorelin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0242】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(赫賽汀)、針對共刺激分子之抗體(諸如針對 CTLA-4 之抗體(例如伊匹單抗或曲美目單抗)、針對 4-1BB 之抗體、針對 PD-1 之抗體及針對 PD-L1 之抗體)或針對細胞介素(IL-10、TGF- β 等)之抗體。可與本發明化合物組合用於治療癌症或感染(諸如病毒感染、細菌感染、真菌感染及寄生蟲感染)之針對 PD-1 及/或 PD-L1 之抗體的實例包括但不限於尼魯單抗、噴羅珠單抗、MPDL3280A、MEDI-4736 及 SHR-1210。

【0243】 其他抗癌劑包括細胞增殖病症相關激酶抑制劑。此等激酶包括但不限於 Aurora-A、CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、蝶素受體激酶、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、Rsk 及 SGK。

【0244】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之抗癌劑，諸如針對趨化因子受體，包括 CCR2 及 CCR4 之拮抗劑。

【0245】 本發明化合物可進一步與一或多種消炎劑、類固醇、免疫抑制劑或治療抗體組合使用。類固醇包括但不限於 17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚、睪丸激素、普賴松、氟脛甲睪酮、甲基普賴松、甲基睪甾酮、普賴蘇稷、曲安西龍、氯三芳乙烯、脛孕酮、胺魯米特及乙酸甲脛黃體酮。

【0246】 本發明化合物亦可與洛那法尼(lonafarnib) (SCH6636)、替吡法尼(tipifarnib) (R115777)、L778123、BMS 214662、替紮他濱(tezacitabine) (MDL 101731)、Sml1、曲阿平(triapine)、迪多斯(didox)、屈米多斯(trimidox)及安米多斯(amidox)組合使用。

【0247】 可將具有式(I)、式(I')或如本文中所描述之諸式中之任一者的化合物、如技術方案中之任一者中所敘述及如本文中所描述之化合物或其鹽與另一免疫原性劑組合，該免疫原性劑為諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白質、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞因子之基因轉染之細胞。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MART1 及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞因子 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0248】 具有式(I)、式(I')或如本文中所描述之諸式中之任一者的化合物、如技術方案中之任一者中所敘述及如本文中所描述之化合物或其鹽可與用於治療癌症之疫苗接種方案組合使用。在一些實施例中，該等腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括得自於牽涉人類癌症之病毒，諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)的蛋白質。在一些實施例中，可將本發明化合物與腫瘤特異性抗原組合使用，該腫瘤特異性抗原諸如自腫瘤組織本身分離出之熱休克蛋白。在一些實施例中，可將具有式(I)、式(I')或如本文中所描述之諸式中之任一者的化合物、如技術方案中之任一者中所敘述及如本文中所描述之化合物或其鹽與樹突狀細胞免疫組合以活化有效抗腫瘤反應。

【0249】 本發明化合物可與使表現 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受體之效應細胞靶向腫瘤細胞之雙特異性巨環肽組合使用。亦可將本發明化合物與活化宿主免疫反應性之巨

環肽組合。

【0250】 本發明化合物可與骨髓移植組合使用以用於治療多種造血源性腫瘤。

【0251】 設想與本發明化合物組合使用之適合抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0252】 實例適合 NRTI 包括齊多夫定(zidovudine) (AZT)；地達諾新(didanosine) (ddl)；紮西他濱(zalcitabine) (ddC)；司他夫定(stavudine) (d4T)；拉米夫定(lamivudine) (3TC)；阿巴卡韋(abacavir) (1592U89)；阿德福韋酯(adeфовir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir) (BMS-180194)；BCH-10652；恩曲他濱(emitricitabine) [(-)-FTC]； β -L-FD4 (亦稱為 β -L-D4C 且名為 β -L-2',3'-二去氧-5-氟-胞苷)；DAPD ((-)- β -D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧戊環)；及洛德腺苷(lodenosine) (FddA)。典型適合 NNRTI 包括奈韋拉平(nevirapine) (BI-RG-587)；地拉韋定(delaviradine) (BHAP、U-90152)；依法韋侖(efavirenz) (DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮)；以及(+)-胡桐內酯 A (NSC-675451)及胡桐內酯 B。典型適合蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir) (Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir) (ABT-538)；茚地那韋(indinavir) (MK-639)；奈非那韋(nelfnavir) (AG-1343)；安普那韋(amprenavir) (141W94)；拉西那韋(lasinavir) (BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；及 AG-1549。其他抗病毒劑包括脛基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、噴他夫西(pentafuside)及伊薩姆計畫第 11607 號。

【0253】 當向患者投與多於一種醫藥劑時，其可同時、分開、相繼或組合投

與(例如，對於超過兩種藥劑)。

【0254】 在一些實施例中，本發明化合物可與 INCB086550 組合使用。

調配物、劑型及投藥

【0255】 當用作醫藥時，本發明化合物可呈醫藥組成物形式投與。因而，本發明提供一種組成物，其包含具有式(I)、式(I')或如本文中所描述之諸式中之任一者的化合物、如技術方案中之任一者中所敘述及如本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或其任何實施例，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。此等組成物可用醫藥技術中所熟知的方式製備，且可藉由各種途徑投與，視指示局部治療或全身治療及欲治療之區域而定。投與可為局部(包括經皮、經表皮、經眼及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、經肺(例如藉由吸入或吹入粉劑或氣霧劑，包括藉由噴霧器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內或注射或輸注；或顱內，例如鞘內或心室內投與。非經腸投與可呈單次推注劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵。用於局部投與之醫藥組成物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗液、乳膏、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉劑。習知醫藥載劑、水性、粉狀或油性基質、增稠劑及其類似物可能為必需的或理想的。

【0256】 本發明亦包括醫藥組成物，其含有作為活性成分之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的組合。在一些實施例中，該組成物適合於局部投與。在製造本發明之組成物時，通常將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或包裝在呈例如膠囊、香囊、紙或其他其他容器形式之此種載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為充當活性成分之媒劑、載劑或介質的固體、半固體或液體材料。因而，該等組成物可呈錠劑、丸劑、粉劑、口含錠、香囊、扁囊、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧

劑(呈固體形式或處於液體介質中)、含有例如至多 10 重量%活性化合物之軟膏、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑形式。

【0257】 在製備調配物時，活性化合物在與其他成分組合之前可經研磨以獲得適當粒度。若活性化合物實質上不溶，則可將其研磨至小於 200 目之粒度。若活性化合物實質上為水溶性的，則可藉由研磨來調節粒度以獲得在調配物中實質上均勻分佈，例如約 40 目。

【0258】 本發明之化合物可使用已知的研磨程序進行研磨，諸如濕磨，以獲得適合於錠劑形成且適合於其他調配物類型之粒度。本發明化合物之細粉狀(奈米粒子)製劑可藉由此項技術中已知的方法來製備，參見例如 WO 2002/000196。

【0259】 適合之賦形劑的一些實例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃芪膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。該等調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組成物可經可以調配以便在藉由使用此項技術中已知的程序投與患者之後獲得活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0260】 在一些實施例中，醫藥組成物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及至少一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含約 98%微晶纖維素及約 2%二氧化矽 w/w。

【0261】 在一些實施例中，該組成物為包含至少一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的持續釋放組成物。在一些實施例中，該組成物包含至少一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種選自微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲

基纖維素及聚環氧乙烷之組分。在一些實施例中，該組成物包含至少一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及微晶纖維素、乳糖單水合物及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，該組成物包含至少一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及微晶纖維素、乳糖單水合物及聚環氧乙烷。在一些實施例中，該組成物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶纖維素為 Avicel PH102™。在一些實施例中，乳糖單水合物為 Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如 Methocel K4M Premier™) 及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (例如 Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚環氧乙烷為聚環氧乙烷 WSR 1105 (例如 Polyox WSR 1105™)。

【0262】 在一些實施例中，使用濕式粒化法來產生該組成物。在一些實施例中，使用乾式粒化法來產生該組成物。

【0263】 該等組成物可調配成單位劑量形式，各劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)，更通常約 100 mg 至約 500 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 10 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 50 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 25 mg 活性成分。術語「單位劑量形式」係指適合作為整體劑量用於人類個體及其他哺乳動物的物理離散單元，各單位含有經計算可產生所要治療效應且與適合之醫藥賦形劑締合之預定量之活性物質。

【0264】 用於調配醫藥組成物之組分具有高純度且實質上不含可能有害之污染物(例如，至少為國家食品等級，一般至少為分析等級，且更通常至少為醫藥等級)。尤其對於人類服用，該組成物較佳根據如美國食品與藥物管理局之適用法規中所限定之優良製造規範標準來進行製造或調配。舉例而言，適合之調配物可為無菌的及/或實質上等張的及/或完全符合美國食品與藥物管理局之所有

優良製造規範規定。

【0265】 活性化合物可在較寬劑量範圍內有效且一般以治療有效量投與。然而，應理解，實際投與之化合物之量通常將由醫師根據相關情形決定，包括欲治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似因素。

【0266】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及病狀以及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組成物中之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可以含有約 0.1% 至約 10% w/v 化合物之水性生理學緩衝溶液形式提供以用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每天約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每天約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量有可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物學效力、賦形劑之配方及其投藥途徑之變數而定。有效劑量可由得自於生體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推。

【0267】 為了製備諸如錠劑之固體組成物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組成物。當此等預調配組成物稱為同質時，活性成分通常均勻分散於組成物中，使得該組成物可容易地再分成相等有效單位劑量形式，諸如錠劑、丸劑及膠囊劑。隨後將此固體預調配物再分成含有例如約 0.1 至約 1000 mg 本發明活性成分之上述類型之單位劑量形式。

【0268】 本發明之錠劑或丸劑可經塗佈或混配以獲得可提供延長作用時間之優勢的劑量形式。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後

者呈處於前者上之封套形式。兩種組分可由腸衣層隔開，該腸衣層用於抵抗在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或延遲釋放。多種物質可用於該等腸衣層或包衣，該等物質包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之物質的混合物。

【0269】 可併入本發明之化合物及組成物以用於經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、經適當調味之糖漿、水或油懸浮液及含可食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)以及酞劑及類似醫藥媒劑之調味乳液。

【0270】 用於吸入或吹入之組成物包括處於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液及粉末。液體或固體組成物可含有如上文所描述之適合之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組成物係藉由口或鼻呼吸途徑投與以獲得局部或全身效應。可藉由使用惰性氣體使組成物霧化。霧化溶液可由霧化裝置直接呼吸，或可將霧化裝置連接於面具帳篷或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組成物可以適當方式由遞送調配物之裝置經口或鼻投與。

【0271】 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烷烷基醚、丙二醇、白凡士林及其類似物之疏水性載劑。乳膏之載劑組成物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟基硬脂醇)之組合。凝膠可使用異丙醇及水與其他組分(諸如甘油、羥乙基纖維素及其類似物)之適合組合進行調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1 wt%、至少約 0.25 wt%、至少約 0.5 wt%、至少約 1 wt%、至少約 2 wt%或至少約 5 wt%本發明化合物。局部調配物可適當地包裝於例如 100 g 之管內，視情況關聯有治療所選適應症(例如牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明書。

【0272】 投與患者之化合物或組成物之量將視投與何物、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及其類似因素而變化。在治療應用中，組成物可以足以治癒或至少部分阻滯疾病及其併發症之症狀的量投與已罹患該疾病之患者。有效劑量將視所治療之疾病病狀以及主治臨床醫師視諸如疾病嚴重程度、患者年齡、體重及一般狀況之因素而作出之判斷及其類似因素而定。

【0273】 投與患者之組成物可呈上述醫藥組成物形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術進行滅菌，或可進行無菌過濾。水溶液可經包裝以便依原樣使用，或經凍乾，在使用前將凍乾製劑與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值通常將在 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應理解，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將形成醫藥鹽。

【0274】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組成物中之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投與途徑。舉例而言，本發明化合物可以含有約 0.1% 至約 10% w/v 該化合物之水性生理學緩衝溶液形式提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍為每天約 1 µg/kg 至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每天約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量有可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物學效力、賦形劑配方及其投與途徑之變數而變化。有效劑量可由得自於生體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推。

經標記之化合物及分析方法

【0275】 本發明之另一態樣係關於經標記之本發明化合物(經放射性標記、經螢光標記等)，其將不僅適用於成像技術，而且適用於生體外及生體內分析、用

於對組織樣品(包括人類)中之 HPK1 蛋白進行定位及定量，以及用於藉由抑制經標記化合物之結合來鑑別 HPK1 配位體。取代本發明化合物之一或多個原子亦可用於產生差異性 ADME (吸收、分佈、代謝及排泄)。因此，本發明包括含有該等經標記化合物之 HPK1 結合分析法。

【0276】 本發明進一步包括經同位素標記之本發明化合物。「經同位素」或「放射標記」之化合物為一或多個原子由原子質量或質量數不同於自然界中通常發現(亦即，天然存在)之原子質量或質量數的原子置換或取代的本發明化合物。可併入本發明化合物中之適合放射核種包括但不限於 ^2H (氘，亦寫作 D)、 ^3H (氚，亦寫作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。舉例而言，本發明化合物中之一或多個氫原子可置換為氘原子(例如，式(I)或式(I')之 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可視情況經氘原子取代，諸如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，式(I)或式(I')中之烷基可全氘化。

【0277】 本文中所提供之化合物之一或多個組成原子可經呈天然或非天然豐度之原子同位素置換或取代。在一些實施例中，該化合物包括至少一個氘原子。在一些實施例中，該化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，該化合物包括 1-2、1-3、1-4、1-5 或 1-6 個氘原子。在一些實施例中，化合物中之所有氫原子均可置換或取代為氘原子。

【0278】 用於將同位素包括至有機化合物中之合成方法在此項技術中為已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971) ; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765 ; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal

Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於多種研究，諸如 NMR 光譜、代謝實驗及/或分析。

【0279】 用較重同位素(諸如氘)進行取代由於具有更大代謝穩定性而可提供某些治療優勢，例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求，且因此在一些情況下可能較佳。(參見例如 A. Kerekes 等人, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210；R. Xu 等人, *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312)。特定言之，一或多個代謝位點處之取代可提供一或多種治療優勢。

【0280】 併入本發明之經放射性標記之化合物中的放射性核種將視該經放射性標記之化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外腺苷受體標記及競爭分析，併入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物可能適用。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 可能適用。

【0281】 應理解，「經放射性標記」或「經標記之化合物」為併入至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。

【0282】 本發明可進一步包括用於將放射性同位素併入本發明化合物中之合成方法。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法在此項技術中為熟知的，且熟習此項技術者將容易識別適用於本發明化合物之方法。

【0283】 經標記之本發明化合物可用於篩選分析中以鑑別及/或評估化合物。舉例而言，可藉由追蹤標記以監測經標記之新合成或鑑別之化合物(亦即，測試化合物)與 HPK1 蛋白接觸時之濃度變化來評估其結合 HPK1 蛋白之能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)減少已知可結合 HPK1 蛋白之另一化合物(即，標準化合物)之結合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合 HPK1 蛋白之能力與其結合親合力直接相關。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合

物經標記而測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物之濃度以評估該標準化合物與該測試化合物之間的競爭，且因而確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0284】 本發明亦包括適用於例如治療或預防與 **HPK1** 活性相關之疾病或病症(諸如癌症或感染)的醫藥套組，該等醫藥套組包括一或多個含有醫藥組成物之容器，該醫藥組成物包含治療有效量之具有式(I)、式(I')或其任何實施例之化合物。如熟習此項技術者應顯而易見，此種套組可進一步包括多種習知醫藥套組組件其中之一或多種，諸如例如含一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外容器等。套組中亦可包括呈插頁形式或呈標籤形式之說明書，其指示欲投與之組分之量、關於投藥之指導及/或關於混合組分之指導。

【0285】 將藉由特定實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明之目的而提供，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者應容易地識別可加以變化或修改以產生基本上相同之結果的多個非重要參數。根據本文中所描述之至少一種分析法，已發現實例之化合物可抑制 **HPK1** 蛋白質/蛋白質相互作用之活性。

實例

【0286】 以下提供本發明化合物之實驗程序。在 **Waters** 質量指導型分餾系統上對所製備之一些化合物進行製備型 **LC-MS** 純化。文獻中已詳細描述用於操作此等系統之基本設備設定、方案及控制軟體。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002)；「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A.

Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003)；及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。就純度檢驗而言，典型地對所分離之化合物進行分析型液相層析質譜(LCMS)。

【0287】 典型地在以下條件下對所分離之化合物進行分析型液相層析質譜(LCMS)以進行純度檢驗：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒度，2.1×5.0 mm；緩衝液：移動相 A：0.025% TFA/水，及移動相 B：乙腈；梯度：2%至 80% B，3 分鐘，流速 2.0 mL/min。

【0288】 亦如實例中所指示藉由利用 MS 偵測器之逆相高效液相層析法(RP-HPLC)或急驟層析法(矽膠)以製備規模分離一些所製備之化合物。典型製備型逆相高效液相層析法(RP-HPLC)管柱條件如下：

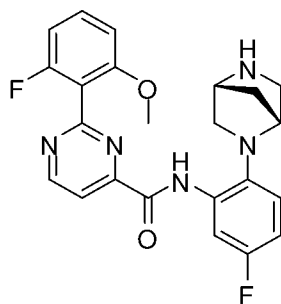
pH=2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒度，19×100 mm 管柱，用移動相 A：0.1% TFA (三氟乙酸)/水及移動相 B：乙腈來進行溶析；流速為 30 mL/min，使用如文獻中所描述之化合物特異性方法最佳化方案(Compound Specific Method Optimization protocol)將各化合物之分離梯度最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]。典型地，用於 30×100 mm 管柱之流速為 60 mL/min。

pH=10 純化：Waters XBridge C₁₈ 5 μm 粒度，19×100 mm 管柱，用移動相 A：0.15% NH₄OH/水及移動相 B：乙腈進行溶析；流速為 30 mL/min，使用如文獻中所描述之化合物特異性方法最佳化方案將各化合物之分離梯度最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883

(2004)]。典型地，用於 30×100 mm 管柱之流速為 60 mL/min。

【0289】本文中可使用以下縮寫：AcOH (乙酸)；Ac₂O (乙酸酐)；aq. (水溶液)；atm. (大氣壓)；Boc (三級丁氧基羰基)；BOP (六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)鎂鹽)；br (寬)；Cbz (羧基苯甲基)；calc. (計算)；d (雙重峰)；dd (雙重雙重峰)；DBU (1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)；DCM (二氯甲烷)；DIAD (偶氮二甲酸 *N,N'*-二異丙酯)；DIEA (*N,N*-二異丙基乙胺)；DIPEA (*N,N*-二異丙基乙胺)；DIBAL (二異丁基氫化鋁)；DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)；Et (乙基)；EtOAc (乙酸乙酯)；FCC (急驟管柱層析)；g (公克)；h (小時)；HATU (六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鹽)；HCl (鹽酸)；HPLC (高效液相層析法)；Hz (赫茲)；J (偶合常數)；LCMS (液相層析-質譜)；LDA (二異丙基胺化鋰)；m (多重峰)；M (莫耳)；*m*CPBA (3-氯過氧苯甲酸)；MS (質譜)；Me (甲基)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；mg (毫克)；min. (分鐘)；mL (毫升)；mmol (毫莫耳)；N (標稱)；nM (奈莫耳)；NMP (*N*-甲基吡咯啉酮)；NMR (核磁共振光譜)；OTf (三氟甲磺酸酯)；Ph (苯基)；pM (皮莫耳)；RP-HPLC (逆相高效液相層析)；r.t. (室溫)，s (單重峰)；t (三重峰或三級)；TBS (三級丁基二甲基矽烷基)；tert (三級)；tt (三重三重峰)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；μg (微克)；μL (微升)；μM (微莫耳)；wt% (重量百分比)。鹽水為飽和氯化鈉水溶液。真空為在真空下。

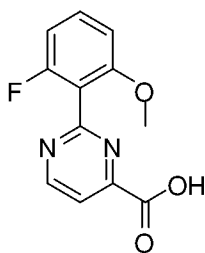
實例 1. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸

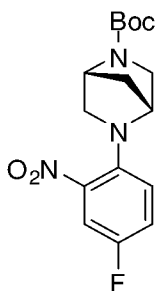
第 127 頁(發明說明書)

C219263A.docx



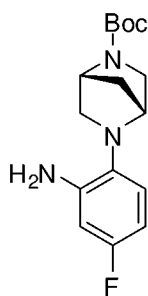
【0290】 將2-氯嘧啶-4-甲酸(9.0 g, 56.8 mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(11.58 g, 68.1 mmol)、XPhosPd G2 (1.340 g, 1.703 mmol)及磷酸鉀(24.10 g, 114 mmol)之混合物與1,4-二噁烷(100 mL)及水(20.00 mL)合併。將反應燒瓶排空，用氮氣回填，隨後加熱至 80°C後維持 2 小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫，用水處理且用乙酸乙酯稀釋。分離水相，且用 1 N HCl 使其酸化。藉由過濾來收集所得固體並且用水洗滌。在空氣乾燥之後，未進行進一步純化純化便將其用於步驟 4。LCMS $C_{12}H_{10}FN_2O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 249.2$; 實驗值 249.2。

步驟 2. (1*R*,4*R*)-5-(4-氟-2-硝基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



【0291】 用三乙胺(338 μ l, 2.4 mmol)處理 1,4-二氟-2-硝基苯(257 mg, 1.6 mmol)及(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(320 mg, 1.6 mmol)於 DMSO (2.5 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至 80°C後持續 3 小時。冷卻至室溫之後，用二氯甲烷稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。隨後使分離之有機相經硫酸鈉乾燥並濃縮。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{12}H_{13}FN_3O_4$ ($M+H-C_4H_8$)⁺計算值: $m/z = 282.1$; 實驗值 282.1。

步驟 3. (1*R*,4*R*)-5-(2-胺基-4-氟苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

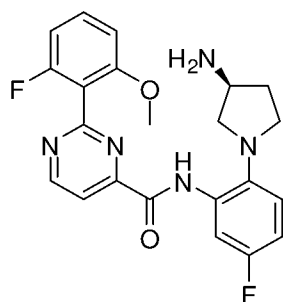


【0292】 在 60°C 下將(1*R*,4*R*)-5-(4-氟-2-硝基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(545 mg, 1.6mmol)、鐵(451 mg, 8.1 mmol)及氯化銨(518 mg, 9.7mmol)於 THF (2 mL)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)中之混合物攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後，使反應混合物通過矽藻土塞進行過濾，並且用二氯甲烷稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在真空中蒸發溶劑。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{16}H_{23}FN_3O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 308.2$; 實驗值: 308.2。

步驟 4. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

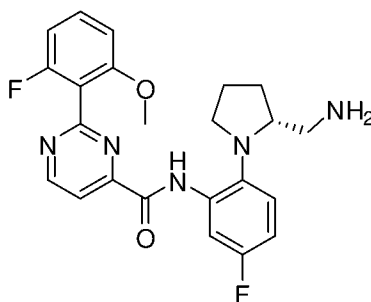
【0293】 將 HATU (178 mg, 0.468 mmol)添加至(1*R*,4*R*)-5-(2-胺基-4-氟苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(96 mg, 0.312 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(來自步驟 1; 78 mg, 0.312mmol)及 DIPEA (109 μ l, 0.625mmol)於 DMF (2mL)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後用水處理。藉由過濾來收集沈澱產物，用水洗滌並且空氣乾燥。隨後將固體殘餘物再溶解於 TFA 中並且在室溫下將溶液攪拌 10 分鐘。隨後用乙腈稀釋混合物且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化，以分離呈 TFA 鹽形式之標題化合物。LCMS $C_{23}H_{22}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 438.2$; 實驗值: 438.2。

實例 2. (*S*)-*N*-(2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



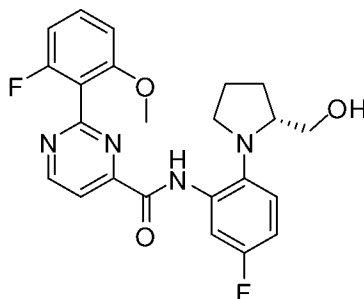
【0294】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(S)-吡咯啉-3-胺替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{22}H_{22}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 426.2$; 實驗值: 426.3。

實例 3. (*R*)-*N*-(2-(2-(胺基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0295】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(*R*)-吡咯啉-2-基甲基胺基甲酸三級丁酯替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 440.2$; 實驗值: 440.1。

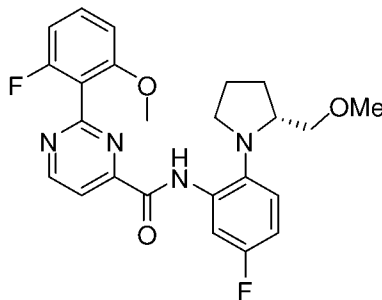
實例 4. (*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0296】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(*R*)-吡咯啉-2-基甲醇替代

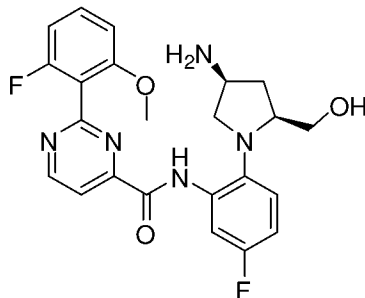
(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 441.2$; 實驗值: 441.1。

實例 5. (*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



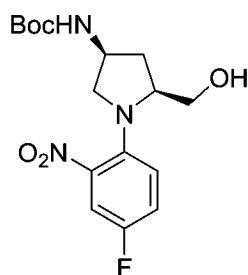
【0297】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(*R*)-2-(甲氧基甲基)吡咯啉替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{25}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 455.2$; 實驗值: 455.3。

實例 6. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



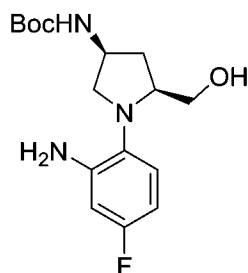
【0298】 根據實例 1 中所描述(及以下詳細描述)之程序，使用(3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之游離鹼及 TFA 鹽。

步驟 1. ((3*S*,5*S*)-1-(4-氟-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



【0299】 用三乙胺(131 μ L, 0.943 mmol)處理 1,4-二氟-2-硝基苯(68.2 μ L, 0.629 mmol)及((3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(136 mg, 0.629 mmol)於 DMSO (2.5 mL)中之溶液並且將反應混合物加熱至 80°C 後維持 3 小時。冷卻至室溫之後，用 DCM 稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並且在真空下蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{12}H_{15}FN_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$)⁺計算值: $m/z = 300.1$; 實驗值 300.1。

步驟 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



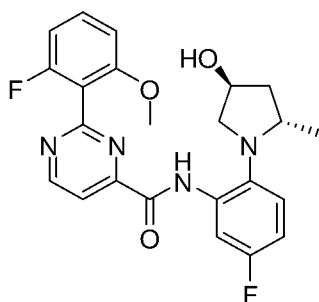
【0300】 在 60°C 下將((3*S*,5*S*)-1-(4-氟-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg, 0.281 mmol)、鐵(79 mg, 1.407 mmol)及氯化銨(90 mg, 1.7 mmol)於 THF (2 mL)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)中之混合物攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後，使混合物通過矽藻土塞進行過濾，並且用 DCM 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在真空下蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{16}H_{25}FN_3O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 326.2$; 實驗值: 326.2。

步驟 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧

基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

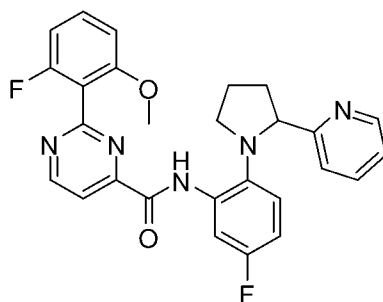
【0301】 將 HATU (175 mg, 0.461 mmol) 添加至((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg, 0.307 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(實例 1 步驟 1 之產物, 76 mg, 0.307 mmol)及 DIPEA (107 μ L, 0.615 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘, 隨後添加水, 並且藉由過濾來收集沈澱產物, 用水洗滌並且空氣乾燥。隨後將固體溶解於 TFA 中並且在室溫下將所得溶液攪拌 10 分鐘。隨後用乙腈稀釋溶液並且用 prep-LCMS 進行純化。LCMS $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 456.2; 實驗值: 456.3。prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% NH_4OH)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)。游離鹼: ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34-9.18 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.60-7.49 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.08-7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 3.78-3.71 (s, 3H), 3.38-3.30 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.17-3.10 (dd, J = 11.1, 6.1 Hz, 1H), 2.95-2.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.35-2.25 (dt, J = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 1.25-1.12 (m, 1H) ppm。prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)。TFA 鹽: ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78-10.58 (s, 1H), 9.32-9.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24-8.08 (m, 2H), 7.93-7.77 (br, J = 5.7 Hz, 2H), 7.62-7.53 (td, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.53-7.46 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.02-6.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82-3.73 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.44-2.35 (ddd, J = 13.6, 9.1, 7.2 Hz, 1H), 1.81-1.71 (dt, J = 13.5, 4.3 Hz, 1H) ppm。

實例 7. *N*-(5-氟-2-((2*S*,4*S*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



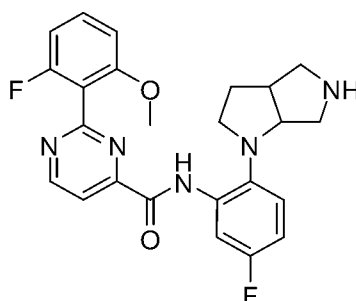
【0302】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(3*S*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-3-醇替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 441.2$; 實驗值: 441.3。

實例 8. *N*-(5-氟-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0303】 根據實例 1 中所描述之程序，使用 2-(吡咯啉-2-基)吡啶替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{27}H_{24}F_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 488.2$; 實驗值: 488.1。

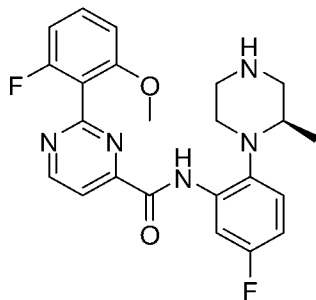
實例 9. *N*-(5-氟-2-(六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0304】 根據實例 1 中所描述之程序，使用六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-甲酸三級丁酯替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質

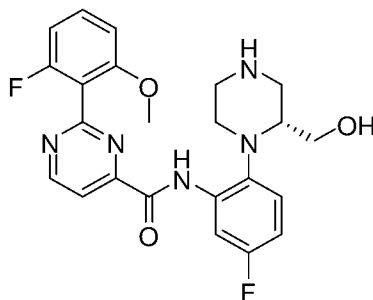
來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{24}F_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 452.2$; 實驗值: 452.2。

實例 10. (*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



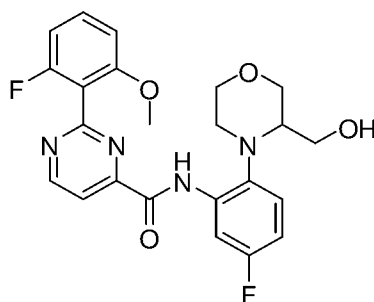
【0305】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(*R*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 440.2$; 實驗值: 440.2。

實例 11. (*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(羥基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



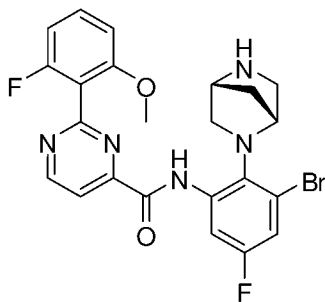
【0306】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(*R*)-3-(羥基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 456.2$; 實驗值: 456.2。

實例 12. *N*-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



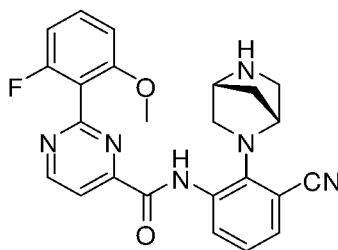
【0307】 根據實例 1 中所描述之程序，使用嗎啉-3-基甲醇替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 457.2$; 實驗值: 457.2。

實例 13. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



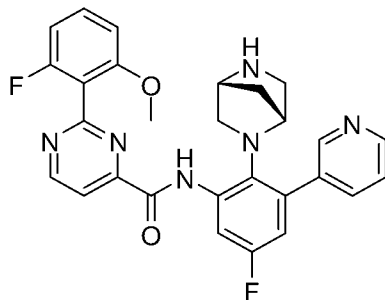
【0308】 根據實例 1 中所描述之程序，使用 1-溴-2,5-二氟-3-硝基苯替代 1,4-二氟-2-硝基苯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{23}H_{21}BrF_2N_5O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 516.1$; 實驗值: 516.1。

實例 14. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



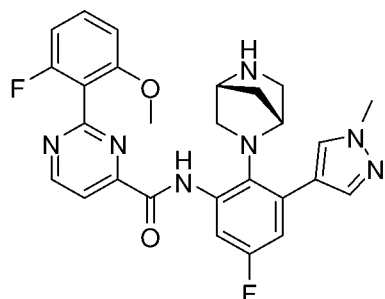
【0309】 根據實例 1 中所描述之程序，使用 2-氟-3-硝基苯甲腈替代 1,4-二氟-2-硝基苯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{22}FN_6O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 445.2$; 實驗值: 445.2。

實例 15. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0310】 將(1*R*,4*R*)-5-(2-溴-4-氟-6-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(來自實例 13; 10 mg, 0.016 mmol)、吡啶-3-基硼酸(4 mg, 0.032 mmol)、XPhosPd G2 (1.3 mg, 1.6 μmol)及磷酸三鉀(6.7 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)合併。將反應燒瓶排空，用氮氣回填，並且在 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫且真空蒸發溶劑。將殘餘物與 TFA (1 mL)合併，並且在室溫下攪拌 10 分鐘。用 CH₃CN 及水稀釋反應混合物且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化，以獲得標題化合物之 TFA 鹽。LCMS C₂₈H₂₅F₂N₆O₂ (M+H)⁺計算值: *m/z* = 515.2; 實驗值: 515.3。

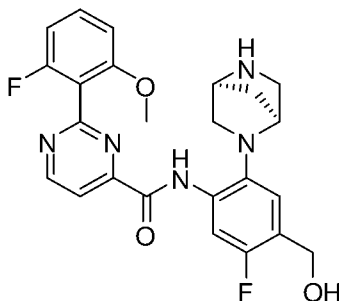
實例 16. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0311】 根據實例 15 中所描述之程序，使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑替代吡啶-3-基硼酸作為起始物質來製備標題化合物。

物之 TFA 鹽。LCMS $C_{27}H_{26}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 518.2$; 實驗值: 518.3。

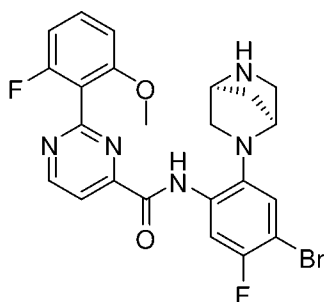
實例 17. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(羥基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0312】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇替代 1,4-二氟-2-硝基苯且使用(1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯替代 (1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 468.2$; 實驗值: 468.2。

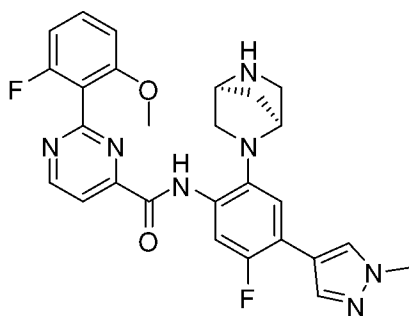
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81-10.70 (s, 1H), 9.33-9.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.19-8.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.12-8.04 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.63-7.52 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38-7.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05-6.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.28-5.16 (s, 1H), 4.57-4.42 (s, 2H), 3.82-3.71 (s, 3H), 3.70-3.60 (s, 1H), 3.54-3.46 (s, 1H), 3.26-3.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.12-3.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.92-2.86 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.67-2.59 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.65-1.59 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.54-1.38 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H) ppm。

實例 18. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0313】 根據實例 1 中所描述之程序，使用 1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯替代 1,4-二氟-2-硝基苯且使用(1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯替代(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{23}H_{21}BrF_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 516.1$; 實驗值: 516.1。

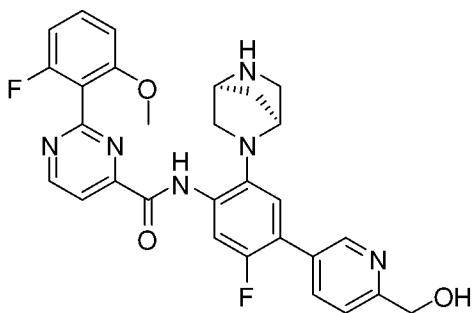
實例 19. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0314】 將(1*S*,4*S*)-5-(5-溴-4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(來自實例 18; 10 mg, 0.016 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(6.8 mg, 0.032 mmol)、XPhosPd G2 (1.3 mg, 1.6 μ mol)及磷酸三鉀(6.7 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)合併。將反應燒瓶排空，用氮氣回填，隨後在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，在真空中蒸發溶劑並且添加 TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後用 CH_3CN 及水稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化，以獲得標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{27}H_{26}F_2N_7O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 518.2$; 實驗值: 518.3。 ^1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.58 (s, 1H), 9.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.94 (br, 2H), 8.20-8.15 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.7$

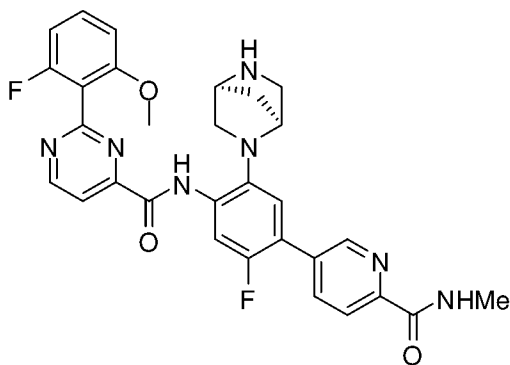
Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.91 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H) ppm。

實例 20. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



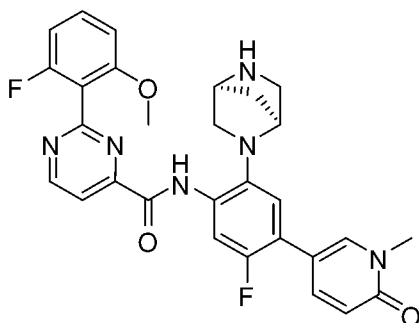
【0315】 根據實例 19 中所描述之程序，使用(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)甲醇替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{29}H_{27}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 545.2$; 實驗值: 545.3。

實例 21. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



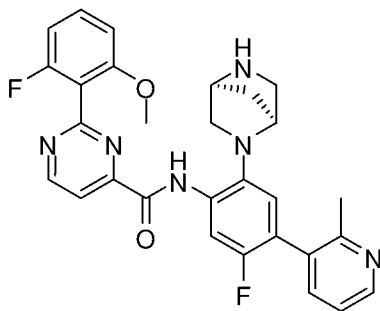
【0316】 根據實例 19 中所描述之程序，使用 *N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶甲醯胺替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{30}H_{28}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 572.2$; 實驗值: 572.3。

實例 22. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



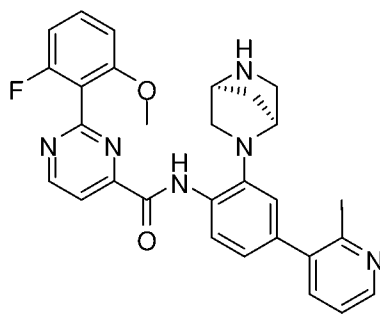
【0317】 根據實例 19 中所描述之程序，使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{29}H_{27}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 545.2$; 實驗值: 545.3。

實例 23. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

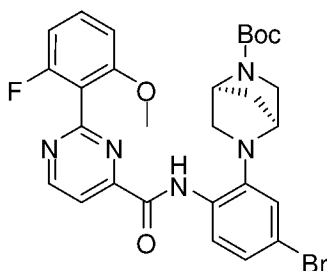


【0318】 根據實例 19 中所描述之程序，使用 2-甲基吡啶-3-基硼酸替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{29}H_{27}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 529.2$; 實驗值: 529.3。

實例 24. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. (1S,4S)-5-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



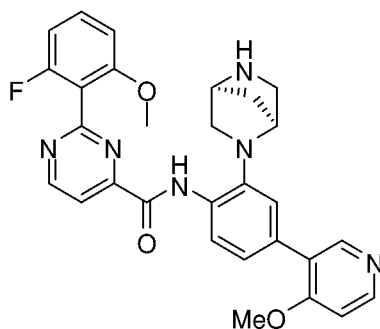
【0319】 根據實例 18 中所描述之程序，使用 4-溴-2-氟-1-硝基苯替代 1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 598.2$; 實驗值: 598.2。

步驟 2. N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0320】 將(1S,4S)-5-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(10 mg, 0.017 mmol)、(2-甲基吡啶-3-基)硼酸(4.6 mg, 0.033 mmol)、XPhosPd G2 (1.3 mg, 1.6 μ mol)及磷酸三鉀(6.7 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)合併。將反應燒瓶排空，用氮氣回填，隨後在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，在真空中蒸發溶劑並且添加 TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後用 CH_3CN 及水稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化，以獲得標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{29}H_{28}FN_6O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 511.2$; 實驗值: 511.2。¹H NMR (600

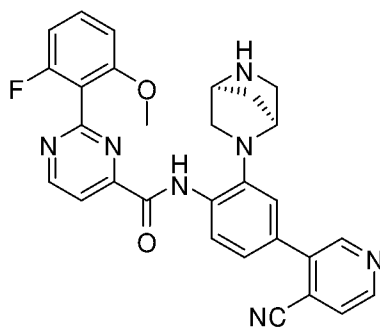
MHz, DMSO- d_6) δ 10.54-10.46 (s, 1H), 9.33-9.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.06-8.91 (s, 1H), 8.80-8.74 (s, 1H), 8.67-8.63 (dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.20-8.14 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.14-8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.09-7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.61-7.55 (td, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.21-7.15 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.12-7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06-6.96 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.39-4.30 (s, 1H), 4.28-4.17 (s, 1H), 3.84-3.71 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.39-3.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.63-2.58 (s, 3H), 1.97-1.90 (dd, $J = 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.84-1.67 (m, 1H)。

實例 25. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



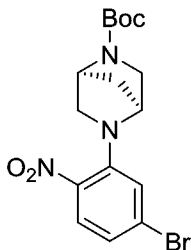
【0321】 根據實例 24 中所描述之程序，使用 4-甲氧基吡啶-3-基硼酸替代(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{29}H_{28}FN_6O_3$ ($M+H$) $^+$ 計算值: $m/z = 527.2$; 實驗值: 527.2。

實例 26. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



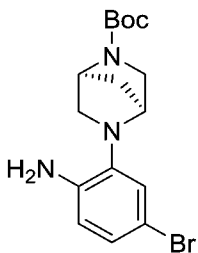
【0322】 根據實例 24 中所描述(及以下詳細描述)之程序，使用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異菸鹼甲腈替代(2-甲基吡啶-3-基)硼酸作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。

步驟 1. (1*S*,4*S*)-5-(5-溴-2-硝基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



【0323】 向 4-溴-2-氟-1-硝基苯(500 mg, 2.3 mmol)及(1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(451 mg, 2.3 mmol)於 DMSO (8 mL)中之溶液中添加三乙胺(475 μ l, 3.41 mmol)，並且將反應混合物加熱至 80°C 後維持 2 小時。冷卻至室溫之後，添加水並且藉由過濾來收集沈澱產物，用水洗滌並且空氣乾燥。未進行進一步純化便將其用於下一步驟。LCMS $C_{16}H_{21}BrN_3O_4$ (M+H)⁺計算值: m/z = 398.1/400.1; 實驗值 398.1/400.1。

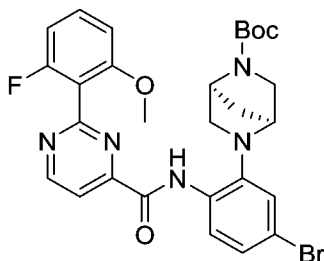
步驟 2. (1*S*,4*S*)-5-(2-氨基-5-溴苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



【0324】 在 60°C 下將(1*S*,4*S*)-5-(5-溴-2-硝基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(914 mg, 2.295 mmol)、鐵(684 mg, 12.25 mmol)及氯化銨(786 mg, 14.70 mmol)於 THF (5 mL)、水(5 mL)及甲醇(5 mL)中之混合物攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後，使其通過矽藻土塞進行過濾，並且用 DCM 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在真空中蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{16}H_{23}BrN_3O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z =

368.1/370.1; 實驗值: 368.1/370.1。

步驟 3. (1*S*,4*S*)-5-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



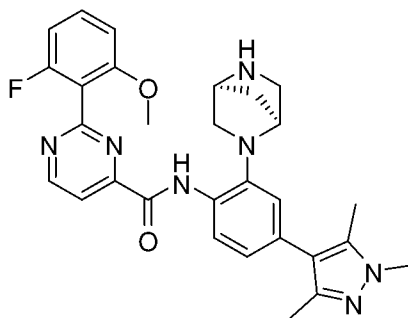
【0325】 用 HATU (1.3 g, 3.4 mmol)處理(1*S*,4*S*)-5-(2-胺基-5-溴苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(845 mg, 2.294 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(實例 1 步驟 1 之產物, 570 mg, 2.3 mmol)及 DIPEA (800 μ l, 4.6 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘, 隨後添加水, 並且藉由過濾來收集沈澱產物, 用水洗滌並且空氣乾燥。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 598.2/600.2$; 實驗值: 598.2/600.2。

步驟 4. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0326】 藉由排空並且用氮氣回填對(1*S*,4*S*)-5-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(10 mg, 0.017 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異菸鹼甲腈(9.8 mg, 0.043 mmol)、Xphos Pd G2 (1.3 mg, 1.6 μ mol)及磷酸三鉀(6.7 mg, 0.032 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)中之混合物進行脫氣。在 80°C 下將反應混合物攪拌 1 小時, 冷卻至室溫並且真空蒸發溶劑。向殘餘物中添加 TFA (1 mL)並且在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘, 隨後用 CH_3CN 及水稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以

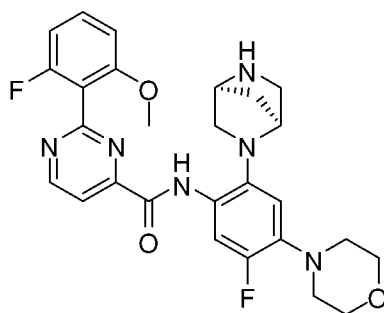
純化。LCMS $C_{29}H_{25}FN_7O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 522.2$; 實驗值: 522.3。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60-10.51 (s, 1H), 9.33-9.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.08-9.00 (m, 1H), 9.01-8.95 (s, 1H), 8.88-8.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.81-8.70 (m, 1H), 8.21-8.15 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.15-8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.06-8.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.60-7.53 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53-7.49 (s, 1H), 7.40-7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13-7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05-6.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42-4.35 (s, 1H), 4.32-4.24 (s, 1H), 3.84-3.76 (s, 3H), 3.67-3.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.46-3.35 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.15-3.04 (dd, $J = 11.6, 8.2$ Hz, 1H), 1.99-1.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.89-1.75 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H)。

實例 27. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



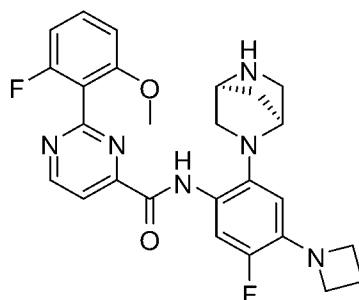
【0327】 根據實例 24 中所描述之程序，使用 1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶替代(2-甲基吡啶-3-基)硼酸作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{29}H_{31}FN_7O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 528.2$; 實驗值: 528.2。

實例 28. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



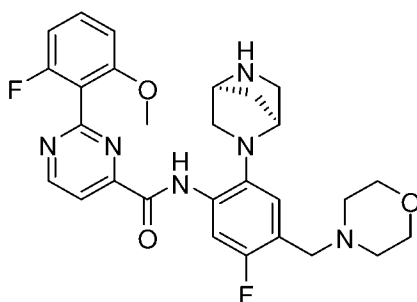
【0328】 將(1*S*,4*S*)-5-(5-溴-4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(來自實例 18, 10 mg, 0.016 mmol)、嗎啉(1.4 mg, 0.016 mmol)、RuPhosPd G2 (1.2 mg, 1.6 μ mol)及碳酸鉀(10.6 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 mL)合併。將反應燒瓶排空，用氮氣回填，並且在 100°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，在真空中蒸發溶劑並且添加 TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後用 CH₃CN 及水稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化，以獲得標題化合物之 TFA 鹽。LCMS C₂₇H₂₉F₂N₆O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 523.2; 實驗值: 523.2。

實例 29. *N*-(4-(氮雜環丁-1-基)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

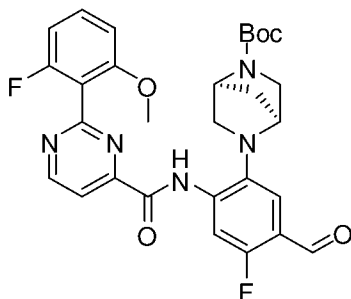


【0329】 根據實例 28 中所描述之程序，使用氮雜環丁烷替代嗎啉作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS C₂₆H₂₇F₂N₆O₂ (M+H)⁺計算值: m/z = 493.2; 實驗值: 493.2。

實例 30. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(*N*-嗎啉基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. (1S,4S)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-甲醯基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



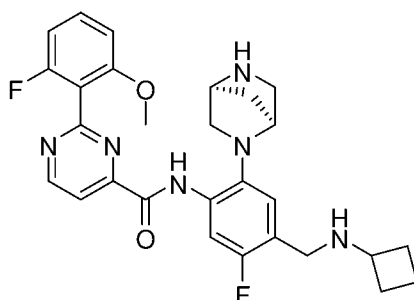
【0330】 將戴斯-馬丁過碘烷(269 mg, 0.634mmol)添加至(1S,4S)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(羥基甲基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(實例 17, 300 mg, 0.529 mmol)及吡啶(51.0 μ l, 0.63mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌 1 小時之後，真空蒸發溶劑且藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物。LCMS $C_{29}H_{30}F_2N_5O_5$ (M+H)⁺ 計算值 m/z = 566.2; 實驗值 566.3。

步驟 2. N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(N-嗎啉基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0331】 將三乙醯氧基硼氫化鈉(7.5 mg, 0.035mmol)添加至嗎啉(1.5 mg, 0.018 mmol)、乙酸(2 μ l, 0.035mmol)及(1S,4S)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-甲醯基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(10 mg, 0.018 mmol)於二氯乙烷(1 mL)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時，隨後用水處理。用乙酸乙酯萃取水相，且用鹽水洗滌所合併之有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。將粗殘餘物溶解於 TFA (1 mL)中，且在室溫下將反應

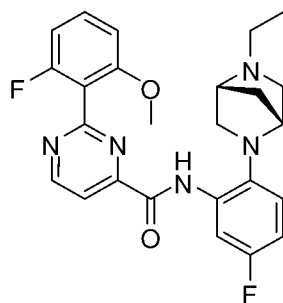
物攪拌 30 分鐘。隨後用乙腈稀釋反應混合物且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化，以獲得標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{28}H_{31}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 537.2; 實驗值: 537.3。

實例 31. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-((環丁基胺基)甲基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0332】 根據實例 30 中所描述之程序，使用環丁胺替代嗎啉作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{28}H_{31}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 521.2; 實驗值: 521.2。

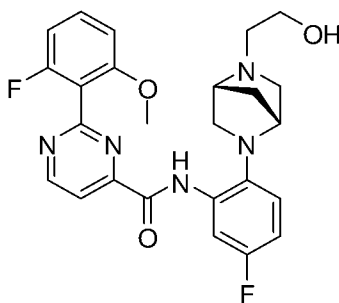
實例 32. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-5-乙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0333】 將三乙醯氧基硼氫化鈉(10 mg，0.046mmol)添加至乙醛(1 mg，0.023 mmol)、乙酸(2 μ l，0.035mmol)及 *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(來自實例 1；10 mg，0.023 mmol)於二氯乙烷(1 mL)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時之後，用乙腈將其稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、

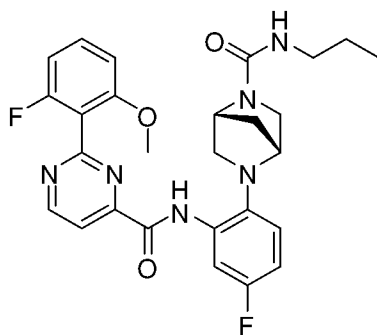
以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化，以獲得標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{25}H_{26}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 466.2; 實驗值: 466.3。

實例 33. *N*-(5-氟-2-((1*R*,4*R*)-5-(2-羥基乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



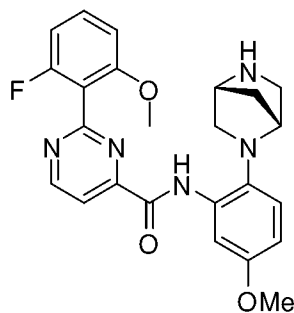
【0334】 將三乙醯氧基硼氫化鈉(10 mg, 0.046mmol)添加至 2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙醛(3.98 mg, 0.023 mmol)、乙酸(2 μ l, 0.035mmol)及 *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(來自實例 1; 10 mg, 0.023 mmol)於二氯乙烷(1 mL)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時之後，真空蒸發溶劑並且向殘餘物中添加 4 M HCl 之二噁烷溶液(1 mL)。在室溫下再攪拌 1 小時之後，用乙腈稀釋反應混合物且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速加以溶析)進行純化，以獲得標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{25}H_{26}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 482.2; 實驗值: 482.2。

實例 34. (1*R*,4*R*)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-*N*-丙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺



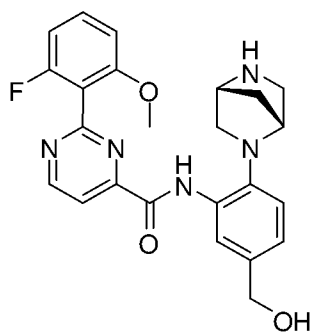
【0335】 將三光氣(4.1 mg, 0.014 mmol)添加至 *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(來自實例 1, 6 mg, 0.014mmol)及三乙胺(4 μ l, 0.027 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘之後, 添加丙-1-胺(1.2 mg, 0.021 mmol)並且在室溫下將混合物再攪拌 30 分鐘。隨後用乙腈稀釋反應混合物且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化, 以獲得標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 523.2$; 實驗值: 523.3。

實例 35. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-甲氧基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



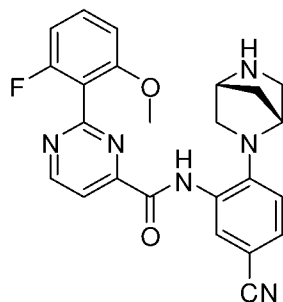
【0336】 根據實例 1 中所描述之程序, 使用 1-氟-4-甲氧基-2-硝基苯替代 1,4-二氟-2-硝基苯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 450.2$; 實驗值: 450.3。

實例 36. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-(羥基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



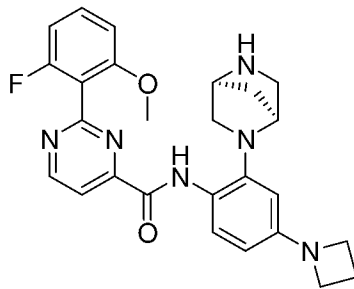
【0337】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(4-氟-3-硝基苯基)甲醇替代 1,4-二氟-2-硝基苯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 450.2$; 實驗值: 450.3。

實例 37. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0338】 根據實例 1 中所描述之程序，使用 4-氟-3-硝基苯甲腈替代 1,4-二氟-2-硝基苯作為起始物質來製備標題化合物之 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{22}FN_6O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 445.2$; 實驗值: 445.1。

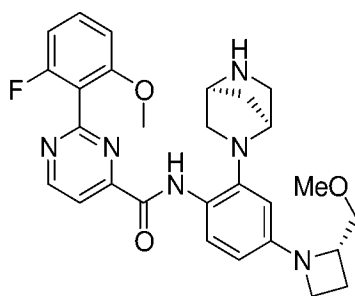
實例 38. *N*-(4-(氮雜環丁-1-基)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0339】 根據實例 28 及實例 29 中所描述之程序，使用 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-溴苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺替代 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{26}H_{28}FN_6O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 475.2$; 實驗值: 475.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17-10.04 (s, 1H), 9.27-9.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.15-8.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.83-7.71 (d, $J = 8.3$

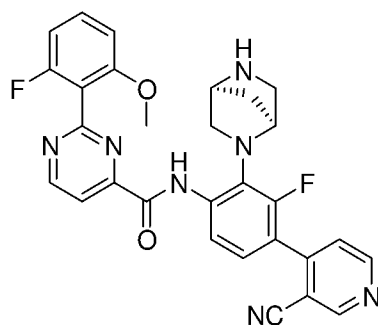
Hz, 1H), 7.59-7.48 (td, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 7.10-7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.02-6.96 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.07-5.95 (m, 2H), 3.89-3.83 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, 7H), 3.49-3.44 (s, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.71-2.63 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.34-2.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.64-1.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.52-1.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) ppm。

實例 39. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-((*S*)-2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

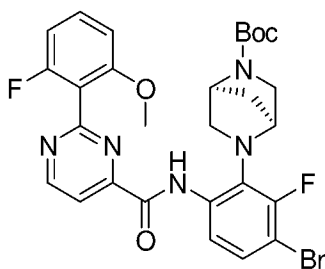


【0340】 根據實例 38 中所描述之程序，使用(*S*)-2-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷替代氮雜環丁烷作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{32}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 519.2$; 實驗值: 519.3。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18-9.96 (s, 1H), 9.28-9.11 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.15-8.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.79-7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60-7.37 (td, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.10-7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.41-6.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.19-6.04 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.14-4.05 (dd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 3H), 3.79-3.74 (s, 3H), 3.67-3.58 (dd, $J = 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 3.58-3.46 (m, 3H), 3.40-3.27 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.74-2.60 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.17-2.05 (dq, $J = 10.8, 8.3$ Hz, 1H), 1.68-1.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H) ppm。

實例 40. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(3-氟基吡啶-4-基)-3-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. (1S,4S)-5-(3-溴-2-氟-6-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



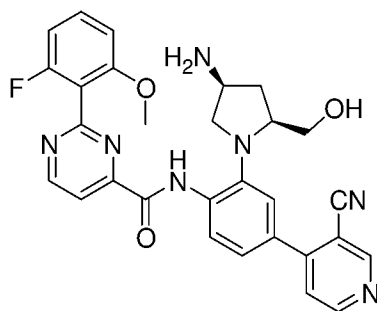
【0341】 根據實例 18 中所描述之程序，使用 1-溴-2,3-二氟-4-硝基苯替代 1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{29}BrF_2N_5O_4$ (M+H)⁺計算值: m/z = 616.1; 實驗值: 616.1。

步驟 2. N-(2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)-3-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

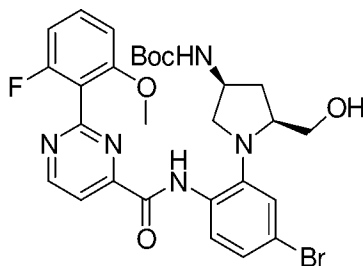
【0342】 將(1S,4S)-5-(3-溴-2-氟-6-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(10 mg, 0.016 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)菸鹼甲腈(10 mg, 0.043 mmol)、Xphos Pd G2 (1.3 mg, 1.6 μ mol)及磷酸三鉀(6.7 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.1 ml)合併。在真空下對反應混合物進行脫氣，用氮氣回填，隨後在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮溶劑並且添加 TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後用 CH_3CN 及水稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{29}H_{24}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 540.2; 實驗值: 540.1。¹H NMR

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94-10.84 (s, 1H), 9.37-9.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.20-9.11 (s, 1H), 9.07-8.99 (br, 1H), 8.98-8.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.81-8.72 (br, 1H), 8.44-8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27-8.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.79-7.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (td, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.56-7.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12-7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.15-4.08 (s, 1H), 3.82-3.74 (s, 3H), 3.62-3.54 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.41-3.33 (n, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 1.95-1.88 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H) ppm。

實例 41. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. (3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



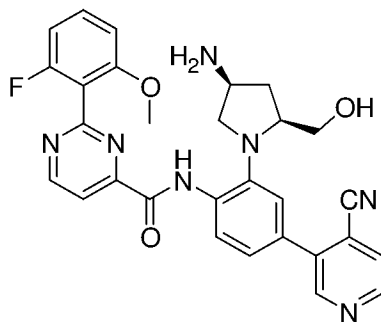
【0343】 根據實例 22 及實例 1 中所描述之程序，使用(3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯替代(1*S*,4*S*)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 616.2$; 實驗值: 616.2。

步驟 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

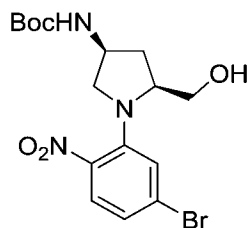
【0344】 將((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(10 mg, 0.016 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)菸鹼甲腈(9.8 mg, 0.043 mmol)、Xphos Pd G2 (1.3 mg, 1.6 μ mol)及磷酸三鉀 (6.7 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.1 ml)合併。在真空下對反應混合物進行脫氣，用氮氣回填，隨後在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮溶劑並且添加 TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後用 CH₃CN 及水稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS C₂₉H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺計算值: $m/z = 540.2$; 實驗值: 540.1。
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69-10.61 (s, 1H), 9.32-9.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.14-9.04 (s, 1H), 8.94-8.86 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.35-8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22-8.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.97-7.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.81-7.75 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.73-7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60-7.53 (td, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.53-7.47 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04-6.96 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.79-3.76 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 3H), 3.27-3.22 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H) ppm。

實例 42. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



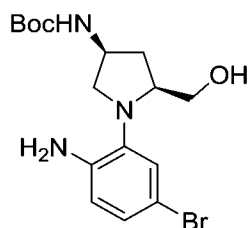
【0345】 根據實例 41 中所描述(及以下詳細描述)之程序, 使用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異菸鹼甲腈替代 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)菸鹼甲腈作為起始物質來製備此化合物(游離鹼及 TFA 鹽)。

步驟 1. ((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



【0346】 用三乙胺(506 μ L, 3.63 mmol)處理 4-溴-2-氟-1-硝基苯(532 mg, 2.42 mmol)及((3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(523 mg, 2.42 mmol)於 DMSO (8 mL)中之溶液, 並且將反應混合物加熱至 80°C 後維持 2 小時。冷卻至室溫之後, 添加水並且藉由過濾來收集沈澱產物, 用水洗滌並且空氣乾燥。未進行進一步純化便將其用於下一步驟。LCMS $C_{12}H_{15}BrN_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$)⁺ 計算值: $m/z = 360.0/362.0$; 實驗值 360.0/362.0。

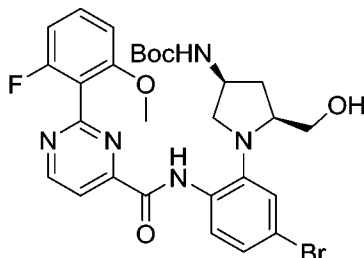
步驟 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-溴苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



【0347】 在 60°C 下將((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1 g, 2.45 mmol)、鐵(684 mg, 12.25 mmol)及氯化銨(786 mg, 14.70 mmol)於 THF (5 mL)、水(5 mL)及甲醇(5 mL)中之混合物攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後, 使其通過矽藻土塞進行過濾, 並且用 DCM 稀釋。分離有機相, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 並且在真空中蒸發溶劑。未進行進一

步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 386.1/388.1$; 實驗值: 386.1/388.1。

步驟 3. ((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



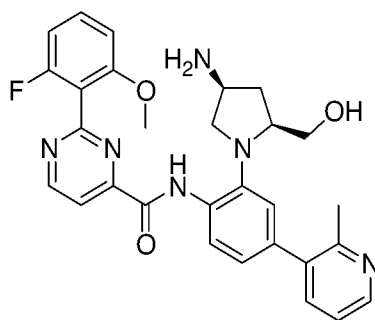
【0348】 將 HATU (1196 mg, 3.15 mmol)添加至((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-溴苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級酯(810 mg, 2.097 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(實例 1 步驟 1 之產物, 520 mg, 2.097 mmol)及 DIPEA (732 μ l, 4.19 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘, 隨後添加水, 並且藉由過濾來收集沈澱產物, 用水洗滌並且空氣乾燥。未進行進一步純化便將固體用於下一步驟。LCMS $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 616.2/618.2$; 實驗值: 616.2/618.2。

步驟 4. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0349】 將((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(10 mg, 0.016 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異菸鹼甲腈(9.8 mg, 0.043 mmol)、Xphos Pd G2 (1.3 mg, 1.6 μ mol)及磷酸三鉀(6.7 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.1 ml)合併, 並且將反應燒瓶排空, 用氮氣回填, 隨後在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 真空蒸發溶劑並且添加 TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘, 隨後用 CH_3CN 及水稀釋, 並且用 prep-LCMS 加以

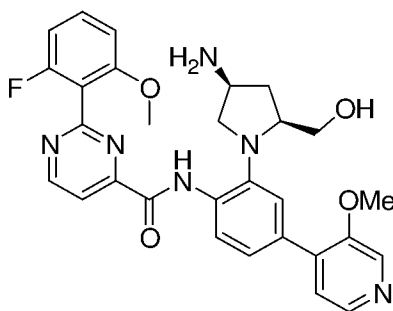
純化。LCMS $C_{29}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 540.2$; 實驗值: 540.1。prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% NH_4OH)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)。游離鹼: ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.33-9.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.98-8.93 (s, 1H), 8.84-8.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.46-8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22-8.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.00-7.92 (dd, $J = 5.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.52 (td, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.48-7.43 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.11-7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03-6.90 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.85-3.73 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 3H), 3.28-3.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.06-2.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.31-2.18 (dt, $J = 12.6, 7.5$ Hz, 1H), 1.40-1.29 (dt, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 1H) ppm。prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)。TFA 鹽: ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.66-10.59 (s, 1H), 9.31-9.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.03-8.94 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.88-8.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.34-8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24-8.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.04-7.95 (dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.92-7.82 (br, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.73-7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61-7.54 (td, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05-6.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.81-3.77 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.42-3.21 (m, 4H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.90-1.77 (dt, $J = 13.2, 5.3$ Hz, 1H) ppm。

實例 43. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0350】 根據實例 41 中所描述之程序，使用(2-甲基吡啶-3-基)硼酸替代 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)菸鹼甲腈作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{30}FN_6O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 529.2$; 實驗值: 529.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69-10.55 (s, 1H), 9.33-9.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.72-8.62 (dd, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.31-8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.23-8.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.14-8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.05-7.86 (br, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.75-7.64 (dd, $J = 7.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.62-7.52 (td, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31-7.23 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05-6.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 4H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 4H), 2.65-2.57 (s, 3H), 2.43-2.32 (dt, $J = 13.2, 7.9$ Hz, 1H), 1.91-1.65 (dt, $J = 13.3, 5.5$ Hz, 1H) ppm。

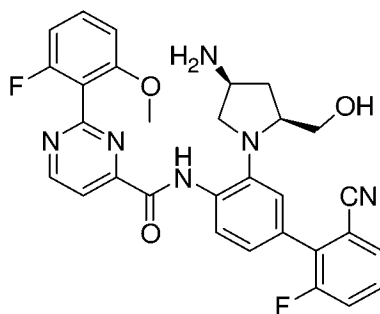
實例 44. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0351】 根據實例 41 中所描述之程序，使用(3-甲氧基吡啶-4-基)硼酸替代 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)菸鹼甲腈作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 545.2$; 實驗值: 545.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66-10.59 (s, 1H), 9.30-9.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.55-8.48 (s, 1H), 8.39-8.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.28-8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.21-8.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.92-7.81 (br, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48-7.44 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.14-7.11 (s, 1H), 7.09-7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),

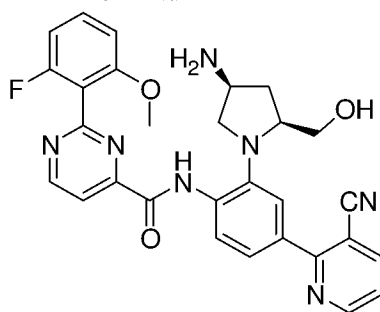
7.01-6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.99-3.90 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.40-3.19 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.88-1.79 (dt, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H) ppm。

實例 45. *N*-(3-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-2'-氟基-6'-氟聯苯-4-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

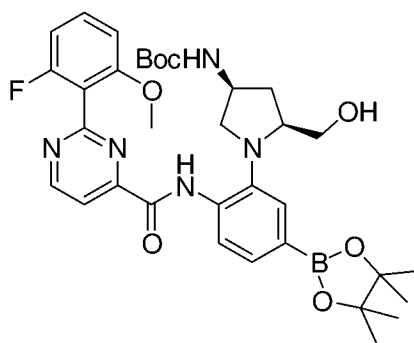


【0352】 根據實例 41 中所描述之程序，使用 3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲腈替代 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)菸鹼甲腈作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{30}H_{27}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 557.2$; 實驗值: 557.1。

實例 46. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(3-氰基吡啶-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. (3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



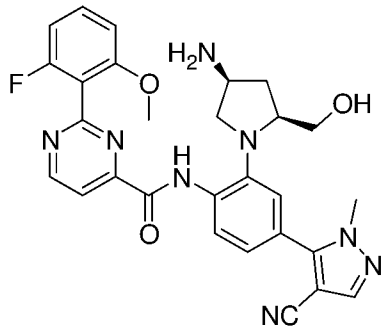
【0353】 將 1,4-二噁烷(10 ml)添加至 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (412 mg, 1.6 mmol)、乙酸鉀(159 mg, 1.6 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷複合物(1:1) (66.2 mg, 0.081 mmol)及 ((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶-4-甲醯胺基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(500 mg, 0.811 mmol)之混合物中。在真空下對反應混合物進行脫氣，用氮氣回填，並且在 100°C 下攪拌隔夜。隨後將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土塞進行過濾並且在真空下濃縮溶劑。藉由 Biotage Isolera 純化粗物質，得到黃色固體(300 mg, 56%)。LCMS $C_{34}H_{44}BFN_5O_7$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 664.3$; 實驗值: 664.3。

步驟 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(3-氟基吡啶-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶-4-甲醯胺

【0354】 將((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶-4-甲醯胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(10 mg, 0.015 mmol)、2-溴菸鹼甲腈(5.52 mg, 0.030 mmol)、Xphos Pd G2 (1.3 mg, 1.6 μ mol)及磷酸三鉀(6.7 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.1 ml)合併。在真空下對反應混合物進行脫氣，用氮氣回填，隨後在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮溶劑並且添加 TFA (1 ml)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後用 CH_3CN 及水稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以

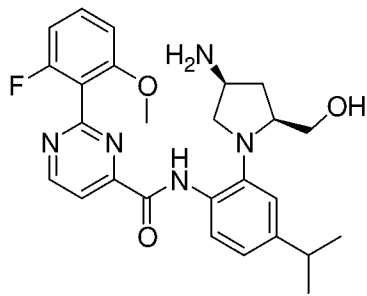
純化。LCMS $C_{29}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 540.2; 實驗值: 540.1。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71-10.58 (s, 1H), 9.35-9.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.97-8.91 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.49-8.40 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.39-8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26-8.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.96-7.82 (m, 3H), 7.75-7.70 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.60 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.60-7.52 (td, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.11-7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04-6.97 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 4H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.46-3.15 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H) ppm。

實例 47. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

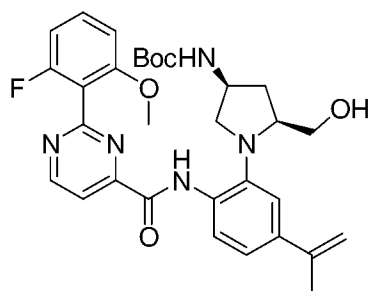


【0355】 根據實例 46 中所描述之程序，使用 5-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲腈替代 2-溴菸鹼甲腈作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{28}FN_8O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 543.2; 實驗值: 543.2。

實例 48. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-異丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. (3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



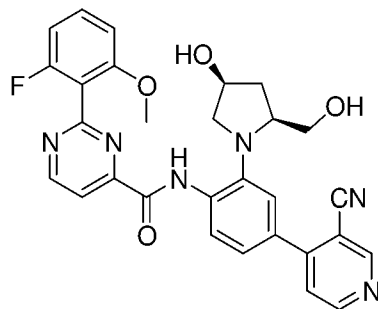
【0356】 根據實例 41 中所描述之程序，使用 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環替代 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)菸鹼甲腈作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{31}H_{37}FN_5O_5$ ($M+H$)⁺計算值: m/z = 578.3; 實驗值: 578.3。

步驟 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-異丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0357】 將鈀/碳(10w%，18.42 mg，0.017 mmol)添加至((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.173 mmol)於甲醇(6 ml)中之溶液中。在室溫下在氫氣氛圍下將反應混合物攪拌 5 小時。濾出催化劑，濃縮溶劑並且添加 TFA (1 ml)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後用 CH_3CN 及水稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{26}H_{31}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺計算值: m/z = 480.2; 實驗值: 480.2。¹H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.50-10.37 (s, 1H), 9.33-9.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18-8.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07-8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88-7.73 (br, J = 5.7 Hz, 2H), 7.61-7.47 (td, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.27-7.18 (s, 1H), 7.14-7.03 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.03-6.94 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81-3.73 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.33-3.12 (m, 4H), 2.95-2.81 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 1.87-1.67 (dt, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 1.24-1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H) ppm。

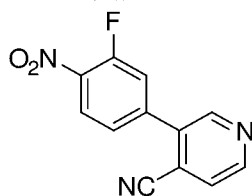
實例 49. *N*-(4-(3-氟基吡啶-4-基)-2-((2*S*,4*S*)-4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯

基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



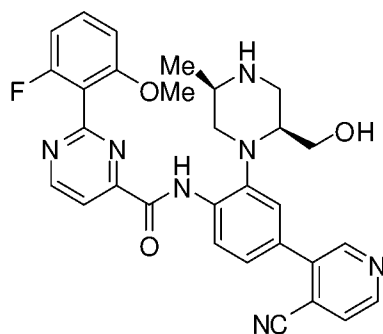
【0358】 根據實例 41 所描述之程序，使用(3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-醇替代(3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-基胺基甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{26}FN_6O_4$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 541.2$; 實驗值: 541.2。

中間物 1. 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈

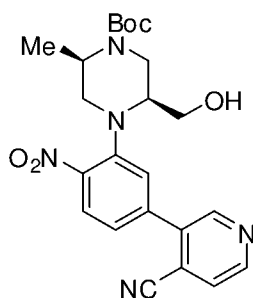


【0359】 將 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異菸鹼甲腈(1 g, 4.34 mmol)、4-溴-2-氟-1-硝基苯(637 mg, 2.90 mmol)、XPhos Pd G2 (228 mg, 0.29 mmol)及磷酸三鉀(1.23 g, 5.79 mmol)之混合物與二噁烷(88 mL)及水(8.8 mL)合併。在真空下對反應混合物進行脫氣，用氮氣回填，隨後在 80°C 下攪拌 16 小時。冷卻至室溫之後，使混合物通過矽藻土進行過濾並且用乙酸乙酯洗滌，繼而在真空下濃縮。隨後藉由 Biotage Isolera 純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈(550 mg, 78%產率)。LCMS $C_{12}H_7FN_3O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 244.0$; 實驗值 244.0。

實例 50. *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2*S*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

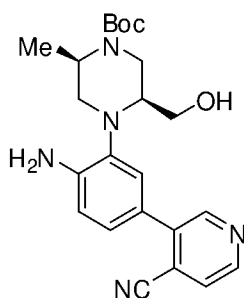


步驟 1. (2R,5S)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯



【0360】 用三乙胺(45.4 μ L, 0.33 mmol)處理 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈(中間物 1, 52.8 mg, 0.22 mmol)及(2R,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(50 mg, 0.22 mmol; 藉由對以下文獻中所描述之程序進行改適來製備: Chessari, G.等人, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 6574-6588)於 DMSO (724 μ L)中之溶液, 並且將反應混合物加熱至 100°C 後維持 16 小時。冷卻至室溫之後, 用 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物, 用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾並且在真空下濃縮。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺計算值: $m/z = 454.2$; 實驗值 454.2。

步驟 2. (2R,5S)-4-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

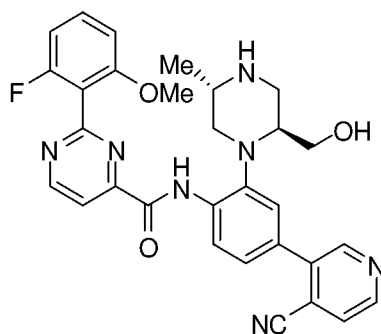


【0361】 在 60℃ 下將(2*R*,5*S*)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(98 mg, 0.22 mmol)、鐵(60 mg, 1.08 mmol)及氯化銨(69 mg, 1.30 mmol)於 THF (2 mL)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)之混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，使反應混合物通過矽藻土塞進行過濾，並且用 CH₂Cl₂ 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且在真空下濃縮。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS C₂₃H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 424.2; 實驗值: 424.2。

步驟 3. *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2*S*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

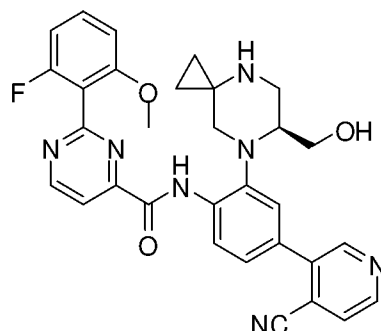
【0362】 將 HATU (124 mg, 0.326 mmol)添加至(2*R*,5*S*)-4-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(92 mg, 0.22 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(54 mg, 0.22 mmol)及 DIPEA (76 μL, 0.43 mmol)於 DMF (510 μL)中之溶液中。在 60℃ 下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後用水處理。藉由過濾來收集沈澱產物，用水洗滌並且空氣乾燥。隨後將其再溶解於 TFA 中並且在 60℃ 下將溶液攪拌 10 分鐘。冷卻之後，在真空下濃縮溶劑並且將粗殘餘物溶解於 THF (1 mL)、MeOH (1 mL)及 NH₄OH 水溶液(1 mL)中。在 60℃ 下在密封容器中將反應混合物攪拌 30 分鐘。冷卻混合物，在真空下濃縮溶劑且用乙腈稀釋所得殘餘物，並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。C₃₀H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 554.2; 實驗值 554.3。

實例 51. *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2*S*,5*S*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



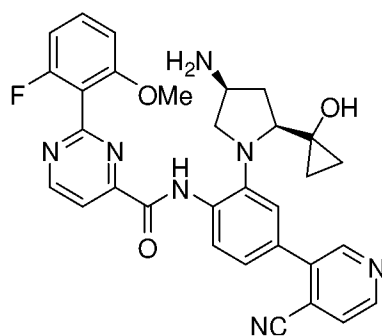
【0363】 根據實例 50 中所描述之程序，使用(2*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯替代(2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{30}H_{29}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 554.2$; 實驗值: 554.1。

實例 52. (*S*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(6-(羥基甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

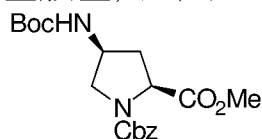


【0364】 根據實例 50 中所描述之程序，使用(*S*)-6-(羥基甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯替代(2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{31}H_{29}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 566.2$; 實驗值: 566.2。

實例 53. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(1-羥基環丙基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

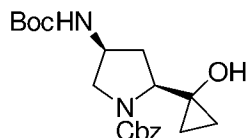


步驟 1. (2S,4S)-4-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-1,2-二甲酸 1-苯甲酯 2-甲酯



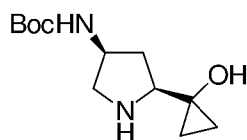
【0365】 在 0°C 下用氯甲酸苯甲酯(175 μ L, 1.23 mmol)處理(2S,4S)-4-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-2-甲酸甲酯(250 mg, 1.02 mmol)及 DIPEA (536 μ L, 3.07 mmol)於 CH_2Cl_2 (6.4 mL)中之溶液，並且將反應混合物攪拌 1 小時。用 NaHCO_3 飽和水溶液處理反應混合物且用 CH_2Cl_2 稀釋，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺計算值: $m/z = 379.2$; 實驗值 379.1。

步驟 2. (2S,4S)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯



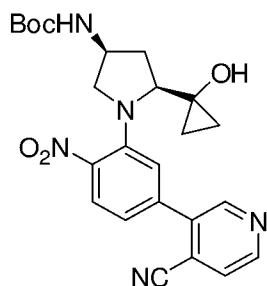
【0366】 在 0°C 下用乙基溴化鎂(1 M THF 溶液, 1.06 mL, 1.06 mmol)處理(2S,4S)-4-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-1,2-二甲酸 1-苯甲酯 2-甲酯(100 mg, 0.26 mmol)及異丙醇鈦(16 μ L, 0.053 mmol)於 THF (755 μ L)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。隨後用 NH_4Cl 飽和水溶液處理反應混合物並且用 EtOAc 稀釋。用鹽水洗滌所分離之有機相，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺計算值: $m/z = 377.2$; 實驗值 377.1。

步驟 3. (3S,5S)-5-(1-羥基環丙基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



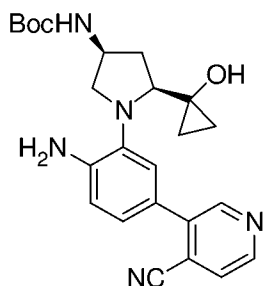
【0367】 將帕爾反應容器裝入(2*S*,4*S*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(99 mg, 0.26 mmol)、Pd/C (10%潤濕, Degussa 型, 28 mg), 繼之以 MeOH (10.5 mL)。將反應混合物排空並且用氬氣回填 3 次, 繼而進行另一排空循環, 隨後用氬氣加壓至 25 psi。將反應容器攪拌隔夜。隨後經矽藻土過濾反應混合物並且在真空下濃縮溶劑。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS $C_{12}H_{23}N_2O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 243.2$; 實驗值 243.3。

步驟 4. (3*S*,5*S*)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(1-羥基環丙基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



【0368】 用三乙胺(55 μ L, 0.40 mmol)處理 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈(中間物 1, 64 mg, 0.26 mmol)及(3*S*,5*S*)-5-(1-羥基環丙基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(64 mg, 0.26 mmol)於 DMSO (880 μ L)中之溶液, 並且將反應混合物加熱至 100°C 後維持 16 小時。冷卻至室溫之後, 用 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物, 用鹽水洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並且在真空下濃縮溶劑。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS $C_{24}H_{28}N_5O_5$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 466.2$; 實驗值 466.3。

步驟 5. (3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(1-羥基環丙基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯

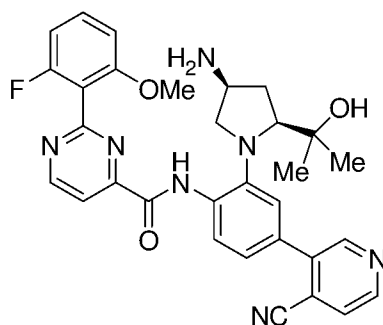


【0369】 在 60℃下將(3*S*,5*S*)-5-(1-羥基環丙基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(123 mg, 0.26 mmol)、鐵(74 mg, 1.32 mmol)及氯化銨(85 mg, 1.58 mmol)於 THF (2 mL)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)中之混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，使混合物通過矽藻土塞進行過濾，並且用 CH₂Cl₂ 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且在真空下濃縮溶劑。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS C₂₄H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 436.1; 實驗值: 436.2。

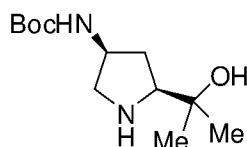
步驟 6. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0370】 將 HATU (151 mg, 0.40 mmol)添加至(3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(1-羥基環丙基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(115 mg, 0.26 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(65 mg, 0.26 mmol)及 DIPEA (92 μL, 0.53 mmol)於 DMF (620 μL)中之溶液中。在 60℃下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後用水處理。藉由過濾來收集沈澱產物，用水洗滌並且空氣乾燥。將其再溶解於 TFA 中並且在 60℃下將溶液攪拌 10 分鐘。冷卻之後，濃縮溶劑，隨後用 CH₃CN 稀釋粗產物且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 566.2; 實驗值: 566.3。

實例 54. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

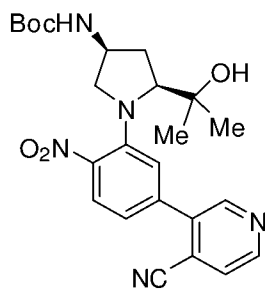


步驟 1. (3S,5S)-5-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



【0371】 在 0°C 下用甲基溴化鎂(3 M THF 溶液, 546 µL, 1.64 mmol)處理 (2*S*,4*S*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-2-甲酸甲酯(100 mg, 0.41 mmol)於 THF (4.1 mL)中溶液, 並且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。用 NH₄Cl 飽和水溶液處理反應混合物並且用 EtOAc 稀釋。用鹽水洗滌所分離之有機相, 經 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 並且在真空下濃縮。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS C₁₂H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 245.2; 實驗值 245.2。

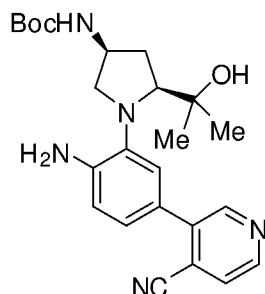
步驟 2. (3S,5S)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-3-基胺基甲酸三級丁酯



【0372】 用三乙胺(43 μ L, 0.31 mmol)處理 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈(中間物 1, 50 mg, 0.20 mmol)及(3*S*,5*S*)-5-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(50 mg, 0.20 mmol)於 DMSO (680 μ L)中之溶液，並且將反應混合物加熱至 100°C 後維持 16 小時。冷卻至室溫之後，用 CH₂Cl₂ 稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。未進行純化便將粗產物用於下一

反應。LCMS $C_{24}H_{30}N_5O_5$ (M+H)⁺計算值: m/z = 468.2; 實驗值 468.1。

步驟 3. (3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



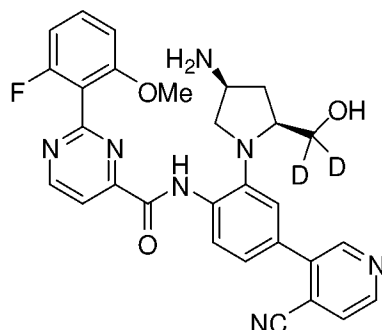
【0373】 在 60°C 下將(3*S*,5*S*)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(96 mg, 0.20 mmol)、鐵(57 mg, 1.03 mmol)及氯化銨(66 mg, 1.23 mmol)於 THF (2 mL)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)中之混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後,使混合物通過矽藻土塞進行過濾,並且用 CH_2Cl_2 稀釋。分離有機相,用鹽水洗滌,經 $MgSO_4$ 乾燥,過濾,並且在真空下濃縮溶劑。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{24}H_{32}N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 438.2; 實驗值: 438.1。

步驟 4. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

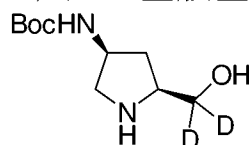
【0374】 將 HATU (117 mg, 0.31 mmol)添加至(3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(90 mg, 0.21 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(51 mg, 0.21 mmol)及 DIPEA (72 μ L, 0.41 mmol)於 DMF (480 μ L)中之溶液中。在 60°C 下將反應混合物攪拌 30 分鐘,隨後用水處理。藉由過濾來收集沈澱產物,用水洗滌並且空氣乾燥。將固體溶解於 TFA 中並且在 60°C 下將所得溶液攪拌 10 分鐘。冷卻溶液,濃縮且用 CH_3CN 稀釋粗產物,並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱,以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{31}H_{31}FN_7O_3$ (M+H)⁺

計算值: $m/z = 568.2$; 實驗值: 568.3。

實例 55. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基-*d*2)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

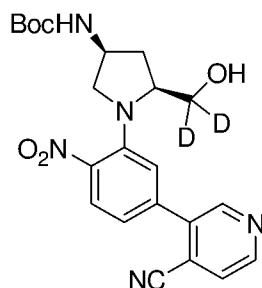


步驟 1. (3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基-*d*2)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



【0375】 在 0°C 下用氘化鋰鋁(17 mg, 0.41 mmol)處理(2*S*,4*S*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-2-甲酸甲酯(100 mg, 0.41 mmol)於 THF (4.1 mL)中之溶液，並且將反應混合物攪拌 1 小時，隨後升溫至室溫並且再攪拌 30 分鐘。用 Et₂O、水及 15% LiOH 水溶液稀釋反應混合物。使所分離之有機相經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且在真空下濃縮溶劑。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS C₁₀H₁₉D₂N₂O₃ (M+H)⁺計算值: $m/z = 219.2$; 實驗值 219.1。

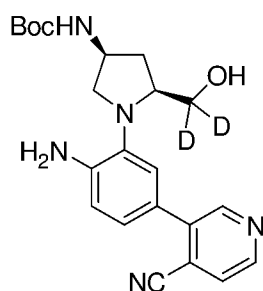
步驟 2. (3*S*,5*S*)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基-*d*2)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



【0376】 用三乙胺(85 μL, 0.61 mmol)處理 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈(中間物 1, 99 mg, 0.41 mmol)及(3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基-*d*2)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級

丁酯(89 mg, 0.41 mmol)於 DMSO (1.36 mL)中之溶液，並且將反應混合物加熱至 100°C 後維持 16 小時。冷卻至室溫之後，用 CH₂Cl₂ 稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並且濃縮溶劑。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS C₂₂H₂₄D₂N₅O₅ (M+H)⁺計算值: m/z = 442.2; 實驗值 442.1。

步驟 3. (3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基二氘甲基)吡咯啶-3-基胺基甲酸三級丁酯



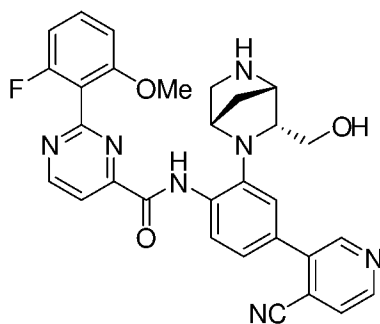
【0377】 在 60°C 下將(3*S*,5*S*)-1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基-d₂)吡咯啶-3-基胺基甲酸三級丁酯(180 mg, 2.04 mmol)、鐵(114 mg, 1.03 mmol)及氯化銨(131 mg, 2.45 mmol)於 THF (2 mL)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)中之混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，使混合物通過矽藻土塞進行過濾，並且用 CH₂Cl₂ 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮溶劑。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS C₂₂H₂₆D₂N₅O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 412.2; 實驗值: 412.2。

步驟 4. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基-d₂)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0378】 將 HATU (233 mg, 0.61 mmol)添加至(3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基-d₂)吡咯啶-3-基胺基甲酸三級丁酯(168 mg, 0.41 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(101 mg, 0.41 mmol)及 DIPEA (143 μL, 0.82 mmol)於 DMF (956 μL)中之溶液中。在 60°C 下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後用水處理。藉由過濾來收集沈澱產物，用水洗滌並且空氣乾燥。隨

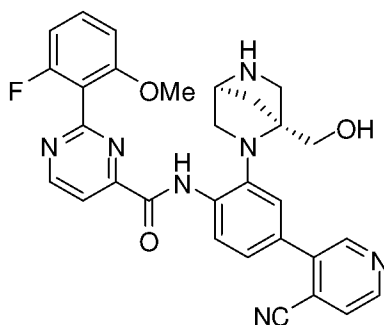
後將固體溶解於 TFA 中並且在 60°C 下將溶液攪拌 10 分鐘。冷卻之後，濃縮溶液並且將粗殘餘物溶解於 THF (1 mL)、MeOH (1 mL) 及 NH₄OH 水溶液(1 mL)中。在 60°C 下在密封容器中將混合物攪拌 30 分鐘。冷卻混合物，在真空下濃縮且用 CH₃CN 稀釋粗產物，並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS C₂₉H₂₅D₂FN₇O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 542.2; 實驗值: 542.4。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.96-7.84 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (td, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.83 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.38 (dt, *J* = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 13.3, 5.4 Hz, 1H) ppm。

實例 56. *N*-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



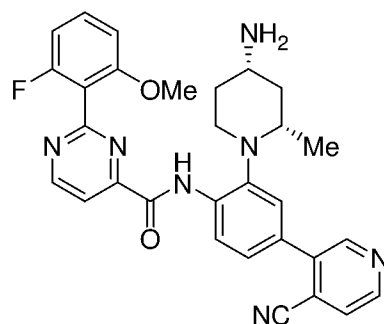
【0379】 根據實例 50 中所描述之程序，使用(1*S*,4*S*,6*R*)-6-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(藉由對以下文獻中所描述之程序進行改適來製備：Balog, A. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 6107-6111)替代(2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS C₃₀H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 552.2; 實驗值: 552.2。

實例 57. *N*-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-((1*S*,4*S*)-1-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

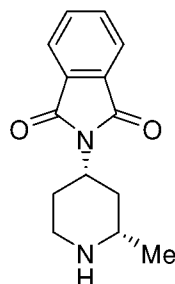


【0380】 根據實例 50 中所描述之程序，使用(1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(藉由對以下文獻中所描述之程序進行改適來製備：Ivon, Y.等人, *Synthesis* **2015**, 47, 1123-1130)替代(2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{30}H_{27}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺ 計算值: $m/z = 552.2$; 實驗值: 552.3。

實例 58. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



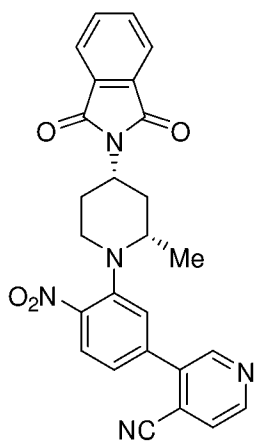
步驟 1. 2-((2*S*,4*S*)-2-甲基哌啶-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0381】 用 DIAD (83 μ L, 0.43 mmol)處理(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(75 mg, 0.35 mmol)、酞醯亞胺(62 mg, 0.43 mmol)及三苯基膦(111 mg,

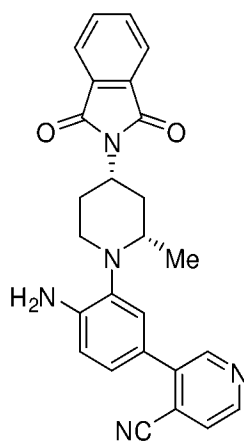
0.43 mmol)於 THF (1.7 mL)中之溶液，並且在室溫下將混合物攪拌 1 小時。用 MeOH 及 EtOAc 稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮溶劑。隨後用 HCl (4 M 二噁烷溶液，1 mL)處理粗產物並且在室溫下攪拌 1 小時。在真空下濃縮溶劑且未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺計算值: $m/z = 245.1$; 實驗值 245.1。

步驟 2. 3-(3-((2*S*,4*S*)-4-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)異菸鹼甲脒



【0382】 用三乙胺(73 μL ，0.52 mmol)處理 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲脒(中間物 1，85 mg，0.35 mmol)及 2-((2*S*,4*S*)-2-甲基哌啶-4-基)異吡啶-1,3-二酮(85 mg，0.35 mmol)於 DMSO (1.2 mL)中之溶液，並且將反應混合物加熱至 100°C 後維持 16 小時。冷卻至室溫之後，用 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮溶劑。未進行純化便將粗產物用於下一反應。LCMS $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺計算值: $m/z = 468.2$; 實驗值 468.1。

步驟 3. 3-(4-胺基-3-((2*S*,4*S*)-4-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)苯基)異菸鹼甲脒

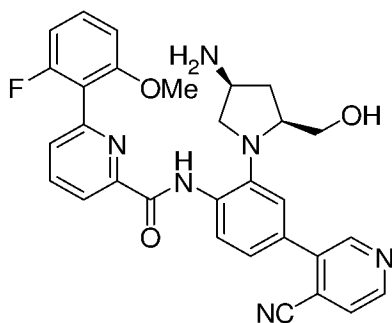


【0383】 在 60°C 下將 3-(3-((2*S*,4*S*)-4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈(163 mg, 0.35 mmol)、鐵(97 mg, 1.70 mmol)及氯化銨(112 mg, 2.10 mmol)於 THF (2 mL)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)中之混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，使混合物通過矽藻土塞進行過濾，並且用 CH₂Cl₂ 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮溶劑。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS C₂₆H₂₄N₅O₂ (M+H)⁺計算值: m/z = 438.2; 實驗值: 438.1。

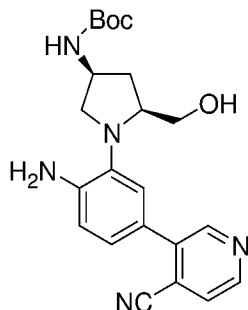
步驟 4. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0384】 將 HATU (99 mg, 0.26 mmol)添加至 3-(4-胺基-3-((2*S*,4*S*)-4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)苯基)異菸鹼甲腈(76 mg, 0.17 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(43 mg, 0.17 mmol)及 DIPEA (61 μL, 0.35 mmol)於 DMF (400 μL)中之溶液中。在 60°C 下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後用水處理。藉由過濾來收集沈澱產物，用水洗滌並且空氣乾燥。隨後將固體溶解於 EtOH (2 mL)中且用水合肼(50-60%水溶液, 1 mL)處理。在 60°C 下將溶液攪拌 16 小時，冷卻並濃縮。隨後用乙腈稀釋殘餘物且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS C₃₀H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺計算值: m/z = 538.2; 實驗值: 538.4。

實例 59. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-氨基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶甲醯胺

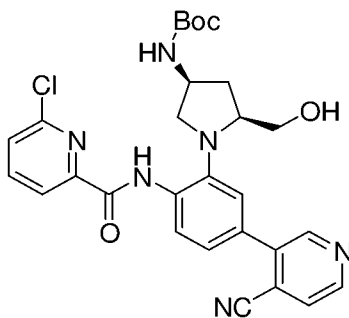


步驟 1. (3*S*,5*S*)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



【0385】 根據實例 50 步驟 2 中所描述之程序，使用(3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯替代(2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{22}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 410.2$; 實驗值: 410.1。

步驟 2. (3*S*,5*S*)-1-(2-(6-氯吡啶甲醯胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



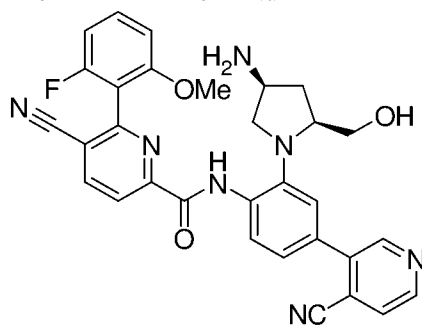
【0386】 將 HATU (320 mg, 0.843 mmol)添加至((3*S*,5*S*)-1-(2-氨基-5-(4-氰基吡

啉-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(230 mg, 0.562 mmol)、6-氯吡啉甲酸(88 mg, 0.562 mmol)及 DIPEA (0.196 ml, 1.123 mmol)於 DMF (1 ml)中之溶液中。在室溫下攪拌 30 分鐘之後，添加水(3 mL)。藉由過濾來收集所要產物，用水洗滌並且乾燥隔夜。LCMS $C_{28}H_{30}ClN_6O_4$ (M+H)⁺計算值: m/z = 549.2; 實驗值: 549.2。

步驟 3. N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氯基吡啉-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啉甲醯胺

【0387】 在 70°C 下將(3S,5S)-1-(2-(6-氯吡啉甲醯胺基)-5-(4-氯基吡啉-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(20 mg, 0.036 mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(6.20 mg, 0.036 mmol)、磷酸三鉀(15.49 mg, 0.073 mmol)、XPhos Pd G2 (3.03 mg, 3.65 μ mol)於對-二噁烷(1 mL)及水(0.2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。在真空下濃縮混合物並且溶解於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中。在室溫下將所得混合物攪拌 15 分鐘。在真空下濃縮溶劑且用乙腈稀釋殘餘物，並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{30}H_{28}FN_6O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 539.2; 實驗值: 539.1。

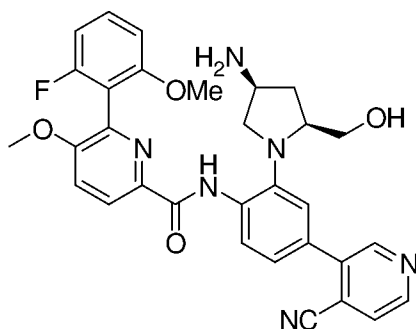
實例 60. N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氯基吡啉-3-基)苯基)-5-氯基-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啉甲醯胺



【0388】 根據實例 59 中所描述之程序，使用 6-氯-5-氯基吡啉甲酸替代 6-氯

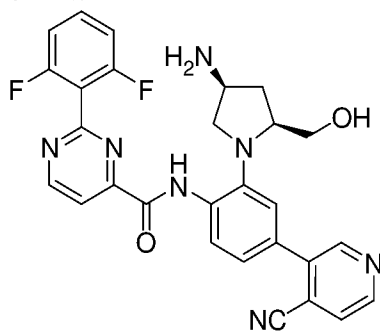
吡啶甲酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{31}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 564.2; 實驗值: 564.2。

實例 61. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲氧基吡啶甲醯胺

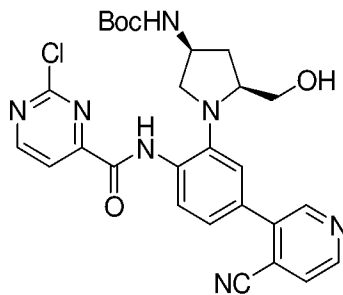


【0389】 根據實例 59 中所描述之程序，使用 6-氯-5-甲氧基吡啶甲酸替代 6-氯吡啶甲酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{31}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺計算值: m/z = 569.2; 實驗值: 569.2。

實例 62. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. (3*S*,5*S*)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯

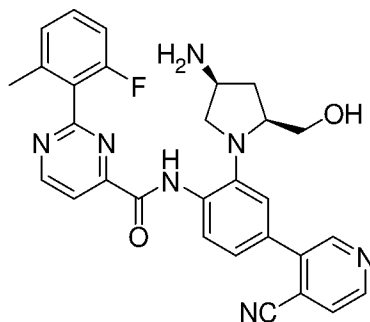


【0390】 根據實例 59 步驟 2 中所描述之程序，使用 2-氯嘧啶-4-甲酸替代 6-氯吡啶甲酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{27}H_{29}ClN_7O_4$ (M+H)⁺計算值: m/z = 550.2; 實驗值: 550.1。

步驟 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0391】 在 70°C 下將(3*S*,5*S*)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(20 mg, 0.036 mmol)、(2,6-二氟苯基)硼酸(5.75 mg, 0.036 mmol)、磷酸三鉀(15.46 mg, 0.073 mmol)、XPhos Pd G2 (3.02 mg, 3.64 μmol)於對-二噁烷(1 mL)及水(0.2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。在真空下濃縮混合物並且溶解於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中。在室溫下將所得混合物攪拌 15 分鐘，隨後濃縮溶劑。用乙腈稀釋殘餘物且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{28}H_{24}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 528.2; 實驗值: 528.4。

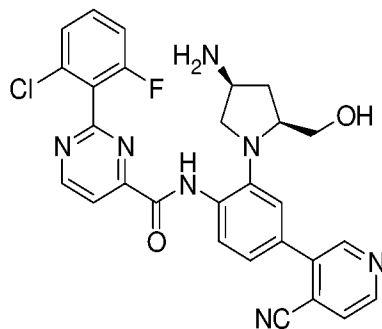
實例 63. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0392】 根據實例 62 中所描述之程序，使用(2-氟-6-甲基苯基)硼酸替代(2,6-二氟苯基)硼酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{27}FN_7O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 524.2; 實驗值: 524.1。

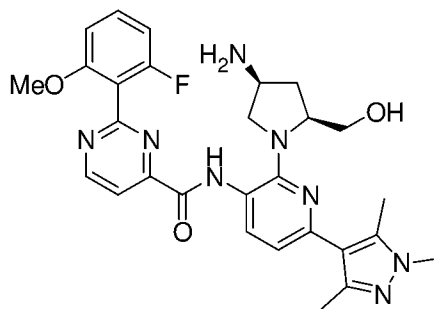
實例 64. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯

基)-2-(2-氯-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

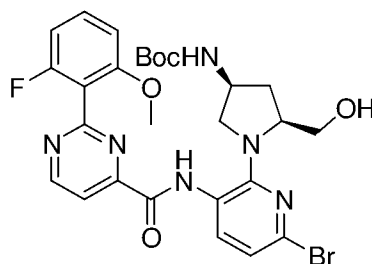


【0393】 根據實例 62 中所描述之程序，使用(2-氯-6-氟苯基)硼酸替代(2,6-二氟苯基)硼酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{24}ClFN_7O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 544.2; 實驗值: 544.2。

實例 65. N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. (3S,5S)-1-(6-溴-3-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯



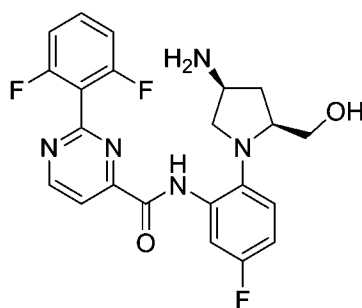
【0394】 根據實例 41 及實例 1 中所描述之程序，使用 6-溴-2-氯-3-硝基吡啶替代 4-溴-2-氟-1-硝基苯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{27}H_{31}BrFN_6O_5$ (M+H)⁺計算值: m/z = 617.2; 實驗值: 617.2。

步驟 2. N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氯-6-氟-3-硝基-4-吡啶基)嘧啶-4-甲醯胺

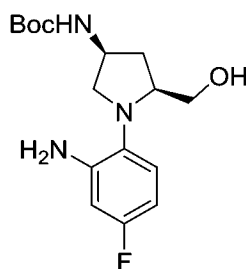
-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0395】 將((3*S*,5*S*)-1-(6-溴-3-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(35 mg, 0.057 mmol)、1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(0.020 g, 0.085 mmol)、Xphos Pd G2 (13 mg, 16 μ mol)及磷酸三鉀(67 mg, 0.32 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.1 ml)合併。將反應燒瓶排空，用氮氣回填，隨後在 80 °C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，在真空下濃縮溶劑並且添加 TFA (1 ml)。在室溫下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後用 CH₃CN 及水稀釋，並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS C₂₈H₃₂FN₈O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 547.3; 實驗值: 547.3。

實例 66. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺



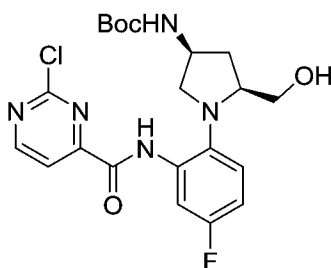
步驟 1. ((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯



【0396】 用胡氏鹼(274 μ l, 1.57 mmol)處理 1,4-二氟-2-硝基苯(250 mg, 1.57

mmol)及((3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(340 mg, 1.57 mmol)於 DMSO (5 ml)中之溶液，並且將反應混合物加熱至 90°C 後維持 1 小時。用水處理反應混合物並且用乙酸乙酯萃取產物。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。將粗產物溶解於 1:1:1 THF/水/MeOH 混合物(9 mL)中，並且用鐵(351 mg, 6.29 mmol)及氯化銨(504 mg, 9.43 mmol)處理。將反應混合物加熱至 60°C 後維持 1 小時，隨後用乙酸乙酯稀釋並且通過矽藻土塞進行過濾。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (30-100% 乙酸乙酯/己烷)來純化粗產物，以獲得呈黃色固體狀之所要產物(226 mg, 46%)。LCMS C₁₆H₂₅FN₃O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 326.2; 實驗值: 326.2。

步驟 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲醯胺基)-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



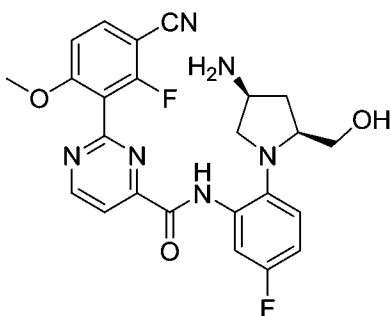
【0397】 用胡氏鹼(192 μl, 1.100 mmol)處理 2-氯嘧啶-4-甲酸(87 mg, 0.550 mmol)、HATU (230 mg, 0.605 mmol)及((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(179 mg, 0.550 mmol)於 DMF (1834 μl)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後用水處理並且用乙酸乙酯萃取產物。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (25-100% 乙酸乙酯/己烷)來純化粗產物，以獲得所要產物(107 mg, 42%)。LCMS C₂₁H₂₆ClFN₅O₄ (M+H)⁺計算值: m/z = 466.2; 實驗值: 466.2。

步驟 3. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,6-二氟苯

基)嘧啶-4-甲醯胺

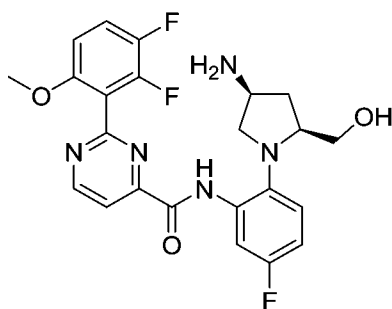
【0398】 向(2,6-二氟苯基)硼酸(15 mg, 0.097 mmol)、XPhos Pd G2 (5.07 mg, 6.44 μ mol)、磷酸鉀(27.5 mg, 0.129 mmol)及((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲醯胺基)-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(30 mg, 0.064 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(530 μ l)及水(100 μ l), 並且將燒瓶排空, 用氮氣回填, 隨後在 90°C 下攪拌隔夜。用 DCM/水稀釋反應物並且分離各相。濃縮有機相並且將殘餘物溶解於 TFA (1 mL)中, 並且允許在室溫下靜置 30 分鐘, 隨後用 MeOH 稀釋, 並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 444.2$; 實驗值: 444.2。

實例 67. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



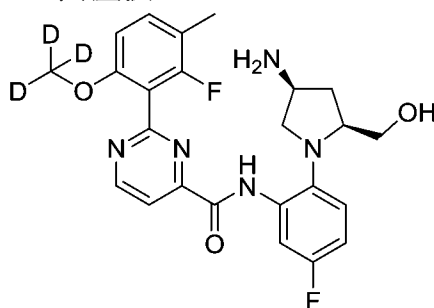
【0399】 以類似於實例 66 步驟 3 之方式, 使用 2-氟-4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲腈替代(2,6-二氟苯基)硼酸來製備此化合物。LCMS $C_{24}H_{23}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 481.2$; 實驗值: 481.2。

實例 68. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

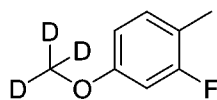


【0400】 以類似於實例 66 步驟 3 之方式，使用(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)硼酸替代(2,6-二氟苯基)硼酸來製備此化合物。LCMS $C_{23}H_{23}F_3N_5O_3$ ($M+H$)⁺計算值： $m/z = 474.2$; 實驗值: 474.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.60 (q, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.9, 5.8$ Hz, 1H), 7.13-6.96 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.56 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.77 (dt, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H) ppm。

實例 69. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



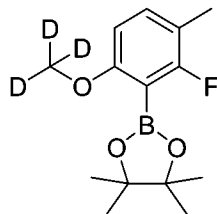
步驟 1. 2-氟-4-(甲氧基-*d*₃)-1-甲基苯



【0401】 用碳酸鉀(1.644 g, 11.89 mmol)及碘甲烷-*d*₃ (0.592 ml, 9.51 mmol)處理 3-氟-4-甲基苯酚(1.0 g, 7.93 mmol)於 DMF (26.4 ml)中之溶液，並且將反應混合物加熱至 80℃後維持 1 小時。用水處理反應混合物且用乙醚萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。未進行進一步純化便將粗產物用於

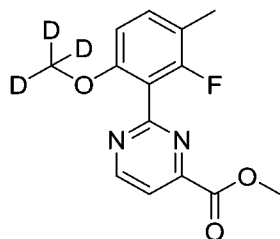
下一步驟。LCMS $C_8H_7D_3FO$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 144.2$; 實驗值: 144.2。

步驟 2. 2-(2-氟-6-(甲氧基- d_3)-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環



【0402】 在-78℃下用 *n*-BuLi (2.5 M 己烷溶液, 3.35 ml, 8.38 mmol) 逐滴處理 2-氟-4-(甲氧基- d_3)-1-甲基苯(1.0 g, 6.98 mmol)及 HMPA (1.823 ml, 10.48 mmol) 於 THF (34.9 ml)中之溶液, 並且在此溫度下將反應混合物攪拌 1 小時。隨後添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.166 ml, 10.48 mmol), 並且在-78℃下將反應混合物攪拌 10 分鐘, 隨後藉由移除冷卻浴而升溫至室溫。用 1 N HCl 水溶液處理反應物且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相, 經硫酸鈉乾燥並且濃縮。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。

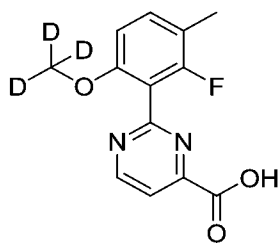
步驟 3. 甲基 2-(2-氟-6-(甲氧基- d_3)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酸



【0403】 用 2-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(500 mg, 2.90 mmol)及((*t*-Bu)₃P)₂Pd (74.0 mg, 0.145 mmol)處理 2-(2-氟-6-(甲氧基- d_3)-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.56 g, 5.79 mmol)及胡氏鹼(1 ml, 5.79 mmol)於水(1333 μl)及 1,4-二噁烷(12 mL)中之溶液。將反應燒瓶排空, 用氮氣反填充, 並且在 80℃下攪拌隔夜。隨後用 DCM 稀釋反應混合物並且通過矽藻土塞進行過濾。濃縮濾液且藉由 Biotage Isolera™ (0-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物, 以獲得所要中間物。LCMS $C_{14}H_{11}D_3FN_2O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 280.2$; 實驗值: 280.2。

步驟 4. 2-(2-氟-6-(甲氧基- d_3)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酸

第 189 頁(發明說明書)

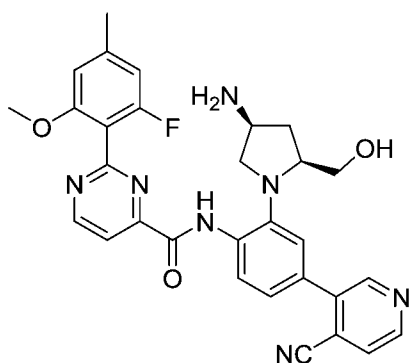


【0404】 將來自先前步驟之產物溶解於 1:1 THF/水混合物(4 mL)中。添加氫氧化鋰(238 mg, 5.79 mmol)並且將反應混合物加熱至 60°C 後維持 1 小時，隨後用 1 N HCl 酸化至 pH 1，並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{13}H_9D_3FN_2O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 266.2; 實驗值: 266.2。

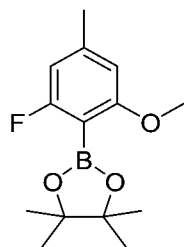
步驟 5. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0405】 用胡氏鹼(16.10 μl, 0.092 mmol)處理 2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲酸(12.27 mg, 0.046 mmol)、HATU (21.03 mg, 0.055 mmol)及 ((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(實例 66, 步驟 2; 15 mg, 0.046 mmol)於 DMF (461 μl)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘。用水處理反應混合物並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。將粗產物溶解於 TFA (1 mL)中，在室溫下保持 30 分鐘，隨後用 MeOH 稀釋，並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{24}H_{23}D_3F_2N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 473.2; 實驗值: 473.2。

實例 70. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

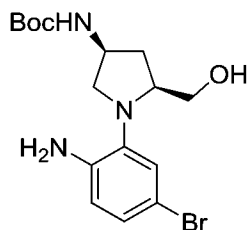


步驟 1. 2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環



【0406】 以類似於實例 69 步驟 1-2 之方式，使用 3-氟-5-甲基苯酚替代 3-氟-4-甲基苯酚來製備此化合物。

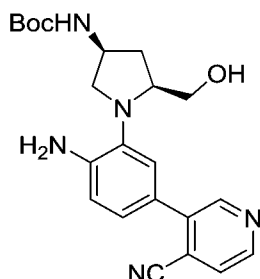
步驟 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-溴苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



【0407】 用胡氏鹼(1.588 ml, 9.09 mmol)處理 4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.0 g, 4.55 mmol)及((3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(0.983 g, 4.55 mmol)於 DMF (15.15 ml)中之溶液，並且將反應混合物加熱至 80℃後維持 1 小時。將反應混合物傾入水/乙酸乙酯中，分離各相且用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於 1:1:1 THF/MeOH/水混合物(15 mL)中，並且用鐵(1.015 g, 18.18 mmol)及氯化銨(1.46 g, 27.3 mmol)處理。將反應混合物加熱至 60℃後隔夜，隨後用乙酸乙酯稀釋並且通過矽藻土塞進行過濾。用水及鹽水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。未進行進一步純化便將粗產物(1.61 g,

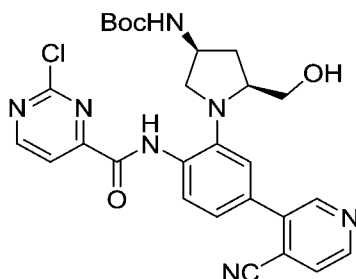
92%)用於下一步驟。LCMS $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 386.0/388.0; 實驗值: 386.0/388.0。

步驟3. ((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



【0408】 向((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-溴苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(200 mg, 0.518 mmol)、XPhos Pd G2 (20.37 mg, 0.026 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異菸鹼甲腈(155 mg, 0.673 mmol)及磷酸鉀(220 mg, 1.035 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(1438 μ l)及水(288 μ l), 並且將反應燒瓶排空, 用氮氣回填, 隨後在 90°C 下攪拌 1 小時。用乙酸乙酯稀釋混合物並且通過矽藻土塞進行過濾。濃縮濾液且藉由 Biotage Isolera™ (30-100% 乙酸乙酯/己烷, 隨後 5-20% 甲醇/乙酸乙酯)純化殘餘物, 獲得呈棕色固體狀之所要產物 (175 mg, 83%)。LCMS $C_{22}H_{28}N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 410.2; 實驗值: 410.2。

步驟4. ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



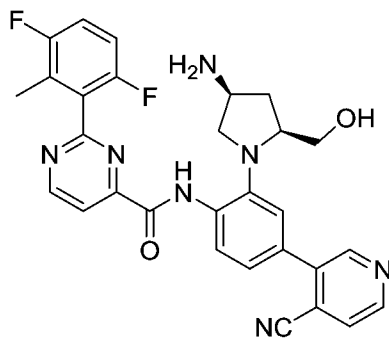
【0409】 用胡氏鹼(262 μ l, 1.502 mmol)處理 2-氯嘧啶-4-甲酸(119 mg, 0.751 mmol)、HATU (314 mg, 0.826 mmol)及((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)

苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(307 mg, 0.751 mmol)於 DMF (3800 μ l)中之溶液，並且允許在室溫下攪拌攪拌 30 分鐘。用水處理反應混合物並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (40-100% 乙酸乙酯/己烷)來純化粗產物，以獲得呈橙色固體狀之所要產物(310 mg, 75%)。LCMS $C_{27}H_{29}ClN_7O_4$ (M+H)⁺計算值: m/z = 550.2; 實驗值: 550.2。

步驟 5. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

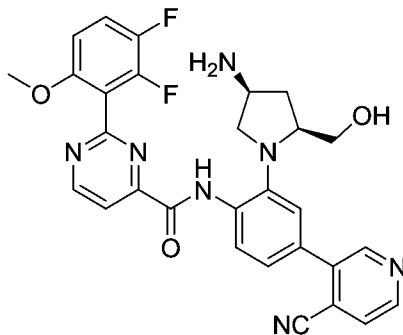
【0410】 向((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-氯嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(15 mg, 0.027 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(10.89 mg, 0.041 mmol)、XPhos Pd G2 (2.145 mg, 2.73 μ mol)及磷酸鉀(12 mg, 0.055 mmol)之混合物中添加水(54.5 μ l)及 1,4-二噁烷(218 μ l)，並且將反應燒瓶排空，用氮氣回填，隨後在 90°C 下攪拌隔夜。使混合物分配在 DCM/水之間並且濃縮有機相。允許殘餘物在室溫下在 TFA (1 mL)中靜置 30 分鐘，隨後用 MeOH 稀釋，並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{30}H_{29}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 573.2; 實驗值: 573.2。

實例 71. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



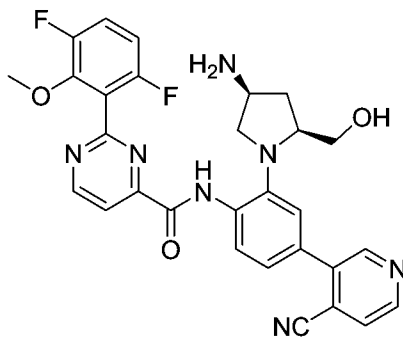
【0411】 以類似於實例 70 步驟 5 之方式，使用(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸替代 2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{26}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 542.2; 實驗值: 542.2。

實例 72. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



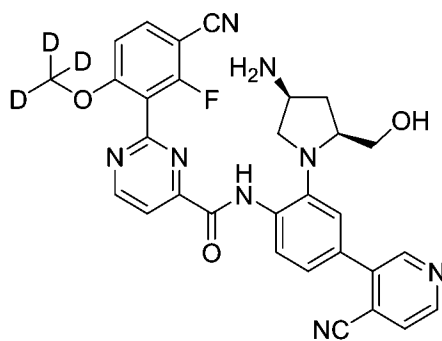
【0412】 以類似於實例 70 步驟 5 之方式，使用(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)硼酸替代 2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 558.2; 實驗值: 558.2。

實例 73. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

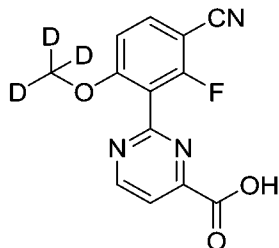


【0413】 以類似於實例 70 步驟 5 之方式，使用(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸替代 2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 558.2; 實驗值: 558.2。

實例 74. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3-氟基-2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. 2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)吡啶-4-甲酸

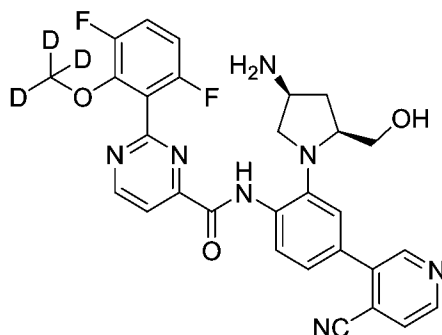


【0414】 以類似於實例 69 步驟 1-4 之方式，以 3-氟-4-氰基苯酚替代 3-氟-4-甲基苯酚為起始物來製備此化合物。LCMS $C_{13}H_6D_3FN_3O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 277.2; 實驗值: 277.2。

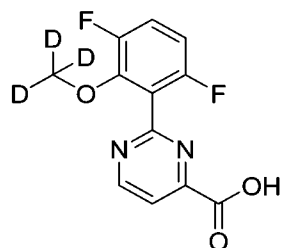
步驟 2. N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)吡啶-4-甲醯胺

【0415】 用胡氏鹼(12.80 μ l, 0.073 mmol)處理 2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)吡啶-4-甲酸(9.72 mg, 0.037 mmol)、HATU (16.71 mg, 0.044 mmol)及((3S,5S)-1-(2-胺基-5-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(實例 70, 步驟 4; 15 mg, 0.037 mmol)於 DMF (366 μ l)中之溶液，並且允許在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘。用水處理反應混合物並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。將粗產物溶解於 TFA (1 mL)中並且允許在室溫下靜置 30 分鐘，隨後用 MeOH 稀釋並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{30}H_{23}D_3FN_8O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 568.2; 實驗值: 568.2。

實例 75. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. 2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲酸

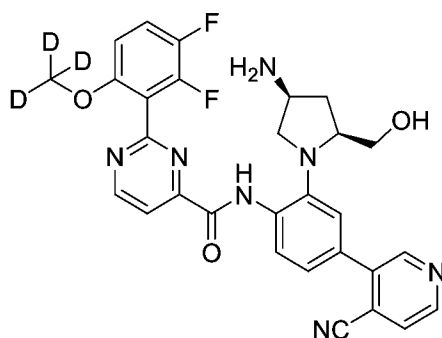


【0416】 以類似於實例 69 步驟 1-4 之方式，以 2,5-二氟苯酚替代 3-氟-4-甲基苯酚為起始物來製備此化合物。LCMS $C_{12}H_6D_3F_2N_2O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 270.2$; 實驗值: 270.2。

步驟 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺

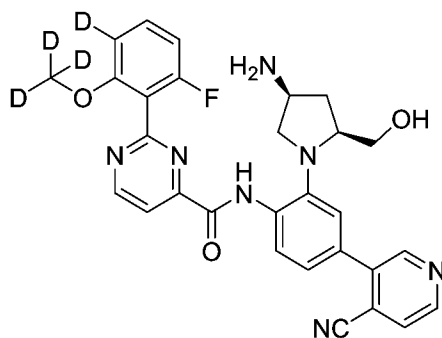
【0417】 以類似於實例 74 步驟 2 之方式，使用 2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲酸作為偶合搭配物來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 561.2$; 實驗值: 561.2。

實例 76. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺

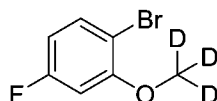


【0418】 以類似於實例 75 步驟 1-2 之方式，使用 4,5-二氟苯酚作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 561.2; 實驗值: 561.2。

實例 77. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基-5-*d*)嘧啶-4-甲醯胺

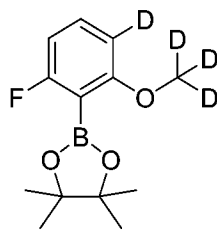


步驟 1. 1-溴-4-氟-2-(甲氧基-*d*₃)苯



【0419】 用碳酸鉀(1.085 g, 7.85 mmol)及碘甲烷-*d*₃ (0.414 ml, 6.28 mmol)處理 2-溴-5-氟苯酚(1.0 g, 5.24 mmol)於 DMF (17.45 ml)中之溶液。將反應混合物加熱至 60°C 隔夜，隨後用水處理並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS $C_7H_4D_3BrFO$ (M+H)⁺計算值: m/z = 208.0/210.0; 實驗值: 208.0/210.0。

步驟 2. 2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基-5-*d*)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環



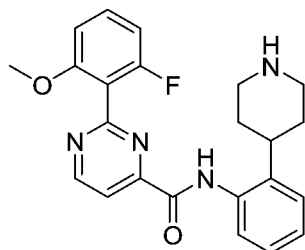
【0420】 用碘(23.97 mg, 0.094 mmol), 繼而用 1-溴-4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯(393 mg, 1.889 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液逐滴處理鎂(92 mg, 3.78 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液。將混合物加熱至 60°C 後維持 1 小時, 隨後將反應混合物冷卻至室溫並且藉由添加甲醇- d_4 (382 μ l, 9.45 mmol)進行處理。在室溫下攪拌 15 分鐘之後, 用 1 N HCl 進一步處理混合物以破壞剩餘之鎂。隨後用乙醚萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機相, 經硫酸鈉乾燥並且濃縮。向粗中間物中添加 THF (10 mL)並且將混合物冷卻至 -78°C。逐滴添加 *n*-BuLi (1.6 M 己烷溶液, 907 μ l, 2.267 mmol), 並且在 -78°C 下將反應混合物攪拌 1 小時。添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環 (586 μ l, 2.83 mmol)。在 -78°C 下將混合物攪拌 10 分鐘, 隨後升溫至室溫。1 小時之後, 用飽和氯化銨水溶液處理反應物並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相, 經硫酸鈉乾燥並且濃縮。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。

步驟 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基- d_3)苯基-5- d)嘧啶-4-甲醯胺

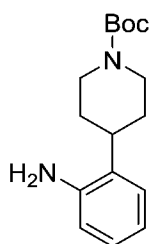
【0421】 以類似於實例 70 步驟 5 之方式, 使用步驟 2 中所製備之噸哪醇硼酸酯替代 2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{23}D_4FN_7O_3$ ($M+H$)⁺計算值: m/z = 544.2; 實驗值: 544.2。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 9.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.01

(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 15.7, 8.0$ Hz, 1H), 1.86 (dt, $J = 11.2, 5.4$ Hz, 1H) ppm。

實例 78. 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-*N*-(2-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. 4-(2-氨基苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



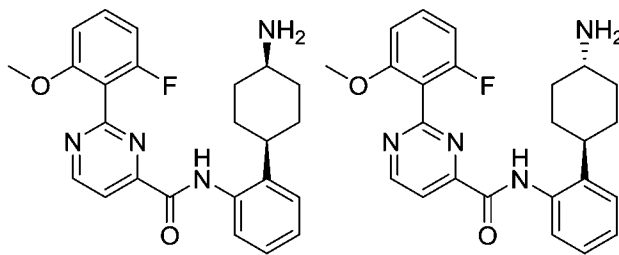
【0422】 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯(230 mg, 0.743 mmol)、1-溴-2-硝基苯(100 mg, 0.495 mmol)、XPhos Pd G2 (38.9 mg, 0.050 mmol)及磷酸三鉀(210 mg, 0.990 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(1320 μ l)及水(330 μ l), 並且將反應混合物排空, 用氮氣回填, 隨後加熱至 90°C 後維持 1 小時。用 DCM 稀釋混合物並且通過矽藻土塞進行過濾。濃縮濾液並且藉由 Biotage Isolera™ (0-70% 乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物。向經純化之產物中添加 MeOH (4 mL), 繼之以氫氧化鈣/碳(20% w/w, 69.5 mg, 0.099 mmol)。將反應燒瓶排空, 用來自氣球之氮氣回填, 隨後加熱至 60°C 隔夜。隨後使混合物通過矽藻土塞進行過濾, 並且濃縮濾液。未進行進一步純化便將粗產物(130 mg, 95%)用於下一步驟。LCMS $C_{16}H_{25}N_2O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 277.2$; 實驗值: 277.2。

步驟 2. 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-*N*-(2-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0423】 用胡氏鹼(164 μ l, 0.941 mmol)處理 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲

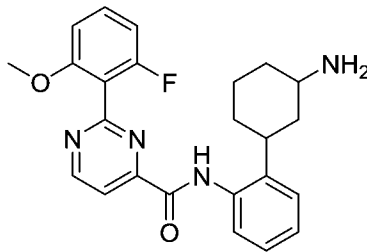
酸(93 mg, 0.376 mmol)、HATU (215 mg, 0.564 mmol)及 4-(2-胺基苯基)嘧啶-1-甲酸三級丁酯(130 mg, 0.470 mmol)於 DMF (2352 μ l)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘。用水處理反應混合物並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。將殘餘物溶解於 TFA (1 mL)中並且允許靜置 30 分鐘，隨後用甲醇稀釋並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{23}H_{24}FN_4O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 407.2; 實驗值: 407.2。

實例 79. *N*-(2-(順)4-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺及 *N*-(2-(反)4-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

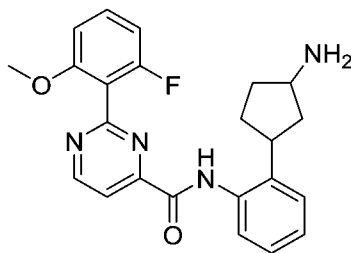


【0424】 以類似於實例 78 步驟 1-2 之方式，以(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)環己-3-烯-1-基)胺基甲酸三級丁酯為起始物來製備此等化合物。藉由 prep-LCMS 進行純化，獲得順式異構體及反式異構體。LCMS $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 421.2; 實驗值: 421.2。

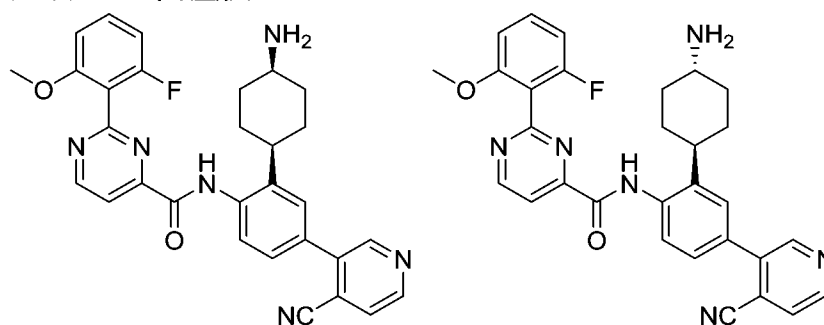
實例 80. *N*-(2-(3-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



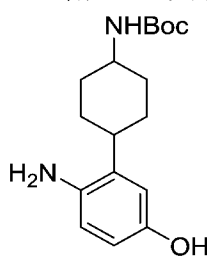
【0425】 以類似於實例 78 步驟 1-2 之方式，以(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)環己-2-烯-1-基)胺基甲酸酯為起始物來製備此化合物。LCMS $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 421.2; 實驗值: 421.2。

實例 81. *N*-(2-(3-胺基環戊基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0426】 以類似於實例 78 步驟 1-2 之方式，以(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)環戊-3-烯-1-基)胺基甲酸酯為起始物來製備此化合物。LCMS $C_{23}H_{24}FN_4O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 407.2; 實驗值: 407.2。

實例 82. *N*-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺及 *N*-(2-((反)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

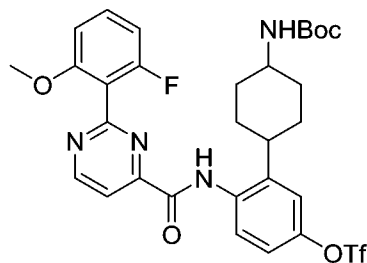
步驟 1. (4-(2-胺基-5-羥基苯基)環己基)胺基甲酸三級丁酯



【0427】 向(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧雜戊環-2-基)環己-3-烯-1-基)胺基甲酸三級丁酯(308 mg, 0.947 mmol)、4-氯-2-碘苯胺(200 mg, 0.789 mmol)、DPPF-PdCl₂ (64.4 mg, 0.079 mmol)及碳酸鉀(218 mg, 1.578 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(3156 μl)及水(789 μl)。將反應燒瓶排空，用氮氣反填充，隨後在 90℃下攪拌 2 小時。用 DCM 稀釋混合物並且通過矽藻土塞進行過濾。濃縮濾液並且藉由

Biotage Isolera™ (0-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物。將粗物質溶解於 EtOH (4 mL)中，並且添加氫氧化鈹/碳(20% w/w，111 mg，0.158 mmol)。將反應燒瓶排空，用來自氣球之氫氣回填，隨後在 60℃下攪拌 2 小時。隨後用乙酸乙酯稀釋反應混合物並且通過矽藻土塞進行過濾。濃縮濾液，並且未進行進一步純化便將粗產物直接用於下一步驟。LCMS $C_{17}H_{27}N_2O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 307.2; 實驗值: 307.2。

步驟 2. 三氟甲磺酸 3-(4-((三級丁氧基羰基)胺基)環己基)-4-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯酯

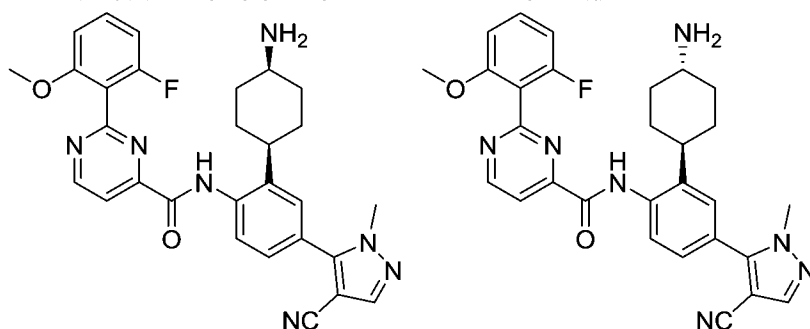


【0428】 用胡氏鹼(90 μ l，0.516 mmol)處理 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(64.0 mg，0.258 mmol)、HATU (118 mg，0.309 mmol)及(4-(2-胺基-5-羥基苯基)環己基)胺基甲酸三級丁酯(79 mg，0.258 mmol)於 DMF (1289 μ l)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘。用水稀釋反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (20-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物。將中間物溶解於 DCM (3 mL)中並且添加三乙胺(71.9 μ l，0.516 mmol)。將反應混合物冷卻至 0℃，並且逐滴添加 N-苯基三氟甲磺醯胺(92 mg，0.258 mmol)之 DCM (0.5 mL)溶液。隨後將反應混合物升溫至室溫並攪拌 2 小時，隨後用飽和碳酸氫鈉處理。分離各相，且使有機相經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (20-100%乙酸乙酯/己烷)來純化粗產物，以獲得呈白色固體狀之所要產物(68 mg，40%)。LCMS $C_{30}H_{33}F_4N_4O_7S$ (M+H)⁺計算值: m/z = 669.2; 實驗值: 669.2。

步驟 3. *N*-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺及 *N*-(2-((反)-4-胺基環己基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

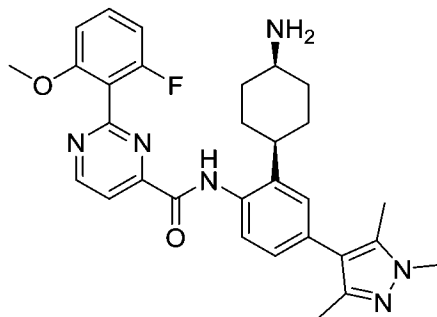
【0429】 向 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異菸鹼甲腈(35.1 mg, 0.153 mmol)、DPPF-PdCl₂ (8.30 mg, 10.17 μmol)、碳酸鉀(66.3 mg, 0.203 mmol)及三氟甲磺酸 3-(4-((三級丁氧基羰基)胺基)環己基)-4-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯酯(68 mg, 0.102 mmol)之溶液中添加 1,4-二噁烷(915 μl)及水(102 μl), 並且將反應燒瓶排空, 用氮氣回填, 隨後加熱至 90°C 隔夜。隨後用水及 DCM 稀釋混合物並且分離各相。濃縮有機相。允許殘餘物在室溫下在 TFA (1 mL)中靜置 30 分鐘, 隨後用 MeOH 稀釋並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。藉由 prep-LCMS 成功地將兩種異構體分離。LCMS C₃₀H₂₈FN₆O₂ (M+H)⁺計算值: m/z = 523.2; 實驗值: 523.2。

實例 83. *N*-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(4-氟基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺及 *N*-(2-((反)-4-胺基環己基)-4-(4-氟基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



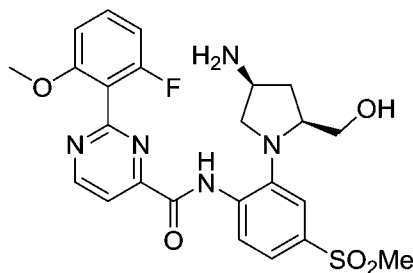
【0430】 以類似於實例 82 步驟 2 之方式, 使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-4-甲腈作為偶合搭配物來製備此化合物。LCMS C₂₉H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺計算值: m/z = 526.2; 實驗值: 526.2。

實例 84. *N*-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

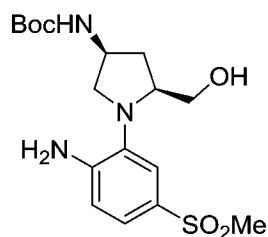


【0431】 以類似於實例 82 步驟 2 之方式，使用 1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑作為偶合搭配物來製備此化合物。LCMS $C_{30}H_{34}FN_6O_2$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 529.2$; 實驗值: 529.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.42 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.64 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.56 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.30 (q, $J = 12.0, 11.4$ Hz, 2H) ppm。

實例 85. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基磺醯基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. ((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(甲基磺醯基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯

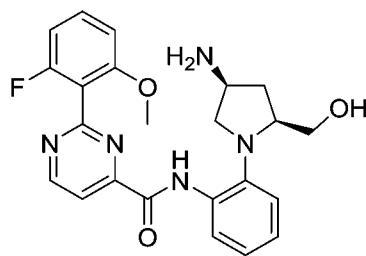


【0432】 用胡氏鹼(159 μ l, 0.912 mmol)處理 2-氟-4-(甲基磺醯基)-1-硝基苯(100 mg, 0.456 mmol)及((3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(118 mg, 0.547 mmol)於 DMSO (1521 μ l)中之混合物，並且在 90°C 下將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用水處理並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。將殘餘物溶解於 1:1:1 THF/水/MeOH 混合物(3 mL)中，並且用鐵(102 mg, 1.825 mmol)及氯化銨(146 mg, 2.74 mmol)處理。在 60°C 下將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用乙酸乙酯稀釋並且通過矽藻土塞進行過濾。用水及鹽水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。未進行進一步純化便將粗固體用於下一步驟。LCMS $C_{17}H_{28}N_3O_5S$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 386.2$; 實驗值: 386.2。

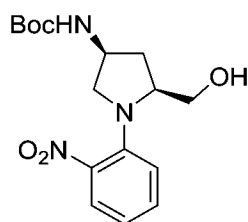
步驟 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基磺醯基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0433】 用 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(31.9 mg, 0.128 mmol)、HATU (65.1 mg, 0.171 mmol)及胡氏鹼(49.8 μ l, 0.285 mmol)處理((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-(甲基磺醯基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(55 mg, 0.143 mmol)於 DMF (476 μ l)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後用水處理且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並且濃縮。向粗殘餘物中添加 4 N HCl 之二噁烷溶液及 MeOH (2 mL, 1:1)，並且將反應混合物加熱至 60°C 後維持 1 小時，隨後用 MeOH 稀釋且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{24}H_{27}FN_5O_5S$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 516.2$; 實驗值: 516.2。

實例 86. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-氨基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

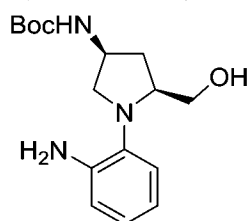


步驟 1. ((3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-1-(2-硝基苯基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



【0434】 用三乙胺(59.3 μ l, 0.425 mmol)處理 1-氟-2-硝基苯(30 μ l, 0.283 mmol)及((3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(61.3 mg, 0.283 mmol)於 DMSO (1.5 ml)中之溶液，並且將反應混合物加熱至 80°C 後維持 3 小時。冷卻至室溫之後，用 DCM 稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並且真空蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{12}H_{16}N_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$)⁺計算值: $m/z = 282.1$; 實驗值 282.2。

步驟 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-氨基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



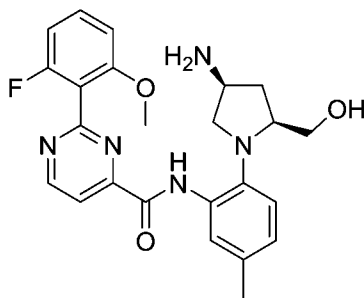
【0435】 在 60°C 下將((3*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-1-(2-硝基苯基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(70 mg, 0.207 mmol)、鐵(57.9 mg, 1.037 mmol)及氯化銨(67 mg, 1.25 mmol)於 THF (2 ml)、水(2 ml)及甲醇(2 ml)中之混合物攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後，使其通過矽藻土塞進行過濾，並且用 DCM 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並且在真空中蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲

得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{16}H_{26}N_3O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 308.2; 實驗值: 308.2。

步驟 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0436】 將 HATU (74.2 mg, 0.195 mmol) 添加至((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(40 mg, 0.130 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(實例 1 步驟 1 之產物; 32.3 mg, 0.130 mmol)及 DIPEA (45.5 μ l, 0.260 mmol)於 DMF (1 ml)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘, 隨後添加水, 並且藉由過濾來收集沈澱產物, 用水洗滌並且空氣乾燥。將固體溶解於 TFA 中並且在室溫下將所得溶液攪拌 10 分鐘。隨後用乙腈對其進行稀釋並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{23}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 438.2; 實驗值: 438.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.61-10.48 (s, 1H), 9.34-9.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.95-7.80 (br, 2H), 7.60-7.49 (td, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.41-7.33 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.11-7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03-6.93 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.79-3.74 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.37-3.16 (m, 4H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.87-1.74 (dt, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H) ppm。

實例 87. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-甲基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

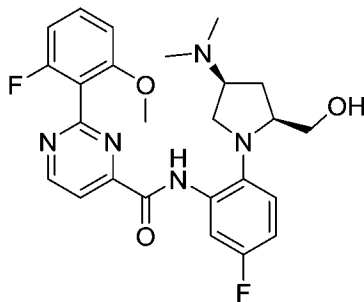


【0437】 根據實例 6 中所描述之程序, 使用 1-氟-4-甲基-2-硝基苯替代 1,4-二

第 207 頁(發明說明書)

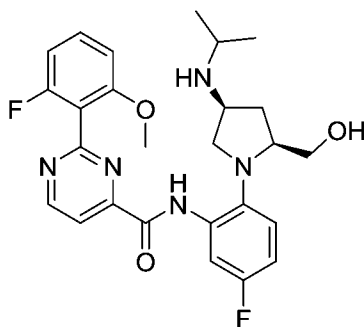
氟-2-硝基苯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{24}H_{27}FN_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 452.2; 實驗值: 452.2。

實例 88. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-(二甲基氨基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



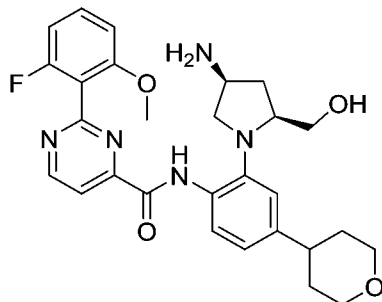
【0438】 將三乙醯氧基硼氫化鈉(9 mg, 0.044 mmol)添加至甲醛(1.4 mg, 0.044 mmol)、乙酸(2.51 μ l, 0.044 mmol)及 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(實例 6, 10 mg, 0.022 mmol)於 DCM (1 ml)中之溶液中。在室溫下攪拌 1 小時之後, 蒸發溶劑, 用 CH_3CN 稀釋反應混合物並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS $C_{25}H_{28}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 484.2; 實驗值: 484.2。

實例 89. *N*-(5-氟-2-((2*S*,4*S*)-2-(羥基甲基)-4-(異丙基氨基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



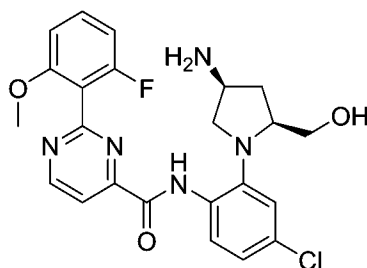
【0439】 根據實例 88 中所描述之程序, 使用丙酮替代甲醛作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{26}H_{30}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 498.2; 實驗值: 498.1。

實例 90. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



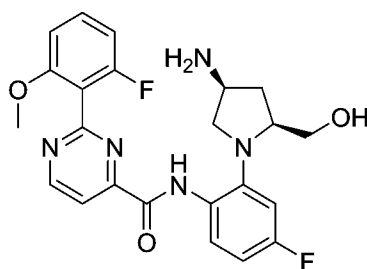
【0440】 根據實例 49 中所描述之程序，使用 2-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環替代 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{33}FN_5O_4$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 522.2$; 實驗值: 522.2。

實例 91. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-氯苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



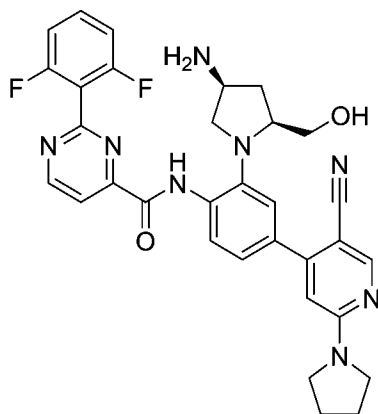
【0441】 根據實例 6 中所描述之程序，使用 4-氯-2-氟-1-硝基苯替代 1,4-二氟-2-硝基苯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{23}H_{24}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺計算值: $m/z = 472.2$; 實驗值: 472.3。

實例 92. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

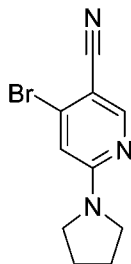


【0442】 根據實例 6 中所描述之程序，使用 2,4-二氟-1-硝基苯替代 1,4-二氟-2-硝基苯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 456.2; 實驗值: 456.3。

【0443】 實例 93. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(5-氰基-2-(吡咯啉-1-基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

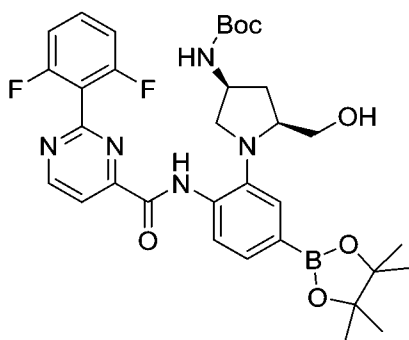


步驟 1. 4-溴-6-(吡咯啉-1-基)菸鹼甲腈



【0444】 在 100℃ 下將 4-溴-6-氯菸鹼甲腈(200 mg, 0.920 mmol)及吡咯啉(327 mg, 4.60 mmol)於 2-丙醇(2 mL)中之溶液攪拌 12 小時。隨後真空蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{10}H_{11}BrN_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 252.0; 實驗值: 252.0。

步驟 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯

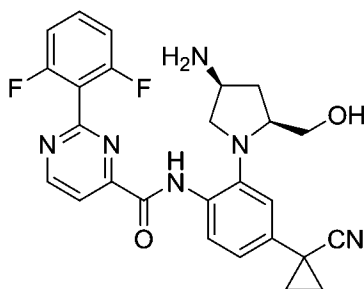


【0445】 根據實例 46 及實例 41 中所描述之程序，使用(2,6-二氟苯基)硼酸替代(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{33}H_{41}BF_2N_5O_6$ (M+H)⁺計算值: m/z = 652.3; 實驗值: 652.2。

步驟 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(5-羥基-2-(吡咯啉-1-基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

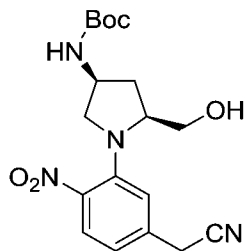
【0446】 根據實例 46 步驟 2 中所描述之程序，使用 4-溴-6-(吡咯啉-1-基)菸鹼甲腈替代 2-溴菸鹼甲腈且使用((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯替代((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{32}H_{31}F_2N_8O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 597.3; 實驗值: 597.2。

實例 94. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(1-氟基環丙基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺



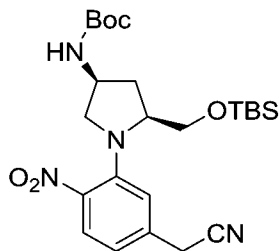
步驟 1. ((3*S*,5*S*)-1-(5-(羥基甲基)-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸

三級丁酯



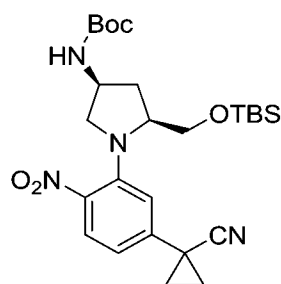
【0447】 根據實例 6 中所描述之程序，使用 2-(3-氟-4-硝基苯基)乙腈替代 1,4-二氟-2-硝基苯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{14}H_{17}N_4O_5$ ($M-C_4H_8+H$)⁺ 計算值: $m/z = 321.1$; 實驗值: 321.1。

步驟 2. ((3*S*,5*S*)-5-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-(5-(氰基甲基)-2-硝基苯基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯



【0448】 將三級丁基氯二甲基矽烷(0.054 g, 0.359 mmol)添加至 1*H*-咪唑(0.024 g, 0.359 mmol)及((3*S*,5*S*)-1-(5-(氰基甲基)-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(0.090 g, 0.239 mmol)於 1 mL DCM 中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時之後，添加水並且用 DCM 萃取產物。用水及鹽水洗滌所合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，並且真空蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{20}H_{31}N_4O_5Si$ ($M-C_4H_8+H$)⁺ 計算值: $m/z = 435.2$; 實驗值: 435.2。

步驟 3. ((3*S*,5*S*)-5-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-(5-(1-氰基環丙基)-2-硝基苯基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯

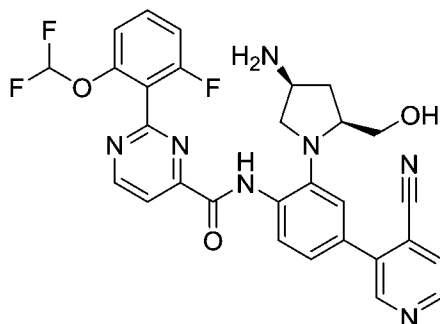


【0449】 用 1,2-二溴乙烷(0.046 g, 0.245 mmol)處理((3*S*,5*S*)-5-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-(5-(氰基甲基)-2-硝基苯基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(0.120 g, 0.245 mmol)於 1 mL DMF 中之溶液。在室溫下攪拌混合物，隨後用氫化鈉(0.120 g, 5.00 mmol)處理。在室溫下進一步攪拌混合物隔夜。隨後添加水並且藉由過濾來收集沈澱產物，用水洗滌並且空氣乾燥。未進行進一步純化便將其用於下一步驟。LCMS $C_{22}H_{33}N_4O_5Si$ ($M-C_4H_8+H$)⁺計算值: $m/z = 461.2$; 實驗值: 461.2。

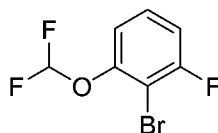
步驟 4. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(1-氰基環丙基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0450】 根據實例 1 中所描述之程序，使用(2,6-二氟苯基)硼酸替代(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸且使用((3*S*,5*S*)-5-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-(5-(1-氰基環丙基)-2-硝基苯基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯替代(1*R*,4*R*)-5-(4-氟-2-硝基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{26}H_{25}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺計算值: $m/z = 491.2$; 實驗值: 491.1。

實例 95. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

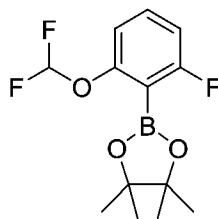


步驟 1. 2-溴-1-(二氟甲氧基)-3-氟苯



【0451】 在 100°C 下將 2-溴-3-氟苯酚(0.865 g, 4.53 mmol)、氯二氟乙酸鈉(4.14 g, 27.2 mmol)及碳酸鉀(4.43 g, 13.59 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物攪拌 4 小時。冷卻至室溫之後，真空濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所獲得之粗產物，得到所要產物。

步驟 2. 2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環

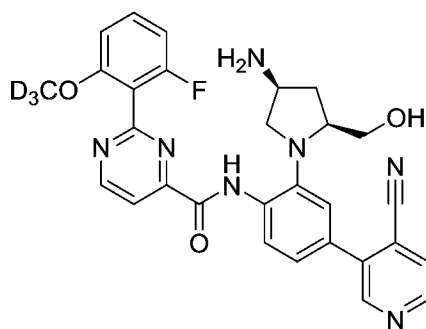


【0452】 在 -78°C 下用 nBuLi 1.6 M (1.72 mL, 4.32 mmol) 處理 2-溴-1-(二氟甲氧基)-3-氟苯(400 mg, 1.660 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液。攪拌 1 小時之後，添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.02 mL, 4.98 mmol)，隨後經 6 小時使混合物緩慢升溫至室溫。向混合物中添加 EtOAc (50 mL)及水(30 mL)。分離有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且真空蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。

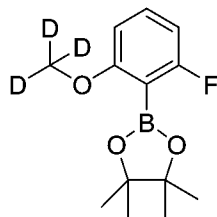
步驟 3. N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0453】 根據實例 63 中所描述之程序，使用 2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環替代(2,6-二氟苯基)硼酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS C₂₉H₂₅F₃N₇O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 576.2; 實驗值: 576.3。

實例 96. N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氟基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-d₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟 1. 2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環

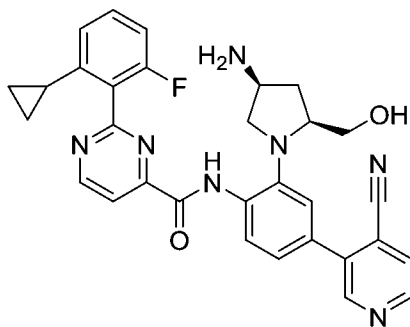


【0454】 以類似於實例 69 之方式，以 3-氟苯酚替代 3-氟-4-甲基苯酚為起始物來製備此化合物。LCMS C₁₃H₁₆D₃BFO₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 256.2; 實驗值: 256.2。

步驟 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0455】 根據實例 63 中所描述之程序，使用 2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環替代(2,6-二氟苯基)硼酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS C₂₉H₂₄D₃FN₇O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 543.2; 實驗值: 543.3。

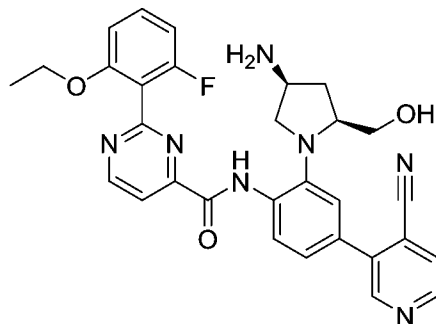
實例 97. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-環丙基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0456】 根據實例 63 中所描述之程序，使用 2-(2-環丙基-6-氟苯基)-4,4,5,5-

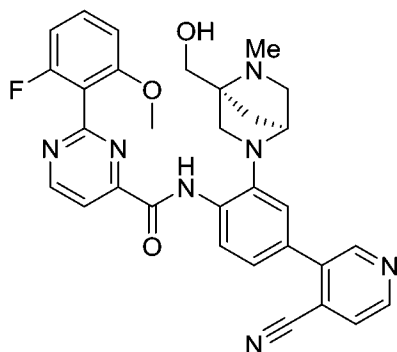
四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環替代(2,6-二氟苯基)硼酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{31}H_{29}FN_7O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 550.2; 實驗值: 550.3。

實例 98. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-乙氧基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

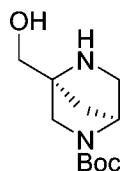


【0457】 根據實例 63 中所描述之程序，使用(2-乙氧基-6-氟苯基)硼酸替代(2,6-二氟苯基)硼酸作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{30}H_{29}FN_7O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 554.2; 實驗值: 554.3。

實例 99. *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



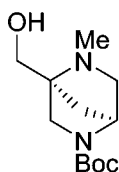
步驟 1. (1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



【0458】 將帕爾反應容器依序裝入(1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(藉由對以下文獻中所描述之程序進行改適來製備: Ivon, Y.等人, Synthesis 2015, 47, 1123-1130) (25 mg, 0.072

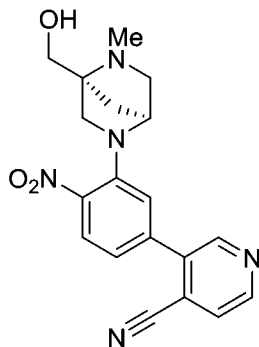
mmol)、Pd/C (10%潤濕, Degussa 型, 7.7 mg)及 MeOH (7.2 mL), 並且將反應混合物排空且用氬氣回填 3 次, 繼而進行另一排空循環, 隨後用氬氣加壓至 25 psi。在氬氣壓力下將容器振盪 6 小時, 此後使溶液經矽藻土過濾並且真空蒸發溶劑。未進行純化便將所獲得之粗產物用於下一反應。LCMS $C_{11}H_{21}N_2O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 229.2; 實驗值 229.2。

步驟 2. (1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



【0459】 用甲醛(37 wt% H₂O 溶液, 16.1 μ L, 0.217 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(31 mg, 0.145 mmol)處理(1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(16.5 mg, 0.072 mmol)於 CH₃CN (200 μ L)及 H₂O (50 μ L)中之溶液, 並且在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。隨後用 CH₂Cl₂ 稀釋反應混合物, 用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 過濾並且真空蒸發溶劑。未進行純化便將所獲得之粗產物用於下一反應。LCMS $C_{12}H_{23}N_2O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 243.2; 實驗值 243.2。

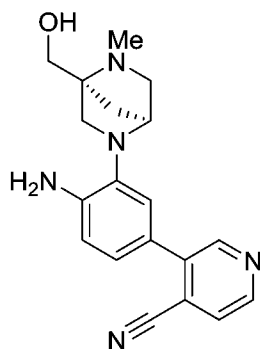
步驟 3. 3-(3-((1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈



【0460】 在室溫下將(1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(17 mg, 0.070 mmol)及 4 M HCl/二噁烷(1 mL)之混合物攪拌 1

小時，隨後真空蒸發溶劑。隨後用 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈(實例 49 至實例 50 所描述之中間物 1，17.1 mg，0.070 mmol)、DMSO (300 μ L)、三乙胺(14.7 μ L，0.943 mmol)處理殘餘物並且將反應混合物加熱至 100°C 隔夜。冷卻至室溫之後，用 DCM 稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並且真空蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{19}H_{20}N_5O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 366.2; 實驗值 366.1。

步驟 4. 3-(4-胺基-3-((1S,4S)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)異菸鹼甲腈



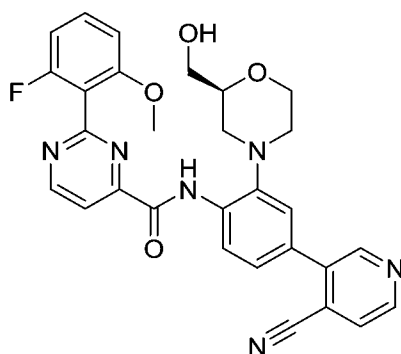
【0461】 在 60°C 下將 3-(3-((1S,4S)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈(26 mg，0.071 mmol)、鐵(20.0 mg，0.356 mmol)及氯化銨(22.9 mg，0.427 mmol)於 THF (1 mL)、H₂O (1 mL)及甲醇(1 mL)中之混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，使其通過矽藻土塞進行過濾，並且用 CH₂Cl₂ 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且真空蒸發溶劑。未進行進一步純化便將所獲得之粗產物用於下一步驟。LCMS $C_{19}H_{22}N_5O$ (M+H)⁺計算值: m/z = 336.2; 實驗值: 336.2。

步驟 5. N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1S,4S)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0462】 將 HATU (20.4 mg，0.054 mmol)添加至 3-(4-胺基-3-((1S,4S)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)異菸鹼甲腈(13 mg，0.036

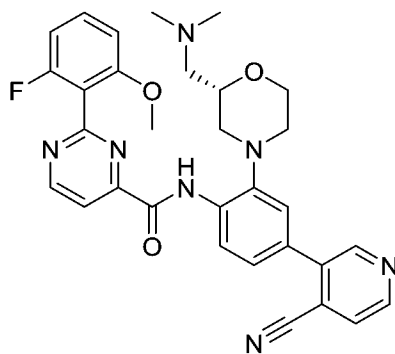
mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(8.9 mg, 0.036 mmol)及 DIPEA (12.5 μ L, 0.072 mmol)於 DMF (300 μ L)中之溶液中。在 60°C 下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後添加水，並且藉由過濾來收集沈澱產物，用水洗滌並且空氣乾燥。將固體溶解於 TFA 中並且在 60°C 下將所得溶液攪拌 10 分鐘，隨後真空蒸發溶劑。隨後將粗殘餘物溶解於 THF (1 mL)、MeOH (1 mL)及 NH₄OH 水溶液(1 mL)中，密封並且在 60°C 下將溶液攪拌 30 分鐘，隨後真空蒸發溶劑。隨後用 CH₃CN 稀釋所獲得之粗產物並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺計算值: m/z = 566.2; 實驗值: 566.2。

實例 100. (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)N-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

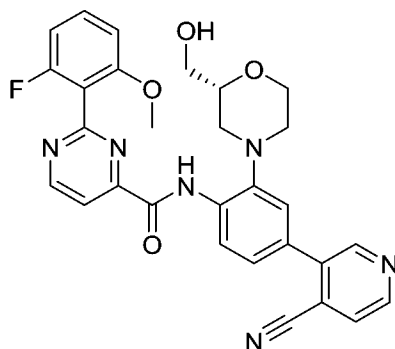


【0463】 根據實例 51 中所描述之程序，使用 (S)-嗎啉-2-基甲醇替代 (2R,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質來製備此化合物。LCMS C₂₉H₂₆FN₆O₄ (M+H)⁺計算值: m/z = 541.2; 實驗值: 541.3。

實例 101. (S)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)N-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

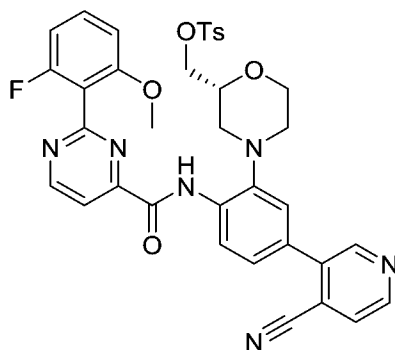


步驟 1. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)N-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0464】 以類似於實例 51 步驟 1-3 之方式，以(R)-嗎啉-2-基甲醇替代(2R,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質起始來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{26}FN_6O_4$ (M+H)⁺計算值: m/z = 541.2; 實驗值: 541.3。

步驟 2. (R)-4-甲基苯磺酸(4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)嗎啉-2-基)甲酯



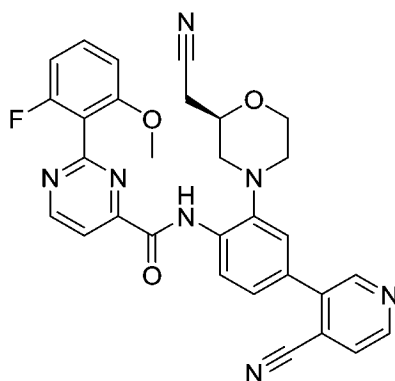
【0465】 用 DMAP (2.3 mg, 0.018 mmol)、三乙胺(77 μ L, 0.555 mmol)及 TsCl (42.3 mg, 0.222 mmol)處理(R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)N-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(100 mg, 0.185 mmol)於 CH_2Cl_2 (740

μL)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。隨後用 EtOAc 稀釋反應混合物，用 10% 檸檬酸水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且真空蒸發溶劑。未進行純化便將所獲得之粗產物用於下一反應。LCMS $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 計算值: $m/z = 695.2$; 實驗值 695.3。

步驟 3. (*S*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0466】 用二甲胺(461 μL , 0.921 mmol)處理(*R*)-4-甲基苯磺酸(4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)嗎啉-2-基)甲酯(20 mg, 0.029 mmol)於 EtOH (480 μL)中之溶液。在 100°C 下將反應混合物攪拌隔夜。真空蒸發溶劑，用乙腈稀釋所得殘餘物並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 568.2$; 實驗值 568.3。

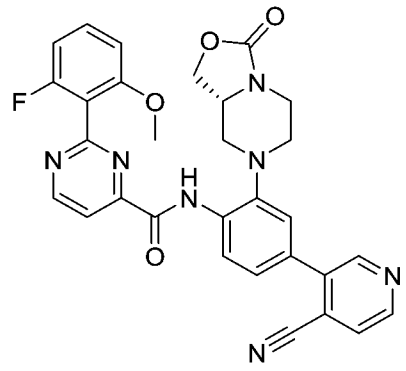
實例 102. (*R*)-*N*-(2-(2-(氰基甲基)*N*-嗎啉基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



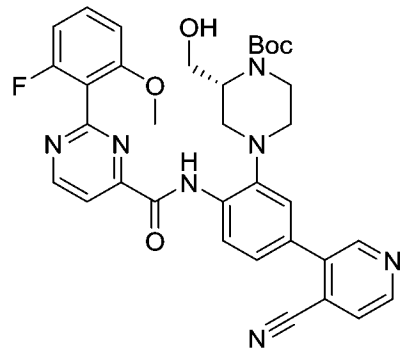
【0467】 用氰化鉀(5.6 mg, 0.086 mmol)處理(*R*)-4-甲基苯磺酸(4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)嗎啉-2-基)甲酯(20 mg, 0.029 mmol)於 EtOH (480 μL)中之溶液。在 100°C 下將反應混合物攪拌 6 小時。真空蒸發溶劑，用乙腈稀釋所得殘餘物並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。

$C_{30}H_{25}FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 550.2; 實驗值 550.2。

實例 103. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-側氧基四氫-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

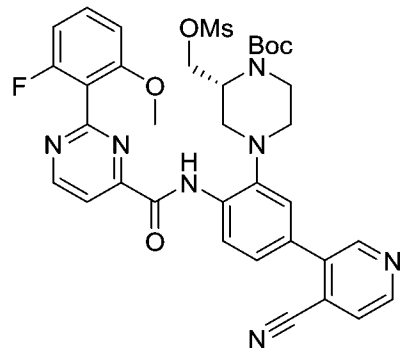


步驟 1. (R)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2-(羥基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯



【0468】 以類似於實例 51 步驟 1-3 之方式，以(R)-2-(羥基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯替代(2R,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質起始來製備此化合物。LCMS $C_{34}H_{35}FN_7O_5$ (M+H)⁺計算值: m/z = 640.3; 實驗值: 640.2。

步驟 2. (R)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

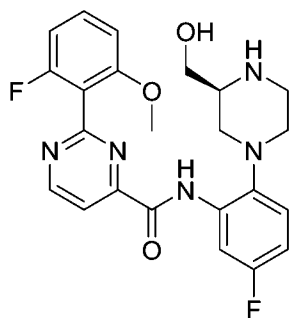


【0469】 用三乙胺(13.1 μ L, 0.094 mmol)及 MsCl (5.5 μ L, 0.070 mmol)處理 (R)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2-(羥基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(30 mg, 0.047 mmol)於 CH_2Cl_2 (470 μ L)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。真空蒸發溶劑。未進行純化便將所獲得之粗產物用於下一反應。LCMS $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺計算值: $m/z = 718.2$; 實驗值 718.2。

步驟 3. (R)-N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-側氧基四氫-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0470】 將氰化鉀(9.2 mg, 0.142 mmol)添加至 (R)-4-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(34 mg, 0.047 mmol)於 DMSO (475 μ L)中之溶液中。在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下將反應混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，用乙腈稀釋所得溶液並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 566.2$; 實驗值 566.3。

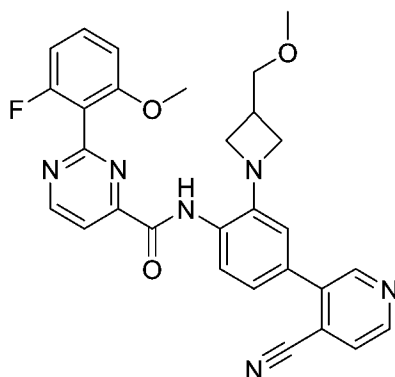
實例 104. (S)-N-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0471】 以類似於實例 6 之方式，以 (S)-2-(羥基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯替代((3S,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯作為起始物質起始來製備此化合物。LCMS $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺計算值: $m/z = 456.2$; 實驗值: 456.3。¹H

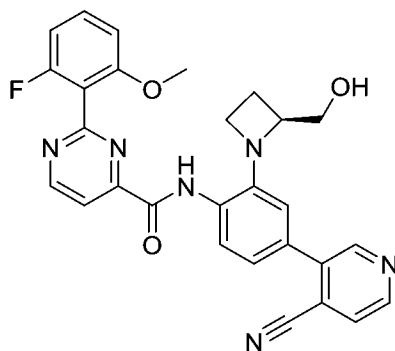
NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03-10.69 (s, 1H), 9.48-9.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.38-8.21 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 8.20-8.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.68-7.51 (td, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.42-7.31 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.13-6.96 (m, 3H), 3.83-3.71 (s, 3H), 3.59-3.18 (m, 6H), 3.15-2.79 (m, 4H), 2.81-2.69 (s, 1H)。

實例 105. *N*-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



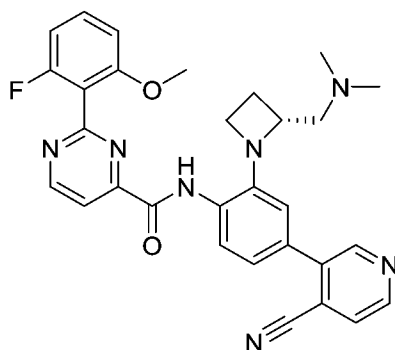
【0472】 以類似於實例 51 之方式，以 3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷替代 (2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質起始來製備此化合物。LCMS $C_{29}H_{26}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺計算值: m/z = 525.2; 實驗值: 525.2。

實例 106. (*S*)-*N*-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

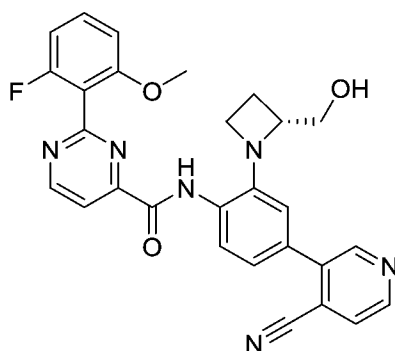


【0473】 以類似於實例 51 之方式，以 (*S*)-氮雜環丁-2-基甲醇替代 (2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質起始來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{24}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺計算值: m/z = 511.2; 實驗值: 511.2。

實例 107. (R)-N-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

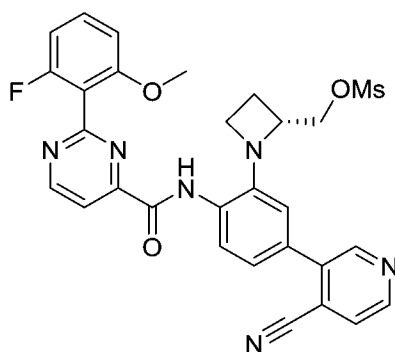


步驟 1. (R)-N-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



【0474】 以類似於實例 51 之方式，以(R)-氮雜環丁-2-基甲醇替代(2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質起始來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{24}FN_6O_3$ (M+H)⁺計算值: m/z = 511.2; 實驗值: 511.2。

步驟 2. (R)-甲磺酸(1-(5-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)氮雜環丁-2-基)甲酯



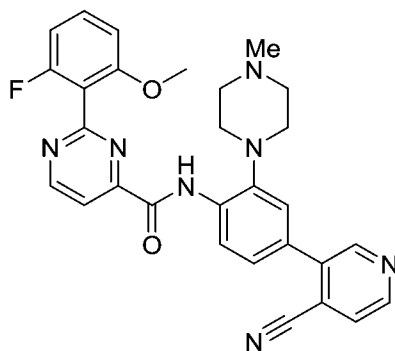
【0475】 用三乙胺(27 μ L, 0.196 mmol)及 MsCl (11.4 μ L, 0.147 mmol)處理

(*R*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(50 mg, 0.098 mmol)於 CH₂Cl₂ (980 μL)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。真空蒸發溶劑。未進行純化便將所獲得之粗產物用於下一反應。LCMS C₂₉H₂₆FN₆O₅S (M+H)⁺計算值: m/z = 589.2; 實驗值 589.3。

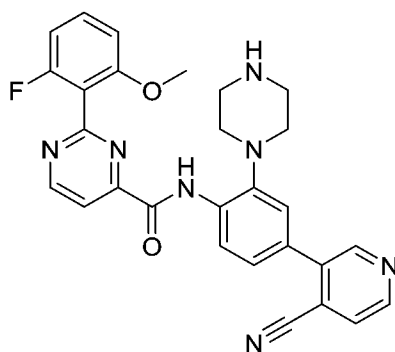
步驟 3. (*R*)-*N*-(4-(4- 氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0476】 用二甲胺(544 μL, 1.09 mmol)處理(*R*)-甲磺酸(1-(5-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)氮雜環丁-2-基)甲酯(20 mg, 0.034 mmol)於 EtOH (570 μL)中之溶液。在 100°C 下將反應混合物攪拌隔夜。冷卻至室溫之後，真空蒸發溶劑，用乙腈稀釋所得殘餘物，並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。C₃₀H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 538.2; 實驗值 538.2。

實例 108. *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

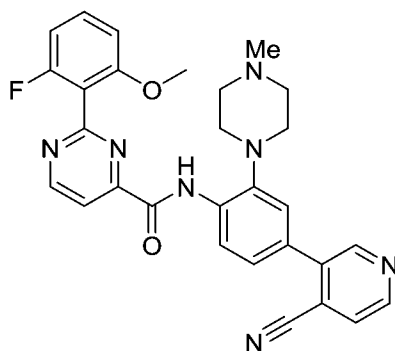


步驟 1. *N*-(4-(4- 氰基吡啶-3-基)-2-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



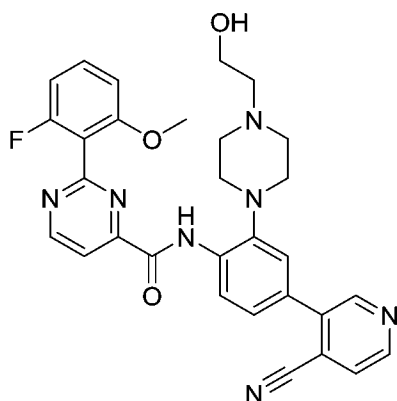
【0477】 以類似於實例 51 之方式，以哌嗪-1-甲酸三級丁酯替代(2*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯作為起始物質起始來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{25}FN_7O_2$ (M+H)⁺計算值: m/z = 510.2; 實驗值: 510.2。

步驟 2. *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺



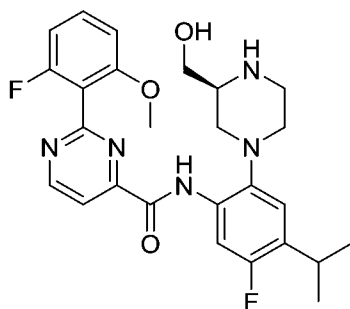
【0478】 用甲醛(37 wt.% H₂O 溶液，110 μL，1.47 mmol)、乙酸(8.4 μL，0.147 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(12.5 mg，0.059 mmol)處理 *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(15 mg，0.029 mmol)於 THF (980 μL)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。隨後真空蒸發溶劑，用乙腈稀釋所得殘餘物並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。 $C_{29}H_{27}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 524.2; 實驗值 524.2。

實例 109. *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

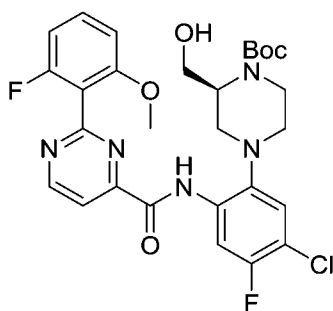


【0479】 用 2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙醛(34 μL , 0.177 mmol)、乙酸(5.0 μL , 0.088 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(12.5 mg , 0.059 mmol)處理 *N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺 (15 mg , 0.029 mmol)於 THF (980 μL)中之溶液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。完畢後，添加 4 M HCl/二噁烷(1 mL)並且將反應物攪拌 30 分鐘。隨後真空蒸發溶劑，用乙腈稀釋所得殘餘物並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。
 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 554.2; 實驗值 554.4。

實例 110. (S)-N-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)哌嗪-1-基)-4-異丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

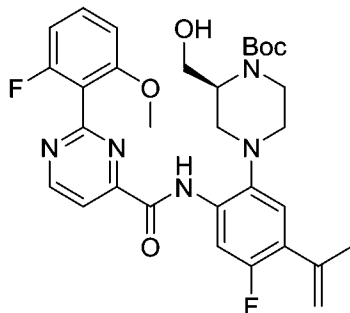


步驟 1. (S)-4-(5-氯-4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2-(羥基
甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯



【0480】 根據實例 41 中所描述之程序，使用 1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯替代 3-(3-氟-4-硝基苯基)異菸鹼甲腈作為起始物質來製備此化合物。LCMS $C_{28}H_{31}ClF_2N_5O_5$ (M+H)⁺計算值: m/z = 590.2; 實驗值: 590.2。

步驟 2. (S)-4-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-2-(羥基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯



【0481】 向(S)-4-(5-氯-4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-2-(羥基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(20 mg, 0.034 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(9.6 μ L, 0.051 mmol)、Xphos Pd G2 (2.7 mg, 3.4 μ mol)及磷酸三鉀(14.4 mg, 0.068 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(500 μ L)及 H₂O (100 μ L)，並且將反應燒瓶排空，用氮氣回填，隨後在 80℃下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，真空蒸發溶劑並且藉由 Biotage Isolera™ (0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，以獲得所要產物。LCMS $C_{31}H_{36}F_2N_5O_5$ (M+H)⁺計算值: m/z = 596.3; 實驗值: 596.3。

步驟 3. (S)-N-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)哌嗪-1-基)-4-異丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺

【0482】 將鈀/碳(10%潤濕，Degussa 型，3.6 mg)添加至(S)-4-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-2-(羥基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(20 mg，0.034 mmol)於甲醇(1.1 ml)中之溶液中。將反應燒瓶連接至含氫氣之氣球，並且在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。隨後濾出催化劑，真空蒸發溶劑並且添加 TFA (2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 15 分鐘，隨後用 CH₃CN 及水稀釋，並且用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，以乙腈/水(含 0.1% TFA)之梯度、以 60 mL/min 之流速進行溶析)加以純化。LCMS C₂₆H₃₀F₂N₅O₃ (M+H)⁺ 計算值: m/z = 498.2; 實驗值: 498.3。

實例 A. HPK1 激酶結合分析

【0483】 在 DMSO 中製備 1 mM 測試化合物之儲備溶液。藉由 3 倍 11 點連續稀釋來製備化合物板。將 0.1 μL 該含化合物之 DMSO 自化合物板轉移至白色 384 孔聚苯乙烯板。分析緩衝液含有 50 mM HEPES pH 7.5、0.01% Tween-20、5 mM MgCl₂、0.01% BSA 及 5 mM DTT。向該板添加 5 μL 在該緩衝液中製備之 4 nM 活性 HPK1 (SignalChem M23-11G)。所提供之酶濃度係基於供應商報告之指定儲備液濃度。添加 5 μl 18 nM 示蹤劑 222 (ThermoFisher PV6121)及 4 nM LanthaScreen Eu-抗 GST 抗體(ThermoFisher PV5595)。在 25℃下培育一小時之後，在 PHERAstar FS 板讀取器(BMG Labtech)上對板進行讀取。測定 K_i 值。

【0484】 如實例中所例示之本發明化合物顯示在以下範圍內之 K_i 值：+ = K_i ≤ 100 nM；++ = 100 nM < K_i ≤ 500 nM；+++ = 500 nM < K_i ≤ 5000 nM。

表 1.

實例	K _i ，nM
1	+
2	+
3	+
4	+
5	++

6	+
7	+
8	+++
9	+++
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
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，峰 1	+
79，峰 2	+
80	+
81	+
82，峰 1	+
82，峰 2	+
83，峰 1	+
83，峰 2	+
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	+

實例 B. p-SLP76S376 HTRF 分析

【0485】 可使用如以下所描述之 p-SLP76S376 HTRF 分析來測試一或多種本發明化合物。收集 Jurkat 細胞(在含 10% FBS 之 RPMI1640 培養基中培養)並離心，繼而以 3×10⁶個細胞/mL 重懸浮於適當培養基中。將 Jurkat 細胞(35 μL)分配至 384 孔板中之各孔中。用細胞培養基稀釋測試化合物達 40 倍稀釋(將 39 μL 細胞培養基添加至 1 μL 化合物中)。在 37℃、5% CO₂下用測試化合物以不同的濃度(將 5 ul 經稀釋之化合物添加至 35 μL Jurkat 細胞中，並且自 3 uM 開始以 1:3 稀釋度進行)將孔板中之 Jurkat 細胞處理 1 小時，繼而用抗 CD3 (5 μg/mL，OKT3 純系)處理 30 分鐘。用 4×溶解緩衝液(LB)製備 100×阻斷試劑(來自 p-SLP76 ser376HTRF 套組)之 1:25 稀釋液，且將 15 μL 含阻斷試劑之 4×LB 緩衝液添加至各孔中，並且在室溫下在輕緩振盪下培育 45 分鐘。將細胞溶解物(16 μL)添加至

Greiner 白色板中，用 p-SLP76 ser376HTRF 試劑(2 μ L 供體、2 μ L 受體)處理並且在 4°C 下培育隔夜。次日在 PHERAstar 板讀取器上量測均質時間解析螢光(HTRF)。使用 GraphPad Prism 5.0 軟體，藉由擬合抑制百分比曲線相對於抑制劑濃度對數來進行 IC₅₀ 測定。

實例 C. CD4+或 CD8+ T 細胞分離及細胞介素量測

【0486】 自健康供體收集血液樣品。使用 CD4+或 CD8+增濃套組(lifetech，USA)，藉由陰性選擇來分離 CD4+或 CD8+ T 細胞。藉由流式細胞術測定所分離之 CD4+或 CD8+ T 細胞之純度，且其通常>80%。在補充有 10% FCS、麩醯胺酸及抗生素(Invitrogen Life Technologies，USA)之 RPMI 1640 中培養細胞。對於細胞介素量測，將 Jurkat 細胞或初代 CD4+或 CD8+ T 細胞以 200,000 個細胞/孔進行鋪板，並且用抗 CD3/抗 CD28 珠粒在存在或不存在不同濃度之測試化合物的情況下刺激 24 小時。隨後將 16 μ L 上清液轉移至白色偵測板並且使用人類 IL2 或 IFN γ 分析套組(Cisbio)進行分析。

實例 D. Treg 分析

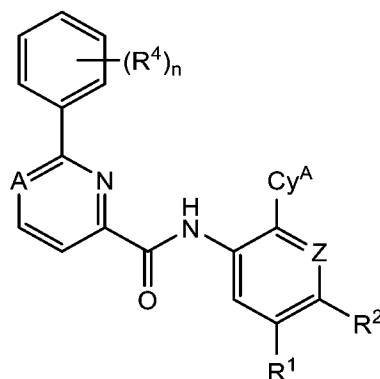
【0487】 可使用如以下所描述之調控 T 細胞增殖分析來測試一或多種化合物。使用來自 Thermo Fisher Scientific 之分離套組(11363D)自人類捐贈之外周血單核細胞分離初代 CD4+/CD25- T 細胞及 CD4+/CD25+調控 T 細胞。遵照供應商提供之方案，用 CFSE (Thermo Fisher Scientific，C34554)標記 CD4+/CD25- T 細胞。將經 CFSE 標記之 T 細胞及 CD4+/CD25+調控 T 細胞以 1×10^6 個細胞/mL 之濃度重懸浮於 RPMI-1640 培養基中。將 100 μ L 經 CFSE 標記之 T 細胞與或不與 50 μ L CD4+/CD25+調控 T 細胞混合，用 5 μ L 抗 CD3/CD28 珠粒(Thermo Fisher Scientific，11132D)及稀釋於 50 μ L RPMI-1640 培養基中之各種濃度之化合物進行處理。將混合細胞群體培養 5 天(37°C、5% CO₂)，並且在第 5 天藉由 BD

LSRFortessa X-20 使用 FITC 通道分析經 CFSE 標記之 T 細胞之增殖。

【0488】 根據先前描述，除本文中所描述之彼等修改以外的對本發明之各種修改對於熟習此項技術者亦將顯而易見。此種修改亦意欲屬於所附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻，包括但不限於所有專利、專利申請案及公開案，係以全文引用之方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種式(I')化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



I'，其中：

Cy^A 為 C₃₋₁₂ 環烷基或 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₂ 環烷基及 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N 或 CR¹⁶；

R¹⁶ 係選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a16}、SR^{a16}、C(O)R^{b16}、C(O)NR^{c16}R^{d16}、C(O)OR^{a16}、OC(O)R^{b16}、OC(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}C(O)R^{b16}、NR^{c16}C(O)OR^{a16}、NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}S(O)R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂NR^{c16}R^{d16}、S(O)R^{b16}、S(O)NR^{c16}R^{d16}、S(O)₂R^{b16}、S(O)₂NR^{c16}R^{d16} 及 BR^{h16}Rⁱ¹⁶；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R¹ 係選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、OR^{a15} 及 NR^{c15}R^{d15}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R² 係選自 H、D、Cy²、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、

第 1 頁(發明申請專利範圍)

CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 C(O)R^b 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 C(O)OR^a 、 OC(O)R^b 、 $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$ 、
 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C(=NR}^e\text{)R}^b$ 、 $\text{C(=NOR}^a\text{)R}^b$ 、
 $\text{C(=NR}^e\text{)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(=NR}^e\text{)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、
 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 S(O)R^b 、 $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 及 BR^hR^i ；其
 中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選
 自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^2 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其
 中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、
 2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經
 氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基
 取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10
 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Z 為 N 或 CR^3 ；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、
 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 C(O)R^{b4} 、 $\text{C(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 C(O)OR^{a4} 、 OC(O)R^{b4} 、
 $\text{OC(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C(O)R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C(O)OR}^{a4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、
 $\text{C(=NR}^{e4}\text{)R}^{b4}$ 、 $\text{C(=NOR}^{a4}\text{)R}^{b4}$ 、 $\text{C(=NR}^{e4}\text{)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C(=NR}^{e4}\text{)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、
 $\text{NR}^{c4}\text{S(O)R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S(O)}_2\text{R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 S(O)R^{b4} 、 $\text{S(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b4}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 及 $\text{BR}^{h4}\text{R}^{i4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各
 自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

Cy^3 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其
 中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、
 2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經

氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹³ 之取代基取代；

各 R⁴ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a8}、SR^{a8}、C(O)R^{b8}、C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(O)OR^{a8}、OC(O)R^{b8}、OC(O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(O)R^{b8}、NR^{c8}C(O)OR^{a8}、NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^{e8})R^{b8}、C(=NOR^{a8})R^{b8}、C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(O)R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(O)R^{b8}、S(O)NR^{c8}R^{d8}、S(O)₂R^{b8}、S(O)₂NR^{c8}R^{d8} 及 BR^{h8}Rⁱ⁸；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵ 之取代基取代；

各 R⁵ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}S(O)R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9}、S(O)₂NR^{c9}R^{d9} 及 BR^{h9}Rⁱ⁹；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、

C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁶ 之取代基取代；

各 R⁶ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O)R^{b10}、NR^{c10}C(O)OR^{a10}、NR^{c10}S(O)R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}、S(O)R^{b10}、S(O)NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10} 及 S(O)₂NR^{c10}R^{d10}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^A 係選自 H、D、Cy¹、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O)R^{b11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(O)OR^{a11}、OC(O)R^{b11}、OC(O)NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(O)R^{b11}、NR^{c11}C(O)OR^{a11}、NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(=NR^{e11})R^{b11}、C(=NOR^{a11})R^{b11}、C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}S(O)R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}、S(O)R^{b11}、S(O)NR^{c11}R^{d11}、S(O)₂R^{b11}、S(O)₂NR^{c11}R^{d11} 及 BR^{h11}Rⁱ¹¹；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁷ 之取代基取代；

Cy¹ 係選自 C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁷ 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 及 $BR^{h12}R^{i12}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^8 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 及 $BR^{h13}R^{i13}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷

基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a14}、SR^{a14}、C(O)R^{b14}、C(O)NR^{c14}R^{d14}、C(O)OR^{a14}、NR^{c14}R^{d14}、NR^{c14}C(O)R^{b14}、NR^{c14}C(O)OR^{a14}、NR^{c14}S(O)R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}、S(O)R^{b14}、S(O)NR^{c14}R^{d14}、S(O)₂R^{b14}及 S(O)₂NR^{c14}R^{d14}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R¹⁰ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1} 及 BR^{h1}Rⁱ¹；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R¹¹ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 及 $\text{BR}^{\text{h}2}\text{R}^{\text{i}2}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 $\text{R}^{\text{i}2}$ 之取代基取代；

各 $\text{R}^{\text{i}2}$ 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

各 $\text{R}^{\text{i}3}$ 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}5})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 及 $\text{BR}^{\text{h}5}\text{R}^{\text{i}5}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自

R^{14} 之取代基取代；

各 R^{14} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $BR^{h6}R^{i6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代；

各 R^{15} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 及 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 與其所附接之 N 原子一起形成視情況

經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^b 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^e 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^h 及 R^i 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^h 及 R^i 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{al} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{cl} 及 R^{dl} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{bl} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6}

烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R^{e1} 係獨立地選自 H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h1} 及 Rⁱ¹ 係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h1} 及 Rⁱ¹ 均為 C₂₋₃ 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a2}、R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 係獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

各 R^{h2} 及 Rⁱ² 係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h2} 及 Rⁱ² 均為 C₂₋₃ 二烷氧基且與其所附接之 B

原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b3} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

各 R^{e4} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h4} 及 R^{i4} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h4} 及 R^{i4} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{i4} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{i4} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b5} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{i4} 之取代基取代；

各 R^{e5} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h5} 及 R^{i5} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h5} 及 R^{i5} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b6} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代；

各 R^{h6} 及 R^{i6} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h6} 及 R^{i6} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b7} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中

該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c8} 及 R^{d8} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b8} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

各 R^{e8} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h8} 及 R^{i8} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h8} 及 R^{i8} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員

雜環烷基；

各 R^{b9} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

各 R^{h9} 及 R^{i9} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h9} 及 R^{i9} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環

烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{e11} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h11} 及 R^{i11} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h11} 及 R^{i11} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c12} 及 R^{d12} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^{e12} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6}

烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h12} 及 R^{i12} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h12} 及 R^{i12} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a13} 、 R^{c13} 及 R^{d13} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c13} 及 R^{d13} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^{h13} 及 R^{i13} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h13} 及 R^{i13} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a14} 、 R^{c14} 及 R^{d14} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6}

鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b14} 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a15}、R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a16}、R^{c16} 及 R^{d16} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b16} 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{h16} 及 Rⁱ¹⁶ 係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆ 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h16} 及 Rⁱ¹⁶ 均為 C₂₋₃ 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；且

各 R^g 係獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₂ 伸烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷氧基、HO-C₁₋₃ 烷氧基、HO-C₁₋₃ 烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、H₂N-C₁₋₃ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆

烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基胺基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基羰基胺基；且

n 為 0、1、2、3 或 4。

【第 2 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy^A 為 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-12 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N 或 CR¹⁶；

R¹⁶ 係選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、鹵基、CN 及 OR^{al6}；

R¹ 係選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基及 OR^{al5}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R² 係選自 H、D、Cy²、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

Cy² 係選自 4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

Z 為 N 或 CR³；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、鹵基及 CN；

Cy^3 為 6-10 員雜芳基；其中該 6-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} ；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a12} 及 $NR^{c12}R^{d12}$ ；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a2} ；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6}

烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^{a16} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^g 係獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基；且

n 為 0、1、2 或 3。

【第 3 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy^A 為 C_{3-12} 環烷基或 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-12} 環烷基及 4-12 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N 或 CF；

R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a15} 及 $NR^{c15}R^{d15}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 及 BR^hR^i ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選

自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^2 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $BR^{h4}R^{i4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

Cy^3 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷

基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a8}、SR^{a8}、C(O)R^{b8}、C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(O)OR^{a8}、OC(O)R^{b8}、OC(O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(O)R^{b8}、NR^{c8}C(O)OR^{a8}、NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^{e8})R^{b8}、C(=NOR^{a8})R^{b8}、C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(O)R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(O)R^{b8}、S(O)NR^{c8}R^{d8}、S(O)₂R^{b8}、S(O)₂NR^{c8}R^{d8}及BR^{h8}Rⁱ⁸；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵ 之取代基取代；

各 R⁵ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}S(O)R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9}、S(O)₂NR^{c9}R^{d9}及 BR^{h9}Rⁱ⁹；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁶ 之取代基取代；

各 R⁶ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O)R^{b10}、NR^{c10}C(O)OR^{a10}、NR^{c10}S(O)R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}、

$S(O)R^{b10}$ 、 $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 及 $BR^{h11}R^{i11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}12})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 及 $\text{BR}^{\text{h}12}\text{R}^{\text{i}12}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^8 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}13}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}13}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}13}\text{R}^{\text{d}13}$ 及 $\text{BR}^{\text{h}13}\text{R}^{\text{i}13}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}14}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}14}\text{R}^{\text{d}14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}14}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}14}\text{R}^{\text{d}14}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}14}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}14}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}14}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}14}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}14}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}14}\text{R}^{\text{d}14}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}14}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}14}\text{R}^{\text{d}14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}14}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}14}\text{R}^{\text{d}14}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 及 $BR^{h1}R^{i1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 及 $BR^{h2}R^{i2}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環

烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3} 及 S(O)₂NR^{c3}R^{d3}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R¹³ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5} 及 BR^{h5}Rⁱ⁵；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁴ 之取代基取代；

各 R¹⁴ 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{BR}^{\text{h6}}\text{R}^{\text{i6}}$ ；
其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代；

各 R^{15} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b7}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{d7}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a7}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{d7}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c7}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b7}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c7}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a7}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c7}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b7}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c7}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b7}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c7}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{d7}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b7}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{d7}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b7}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{d7}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{e} 之取代基取代；

各 R^{a} 、 R^{c} 及 R^{d} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c} 及 R^{d} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^e 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^h 及 R^i 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^h 及 R^i 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{al} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{ll} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{cl} 及 R^{dl} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{ll} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{bl} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{ll} 之取代基取代；

各 R^{el} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h1} 及 R^{i1} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h1} 及 R^{i1} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{h2} 及 R^{i2} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h2} 及 R^{i2} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b3} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a4}、R^{c4} 及 R^{d4} 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹³ 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹³ 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 係獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹³ 之取代基取代；

各 R^{e4} 係獨立地選自 H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h4} 及 Rⁱ⁴ 係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h4} 及 Rⁱ⁴ 均為 C₂₋₃ 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a5}、R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中

該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{14} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{14} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b5} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{14} 之取代基取代；

各 R^{e5} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h5} 及 R^{i5} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h5} 及 R^{i5} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員

雜環烷基；

各 R^{b6} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代；

各 R^{h6} 及 R^{i6} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h6} 及 R^{i6} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b7} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c8} 及 R^{d8} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b8} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環

烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵ 之取代基取代；

各 R^{e8} 係獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h8} 及 Rⁱ⁸ 係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆ 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h8} 及 Rⁱ⁸ 均為 C₂₋₃ 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a9}、R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁶ 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁶ 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b9} 係獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁶ 之取代基取代；

各 R^{h9} 及 Rⁱ⁹ 係獨立地選自 OH 及 C₁₋₆ 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h9} 及 R^{i9} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{e11} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}

烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h11} 及 R^{i11} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h11} 及 R^{i11} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c12} 及 R^{d12} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^{e12} 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{h12} 及 R^{i12} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h12} 及 R^{i12} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代

之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a13} 、 R^{c13} 及 R^{d13} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

或附接至同一 N 原子之任何 R^{c13} 及 R^{d13} 與其所附接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^{b13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^9 之取代基取代；

各 R^{h13} 及 R^{i13} 係獨立地選自 OH 及 C_{1-6} 烷氧基；

或附接至同一 B 原子之任何 R^{h13} 及 R^{i13} 均為 C_{2-3} 二烷氧基且與其所附接之 B 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基之取代基取代之 5 員或 6 員雜環烷基；

各 R^{a14} 、 R^{c14} 及 R^{d14} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b14} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6}

鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^g 係獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基胺基；且

n 為 0、1、2、3 或 4。

【第 4 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy^A 為 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-12 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代；

A 為 N；

R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 OR^{al5} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^2 係選自 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、 Cy^3 、鹵基及 CN；

Cy^3 為 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代；

各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

各 R^5 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；

R^A 係選自 H、D、 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

Cy^1 為 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a12} 及 $NR^{c12}R^{d12}$ ；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各

自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a2} ；

各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{3-10} 環烷基；

其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^g 係獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基；且

n 為 0、1、2 或 3。

【第 5 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^A 為 4-12 員雜環烷基；其中該 4-12 員雜環烷基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 4-12 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-12 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^A 之取代基取代。

【第 6 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^A 為 C_{3-10} 環

烷基，其中該 C_{3-10} 環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^A 之取代基取代。

【第 7 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^A 係獨立地選自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【第 8 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^A 獨立地為 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【第 9 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^A 係獨立地選自甲基及乙基；其中該甲基及乙基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【第 10 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^A 係獨立地選自 OH 、 NH_2 、胺基甲基、羥基甲基、甲氧基甲基、吡啶基、乙基、羥基乙基及丙基胺甲醯基。

【第 11 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^A 獨立地為 Cy^1 。

【第 12 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^1 係選自 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 C_{3-10} 環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【第 13 項】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^1 係選自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代之 C_{3-10} 環烷基。

- 【第 14 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^1 為 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^7 之取代基取代。
- 【第 15 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^1 為吡啶基。
- 【第 16 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^1 為環丙基。
- 【第 17 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、D、CN、 OR^{al2} 及 $NR^{cl2}R^{dl2}$ 。
- 【第 18 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 係獨立地選自 CN、 OR^{al2} 、 $NR^{cl2}R^{dl2}$ 及 D。
- 【第 19 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 係獨立地選自 D、CN、OH、 NH_2 及甲氧基。
- 【第 20 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{al2} 為 H。
- 【第 21 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{cl2} 及 R^{dl2} 各自為 H。
- 【第 22 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^A 係選自 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；3-胺基吡咯啉-1-基；2-(胺基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基；2-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-基；六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基；2-甲基哌嗪-1-基；2-(羥基甲基)哌嗪-1-基；3-(羥基甲基)N-嗎啉基；5-乙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；(2-羥基乙

基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)；5-(丙基胺甲醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基；6-(羥基甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基；4-胺基-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基-d2)吡咯啉-1-基；3-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；4-胺基-2-甲基哌啶-1-基；哌啶-4-基；4-(二甲基胺基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)-4-(異丙基胺基)吡咯啉-1-基；4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；2-(羥基甲基)N-嗎啉基；2-(2-((二甲基胺基)甲基)N-嗎啉基；2-(氰基甲基)N-嗎啉基；3-側氧基四氫-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基；3-(羥基甲基)哌嗪-1-基；3-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基；2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基；2-((二甲基胺基)甲基)氮雜環丁-1-基；4-甲基哌嗪-1-基；及 4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基。

【第 23 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^A係選自 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；3-胺基吡咯啉-1-基；2-(胺基甲基)吡咯啉-1-基；2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基；4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基；4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基；2-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-基；六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基；2-甲基哌嗪-1-基；2-(羥基甲基)哌嗪-1-基；3-(羥基甲基)N-嗎啉基；5-乙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；(2-羥基乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)；及 5-(丙基胺甲醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基。

【第 24 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^A為 4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基。

【第 25 項】 如請求項 1 之化合物其中 Cy^A係選自環戊基及環己基，其中該環戊基及環己基視情況經 NH₂取代。

- 【第 26 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 OR^{al5} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。
- 【第 27 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自 H、D、F、CN、甲基、羥基甲基及甲氧基。
- 【第 28 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 H。
- 【第 29 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 F。
- 【第 30 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係選自 H、D、 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、鹵基及 $S(O)_2R^b$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。
- 【第 31 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係選自 異丙基、F、Cl、Br 及 $S(O)_2CH_3$ 。
- 【第 32 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 Cy^2 。
- 【第 33 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^2 係選自 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。
- 【第 34 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^2 為視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基。
- 【第 35 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、CN、OH、 OR^{al} 、 $C(O)NR^{cl}R^{dl}$

及 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{ll} 之取代基取代。

【第 36 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{lo} 係獨立地選自 OH、F、CN、甲基、羥基甲基、甲基胺甲醯基、甲氧基、N-嗎啉基及環丁基胺基。

【第 37 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{al} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{ll} 之取代基取代。

【第 38 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{ll} 為 OR^{a2} 。

【第 39 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{ll} 為 OH。

【第 40 項】 如請求項 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^2 係選自 1-甲基-1*H*-吡唑-4-基；6-(羥基甲基)吡啶-3-基；6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基；1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基；2-甲基吡啶-3-基；4-甲氧基吡啶-3-基；4-氰基吡啶-3-基；1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基；N-嗎啉基；氮雜環丁-1-基；2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基；3-氰基吡啶-4-基；3-甲氧基吡啶-4-基；2-氰基-6-氟苯基；3-氰基吡啶-2-基；4-氰基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基；四氫-2*H*-哌喃-4-基；5-氰基-2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基；及 1-氰基環丙基。

【第 41 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^2 係選自 1-甲基-1*H*-吡唑-4-基；6-(羥基甲基)吡啶-3-基；6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基；1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基；2-甲基吡啶-3-基；4-甲氧基吡啶-3-基；4-氰基吡啶-3-基；1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基；N-嗎啉基；及氮雜環丁-1-基。

- 【第 42 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^2 係選自 3-氰基吡啶-4-基；4-氰基吡啶-3-基；及 3-氰基吡啶-2-基。
- 【第 43 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z 為 CR^3 。
- 【第 44 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z 為 N 。
- 【第 45 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係選自 H 、 D 、 Cy^3 、鹵基及 CN 。
- 【第 46 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係選自 H 、 D 、 F 、 Br 及 CN 。
- 【第 47 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 H 。
- 【第 48 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 Cy^3 。
- 【第 49 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^3 為 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之成環雜原子；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況由側氧基取代而形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{13} 之取代基取代。
- 【第 50 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{13} 獨立地為 C_{1-6} 烷基。
- 【第 51 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{13} 為甲基。
- 【第 52 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^3 係選自 吡啶-3-基及 1-甲基-1*H*-吡唑-4-基。
- 【第 53 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、鹵基、 D 、 CN 及 OR^{a8} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^5 之取代基取代。

- 【第 54 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN 及 OR^{a8} 。
- 【第 55 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係獨立地選自鹵基及 OR^{a8} 。
- 【第 56 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係獨立地選自鹵基。
- 【第 57 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係獨立地選自 F 及 Cl。
- 【第 58 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係獨立地選自 F 及甲氧基。
- 【第 59 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係獨立地選自 F 及甲基。
- 【第 60 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 F。
- 【第 61 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^5 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 及 $NR^{c9}R^{d9}$ 。
- 【第 62 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^5 係獨立地選自 D 及 F。
- 【第 63 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地為 H。
- 【第 64 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【第 65 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4

個獨立地選自 R^7 之取代基取代。

【第 66 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a15} 、 R^{c15} 及 R^{d15} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【第 67 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^g 為 OH。

【第 68 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 2。

【第 69 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 為 N。

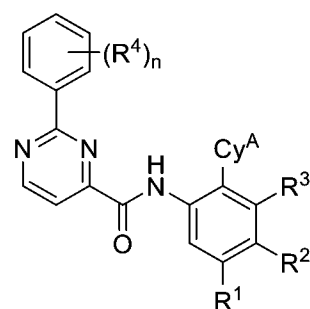
【第 70 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 為 CR^{16} 。

【第 71 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{16} 為 H、CN 或 OR^{a16} 。

【第 72 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{a16} 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

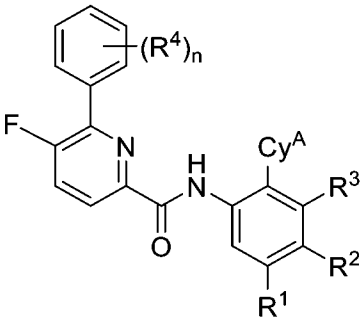
【第 73 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{a16} 為甲基。

【第 74 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IA：



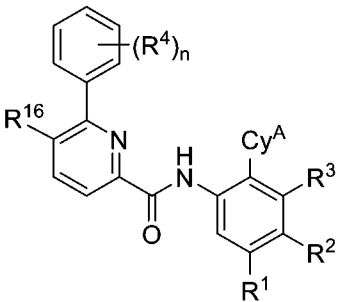
IA。

【第 75 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IB：



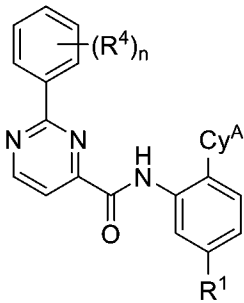
IB。

【第 76 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IC：



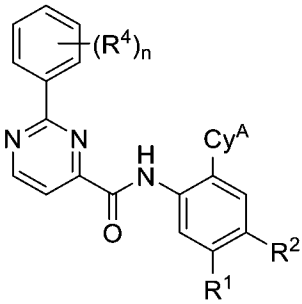
IC。

【第 77 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IIA：



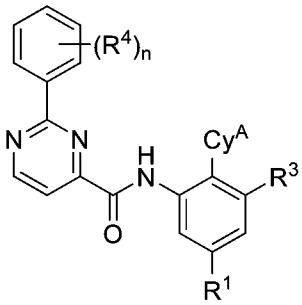
IIA。

【第 78 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IIB：



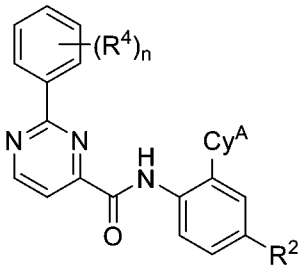
IIB。

【第 79 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IIC：



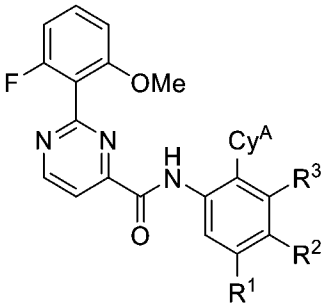
IIC。

【第 80 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IID：



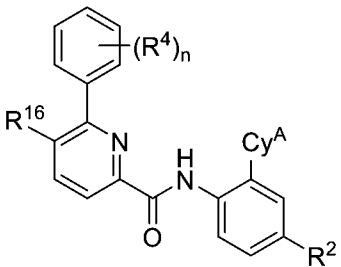
IID。

【第 81 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 III：



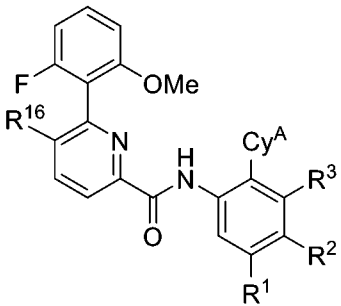
III。

【第 82 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IV：



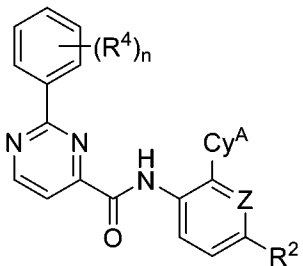
IV。

【第 83 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 V：



V。

【第 84 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 VI：



VI。

【第 85 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(2-(2-(胺基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-((2*S*,4*S*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-(六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(5-氟-2-(2-(羥基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-

甲醯胺；

N-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(羥基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(氮雜環丁-1-基)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟-4-(*N*-嗎啉基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-((環丁基胺基)甲基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-5-乙基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-((1*R*,4*R*)-5-(2-羥基乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(1*R*,4*R*)-5-(4-氟-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-*N*-丙基

-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-甲氧基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-(羥基甲基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；及

N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-5-氰基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺。

【第 86 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

N-(4-(氮雜環丁-1-基)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-((*S*)-2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)-3-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(3-氰基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-2'-氰基-6'-氟聯苯-4-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(3-氰基吡啶-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-異丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(3-氰基吡啶-4-基)-2-((2*S*,4*S*)-4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2*S*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((2*S*,5*S*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(6-(羥基甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(1-羥基環丙基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-羥基丙-2-基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基-*d*2)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]

庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1*S*,4*S*)-1-(羥基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-5-氰基-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲氧基吡啶甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氯-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；及

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺。

【第 87 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)-3-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3-氰基-2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(3,6-二氟-2-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2,3-二氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基-5-*d*)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-*N*-(2-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-(順)-4-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-(反)-4-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-(3-胺基環己基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-(3-胺基環戊基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((反)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((反)-4-胺基環己基)-4-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((順)-4-胺基環己基)-4-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基磺醯基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-甲基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-(二甲基胺基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(5-氟-2-((2*S*,4*S*)-2-(羥基甲基)-4-(異丙基胺基)吡咯啉-1-基)苯基)-2-(2-氟

-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(四氫-2*H*-嘧喃-4-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-氯苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(5-氰基-2-(吡咯啉-1-基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(1-氰基環丙基)苯基)-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-(甲氧基-*d*₃)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-環丙基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-乙氧基-6-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-((1*S*,4*S*)-4-(羥基甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)*N*-嗎啉基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(2-(2-(氰基甲基)*N*-嗎啉基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-側氧基四氫-3*H*-噁唑并[3,4-*a*]吡嗪-7(1*H*)-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*S*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*R*)-*N*-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)氮雜環丁-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；及

(*S*)-*N*-(5-氟-2-(3-(羥基甲基)哌嗪-1-基)-4-異丙基苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺。

【第 88 項】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 87 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【第 89 項】 一種如請求項 1 至第 87 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽或如請求項 88 之醫藥組合物之用途，其係用於製備抑制 HPK1 活性之藥劑。

【第 90 項】 一種如請求項 1 至第 87 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 88 之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療與抑制 HPK1 相互作用相關之疾病或病症之藥劑。

【第 91 項】 一種如請求項 1 至第 87 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 88 之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療患者之癌症的藥劑。

【第 92 項】 如請求項 91 之用途，其中該癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、肺癌、卵巢癌及胰臟癌。