



(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 I803525 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107136622

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61K31/4985(2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61P9/00 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2017/10/18 美國

62/574,057

2017/12/21 美國

62/608,897

2018/09/05 美國

62/727,316

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

美國

(72)發明人：道堤 布倫特 DOUTY, BRENT (US)；布斯欽 安德魯 W BUESKING, ANDREW W. (US)；伯斯 大衛 M BURNS, DAVID M. (US)；康堡 安德魯 P COMBS, ANDREW P. (US)；法拉哈皮遜 尼可 FALAHATPISHEH, NIKOO (US)；傑魯力 拉維 庫瑪 JALLURI, RAVI KUMAR (US)；賴維 丹尼爾 LEVY, DANIEL (US)；波藍 帕馬甲 POLAM, PADMAJA (US)；蕭利辛 SHAO, LIXIN (CN)；雪 柏德 史黛西 SHEPARD, STACEY (US)；史巴斯巴特 亞頓 SHVARTSBART, ARTEM (US)；史派爾克斯 里查 B SPARKS, RICHARD B. (US)；尤伊 艾迪 W YUE, EDDY W. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/064958A1

審查人員：陳世芹

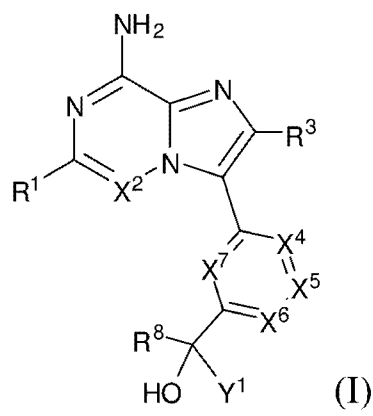
申請專利範圍項數：83 項 圖式數：16 共 432 頁

(54)名稱

作為 PI3K- γ 抑制劑之三級醇

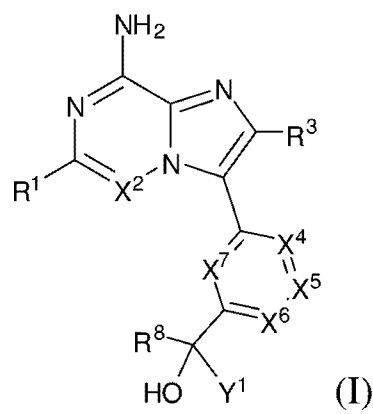
(57)摘要

本申請案係關於式(I)化合物：



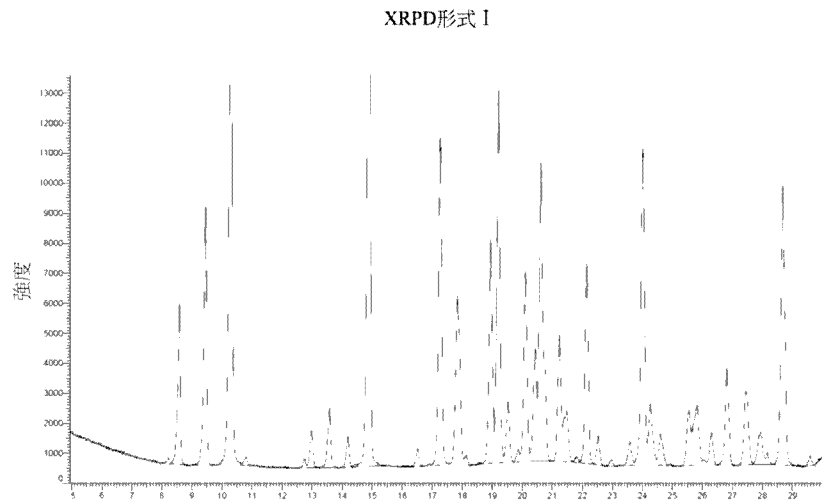
或其醫藥學上可接受之鹽，其係 PI3K- γ 之抑制劑，該等抑制劑適用於治療病症例如自體免疫疾病、癌症、心血管疾病及神經退化性疾病。

This application relates to compounds of Formula (I):



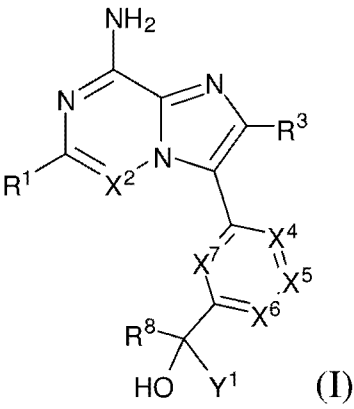
or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are inhibitors of PI3K- γ which are useful for the treatment of disorders such as autoimmune diseases, cancer, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

指定代表圖：



20
【圖 1】

特徵化學式：





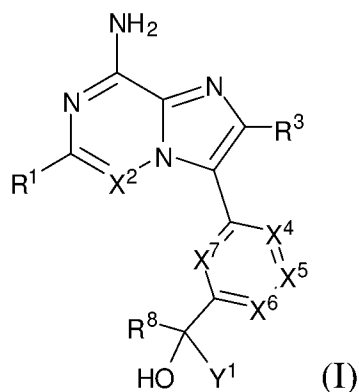
I803525

【發明摘要】

【中文發明名稱】作為 PI3K- γ 抑制劑之三級醇【英文發明名稱】TERTIARY ALCOHOLS AS PI3K- γ INHIBITORS

【中文】

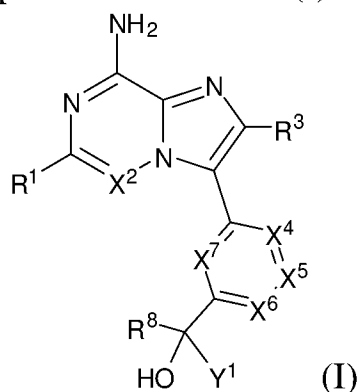
本申請案係關於式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其係 PI3K- γ 之抑制劑，該等抑制劑適用於治療病症例如自體免疫疾病、癌症、心血管疾病及神經退化性疾病。

【英文】

This application relates to compounds of Formula (I):



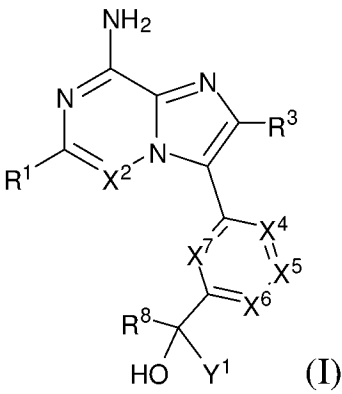
or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are inhibitors of PI3K- γ which are useful for the treatment of disorders such as autoimmune diseases, cancer, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為 PI3K- γ 抑制劑之三級醇

【英文發明名稱】 TERTIARY ALCOHOLS AS PI3K- γ INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明提供調節磷酸肌醇 3-激酶- γ (PI3K γ)之活性且適用於治療與 PI3K γ 之活性相關的疾病之三級醇化合物，該等疾病包括例如自體免疫疾病、癌症、心血管疾病及神經退化性疾病。

【先前技術】

【0002】 磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)屬於在肌醇環之 D3 位置上使磷酸肌醇磷酸化之脂質信號傳導激酶大家族(Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7)。PI3K 根據其結構、調控及受質特異性分成三類(I、II 及 III 類)。I 類 PI3K 包括 PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 及 PI3K δ ，皆為二重特異性脂質及蛋白激酶之家族，其催化磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸酯(PIP₂)之磷酸化，從而產生磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP₃)。PIP₃ 充當控制許多細胞過程，包括生長、存活、黏附及遷移之第二信使。所有四種 I 類 PI3K 同功異型物皆以由催化次單元(p110)及控制其表現、活化及次細胞定位之緊密締合之調控次單元構成的雜二聚體形式存在。PI3K α 、PI3K β ，及 PI3K δ 與被稱為 p85 之調節次單元相關且係藉由生長因子及細胞激素經由酪胺酸激酶依賴機制來活化(Jimenez, 等人, J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62)，而 PI3K γ 與兩種調節次單元(p101 及 p84)相關且其活化係藉由 G 蛋白偶聯之受體的活化來驅動(Brock, 等人, J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99)。PI3K α 及 PI3K β 係普遍表現的。相反，PI3K γ 及 PI3K δ 主要於白血球中表現(Vanhaesebroeck, 等人, Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204)。

【0003】 PI3K γ 之表現主要局限於造血系統，不過其亦可以較低水準在內

皮、心臟及腦中偵測到。小鼠中之 PI3K γ 基因剔除或激酶死亡敲除為正常且豐富的且不表示任何明顯的不良表型。在細胞層面上之分析指示，PI3K γ 為嗜中性粒細胞中 GPCR 配位體誘導之 PtdINs (3,4,5)P3 產生、趨化性及呼吸爆發所需。PI3K γ 缺失巨噬細胞及樹突狀細胞展現降低之朝向多種化學引誘劑之遷移。PI3K γ 缺乏之 T 細胞顯示受損的回應於抗 CD3 或 Con A 刺激之細胞激素產生。在腺苷 A3A 受體下游工作之 PI3K γ 對於藉由與 IgE 交聯之 FC ϵ RI 誘導的肥大細胞之持續去顆粒至關重要。PI3K γ 亦為嗜曙紅細胞之存活所必需的(Ruckle 等人, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2006, 5, 903-918)。

【0004】 已知其獨特表現模式及細胞功能，PI3K γ 在多種自體免疫及發炎疾病模型中之潛在作用已用遺傳及藥理學工具加以研究。在哮喘及過敏模型中，PI3K $\gamma^{-/-}$ 小鼠或用 PI3K γ 抑制劑治療之小鼠顯示產生接觸性超敏及延遲型超敏反應之能力欠缺。在此等模型中，PI3K γ 顯示對於將嗜中性粒細胞和嗜曙紅細胞募集至呼吸道以及肥大細胞脫顆粒是重要的(參見例如 Laffargue 等人, *Immunity*, 2002, 16, 441-451 ; Prete 等人, *The EMBO Journal*, 2004, 23, 3505-3515 ; Pinho 等人, *L. Leukocyte Biology*, 2005, 77, 800-810 ; Thomas 等人, *Eur. J. Immunol.* 2005, 35, 1283-1291 ; Doukas 等人, *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2009, 328, 758-765)。

【0005】 在兩種不同的急性胰臟炎模型中，PI3K γ 之遺傳切除顯著地降低腺細胞損傷/壞死及嗜中性粒細胞浸潤之程度而不會對分離的胰腺泡之分泌功能產生任何影響(Lupia 等人, *Am. J. Pathology*, 2004, 165, 2003-2011) 。PI3K $\gamma^{-/-}$ 小鼠主要在類風濕性關節炎之四種不同模型(CIA、 α -CII-IA、K/BxN 血清轉移及 TNF 轉殖基因)中受到保護且 PI3K γ 抑制作用抑制了 CIA 及 α -CII-IA 模型中關節發炎及損壞的進展(參見例如 Camps 等人, *Nat. Medicine*, 2005, 11, 939-943 ; Randis 等人, *Eur. J. Immunol*, 2008, 38, 1215-1224 ; Hayer 等人, *FASB J.*, 2009, 4288-

4298)。在人類全身性紅斑狼瘡之 MRL-lpr 小鼠模型中，PI3K γ 抑制作用減少了絲球體腎炎且延長了壽命(Barber 等人, *Nat. Medicine*, 2005, 9, 933-935)。

【0006】 有跡象表明，歸因於骨髓源性細胞浸潤之慢性發炎為諸如阿爾茲海默氏病(AD)之神經退化疾病的進展中之關鍵組分(Giri 等人, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2005, 289, C264-C276；El Khoury 等人, *Nat. Med.*, 2007, 13, 432-438)。與此建議相符，在 AD 小鼠模型中，PI3K γ 抑制作用顯示削弱海馬中活化之星形細胞及小神經膠質細胞的 A β (1-40)誘導之聚集且預防肽誘導之認知缺陷及突觸功能障礙(Passos 等人, *Brain Behav. Immun.* 2010, 24, 493-501)。PI3K γ 缺乏或抑制作用亦顯示延遲小鼠(人類多發性硬化症之小鼠模型，該疾病為神經退化疾病之另一形式)中實驗性自體免疫腦脊髓炎之發作且緩解症狀(參見例如 Rodrigues 等人, *J. Neuroimmunol.* 2010, 222, 90-94；Berod 等人, *Euro. J. Immunol.* 2011, 41, 833-844；Comerford 等人, *PLOS one*, 2012, 7, e45095；Li 等人, *Neuroscience*, 2013, 253, 89-99)。

【0007】 慢性發炎已正式地被承認為多種不同類型之癌症的標誌之一。因此，選擇性消炎藥物表示一類新穎抗癌療法(Hanahan and Weinberg, *Cell*, 2011, 144, 646-674)。由於據報告 PI3K γ 介導多種發炎過程，亦已研究其作為免疫腫瘤學標靶之作用。近期研究報告了 PI3K γ 缺乏會抑制肺癌、胰臟癌及黑色素瘤之同源模型中的腫瘤生長(LLC、PAN02 及 B16)。PI3K γ 缺乏或抑制作用亦抑制自發性乳癌模型中之腫瘤生長(Schmid 等人, *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-727)。進一步研究報告了 PI3K γ 缺乏可能改善患有結腸炎相關結腸癌之小鼠中的發炎及腫瘤生長(Gonzalez-Garcia 等人, *Gastroenterology*, 2010, 138, 1373-1384)。詳細機理分析指示了 CD11b⁺骨髓細胞之腫瘤浸潤可在腫瘤位點處引起原致癌性發炎且骨髓細胞中之 PI3K γ 在介導多種化學引誘劑將細胞運送至腫瘤之信號傳

導方面至關重要(Schmid 等人, *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-727)。其他研究表明 PI3K γ 亦為原生骨髓細胞在腫瘤位點處分化為 M2 巨噬細胞所需。M2 巨噬細胞藉由分泌免疫抑制因子如精胺酸酶 1 促進腫瘤生長和進展，精胺酸酶 1 消耗腫瘤微環境的精胺酸，從而促進 T 細胞死亡和 NK 細胞抑制(Schmidt 等人, *Cancer Res.* 2012, 72 (Suppl 1 : Abstract, 411 ; Kaneda 等人, *Cancer Res.*, 74 (Suppl 19 : Abstract 3650))。

【0008】 除了其促進原致癌性微環境之潛在作用以外，PI3K γ 亦可在癌細胞中發揮直接作用。據報告 PI3K γ 在肉瘤之小鼠模型中為卡堡氏肉瘤相關疱疹病毒編碼之 vGPCR 致癌基因及腫瘤生長之信號傳導所需(Martin 等人, *Cancer Cell*, 2011, 19, 805-813)。亦建議 PI3K γ 為 T-ALL (Subramanjam 等人, *Cancer Cell*, 2012, 21, 459-472)、PDAC 及 HCC 細胞(Falasca and Maffucci, *Frontiers in Physiology*, 2014, 5, 1-10)之生長所需。此外，在胰臟癌中之驅動突變的調查中，發現 PI3K γ 基因含有在先前未被鑑別為胰臟癌中之驅動基因的基因集合中之第二高評分預測驅動突變(R839C) (Carter 等人, *Cancer Biol. Ther.* 2010, 10, 582-587)。

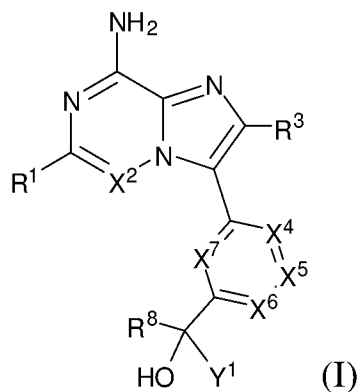
【0009】 最後，亦已報告 PI3K γ 缺乏對不同心血管疾病模型中之實驗性動物提供保護。例如，PI3K γ 缺乏將減少血管緊張素引發之平滑肌收縮且因此保護小鼠免於血管緊張素誘發之高血壓(Vecchione 等人, *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1217-1228)。在嚴格動物心肌梗塞模型中，PI3K γ 抑制作用會提供有效心臟保護，從而減少梗塞發展且保留心肌功能(Doukas 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 19866-19871)。

【0010】 出於此等原因，需要開發可用於治療諸如癌症、自體免疫病症及發炎及心臟病之疾病的新型 PI3K γ 抑制劑。本申請案係有關於此需要及其他需

要。

【發明內容】

【0011】 本發明尤其係關於式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中以下定義組成成員。

【0012】 本發明更提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0013】 本發明進一步提供抑制 PI3K γ 激酶活性之方法，該等方法包含使該激酶與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0014】 本發明更提供藉由向患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽來治療患者之與 PI3K γ 激酶表現或活性異常相關之疾病或病症的方法。

【0015】 本發明進一步提供用於本文所述之任何方法的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 本發明進一步提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備用於本文所述之任何方法的藥劑之用途。

【圖式簡單說明】

【0017】 圖 1 示出實例 P1 之結晶形式 I 之 XRPD 圖樣。

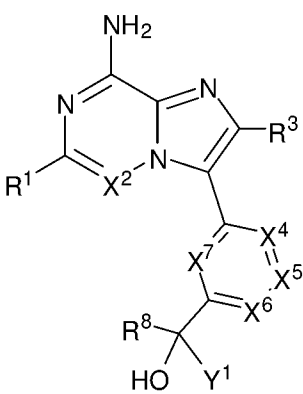
【0018】 圖 2 示出實例 P1 之結晶形式 I 之 DSC 實驗之結果。

- 【0019】 圖 3 示出實例 P1 之結晶形式 I 之 TGA 實驗之結果。
- 【0020】 圖 4 示出實例 P2 之結晶形式 II 之 XRPD 圖樣。
- 【0021】 圖 5 示出實例 P2 之結晶形式 II 之 DSC 實驗之結果。
- 【0022】 圖 6 示出實例 P2 之結晶形式 II 之 TGA 實驗之結果。
- 【0023】 圖 7 示出實例 P3 中之結晶形式 III 之 XRPD 圖樣。
- 【0024】 圖 8 示出實例 P3 之結晶形式 III 之 DSC 實驗之結果。
- 【0025】 圖 9 示出實例 P3 之結晶形式 III 之 TGA 實驗之結果。
- 【0026】 圖 10 示出實例 P4 之結晶形式 I 之 XRPD 圖樣。
- 【0027】 圖 11 示出實例 P4 之結晶形式 I 之 DSC 實驗之結果。
- 【0028】 圖 12 示出實例 P5 之結晶形式 I 之 XRPD 圖樣。
- 【0029】 圖 13 示出實例 P5 之結晶形式 I 之 DSC 實驗之結果。
- 【0030】 圖 14 示出實例 P6 之結晶形式 II 之 XRPD 圖樣。
- 【0031】 圖 15 示出實例 P6 之結晶形式 II 之 DSC 實驗之結果。
- 【0032】 圖 16A 示出了實例 P7 的氫溴酸鹽，甲醇溶劑形式的不對稱結晶單元，其中熱橢球被繪製至 30% 概率水準。
- 【0033】 圖 16B 示出實例 P7 的氫溴酸鹽的結晶單元，其中熱橢球被繪製至 30% 概率水準。

【實施方式】

化合物

- 【0034】 本申請案尤其提供式(I)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 N 或 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 N 或 CR^7 ；

限制條件為 X^4 、 X^5 及 X^6 不都為 N；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中每個鹵素選自 F 或 Cl，其中鹵烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 Y^2 取代基取代；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ ，及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷

基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆烷基-及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 各自獨立地選自 H、D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆烷基-、OH、NO₂、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，其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 之 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R⁸ 選自 H、D、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆烷基-、NO₂、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、SF₅、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OR^a)₂ 及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R⁸ 之 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧

基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代；

或任何兩個 R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 取代基連同其連接之環原子一起形成 4、5、6 或 7 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

或者，Y¹ 及 R⁸ 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選擇 R⁹ 取代基取代；

各 Rⁱ 係獨立地選自 H、CN、OH、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基；

各 Y² 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羧基、C₁₋₆ 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；

各 R^a 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^a 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情

況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $B(OR^c)_2$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 R^b 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^9 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^kR^k$ 、 $-P(O)(OR^k)(OR^k)$ 、 $B(OR^k)_2$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$ ，其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷

基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

或兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-

-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^f 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、NO₂、OR^g、SR^g、NHOR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)OR^g、NR^gC(O)NR^gR^g、C(=NRⁱ)R^g、C(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NOH)NR^gR^g、NR^gC(=NCN)NR^gR^g、NR^gS(O)R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、SF₅、-P(O)R^gR^g、-P(O)(OR^g)(OR^g)、B(OR^g)₂ 及 S(O)₂NR^gR^g，其中 R^f 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^g 之 C_{1-6}

烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^h 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羧基、C₁₋₆ 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；

各 R^k 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^k 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、

OC(O)R^m 、 $\text{OC(O)NR}^m\text{R}^m$ 、 NHR^m 、 NR^mR^m 、 $\text{NR}^m\text{C(O)R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{C(O)OR}^m$ 、
 $\text{NR}^m\text{C(O)NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^m$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{C(=NR}^i\text{)NR}^m\text{R}^m$ 、
 $\text{NR}^m\text{C(=NOH)NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{C(=NCN)NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{S(O)R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{S(O)}_2\text{R}^m$ 、
 $\text{NR}^m\text{S(O)}_2\text{NR}^m\text{R}^m$ 、 S(O)R^m 、 $\text{S(O)NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^m$ 、 SF_5 、 $-\text{P(O)R}^m\text{R}^m$ 、
 $-\text{P(O)(OR}^m\text{)(OR}^m\text{)}$ 、 $\text{B(OR}^m\text{)}_2$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^m\text{R}^m$ ，其中 R^q 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、
 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環
 烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-
 ，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代
 基取代；

各 R^m 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、
 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6}
 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^m 之 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-
 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-
 及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代基
 取代；

各 R^n 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯
 基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基-
 C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、
 OR^o 、 SR^o 、 NHOR^o 、 C(O)R^o 、 $\text{C(O)NR}^o\text{R}^o$ 、 C(O)OR^o 、 OC(O)R^o 、
 $\text{OC(O)NR}^o\text{R}^o$ 、 NR^oR^o 、 $\text{NR}^o\text{C(O)R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{C(O)OR}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{C(O)NR}^o\text{R}^o$ 、
 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^o$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{C(=NR}^i\text{)NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{C(=NOH)NR}^o\text{R}^o$ 、
 $\text{NR}^o\text{C(=NCN)NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{S(O)R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{S(O)}_2\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{S(O)}_2\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 S(O)R^o 、

$S(O)NR^0R^0$ 、 $S(O)_2R^0$ 及 $S(O)_2NR^0R^0$ ，其中 R^n 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；及
各 R^0 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^0 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代。

【0035】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 N 或 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 N 或 CR^7 ；

限制條件為 X^4 、 X^5 及 X^6 不都為 N；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中每個鹵素選自 F 或 Cl，其中鹵烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 Y^2 取代基取代；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、

CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 NHOR^a 、 C(O)R^a 、 $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ 、 C(O)OR^a 、 OC(O)R^a 、
 $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$ 、 NR^aR^a 、 $\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^a$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=NR}^i\text{)NR}^a\text{R}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{C(=NOH)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=NCN)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{S(O)(=NR}^i\text{)R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 S(O)R^a 、 $\text{S(O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、
 $\text{OS(O)(=NR}^i\text{)R}^a$ 、 SF_5 、 $\text{P(O)R}^a\text{R}^a$ 、 $\text{P(O)(OR}^a\text{)(OR}^a\text{)}$ 、 $\text{B(OR}^a\text{)}_2$ 、及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ，
 其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷
 基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6}
 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經
 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H 、 D 、 CD_3 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10}
 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷
 基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 OH 、
 NO_2 、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，其中 R^2 、 R^3 、
 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、
 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、
 6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-

10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

R^8 選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^8 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；

或任何兩個 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 取代基連同其連接之環原子一起形成 4、5、6 或 7 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

或者， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選擇 R^9 取代基取代；

各 R^i 係獨立地選自 H、CN、OH、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

各 Y^2 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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；

各 R^a 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $B(OR^c)_2$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 R^b 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^9 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10

員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^k、SR^k、NHOR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)OR^k、NR^kC(O)NR^kR^k、C(=NRⁱ)R^k、C(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NOH)NR^kR^k、NR^kC(=NCN)NR^kR^k、NR^kS(O)R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k、SF₅、-P(O)R^kR^k、-P(O)(OR^k)(OR^k)、B(OR^k)₂及 S(O)₂NR^kR^k，其中 R⁹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^c 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

或兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基

-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^e、SR^e、NHOR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)OR^e、NR^eC(O)NR^eR^e、C(=NRⁱ)R^e、C(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NOH)NR^eR^e、NR^eC(=NCN)NR^eR^e、NR^eS(O)R^e、NR^eS(O)₂R^e、NR^eS(O)₂NR^eR^e、S(O)R^e、S(O)NR^eR^e、S(O)₂R^e、SF₅、-P(O)R^eR^e、-P(O)(OR^e)(OR^e)、B(OR^e)₂及S(O)₂NR^eR^e，其中 R^d之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^e之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^f 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^g、SR^g、NHOR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)OR^g、NR^gC(O)NR^gR^g、C(=NRⁱ)R^g、C(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NOH)NR^gR^g、

$\text{NR}^g\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 SF_5 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{OR}^g)$ 、 $\text{B}(\text{OR}^g)_2$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ ，其中 R^f 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^g 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^h 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 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、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基；

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

、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^m 、 SR^m 、 $NHOR^m$ 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^mR^m$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^mR^m$ 、 NHR^m 、 NR^mR^m 、 $NR^mC(O)R^m$ 、 $NR^mC(O)OR^m$ 、 $NR^mC(O)NR^mR^m$ 、 $C(=NR^i)R^m$ 、 $C(=NR^i)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$ 、 $NR^mS(O)R^m$ 、 $NR^mS(O)_2R^m$ 、 $NR^mS(O)_2NR^mR^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^mR^m$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^mR^m$ 、 $-P(O)(OR^m)(OR^m)$ 、 $B(OR^m)_2$ 及 $S(O)_2NR^mR^m$ ，其中 R^q 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代基取代；

各 R^m 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^m 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-

及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 Rⁿ 取代基取代；

各 Rⁿ 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^o、SR^o、NHOR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)OR^o、NR^oC(O)NR^oR^o、C(=NRⁱ)R^o、C(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NOH)NR^oR^o、NR^oC(=NCN)NR^oR^o、NR^oS(O)R^o、NR^oS(O)₂R^o、NR^oS(O)₂NR^oR^o、S(O)R^o、S(O)NR^oR^o、S(O)₂R^o 及 S(O)₂NR^oR^o，其中 Rⁿ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；及

各 R^o 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^o 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代。

【0036】 在一些實施例中：

X² 為 N 或 CR²；

X⁴ 為 N 或 CR⁴；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 N 或 CR^7 ；

限制條件為 X^4 、 X^5 及 X^6 不都為 N；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中每個鹵素選自 F 或 Cl，其中鹵烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 Y^2 取代基取代；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、D、 CD_3 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、OH、

NO₂、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，其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

R⁸ 選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、NO₂、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、SF₅、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OR^a)₂ 及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R⁸ 之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代；

或任何兩個 R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 取代基連同其連接之環原子一起形成 4、5、6 或 7 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

或者， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選擇 R^9 取代基取代；

各 R^i 係獨立地選自 H、CN、OH、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

各 Y^2 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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；

各 R^a 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、

OC(O)R^c 、 $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^c$ 、 NR^cR^c 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^c$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C(=NR}^i\text{)NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C(=NOH)NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C(=NCN)NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 S(O)R^c 、 $\text{S(O)NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、 SF_5 、 $-\text{P(O)R}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{P(O)(OR}^c\text{)(OR}^c\text{)}$ 、 $\text{B(OR}^c\text{)}_2$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$ ，其中 R^b 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^9 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、 CN 、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 NHOR^k 、 C(O)R^k 、 $\text{C(O)NR}^k\text{R}^k$ 、 C(O)OR^k 、 OC(O)R^k 、 $\text{OC(O)NR}^k\text{R}^k$ 、 NR^kR^k 、 $\text{NR}^k\text{C(O)R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(O)OR}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(O)NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^k$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(=NR}^i\text{)NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(=NOH)NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(=NCN)NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S(O)R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S(O)}_2\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 S(O)R^k 、 $\text{S(O)NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^k$ 、 SF_5 、 $-\text{P(O)R}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{P(O)(OR}^k\text{)(OR}^k\text{)}$ 、 $\text{B(OR}^k\text{)}_2$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^k$ ，其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

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

、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取

代；

各 R^f 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^g 、 SR^g 、 $NHOR^g$ 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $C(=NR^i)R^g$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$ 、 $NR^gS(O)R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^gR^g$ 、 $-P(O)(OR^g)(OR^g)$ 、 $B(OR^g)_2$ 及 $S(O)_2NR^gR^g$ ，其中 R^f 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^g 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^h 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6}

烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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；

各 R^k 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、SF₅、-P(O)R^mR^m、-P(O)(OR^m)(OR^m)、B(OR^m)₂ 及 S(O)₂NR^mR^m，其中 R^q 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-

，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 Rⁿ 取代基取代；

各 R^m 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^m 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 Rⁿ 取代基取代；

各 Rⁿ 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^o、SR^o、NHOR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)OR^o、NR^oC(O)NR^oR^o、C(=NRⁱ)R^o、C(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NOH)NR^oR^o、NR^oC(=NCN)NR^oR^o、NR^oS(O)R^o、NR^oS(O)₂R^o、NR^oS(O)₂NR^oR^o、S(O)R^o、S(O)NR^oR^o、S(O)₂R^o 及 S(O)₂NR^oR^o，其中 Rⁿ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；及

各 R^o 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^o 之 C₁₋₆

烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代。

【0037】 在一些實施例中：

X² 為 N 或 CR²；

X⁴ 為 N 或 CR⁴；

X⁵ 為 N 或 CR⁵；

X⁶ 為 N 或 CR⁶；

X⁷ 為 N 或 CR⁷；

限制條件為 X⁴、X⁵ 及 X⁶ 不都為 N；

Y¹ 為 C₁₋₆ 鹵烷基，其中每個鹵素選自 F 或 Cl，其中鹵烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 Y² 取代基取代；

R¹ 選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、NR^aR^a、NR^aNR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a、NR^aC(=NOH)NR^aR^a、NR^aC(=NCN)NR^aR^a、NR^aS(O)R^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a、NR^aS(O)₂NR^aR^a、S(O)R^a、S(O)NR^aR^a、S(O)₂R^a、OS(O)(=NRⁱ)R^a、SF₅、P(O)R^aR^a、P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OR^a)₂、及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R¹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷

基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 各自獨立地選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、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，其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

R⁸ 選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、NO₂、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、SF₅、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OR^a)₂ 及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R⁸ 之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧

基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代；

或任何兩個 R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 取代基連同其連接之環原子一起形成 4、5、6 或 7 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

或者，Y¹ 及 R⁸ 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選擇 R⁹ 取代基取代；

各 Rⁱ 係獨立地選自 H、CN、OH、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基；

各 Y² 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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；

各 R^a 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^a 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷

基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $B(OR^c)_2$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 R^b 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^9 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^kR^k$ 、 $-P(O)(OR^k)(OR^k)$ 、 $B(OR^k)_2$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$ ，其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^f 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、NO₂、OR^g、SR^g、NHOR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)OR^g、NR^gC(O)NR^gR^g、C(=NRⁱ)R^g、C(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NOH)NR^gR^g、NR^gC(=NCN)NR^gR^g、NR^gS(O)R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、SF₅、-P(O)R^gR^g、-P(O)(OR^g)(OR^g)、B(OR^g)₂ 及 S(O)₂NR^gR^g，其中 R^f 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^g 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-

7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^h 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 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、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基；

各 R^k 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^m 、 SR^m 、 $NHOR^m$ 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^mR^m$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^mR^m$ 、 NHR^m 、 NR^mR^m 、 $NR^mC(O)R^m$ 、 $NR^mC(O)OR^m$ 、

$\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{R}^m$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^m\text{R}^m$ 、
 $\text{NR}^m\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{S}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、
 $\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^m$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 SF_5 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^m\text{R}^m$ 、
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^m)(\text{OR}^m)$ 、 $\text{B}(\text{OR}^m)_2$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^m\text{R}^m$ ，其中 R^q 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、
 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環
 烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-
 ，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代
 基取代；

各 R^m 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、
 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6}
 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^m 之 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-
 7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-
 及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代基
 取代；

各 R^n 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯
 基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基-
 C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、
 OR^o 、 SR^o 、 NHOR^o 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^o$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^o$ 、
 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 NR^oR^o 、 $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{OR}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$ 、
 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{R}^o$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^o\text{R}^o$ 、
 $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{S}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ 、 $\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^o$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^o\text{R}^o$ ，其中 R^n 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；及
各 R^o 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^o 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代。

【0038】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 N 或 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 N 或 CR^7 ；

限制條件為 X^4 、 X^5 及 X^6 不都為 N；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中每個鹵素選自 F 或 Cl，其中鹵烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 Y^2 取代基取代；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、

$\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$ 、 NR^aR^a 、 $\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^a$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=NR}^i\text{)NR}^a\text{R}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{C(=NOH)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=NCN)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{S(O)(=NR}^i\text{)R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 S(O)R^a 、 $\text{S(O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、
 $\text{OS(O)(=NR}^i\text{)R}^a$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；
 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、OH、 NO_2 、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} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 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、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基，及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；
 R^8 選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6}

鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^8 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；

或任何兩個 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 取代基連同其連接之環原子一起形成 4、5、6 或 7 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

或者， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選擇 R^9 取代基取代；

各 R^i 係獨立地選自 H、CN、OH、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

各 Y^2 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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；

各 R^a 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 R^b 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^9 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、

$\text{OC(O)}\text{R}^k$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 NR^kR^k 、 $\text{NR}^k\text{C(O)}\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(O)}\text{OR}^k$ 、
 $\text{NR}^k\text{C(O)}\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)}\text{R}^k$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)}\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(=NR}^i\text{)}\text{NR}^k\text{R}^k$ 、
 $\text{NR}^k\text{C(=NOH)}\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(=NCN)}\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S(O)}\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S(O)}_2\text{R}^k$ 、
 $\text{NR}^k\text{S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^k$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^k$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^k$ ，其中 R^9 之 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜
 芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10
 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1、2、3或4
 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員
 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-
 、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷
 基-，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10}
 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷
 基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情
 況經1、2、3或4個獨立選擇 R^d 取代基取代；

或兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成4、5、6或7員雜芳基或雜環烷
 基，其視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10
 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基
 -、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基
 -、 CN 、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 NHOR^e 、 $\text{C(O)}\text{R}^e$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^e$ 、
 $\text{OC(O)}\text{R}^e$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 NR^eR^e 、 $\text{NR}^e\text{C(O)}\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{C(O)}\text{OR}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{C(O)}\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $\text{C(=NR}^i\text{)}\text{R}^e$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)}\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{C(=NR}^i\text{)}\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{C(=NOH)}\text{NR}^e\text{R}^e$ 、

$\text{NR}^e\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^f 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^g 、 SR^g 、 NHOR^g 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 NR^gR^g 、 $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{R}^g$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ ，其中 R^f 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6}

烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^g 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^h 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 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、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基；

各 R^k 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^m 、 SR^m 、 $NHOR^m$ 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^mR^m$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^mR^m$ 、 NHR^m 、 NR^mR^m 、 $NR^mC(O)R^m$ 、 $NR^mC(O)OR^m$ 、 $NR^mC(O)NR^mR^m$ 、 $C(=NR^i)R^m$ 、 $C(=NR^i)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$ 、 $NR^mS(O)R^m$ 、 $NR^mS(O)_2R^m$ 、 $NR^mS(O)_2NR^mR^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^mR^m$ 、 $S(O)_2R^m$ 及 $S(O)_2NR^mR^m$ ，其中 R^q 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代基取代；

各 R^m 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^m 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代基取代；

各 R^n 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^o 、 SR^o 、 $NHOR^o$ 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、

$\text{OC(O)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(O)R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(O)OR}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(O)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、
 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^{\circ}$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(=NR}^i\text{)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(=NOH)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、
 $\text{NR}^{\circ}\text{C(=NCN)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S(O)R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S(O)}_2\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 S(O)R° 、
 $\text{S(O)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\circ}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ ，其中 R^n 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；及
 各 R° 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R° 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代。

【0039】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 N 或 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 N 或 CR^7 ；

限制條件為 X^4 、 X^5 及 X^6 不都為 N；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中每個鹵素選自 F 或 Cl；

R^1 獨立地選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10

員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、NR^aR^a、NR^aNR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a、NR^aC(=NOH)NR^aR^a、NR^aC(=NCN)NR^aR^a、NR^aS(O)R^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a、NR^aS(O)₂NR^aR^a、S(O)R^a、S(O)NR^aR^a、S(O)₂R^a及S(O)₂NR^aR^a，其中 R¹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 各自獨立地選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、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，其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、

5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

R^8 選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^8 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；

或者， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選擇 R^9 取代基取代；

各 R^i 係獨立地選自 H、CN、OH、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

各 R^a 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

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

-、CN、NO₂、OR^c、SR^c、NHOR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、C(=NRⁱ)R^c、C(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NOH)NR^cR^c、NR^cC(=NCN)NR^cR^c、NR^cS(O)R^c、NR^cS(O)₂R^c、NR^cS(O)₂NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)NR^cR^c、S(O)₂R^c及 S(O)₂NR^cR^c，其中 R^b 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R⁹ 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^k、SR^k、NHOR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)OR^k、NR^kC(O)NR^kR^k、C(=NRⁱ)R^k、C(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NOH)NR^kR^k、NR^kC(=NCN)NR^kR^k、NR^kS(O)R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k及 S(O)₂NR^kR^k，其中 R⁹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-

、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

或兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-；

各 R^h 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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；及

各 R^k 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-。

【0040】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 N 或 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 N 或 CR^7 ；

限制條件為 X^4 、 X^5 及 X^6 不都為 N；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中每個鹵素選自 F 或 Cl，其中鹵烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 Y^2 取代基取代；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、

C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、
 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、
 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、
 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、
 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、
 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、
 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6}
 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員
 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員
 雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；
 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧
 基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷
 基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6}
 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、OH、 NO_2 、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} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 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、胺基羧基胺
 基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基，及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、
 R^5 、 R^6 及 R^7 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6}
 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10
 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10

員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

R⁸ 選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、NO₂、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R⁸之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代；

或任何兩個 R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 取代基連同其連接之環原子一起形成 4、5、6 或 7 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

或者，Y¹ 及 R⁸ 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選擇 R⁹ 取代基取代；

各 Rⁱ 係獨立地選自 H、CN、OH、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基；

各 Y² 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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、 C_{1-6} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基胺基；

各 R^a 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 R^b 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^9 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基

-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^k、SR^k、NHOR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)OR^k、NR^kC(O)NR^kR^k、C(=NRⁱ)R^k、C(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NOH)NR^kR^k、NR^kC(=NCN)NR^kR^k、NR^kS(O)R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k及 S(O)₂NR^kR^k，其中 R⁹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^c 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^e、SR^e、NHOR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)OR^e、NR^eC(O)NR^eR^e、C(=NRⁱ)R^e、C(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NOH)NR^eR^e、

$\text{NR}^e\text{C(=NCN)NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{S(O)R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 S(O)R^e 、 $\text{S(O)NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^e\text{R}^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^f 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^g 、 SR^g 、 NHOR^g 、 C(O)R^g 、 $\text{C(O)NR}^g\text{R}^g$ 、 C(O)OR^g 、 OC(O)R^g 、 $\text{OC(O)NR}^g\text{R}^g$ 、 NR^gR^g 、 $\text{NR}^g\text{C(O)R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C(O)OR}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C(O)NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^g$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C(=NR}^i\text{)NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C(=NOH)NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{C(=NCN)NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S(O)R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S(O)}_2\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^g\text{S(O)}_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 S(O)R^g 、 $\text{S(O)NR}^g\text{R}^g$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^g$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^g\text{R}^g$ ，其中 R^f 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6}

烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^g 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

各 R^h 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 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、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基；

各 R^k 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^m 、 SR^m 、 $NHOR^m$ 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^mR^m$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^mR^m$ 、 NHR^m 、 NR^mR^m 、 $NR^mC(O)R^m$ 、 $NR^mC(O)OR^m$ 、 $NR^mC(O)NR^mR^m$ 、 $C(=NR^i)R^m$ 、 $C(=NR^i)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$ 、 $NR^mS(O)R^m$ 、 $NR^mS(O)_2R^m$ 、 $NR^mS(O)_2NR^mR^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^mR^m$ 、 $S(O)_2R^m$ 及 $S(O)_2NR^mR^m$ ，其中 R^q 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代基取代；

各 R^m 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^m 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代基取代；

各 R^n 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^o 、 SR^o 、 $NHOR^o$ 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、

$\text{OC(O)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(O)R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(O)OR}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(O)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、
 $\text{C(=NR}^i\text{)R}^{\circ}$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(=NR}^i\text{)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C(=NOH)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、
 $\text{NR}^{\circ}\text{C(=NCN)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S(O)R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S(O)}_2\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 S(O)R° 、
 $\text{S(O)NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\circ}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ ，其中 R^n 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；及
 各 R° 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R° 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代。

【0041】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 N 或 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 N 或 CR^7 ；

限制條件為 X^4 、 X^5 及 X^6 不都為 N；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中每個鹵素選自 F 或 Cl；

R^1 獨立地選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10

員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、NR^aR^a、NR^aNR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a、NR^aC(=NOH)NR^aR^a、NR^aC(=NCN)NR^aR^a、NR^aS(O)R^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a、NR^aS(O)₂NR^aR^a、S(O)R^a、S(O)NR^aR^a、S(O)₂R^a及S(O)₂NR^aR^a，其中 R¹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 各自獨立地選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、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，其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、

5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

R^8 選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^8 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；

或者， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選擇 R^9 取代基取代；

各 R^i 係獨立地選自 H、CN、OH、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

各 R^a 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

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

-、CN、NO₂、OR^c、SR^c、NHOR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、C(=NRⁱ)R^c、C(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NOH)NR^cR^c、NR^cC(=NCN)NR^cR^c、NR^cS(O)R^c、NR^cS(O)₂R^c、NR^cS(O)₂NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)NR^cR^c、S(O)₂R^c及 S(O)₂NR^cR^c，其中 R^b 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R⁹ 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^k、SR^k、NHOR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)OR^k、NR^kC(O)NR^kR^k、C(=NRⁱ)R^k、C(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NOH)NR^kR^k、NR^kC(=NCN)NR^kR^k、NR^kS(O)R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k及 S(O)₂NR^kR^k，其中 R⁹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-

、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-；

各 R^h 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷

硫基、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；及

各 R^k 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-。

【0042】 在一些實施例中，X² 為 N

【0043】 在一些實施例中，X² 為 CR²。

【0044】 在一些實施例中，R² 選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基。

【0045】 在一些實施例中，R² 選自 H、D 及 C₁₋₆ 烷基。

【0046】 在一些實施例中，R² 為 H。

【0047】 在一些實施例中，X² 為 N 或 CH。

【0048】 在一些實施例中，R³ 為 H 或 D。

【0049】 在一些實施例中，R³ 為 H。

【0050】 在一些實施例中，X⁴ 為 CR⁴。

【0051】 在一些實施例中，R⁴ 選自 H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基。

【0052】 在一些實施例中，R⁴ 選自 H、D、鹵基及 C₁₋₆ 烷基。

- 【0053】 在一些實施例中， R^4 選自 H、D、氟基、甲基及 CD_3 。
- 【0054】 在一些實施例中， R^4 選自 H、氟基、甲基及 CD_3 。
- 【0055】 在一些實施例中， R^4 選自 H、氟基及甲基。
- 【0056】 在一些實施例中， X^4 為 N。
- 【0057】 在一些實施例中， X^5 為 CR^5 。
- 【0058】 在一些實施例中， R^5 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0059】 在一些實施例中， R^5 選自 H、D 及 C_{1-6} 烷基。
- 【0060】 在一些實施例中， R^5 為 H。
- 【0061】 在一些實施例中， X^5 為 N。
- 【0062】 在一些實施例中， X^5 為 N 或 CH。
- 【0063】 在一些實施例中， X^6 為 CR^6 。
- 【0064】 在一些實施例中， R^6 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0065】 在一些實施例中， R^6 選自 H、D，及鹵基。
- 【0066】 在一些實施例中， R^6 選自 H 及鹵基。
- 【0067】 在一些實施例中， R^6 選自 H 及氟基。
- 【0068】 在一些實施例中， X^6 為 N。
- 【0069】 在一些實施例中， X^7 為 CR^7 。
- 【0070】 在一些實施例中， R^7 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0071】 在一些實施例中， R^7 選自 H、D 及 C_{1-6} 烷基。
- 【0072】 在一些實施例中， R^7 為 H。

- 【0073】 在一些實施例中， X^7 為 N。
- 【0074】 在一些實施例中， X^7 為 N 或 CH。
- 【0075】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、CN、 OR^a ，及 SR^a ，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代。
- 【0076】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0077】 在一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 ，及 R^7 各自獨立地選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0078】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 、 R^5 ，及 R^7 各為 H。
- 【0079】 在一些實施例中， R^3 、 R^5 ，及 R^7 各為 H。
- 【0080】 在一些實施例中，任何兩個 R^4 、 R^5 ，及 R^6 取代基連同其連接之環原子一起形成 4、5、6 或 7 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代。
- 【0081】 在一些實施例中， R^1 視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代。
- 【0082】 在一些實施例中， R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、

5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0083】 在一些實施例中， R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^a 、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0084】 在一些實施例中， R^1 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、3-6 員環烷基、5-6 員雜芳基、5-6 員雜環烷基、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、3-6 員環烷基、5-6 員雜芳基，及 5-6 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0085】 在一些實施例中， R^1 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、5-6 員雜芳基、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、苯基，及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0086】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基，其中苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0087】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基，其中苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0088】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、

苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基，其中苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；並且各 R^a 選自 H、 C_{1-6} 烷基、異噁唑-5-基甲基、四氫呋喃-3-基、四氫-2H-哌喃-4-基、5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基，其中該異噁唑-5-基甲基、四氫呋喃-3-基，及四氫-2H-哌喃-4-基各自視情況經 1 或 2 個獨立選自甲基、三氟甲基及環丙基之取代基取代、並且其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代。

【0089】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基，其中苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；並且各 R^a 選自 H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代並且該 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代。

【0090】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基，其中苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；並且各 R^a 選自 H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代並且該 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代。

【0091】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基，其中苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及

1,2,4-三唑基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；並且各 R^a 選自 H、 C_{1-6} 烷基、異噁唑-5-基甲基、四氫呋喃-3-基、四氫-2H-呋喃-4-基、5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基，其中該異噁唑-5-基甲基、四氫呋喃-3-基，及四氫-2H-呋喃-4-基各自視情況經 1 或 2 個獨立選自甲基、三氟甲基及環丙基之取代基取代、並且其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代。

【0092】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、環丙基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、嘧啶-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異噁唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基，及哌啶-1-基，其中苯基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、嘧啶-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異噁唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基，及哌啶-1-基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；並且各 R^a 選自 H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代並且該 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代。

【0093】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、嘧啶-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異噁唑-5-基，及 1,2,4-三唑-1-基，其中苯基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、嘧啶-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異噁唑-5-基，及 1,2,4-三唑-1-基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；並且各 R^a 選自 H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代並且該 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代。

【0094】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2$ -(3-甲基異噁唑-5-基)、 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、4-氟苯甲醯胺-3-基、2-環丙基噻唑-5-基、5-甲氧基噻唑-2-基、2-(羥甲基)吡啶-4-

基、1-(甲基-d₃)-1H-吡啶-5-基、2-甲基噁唑-5-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、嘧啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-甲基噻唑-5-基、3-氟-2-甲基吡啶-4-基、1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基、3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基、1,4-二甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、6-(羥甲基)吡啶-3-基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、3-甲基異噁唑-5-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、4-氰基哌啶-1-基、4-羥基哌啶-1-基、1-(甲基-d₃)-1H-吡啶-5-基、噁唑-5-基、1-(羥甲基)環丙-2-基、1-(乙氧基羰基)環丙-2-基、1-(N-甲基胺基羰基)環丙-2-基、1-(4-甲基哌嗪-1-基)環丙-2-基，及 1-(N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基羰基)環丙-2-基。

【0095】 在一些實施例中，R¹ 選自 H、甲基、CF₃、C(O)OCH₃、C(O)NHCH₃、C(O)NHCH₂-(3-甲基異噁唑-5-基)、C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH、4-氟苯甲醯胺-3-基、2-環丙基噻唑-5-基、5-甲氧基噻唑-2-基、2-(羥甲基)吡啶-4-基、1-(甲基-d₃)-1H-吡啶-5-基、2-甲基噁唑-5-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、嘧啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-甲基噻唑-5-基、3-氟-2-甲基吡啶-4-基、1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基、3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基、1,4-二甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、6-(羥甲基)吡啶-3-基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、3-甲基異噁唑-5-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、3-環丙基四氫呋喃-3-基、2,3-二甲基四氫呋喃-3-基、4-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-4-基，及 5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基。

【0096】 在一些實施例中，R¹ 選自 H、甲基、CF₃、C(O)OCH₃、C(O)NHCH₃、C(O)NHCH₂-(3-甲基異噁唑-5-基)、C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH、4-氟苯甲醯胺-3-基、2-環丙基噻唑-5-基、5-甲氧基噻唑-2-基、2-(羥甲基)吡啶-4-

基、1-(甲基-d₃)-1H-吡啶-5-基、2-甲基噁唑-5-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、嘧啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-甲基噻唑-5-基、3-氟-2-甲基吡啶-4-基、1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基、3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基、1,4-二甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、6-(經甲基)吡啶-3-基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、3-甲基異噁唑-5-基，及 1H-1,2,4-三唑-1-基。

【0097】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 及 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 。

【0098】 在一些實施例中， R^1 為 CF_3 。

【0099】 在一些實施例中， R^1 為 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 。

【0100】 在一些實施例中， Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵素為 F，其中鹵烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇 Y^2 取代基取代。

【0101】 在一些實施例中， Y^1 選自 CF_3 、 CCl_3 、 CF_2H 、 CCl_2H 、 CF_2Y^2 、 CCl_2Y^2 、 CFH_2 、 $CClH_2$ 、 $CFHY^2$ 、 $CClHY^2$ 、 $CF(Y^2)_2$ 及 $CCl(Y^2)_2$ 。

【0102】 在一些實施例中， Y^1 選自 CF_3 、 CF_2H 、 CF_2Y^2 、 CFH_2 、 $CFHY^2$ ，及 $CF(Y^2)_2$ 。

【0103】 在一些實施例中， Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵素為 F。

【0104】 在一些實施例中， Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵素為 Cl。

【0105】 在一些實施例中， Y^1 選自 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ，及 CF_2CF_3 。

【0106】 在一些實施例中， Y^1 為 CF_3 。

【0107】 在一些實施例中， Y^1 為 CH_2F 。

【0108】 在一些實施例中， Y^1 為 CHF_2 。

【0109】 在一些實施例中， Y^1 為 CF_2CF_3 。

- 【0110】 在一些實施例中， Y^2 選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0111】 在一些實施例中， Y^2 選自鹵基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0112】 在一些實施例中， R^1 及 Y^1 中之至少一者為 CF_3 。
- 【0113】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基、 CF_3 及 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、並且 Y^1 選自 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ，及 CF_2CF_3 。
- 【0114】 在一些實施例中， R^1 選自 H、甲基，及 CF_3 ，並且 Y^1 選自 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ，及 CF_2CF_3 。
- 【0115】 在一些實施例中， R^1 為 CF_3 並且 Y^1 選自 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ，及 CF_2CF_3 。
- 【0116】 在一些實施例中， R^1 為 $CF(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 並且 Y^1 選自 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ，及 CF_2CF_3 。
- 【0117】 在一些實施例中， R^8 選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基及 $C(O)NR^aR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代。
- 【0118】 在一些實施例中， R^8 選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代。
- 【0119】 在一些實施例中， R^8 選自 H、 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基及 $C(O)NR^aR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳

基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代。

【0120】 在一些實施例中，R⁸ 選自 H、C₁₋₆ 烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基，其中 C₁₋₆ 烷基、6-10 員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代。

【0121】 在一些實施例中，R⁸ 選自 H、C₁₋₆ 烷基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基及 C(O)NH₂，其中 C₁₋₆ 烷基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、5-6 員雜芳基，及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代。

【0122】 在一些實施例中，R⁸ 選自 H、C₁₋₆ 烷基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、5-6 員雜芳基，及 4-6 員雜環烷基，其中 C₁₋₆ 烷基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、5-6 員雜芳基，及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代。

【0123】 在一些實施例中，R⁸ 選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、5-6 員雜芳基及 C(O)NH₂，其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基，及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代。

【0124】 在一些實施例中，R⁸ 選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、5-6 員雜芳基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基，及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R⁹ 取代基取代。

【0125】 在一些實施例中，R⁸ 選自 H、甲基、羥甲基、乙基、1-羥乙基、2-羥乙基、2-胺基乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-吡喃-4-基}胺基)乙基、1-羥基丙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、環丙基、1-甲基-1H-四唑-5-基，及胺基羧基。

【0126】 在一些實施例中，R⁸ 選自 H、甲基、羥甲基、乙基、1-羥乙基、2-

經乙基、2-胺基乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、1-經基丙基、2-經基丙基、3-經基丙基、環丙基，及 1-甲基-1H-四唑-5-基。

【0127】 在一些實施例中， R^8 選自 H、甲基、乙基、2-經乙基、2-胺基乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基、1-甲基-1H-四唑-5-基，及胺基羰基。

【0128】 在一些實施例中， R^8 選自 H、甲基、乙基、2-經乙基、2-胺基乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基，及 1-甲基-1H-四唑-5-基。

【0129】 在一些實施例中， R^8 選自 H、甲基、經甲基、乙基、2-經乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基、1-甲基-1H-四唑-5-基，及胺基羰基。

【0130】 在一些實施例中， R^8 選自 H、甲基、經甲基、乙基、2-經乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基，及 1-甲基-1H-四唑-5-基。

【0131】 在一些實施例中， R^8 選自 H、甲基、乙基、2-經乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基、1-甲基-1H-四唑-5-基，及胺基羰基。

【0132】 在一些實施例中， R^8 選自 H、甲基、乙基、2-經乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基，及 1-甲基-1H-四唑-5-基。

【0133】 在一些實施例中， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇鹵基取代基取代。

【0134】 在一些實施例中， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選自 Cl 及 F 之取代基取代。

【0135】 在一些實施例中， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選自 Cl 及 F 之取代基取代。

【0136】 在一些實施例中， Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 2-氟環戊基。

【0137】 在一些實施例中，各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 烷基-、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-、CN、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$ ，其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 烷基-，及 4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代。

【0138】 在一些實施例中，各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ ，及 NR^kR^k ，其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基，及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^q 取代基取代。

【0139】 在一些實施例中，各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^k ，及 NR^kR^k ；其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代。

【0140】 在一些實施例中，各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 OR^k ，及 NR^kR^k ；其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^q 取代基取代。

【0141】 在一些實施例中，各 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^k ，及 NR^kR^k 。

【0142】 在一些實施例中，各 R^9 獨立地選自甲基、 OH 、 N -甲基胺基及 N -(四氫吡喃-4-基)胺基。

【0143】 在一些實施例中，各 R^a 獨立地選自 H 、 D 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0144】 在一些實施例中，各 R^a 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0145】 在一些實施例中，各 R^a 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【0146】 在一些實施例中，各 R^a 選自 H 、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代。

【0147】 在一些實施例中，各 R^a 為 H 。

【0148】 在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代。

【0149】 在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ ，及 NR^cR^c ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基，及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代。

【0150】 在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 OR^c 及 $C(O)NR^cR^c$ ，其中 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基各自視情況經選自 D、 C_{1-6} 烷基及 OH 之 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代；並且各 R^c 基團獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0151】 在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自氟基、甲基、 CD_3 、羥甲基、甲氧基、 $C(O)NH_2$ 、環丙基，及 3-甲基異噁唑-5-基。

【0152】 在一些實施例中：
各 R^c 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-

，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；及

各 R^f 獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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

基。

【0153】 在一些實施例中，各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；並且各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、OH、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基，及二(C_{1-6} 烷基)胺基。

【0154】 在一些實施例中，各 R^c 基團獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；並且各 R^d 獨立地選自 D、 C_{1-6} 烷基及 OH。

【0155】 在一些實施例中，兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

【0156】 在一些實施例中，兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成 5 或 6 員雜芳基或雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代。

【0157】 在一些實施例中，兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成 5 或 6 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代。

【0158】 在一些實施例中，兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成 5 或 6 員雜環烷基，其視情況經選自 D 及 C_{1-6} 烷基之 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代。

【0159】 在一些實施例中，兩個 R^c 取代基連同其連接之氮原子一起形成 5 或 6 員雜環烷基，其視情況經甲基取代。

【0160】 在一些實施例中：

各 R^k 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6}

烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-、及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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，其中 R^q 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 Rⁿ 取代基取代；及

各 Rⁿ 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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、 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。

【0161】 在一些實施例中：

各 R^k 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；及

各 R^q 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、OH、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 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，及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基。

【0162】 在一些實施例中，各 R^k 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 4-7 員雜環烷基，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 C_{1-6} 烷基取代。

【0163】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 N 或 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 N 或 CR^7 ；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵素為 F；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^a ，及 SR^a ，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

R^8 選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；

或 Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^9 基團取代；

各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^k ，及 NR^kR^k ；其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、

$C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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；

各 R^e 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、6-10 員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基；

各 R^k 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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。

【0164】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 CR^5 或 N；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基選自 F，其中鹵烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇 Y^2 取代基取代；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{5-10} 員雜芳基、 C_{5-10} 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{5-10} 員雜芳基、 C_{5-10} 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代，

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷

基，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^h 取代基取代；

或 Y^1 及 R^8 形成 4、5、6 或 7 員環烷基或雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；及

R^8 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{5-10} 員雜芳基、 C_{5-10} 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^8 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{5-10} 員雜芳基、 C_{5-10} 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代。

【0165】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 CH 或 N；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CH；

Y^1 為 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CF_2CF_3 、 $CFHY^2$ 或 $CF(Y^2)_2$ ；

Y^2 為 D 或 C_{1-6} 烷基；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、5-10 員雜芳基、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、5-10 員雜芳基、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基- 視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

或 Y^1 及 R^8 形成 4、5、6 或 7 員環烷基雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；

R^2 為 H；

R^3 為 H；

R^4 為 H 或鹵基；

R^6 為 H 或鹵基；及

R^8 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^8 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、5-10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代。

【0166】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之 0 或 1 者為 N；

R^2 為 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^3 為 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^4 為 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^5 為 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^6 為 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^7 為 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^1 選自 H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基獨立地選自 Cl 及 F；

R^8 選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；或

Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選自 Cl 及 F 之取代基取代；

各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 烷基-、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-、CN、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$ ，其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 烷基-，及 4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳

基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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，其中 R^d 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^f 取代基取代；

各 R^f 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 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；

各 R^k 獨立地選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^k 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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，其中 R^q 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7 員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經

1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^n 取代基取代；及

各 R^n 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、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 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。

【0167】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之 0 或 1 者為 N；

R^2 為 H；

R^3 為 H；

R^4 為 H、鹵基，或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H；

R^6 為 H 或鹵基；

R^7 為 H；

R^1 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、5-6 員雜芳基、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、苯基，及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基為 F；

R^8 選自 H、 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；或

Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5 或 6 員環烷基，其視情況經 1 或 2 個 F 取代；

各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^k ，及 NR^kR^k ；其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基

各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、OH、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基，及二(C_{1-6} 烷基)胺基；

各 R^k 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；及

各 R^q 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、OH、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 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，及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基。

【0168】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之 0 或 1 者為 N；

R^2 為 H；

R^3 為 H；

R^4 為 H、鹵基，或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H；

R^6 為 H 或鹵基；

R^7 為 H；

R^1 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基為 F；

R^8 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^9 取代基取代；或

Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5 或 6 員環烷基，其視情況經一個 F 取代；

各 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^k ，及 NR^kR^k ；

各 R^a 選自 H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代並且該 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 OR^c 及 $C(O)NR^cR^c$ ，其中 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^c 基團獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地選自 D、 C_{1-6} 烷基及 OH；及

各 R^k 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 4-7 員雜環烷基，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 C_{1-6} 烷基取代。

【0169】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之 0 或 1 者為 N；

R^2 為 H；

R^3 為 H；

R^4 為 H、F，或甲基；

R^5 為 H；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H；

Y^1 為 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 CF_2CF_3 ；

R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基，其中苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基，及 1,2,4-三唑基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R^8 選自 H、甲基、乙基、2-羥乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基，及 1-甲基-1H-四唑-5-基；

或 Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 2-氟環戊基環；

各 R^a 獨立地選自 H、甲基、2-羥基-2-甲基丙基，及(3-甲基異噁唑-5-基)甲基；

及

各 R^b 獨立地選自氟基、甲基、 CD_3 、羥甲基、甲氧基、 $C(O)NH_2$ ，及環丙基。

【0170】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之 0 或 1 者為 N；

R^2 為 H；

R^3 為 H；

R^4 為 H、F，或甲基；

R^5 為 H；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H；

Y^1 為 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 CF_2CF_3 ；

R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、嘧啶-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異噁唑-5-基，及 1,2,4-三唑-1-基，其中苯基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、嘧啶-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異噁唑-5-基，及 1,2,4-三唑-1-基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R^8 選自 H、甲基、乙基、2-羥乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基，及 1-甲基-1H-四唑-5-基；

或 Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 2-氟環戊基環；

各 R^a 獨立地選自 H、甲基、2-羥基-2-甲基丙基，及(3-甲基異噁唑-5-基)甲基；

及

各 R^b 獨立地選自氟基、甲基、 CD_3 、羥甲基、甲氧基、 $C(O)NH_2$ ，及環丙基。

【0171】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之 0 或 1 者為 N；

R^2 為 H；

R^3 為 H；

R^4 為 H、鹵基，或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H；

R^6 為 H 或鹵基；

R^7 為 H；

R^1 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、3-6 員環烷基、5-6 員雜芳基、5-6 員雜環烷基、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、3-6 員環烷基、5-6 員雜芳基、5-6 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基為 F；

R^8 選自 H、 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員

雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；或

Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5 或 6 員環烷基，其視情況經 1 或 2 個 F 取代；

各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^k ，及 NR^kR^k ；其中 R^9 之 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、OH、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基，及二(C_{1-6} 烷基)胺基；

各 R^k 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^q 取代基取代；及

各 R^q 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、OH、CN、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、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，及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基。

【0172】 在一些實施例中：

X² 為 N 或 CR²；

X⁴ 為 CR⁴；

X⁵ 為 N 或 CR⁵；

X⁶ 為 N 或 CR⁶；

X⁷ 為 CR⁷；

其中 X⁵ 及 X⁶ 中之 0 或 1 者為 N；

R² 為 H；

R³ 為 H；

R⁴ 為 H、鹵基，或 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 為 H；

R⁶ 為 H 或鹵基；

R⁷ 為 H；

R¹ 選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^a、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶

基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基為 F；

R^8 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5-6 員雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^9 取代基取代；或

Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5 或 6 員環烷基，其視情況經一個 F 取代；

各 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^k ，及 NR^kR^k ；

各 R^a 選自 H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代並且該 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 OR^c 及 $C(O)NR^cR^c$ ，其中 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^c 基團獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地選自 D、 C_{1-6} 烷基及 OH；及

各 R^k 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 4-7 員雜環烷基，其中 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 C_{1-6} 烷基取代。

【0173】 在一些實施例中：

X^2 為 N 或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之 0 或 1 者為 N；

R^2 為 H；

R^3 為 H；

R^4 為 H、F、甲基，或 CD_3 ；

R^5 為 H；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H；

Y^1 為 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 CF_2CF_3 ；

R^1 選自 H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基，其中苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R^8 選自 H、甲基、羥甲基、乙基、2-羥乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-哌喃-4-基}胺基)乙基、環丙基，及 1-甲基-1H-四唑-5-基；

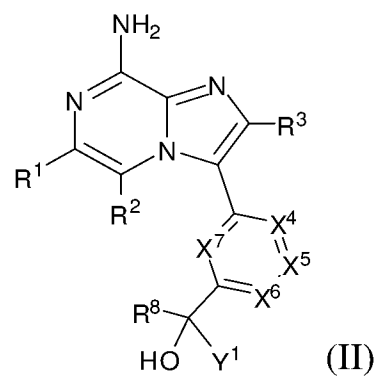
或 Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 2-氟環戊基環；

各 R^a 獨立地選自 H、甲基、2-羥基-2-甲基丙基，及(3-甲基異噁唑-5-基)甲基；

及

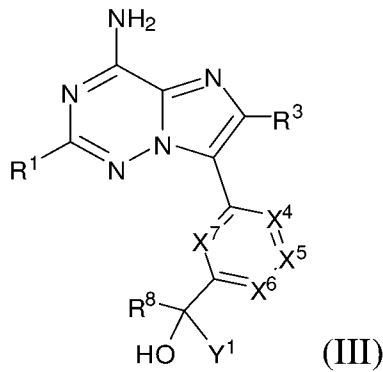
各 R^b 獨立地選自氟基、甲基、 CD_3 、羥甲基、甲氧基、 $C(O)NH_2$ ，及環丙基。

【0174】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(II)化合物：



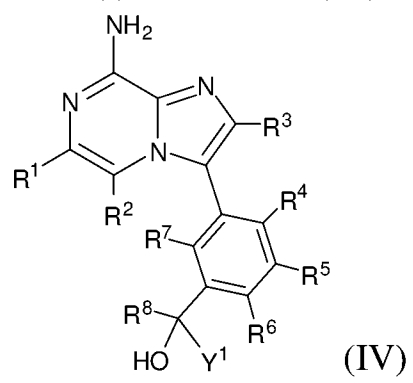
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0175】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(III)化合物：



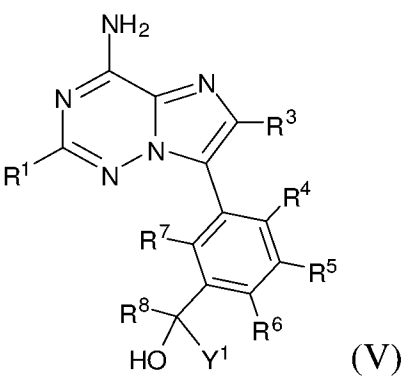
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0176】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(IV)化合物：



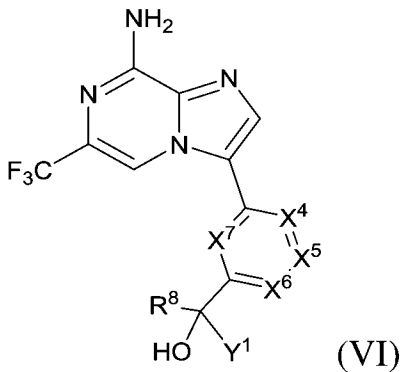
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0177】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(V)化合物：



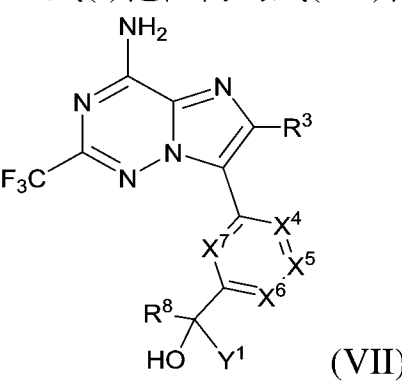
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0178】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(VI)化合物：



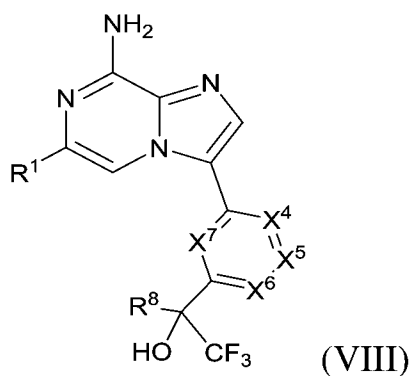
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0179】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(VII)化合物：



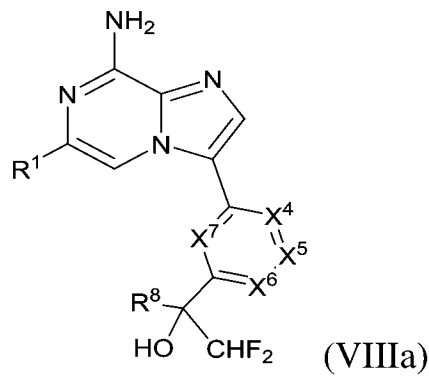
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0180】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(VIII)化合物：



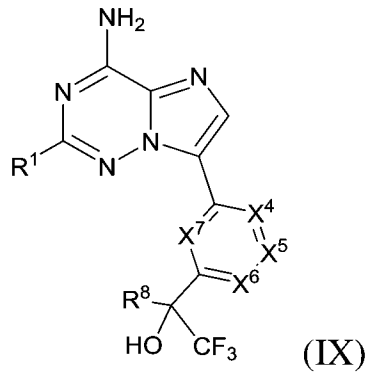
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 ，及 R^8 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0181】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(VIIIa)化合物：



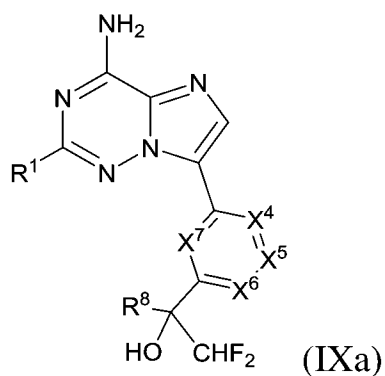
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 ，及 R^8 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0182】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(IX)化合物：



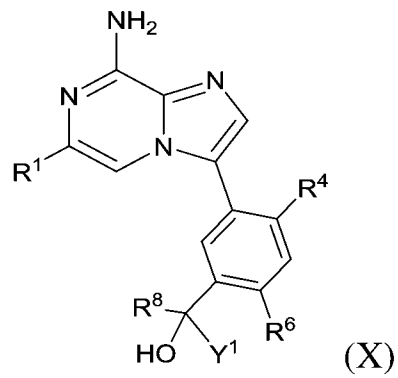
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 ，及 R^8 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0183】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(IXa)化合物：



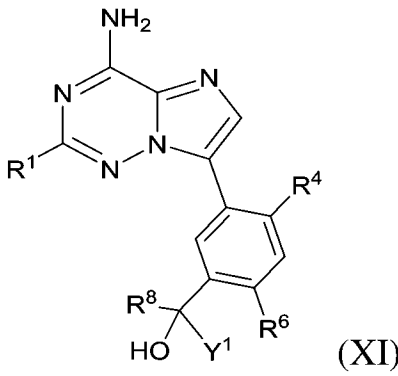
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 ，及 R^8 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0184】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(X)化合物：



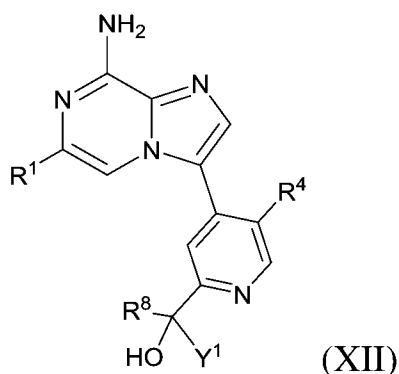
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0185】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(XI)化合物：



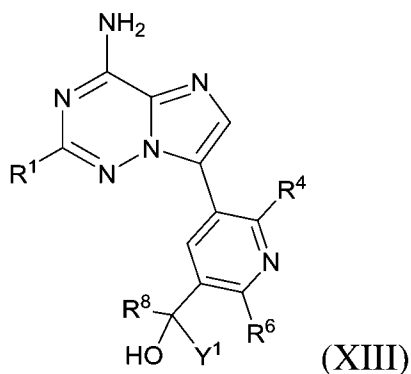
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式(I)化合物提供之定義來定義。

【0186】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(XII)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^4 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式 (I) 化合物提供之定義來定義。

【0187】 在一些實施例中，式 (I) 化合物為式 (XIII) 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 X^4 、 X^6 、 R^8 ，及 Y^1 根據在本文中對於式 (I) 化合物提供之定義來定義。

【0188】 進一步預期，為清晰起見描述於各別實施例之內容脈絡中的某些本發明特徵亦可組合提供於單一實施例中。相反地，為簡潔起見描述於單一實施例之內容脈絡中的各種本發明特徵亦可分別地或以任何合適子組合提供。

【0189】 在本說明書中之各處，描述二價連接取代基。明確意欲各二價連接取代基包括連接取代基之正向及反向形式兩者。舉例而言， $-NR(CR'R'')_n$ -包括 $NR(CR'R'')_n$ -與 $-(CR'R'')_nNR$ -兩者。當結構明確需要連接基團時，針對彼基團列出之馬庫西(Markush)變數應理解為連接基團。

【0190】 術語「n 員」(其中 n 為整數)通常描述某一部分中之成環原子數，其中成環原子數為 n。舉例而言，哌啶基為 6 員雜環烷基環之一實例，吡啶基

為 5 員雜芳基環之一實例，吡啶基為 6 員雜芳基環之一實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之一實例。

【0191】 如本文所用，片語「各『變數』獨立地選自」意謂與「在每次出現時，『變數』選自」基本上相同。

【0192】 如本文所用，片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。取代基獨立地經選擇，且取代可在任何化學上可及之位置處。如本文所用，術語「經取代」意謂氫原子經移除且置換為取代基。單一二價取代基(例如，側氧基)可置換兩個氫原子。應瞭解既定原子上之取代受原子價限制。

【0193】 在整篇定義中，術語「C_{n-m}」指示包括端點之範圍，其中 n 及 m 為整數且指示碳數目。實例包括 C₁₋₄、C₁₋₆ 及其類似情形。

【0194】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m} 烷基」係指可為直鏈或分支鏈之具有 n 至 m 個碳的飽和烴基團。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如以下之化學基團：甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(*n*-Pr)、異丙基(*i*Pr)、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；諸如以下之高碳同系物：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。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。

【0195】 如本文所用，「C_{n-m} 烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。例示性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。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6、2 至 4，或 2 至 3 個碳原子。

【0196】 如本文所用，「C_{n-m} 炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。例示性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、2 至 4，或 2 至 3 個碳原子。

【0197】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳。例示性烷氧基包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基及第三丁氧基)及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0198】 如本文所用，術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

【0199】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指芳族烴基，其可為單環或多環(例如，具有 2 個、3 個或 4 個稠合環)。術語「 C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基、蒽基、菲基、二氫茚基、茚基及其類似基團。在一些實施例中，芳基含有 5 至 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基為苯基或萘基。在一些實施例中，芳基為苯基。

【0200】 如本文所用，「鹵基」係指 F、Cl、Br 或 I。在一些實施例中，鹵基為 F、Cl 或 Br。在一些實施例中，鹵基為 F 或 Cl。在一些實施例中，鹵基為 Cl。

【0201】 如本文所用，「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指具有 n 至 m 個碳原子之式-O-鹵烷基之基團。示例鹵烷氧基包括 OCF₃ 及 OCHF₂。在一些實施例中，鹵烷氧基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0202】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有一個鹵素原子至 $2s+1$ 個可相同或不同之鹵素原子的烷基，其中「 s 」為烷基中之碳原子數，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，鹵烷基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。示範性鹵烷基包括 CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅ 及其類似基

團。

【0203】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0204】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷氧基羰基」係指式-C(O)O-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0205】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基羰基」係指式-C(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0206】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基羰基胺基」係指式-NHC(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0207】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0208】 如本文所用，術語「胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH₂之基團。

【0209】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0210】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基」係指式-S(O)₂N(烷基)₂之基團，其中各烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0211】 如本文所用，術語「胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH₂之基團。

【0212】 如本文所用，術語「C_{n-m} 烷基胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH(烷基)-之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0213】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂N(烷基)₂之基團，其中各烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0214】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)NH₂之基團。

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

【0216】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)N(烷基)₂之基團，其中各烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0217】 如本文所用，術語「C_{n-m} 烷基胺甲醯基」係指式-C(O)-NH(烷基)-之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0218】 如本文所用，術語「巰基」係指式-SH之基團。

【0219】 如本文所用，術語「C_{n-m} 烷硫基」係指式-S-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0220】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基亞磺醯基」係指式-S(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0221】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基磺醯基」係指式-S(O)₂-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0222】 如本文所用，術語「胺甲醯基」係指式-C(O)NH₂之基團。

【0223】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指-C(O)-基團。

【0224】 如本文所用，術語「氰基- C_{1-3} 烷基」係指式-(C_{1-6} 伸烷基)-CN 之基團。

【0225】 如本文所用，術語「HO- C_{1-6} 烷基」係指式-(C_{1-6} 伸烷基)-OH 之基團。

【0226】 如本文使用，術語「HO- C_{1-3} 烷基」係指式-(C_{1-3} 伸烷基)-OH 之基團。如本文使用，術語「 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基」係指式-(C_{1-6} 伸烷基)-O(C_{1-6} 烷基)-之基團。

【0227】 如本文使用，術語「 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基」係指式-(C_{1-3} 伸烷基)-O(C_{1-3} 烷基)-之基團。如本文使用，術語「羧基」係指式-C(O)OH之基團。

【0228】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基」係指式-N(烷基)₂之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0229】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺甲醯基」係指式-C(O)N(烷基)₂之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各

烷基獨立地具有 1 至 6、1 至 4，或 1 至 3 個碳原子。

【0230】 如本文所用，「環烷基」係指包括環化烷基及/或烯基之非芳族環狀烴。環烷基可包括單環或多環(例如，具有 2 個稠合環)基團，螺環，及橋接環(例如，橋接雙環烷基)。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基或硫離子基(例如 C(O)或 C(S))取代。環烷基之定義中亦包括一或多個芳族環稠合於環烷基環(亦即具有與環烷基環共用之鍵)之部分，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(包括該稠合芳族環之成環原子)經連接。環烷基可具有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個成環碳(C₃₋₁₀)。在一些實施例中，環烷基為 C₃₋₁₀ 單環或雙環環烷基。在一些實施例中，環烷基為 C₃₋₁₀ 單環或雙環環烷基，其視情況經 CH₂F、CHF₂、CF₃ 及 CF₂CF₃ 取代。在一些實施例中，環烷基為 C₃₋₇ 單環環烷基。在一些實施例中，環烷基為 C₄₋₁₀ 螺環或橋接環烷基。示例環烷基包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環戊烯基，環己烯基，環己二烯基，環庚三烯基，降冰片基，norpinyl，norcarnyl，立方烷，金剛烷，雙環[1.1.1]戊基，雙環[2.1.1]己基，雙環[2.2.1][2.2.1]庚基，雙環[3.1.1][3.1.1]庚基，雙環[2.2.2][2.2.2]辛基，螺[3.3][3.3]庚基，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。

【0231】 如本文使用，「雜芳基」係指具有至少一個選自 N、O、S 或 B 之雜原子環成員的單環或多環芳族雜環，其中任何成環 N 視情況為 N-氧化物基團。在一些實施例中，雜芳基環具有獨立選自 N、O、S 及 B 之 1、2、3 或 4 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環 N 皆可為 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之 5-10 員單環或雙環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為具

有 1 或 2 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之 5-6 員單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為具有 1 或 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子環成員之 5-6 員單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基基團具有 1 至 4 個成環雜原子，1 至 3 個成環雜原子，1 至 2 個成環雜原子或 1 個成環雜原子。當雜芳基含有一個以上雜原子環成員時，該等雜原子可相同或不同。示例雜芳基包括但不限於吡啶，嘧啶，吡嗪，噻嗪，吡咯，吡唑，噁唑，異噁唑，噻唑，異噻唑，咪唑，呋喃，噻吩，三唑，四唑，噻二唑，喹啉，異喹啉，吲哚，苯并噻吩，苯并呋喃，苯并異噁唑，咪唑并[1,2-b]噻唑，嘌呤，三嗪，噻吩并[3,2-b]吡啶，咪唑并[1,2-a]吡啶，1,5-萘啶，1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶及其類似基團。

【0232】 5 員雜芳基環為具有 5 個成環原子之雜芳基，其中一或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O、S 及 B。示範性 5 員環雜芳基為噻吩基、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、1,3,4-噁二唑基及 1,2-二氫-1,2-氮雜硼烷。

【0233】 6 員雜芳基環為具有 6 個成環原子之雜芳基，其中一或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O、S 及 B。例示性 6 員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噻嗪基。

【0234】 如本文所用，「雜環烷基」係指具有至少一個非芳族環(飽和或部分不飽和的環)的單環或多環雜環，其中雜環烷基的一個或多個成環碳原子被選自 N、O、S 及 B 的雜原子取代，並且其中雜環烷基的成環碳原子和雜原子可以任選地被一個或多個側氧基或硫離子基(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂)取代。雜環烷基包括單環和多環(例如，具有 2 個稠合環)系統。雜環烷基中包括

單環和多環 3-10、4-10、3-7、4-7 和 5-6 員雜環烷基。雜環烷基還可包括螺環和橋環(例如，具有一個或多個成環碳原子的 5-10 員橋接雙雜環烷基環，該或該等成環碳原子被獨立地選自 N、O、S 和 B 的雜原子取代)。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子經連接。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。

【0235】 雜環烷基之定義中亦包括一或多個芳族環稠合於非芳族雜環(亦即具有與非芳族雜環共用之鍵)之部分，例如哌啶、嗎啉、氮呋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包括稠合芳族環之成環原子的任何成環原子來連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 3 至 10 個成環原子，4 至 10 個成環原子，3 至 7 個成環原子，或 5 至 6 個成環原子。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 至 4 個雜原子、1 至 3 個雜原子、1 至 2 個雜原子或 1 個雜原子。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1 或 2 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子且具有一或多個氧化環成員之單環 4-6 員雜環烷基。

【0236】 示例雜環烷基包括吡咯啉-2-酮，1,3-異噁唑啉-2-酮，吡喃基，四氫吡喃，氧雜環丁烷基，氮雜環丁烷基，嗎啉代，硫代嗎啉代，哌嗪基，四氫呋喃基，四氫噻吩基，哌啶基，吡咯啉基，異噁唑啉基，異噻唑啉基，吡啶基，噁唑啉基，噻唑啉基，咪唑啉基，氮雜環庚烷基，苯并氮呋，1,2,3,4-四氫異喹啉，氮雜雙環[3.1.0]己基，二氮雜雙環[3.1.0]己基，氧雜雙環[2.1.1]己基，氮雜雙環[2.2.1]庚基，二氮雜雙環[2.2.1]庚基，氮雜雙環[3.1.1]庚基，二氮雜雙環[3.1.1]庚基，氮雜雙環[3.2.1]辛基，二氮雜雙環[3.2.1]辛基，氧雜二環[2.2.2]辛基，氮雜雙環[2.2.2]辛基，氮雜金剛烷基，二氮雜金剛烷基，氧雜 - 金剛烷基，氮雜螺[3.3]庚基，二氮雜螺[3.3]庚基，氧雜 - 氮雜螺[3.3]庚基，氮雜螺[3.4]辛基，二氮雜螺[3.4]辛基，氧雜 - 氮雜螺[3.4]辛基，氮雜螺[2.5]辛基，二氮雜

螺[2.5] 辛基，氮雜螺[4.4] 壬基，二氮雜螺[4.4] 壬基，氧雜 -氮雜螺 [4.4] 壬基，氮雜螺[4.5]癸基，二氮雜螺[4.5]癸基，二氮雜螺[4.4]壬基，氧雜二氮雜螺[4.4]壬基及其類似基團。

【0237】 如本文使用，「C_{o-p} 環烷基-C_{n-m} 烷基-」係指式環烷基-伸烷基-之基團，其中環烷基具有 o 至 p 個碳原子並且伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0238】 如本文使用，「C_{o-p} 芳基-C_{n-m} 烷基-」係指式芳基-伸烷基-之基團，其中芳基具有 o 至 p 個碳原子並且伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0239】 如本文所用，「雜芳基-C_{n-m} 烷基-」係指具有式雜芳基-伸烷基-之基團，其中該伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0240】 如本文中所用，「雜環烷基-C_{n-m} 烷基-」係指式雜環烷基-伸烷基-之基團，其中該伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0241】 在某些場合，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，否則此等環可連接至任何環成員，其限制條件在於不超過原子之價數。舉例而言，氮雜環丁烷環可在該環之任何位置處經連接，而吡啶-3-基環在 3-位置處經連接。

【0242】 如本文所用，術語「側氧基」係指作為二價取代基之氧原子(亦即=O)，當連接於碳時形成羰基(例如 C=O 或 C(O))，或連接於氮或硫雜原子，從而形成亞硝基、亞磺或磺基團。

【0243】 如本文所用，術語「獨立地選自」意指每次出現的變數或取代基每次出現時從適用的列表中獨立地選擇。

【0244】 本文所述之化合物可為非對稱的(例如，具有一或多個立構中心)。除非另外指示，否則意指所有立體異構物，諸如對映異構物及非對映異構物。

含有非對稱取代之碳原子的本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。關於如何由光學活性起始物質製備光學活性形式之方法為此項技術中已知的，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物亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此等穩定異構物皆涵蓋在本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構物經描述且可以異構物混合物形式或以經分離之異構物形式分離。在一些實施例中，該化合物具有 (*R*)-組態。在一些實施例中，該化合物具有 (*S*)-組態。本文提供之式(例如，式 (I)、(II)等)包括化合物之立體異構物。

【0245】 本文中的式(I)-(XIII)包括化合物之立體異構物。在一些實施例中， R^8 及 Y^1 連接之碳原子在(*R*)-組態中。在一些實施例中， R^8 及 Y^1 連接之碳原子在(*S*)-組態中。

【0246】 化合物的外消旋混合物之解析可藉由在此項技術中已知之許多方法中之任一者來執行。示例性方法包括使用作為光學活性、成鹽有機酸之對掌性拆分酸來分步再結晶。用於分步再結晶方法之合適的拆分劑為(例如)光學活性酸，諸如 *D* 式及 *L* 式酒石酸、二乙醯酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(諸如， β -樟腦磺酸)。適合用於分步結晶方法之其他解析劑包括 α -甲基苯甲胺之立體異構物純形式(例如，*S* 及 *R* 形式，或非對映異構物純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃素、麻黃素、*N*-甲基麻黃素、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。

【0247】 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)之管柱上溶離來進行。合適之溶離溶劑組合物可由熟習此項技術者確定。

【0248】 本文所提供之化合物亦包括互變異構物形式。互變異構物形式由單

鍵與相鄰雙鍵交換並伴隨質子遷移而產生。互變異構物形式包括質子轉移互變異構物，其為具有相同經驗式及總電荷之異構物質子化狀態。例示性質子轉移互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對，及其中質子可佔據雜環系統之兩個或兩個以上位置之環形式，例如 1H-咪唑及 3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及 4H-1,2,4-三唑、1H-異吡啶及 2H-異吡啶、2-羥基吡啶及 2-吡啶酮及 1H-吡啶及 2H-吡啶。互變異構物形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定為一種形式。

【0249】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可連同諸如水及溶劑之其他物質一起存在(例如水合物及溶劑合物)或可分離。

【0250】 在一些實施例中，化合物製備可涉及添加酸或鹼以影響例如對所要反應之催化作用或諸如酸加成鹽之鹽形式之形成。

【0251】 例示性酸可為無機或有機酸且包括但不限於強酸及弱酸。一些例示性酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、對甲苯磺酸、4-硝基苯甲酸、甲烷磺酸、苯磺酸、三氟乙酸及硝酸。一些弱酸包括但不限於歐乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、酒石酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸及癸酸。

【0252】 例示性鹼包括氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀及碳酸氫鈉。一些例示性強鹼包括但不限於氫氧化物、醇鹽、金屬醯胺、金屬氫化物、金屬二烷基醯胺及芳基胺，其中：醇鹽包括甲基氧化物、乙基氧化物及第三丁基氧化物之鋰鹽、鈉鹽及鉀鹽；金屬醯胺包括胺化鈉、胺化鉀及胺化鋰；金屬氫化物包括氫化鈉、氫化鉀及氫化鋰；且金屬二烷基醯胺包括經甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、三甲基矽烷基及環己基取代之醯胺之鋰鹽、鈉鹽及鉀鹽。

【0253】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽實質上經分離。「實

質上經分離」意謂化合物自其形成或偵測時所處之環境至少部分或實質上分離。部分分離可包括例如本文所提供之化合物增濃之組合物。實質上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%的本文所提供之化合物或其鹽之組合物。用於分離化合物及其鹽之方法在此項技術中為常規的。

【0254】 如本文所用之術語「化合物」意謂包括所描繪結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。除非另外規定，否則由名稱或結構鑑別為一種特定互變異構物形式之本文化合物意欲包括其他互變異構物形式。

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合與人類及動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，符合合理的效益/風險比之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0255】 本申請案亦包括本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。本發明亦包括本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由使現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而經改質。醫藥學上可接受之鹽之實例包括但不限於鹼性殘基(諸如胺)之無機酸或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)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由例如無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物之習知無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自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遊離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水或有機溶劑或兩者之混合物中反應來製備；一般而言，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)之非水性介質較佳。*Remington's Pharmaceutical Sciences*,

17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)列出了合適的鹽的列表，其中的每一個文獻以全文引用的方式併入本文中。

合成

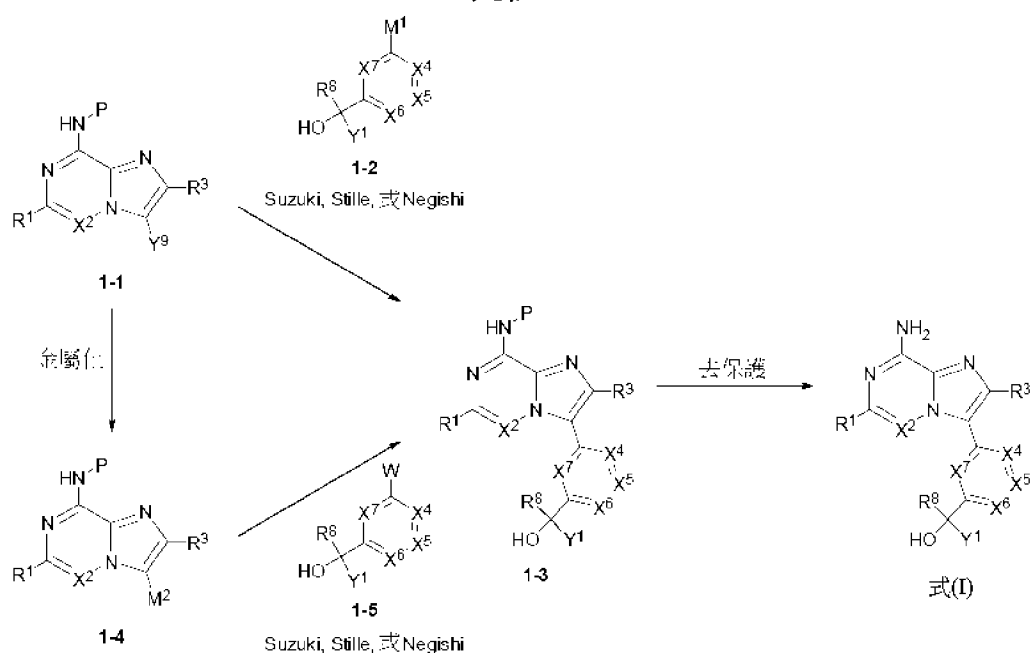
【0256】 如熟習此項技術者應瞭解，本文所提供之化合物(包括其鹽及立體異構物)可使用已知有機合成技術製備且可根據眾多可能之合成途徑中之任一者來合成。

【0257】 式(I)化合物可從視情況保護(例如，P=乙醯基或對甲氧基苄基)雙環 **1-1** 來製備，其中 Y^9 為鹵素(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵素(例如，OTf 或 OMs)，如**流程 I** 示出。雙環 **1-1** 可與 **1-2** 偶合，其中 M^1 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸鹼)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **1-3**。偶合之後，視情況選擇之保護基團可在適合於其移除之條件下移除，該等條件亦與存在於 **1-3** 中之官能基相容(例如，暴露於 HCl 水溶液或三氟乙酸)以提供所得式(I)化合物。

【0258】 或者， Y^9 基團可轉化成合適取代金屬 **1-4**(例如， M^2 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，然後偶合至 **1-5**，其中 W 為鹵素(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵素(例如，OTf 或 OMs)在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸酯鹼)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，

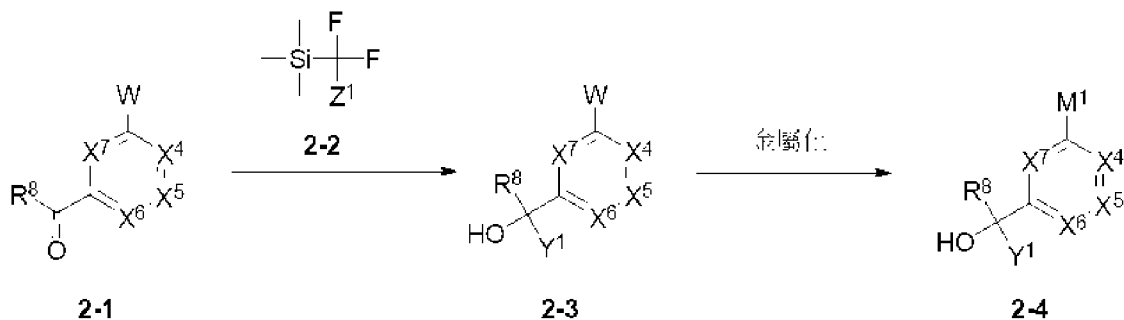
在鈀(0)催化劑之存在下，該鈀(0)催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或標準 Negishi 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，該鈀(0)催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **1-3**。偶合之後，視情況選擇之保護基團可在適合於其移除之條件下移除，該等條件亦與存在於 **1-3** 中之官能基相容(例如，暴露於 HCl 水溶液或三氟乙酸)以提供所得式(I)化合物。

流程 I.



【0259】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 II**中所示來製備。例如，酮 **2-1** 可轉化成三級醇 **2-3** (Y¹ = 例如，CF₃、CF₂H)，使用矽烷 **2-2**，其中 Z¹ 為鹵素(例如，F 或 Br 或 H)，在標準條件下(例如，在 TBAF 或 PPh₃ 及 DMPU 存在下)。醇 **2-3** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **2-4**(例如，M¹ 為 B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈀或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I**描述之方法從中間物 **2-4** 合成。

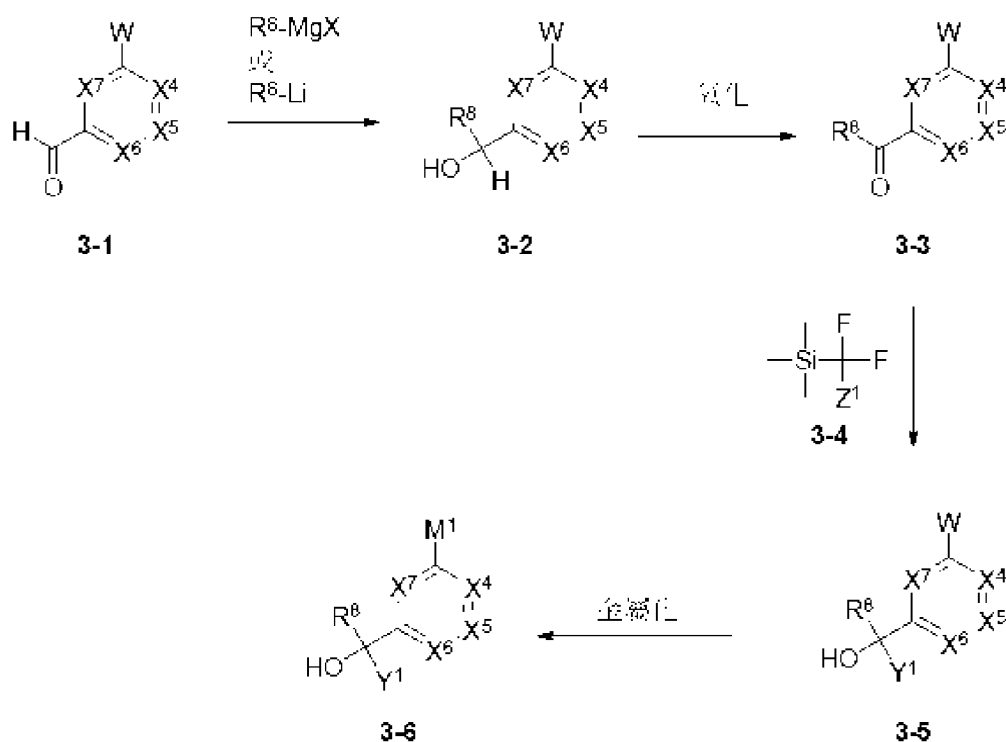
流程 II.



【0260】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 III** 中所示來製備。

例如，醛 **3-1** 可與親核物質(例如，格任亞試劑或烷基鋰試劑)反應以提供二級醇 **3-2**。二級醇 **3-2** 可氧化成酮 **3-3**。酮 **3-3** 可轉化成三級醇 **3-5** (Y^1 = 例如， CF_3 或 CF_2H)，使用矽烷 **3-4**，其中 Z^1 為鹵素(例如，F 或 Br 或 H)，在標準條件下(例如，在 TBAF 或 PPh_3 及 DMPU 存在下)。醇 **3-5** 之 Y^2 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **3-6**(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈰催化劑之存在下，該鈰催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈰或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I** 描述之方法從中間物 **3-6** 合成。

流程 III.

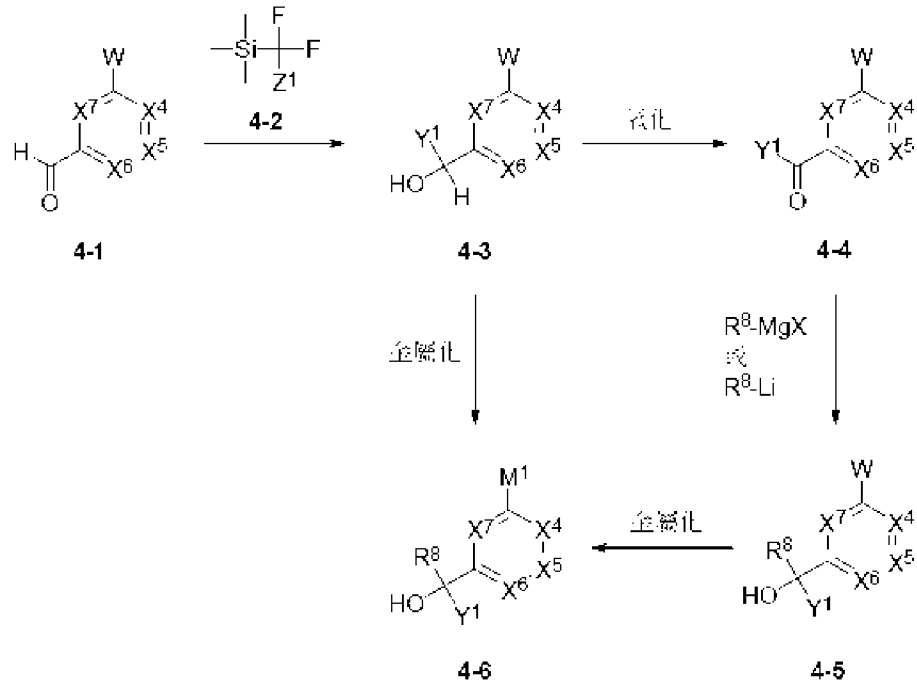


【0261】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 IV** 中所示來製備。例如，醛 **4-1** 可轉化成二級醇 **4-3** (Y^1 = 例如， CF_3 或 CF_2H)，使用矽烷 **4-2**，其中 Z^1 為鹵素(例如，F 或 Br 或 H)，在標準條件下(例如，在 TBAF 或 PPh_3 及 DMPU 之存在下)。二級醇 **4-3** 可氧化成酮 **4-4**。酮 **4-4** 可與親核物質(例如，格任亞試劑或烷基鋰試劑)反應以提供三級醇 **4-5**。醇 **4-5** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **4-6**(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈰催化劑之存在下，該鈰催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈰或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I** 描述之方法從中間物 **4-6** 合成。

【0262】 或者，醇 **4-3** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **4-6**，其中 R^8 為 H (例如， M^1 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈰催化劑之存在下，鈰催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈰或雙(二苯基膦基)

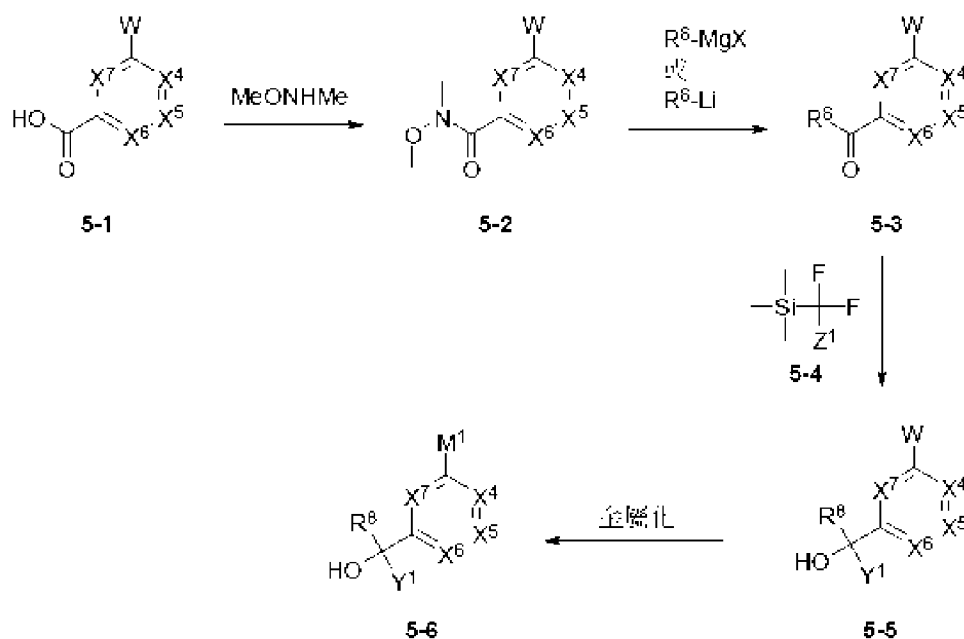
二茂鐵]二氯鈹(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I**描述之方法從中間物 **4-6** 合成。

流程 IV.



【0263】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 V** 中所示來製備。例如，酸 **5-1** 可轉化成 Weinreb 醯胺 **5-2**。Weinreb 醯胺 **5-2** 可與親核物質(例如，格任亞試劑或烷基鋰試劑)反應以提供酮 **5-3**。酮 **5-3** 可轉化成三級醇 **5-5** ($Y^1 =$ 例如， CF_3 或 CF_2H)，使用矽烷 **5-4**，其中 Z^1 為鹵素(例如，F 或 Br 或 H)，在標準條件下(例如，在 TBAF 或 PPh_3 及 DMPU 存在下)。醇 **5-5** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **5-6**(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈹催化劑之存在下，該鈹催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈹或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I**描述之方法從中間物 **5-6** 合成。

流程 V.

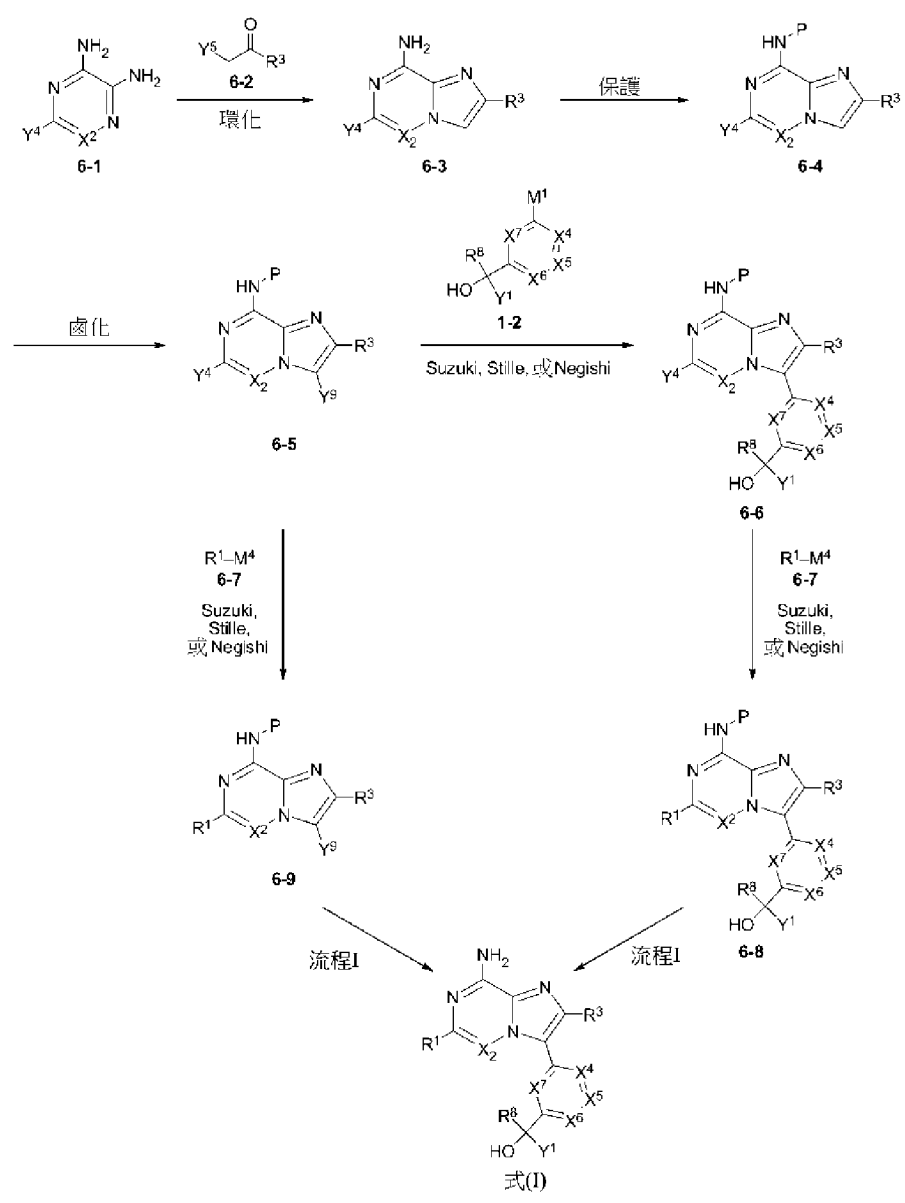


【0264】 式(I)化合物亦可如流程 VI 中所示來製備。例如，雜芳族胺 **6-1**，其中 Y^4 為鹵素(例如，Cl，Br，或 I)，可與 α -鹵基羰基衍生物 **6-2** 反應，其中 Y^5 為鹵素(例如，Cl 或 Br)，以給出雜環 **6-3**。胺基 **6-3** 可視情況用合適保護基 P(例如，乙醯基)保護，在標準條件下(例如，在乙醯氯或乙酸酐，鹼(例如，三乙胺)，及視情況催化劑(例如，4-二甲胺基吡啶)之存在下)，以給出保護胺 **6-4**。化合物 **6-4** 可用合適試劑，諸如 N-氯代琥珀醯亞胺、N-溴代琥珀醯亞胺或 N-碘琥珀醯亞胺鹵化，以給出鹵化物 **6-5**，其中 Y^9 為鹵基(例如，Cl，Br，或 I)。鹵化物 **6-5** 可選擇性地與 **1-2** 偶合，其中 M^1 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 或 Zn，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)及鹼(例如，碳酸鹼))或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **6-6**。化合物 **6-6** 可與 **6-7** 偶合，其中 M^4 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 或 Zn，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑

諸如雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷或雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)及鹼(例如，碳酸鹼及氟化銫)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **6-8**。視情況選擇保護基可根據**流程 I**來移除以提供所得式(I)化合物。

【0265】 或者，鹵化物 **6-5** 可選擇性地與 **6-7** 偶合，其中 M^4 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 或 Zn ，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷或雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)及鹼(例如，碳酸鹼或氟化銫)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **6-9**，其可根據**流程 I**來進一步偶合以提供所得式(I)化合物。

流程 VI.

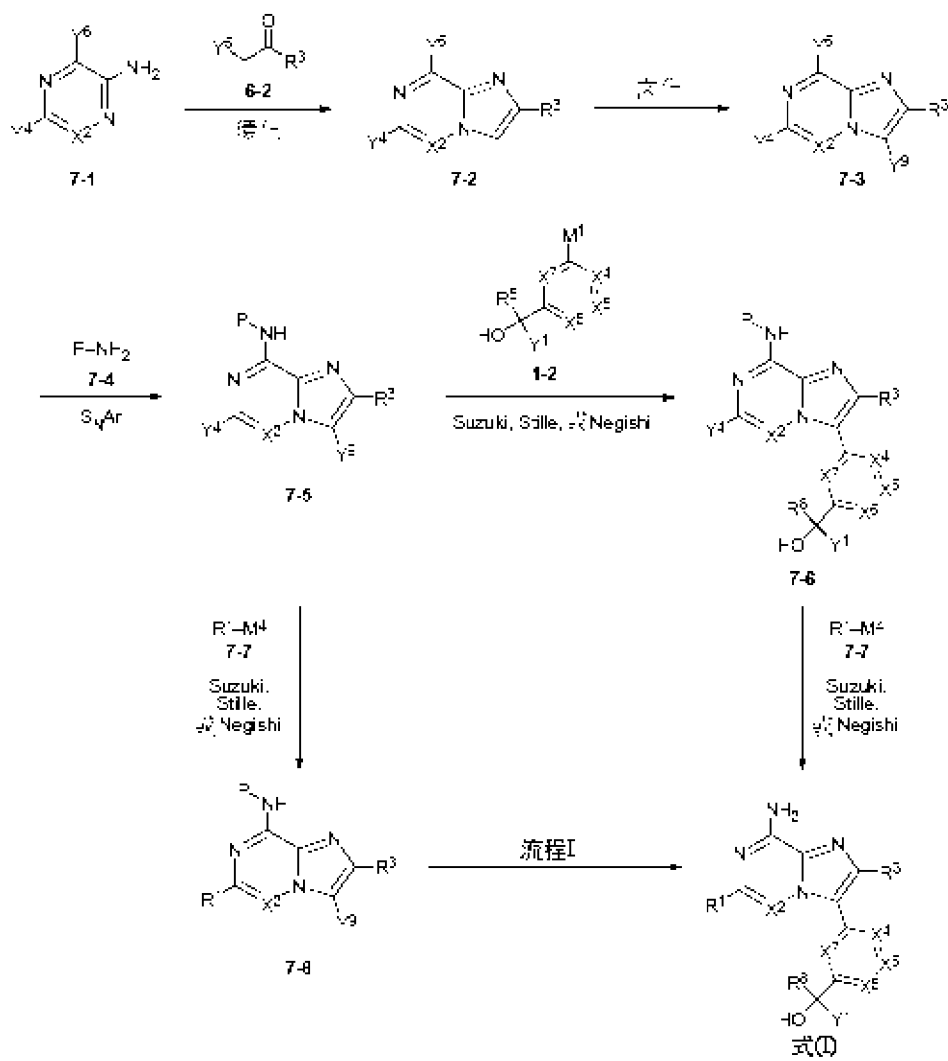


【0266】 式(I)化合物亦可如**流程 VII** 中所示來製備。例如，雜芳族胺 **7-1**，其中 Y^4 及 Y^6 為鹵基，可與 α -鹵基羰基衍生物 **6-2** 反應，其中 Y^5 為鹵素(例如，Cl 或 Br)，以給出雜環 **7-2**。雜環 **7-2** 用合適試劑，諸如 N-氯代琥珀醯亞胺、N-溴代琥珀醯亞胺或 N-碘琥珀醯亞胺來鹵化可給出鹵化物 **7-3**，其中 Y^9 為鹵基(例如，Cl，Br，或 I)。鹵化物 **7-3** 用胺 **7-4**(例如， NH_3 或對-甲氧基苄胺)之親核芳族取代可提供鹵化物 **7-5**。鹵化物 **7-5** 可選擇性地與 **1-2** 偶合，其中 M^1 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀

(0)及鹼(例如，碳酸鹼))或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **7-6**。鹵化物 **7-6** 可選擇性地與 **7-7** 偶合，其中 M^4 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn ，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷或雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)及鹼(例如，碳酸鹼或氟化銨)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，然後根據**流程 I** 來移除保護基，以提供所得式(I)化合物。

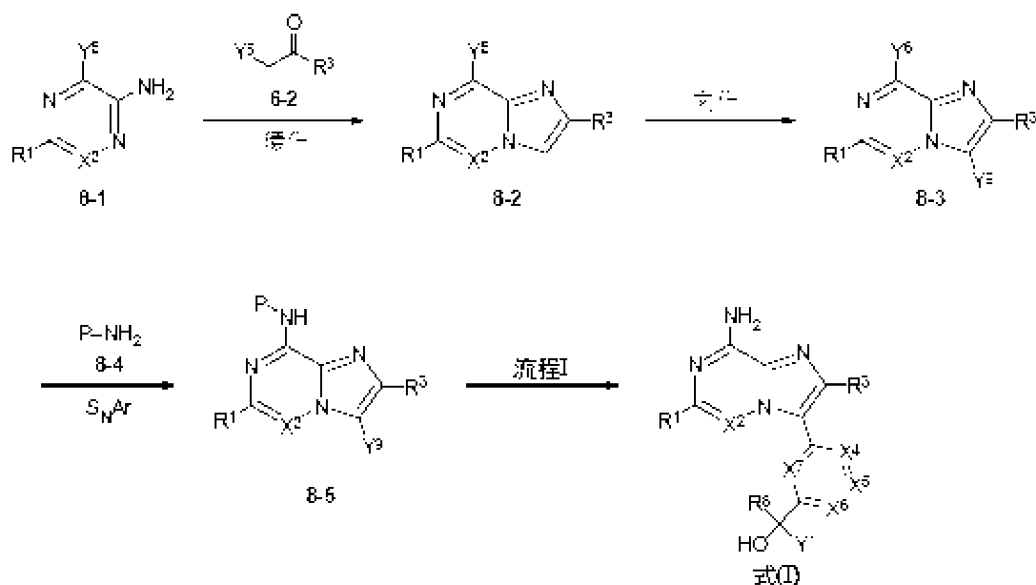
【0267】 或者，鹵化物 **7-5** 可選擇性地與 **7-7** 偶合，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷或雙(二-第三丁基(0-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)及鹼(例如，碳酸鹼或氟化銨)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **7-8**，其可根據**流程 I** 來進一步反應以提供所得式(I)化合物。

流程 VII.



【0268】 式(I)化合物亦可如**流程 VIII** 中所示來製備。例如，雜芳族胺 **8-1**，其中 Y⁶ 為鹵素基團，可與 α-鹵基羰基衍生物 **6-2** 反應，其中 Y⁵ 為鹵素(例如，Cl 或 Br)，以給出雜環 **8-2**。雜環 **8-2** 用合適試劑，諸如 N-氯代琥珀醯亞胺、N-溴代琥珀醯亞胺或 N-碘琥珀醯亞胺鹵化，可給出鹵化物 **8-3**，其中 Y⁹ 為鹵基(例如，Cl，Br，或 I)。鹵化物 **8-3** 用胺 **8-4**(例如，NH₃ 或對-甲氧基苄胺)之親核芳族取代可提供具有視情況受保護胺之鹵化物 **8-5**。鹵化物 **8-5** 可進一步根據**流程 I** 來反應以提供所得式(I)化合物。

流程 VIII.

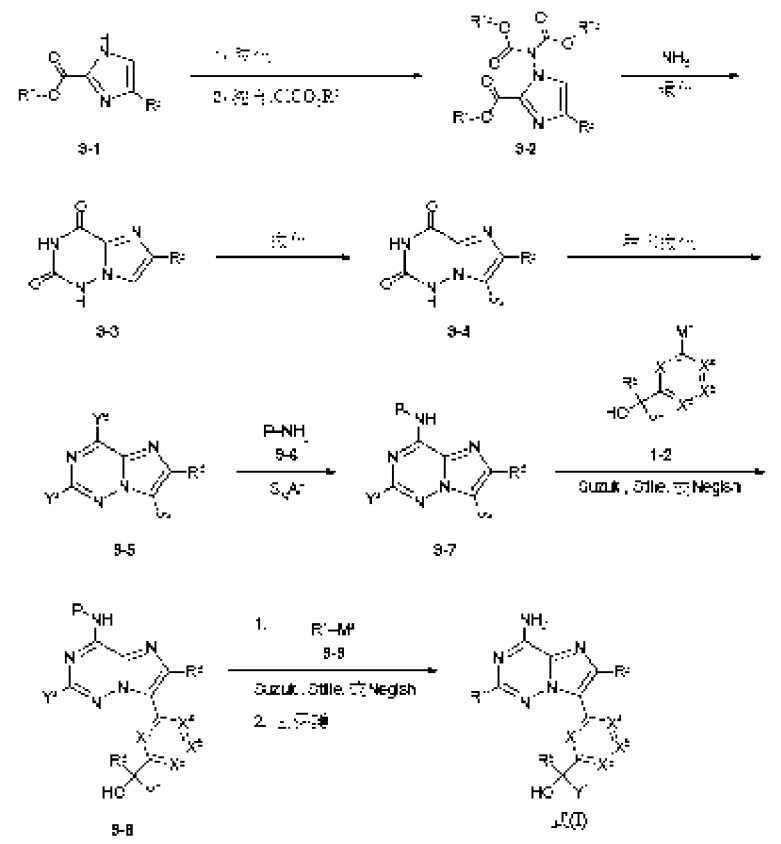


【0269】 式(I)化合物亦可如**流程 IX** 中所示來製備。從咪唑 **9-1** 製備中間物 **9-5** 可藉由類似於國際申請案第 WO 2016/183094 號所描述之方法來達成，其揭示內容全部以引用方式併入本文。**9-1**(例如， R^{12} 可為烷基)之胺化，在標準條件下(例如，在 NH_2 -轉移劑諸如氯胺，O-(二苯基次膦基)脛胺，或 O-(4-硝基苯甲醯)脛胺及鹼諸如氫化鈉，六甲基二矽氮烷鋰，或第三丁醇鉀之存在下)，然後與氯甲酸烷基酯 $ClCO_2R^{13}$ 縮合，其中 R^{13} 可為烷基，在標準條件下(例如，用合適鹼諸如吡啶或碳酸氫鈉來處理)可給出化合物 **9-2**。在合適氮源(例如， NH_3 或 NH_4OH)存在下 **9-2** 之環化可提供雙環 **9-3**。雙環 **9-3** 可用合適試劑，諸如 N-氯代琥珀醯亞胺，N-溴代琥珀醯亞胺，或 N-碘琥珀醯亞胺來鹵化，以給出鹵化物 **9-4** 其中 Y^9 為鹵基(例如，Cl，Br，或 I)。脫水鹵化(例如，用試劑諸如 $POCl_3$ 或 $POBr_3$ 處理)可提供化合物 **9-5**，其中 Y^4 及 Y^6 各為鹵素(例如，Cl 或 Br)。鹵化物 **9-5** 用胺 **9-6**(例如， NH_3 或對-甲氧基苄胺)之親核芳族取代可提供具有視情況受保護胺之中間物 **9-7**。

【0270】 中間物 **9-7** 可選擇性地與 **1-2** 偶合，其中 M^1 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)及鹼(例如，碳酸鹼))

或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **9-8**。化合物 **9-8** 可與 **9-9** 偶合，其中 M^4 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn ，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷或雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)及鹼(例如，碳酸鹼及氟化銫)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，隨後根據**流程 I** 來移除可選之保護基，以提供所得式(I)化合物，其中 X^2 為 N。

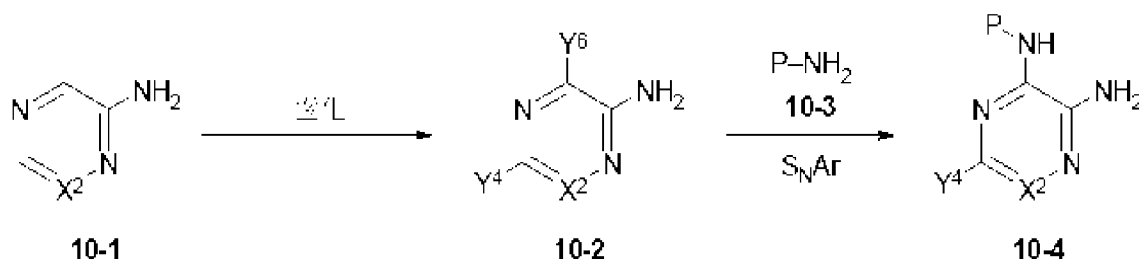
流程 IX.



【0271】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 X** 中所示來製備。雜

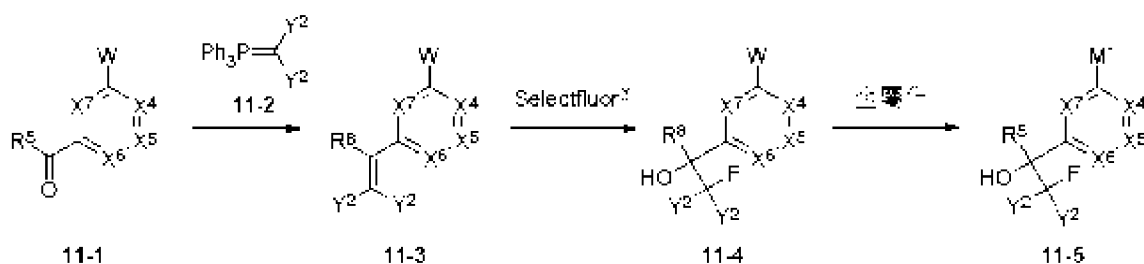
芳族胺 **10-1** 用合適試劑，諸如 N-氯代琥珀醯亞胺，N-溴代琥珀醯亞胺， Br_2 ，或 N-碘琥珀醯亞胺之雙鹵化可給出鹵化物 **10-2** 其中 Y^4 及 Y^6 各為鹵素(例如，Cl，Br，或 I)。鹵化物 **10-2** 用胺 **10-3**(例如， NH_3 或對-甲氧基苄胺)之親核芳族取代可提供具有視情況受保護胺之化合物 **10-4**。本文提供之化合物可使用分別在**流程 VII** 和**流程 VI** 中描述之方法從中間物 **10-2** 及 **10-4** 合成。

流程 X.



【0272】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XI** 中所示來製備。例如，酮 **11-1** 可轉化成鏈烯 **11-3**，在標準烯化條件下諸如與內鎢鹽 **11-2**(例如，亞甲基三苯基正膦)反應。鏈烯 **11-3** 可使用試劑諸如 Selectfluor[®] 及水來轉化成氟化醇 **11-4**。醇 **11-4** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **11-5**(例如， M^1 為 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈀或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I** 描述之方法從中間物 **11-5** 合成。

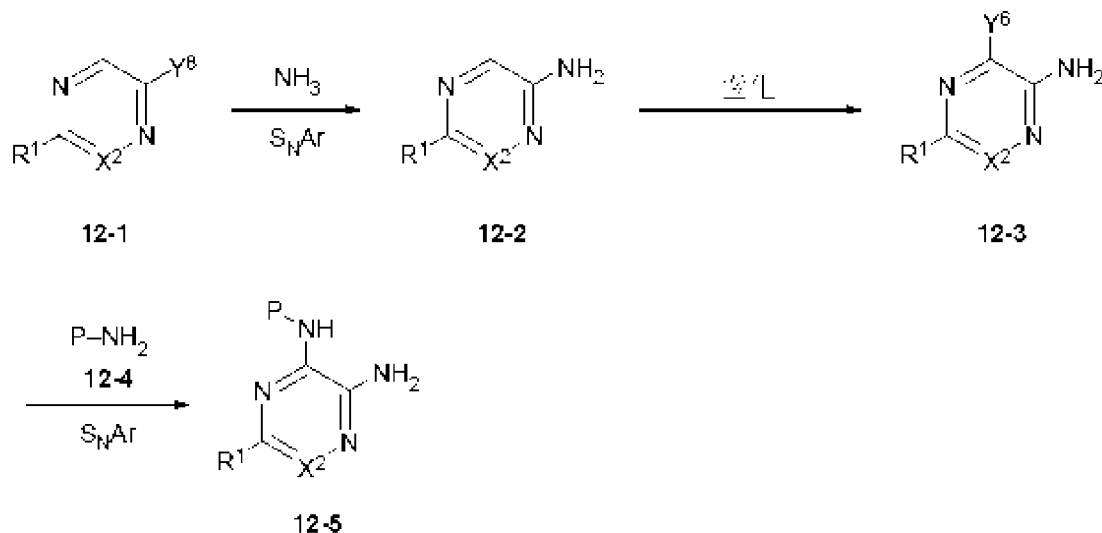
流程 XI.



【0273】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XII** 中所示來製備。

鹵化物 **12-1**，其中 Y^8 為鹵素(例如，Cl 或 Br)，使用氨之親核芳族取代可提供雜芳族胺 **12-2**。視情況在鹼諸如碳酸氫鈉或碳酸鈉之存在下，雜芳族胺 **12-2** 用合適試劑，諸如 N-氯代琥珀醯亞胺，N-溴代琥珀醯亞胺， Br_2 ，或 N-碘琥珀醯亞胺來鹵化，可給出化合物 **12-3**，其中 Y^6 為鹵基(例如，Cl，Br，或 I)。化合物 **12-3** 用胺 **12-4**(例如， NH_3 或對-甲氧基苄胺)之親核芳族取代可提供具有視情況受保護胺之化合物 **12-5**。本文提供之化合物可使用分別在**流程 VII** 和**流程 VI** 中描述之方法從中間物 **12-3** 及 **12-5** 合成。

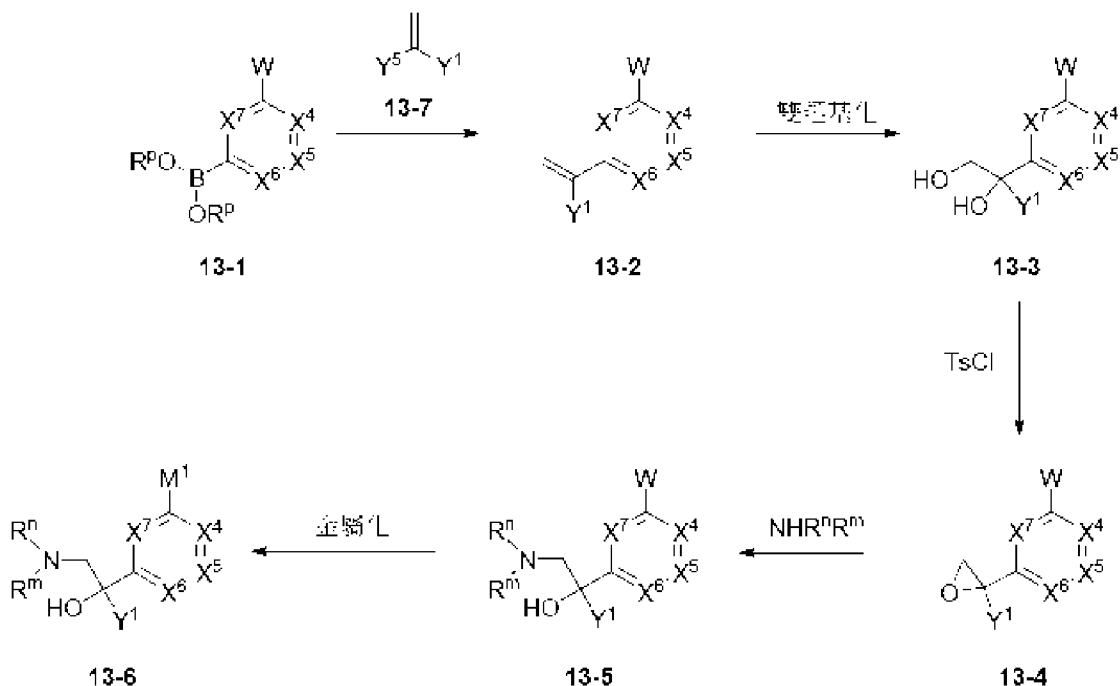
流程 XII.



【0274】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XIII** 中所示來製備。例如，硼試劑 **13-1**(例如， R^p 可為烷基)可與鹵代烯烴 **13-7**(其中 Y^5 為鹵素並且 Y^1 可為 CF_3)偶合以給出鏈烯 **13-2**。鏈烯 **13-2** 使用適合於二羥化之試劑(例如，四氧化鐵及再氧化劑諸如 *N*-甲基嗎啉-*N*-氧化物，或 AD-混合物 α 或 AD-混合物 β)來二羥化，可提供含有二醇之中間物 **13-3**。二醇 **13-3** 可使用甲苯磺醯基氯化物及合適鹼(例如，三乙胺)來轉化成環氧化物 **13-4**。環氧化物 **13-4** 可用各種胺(例如， R^m 及 R^n 可為 R^b 或 R^c)處理以給出胺基醇 **13-5**。醇 **13-5** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **13-6**(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例

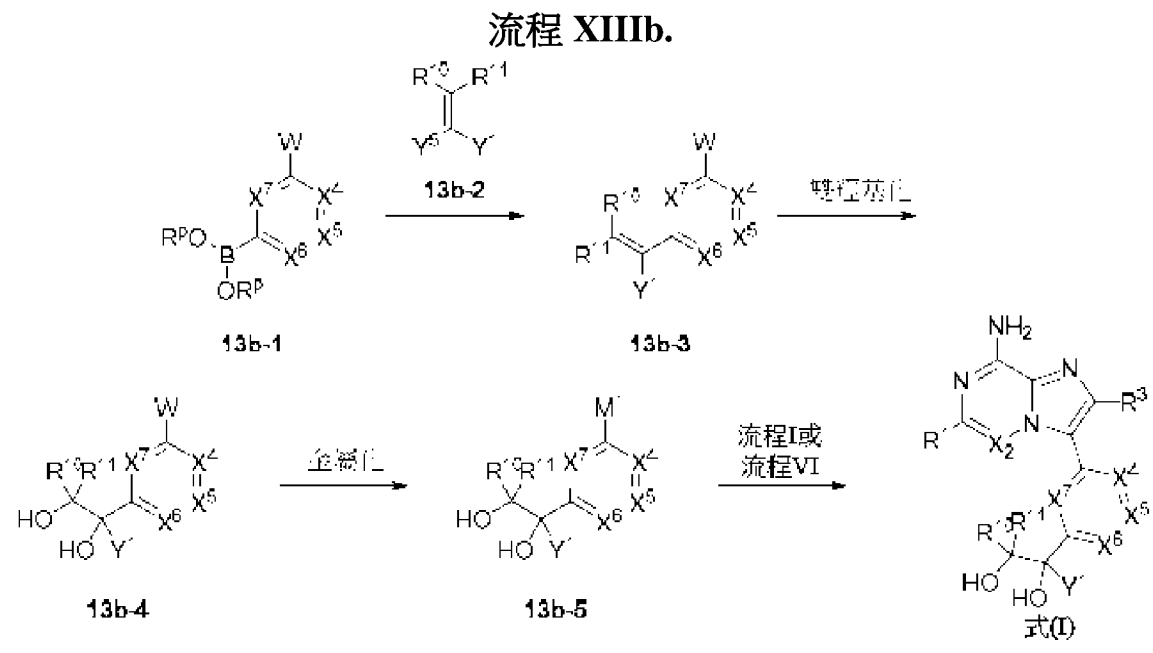
如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈹催化劑之存在下，該鈹催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈹或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I** 描述之方法從中間物 **13-6** 合成。

流程 XIII.



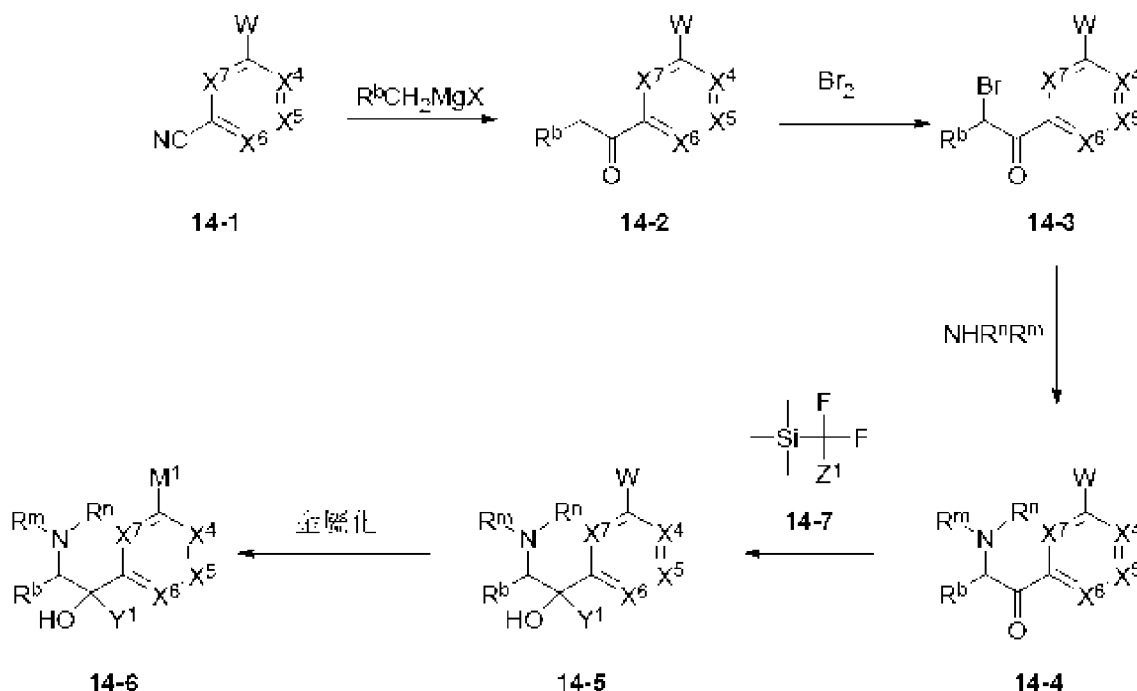
【0275】 式(I)之含有二醇化合物可如**流程 13b** 所示來製備。例如，硼試劑 **13b-1**(例如，R^p可為烷基)可與鹵代烯烴 **13b-2**(其中 Y⁵為鹵素並且 Y¹可為 CF₃) 偶合，以給出鏈烯 **13b-3**(例如，其中 R¹⁰及 R¹¹可各為 R⁹)。用合適氧化劑(例如，四氧化鐵及再氧化劑諸如 *N*-甲基嗎啉-*N*-氧化物，或 AD-混合物 α 或 AD-混合物 β)來二羥化可提供二醇 **13b-4**。二醇 **13b-4** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I) 或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **13b-5**(例如，M¹ 為 B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈹催化劑之存在下，該鈹催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈹或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I** 或**流程 VI** 描述之方法從中間物 **13b-5** 合

成。



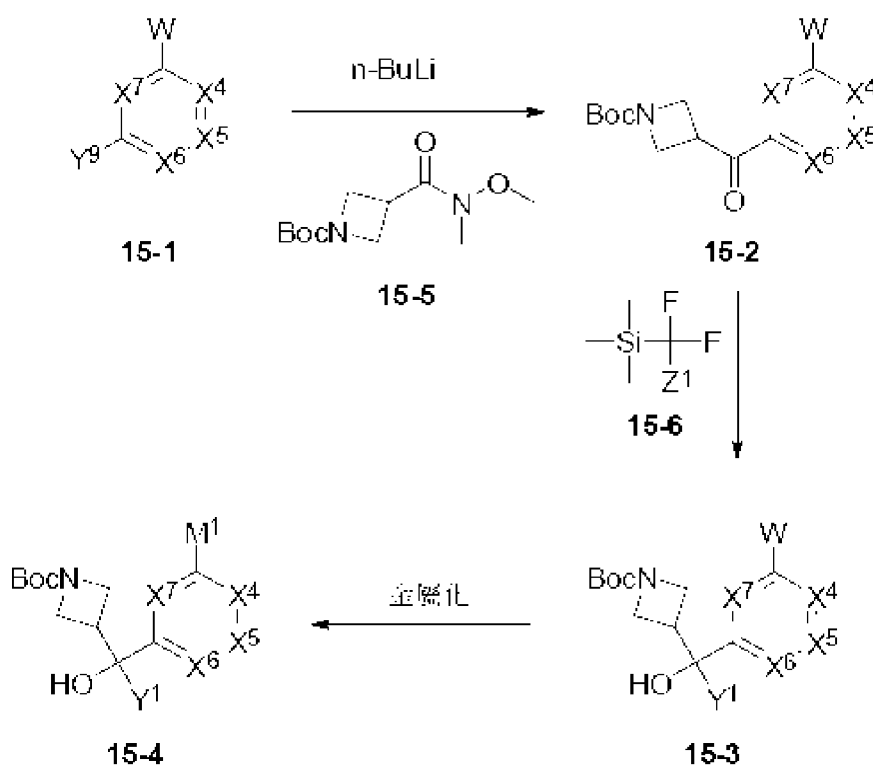
【0276】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XIV** 中所示來製備。例如，在添加格任亞試劑的情況下，腓 **14-1** 可轉化成酮 **14-2**(例如，其中 R^b 可為 R^9)。酮 **14-2** 可溴化(例如， Br_2)以給出溴代酮 **14-3**。溴 **14-3** 可用各種胺來移位以給出 **14-4**。酮 **14-4** (例如，其中 R^m 及 R^n 可各為 R^k)可轉化成三級醇 **14-5** ($Y^1 =$ 例如， CF_3 或 CF_2H)，使用矽烷 **14-7**，其中 Z^1 為鹵素(例如，F 或 Br 或 H)，在標準條件下(例如，在 TBAF 或 PPh_3 及 DMPU 之存在下)。醇 **14-5** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **14-6**(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈰催化劑之存在下，該鈰催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈰或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I** 描述之方法從中間物 **14-6** 合成。

流程 XIV.



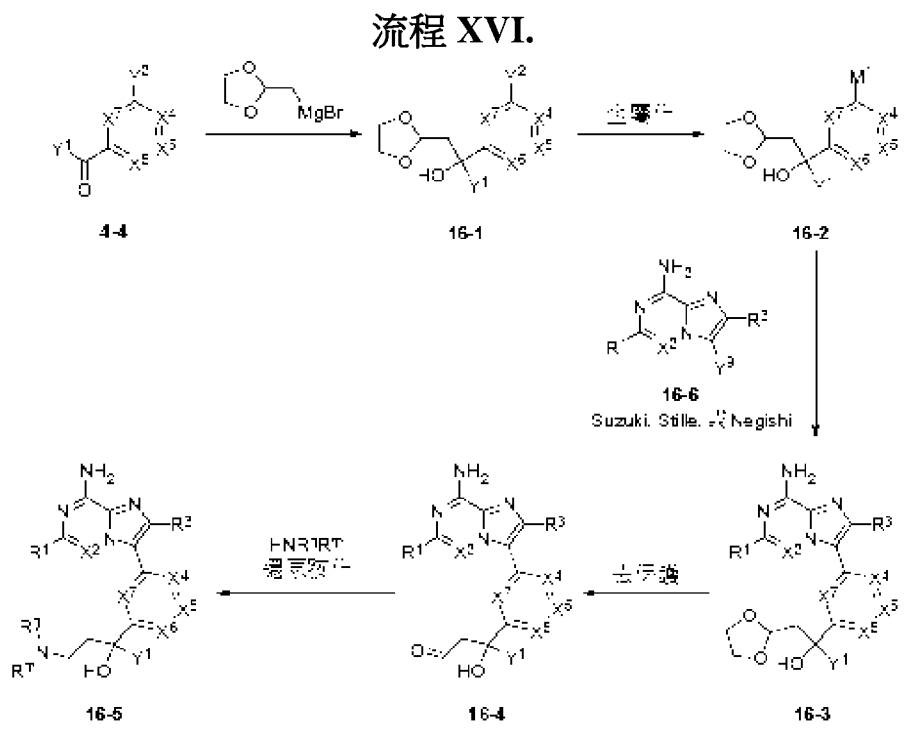
【0277】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XV** 中所示來製備。例如，芳基雙鹵化物 **15-1** 其中 Y^9 為鹵素(例如，Cl，Br，或 I)並且 W 為鹵素(例如，Cl，Br，或 I)或擬鹵素(例如，OTf 或 OMs)可選擇性鋰化並且用 Weinreb 醯胺 **15-5** 處理以給出酮 **15-2**。酮 **15-2** 可轉化成三級醇 **15-3** (Y^1 = 例如， CF_3 、 CF_2H)，使用矽烷 **15-6**，其中 Z^1 為鹵素(例如，F 或 Br 或 H)，在標準條件下(例如，在 TBAF 或 PPh_3 及 DMPU 存在下)。醇 **15-3** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **15-4**(例如， M^1 為 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈰催化劑之存在下，該鈰催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈰或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流程 I** 描述之方法從中間物 **15-4** 合成。

流程 XV.



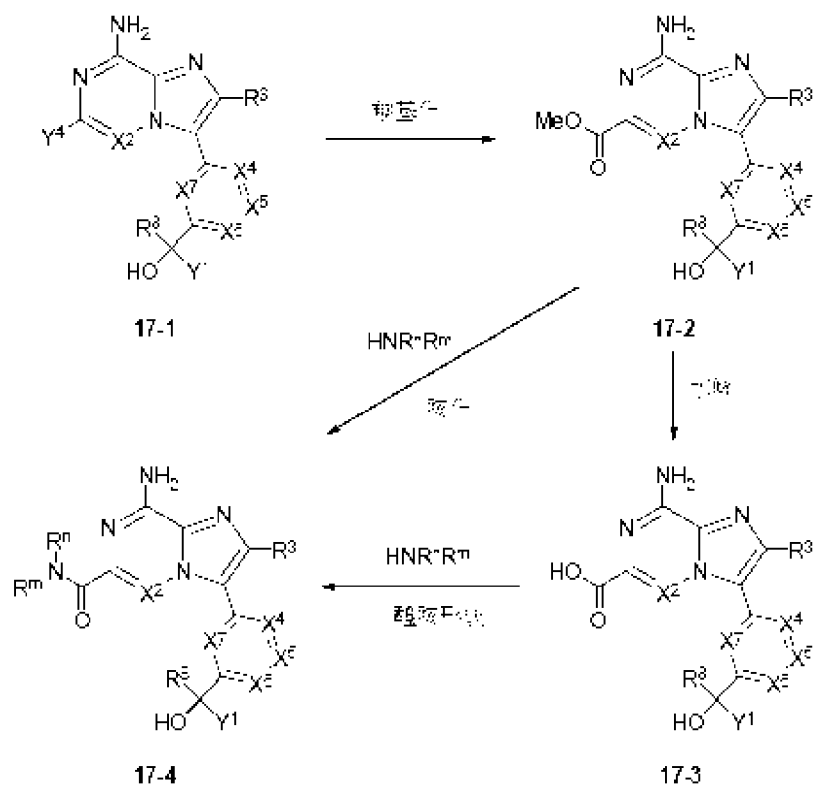
【0278】 式(I)化合物亦可如**流程 XVI** 中所示來製備。例如，酮 **4-4** 可與親核物質(例如，格任亞試劑或烷基鋰試劑)反應以提供三級醇 **16-1**。醇 **16-1** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **16-2**(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈀或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。雙環 **16-6**(其中 Y^9 為鹵素(例如 Cl、Br 或 I)或擬鹵素(例如 OTf 或 OMs))可與 **16-2**(其中 M^1 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)偶合，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸鹼)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **16-3**。縮醛 **16-3** 在酸性條件(例如，

HCl 水溶液)下之脫保護可給出醛 **16-4**。醛 **16-4** 可在標準條件(例如，甲胺)下經歷使用各種胺(例如， R^m 及 R^n 可各為 R^k)之還原胺化，以給出化合物 **16-5**。



【0279】 亦可如**流程 XVII** 中所示製備**式(I)**化合物。例如，**17-1** 中之鹵化物 Y^4 可經由羰基化條件(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀，一氧化碳，及醇諸如甲醇)來轉化成酯 **17-2**。酯 **17-2** 可轉化成醯胺 **17-4**(例如，其中 R^m 及 R^n 可各為 R^a)，使用具有合適胺之胺化條件(例如， $AlMe_3$)。或者，酯 **17-2** 可在標準條件(例如， $LiOH$)下水解成酸 **17-3** 並且使用標準醯胺偶合條件(例如，HATU 或 HOAt)來使酸 **17-3** 與胺(例如，甲胺)偶合，可提供醯胺 **17-4**。

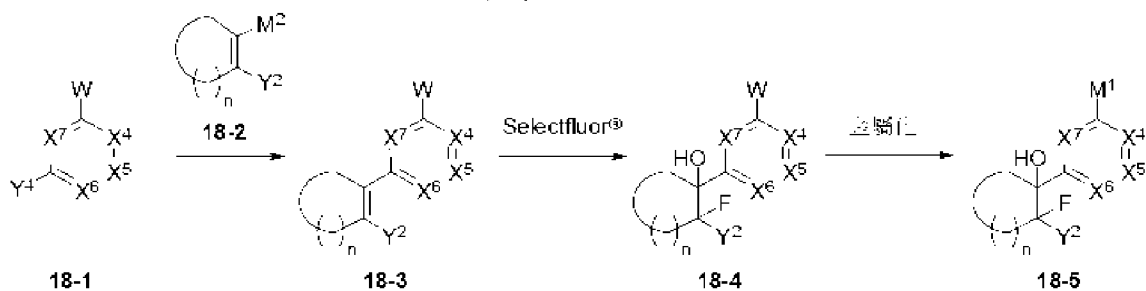
流程 XVII.



【0280】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XVIII** 中所示來製備。鹵化物 **18-1**(例如 Y⁴ 為 Cl、Br 或 I)可與環烯烴 **18-2** 偶合，其中 M² 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 Sn(Bu)₃ 或 Zn，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)及鹼(例如，碳酸鹼))或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸鹼)之複合物)或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **18-3**。環狀鏈烯 **18-3** 可使用試劑諸如 Selectfluor[®]及水來轉化成氟化醇 **18-4**。醇 **18-4** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **18-5**(例如，M¹ 為 B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈀或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用**流**

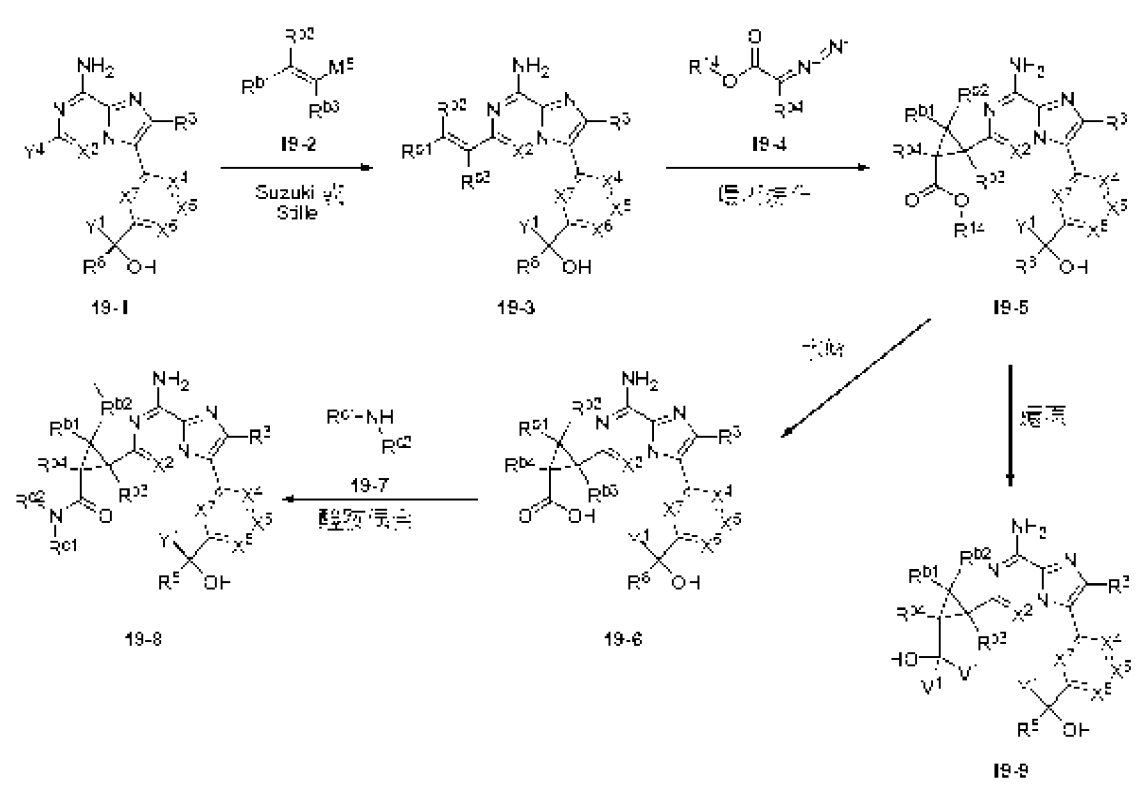
程 I 描述之方法從中間物 **18-5** 合成。

流程 XVIII.



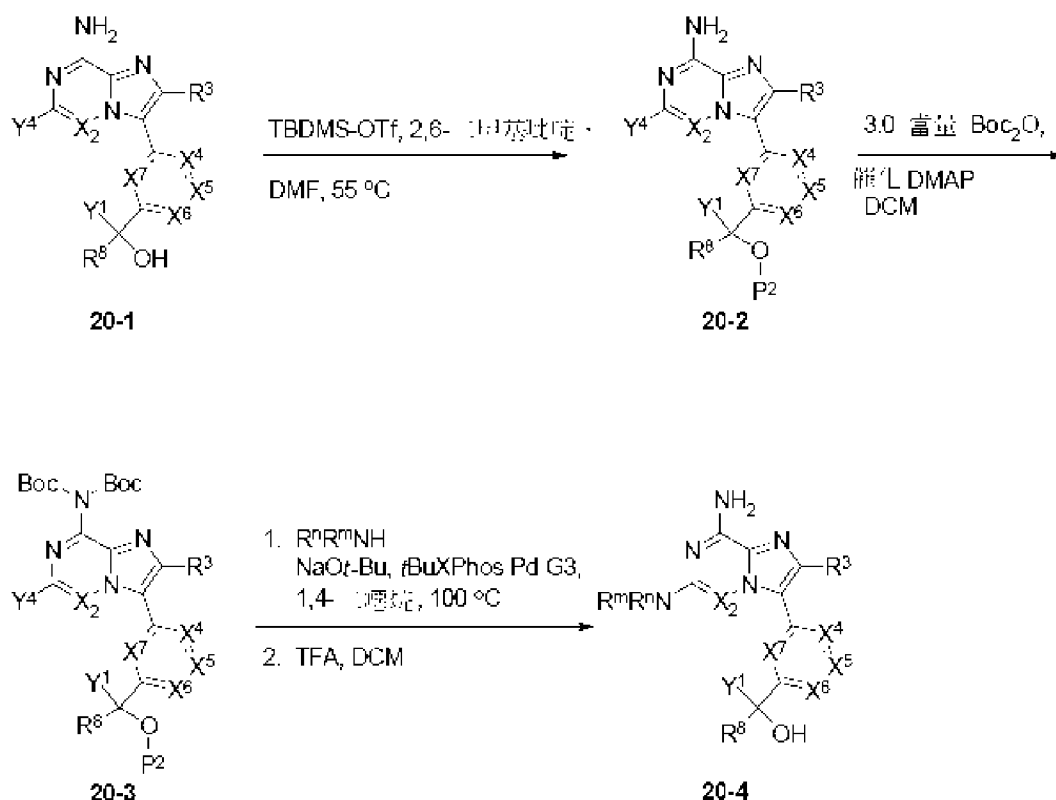
【0281】 亦可如流程 XIX 中所示製備式(I)化合物。化合物 **19-1**，其中 Y^4 為鹵素(例如，Cl、Br 或 I)，可與 **19-2** 耦合，其中 M^5 為硼酸、硼酸酯、三氟硼酸鉀或適當地取代金屬，諸如 $Sn(Bu)_3$ ，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸鹼)之複合物或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))以給出化合物 **19-3**，其中 R^{b1} 、 R^{b2} 及 R^{b3} 可獨立地為 H 或 R^b 。在重氮基化合物 **19-4**，其中 R^{14} 為烷基(例如，乙基或第三丁基)並且 R^{b4} 可為 H 或 R^b ，及視情況合適催化劑(例如， $Rh_2(OAc)_4$ 、 $Rh_2(S-DOSP)_4$ 、 $Cu(OTf)_2$ ，或中位四苯基卟啉鈷(II))存在下進行環丙烷化可給出化合物 **19-5**。酯 **19-5** 可在標準條件(例如，NaOH 水溶液)下水解成酸 **19-6**，並且使用標準醯胺偶合條件(例如，HATU 或 HOAt，在胺鹼諸如 *N,N*-二異丙基乙胺之存在下)，酸 **19-6** 與胺 **19-7** 之偶合，其中 R^{c1} 及 R^{c2} 可獨立地為 R^c ，可提供醯胺 **19-8**。或者，酯 **19-5** 用合適試劑(例如， $LiAlH_4$ 或 $LiAlD_4$)來還原可提供醇 **19-9**，其中 V^1 可為 H 或 D。

流程 XIX.

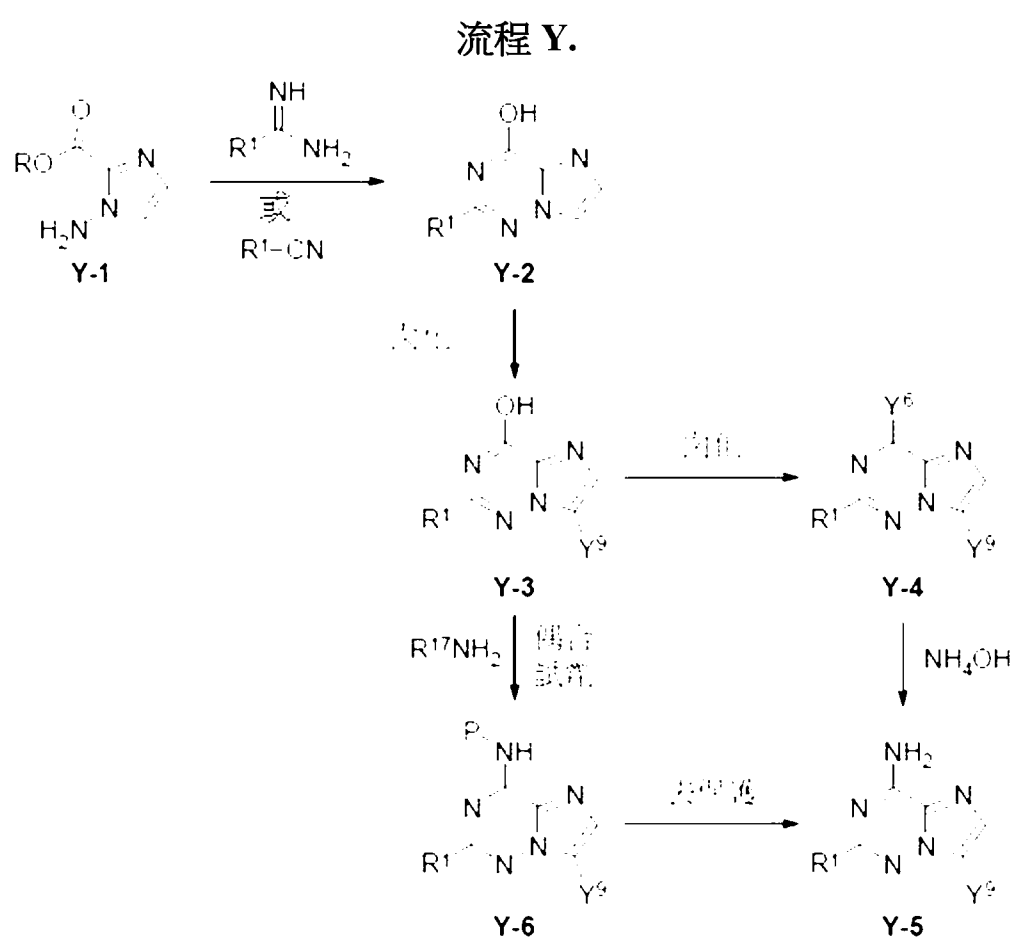


【0282】 亦可如**流程 XX** 中所示製備**式(I)**化合物。一般結構 **20-1** 之醇部分可用合適保護基(P²)，諸如甲矽烷基保護基(例如，第三-丁基二甲基矽烷基)來保護以提供受保護醇 **20-2**。咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺核心之氮可用合適保護基，諸如單-或二-Boc 基團來保護以提供 **20-3**。**20-4**(例如，其中 R^m及 Rⁿ可各為 R^a)之 C-N 鍵可使用金屬催化交叉偶合條件，諸如 Buchwald-Hartwig 偶合條件 (Buchwald, S. L., Ruiz-Castillo, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.；Messaoudi, S., 等人 *ACS Catal.* **2015**, *5* (2), 1386.)來構建。例如，**20-3** 可與胺、苯胺、雜苯胺或醯胺偶合，在鹼(Cs₂CO₃、NaOt-Bu 等)及催化劑諸如鈀之存在下，並且使用 Buchwald 配位體或使用 Buchwald 預催化劑系統。C-N 偶合之後，保護基團可使用標準條件依序或一鍋式移除，諸如 TFA/DCM 或 1,4-二噁烷中之 4 N HCl，以移除甲矽烷基保護醇及 Boc-保護雜苯胺。

流程 XX.

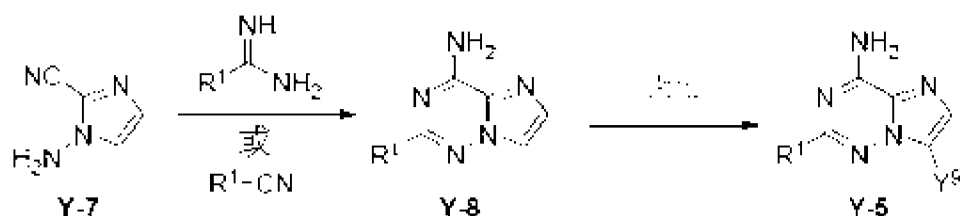


【0283】 適用於製備式(I)化合物之中間物 **1-1**(流程 I)，諸如其中 X^2 為 N 並且在 R^1 處具有不同取代，可經由流程 Y 所示之方法來製備。在合適溶劑(例如，EtOH)中，在高溫(例如，80 至 95°C)下 **Y-1** 與脘縮合提供雙環中間物 **Y-2**。或者，**Y-1** 可在合適溶劑(例如，二噁烷)中，在高溫(例如，100 至 110°C)下用脘及酸(例如，HCl)處理以提供 **Y-2**。在某些環化的情況下，使用脘需要在第二步中使反應混合物呈鹼性以促進環化。中間物 **Y-2** 可用合適試劑，諸如 N-氯代琥珀醯亞胺，N-溴代琥珀醯亞胺， Br_2 或 N-碘琥珀醯亞胺來鹵化以提供鹵化物 **Y-3** 其中 Y^9 為鹵基(例如，Cl，Br，或 I)。脫水鹵化(例如，用試劑諸如 POCl_3 或 POBr_3 處理)可提供化合物 **Y-4** 其中 Y^6 為鹵素(例如，Cl 或 Br)。**Y-4** 之鹵化物用氨(例如，使用 NH_4OH 水溶液)之親核芳族取代可提供中間物 **Y-5**，其適用於製備式(I)化合物。或者，中間物 **Y-3** 可使用偶合試劑(例如，BOP)與胺 R^{17}NH_2 (例如，對-甲氧基苄胺)縮合以給出中間物 **Y-6**。**Y-6** 之脫保護(例如，使用 TFA)可給出 **Y-5**。



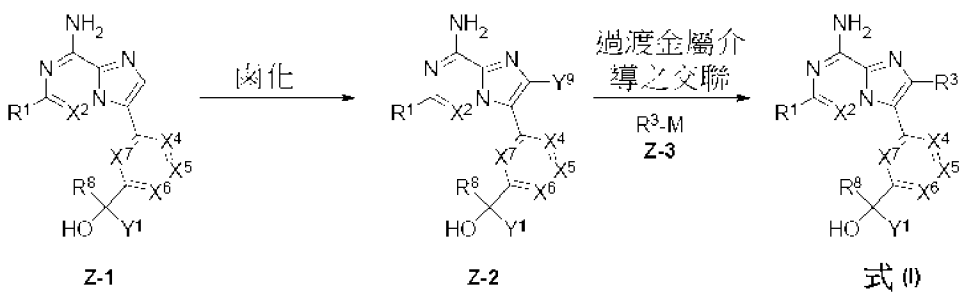
【0284】 或者，適用於製備式(I)化合物之中間物 **1-1**(**流程 I**)，諸如其中 X^2 為 N 並且在 R^1 處具有不同取代，可經由**流程 Y-B** 所示之方法來製備。在合適的溶劑(例如 EtOH)中，在升高的溫度(例如 80 至 95°C)下使 **Y-7** 與脒縮合，得到雙環中間體 **Y-8**。或者，**Y-7** 可以在合適的溶劑(例如二噁烷)中在升高的溫度(例如 100-110°C)下用脒和酸(例如 HCl)處理，得到 **Y-8**。在某些環化的情況下，使用脒需要在第二步中使反應混合物呈鹼性以促進環化。中間體 **Y-8** 可以用合適的試劑鹵化，例如 N-氯代琥珀醯亞胺，N-溴代琥珀醯亞胺， Br_2 或 N-碘代琥珀醯亞胺，得到中間體 **Y-5**，可用於製備式(I)化合物。

流程 Y-B.



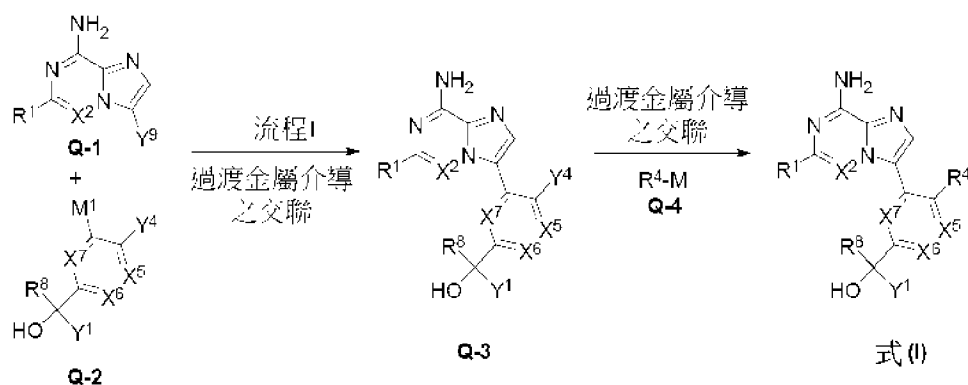
【0285】 R^3 處之取代基可遵循**流程 Z** 所示程序來引入。中間體 **Z-1** 可以用合適的試劑鹵化，例如 N-氯代琥珀醯亞胺，N-溴代琥珀醯亞胺， Br_2 或 N-碘代琥珀醯亞胺，得到鹵化物 **Z-2**，其中 Y^9 是鹵素基團(例如，Cl，Br 或 I)。在用於 Suzuki、Stille、Negishi 之標準條件及其類似條件下，在鈀催化劑及在適當情況下之鹼的存在下，**Z-2** 之 Y^9 鹵基可偶合至 R^3-M (**Z-3**)(例如，M 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、Zn 或 Al)，以提供式(I)化合物。

流程 Z.



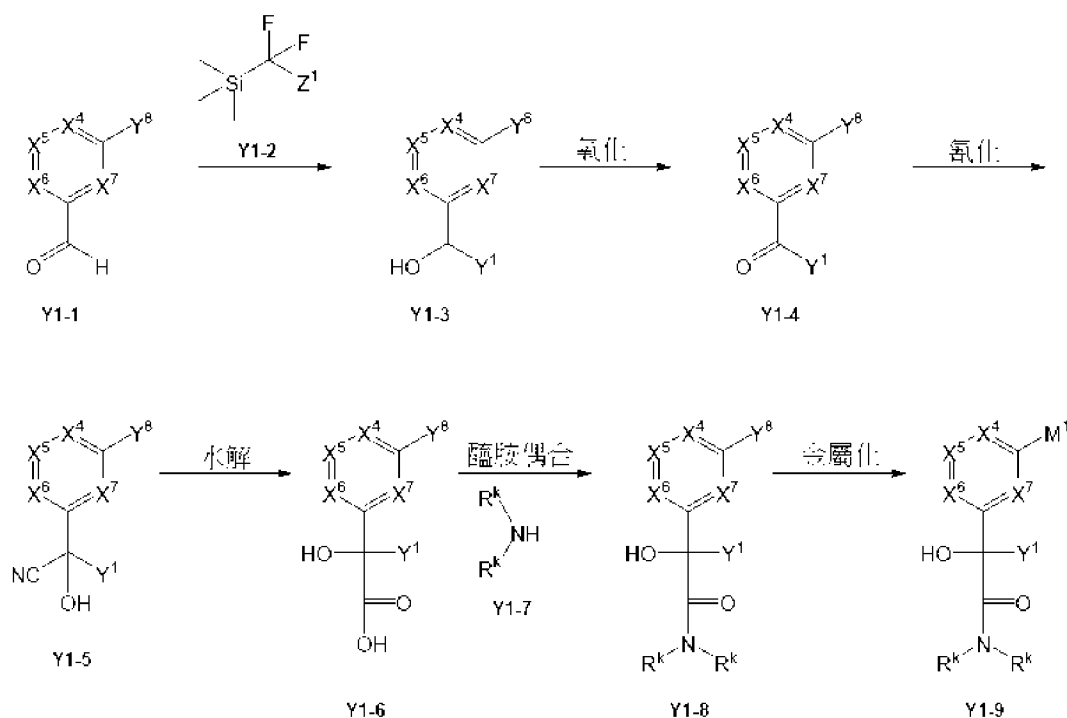
【0286】 R^4 處之取代基可遵循**流程 Q** 概述之程序來引入。中間物 **Q-1** 可選擇性地與帶有鹵素取代基 Y^4 (例如，Cl)之 **Q-2** 偶合以提供中間物 **Q-3**。在用於 Suzuki、Stille、Negishi 之標準條件及其類似條件下，在鈀催化劑及在適當情況下之鹼的存在下，**Q-3** 之 Y^4 鹵基可偶合至 R^4-M (**Q-4**)(例如，M 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、Zn 或 Al)，以提供式(I)化合物)，其中 X^4 為 CR^4 。

流程 Q.



【0287】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 Y1** 中所示來製備。合適起始物質 **Y1-1**，其中 Y⁸ 為鹵素(例如，Cl，Br，或 I)或擬鹵素(例如，OTf 或 OM_s)，可用矽烷 **Y1-2** 來轉化其中 Z¹ 為鹵素(例如，F 或 Br 或 H)在標準條件下(例如，在 TBAF 或 PPh₃ 及 DMPU 之存在下)以給出二級醇 **Y1-3**(例如，Y¹ 為 CF₃ 或 CHF₂)。二級醇 **Y1-3** 在標準條件(例如，Swern 氧化或 Dess-Martin 氧化)下之氧化可給出酮 **Y1-4**。酮 **Y1-4** 可在標準條件(例如，在 KCN、TMSCN 及 18-冠-6 之存在下)下轉化成氰醇 **Y1-5**。氰醇 **Y1-5** 可在標準酸性水解條件(例如，水中之 HCl 或 HBr(*Org. Syn. Coll. Vol. 1* **1941**, 289 及 131))或標準鹼性水解條件(例如，水中之 NaOH(*Org. Syn. Coll. Vol. 1* **1941**, 321))下轉化成羧酸 **Y1-6**。羧酸 **Y1-6** 可以在標準醯胺形成條件下與胺 **Y1-7** 偶聯(例如，將酸 Y1-6 轉化為醯氯(例如，用草醯氯)並與胺 **Y1-7** 縮合)得到醯胺 **Y1-8**。或者，氰醇 **Y1-5** 可使用濃 HCl 及 HCl 氣體來直接轉化成一級醯胺 **Y1-8**(其中 R^k 為 H)(*J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2494-2501)。Y1-8 之 Y⁸ 基團可轉化成適當地取代金屬 **Y1-9**(例如，M¹ 為 B(OH)₂，Bpin，BF₃K，Sn(Bu)₃，或 Zn)，在標準條件下(例如，存在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼，鈹催化劑，諸如二氯二(三苯基膦)鈹(II)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)，其為與二氯甲烷，及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。本文提供之化合物可使用本文中之流程(例如**流程 I**)中描述之方法從中間物 **Y3-6** 合成。

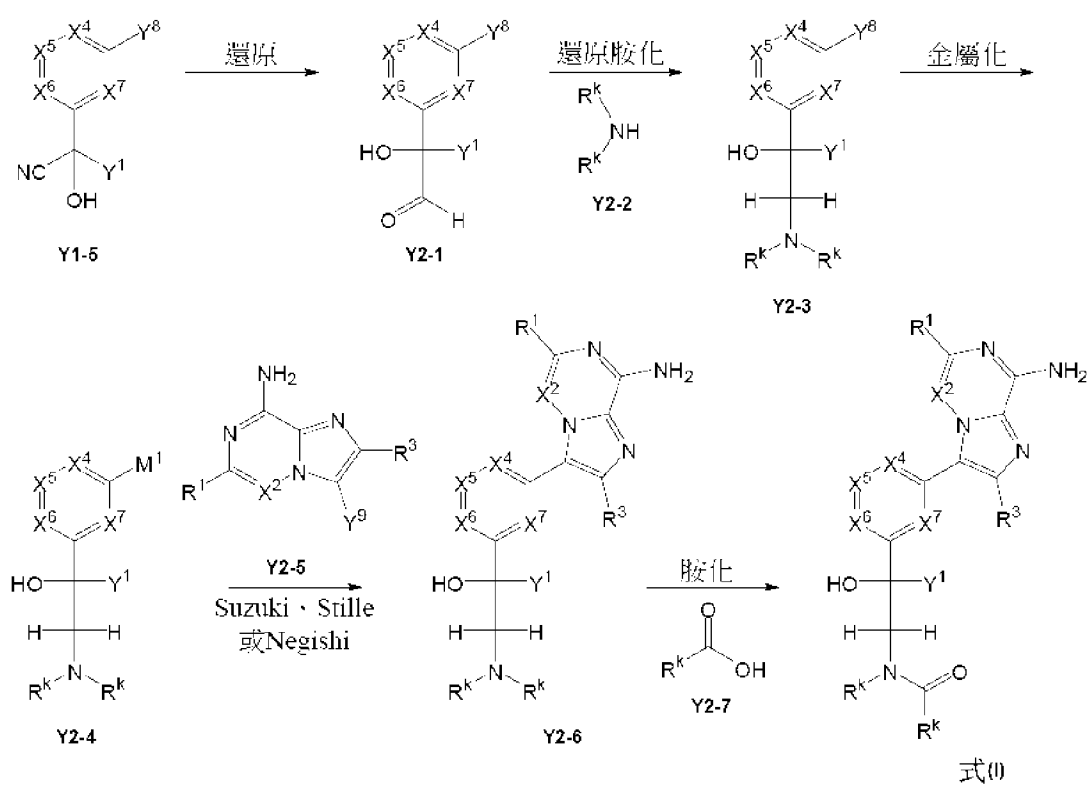
流程 Y1.



【0288】 亦可如**流程 Y2** 中所示製備**式(I)**化合物。氰醇 **Y1-5**(來自**流程 Y1**)可在還原(例如，在還原劑諸如 DIBAL-H 之存在下(關於綜述，參見 *Synthesis* **1975**, 10, 617-630))後轉化成醛 **Y2-1**。醛 **Y2-1** 可在使用胺 **Y2-2** 及合適還原劑(例如，硼氫化鈉，三乙鹽氧基硼氫化鈉，或氰基硼氫化鈉)之標準還原胺化條件下轉化成胺 **Y2-3**。或者，氰醇 **Y1-5** 可在標準條件(例如，Et₂O 中之 LiAlH₄)下直接還原成胺 **Y2-3**，其中 R^k 為氫。**Y2-3** 之 Y⁸ 基團可轉化成適當地取代金屬 **Y2-4**(例如，M¹ 為 B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃，或 Zn)在標準狀態下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼，鈀催化劑之存在下，諸如二氯二(三苯基膦)鈀(II)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)然後偶合至 **Y2-5**，其中 Y⁹ 為鹵素(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵素(例如，OTf 或 OMs)在標準 Suzuki 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0)，二氯二(三苯基膦)鈀(II)，或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸鹼，諸如碳酸鈉或碳酸鉀)之複合物)或

標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))，或標準 Negishi 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))以給出 **Y2-6**。胺 **Y2-6** 可在標準醯胺形成條件(例如，在偶合試劑，諸如 HATU，及胺諸如二異丙基乙胺之存在下)與羧酸 **Y2-7** 偶合，以給出**式(I)**化合物。

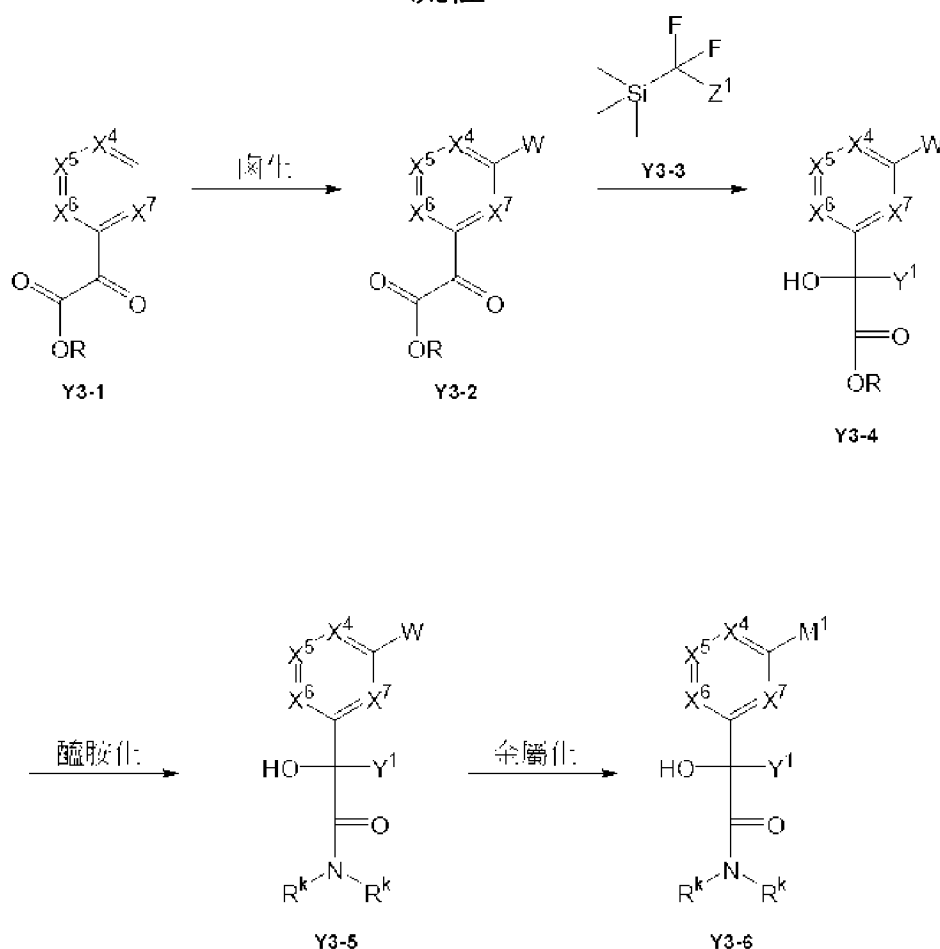
流程 Y2.



【0289】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 Y3** 中所示來製備。酮酯 **Y3-1** 可用合適試劑，諸如 N-氯代琥珀醯亞胺，N-溴代琥珀醯亞胺，或 N-碘琥珀醯亞胺來鹵化以給出 **Y3-2** 其中 W 為鹵基(例如，Cl，Br，或 I)。酮 **Y3-2** 可轉化成三級醇 **Y3-4**，使用矽烷 **Y3-3**，其中 Z¹ 為鹵素(例如，F 或 Br 或 H)，在標準條件下(例如，在 TBAF 或 PPh₃ 及 DMPU 之存在下)。在一些情況下，Z¹ 可為 H，其中可形成 CHF₂ 基團(Y¹)。酯 **Y3-4** 可在標準條件(例如，甲醇中之氨及視情況鹼諸如碳酸鈉)下轉化成一級醯胺(**Y3-5**，R^k 為氫)或在標準條件(例如，AlMe₃ 及合適胺 NHR^kR^k，其中每個 R^k 可為 R^a)下轉化成二級及三級醯胺

(Y3-5)。Y3-5 之 W 基團可轉化成適當地取代金屬 Y3-6(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ ，Bpin， BF_3K ， $Sn(Bu)_3$ ，或 Zn)，在標準條件下(例如，存在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼；鹼，諸如乙酸鉀；鈰催化劑，諸如參(二亞苺基丙酮)二鈰(0)；及視情況配位體，諸如 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯)。本文提供之化合物可使用本文中之流程(例如**流程 I**)中描述之方法從中間物 Y3-6 合成。

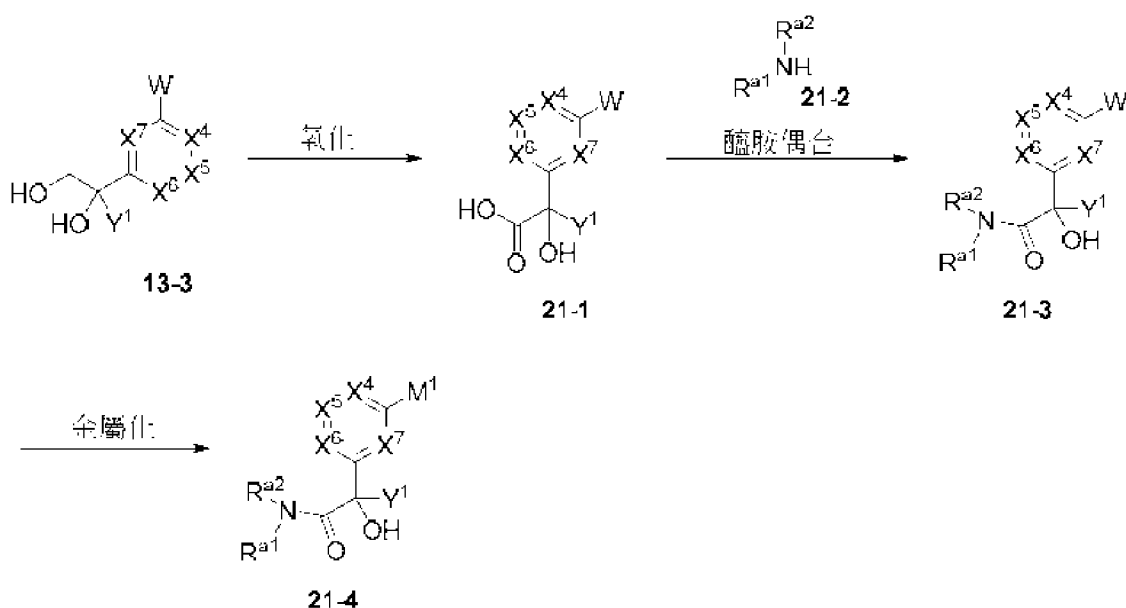
流程 Y3.



【0290】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XXI** 中所示來製備。二醇 13-3 其中 W 為鹵素(例如，Cl，Br，或 I)或擬鹵素(例如，OTf 或 OMs)可在標準條件下(例如，在過渡金屬催化劑，諸如鉑碳之存在下，在氧氣源諸如空氣之存在下)氧化，以給出 α -羥基羧酸 21-1。使用標準醯胺偶合條件(例如，使用合適試劑諸如乙二醯氯來製備酸性氯化物，隨後使用胺 21-2 來原

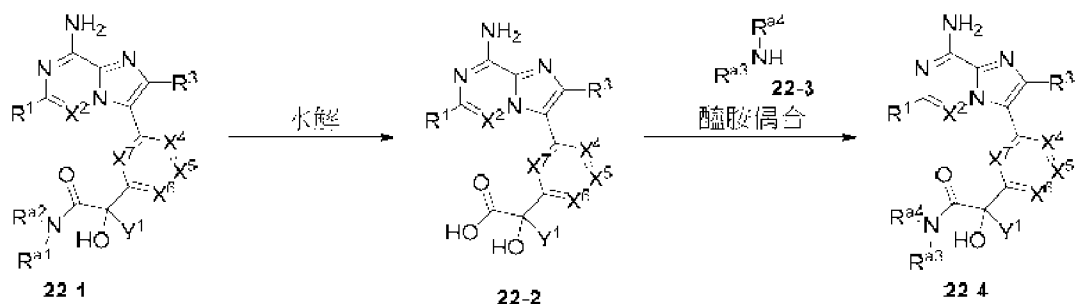
位淬滅)，使酸 **21-1** 與胺 **21-2** 偶合，其中 R^{a1} 及 R^{a2} 可獨立地為 R^a ，可提供醯胺 **21-3**。**21-3** 之 W 基團可轉化成適當地取代金屬 **21-4**(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ ，Bpin， BF_3K ， $Sn(Bu)_3$ ，或 Zn)，在標準條件下(例如，存在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼；鹼，諸如乙酸鉀；鈰催化劑，諸如參(二亞苺基丙酮)二鈰(0)；及視情況配位體，諸如 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯)。本文提供之化合物可使用本文中之流程(例如**流程 I**)中描述之方法從中間物 **21-4** 合成。

流程 XXI.



【0291】 亦可如**流程 XXII** 中所示製備**式(I)**化合物。在標準條件(例如，在 HCl 水溶液存在下加熱)下，水解醯胺 **22-1** 其中 R^{a1} 及 R^{a2} 可獨立地為 R^a 可給出酸 **22-2**。使用標準醯胺偶合條件(例如，使用合適試劑諸如乙二醯氯來製備酸性氯化物，隨後使用胺 **22-3** 來原位淬滅)下，使酸 **22-2** 與胺 **22-3** 偶合，其中 R^{a3} 及 R^{a4} 可獨立地為 R^a 可提供醯胺 **22-4**。

流程 XXII.



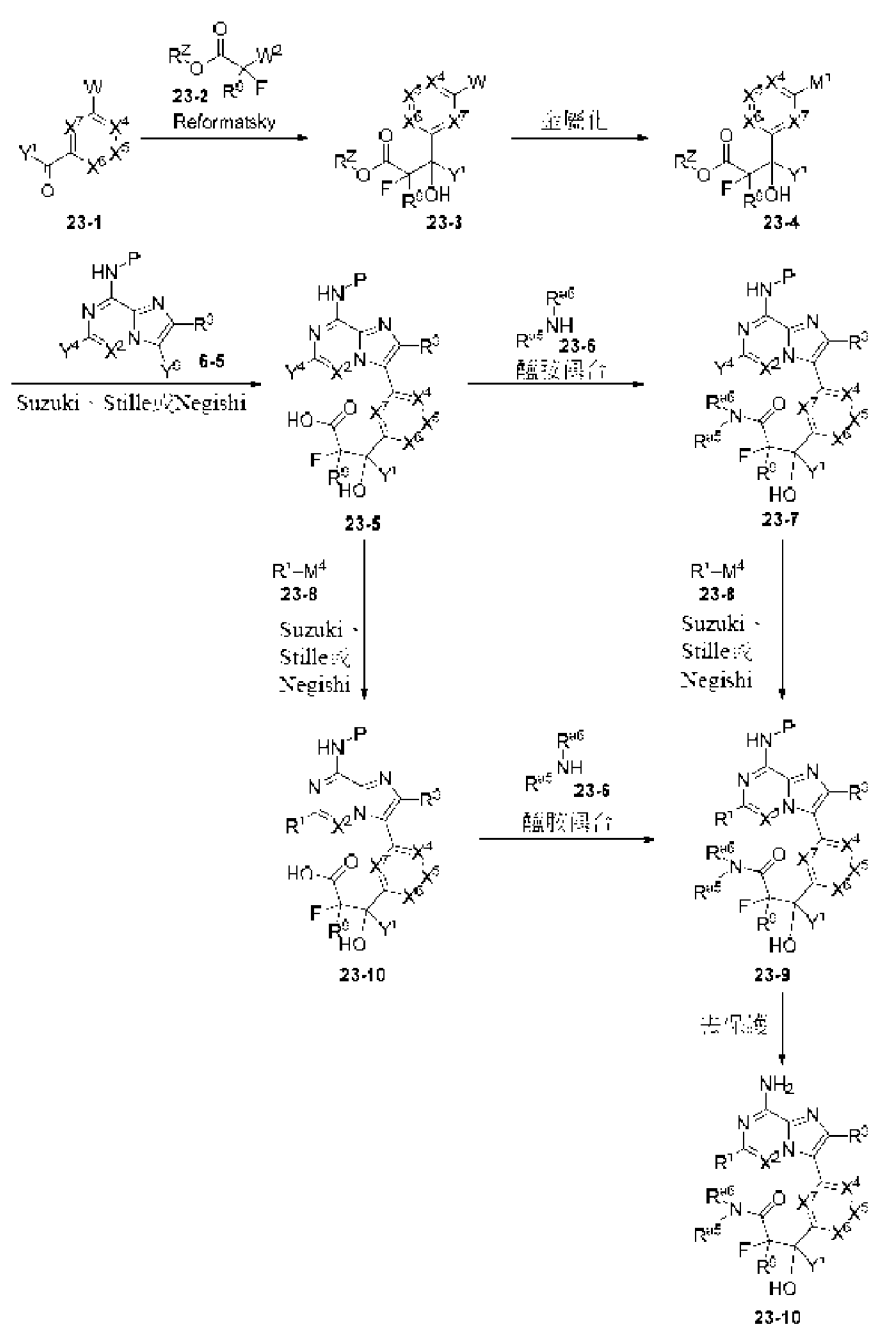
【0292】 亦可如**流程 XXIII** 中所示製備**式(I)**化合物。酮 **23-1** 其中 W 為鹵素 (例如，Cl，Br，或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成醇 **23-3**，經由標準 Reformatsky 條件(例如，存在金屬，諸如鋅或鈮，及 α -鹵酯 **23-2** 其中 W^2 為鹵素(例如，Cl，Br，或 I)並且 R^2 為 C_{1-6} 烷基)。醇 **23-3** 之 W 鹵基(例如，Cl、Br 或 I)或擬鹵基(例如，OTf 或 OMs)可轉化成合適取代金屬 **23-4**(例如， M^1 為 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 或 Zn)，在標準條件下(例如，在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼、鈰催化劑之存在下，該鈰催化劑諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈰或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)，其為與二氯甲烷及鹼諸如乙酸鉀之複合物)。視情況保護(例如，P=乙醯基，第三-丁氧羰基，或對-甲氧基苄基)雙環 **6-5** 可與金屬 **23-4** 偶合，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈰催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈰(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸鹼)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈰(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈰(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈰催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈰(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II))，以給出化合物 **23-5**。在一些情況下，可能需要在標準條件(例如，存在鹼諸如氫氧化鈉或酸諸如 HCl 或三氟乙酸)下，隨後將酯($-CO_2R^2$)水解，以給出酸 **23-5**。使用標準醯胺偶合條件(例如，存在肽偶合試劑，諸如 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸，及胺鹼，諸如 *N,N*-二異丙基乙胺)，使酸 **23-5** 與胺 **23-6** 偶合，其中 R^{a5} 及 R^{a6} 可獨立 R^a 可提供醯胺 **23-7**。化合物 **23-7** 可與 **23-8** 偶合，在

標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸鹼)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **23-9**。

【0293】 或者，**23-5** 可與 **23-8** 偶合，在標準 Suzuki 條件下(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，其為與二氯甲烷及鹼(例如，碳酸鹼)之複合物)或標準 Stille 條件(例如，在鈀(0)催化劑之存在下，諸如四(三苯基膦)鈀(0))或標準 Negishi 條件(例如，在鈀催化劑之存在下，該鈀催化劑諸如四(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))，以給出化合物 **23-10**。使用標準醯胺偶合條件(例如，存在肽偶合試劑，諸如 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸，及胺鹼，諸如 *N,N*-二異丙基乙胺)，使酸 **23-10** 與胺 **23-6** 偶合可提供醯胺 **23-9**。

【0294】 偶合之後，視情況選擇之保護基團可在適合於其移除之條件下移除，該等條件亦與存在於 **23-9** 中之官能基相容(例如，暴露於 HCl 水溶液或三氟乙酸)以提供所得化合物 **23-10**。

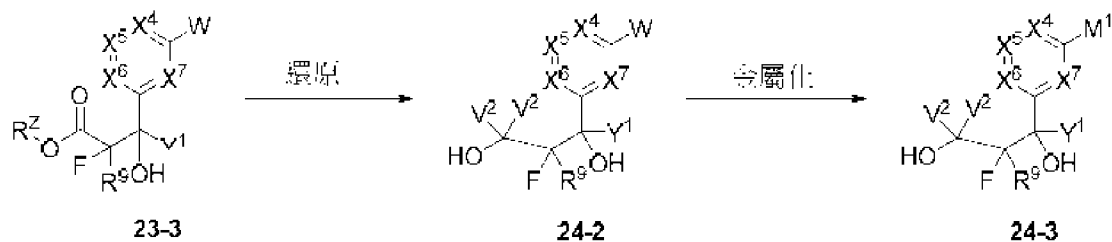
流程 XXIII.



【0295】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XXIV** 中所示來製備。酯 **23-3** 其中 W 為鹵素(例如，Cl，Br，或 I)或擬鹵素(例如，OTf 或 OMs)可使用合適試劑(例如，NaBH₄ 或 NaBD₄)來還原，以提供醇 **24-2** 其中 V² 可為 H 或 D。**24-2** 之 W 基團可轉化成適當地取代金屬 **24-3**(例如，M¹ 為 B(OH)₂，Bpin，BF₃K，Sn(Bu)₃，或 Zn)，在標準條件下(例如，存在二硼試劑諸如雙(頻那醇)二硼；鹼，諸如乙酸鉀；及鈹催化劑，諸如二氯[雙(三苯基正膦基)]鈹或雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)，其為與二氯甲烷之複合物)。本文提供之化

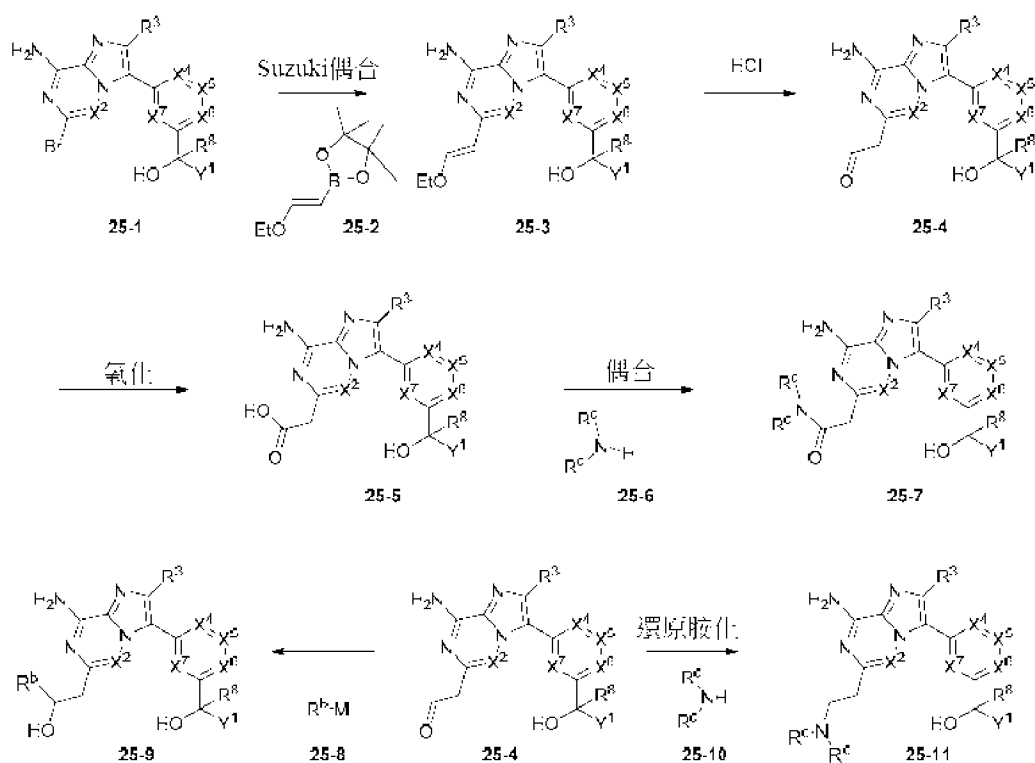
合物可使用本文中之流程(例如**流程 I**)描述之方法從中間物 **24-3** 合成。

流程 XXIV.



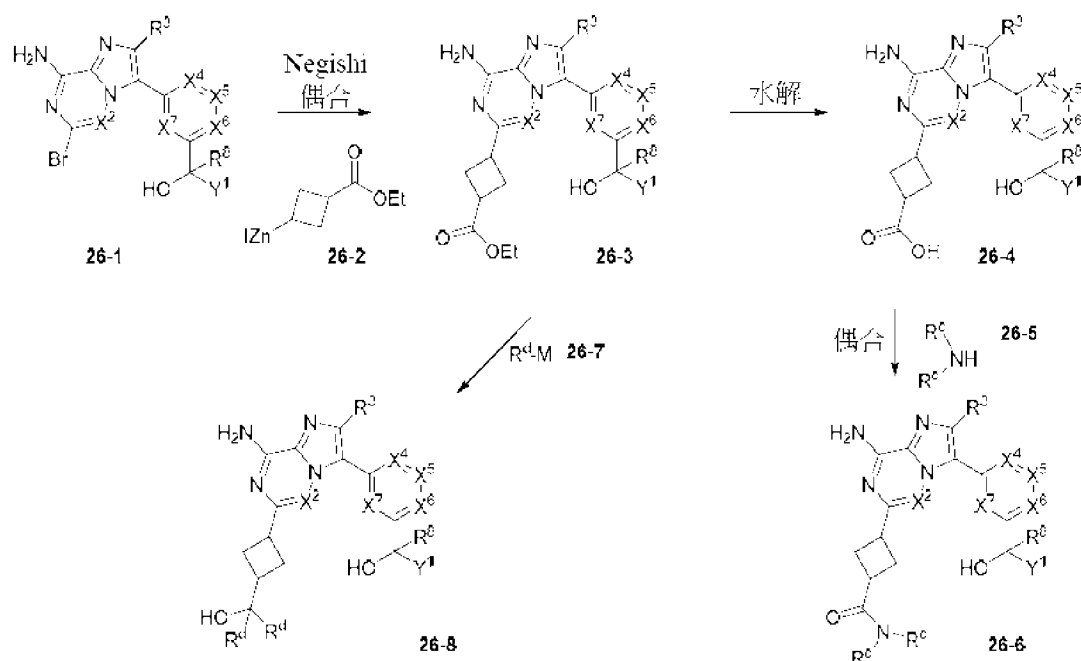
【0296】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XXV** 中所示來製備。例如，在 Suzuki 或 Negishi 偶合之標準條件(例如，存在鈀催化劑，諸如 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀，及有機硼烷或有機鋅諸如 **25-2**)下，溴化物 **25-1** 可轉化成乙烯基醚 **25-3**。在酸處理(例如，存在 THF 中之 HCl)下，乙烯基醚 **25-3** 可轉化成醛 **25-4**。醛 **25-4** 可在標準 Pinnick 氧化條件(例如，存在 NaClO₂ 及 2-甲基-2-丁烯)下轉化成羧酸 **25-5**。使用標準醯胺合成條件(例如，使用偶合試劑諸如 HATU，使 **25-5** 與胺 **25-6** 偶合)，酸 **25-5** 可轉化成醯胺 **25-7**。醛 **25-4** 亦可利用親核加成(例如，存在有機鎂或有機鋰諸如格任亞試劑)來轉化成醇 **25-9**。在還原胺化之標準條件(例如，存在胺諸如 **25-10**，及還原劑諸如 NaBH(OAc)₃)下，醛 **25-4** 亦可轉化成胺 **25-11**。

流程 XXV.



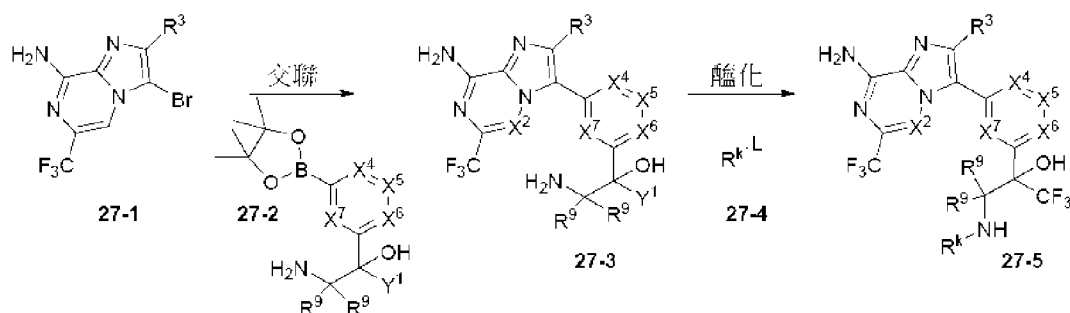
【0297】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如**流程 XXVI** 中所示來製備。例如，在 Negishi 偶合條件(例如，存在鈀催化劑，諸如[1,3-雙(2,6-二異丙基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈀(II)二氯化物，及有機鋅諸如 **26-2**)下，溴化物 **26-1** 可轉化成酯 **26-3**。酯 **26-3** 可在水解條件(例如，存在水及鹼諸如 LiOH)下轉化成羧酸 **26-4**。使用標準醯胺合成條件(例如，使用偶合試劑諸如 HATU，使 **26-5** 與胺 **26-6** 偶合)，酸 **26-4** 可轉化成醯胺 **26-6**。利用親核加成(例如，存在有機鎂或有機鋰諸如格任亞試劑)，酯 **26-3** 亦可轉化成醇 **26-8**。

流程 XXVI.



【0298】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如流程 XXVII 中所示來製備。例如，在 Suzuki 或 Negishi 偶合之標準條件(例如，存在鈀催化劑，諸如 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀，及有機硼烷或有機鋅諸如 27-2)下，溴化物 27-1 可轉化成胺 27-3。使用標準醯化條件(例如，使用偶合試劑諸如 HATU，使胺 27-3 與羧酸偶合)，胺 27-3 可轉化成醯胺 27-5。

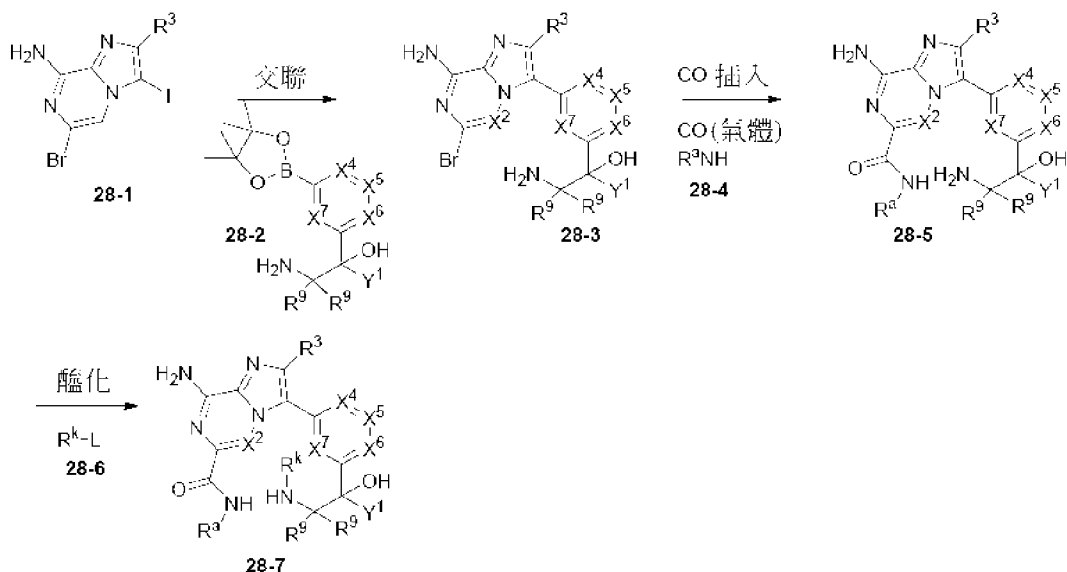
流程 XXVII.



【0299】 用於製造本文提供之化合物的中間物可如流程 XXVIII 中所示來製備。例如，在 Suzuki 或 Negishi 偶合之標準條件(例如，存在鈀催化劑，諸如 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀，及有機硼烷或有機鋅諸如 28-2)下，碘化物 28-1 可轉化成胺基溴化物 28-3。在羰基化條件(例如，存在鈀催化劑，諸如 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀，一氧化碳，及胺 28-4)下，胺基溴化物可

轉化成胺基醯胺 **28-5**。使用標準醯胺合成條件(例如，使用偶合試劑諸如 HATU，使 **28-5** 與羧酸 **28-6** 偶合)，胺基醯胺 **28-5** 可轉化成雙醯胺 **28-7**。使用標準醯化條件(例如，使用偶合試劑諸如 HATU，使胺 **4-5** 與羧酸偶合)，胺基醯胺 **28-5** 可轉化成醯胺 **28-7**。

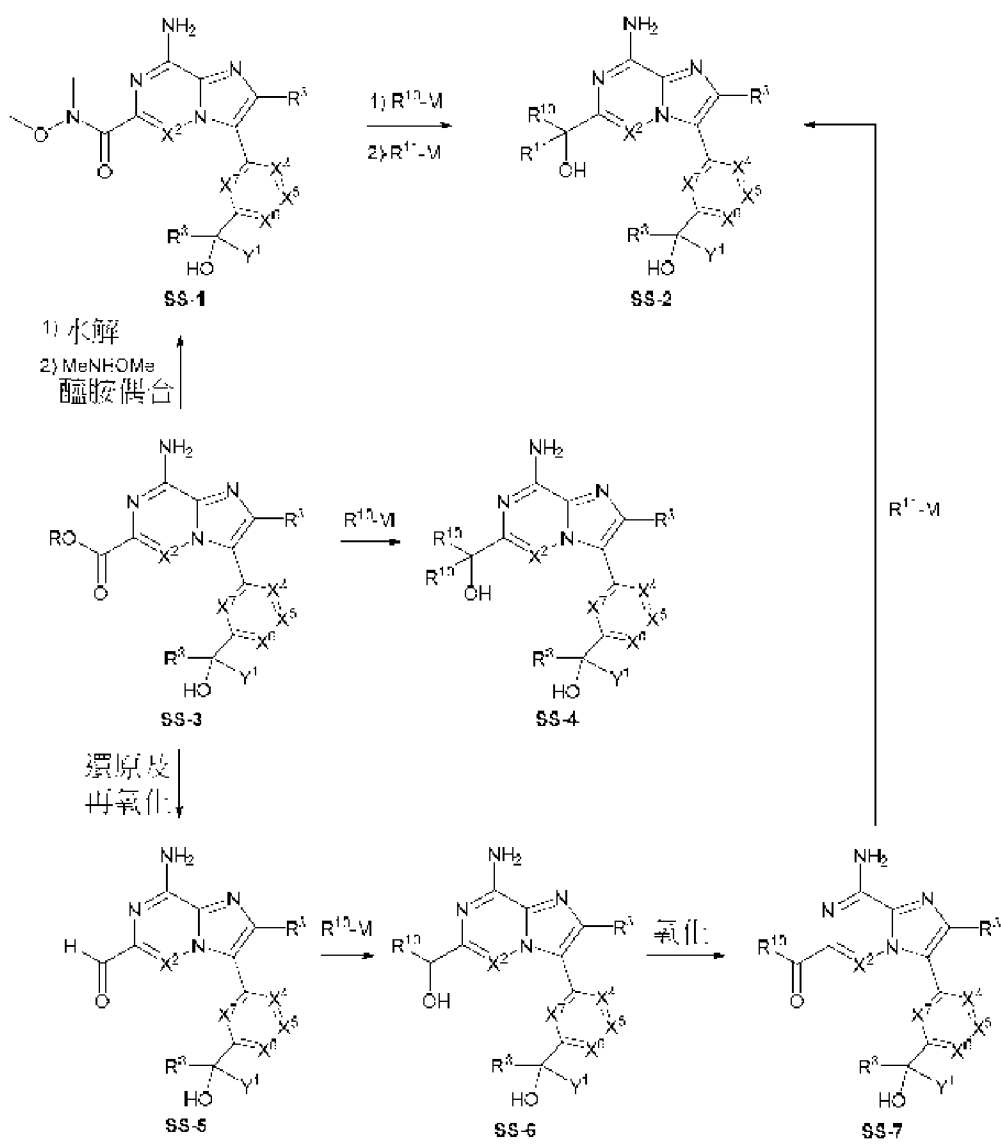
流程 XXVIII.



【0300】 可如流程 XXIX 所示來製備式(I)化合物，其中 R^1 為經基取代烷基。酯 **SS-3** 可在標準水解條件(例如，具有共溶劑諸如 THF 或 MeOH 之水中之 LiOH 或 NaOH)下水解以提供羧酸，其可在標準醯胺偶合條件(例如，HATU 及 *N,N*-二異丙基乙胺)下與 *N,O*-二甲基羥胺偶合，以提供 Weinreb 醯胺 **SS-1**。Weinreb 醯胺 **SS-1** 可依序與兩種不同親核試劑(例如， $R^{10}-M$ 及 $R^{11}-M$ 為格任亞試劑或烷基鋰試劑)反應以提供 **SS-2**。或者，**SS-3** 與過量親核試劑($R^{10}-M$)反應可提供 **SS-4**，其中兩個 R 基團(R^{10})相同。流程 XXIX 示出另一種製備 **SS-2** 之方法，其中 R^{10} 及 R^{11} 是不同的。酯 **SS-3** 可轉化為醛，藉由使用合適還原劑(例如， $LiAlH_4$)來還原為醇，隨後氧化(例如，使用 Dess-Martin 過碘烷)至醛 **SS-5**。醛 **SS-5** 可用合適親核物質 $R^{10}-M$ 處理，以提供二級醇 **SS-6**。醇 **SS-6** 可氧化成酮 **SS-7**(例如，使用 Dess-Martin 過碘烷)，其可用第二親核物質 $R^{11}-M$ 處

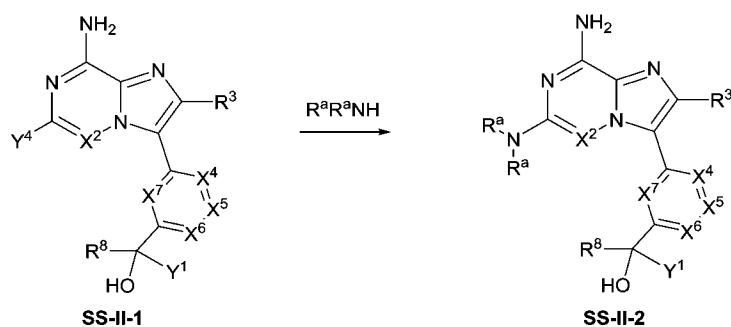
理，以提供 **SS-2**。在一些實施例中， R^{10} 及/或 R^{11} 獨立地為 R^a 。

流程 XXIX.



【0301】 可如**流程 XXX**所示來製備**式(I)**化合物其中 R^1 為 N 連接雜環。中間物 **SS-II-1**，其中 Y^4 為合適離去基團諸如鹵素(例如，Cl 或 Br)可與胺 (R^aR^aNH ，其中每個 R^a 獨立地選擇)反應，在 S_NAr 條件下(例如，鹼諸如 CS_2CO_3 之存在下加熱)，以提供化合物 **SS-II-2**。

流程 XXX.



【0302】 用於製備本文所述之化合物之反應可在可容易由熟習有機合成技術者選擇之適合溶劑中進行。在進行反應之溫度(例如，可自溶劑之冷凍溫度變動至溶劑之沸騰溫度之溫度)下，合適之溶劑可實質上不與起始物質(反應物)、中間體或產物反應。既定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，適於特定反應步驟之溶劑可由熟練技術人員選擇。

【0303】 如本文所用之表述「環境溫度」及「室溫」或「rt」為此項技術中所瞭解，且通常指溫度(例如反應溫度)大約為進行反應所處之空間之溫度，例如約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【0304】 本文所述之化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及保護基脫除。保護及脫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確定。可以在例如 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999) 中找到保護基團的化學性質。

【0305】 反應可根據在此項技術中已知之任何合適方法來監測。舉例而言，產物形成可藉由光譜手段，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(例如紫外-可見)、質譜法；或藉由層析方法，諸如高效液相層析(HPLC)、液相層析-質譜法(LCMS)或薄層層析(TLC)進行監測。化合物可由熟習此項技術者藉由多種方法純化，該等方法包括高效液相層析(HPLC)及正相矽石層析。

使用方法

【0306】 本文所述之化合物、鹽或其立體異構物抑制 PI3K γ 激酶之活性。因此，本文所述之化合物、鹽或立體異構物可用於藉由使 PI3K γ 激酶與任一或多種本文所述之化合物、鹽或組合物接觸來抑制該激酶之方法中。在一些實施例中，該等化合物或鹽可用於藉由投與有效量之本文所述之化合物或其鹽而抑制需要該抑制之個體/患者中的 PI3K γ 活性之方法中。在一些實施例中，調節為抑制。在一些實施例中，該接觸為活體內。在一些實施例中，該接觸為離體。有利地，如本文所述的化合物在動物研究中表現出更好的功效和有利的安全性和毒性特徵。

【0307】 在一些實施例中，PI3K γ 包括突變。突變可為一種胺基酸置換另一胺基酸，或一或多種胺基酸之缺失。在該等實施例中，突變可存在於 PI3K γ 之激酶結構域中。

【0308】 在一些實施例中，該化合物或鹽進一步抑制 PI3K δ 。

【0309】 本文所述之化合物或鹽可為選擇性的。「選擇性的」意謂該化合物分別以與至少一種其他激酶相比更強之親和力或效力結合或抑制 PI3K γ 。在一些實施例中，相比 PI3K δ 、PI3K α 及 PI3K β ，本發明之化合物為 PI3K γ 之選擇性抑制劑。在一些實施例中，相比 PI3K α 及 PI3K β ，本發明之化合物為 PI3K γ 之選擇性抑制劑。在一些實施例中，如藉由本文所述之分析所量測，選擇性可為 PI3K δ 之至少約 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍或 20 倍。在一些實施例中，選擇性可在各酶之 2 μ M ATP 濃度下測試。在一些實施例中，本發明之化合物之選擇性可藉由與特定 PI3K 激酶活性相關之細胞分析來測定。

【0310】 本發明之另一態樣係關於治療個體(例如，患者)之激酶 PI3K γ 相關疾病或病症之方法，其係藉由對需要該治療之個體投與治療有效量或劑量之一

或多種本發明之化合物或其醫藥組合物來治療。PI3K γ 相關疾病或病症可包括直接或間接與 PI3K γ 之表現或活性(包括過度表現及/或異常活性水準)關聯之任何疾病、病症或病狀。

【0311】 在一些實施例中，該疾病或病症為自體免疫疾病或病症、癌症、心血管疾病或神經退化性疾病。

【0312】 在一些實施例中，該疾病或病症為肺癌(例如，非小細胞肺癌)、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、結腸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌或肉瘤。在一些實施例中，肉瘤為 Askin 氏腫瘤、葡萄狀肉瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性血管內皮瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、泡狀軟部肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、隆突性皮膚纖維肉瘤、硬纖維瘤、促結締組織增生性小圓細胞瘤、上皮樣肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡堡氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性外周神經鞘膜瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化多形性肉瘤。

【0313】 在一些實施例中，疾病或病症為間皮瘤或腺癌。在一些實施例中，疾病或病症為間皮瘤。在一些實施例中，疾病或病症為腺癌。

【0314】 在一些實施例中，該疾病或病症為急性骨髓性白血病(例如，急性單核細胞性白血病)、小淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性髓細胞性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、T 細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)、皮膚 T 細胞淋巴瘤、大顆粒淋巴細胞性白血病、成熟(外周) t 細胞贅瘤(PTCL)、退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)或淋巴母細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該成熟(外周) t 細胞贅瘤(PTCL)為 T 細胞幼淋巴細胞白血病、T 細胞顆粒淋巴細胞性白血病、侵襲性 NK-細胞白血病、蕈樣肉芽腫/西澤里症候群、退行性大細

胞淋巴瘤(T 細胞類型)、腸病類型 T 細胞淋巴瘤、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤或血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)為全身性 ALCL 或原發性皮膚 ALCL。

【0315】 在一些實施例中，該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤、急性成髓細胞白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞白血病、套細胞淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、淋巴結外邊緣區淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、幼淋巴細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓纖維化、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、漿細胞性白血病、髓外漿細胞瘤、冒煙型骨髓瘤(亦稱為無症狀性骨髓瘤)、意義未明的單株丙種球蛋白病(MGUS)或彌漫性大 B 細胞淋巴瘤。

【0316】 MDSC(髓源性抑制細胞)是來自骨髓譜系(源自骨髓幹細胞的細胞家族)的異質免疫細胞群。由於血細胞生成改變，MDSC 在諸如慢性感染和癌症的病理情況中強烈擴增。MDSC 與其他骨髓細胞類型區別開來，其中它們具有強免疫抑制活性而非免疫刺激性。與其他骨髓細胞相似，MDSC 與其他免疫細胞類型相互作用，包括 T 細胞、樹突細胞、巨噬細胞和自然殺傷細胞，以調節其功能。在一些實施例中，本文所述的化合物等可用於 MDSC 高度浸潤的癌組織(例如腫瘤)，包括具有較高基礎水準的巨噬細胞和/或 MDSC 浸潤的實體瘤。

【0317】 在一些實施例中，該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤、急性成髓細胞白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞白血病、套細胞淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、淋巴結外邊緣區淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、幼淋巴細胞白血

病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓纖維化、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、漿細胞性白血病、髓外漿細胞瘤、冒煙型骨髓瘤(亦稱為無症狀性骨髓瘤)、意義未明的單株丙種球蛋白病(MGUS)或瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。

【0318】 在一些實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為復發型 NHL、難治性 NHL、復發性濾泡性 NHL、惰性 NHL (iNHL)或侵襲性 NHL (aNHL)。

【0319】 在一些實施例中，該瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤為活化 B 細胞樣(ABC)瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤或生發中心 B 細胞(GCB)瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。

【0320】 在一些實施例中，該伯基特氏淋巴瘤為地方性伯基特氏淋巴瘤、偶發性伯基特氏淋巴瘤或伯基特樣淋巴瘤。

【0321】 在一些實施例中，該疾病或病症為類風濕性關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、哮喘、過敏(例如過敏性鼻炎)、胰腺炎、牛皮癬、過敏症、絲球體腎炎、發炎性腸病(例如，克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、血栓症、腦膜炎、腦炎、糖尿病性視網膜病、良性前列腺肥大、重症肌無力、休格連氏症候群、骨關節炎、再狹窄或動脈粥樣硬化。

【0322】 在一些實施例中，疾病或病症為心臟肥大、心肌細胞功能障礙、急性冠脈症候群、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支氣管炎、高血壓、缺血、缺血-再灌注、血管收縮、貧血(例如，溶血性貧血、再生障礙性貧血或純紅細胞性貧血)、細菌感染、病毒感染、移植排斥、腎病、過敏性休克、纖維化、骨骼肌萎縮、骨骼肌肥大、血管生成、敗血症、移植物抗宿主疾病、同種異體或異種移植、腎小球硬化、進行性腎纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、特發性肺纖維化、自體免疫溶血性貧血、血管炎、狼瘡腎炎、天皰瘡或膜性腎病。

【0323】 在一些實施例中，疾病或病症為心臟肥大、心肌細胞功能障礙、慢性阻塞性肺病(COPD)、高血壓、缺血、缺血-再灌注、血管收縮、貧血(例如，溶血性貧血、再生障礙性貧血或純紅細胞性貧血)、細菌感染、病毒感染、移植排斥、腎病、過敏性休克、纖維化、骨骼肌萎縮、骨骼肌肥大、血管生成、敗血症、移植排斥、腎小球硬化、進行性腎纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、自體免疫溶血性貧血、血管炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、天皰瘡或膜性腎病。

【0324】 在一些實施例中，該疾病或病症為阿爾茲海默氏病、中樞神經系統創傷或中風。

【0325】 在一些實施例中，該特發性血小板減少性紫癜(ITP)為復發型 ITP 或難治性 ITP。

【0326】 在一些實施例中，血管炎為白塞氏病(Behçet's disease)、柯根氏症候群(Cogan's syndrome)、巨細胞性動脈炎、風濕性多肌痛(PMR)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、伯格氏病(Buerger's disease)(閉塞性血栓性血管炎)、中樞神經系統血管炎、川崎病(Kawasaki disease)、多發性結節性動脈炎、車格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、混合冷球蛋白血症血管炎(原發性或 C 型肝炎病毒(HCV)誘發)、亨諾克-許蘭紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)、過敏性血管炎、顯微鏡下多血管炎(microscopic polyangiitis)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)或抗嗜中性球細胞質抗體相關(ANCA)全身性血管炎(AASV)。

【0327】 本發明進一步提供用於本文所述之任何方法中的本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0328】 本發明進一步提供本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於

製造用於本文所述之任何方法中之藥劑的用途。

【0329】 如本文所用，術語「接觸」係指使指定部分在活體外系統或活體內系統中集合在一起。舉例而言，使 PI3K 與本發明化合物「接觸」包括對具有 PI3K 之個體或患者(諸如人類)投與本發明化合物，以及例如將本發明化合物引入含有細胞製劑或純化製劑之樣品中，該細胞製劑或純化製劑含有 PI3K。

【0330】 據信如本文提供之本發明化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或其任何實施例可具有令人滿意之藥理學曲線及有希望之生物醫藥學性質，諸如毒理學曲線、代謝及藥物代謝動力學性質、溶解度及滲透性。應瞭解適當生物醫藥學性質之確定在熟習此項技術者之知識範圍內，例如測定細胞中之細胞毒性或對某些目標或通道之抑制以確定潛在毒性。

【0331】 如本文所用，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、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0332】 如本文所用，片語「治療有效量」係指活性化合物或醫藥劑引發由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師在組織、系統、動物、個體或人類中所尋求之生物或醫學反應之量。

【0333】 如本文所用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」可指以下一或多者：(1)抑制疾病；例如抑制正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即遏制病理學及/或症狀之進一步發展)；及(2)改善疾病；例如改善正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即逆轉病理學及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重性。

【0334】 在一些實施例中，本發明化合物可用於預防或降低發生本文提及的任何疾病的風險；例如，預防或降低可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或

顯示疾病的病理學或症狀的個體患上疾病、病狀或病症的風險。

組合療法

I. 免疫檢查點療法

【0335】 在一些實施例中，本文提供的 PI3K γ 抑制劑可以與一種或多種免疫檢查點抑制劑組合使用，用於治療如本文所述的癌症。在一個實施例中，與本文所述的一種或多種免疫檢查點抑制劑的組合可用於治療黑素瘤。本發明的化合物可以與一種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、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、HPK1、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1 及 PD-L2 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 之刺激檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子是選自 A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT 及 VISTA 的抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本發明之化合物可與選自 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。

【0336】 在一些實施例中，本文提供的 PI3K γ 抑制劑可以與免疫檢查點分子的一種或多種激動劑組合使用，該等免疫檢查點分子例如 OX40、CD27、OX40、GITR 和 CD137(也稱為 4-1BB)。

【0337】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0338】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 PD-1 的抑制劑，例

如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為尼魯單抗、帕母單抗(亦稱為 MK-3475)、德瓦魯單抗(Imfinzi®)、披地單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122 或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體是納武單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體是派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體是 MGA012。在一些實施例中，抗 PD1 抗體是 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，例如 4-1BB(例如，烏瑞單抗(urelumab)，烏托單抗(utomilumab)。

【0339】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 PD-L1 的抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體是 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(也稱為 RG7446)或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體是 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0340】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 PD-1 及 PD-L1 的抑制劑，例如抗 PD-1/PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，該抗 PD-1/PD-L1 抗體為 MCLA-136。

【0341】 在一些實施例中，抑制劑為 MCLA-145。

【0342】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 CTLA-4 的抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 -CTLA-4 抗體為伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、AGEN1884 或 CP-675,206。

【0343】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 LAG3 的抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體是 BMS-986016、LAG525 或 INCAGN2385。

【0344】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 TIM3 的抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗-TIM3 抗體為 INCAGN2390、MBG453

或 TSR-022。

【0345】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 GITR 的抑制劑，例如抗-GITR 抗體。在一些實施例中，抗-GITR 抗體為 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323 或 MEDI1873。

【0346】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 OX40 的促效劑，例如 OX40 促效劑抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗-OX40 抗體為 MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998 或 BMS-986178。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白是 MEDI6383。

【0347】 在一些實施例中，免疫檢查點分子的抑制劑是 CD20 的抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體是奧妥珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗(rituximab)。

【0348】 本發明的化合物可以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中之一者靶向 PD-1，PD-L1，CTLA-4，GITR，OX40，TIM3，LAG3，CD137，ICOS，CD3 或 TGF β 受體。

【0349】 在一些實施例中，本文所提供之 PI3K γ 抑制劑可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，該代謝酶抑制劑為 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括 epacadostat，NLG919，BMS-986205，PF-06840003，IOM2983，RG-70099 及 LY338196。

【0350】 如通篇所提供的，該等附加化合物、抑制劑、試劑等可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或它們可以單獨劑型同時或依序投與。

II. 癌症療法

【0351】 癌細胞生長及存活可受多個信號傳導路徑影響。因此，組合在目標中展現不同偏好之不同酶/蛋白質/受體抑制劑(其調節該等目標之活性)來治療此

等病狀係適用的。靶向一個以上信號傳導路徑(或既定信號傳導路徑中所涉及之一個以上生物分子)可降低細胞群中出現抗藥性之可能性及/或降低治療之毒性。

【0352】 本發明的化合物可以與一種或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑或一種或多種療法組合用於治療疾病，例如癌症。可藉由組合療法治療的疾病和適應症的實例包括如本文所述的那些。癌症的實例包括實體瘤和液體瘤，例如血癌。

【0353】 一或多種額外醫藥劑，諸如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑、免疫-腫瘤學藥劑、代謝酶抑制劑、趨化因子受體抑制劑及磷酸酯酶抑制劑，以及 Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF 及 FAK 激酶抑制劑，諸如 WO 2006/056399 中所述之彼等。諸如治療抗體之其他藥劑可與關於 PI3K 相關疾病、病症或病狀之治療的本發明化合物組合使用。該一或多種額外醫藥劑可同時或依序投與患者。

【0354】 例如，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及本文描述之其他疾病或病症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。可以與本發明化合物組合用於治療本文所述的癌症和其他疾病和病症的抑制劑的非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如

INCB54828、INCB62079 和 INCB63904)，JAK 抑制劑(JAK1 和/或 JAK2，例如魯索替尼，巴瑞替尼或 INCB39110)，IDO 抑制劑(如 epacadostat，NLG919 或 BMS-986205)，LSD1 抑制劑(如 INCB59872 和 INCB60003)，TDO 抑制劑，PI3K- δ 抑制劑(如 INCB50797 和 INCB50465)，Pim 抑制劑，CSF1R 抑制劑，TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3，Axl 和 Mer)，組蛋白去乙酰化酶抑制劑(HDAC)，如 HDAC8 抑制劑，血管生成抑制劑，白細胞介素受體抑制劑，溴和額外的末端家族成員抑制劑(例如，溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑，如 INCB54329 和 INCB57643)和腺苷受體拮抗劑或其組合。

【0355】 在一些實施例中，本文所述之化合物或鹽與 PI3K δ 抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文所述之化合物或鹽與 JAK 抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文所述之化合物或鹽與 JAK1 或 JAK2 抑制劑(例如，巴瑞替尼或魯索替尼)一起投與。在一些實施例中，本文所述之化合物或鹽與 JAK1 抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文所述之化合物或鹽與 JAK1 抑制劑一起投與，該抑制劑選擇性超過 JAK2。

【0356】 用於組合療法中之例示性抗體包括但不限於曲妥珠單抗(Trastuzumab)(例如抗 HER2)、雷珠單抗(Ranibizumab)(例如抗 VEGF-A)、貝伐單抗(Bevacizumab)(商品名阿伐斯汀(Avastin)，例如抗 VEGF)、帕尼單抗(Panitumumab)(例如抗 EGFR)、西妥昔單抗(Cetuximab)(例如抗 EGFR)、利妥星(Rituxan)(抗 CD20)及針對 c-MET 之抗體。

【0357】 以下藥劑中之一或多者可與本發明之化合物組合使用且提呈為非限定性清單：細胞生長抑制劑、順鉑、阿黴素(doxorubicin)、紫杉特爾(taxotere)、紫杉醇(taxol)、依妥普賽(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、開普拓(camptostar)、拓撲替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇

(docetaxel)、依波司酮(epothilones)、它莫西芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、甲胺蝶呤(methotrexate)、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSA™(吉非替尼)、TARCEVA™(埃羅替尼)、EGFR 抗體、內含子、ara-C、阿德力黴素(adriamycin)、環磷醯胺(cytosan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、依弗醯胺(ifosfamide)、黴法蘭(melphalan)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、溴丙哌嗪(pipobroman)、三伸乙三聚氰胺(triethylenemelamine)、三伸乙硫磷胺(triethylenethiophosphoramine)、二甲磺酸丁酯(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈球黴素(streptozocin)、達卡巴仁(dacarbazine)、氟尿苷(floxuridine)、阿拉伯糖基胞嘧啶(cytarabine)、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、6-硫鳥嘌呤(6-thioguanine)、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲醯四氫葉酸(leucovirin)、ELOXATIN™、噴司他汀(pentostatine)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博來黴素(bleomycin)、放線黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、光輝黴素(mithramycin)、脫氧肋間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C (mitomycin-C)、L-天門冬醯胺酸酶(L-asparaginase)、坦尼坡賽 17(teniposide 17)、 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睪固酮(testosterone)、潑尼松(Prednisone)、氟甲睪酮(Fluoxymesterone)、屈他雄酮丙酸酯(Dromostanolone propionate)、去氫睪內酯、甲地孕酮(megestrolacetate)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、甲基睪固酮(methyltestosterone)、潑尼松龍(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羥助孕酮(hydroxyprogesterone)、胺魯米特

(aminoglutethimide)、雌二醇氮芥(estramustine)、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesteroneacetate)、柳培林(leuprolide)、氟塔醯胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡铂(carboplatin)、羟基脲(hydroxyurea)、胺苯吡啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑衍生物(levamisole)、温诺平(navelbene)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、凯西他滨(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、度洛昔芬(droloxafine)、六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、安维汀(avastin)、HERCEPTIN™ (曲妥单抗(trastuzumab))、BEXXAR™ (托西莫单抗(tositumomab))、VELCADE™ (硼替佐米(bortezomib))、ZEVALIN™ (替伊莫单抗(ibrutinomab tiuxetan))、TRISENOX™ (三氧化二砷(arsenic trioxide))、XELODA™ (卡培他滨(capecitabine))、长春瑞滨(vinorelbine)、吡吩姆(porfimer)、ERBITUX™ (西妥昔单抗(cetuximab))、噻替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、美法仑(melphalan)、曲妥珠单抗、来曲唑(lerozole)、氟维司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、异环磷酰胺(ifosfomide)、利妥昔单抗(rituximab)、C225(西妥昔单抗(cetuximab))、Campath、(阿仑单抗(alemtuzumab))、氯法拉滨(clofarabine)、克拉屈滨(cladribine)、阿非迪黧素(aphidicolon)、瑞图宣(rituxan)、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)、替紫他滨(tezacitabine)、Sml1、氟达拉滨(fludarabine)、喷司他汀、triapine、didox、trimidox、amidox、3-AP 及 MDL-101,731。

【0358】 本發明之化合物可進一步與(例如)藉由化學療法、輻射療法、腫瘤靶向療法、輔佐療法、免疫療法或外科手術治療癌症之其他方法組合使用。免疫療法的實例包括細胞因子治療(例如，干擾素，GM-CSF，G-CSF，IL-2)，CRS-207 免疫療法，癌症疫苗，單株抗體，過繼性 T 細胞轉移，Toll 受體激動

劑，STING 激動劑，溶瘤病毒療法 and 免疫調節小分子，包括沙利度胺或 JAK1/2 抑制劑等。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。例示性化學治療劑包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿利維 A 酸(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬醯胺酸酶(asparaginase)、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞替尼(baricitinib)、博萊黴素(bleomycin)、bortezomib、硼替佐米(bortezomib)、靜脈劑型白消安(busulfan intravenous)、口服劑型白消安(busulfan oral)、卡普羥酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素 D (dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、柔紅黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-毒素連接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組氨瑞林(histrelin acetate)、

替伊莫單抗 (ibritumomab tiuxetan)、伊達比星 (idarubicin)、異環磷醯胺 (ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate)、干擾素 α 2a (interferon alfa 2a)、伊立替康 (irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼 (lapatinib ditosylate)、來那度胺 (lenalidomide)、來曲唑 (letrozole)、甲醯四氫葉酸 (leucovorin)、乙酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate)、左旋咪唑 (levamisole)、洛莫司汀 (lomustine)、氮芥 (meclorothamine)、乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、美法侖 (melphalan)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、甲氧沙林 (methoxsalen)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、苯丙酸南諾龍 (nandrolone phenpropionate)、奈拉濱 (nelarabine)、諾菲單抗 (nofetumomab)、奧拉帕尼奧沙利鉑 (olapariboxaliplatin)、紫杉醇 (paclitaxel)、帕米膦酸鹽 (pamidronate)、帕尼單抗 (panitumumab)、培門冬酶 (pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭 (pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉 (pemetrexed disodium)、噴司他丁 (pentostatin)、哌泊溴烷 (pipobroman)、普卡黴素 (plicamycin)、丙卡巴肼 (procarbazine)、奎納克林 (quinacrine)、拉布立酶 (rasburicase)、利妥昔單抗 (rituximab)、魯索利替尼 (ruxolitinib)、蘆卡帕尼 (rucaparib)、鏈佐星 (streptozocin)、他莫昔芬 (tamoxifen)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷 (teniposide)、睪內酯 (testolactone)、沙利度胺 (thalidomide)、硫鳥嘌呤 (thioguanine)、硫替派 (thiotepa)、托泊替康 (topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、托西莫單抗 (tositumomab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、維甲酸 (tretinoin)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)、戊柔比星 (valrubicin)、長春鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春瑞濱 (vinorelbine)、伏立諾他 (vorinostat)、尼拉帕尼 (niraparib)、維利帕尼 (veliparib)、他拉唑帕尼 (talazoparib) 及唑來膦酸鹽 (zoledronate)。

【0359】 化學治療劑之額外實例包括蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib))、沙利多邁(thalidomide)、來那度胺(revlimid)；及 DNA 損傷劑，諸如美法侖、阿黴素、環磷醯胺、長春新鹼、依妥普賽、卡莫司汀及其類似物。

【0360】 示例性類固醇包括皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)或潑尼松。

【0361】 示例 Bcr-Abl 抑制劑包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEACTM)，尼羅替尼，達沙替尼，博舒替尼和普納替尼，以及醫藥學上可接受的鹽。其他合適的 Bcr-Abl 抑制劑實例包括美國專利第 5,521,184 號、WO 04/005281 和美國專利申請第 60/578,491 號中揭示的屬和種的化合物及其醫藥學上可接受的鹽。

【0362】 合適的 Flt-3 抑制劑實例包括米哌妥林(midostaurin)，來他替尼(lestaurtinib)，利尼伐尼(linifanib)，舒尼替尼，舒尼替尼，馬來酸鹽，索拉非尼，奎紮替尼(quizartinib)，crenolanib，pacritinib，坦度替尼(tandutinib)，PLX3397 和 ASP2215，及其醫藥學上可接受的鹽。其他示範性適合 Flt-3 抑制劑包括如 WO 03/037347、WO 03/099771 及 WO 04/046120 中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0363】 合適的 RAF 抑制劑的實例包括達拉菲尼(dabrafenib)，索拉非尼和維莫非尼(vemurafenib)，以及它們的藥學上可接受的鹽。其他示範性適合 RAF 抑制劑包括如 WO 00/09495 及 WO 05/028444 中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0364】 合適的 FAK 抑制劑的實例包括 VS-4718，VS-5095，VS-6062，VS-6063，BI853520 和 GSK2256098，及其藥學上可接受的鹽。其他示例合適的 FAK 抑制劑包括化合物及其藥學上可接受的鹽，如 WO 04/080980，WO

04/056786，WO 03/024967，WO 01/064655，WO 00/053595 和 WO 01/014402 中所揭示的。

【0365】 在一些實施例中，本發明之化合物可與包括伊馬替尼(imatinib)之一或多種其他激酶抑制劑組合使用以尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑有抗性之患者。

【0366】 在一些實施例中，本發明之化合物可在癌症治療中與化學治療劑組合使用，且如與對單獨化學治療劑之反應相比可改良治療反應，而不加劇其毒性效應。在一些實施例中，本發明的化合物可以與本文提供的化學治療劑組合使用。例如，用於治療多發性骨髓瘤之額外醫藥劑可包括不限於美法侖、美法侖加潑尼松[MP]、阿黴素、地塞米松及萬科(硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他額外藥劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑。在一些實施例中，該藥劑是烷化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷化劑的實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(MEL)及苯達莫司汀。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑是卡非佐米。在一些實施例中，皮質類固醇是地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑是來那度胺(LEN)或泊馬度胺(POM)。累加或協同效應為組合本發明 PI3K 抑制劑與另一藥劑之所要結果。

【0367】 在一些實施例中，本發明化合物可與 JAK 或 PI3K δ 之抑制劑組合使用。

【0368】 該等藥劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或該等藥劑可以單獨劑型同時或依序投與。

【0369】 本發明的化合物可以與一種或多種其他抑制劑或一種或多種療法組合用於治療感染。感染的實例包括病毒感染，細菌感染，真菌感染或寄生蟲感染。

【0370】 在一些實施例中，諸如地塞米松之皮質類固醇係與本發明之化合物組合來對患者投與，其中地塞米松係與連續投與相反來間歇投與。

【0371】 式(I)或本文所述的任何式之化合物，如申請專利範圍中任一項中所引用和本文所述的化合物或其鹽可與另一種免疫原性試劑組合，例如癌細胞，純化的腫瘤抗原(包括重組蛋白，肽和碳水化合物分子)，細胞和用編碼免疫刺激細胞因子的基因轉染的細胞。可以使用的腫瘤疫苗的非限制性實例包括黑素瘤抗原的肽，例如 gp100，MAGE 抗原，Trp-2，MARTI 和/或酪胺酸酶的肽，或轉染以表達細胞因子 GM-CSF 的腫瘤細胞。

【0372】 式(I)或本文所述的任何式之化合物，如申請專利範圍中任一項所引用和本文所述的化合物或其鹽可與疫苗接種方案組合用於治療癌症。在一些實施例中，轉導腫瘤細胞以表達 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自涉及人類癌症的病毒的蛋白質，例如人乳頭瘤病毒(HPV)，肝炎病毒(HBV 和 HCV)和卡波西氏皰疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些實施例中，本發明的化合物可以與腫瘤特異性抗原組合使用，例如從腫瘤組織本身分離的熱休克蛋白。在一些實施例中，式(I)或如本文所述的任何式之化合物，如申請專利範圍中任一項所引用和本文所述的化合物或其鹽可與樹突細胞免疫組合以激活有效的抗腫瘤反應。

【0373】 本發明的化合物可以與雙特異性大環肽組合使用，所述雙特異性大環肽將表達 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受體的效應細胞靶向輸送至腫瘤細胞。本發明的化合物還可以與激活宿主免疫應答性的大環肽組合。

【0374】 在一些其他實施例中，本發明之化合物與其他治療劑之組合可在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後對患者投與。本發明的化合物可以與骨髓移植組合使用，用於治療多種造血來源的腫瘤。

【0375】 式(I)或如本文所述的任何式之化合物，如申請專利範圍中任一項所引用和本文所述的化合物或其鹽可與疫苗組合使用，以刺激對病原體、毒素和自身抗原的免疫應答。該治療方法可能特別適用的病原體的實例包括目前沒有有效疫苗的病原體，或常規疫苗不完全有效的病原體。這些包括但不限於 HIV，肝炎(A，B 和 C)，流感，疱疹，賈第蟲，瘧疾，利什曼原蟲，金黃色葡萄球菌，銅綠假單胞菌。

【0376】 引起可藉由本發明的方法治療的感染的病毒包括但不限於人乳頭瘤病毒，流感，甲型，A 型、B 型、C 型或 D 型肝炎病毒，腺病毒，痘病毒，單純疱疹病毒，人巨細胞病毒，嚴重急性呼吸症候群病毒，埃博拉病毒，麻疹病毒，疱疹病毒(如 VZV，HSV-1，HAV-6，HSV-II 和 CMV，Epstein Barr 病毒)，黃病毒，埃可病毒，鼻病毒，柯薩奇病毒，玉米病毒，呼吸道合胞病毒，腮腺炎病毒，輪狀病毒，麻疹病毒，風疹病毒，細小病毒，痘苗病毒，HTLV 病毒，登革熱病毒，乳頭瘤病毒，軟體動物病毒，脊髓灰質炎病毒，狂犬病毒，JC 病毒和蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0377】 引起可藉由本發明的方法治療的感染的致病細菌包括但不限於衣原體，立克次體細菌，分枝桿菌，葡萄球菌，鏈球菌，肺炎球菌，腦膜炎球菌和淋球菌，克雷伯氏菌，變形桿菌，沙雷氏菌，假單胞菌，軍團菌，白喉，沙門氏菌，桿菌，霍亂，破傷風，肉毒中毒，炭疽，鼠疫，鉤端螺旋體病和萊姆病細菌。

【0378】 導致可由本發明方法治療之感染的致病真菌包括但不限於念珠菌屬(白色念珠菌、克魯斯念珠菌、光滑念珠菌、熱帶念珠菌等)、新型隱球菌、麴菌(薰煙色麴菌、黑麴菌等)、毛黴目屬(毛黴屬、犁頭黴屬、根黴屬)、申克氏孢子絲菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌及荚膜組織漿菌。引起可

藉由本發明的方法治療的感染的致病性寄生蟲包括但不限於溶組織內阿米巴，大腸桿菌，福氏耐格里變形蟲，棘阿米巴蟲屬，賈第鞭毛蟲，隱孢子蟲屬，卡氏肺孢子蟲，間日瘧原蟲，巴貝斯蟲，布氏錐蟲，克氏錐蟲，杜氏利什曼蟲，弓形蟲和巴西日圓線蟲。

【0379】 安全並且有效地投與大多數這些化學治療劑的方法是熟習此項技術者已知的。另外，它們的投與在標準文獻中描述。例如，多種化學治療劑之投與描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR, 例如 1996 版, Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中，如同全文闡述一般。

醫藥調配物及劑型

【0380】 當用作醫藥劑時，本發明化合物可以醫藥組合物之形式投與。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且視需要局部治療抑或全身性治療及欲治療之區域而定，可藉由多種途徑投與。投與可為表面(包括經皮、表皮、眼部及黏膜，包括鼻內遞送、經陰道遞送及經直腸遞送)、經肺(例如藉由吸入或吹入散劑或氣霧劑，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、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內，例如鞘內或室內投與。非經腸投與可呈單一團式劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵達成。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏劑、洗劑、乳膏劑、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及其類似物可為必需或可需的。

【0381】 本發明亦包括醫藥組合物，其含有與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)組合的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分。在一些實施例中，該組合物適用於局部投與。在製備本發明組合物時，該活性成分

通常與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或封入呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之載劑中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為充當活性成分之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體材料。因此，該等組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達 10 重量%活性化合物之軟膏劑、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝散劑。

【0382】 在製備調配物時，活性化合物可在與其他成分組合之前進行研磨以提供適當粒徑。若活性化合物實質上不可溶，則其可研磨至小於 200 目之粒徑。若活性化合物實質上可溶於水，則粒度可藉由研磨調整以使得在調配物中實質上均一分佈，例如約 40 目。

【0383】 本發明化合物可使用已知研磨程序(諸如濕磨)進行研磨以獲得適於錠劑形成及其他調配物類型之粒徑。本發明化合物之精細分散(奈米微粒)製劑可藉由此項技術中已知之製程製備，例如參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

【0384】 合適賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、褐藻酸鹽、黃耆、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、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；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；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。本揭示案之組合物可藉由使用本領域已知之程序調配成在向患者投藥之後提供活性成分之快速、持續或延緩的釋放。

【0385】 該等組合物可調配成單位劑型，各劑含有約 5 至約 1000 mg (1 g)，更通常約 100 至約 500 mg 活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為用於人

類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理個別單元，各單元含有經計算以產生所要治療效果之預定量之活性材料以及合適之醫藥賦形劑。

【0386】 在一些實施例中，本發明組合物含有約 5 mg 至約 50 mg 活性成分。本領域之一般技術人員應瞭解這體現含有約 5 至約 10、約 10 至約 15、約 15 至約 20、約 20 至約 25、約 25 至約 30、約 30 至約 35、約 35 至約 40、約 40 至約 45 或約 45 至約 50 mg 活性成分之組合物。

【0387】 在一些實施例中，本發明組合物含有約 50 mg 至約 500 mg 活性成分。本領域之一般技術人員應瞭解這體現含有約 50 至約 100、約 100 至約 150、約 150 至約 200、約 200 至約 250、約 250 至約 300、約 350 至約 400、或約 450 至約 500 mg 活性成分之組合物。

【0388】 在一些實施例中，本發明組合物含有約 500 mg 至約 1000 mg 活性成分。本領域之一般技術人員應瞭解這體現含有約 500 至約 550、約 550 至約 600、約 600 至約 650、約 650 至約 700、約 700 至約 750、約 750 至約 800、約 800 至約 850、約 850 至約 900、約 900 至約 950 或約 950 至約 1000 mg 活性成分之組合物。

【0389】 在本發明之方法及用途中可使用相似劑量之本文所述化合物。

【0390】 活性化合物可在廣泛劑量範圍內有效且通常以醫藥有效量投與。然而，應瞭解實際投與之化合物之量將通常由醫師根據相關情形來確定，該等情形包括欲治療之病狀、所選投藥途徑、投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重性及其類似情形。

【0391】 為製備固體組合物，諸如錠劑，使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合物。當將此等預調配組合物稱作均質時，活性成分通常均勻分散於組合物中，使得該組合物可容易

地再分成同等有效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著將此固體預調配物再分成上述類型之單位劑型，該等單位劑型含有例如約 0.1 至約 1000 mg 本發明之活性成分。

【0392】 本發明之錠劑或丸劑可包覆包衣或另外經混配以提供提供延長作用之優勢的劑型。例如，該錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈包覆前者之外包體形式。兩種組分可由用於抵抗胃中之崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或延遲釋放之腸溶層分離。多種材料可用於該等腸溶層或包衣，該等材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0393】 可併有本發明之化合物及組合物以便經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、經適合調味之糖漿、水性或油性懸浮液，及用可食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0394】 用於吸入或吹入之組合物包括在醫藥學上可接受之水性或有機溶劑中之溶液及懸浮液，或其混合物，及散劑。液體或固體組合物可含有如上所述之醫藥學上可接受之適合賦形劑。在一些實施例中，該等組合物藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以達成局部或全身性作用。組合物可藉由使用惰性氣體霧化。霧化溶液可直接自霧化器件呼吸，或霧化器件可連接於面罩、帷罩或間歇式正壓呼吸機。溶液、懸浮液或散劑組合物可經口或經鼻自以適當方式遞送調配物之裝置投與。

【0395】 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏劑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 (white Vaseline) 及其類似物之疏水性載劑。乳膏劑之載劑組成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-單硬脂酸甘油酯及十六基硬

脂醇)之組合。可使用異丙醇及水，適當時與其他組分(諸如甘油、羥乙基纖維素及其類似物)組合來調配凝膠劑。在一些實施例中，表面調配物含有至少約 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。表面調配物可適當地封裝於例如 100 g 之管中，該等管視情況締合有治療所選適應症(例如牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明書。

【0396】 投與患者之化合物或組合物之量將視所投與物、投與目的(諸如預防或療法)、患者狀態、投與方式及其類似因素而變化。在治療應用中，組合物可以足以治癒或至少部分遏制疾病及其併發症之症狀的量投與已罹患該疾病之患者。有效劑量將取決於所治療之疾病狀況，以及主治臨床醫師視諸如疾病嚴重性、患者年齡、體重及一般狀況及其類似因素之因素所作的判斷。

【0397】 投與患者之組合物可呈上述醫藥組合物形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術來滅菌，或可無菌過濾。水溶液可經封裝以原樣使用，或凍乾，經凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 通常將在 3 與 11 之間、更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解某些前述賦形劑、載劑或穩定劑之使用將導致形成醫藥鹽。

【0398】 本發明化合物之治療劑量可根據例如治療所欲達成之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可視許多因素而變化，該等因素包括劑量、化學特徵(例如，疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可在含有約 0.1 w/v%至約 10 w/v%化合物之生理緩衝水溶液中提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍為每日每公斤體重約 1 µg 至約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每日約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量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功效、賦形劑之

配方，及其投藥途徑之變數而定。有效劑量可自源於活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推。

【0399】 本發明之組合物可進一步包括一或多種其他醫藥藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、消炎化合物或免疫抑制劑，其實例列於本文中。

經標記化合物及分析方法

【0400】 本發明之另一態樣係關於本發明之經標記化合物(放射性標記、螢光標記等)，其不僅將適用於成像技術，而且適用於活體外分析及活體內分析，該等分析用於定位及定量組織樣品(包括人類)中之 PI3K，且用於藉由抑制經標記化合物之結合來鑑別 PI3K 配位體。本發明化合物的一個或多個原子的取代也可用於產生分化的 ADME(吸附，分佈，代謝和排泄)。因此，本發明包括含有該等經標記或取代之化合物之 PI3K 分析。

【0401】 本發明進一步包括同位素標記之本發明化合物。「同位素」或「放射性標記之」化合物為其中一或多個原子由具有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之原子質量或質量數的原子置換或取代之本發明化合物。可併入本發明化合物中之合適放射性核種包括(但不限於) ^2H (亦寫成 D，即氘)、 ^3H (亦寫成 T，即氚)、 ^{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 。例如，本發明的化合物中的一個或多個氫原子可以被氘原子取代(例如，式(I)的 C_{1-6} 烷基的一個或多個氫原子可以任選被氘原子取代，例如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，所揭示的式(例如，式(I)，(II)等)的烷基可以是全氘化的。

【0402】 本文提供的化合物的一或多種組成原子可以被天然或非天然豐度的原子的同位素置換或取代。在一些實施例中，該化合物包含至少一個氘原子。例如，本文提供的化合物中的一個或多個氫原子可以被氘置換或取代(例如，

C₁₋₆ 烷基的一個或多個氫原子可以被氘原子置換，例如-CD₃ 代替-CH₃)。在一些實施例中，該化合物包含兩個或更多個氘原子。在一些實施方案中，化合物包括 1、1-2、1-3、1-4、1-5 或 1-6 個氘原子。在一些實施例中，化合物中的所有氫原子可被氘原子置換或取代。

【0403】 在一些實施例中，與任何烷基，烯基，炔基，芳基，苯基，環烷基，雜環烷基或雜芳基取代基，或如本文所述-C₁₋₆ 烷基-，伸烷基，伸烯基和伸炔基連接基團的碳原子連接的 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個氫原子各自任選地被氘原子取代。

【0404】 將同位素包括在有機化合物中的合成方法在此項技術中為已知的 (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas 著 (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971 ; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann 著, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765 ; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson 著, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位素標記的化合物可用於各種研究，例如 NMR 光譜，代謝實驗和/或分析。

【0405】 用諸如氘之較重同位素進行的取代可提供由於較大代謝穩定性(例如，活體內半衰期增加或劑量需求減少)所致之某些治療性優勢，且因此在某些情況下可能為較佳的。(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)。特別地，在一個或多個代謝位點處的取代可以提供一種或多種治療優勢。

【0406】 併入本發明放射性標記之化合物中之放射性核素將取決於該放射性標記之化合物的特定應用。例如，對於活體外 PI3K 標記及競爭分析，併入 ³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I 或 ³⁵S 之化合物可為適用的。對於放射性成像應用，

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 可為適用的。

【0407】 應瞭解「放射性標記之」或「經標記化合物」為已併有至少一種放射性核素之化合物。在一些實施例中，放射性核素選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。

【0408】 本發明可進一步包括用於將放射性同位素併入本發明之化合物中之合成方法。此項技術中熟知用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法，且本領域之一般技術人員將容易識別可應用於本發明化合物之方法。

【0409】 經標記之本發明化合物可用於篩選分析中以鑑定/評估化合物。舉例而言，經標記之新合成或鑑別之化合物(亦即，測試化合物)可在其與 PI3K 接觸時，經由追蹤標記，藉由監測其濃度變化來評估其結合 PI3K 之能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)降低結合另一化合物(亦即，標準化合物)之能力，已知該另一化合物結合於 PI3K。相應地，測試化合物與該標準化合物競爭結合於 PI3K 的能力直接地與其結合親和力相關相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物之濃度以評價標準化合物與測試化合物之間的競爭，且因此確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0410】 本發明亦包括適用於例如治療或預防 PI3K 相關疾病或病症(諸如癌症)之醫藥套組，其包括含有包含治療有效量之本發明化合物之醫藥組合物的一種或多個容器。如果需要，這樣的套組可以進一步包括各種常規藥物套組組分中的一種或多種，例如具有一種或多種藥學上可接受的載體的容器，另外的容器等，這對於熟習此項技術者來說是顯而易見的。套組中還可以包括作為插入物或標籤的說明，指示待投與的組分的量，投藥指導和/或混合組分的指導。

【0411】 本發明將藉助於特定實例更詳細地加以描述。提供以下實例以達成說明性目的，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者應容易瞭解可改變或修改以生成基本上相同結果之多種非關鍵性參數。根據本文所述之至少一種分析，已發現實例之化合物為 PI3K γ 抑制劑。

實例

【0412】 在 Waters 質量定向分級分離系統上執行一些所製備之化合物的製備型 LC-MS 純化。用於操作這些系統的基本設備設置、方案和控制軟體已在文獻中詳細描述(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))。通常在以下條件下對經分離之化合物進行分析性液相層析質譜法(LCMS)以用於純度分析：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μ m，2.1×50 mm；緩衝液：移動相 A：含 0.025% TFA 之水及移動相 B：乙腈；梯度 2%至 80% B，在 3 分鐘內，流動速率為 2.0 毫升/分鐘。

【0413】 一些所製備之化合物亦如實例中所指示以製備型規模藉由具有 MS 偵測器的逆相高效液相層析(RP-HPLC)或急驟層析(矽膠)來分離。如下為典型製備型逆相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件：

【0414】 pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μ m，30 × 100 mm 或 Waters XBridge™ C₁₈ 5 μ m，30×100 mm 管柱，用以下溶離：移動相 A：含 0.1%

TFA(三氟乙酸)之水及移動相 B：乙腈；流動速率為 60 毫升/分鐘，使用如文獻(參見例如「Preparative LCMS Purification：Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))中所述之化合物特異性方法最佳化方案使分離梯度針對各化合物最佳化。

【0415】 pH = 6.5 純化：Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm, 30×100 mm 管柱，用以下溶離：移動相 A：含 100 mM 乙酸銨(NH₄OAc)之水及移動相 B：乙腈；流動速率為 60 毫升/分鐘，使用如文獻(參見例如「Preparative LCMS Purification：Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))中所述之化合物特異性方法最佳化方案使分離梯度針對各化合物最佳化。

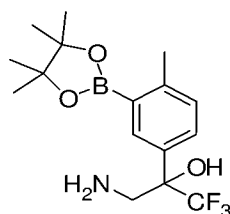
【0416】 pH = 10 純化：Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm, 30×100 mm 管柱，用以下溶離：移動相 A：含 0.1% NH₄OH 之水及移動相 B：乙腈；流動速率為 60 毫升/分鐘，使用如文獻(參見例如「Preparative LCMS Purification：Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))中所述之化合物特異性方法最佳化方案使分離梯度針對各化合物最佳化。

立體化學基本原理

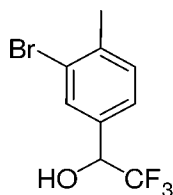
【0417】 烯烴的 Sharpless 不對稱二氫基化已被廣泛研究，其作為對映選擇性模型的基礎已得到充分證實(Sharpless, K.B.；Amberg, W.；Bennani, Y.L.；Crispino, G.A.；Hartung, J.；Jeong, K.-S.；Kwong, H.-L.；Morikawa, K.；Wang, Z.-M.；Xu, D.；Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771；及 Kolb, H.C.；VanNieuwenhze, M.S.；Sharpless, K.B. *Chem. Rev.*, 1994, *94*, 2483-2547。

簡而言之，AD-混合物- α (含有(DHQ)₂-PHAL)在丙-1-烯-2-基苯的二羟基化反應中的應用得到(*S*)-2-苯基丙烷-1,2 二醇。AD-混合物- β (含有(DHQD)₂-PHAL)在丙-1-烯-2-基苯的二羟基化反應中的應用得到(*R*)-2-苯基丙烷-1,2-二醇(Sharpless 和 Kolb, *同上*)。Moreno-Dorado 等人將該方法擴展到三氟甲基(例如，(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯當用 AD-混合物- α 處理時，得到(*S*)-3,3,3-三氟-2-苯基丙烷-1,2-二醇，當用 AD-混合物- β 處理時，得到(*R*)-3,3,3-三氟-2-苯基丙烷-1,2-二醇)，並藉由隨後轉化為眾所周知的化合物來驗證立體化學結果，該等化合物之特定旋轉與文獻值一致(Moreno-Dorado, F.J. ; Guerra, F.M. ; Ortega, M.J. ; Zubia, E. ; Massanet, G.M. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, *14*, 503-510)。雖然不希望受任何一種理論的束縛，但在實施例中對乙基芳烴進行的二羟基化中，我們期望藉由 AD-混合物- α 獲得(*S*)-構型，並且藉由 AD-混合物- β 獲得(*R*)-構型。

中間物 1. 3-胺基-1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



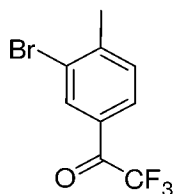
步驟 1. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇



【0418】 將 3-溴-4-甲基苯甲醛(6.51 g, 32.7 mmol)[Combi-Blocks, HC-3454]於乾燥四氫呋喃(65.4 mL)中之溶液冷卻至 0°C，隨後添加三甲基(三氟甲基)矽烷(6.28 mL, 42.5 mmol)。在 0°C 下，將黃色混合物用四氫呋喃中之 1.0 M 四-正-丁基銨氟化物(0.654 mL, 0.654 mmol)處理並且在 0°C 下攪拌幾分鐘。將冰浴移除

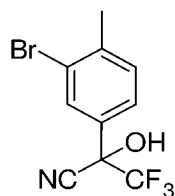
並且所得反應混合物攪拌 1.5 h。將反應混合物冷卻回到 0°C 並且用水(6.48 mL, 360 mmol)及四氫呋喃中之 1.0 M 四-正-丁基銨氟化物(6.54 mL, 6.54 mmol)處理。將冰浴移除並且反應混合物在環境溫度下攪拌 30 min。黃色反應混合物用鹽水(150 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。有機層用飽和氯化銨(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出棕褐色油。使用己烷中之甲基第三丁基醚(MTBE)(0%至 50%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈黃色油之所需產物(8.42 g, 95.7%)。C₉H₇BrF₃ 之 LCMS (M-OH)⁺ : m/z = 251.0, 253.0 ; 實驗值 : 250.9, 252.8。

步驟 2. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮



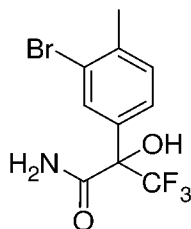
【0419】 在 0°C 下，將 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(8.41 g, 31.3 mmol)於二氯甲烷(125 mL)中之混合物用 Dess-Martin 過碘烷(19.9 g, 46.9 mmol)處理並且在室溫(rt)下攪拌 2.5 h。將反應混合物濃縮(藉由使用設定在 30°C 下之水浴來進行旋轉蒸發)至油性固體，其用乙醚(200 mL)稀釋，從而使更多固體沉澱。此混合物經矽藻土®過濾並且矽藻土®用額外乙醚(200 mL)沖洗。濾液用飽和碳酸氫鈉溶液(3 × 200 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出油性固體。將油性固體在乙醚(150 mL)與水(100 mL)之間分配。將有機層分離並且用飽和碳酸氫鈉溶液(2 × 75 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出呈油狀物之所需產物(7.93 g, 95.0%)，其在不進一步純化的情況下使用。C₉H₇BrF₃O 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 267.0, 269.0 ; 實驗值 : 267.1, 268.9。

步驟 3. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙腈



【0420】 將 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(7.92 g, 29.7 mmol)於二氯甲烷(29.7 mL)中之溶液用三甲基矽烷基氰化物(8.70 mL, 65.2 mmol)、氰化鉀(0.29 g, 4.45 mmol)及 18-冠-6(0.29 g, 1.10 mmol)處理並且攪拌 1 h。歸因於在添加 18-冠-6 之後之溫升，反應可使用冰浴來冷卻。將反應混合物濃縮(藉由使用設定在 28°C 下之水浴來進行旋轉蒸發)以給出鏽色固體。將固體溶解在 THF(29.6 mL)中，冷卻至 0°C，用 1.8 M HCl(10.9 mL, 19.6 mmol)處理，並且在室溫(rt)下攪拌 1.5 h。反應混合物用水(75 mL)稀釋並且用乙醚(3 × 75 mL)萃取。合併之有機萃取物經鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。從己烷再濃縮以給出呈橙色固體之所需產物(8.70 g, 99.8%)，其在不進一步純化的情況下使用。 $C_9H_7BrF_3O$ 之 LCMS (M-CN)⁺：m/z = 267.0, 269.0；實驗值：266.9, 269.0。

步驟 4. 2-(3-溴基-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺



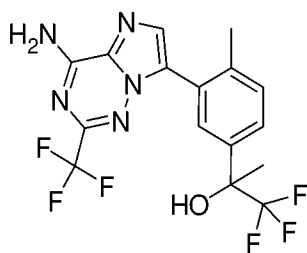
【0421】 在 0°C 下，2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙腈(8.70 g, 29.6 mmol)於二噁烷(59.2 mL)中之溶液用在冰浴中預冷卻之濃 HCl(9.00 mL, 108 mmol)處理。在 0°C 下攪拌時，反應混合物用 HCl 氣體鼓泡 45 min。將冷卻浴移除並且反應混合物在 rt 下攪拌 61 h。反應混合物用氮鼓泡 10 min 以移除一些 HCl，冷卻至 0°C，並且用鹽水(200 mL)、水(50 mL)及乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將有機層分離並且水層用水(100 mL)稀釋以溶解剩餘固體。水層用乙酸乙酯(100 mL)萃取。合併有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮

以給出棕色油。使用己烷中之 MTBE(0%至 60%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈黃色油性固體之所需產物。外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250mm, 5 微米], 用己烷中之 95%乙醇溶離, 流動速率 18 mL/min, 負載量 2 mL 乙醇中之約 100 mg)分離以給出呈黏性黃色油之所需第二溶離對映異構物(4.50 g, 48.8%)。溶離之第一對映異構物具有 4.0 min 之滯留時間。溶離之第二對映異構物具有 5.3 min 之滯留時間。第二溶離對映異構物: $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 312.0, 314.0$; 實驗值: 312.0, 314.0。

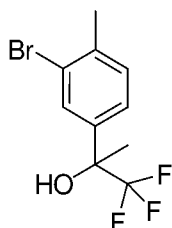
步驟 5. 3-胺基-1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇

【0422】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(外消旋混合物, 350 mg, 1.17 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液用雙(頻那醇)二硼(350 mg, 1.37 mmol), 及乙酸鉀(370 mg, 3.78 mmol)處理並且用氮脫氣 5 min。反應混合物用雙(三苯基磷)鈹(II)氯化物(0.048 g, 0.069 mmol)處理, 脫氣 5 min, 並且在 100°C 下攪拌 2.5 h。反應混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋, 經矽藻土®過濾, 並且用額外乙酸乙酯(10 mL)沖洗。濾液用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並且濃縮至棕色泡沫。使用己烷中之 MTBE(30%至 100%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈厚黃色泡沫之所需產物(300 mg, 0.87 mmol, 63%)。 $C_{16}H_{24}BF_3NO_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 346.2$; 實驗值: 346.2。

實例 1. 2-(3-(4-胺基-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

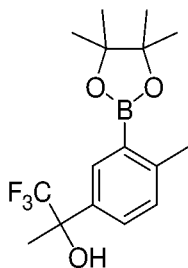


步驟 1. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0423】 在 0°C 下，1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮(1.20 g, 5.63 mmol)[Aldrich, 579734]於四氫呋喃(22.5 mL)中之溶液用三甲基(三氟甲基)矽烷(1.00 mL, 6.76 mmol)[Aldrich, 488712]處理並且在 0°C 下攪拌 5 min。在 0°C 下，反應混合物用四氫呋喃中之 1.0 M 四-正-丁基銨氟化物(0.282 mL, 0.282 mmol)處理並且在室溫下攪拌 1 h。反應混合物冷卻至 0°C，用四氫呋喃中之額外 1.0 M 四-正-丁基銨氟化物(6.76 mL, 6.76 mmol)處理，並且在室溫下攪拌 30 min。反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並且用鹽水(2 × 75 mL)洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出粗殘餘物。使用己烷中之乙酸乙酯(0% - 30%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈黃色油之所需產物(1.54 g, 96.7%)。C₁₀H₉BrF₃ 之 LCMS (M-OH)⁺：m/z = 265.0, 267.0；實驗值：264.9, 267.0。

步驟 2. 1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



【0424】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(0.252 g, 0.890 mmol)、雙(頻

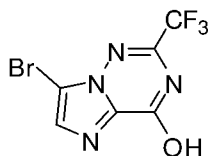
那醇)二硼(0.294 g, 1.16 mmol)及乙酸鉀(0.288 g, 2.94 mmol)於四氫呋喃(4.95 mL)中之混合物用氮脫氣 5 min。反應混合物用三苯基膦氯化鈹(0.025 g, 0.036 mmol)處理，再用氮脫氣 5 min，並且在微波中在 135°C 下加熱 20 min。反應混合物用乙酸乙酯稀釋並且經由用乙酸乙酯沖洗之 0.5 微米濾筒來過濾。濾液用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出粗殘餘物。使用己烷中之醚(0% - 50%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈無色油之所需產物(272 mg, 92.5%)。C₁₆H₂₃BF₃O₃ 之 LCMS (M+H)⁺: m/z = 331.2；實驗值：331.2。

步驟 3. 2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-醇



【0425】 在保持在 95°C 下之油浴中，將 EtOH(86 mL)中之 1-胺基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(3.22 g, 20.8 mmol)(實例 2，步驟 1)及三氟乙脒(9.36 mL, 125 mmol, Oakwood)攪拌 96 小時。將反應混合物冷卻至室溫並且白色固體產物藉由過濾來分離(1.42 g, 34%)。C₆H₄F₃N₄O 之 LCMS (M+H)⁺: 計算值 m/z = 205.0；實驗值 205.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)。

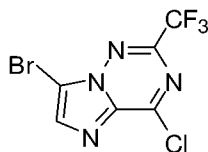
步驟 4. 7-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-醇



【0426】 將 2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(1.46 g, 7.19 mmol)於 DMF(25 mL)中之溶液用 N-溴代琥珀醯亞胺(NBS, 1.41 g, 7.91 mmol)處理 1 h。反應混合物用水(100 mL)稀釋，使用 1 N HCl 酸化至 pH=2，並且用乙酸乙酯(EtOAc)萃取兩次。合併有機萃取物用水(3 × 100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮以提供白色固體(1.92 g, 95%)。C₆H₃BrF₃N₄O 之 LCMS (M+H)⁺: 計算值 m/z = 282.9, 284.9；實驗值 283.0, 285.0。¹H NMR (400

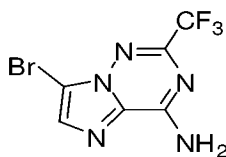
MHz, CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H)。

步驟 5. 7-溴-4-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-f][1,2,4]三嗪



【0427】 7-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(1.92 g, 6.80 mmol)在 POCl₃(20.0 mL, 215 mmol)中在 110°C 下加熱 30 分鐘。在冷卻至室溫後，將 POCl₃ 在真空中移除。將殘餘物傾倒至冰水之混合物中。水性混合物藉由添加飽和 NaHCO₃ 溶液(水溶液)來製成鹼性，並且混合物用 EtOAc(3x)萃取。合併有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮。產物在不進一步純化的情況下用於下一個步驟(2.0 g, 98%)。C₆H₂BrClF₃N₄ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 300.9, 302.9；實驗值 301.0, 303.0。

步驟 6. 7-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺



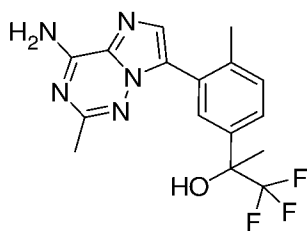
【0428】 將 7-溴-4-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪(2.0 g, 6.6 mmol)於氫氧化銨(23 mL, 330 mmol, 14.8 M NH₄OH)中之懸浮液在油浴中加熱至 80°C 歷時 45 分鐘。在冷卻至室溫後，添加水並且混合物用 EtOAc(3x)萃取。合併有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮以提供灰白色固體(1.7 g, 92%)。C₆H₄BrF₃N₅ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 282.0, 284.0；實驗值 282.0, 284.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H)。

步驟 7. 2-(3-(4-胺基-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

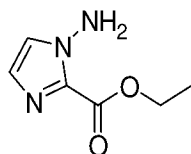
【0429】 7-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.014 g, 0.050 mmol)及 1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-

醇(實例 1，步驟 2；0.020 g, 0.060 mmol)於四氫呋喃(0.735 ml)中之混合物用水中之 1.0 M 碳酸鉀(0.125 ml, 0.125 mmol)處理，用氮脫氣 5 min，用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(6.12 mg, 7.50 μ mol)處理，再用氮脫氣 5 min，並且在 80°C 下攪拌 14 h。反應混合物用乙酸乙酯稀釋並且經由用乙酸乙酯沖洗之 0.5 微米濾筒來過濾。將濾液濃縮以給出粗殘餘物，其經由製備型 LCMS (XBridge®C18 管柱，用乙腈/水 0.1% 氫氧化銨之梯度溶離，流動速率 60 mL/min) 來純化以給出呈白色固體之所需產物(3.90 mg, 19.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。C₁₆H₁₄F₆N₅O 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 406.1；實驗值：406.1。

實例 2. 2-(3-(4-胺基-2-甲基咪唑[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



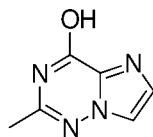
步驟 1. 1-胺基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯



【0430】 將 1H-咪唑-2-羧酸乙酯(10.0 g, 71.4 mmol)[Combi-Blocks, SS-7811] 於 N,N-二甲基甲醯胺(357 mL)中之溶液用第三丁醇鉀(74.9 mL, 74.9 mmol，四氫呋喃中之 1.0 M)逐滴處理並且在 20°C 下攪拌 1 h。然後，反應混合物經由添加漏斗用 O-(4-硝基苯甲醯)脛胺(13.7 g, 74.9 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(120 mL)中之溶液逐滴處理並且在 20°C 下攪拌 3 h。將反應混合物過濾並且固體用乙腈洗滌。將濾液蒸發以給出呈輕微油性紅色固體之粗產物，其在不進一步純

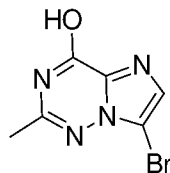
化的情況下使用。

步驟 2. 2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇



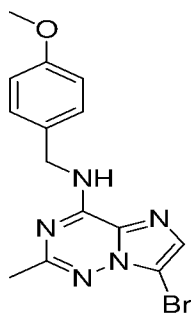
【0431】 在裝配有回流冷凝器之 3 頸圓底燒瓶中，將 1-胺基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(11.1 g, 71.4 mmol)於乙腈(179 mL)中之溶液冷卻至 0°C 並且用 HCl 氣體鼓泡 10 min。然後，反應混合物在 80°C 下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮並且所得固體用乙醚濕磨以給出粗中間物脒，其在不進一步純化的情況下直接使用。粗中間物脒於二噁烷中之溶液(179 mL)小心地用水中之 1.0 M 碳酸氫鈉(71.4 mL, 71.4 mmol)處理並且在 100°C 下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮並且所得固體用乙腈稀釋並且過濾以給出呈灰白色固體之所需產物(15.1 g)，其在不進一步純化的情況下使用。 $C_6H_7N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 151.1$; 實驗值 : 151.0。

步驟 3. 7-溴-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇



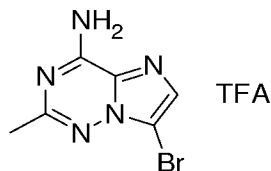
【0432】 2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(10.7 g, 71.4 mmol)於 DMF(238 mL)中之懸浮液用 N-溴代琥珀醯亞胺(15.3 g, 86.0 mmol)處理並且在 80°C 下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮並且殘餘物用 DCM 稀釋，過濾，用額外 DCM 洗滌，並且乾燥以給出呈白色固體之所需產物(14.7 g)，其在不進一步純化的情況下使用。 $C_6H_6BrN_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 229.0, 231.0$; 實驗值 : 229.0, 230.9。

步驟 4. 7-溴-N-(4-甲氧基苄基)-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺



【0433】 7-溴-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(9.30 g, 40.6 mmol)及(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸(31.1 g, 70.2 mmol)於 DCE(203 mL)中之非均勻混合物用 4-甲氧基苄胺(23.1 mL, 177 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU, 4.41 mL, 29.2 mmol)處理並且在 20°C 下攪拌 20.5 h。反應混合物用 N,N-二異丙基乙胺(6.84 mL, 39.3 mmol)處理並且在 20°C 下攪拌 67 h。過濾反應混合物且用 DCM 洗滌。將濾液濃縮以給出粗橙色油。使用己烷中之乙酸乙酯(0% - 30%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈黃色固體之所需產物(4.80 g, 33.9%)。C₁₄H₁₅BrN₅O 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 348.0, 350.0 ; 實驗值 : 348.0, 350.0。

步驟 5. 7-溴-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 2,2,2-三氟乙酸



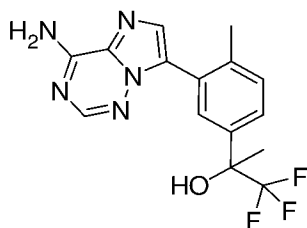
【0434】 將 7-溴-N-(4-甲氧基苄基)-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(8.52 g, 24.5 mmol)於 TFA(12.4 mL, 161 mmol)中之溶液在 80°C 下攪拌 18 h。反應混合物用額外 TFA(12.4 mL, 161 mmol)處理並且在 80°C 下攪拌 5 h。將反應混合物濃縮，然後用甲苯稀釋並且再濃縮(3x)以給出 13.7 g 粗綠色固體。粗物質用乙酸乙酯(82 mL)稀釋並且在 80°C 下攪拌 45 min。此材料不完全溶解。混合物冷卻至 20°C，用己烷(82 mL)稀釋 5 min，並且攪拌隔夜。將固體過濾並且用己烷洗滌以給出呈綠色固體之所需產物(8.43 g, >99%)。C₆H₇BrN₅ 之 LCMS

$(M+H)^+$: $m/z = 228.0, 230.0$; 實驗值 : $228.0, 230.0$ 。

步驟 6. 2-(3-(4-胺基-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

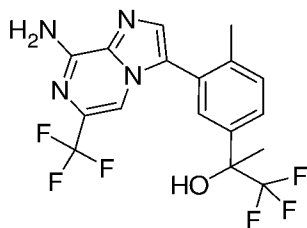
【0435】 所需化合物根據實例 1，步驟 7 之程序，使用 7-溴-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 2,2,2-三氟乙酸作為起始物質來製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.68 – 7.47 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。 $C_{16}H_{17}F_3N_5O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 352.1$; 實驗值 : 352.1 。

實例 3. 2-(3-(4-胺基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

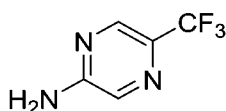


【0436】 所需化合物根據實例 1 之程序使用 7-溴咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺[Synthonix, A8092]作為步驟 7 中之起始物質來製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。 $C_{15}H_{15}F_3N_5O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 338.1$; 實驗值 : 338.1 。

實例 4. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (異構物之混合物)

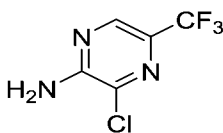


步驟 1. 5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺



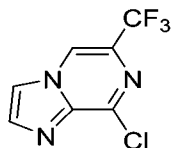
【0437】 將 2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(5.0 g, 27 mmol)(Oakwood Products, 075803)在濃氫氧化銨(190 mL, 2.7 mol)中攪拌並且在密封壓力容器中加熱至 80°C 歷時 3.5 h。冷卻至室溫(rt)之後，水性混合物用 DCM(4 x)萃取。將萃取物合併，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以提供呈白色固體之標題化合物(4.0 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H)。C₅H₅F₃N₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 164.0；實驗值 164.1。

步驟 2. 3-氯-5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺



【0438】 將 5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺(4.56 g, 28.0 mmol)在 *N*-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP, 135 mL, 1400 mmol)中攪拌並且添加 *N*-氯代琥珀醯亞胺(3.73 g, 28.0 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 6 h。將反應混合物傾倒至飽和硫代硫酸鈉 (100 mL)中並且用水(500 mL)稀釋。混合物用乙酸乙酯(4 × 200 mL)萃取。合併萃取物用鹽水(3x)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮。經由矽膠管柱(0–35%EtOAc/己烷)純化提供呈白色固體之標題化合物(2.32 g, 42.0%)。C₅H₄ClF₃N₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 198.0；實驗值 198.0。

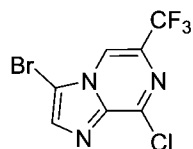
步驟 3. 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪



【0439】 向 3-氯-5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺(2.32 g, 11.7 mmol)於 EtOH(84 mL)中之溶液緩慢添加氯乙醛(37.3 mL, 294 mmol, H₂O 中之 50%)。將反應混合物分成七個 20-mL 微波小瓶，然後各自在微波反應器中在 150°C 下加熱 20 min。將反

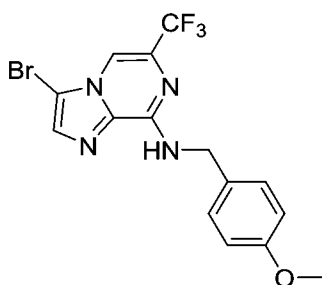
應混合物合併並且濃縮，殘餘物用 DCM 稀釋，並且添加三乙胺以調整 $\text{pH} \geq 7$ 。經由矽膠層析(0–50%EtOAc/己烷)之純化提供呈棕色油之標題化合物(1.93 g, 74.2%)。C₇H₄ClF₃N₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 $m/z = 222.0$ ；實驗值 221.9。

步驟 4. 3-溴-8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪



【0440】 向 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.37 g, 1.7 mmol)於 DMF(11 mL)中之溶液添加 N-溴代琥珀醯亞胺(0.30 g, 1.7 mmol)。該反應混合物在 60 °C 下加熱 2 h。將反應混合物冷卻至 rt 並且傾倒至 40%飽和 Na₂S₂O₃(50 mL)中。水性混合物然後用 DCM(3 × 40 mL)萃取。合併有機層用鹽水(75 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮。經由矽膠層析(10–40%EtOAc/己烷)之純化提供呈白色固體之標題化合物(0.41 g, 82%)。C₇H₃BrClF₃N₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 $m/z = 299.9, 301.9$ ；實驗值 299.9, 301.8。

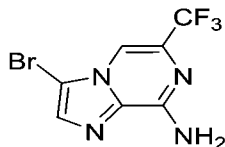
步驟 5. 3-溴-N-(4-甲氧基苄基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺



【0441】 將 3-溴-8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.35 g, 1.2 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.40 mL, 2.3 mmol)，及 4-甲氧基苄胺(0.17 mL, 1.3 mmol)於 iPrOH(5.0 mL)中之混合物在 110°C 下在微波中加熱 15 min。將所得白色懸浮液過濾並且用水(3x)洗滌。所得白色固體在真空中乾燥隔夜以提供呈白色固體之標題化合物(0.53 g, >99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.59

(d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.99。
 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ 之 LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 計算值 $m/z = 401.0, 403.0$; 實驗值 401.0, 403.0。

步驟 6. 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺



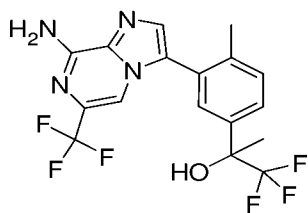
【0442】 將 3-溴-N-(4-甲氧基苄基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(0.53 g, 1.2 mmol)於 TFA(2.9 mL)中之溶液在 55°C 下加熱 1 h。將反應混合物濃縮，然後用水(3.0 mL)稀釋。使用 0°C 浴中之反應小瓶，水性混合物用 1.0 M NaOH(7.5 mL)鹼化。將浴移除，並且將水性混合物攪拌 5 min。所得白色沈澱物經由過濾收集，用水(2×10 mL)洗滌並且乾燥以提供呈白色固體之粗產物(0.440 g)。經由矽膠層析(5–40% EtOAc/DCM)之純化提供呈白色固體之標題化合物(0.25 g, 77%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (br s, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.77。 $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrF}_3\text{N}_4$ LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 計算值 $m/z = 281.0, 283.0$; 實驗值 280.9, 282.9。

步驟 7. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

【0443】 所需化合物根據實例 1 之程序使用 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺作為步驟 7 中之起始物質來製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ 之 LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 405.1$; 實驗值: 405.1。

實例 5-6. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-

三氟丙-2-醇 (對映異構物 1-2)

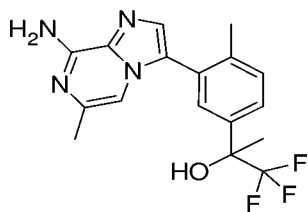


【0444】 實例 4，(2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇)之外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250mm，5 微米]，用己烷中之 10%乙醇溶離，流動速率 18 mL/min，負載量 900 μ L 乙醇中之~ 9 mg)分離。溶離之第一峰(實例 5)具有 18.2 min 之滯留時間。溶離之第二峰(實例 6)具有 23.0 min 之滯留時間。

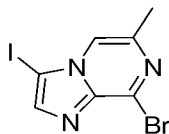
【0445】 實例 5 (對映異構物 1)： ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。C₁₇H₁₅F₆N₄O 之 LCMS (M+H)⁺： m/z = 405.1；實驗值：405.1。

【0446】 實例 6 (對映異構物 2)： ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。C₁₇H₁₅F₆N₄O 之 LCMS (M+H)⁺： m/z = 405.1；實驗值：405.1。

實例 7. 2-(3-(8-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



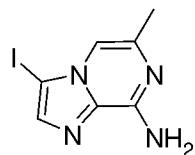
步驟 1. 8-溴-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪



【0447】 8-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.881 g, 4.15 mmol)[Frontier, B12886]

於 DMF(27.7 mL)中之溶液用 N-碘琥珀醯亞胺(1.03 g, 4.57 mmol)處理並且在 60°C 下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至 rt 並且傾倒至 50%飽和 Na₂S₂O₃(50 mL)中。水性混合物用 DCM(3 × 50 mL)萃取。合併有機層用水(100 mL)洗滌，然後用鹽水及飽和 Na₂S₂O₃(100 mL)之 1:1 混合物來洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮以提供呈棕色固體之所需產物(1.30 g, 93%)，其在不進一步純化的情況下使用。C₇H₆BrIN₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 337.9, 339.9；實驗值 337.9, 339.9。

步驟 2. 3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺



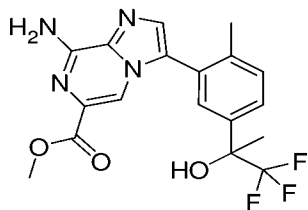
【0448】 將 8-溴-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(107 mg, 0.317 mmol)於含有 14.5 M 氫氧化銨之水(40 mmol)(濃 NH₄OH)中的懸浮液在 150°C 下在微波中加熱 15 min。冷卻至 0°C 之後，反應混合物用冷水稀釋並且過濾。所收集的固體然後用冷水洗滌以提供呈灰白色固體之所需產物(65.1 mg, 75%)，其在不進一步純化的情況下使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。C₇H₈IN₄ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 275.0；實驗值 275.0。

步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

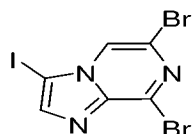
【0449】 所需化合物根據實例 1 之程序使用 3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺作為步驟 7 中之起始物質來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.63 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。C₁₇H₁₈F₃N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：

$m/z = 351.1$; 實驗值 : 351.2 。

實例 8. 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯

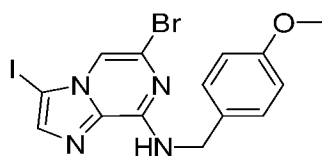


步驟 1. 6,8-二溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪



【0450】 向 6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.50 g, 1.8 mmol)[Combi-Blocks, OR-7964]於 DMF(12 mL)中之溶液添加 N-碘琥珀醯亞胺(0.45 g, 2.0 mmol)。反應混合物然後在 60°C 下加熱 15.5 h。將反應混合物在真空中濃縮。所得固體溶解於二氯甲烷(DCM)中。有機層依序用水及飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水溶液)洗滌。有機層然後經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且濃縮以提供呈淡黃色固體之標題化合物(0.64 g, 88%)。 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{IN}_3$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$: 計算值 $m/z = 401.8, 403.8, 405.8$; 實驗值 401.8, 403.7, 405.6 。

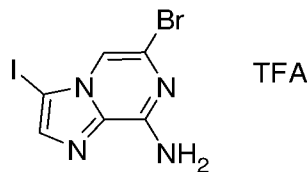
步驟 2. 6-溴-3-碘-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺



【0451】 將 6,8-二溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.67 g, 3.57 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(1.24 mL, 7.13 mmol)，及(4-甲氧基苄基)甲胺(0.512 mL, 3.92 mmol)於 iPrOH(11.9 mL)中之溶液在微波中在 110°C 下加熱 1 h。冷卻至室溫之後，固化反應混合物用異丙醇(75 mL)及水(19 mL)稀釋並且攪拌 10 min。固體藉由過濾來收集以給出所需產物(1.41 g, 86.1%)，其在不進一步純化的情況下使用。

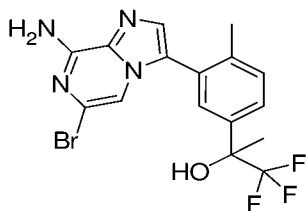
$C_{14}H_{13}BrIN_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: 計算值 $m/z = 458.9, 460.9$; 實驗值 459.0, 461.0。

步驟 3. 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺三氟乙酸



【0452】 6-溴-3-碘-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(2.72 g, 5.92 mmol)於三氟乙酸(TFA, 14.8 mL)中之溶液在 55°C 下攪拌 5.5 h。將反應混合物濃縮並且在用乙腈(2x)稀釋之後再濃縮。固體用乙酸乙酯(12 mL)稀釋並且在室溫下攪拌 1 h。漿液用己烷(12 mL)逐滴稀釋並且在室溫下攪拌 75 min。固體藉由過濾來收集以給出所需產物(2.03 g, 75.7%)，其在不進一步純化的情況下使用。 $C_6H_5BrIN_4$ 之 LCMS $(M+H)^+$: 計算值 $m/z = 338.9, 340.9$; 實驗值 338.8, 340.8。

步驟 4. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0453】 將 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺三氟乙酸(0.855 g, 1.89 mmol)、1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(實例 1，步驟 2；0.623 g, 1.89 mmol)，及四(三苯基磷)鈹(0)(0.131 g, 0.113 mmol)於乙醇(12.6 ml)中之混合物用水中之 2.0 M 碳酸鈉(1.89 ml, 3.77 mmol)處理，用氮脫氣 5 min，並且在微波反應器中在 130°C 下加熱 2 h。反應混合物部分濃縮以移除乙醇並且用乙酸乙酯及水稀釋。固體藉由過濾來移除並且將濾液之水層分離並且用乙酸乙酯(2x)萃取。合併有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並且濃縮以給出粗殘餘物。使用二氯甲烷中之甲醇(0% - 2%)藉由急

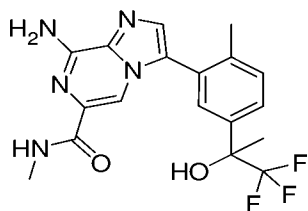
驟管柱層析來純化以給出呈白色泡沫之所需產物 (610 mg, 77.8%)。

$C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 415.0, 417.0$; 實驗值 : 415.0, 417.0。

步驟 5. 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯

【0454】 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實例 8, 步驟 4; 0.250 g, 0.602 mmol)於甲醇(16.1 ml)中之溶液用三乙胺(0.336 ml, 2.41 mmol)處理, 並且用氮脫氣 5 min。反應混合物用 $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$ (0.049 g, 0.060 mmol)處理, 再用氮脫氣 5 min, 藉由將氣體鼓泡穿過反應表面下 3 min 來充滿 CO, 並且在 60°C 下加熱隔夜。將反應混合物濃縮並且所得紅色油用乙酸乙酯、水及飽和碳酸氫鈉稀釋。將水層分離並且用乙酸乙酯(2x)再萃取。合併有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 過濾, 並且濃縮至棕色油。使用二氯甲烷中之甲醇(0% - 4%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈琥珀色油性固體之所需產物(158 mg, 66.5%)。 $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 395.1$; 實驗值 : 395.1。

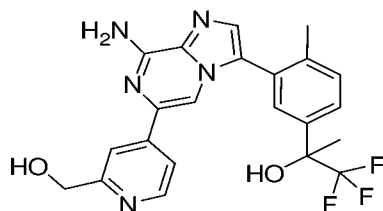
實例 9. 8-胺基-N-甲基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺



【0455】 可密封管中的 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯(實例 8, 0.010 g, 0.025 mmol)於四氫呋喃(0.423 ml)中之溶液用甲胺(0.127 ml, 0.254 mmol)(THF 中之 2.0 M)處理, 隨後用三甲基鋁(0.063 ml, 0.127 mmol)(甲苯中之 2M)處理並且在密封管中在 80°C 下加熱隔夜。冷卻至室溫之後, 反應混合物用甲醇稀釋並且在室溫下攪拌 90 min, 然後穿過

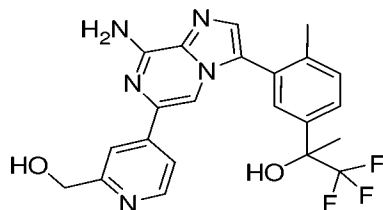
0.45 μm 過濾器。將濾液濃縮以給出粗殘餘物，其經由製備型 LCMS (XBridge® C18 管柱，用乙腈/水 0.1% 氫氧化銨之梯度溶離，流動速率 60 mL/min) 來純化以給出呈白色固體之所需產物 (2.20 mg, 22.1%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。C₁₈H₁₉F₃N₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺: $m/z = 394.1$ ；實驗值：394.1。

實例 10. 2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (異構物之混合物)



【0456】 將可密封管中的 (2-(羥甲基)吡啶-4-基) 硼酸 (10.6 mg, 0.069 mmol) [Combi-Blocks, FA-5835] 及 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (實例 8，步驟 4；0.020 g, 0.035 mmol) 於四氫呋喃 (0.694 ml) 中之溶液攪拌 5 min，用水中之 1.0 M 碳酸鉀 (0.104 ml, 0.104 mmol) 處理，用氮脫氣 5 min，用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物 (5.66 mg, 6.94 μmol) 處理，再用氮脫氣 5 min，並且在密封管中在 80°C 下加熱 15 h。反應混合物用乙酸乙酯稀釋並且經由用乙酸乙酯沖洗之 0.5 微米濾筒來過濾。將濾液濃縮，並且經由製備型 LCMS (XBridge® C18 管柱，用乙腈/水 0.1% 氫氧化銨之梯度溶離，流動速率 60 mL/min) 來純化以給出呈白色固體之所需產物 (2.70 mg, 17.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 4H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: $m/z = 444.2$ ；實驗值：444.1。

實例 11-12. 2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (對映異構物 1-2)

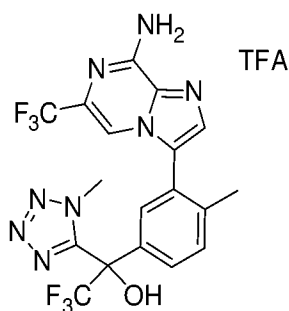


【0457】 實例 10，2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇之外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250mm, 5 微米]，用己烷中之 20%乙醇溶離，流動速率 18 mL/min，負載量 900 μ L 乙醇中之~ 3.6 mg)分離。溶離之第一峰(實例 11)具有 7.8 min 之滯留時間。溶離之第二峰(實例 12)具有 12.6 min 之滯留時間。

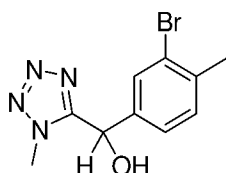
【0458】 實例 11 (對映異構物 1)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 444.2；實驗值：444.1。

【0459】 實例 12 (對映異構物 2)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 444.2；實驗值：444.1。

實例 13. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙-1-醇三氟乙酸

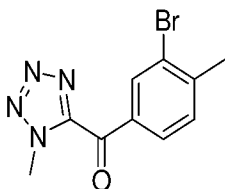


步驟 1. (3-溴-4-甲基苯基)(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲醇



【0460】 在-78°C下，1-甲基-1H-四唑(0.110 g, 1.31 mmol)[TCI, M2451]於四氫呋喃(3.0 mL)中之溶液用己烷中之 1.6 M 正-丁基鋰(0.785 ml, 1.26 mmol)逐滴處理並且攪拌 10 min。反應混合物用 3-溴-4-甲基苯甲醛(0.20 g, 1.01 mmol)[Combi-Blocks, HC-3454]於四氫呋喃(1.0 mL)中之溶液逐滴處理並且在-78°C下攪拌 15 min。將反應混合物加溫至室溫並且用飽和氯化銨淬滅。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2x)萃取。合併有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並且濃縮至粗殘餘物。使用二氯甲烷中之甲醇(0% - 5%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈琥珀色油性固體之所需產物(137 mg, 48.2%)。
 $C_{10}H_{12}BrN_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 283.0, 285.0$; 實驗值 : 283.0, 285.0。

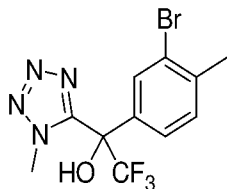
步驟 2. (3-溴-4-甲基苯基)(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲酮



【0461】 在 0°C下，將(3-溴-4-甲基苯基)(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲醇(0.117 g, 0.413 mmol)於二氯甲烷(1.65 mL)中之溶液用 Dess-Martin 過碘烷(0.263 g, 0.62 mmol)處理並且在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用飽和碳酸氫鈉、乙酸乙酯及水稀釋。將混合物過濾以移除固體。將濾液之水層分離並且用乙酸乙酯(2x)萃

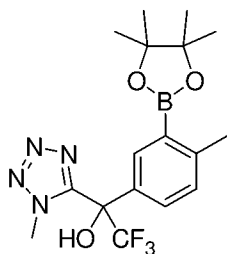
取。合併有機層用飽和碳酸氫鈉(2x)及鹽水洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮以給出呈白色固體之所需產物(113 mg, 97.4%)，其在不進一步純化的情況下使用。 $C_{10}H_{10}BrN_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 281.0, 283.0$; 實驗值 : 280.9, 282.9。

步驟 3. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙-1-醇



【0462】 所需化合物根據實例 1，步驟 1 之程序，使用(3-溴-4-甲基苯基)(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲酮作為起始物質來製備。 $C_{11}H_{11}BrF_3N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 351.0, 353.0$; 實驗值 : 350.9, 352.9。

步驟 4. 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)乙-1-醇



【0463】 所需化合物根據實例 1，步驟 2 之程序，使用 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙-1-醇作為起始物質來製備。 $C_{17}H_{23}BF_3N_4O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 399.2$; 實驗值 : 399.1。

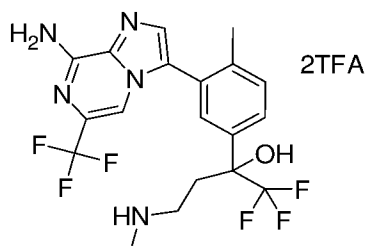
步驟 5. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙-1-醇，TFA

【0464】 所需化合物根據實例 1，步驟 7 之程序，使用 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)乙-1-醇及 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6)作為起始物質

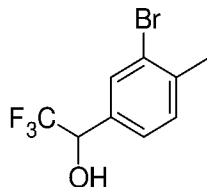
來製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}$ 之 LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 473.1$; 實驗值: 473.1。

實例 14. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-(甲基胺基)丁-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸) (異構物之混合物)

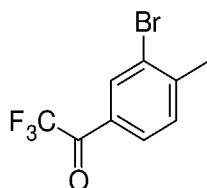


步驟 1. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇



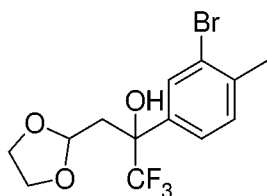
【0465】 所需化合物根據實例 1，步驟 1 之程序，使用 3-溴-4-甲基苯甲醛 [Aldrich, 750573] 作為起始物質來製備。 $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_3$ 之 LCMS ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$: $m/z = 251.0, 253.0$; 實驗值: 250.9, 252.9。

步驟 2. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮



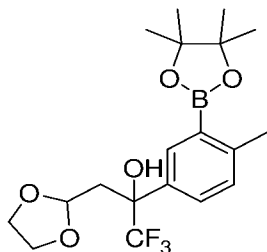
【0466】 所需化合物根據實例 13，步驟 2 之程序，使用 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇作為起始物質來製備。 $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_3\text{O}$ 之 LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 267.0, 269.0$; 實驗值: 266.9, 268.9。

步驟 3. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



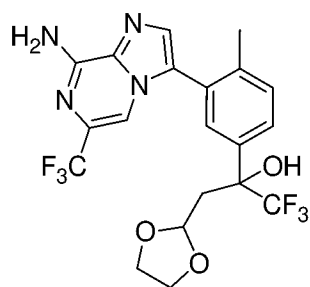
【0467】 在烘箱乾燥燒瓶中，將 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(0.520 g, 1.95 mmol)於四氫呋喃(1.95 ml)中之溶液用(1,3-二氧雜環戊-2-甲基)溴化鎂(THF 中之 0.5 M)(9.74 mL, 4.87 mmol)[Aldrich, 472611]逐滴處理並且在 60°C 下攪拌 5 h。將反應混合物冷卻至 0°C 並且用飽和氯化銨(20 mL)及乙酸乙酯(50 mL)淬滅。添加少量水以溶解所有固體。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出粗殘餘物。使用己烷中之 MTBE(0% - 40%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈白色固體之所需產物(0.528 g, 76.3%)。C₁₃H₁₈BrF₃NO₃ 之 LCMS (M+NH₄)⁺ : m/z = 372.0, 374.0 ; 實驗值 : 372.1, 374.1。

步驟 4. 3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



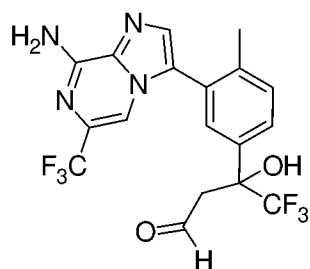
【0468】 所需化合物根據實例 1，步驟 2 之程序，使用 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇作為起始物質來製備。C₁₉H₃₀BF₃NO₅ 之 LCMS (M+NH₄)⁺ : m/z = 420.2 ; 實驗值 : 420.2。

步驟 5. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0469】 所需化合物根據實例 1，步驟 7 之程序，使用 3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇及 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6)作為起始物質來製備。 $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ： $m/z = 477.1$ ；實驗值：477.1。

步驟 6. 3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁醛



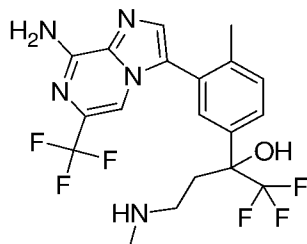
【0470】 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(0.207 g, 0.435 mmol)於四氫呋喃(2.90 mL)中之溶液用水中之 6.0 M 氯化氫(1.45 mL, 8.69 mmol)逐滴處理並且在 60°C 下攪拌 1 h。將反應混合物逐滴添加至冰冷卻飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)並且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出呈白色泡沫之所需產物(207 mg，定量)，其在不進一步純化的情況下使用。 $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ： $m/z = 433.1$ ；實驗值：433.1。

步驟 7. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-(甲基胺基)丁-2-醇 雙(2,2,2-三氟乙酸)

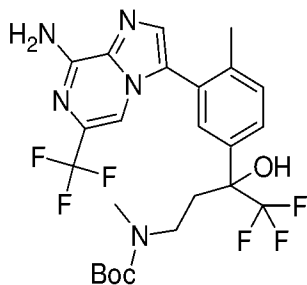
【0471】 將 3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-

4,4,4-三氟-3-羥基丁醛(22.5 mg, 0.052 mmol)於甲醇(1.04 ml)中之溶液用甲胺(THF 中之 2M)(0.156 ml, 0.312 mmol)處理並且攪拌 1 h。反應混合物用氰基硼氫化鈉(6.54 mg, 0.104 mmol)處理並且攪拌 14 h。將反應混合物濃縮並且粗殘餘物經由製備型 LCMS (XBridge® C18 管柱，用具有 0.1%三氟乙酸之水中之乙腈之梯度溶離，流動速率 60 mL/min)來純化以給出呈白色固體之所需產物(7.30 mg, 20.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.73 – 7.47 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.69 – 2.51 (m, 5H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)。C₁₉H₂₀F₆N₅O 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 448.1 ; 實驗值 : 448.1。

實例 15-16. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-(甲基胺基)丁-2-醇 (對映異構物 1-2)



步驟 1. 第三丁基(3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁基)(甲基)胺基甲酸酯



【0472】 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-(甲基胺基)丁-2-醇(實例 14，0.375 g, 0.838 mmol)於乙醇(5.59 mL)中之溶液用二-第三-丁基二碳酸酯(0.231 ml, 1.01 mmol)處理並且攪拌 1 h。將反應混合物濃縮至粗殘餘物。使用己烷中之乙酸乙酯(0% - 70%)藉由急驟管柱層

析來純化以給出呈白色泡沫之所需產物(0.453 g, 98.7%)。C₂₄H₂₈F₆N₅O₃ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 548.2 ; 實驗值 : 548.2 。

步驟 2. 第三丁基(3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁基)(甲基)胺基甲酸酯(對映異構物 1-2)

【0473】 第三丁基(3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁基)(甲基)胺基甲酸酯之外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250mm, 5 微米] , 用己烷中之 10% 乙醇溶離, 流動速率 18 mL/min, 負載量 1800 μ L 乙醇中之~ 90 mg)分離。溶離之第一峰具有 6.0 min 之滯留時間(對映異構物 1)。溶離之第二峰具有 12.4 min 之滯留時間(對映異構物 2)。

【0474】 峰 1 (對映異構物 1) : C₂₄H₂₈F₆N₅O₃ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 548.2 ; 實驗值 : 548.2 。

【0475】 峰 2 (對映異構物 2) : C₂₄H₂₈F₆N₅O₃ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 548.2 ; 實驗值 : 548.2 。

步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-(甲基胺基)丁-2-醇(實例 15 ; 對映異構物 1)

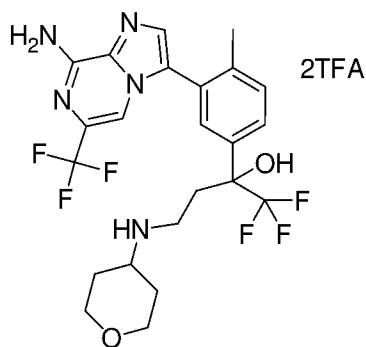
【0476】 第三丁基(3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁基)(甲基)胺基甲酸酯(0.204 g, 0.373 mmol)(來自步驟 2 之峰 1)於二氯甲烷(2.48 mL)中之溶液用三氟乙酸(2.50 mL, 32.4 mmol)處理並且攪拌 30 min。將反應混合物濃縮並且從二氯甲烷(2x)再濃縮至黏性油。將油冷卻至 0°C, 用飽和碳酸氫鈉處理, 並且用二氯甲烷(3 $\times$ 30 mL)萃取。合併有機萃取物經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並且濃縮以給出無色泡沫。此泡沫溶解於最少量之乙腈及水中並且凍乾以給出呈白色固體之所需產物(147 mg, 88.0%)。¹H NMR

(600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 – 2.17 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。 $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 448.1 ; 實驗值 : 448.1。

步驟 4. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-(甲基胺基)丁-2-醇(實例 16 ; 對映異構物 2)

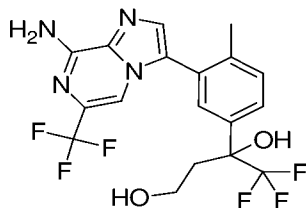
【0477】 所需化合物根據步驟 3 之程序，使用來自步驟 2 之峰 2 作為起始物質來製備。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 – 2.17 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。 $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 448.1 ; 實驗值 : 448.1。

實例 17. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-((四氫-2H-呋喃-4-基)胺基)丁-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸)

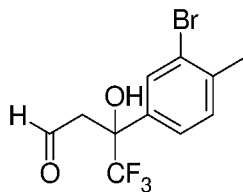


【0478】 所需化合物根據實例 14，步驟 7 之程序，使用四氫-2H-呋喃-4-胺 [Combi-Blocks, AM-1004] 作為起始物質來製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.34 – 3.10 (m, 3H), 3.11 – 2.88 (m, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.88 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.26 (m, 2H)。 $C_{23}H_{26}F_6N_5O_2$ 之 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 518.2 ; 實驗值 : 518.2。

實例 18. 3-(3-(8-氨基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二醇

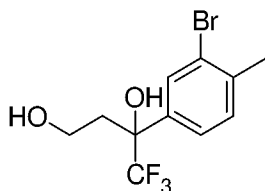


步驟 1. 3-(3-溴-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁醛



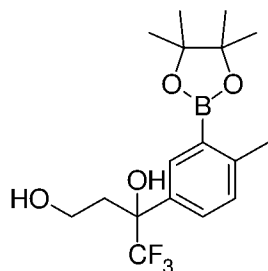
【0479】 所需化合物根據實例 14，步驟 6 之程序，使用 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(實例 14，步驟 3)作為起始物質來製備。 $C_{11}H_{10}BrF_3O_2$ 之 LCMS $(M)^+$: $m/z = 310.0, 312.0$; 實驗值 : 310.0, 312.0。

步驟 2. 3-(3-溴-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二醇



【0480】 在 $0^{\circ}C$ 下，粗 3-(3-溴-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁醛(0.280 g, 0.774 mmol)於甲醇(5.16 mL)中之溶液用四氫硼酸鈉(0.062 ml, 1.55 mmol)處理並且在 $0^{\circ}C$ 下攪拌 30 min。反應混合物用 $0^{\circ}C$ 下之水淬滅，加溫至 rt，用飽和碳酸氫鈉(20 mL)稀釋，並且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將水層分離並且用額外乙酸乙酯(30 mL)萃取。合併有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出粗油。使用己烷中之甲基第三丁基醚(MTBE)(0% - 80%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈無色油之所需產物(0.209 g, 86.4%)。 $C_{11}H_{12}BrF_3O_2Na$ 之 LCMS $(M+Na)^+$: $m/z = 335.0, 337.0$; 實驗值 : 334.9, 336.9。

步驟 3. 4,4,4-三氟-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丁烷-1,3-二醇

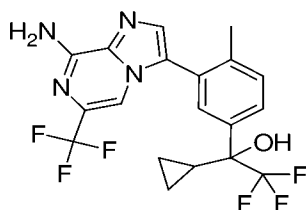


【0481】 所需化合物根據實例 1，步驟 2 之程序，使用 3-(3-溴-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二醇作為起始物質來製備。 $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$ 之 LCMS $(M+NH_4)^+$: $m/z = 378.2$; 實驗值 : 378.2。

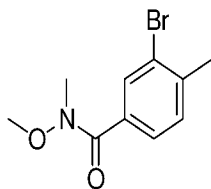
步驟 4. 3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二醇

【0482】 所需化合物根據實例 1，步驟 7 之程序，使用 4,4,4-三氟-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丁烷-1,3-二醇及 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6)作為起始物質來製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 5H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.62 – 3.40 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.22 (s, 3H)。 $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 435.1$; 實驗值 : 435.1。

實例 19. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙-1-醇

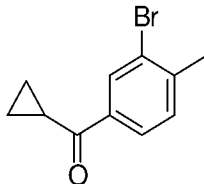


步驟 1. 3-溴-N-甲氧基-N,4-二甲基苯甲醯胺



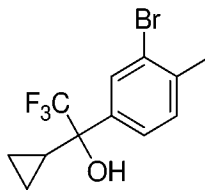
【0483】 在 0°C 下，3-溴-4-甲基苯甲酸(2.50 g, 11.6 mmol)[Combi-Blocks, CA-5008]於 N,N-二甲基甲醯胺(11.6 mL)中之溶液用三乙胺(4.86 ml, 34.9 mmol)，隨後用 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸(5.29 g, 14.0 mmol)處理並且攪拌 5 min。反應混合物用 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.35 mL, 15.1 mmol)處理並且在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉(75 mL)及水(75 mL)之混合物中並且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。將有機層分離並且用 1M HCl(150 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出棕褐色油。使用己烷中之乙酸乙酯(0% - 40%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈無色油狀物之所需產物(2.80 g, 93.3%)。C₁₀H₁₃BrNO₂ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 258.0, 260.0；實驗值：258.0, 260.0。

步驟 2. (3-溴-4-甲基苯基)(環丙基)甲酮



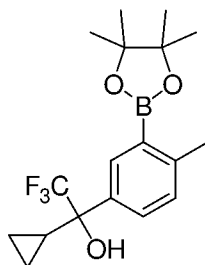
【0484】 在 0°C 下，將 3-溴-N-甲氧基-N,4-二甲基苯甲醯胺(0.353 g, 1.37 mmol)於四氫呋喃(5.47 mL)中之溶液用環丙基鎂溴化物(8.21 mL, 4.10 mmol)(THF 中之 0.5 M)逐滴處理並且在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物冷卻至 0°C，用飽和氯化銨(20 mL)淬滅，並且用乙酸乙酯(50 mL)萃取(添加幾滴水以溶解所有固體)。將有機層分離並且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出黃色油。使用己烷中之 MTBE(0% - 30%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈無色油狀物之所需產物(0.313 g, 95.7%)。C₁₁H₁₂BrO 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 239.0, 241.0；實驗值：239.0, 241.0。

步驟 3. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙-1-醇



【0485】 所需化合物根據實例 1，步驟 1 之程序，使用(3-溴-4-甲基苯基)(環丙基)甲酮作為起始物質來製備。 $C_{12}H_{11}BrF_3$ 之 LCMS $(M-OH)^+$: $m/z = 291.0$, 293.0；實驗值：291.0, 293.0。

步驟 4. 1-環丙基-2,2,2-三氟-1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)乙-1-醇



【0486】 所需化合物根據實例 1，步驟 2 之程序，使用 1-(3-溴-4-甲基苯基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙-1-醇作為起始物質來製備。 $C_{18}H_{25}BF_3O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 357.2$ ；實驗值：357.1。

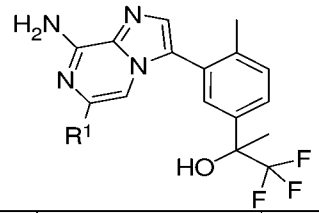
步驟 5. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙-1-醇

【0487】 所需化合物根據實例 1，步驟 7 之程序，使用 1-環丙基-2,2,2-三氟-1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)乙-1-醇及 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6)作為起始物質來製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.82 – 1.62 (m, 1H), 0.89 – 0.72 (m, 1H), 0.65 – 0.48 (m, 1H), 0.44 – 0.31 (m, 1H), 0.31 – 0.17 (m, 1H)。 $C_{19}H_{17}F_6N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 431.1$ ；實驗值：431.1。

實例 20-21.

【0488】 表 1 中列出之實例 20-21 根據類似於實例 10 之合成的程序來合成。

表 1.

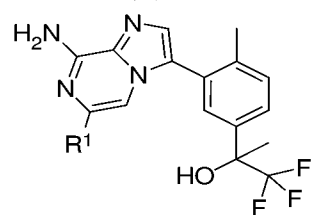


實例編號	名稱	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
20	2-(3-(8-胺基-6-(2-環丙基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇，TFA		460.1	
21	2-(3-(8-胺基-6-(5-甲氧基噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇，TFA		450.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

實例 22.

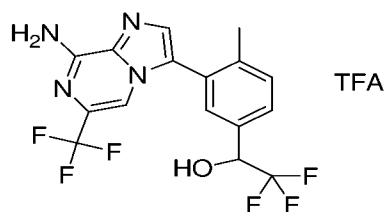
【0489】 表 2 中列出之實例 22 根據類似於實例 9 之合成的程序來合成。

表 2.

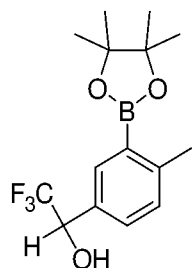


實例編號	名稱	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
22	8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)-N-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺，TFA		475.2	

實例 23. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇三氟乙酸鹽



步驟 1. 2,2,2-三氟-1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)乙-1-醇

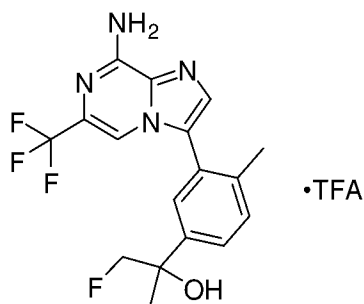


【0490】 所需化合物根據實例 1，步驟 2 之程序，使用 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(實例 14，步驟 1)作為起始物質來製備。 $C_{15}H_{21}BF_3O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 317.1$; 實驗值 : 317.1。

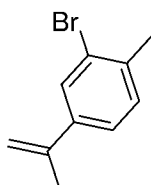
步驟 2. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇三氟乙酸鹽

【0491】 所需化合物根據實例 1，步驟 7 之程序，使用 2,2,2-三氟-1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)乙-1-醇及 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6)作為起始物質來製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.59 – 7.41 (m, 5H), 5.40 – 5.02 (m, 1H), 2.22 (s, 3H)。 $C_{16}H_{13}F_6N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 391.1$; 實驗值 : 391.1。

實例 24. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-氟丙-2-醇三氟乙酸鹽 (異構物之外消旋混合物)

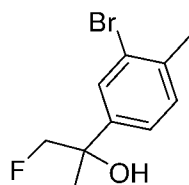


步驟 1. 2-溴-1-甲基-4-(丙-1-烯-2-基) 苯



【0492】 將第三丁醇鉀溶液(1.0 M, 5.6 mL, 5.6 mmol)添加至甲基三苯基磷溴化物(2.0 g, 5.6 mmol)於無水醚(20 mL)中之攪拌混合物。允許所得黃色混合物攪拌 1 小時，然後逐滴添加 1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮(1.0 g, 4.7 mmol, Combi-Blocks)於無水醚(10.0 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌隔夜，然後穿過矽藻土[®]墊並且用己烷洗滌。在減壓下將溶劑從濾液移除。產物藉由急驟管柱層析純化，使用己烷作為溶析液來溶離以提供呈無色油之產物(0.50 g, 51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

步驟 2. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氟丙-2-醇(異構物之外消旋混合物)

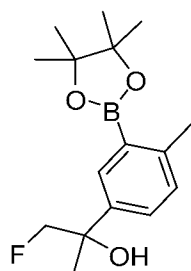


【0493】 向 2-溴-1-甲基-4-(丙-1-烯-2-基) 苯(0.170 g, 0.805 mmol)於 MeCN(10 mL)中之溶液添加水(2.0 mL)及 Selectfluor[®](0.342 g, 0.966 mmol)。混合物在微波中加熱至 80°C 歷時 5 分鐘。乙腈在真空中移除並且粗反應混合物在 DCM 與水之間分配。將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急速層析來純化，用己烷中之 0-30% EtOAc 梯度來溶離以提供呈無色油之產物(170 mg,

87%)。C₁₀H₁₁BrF 之 LCMS 計算值(M-H₂O+H)⁺ : m/z = 229.0, 實驗值 : 229.0。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.56 – 4.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。

步驟 3. 1-氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(異構物之外消旋混合物)



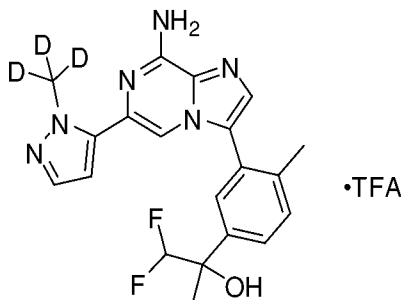
【0494】 向可密封小瓶饋入 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氟丙-2-醇(168 mg, 0.680 mmol), 雙(頻那醇)二硼(207 mg, 0.816 mmol), 及乙酸鉀(0.220 g, 2.24 mmol)並且小瓶中之氣氛用氮置換。添加四氫呋喃(2.5 mL)並且混合物用氮脫氣 5 分鐘。添加雙(三苯基磷)鈹(II)二氯化物(19 mg, 0.027 mmol)並且混合物再次脫氣 5 分鐘。反應混合物然後在保持在 120°C 下之油浴中加熱 1.5 小時。反應混合物用 EtOAc 及脫離子水稀釋, 然後經由矽藻土[®]過濾。將濾液之層分離並且水層再次用乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 並且濃縮以提供產物, 其在不進一步純化的情況下使用。C₁₆H₂₃BFO₂ 之 LCMS 計算值(M-H₂O+H)⁺ : m/z = 277.2, 實驗值 : 277.1。

步驟 4. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-氟丙-2-醇三氟乙酸鹽(製備之外消旋混合物)

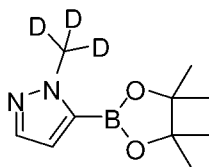
【0495】 向可微波爐加熱小瓶饋入 1-氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(0.050 g, 0.10 mmol), 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4, 步驟 6; 43.0 mg, 0.153 mmol), THF(2.0 mL), 及

K_2CO_3 溶液(1.0 M, 0.41 mL, 0.41 mmol)。反應混合物用 N_2 脫氣並且在微波中加熱至 $120^\circ C$ 歷時 20 分鐘。反應混合物用 MeCN 及 MeOH 稀釋並且過濾。產物藉由製備型 HPLC-MS(pH = 2)純化並且將溶析液冷凍及凍乾以提供呈白色固體之產物(14 mg, 28%)。 $C_{17}H_{17}F_4N_4O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 369.1$, 實驗值 : 369.4。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 47.9$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H)。

實例 25. 2-(3-(8-胺基-6-(1-(甲基- d_3)-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇三氟乙酸鹽 (單一對映異構物)



步驟 1. 1-(1-(甲基- d_3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1H-吡唑



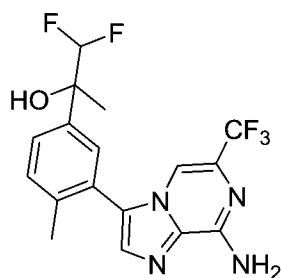
【0496】 標題產物經由在 *J. Label Compd. Radiopharm* 2012, 55, 467-469 中描述之方法來製備，改進之處在 1H-吡唑及碘甲烷- d_3 用作起始物質。在 $0^\circ C$ 在氬氣下，在 2 分鐘內將正-丁基鋰(己烷中之 1.6 M, 8.08 mL, 12.9 mmol)添加至 1H-吡唑(0.800 g, 11.8 mmol, Aldrich)於 THF(23.5 mL)中之攪拌混合物。然後添加碘甲烷- d_3 (1.87 g, 12.9 mmol, Aldrich)，將反應混合物加溫至室溫並且攪拌 23 小時。反應混合物然後冷卻至 $0^\circ C$ 並且添加正-丁基鋰(己烷中之 1.6 M, 8.81 mL, 14.1 mmol)。將反應混合物加溫至室溫歷時一個小時，然後冷卻至 $-78^\circ C$ 。

添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(3.59 mL, 17.6 mmol)，並且混合物在 -78°C 下攪拌 15 分鐘，然後加溫至室溫並且攪拌隔夜。添加飽和 NH₄Cl(90 mL)並且混合物用 DCM(350 mL 及 2 × 100 mL)萃取。將有機萃取物合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮以給出呈固體之所需產物，其在不進一步純化的情況下使用。

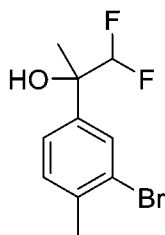
步驟 2. 2-(3-(8-胺基-6-(1-(甲基-d₃)-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇三氟乙酸鹽(單一對映異構物)

【0497】 向小瓶饋入 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇之單一異構物(0.100 g, 0.252 mmol，實例 29，步驟 3)，1-(甲基-d₃)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1H-吡啶(159 mg, 0.755 mmol) 及 THF(2.0 mL)。將混合物脫氣並且添加 1.0 M K₂CO₃ 溶液(0.63 mL, 0.63 mmol)。將反應混合物再次脫氣並且添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II) 二氯甲烷加合物(0.041 g, 0.050 mmol)。將反應加熱至 90°C 歷時 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫並且過濾。產物藉由製備型 HPLC-MS(pH = 2)純化。C₂₀H₁₈D₃F₂N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 402.2, 實驗值 : 402.1。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.98 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆) δ -74.66 (s), -129.27 (dd, J = 56.1, 30.1 Hz)。

實例 26 及 27. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(對映異構物 1-2)

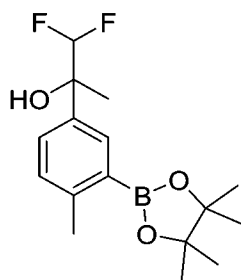


步驟 1. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇



【0498】 連續地向 1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮(3.1 g, 15 mmol)於乾燥乙腈(15 mL)中之溶液添加(溴代二氟甲基)三甲基矽烷(5.1 ml)(Combi-Blocks, QC-0668)及三苯基膦(4.6 g, 17 mmol)。然後逐滴添加 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1*H*)-嘧啶酮(3.5 ml, 29 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。在反應燒瓶處於 rt 水浴中的情況下，逐滴添加 KOH 水溶液(15 ml, 45 mmol, 3.0 M)。將浴移除，並且反應混合物快速攪拌 2 h。在反應燒瓶再次處於 rt 水浴中的情況下，添加 HCl 水溶液(15 ml, 30 mmol, 2.0 M)。混合物用 MTBE(3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠層析(5-25% MTBE/己烷)之純化提供呈淡棕色油之標題化合物(3.2 g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.63 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.39 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130.48 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F)。

步驟 2. 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



【0499】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(0.50 g, 1.8 mmol)，雙(頻那醇)二硼(0.55 g, 2.2 mmol)，乙酸鉀(0.59 g, 6.0 mmol)，及雙(三苯基膦)鈹(II)二氯化物(51 mg, 0.072 mmol)於 THF(7.2 mL)中之混合物用 N_2 脫氣 5 min。在微波中在 135°C 下加熱混合物 20 分鐘。反應混合物用 EtOAc 稀釋並且經由矽藻土[®]過濾，用 EtOAc 沖洗。濾液用水，然後用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且濃縮。經由矽膠層析(10-34% MTBE/己烷)之純化提供呈透明油之標題化合物(0.63 g, 93%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.75 (t, $J = 57$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.71 (dd, $J = 280, 56$ Hz, 1F), -130.76 (dd, $J = 280, 57$ Hz, 1F)。 $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ 之 LCMS (M-OH)⁺：計算值 $m/z = 295.2$ ；實驗值 295.1。

步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 1-2)

【0500】 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6；0.13 g, 0.46 mmol)，二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(76 mg, 0.093 mmol)，1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(0.19 g, 0.51 mmol)，THF(7.8 mL)，及 1.0 M K_2CO_3 (水溶液)(0.93 mL, 0.93 mmol)之混合物用 N_2 脫氣 5 min，然後加熱至 80°C 歷時 4 h。反應混合物用水(10 mL)稀釋並且用 EtOAc(3×8 mL)萃取。合併有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且濃縮。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純

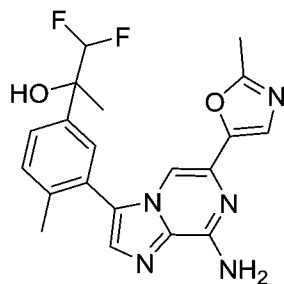
第 228 頁(發明說明書)

化(pH = 10, 32–52% MeCN/0.1% NH₄OH (水溶液), 在 5 min 內, 60 mL/min)提供外消旋產物(65 mg)。經由 AD 管柱上之對掌性 HPLC 之純化(30%己烷/iPrOH(0.1% Et₂NH), 17 mL/min)提供呈白色固體之實例 26(第一溶離異構物, t_R = 25.0 min, 24 mg, 13%)及呈灰白色固體之實例 27(第二溶離異構物, t_R = 28.2 min, 28 mg, 16%)。

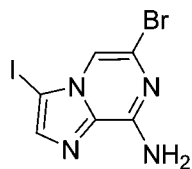
【0501】 實例 26 (異構物 1) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H) 5.98 (t, J = 56 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66.87 (s, 3F), -128.74 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F), -129.82 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F)。
C₁₇H₁₆F₅N₄O₂ 之 LCMS (M+H)⁺ : 計算值 m/z = 387.1 ; 實驗值 387.1。

【0502】 實例 27 (異構物 2) : ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.98 (t, J = 56 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。
¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆) δ -66.87 (s, 3F), -129.04 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F), -129.72 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F)。
C₁₇H₁₆F₅N₄O 之 LCMS (M+H)⁺ : 計算值 m/z = 387.1 ; 實驗值 387.1。

實例 28. 2-(3-(8-胺基-6-(2-甲基噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇

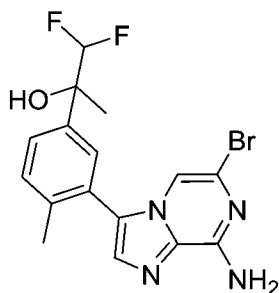


步驟 1. 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺



【0503】 6,8-二溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪(539 mg, 1.34 mmol)於濃 NH_4OH (水溶液)(10 mL)中之懸浮液在微波中加熱至 150°C 歷時 15 min。冷卻至 0°C 之後，反應混合物用冷水稀釋並且過濾。所收集的固體然後用冷水洗滌以提供呈灰白色固體之標題化合物(356 mg, 79%)。 $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrIN}_4$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ ：計算值 $m/z = 338.9, 340.9$ ；實驗值 338.8, 340.9。

步驟 2. 2-(3-(8-氨基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇

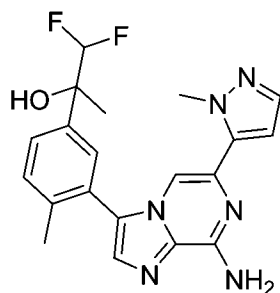


【0504】 將 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(0.12 g, 0.35 mmol)，1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(0.13 g, 0.35 mmol)，四(三苯基磷)鈣(0)(24 mg, 0.021 mmol)， EtOH (5.0 mL)，及 2.0 M Na_2CO_3 (水溶液)(0.35 mL, 0.70 mmol)之混合物用 N_2 脫氣 5 min。反應混合物然後在微波反應器中在 130°C 下加熱 2×30 min。將反應混合物傾倒至水中並且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠層析(20-80% EtOAc/DCM)之純化提供呈白色固體之標題化合物(0.14 g)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ ：計算值 $m/z = 397.0, 399.0$ ；實驗值 397.0, 399.0。

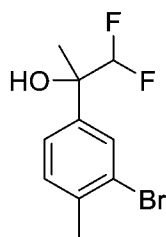
步驟 3. 2-(3-(8-氨基-6-(2-甲基噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇

【0505】 向 1-打蘭小瓶饋入 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(8 mg, 0.02 mmol)，二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(3 mg, 4 μ mol)，及 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)噁唑(13 mg, 0.060 mmol)。添加 THF (0.4 mL)，然後添加 1.0 M K_2CO_3 (水溶液)(50 μ L, 0.050 mmol)。反應混合物用 N_2 短暫脫氣，然後在 80°C 下加熱 12 h。停止加熱，並且將反應混合物攪拌 2 d。反應混合物經由矽藻土[®] 塞及 Na_2SO_4 過濾，然後濃縮。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 10, 26–46% MeCN/0.1% NH_4OH (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)提供呈灰白色固體之標題化合物(2.4 mg, 30%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.64 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.99 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2$ 之 LCMS ($M+H$)⁺：計算值 m/z = 400.2；實驗值 400.2。

實例 29. 2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 1.2 三氟乙酸鹽 (異構物 1)

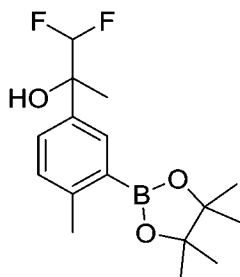


步驟 1. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (第一溶離異構物)



【0506】 連續地向 1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮(15 g, 70 mmol)(Combi-Blocks, SH-5880)於乾燥乙腈(70 mL)中之溶液添加(溴代二氟甲基)三甲基矽烷(17 mL)(Combi-Blocks, QC-0668)及三苯基膦(22 g, 85 mmol)。然後逐滴添加 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(3.5 mL, 29 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。在反應燒瓶處於 rt 水浴中的情況下，經由添加漏斗逐滴添加 KOH 水溶液(70 mL, 210 mmol, 3.0 M)。將浴移除，並且反應混合物快速攪拌 1.5 h。在反應燒瓶再次處於 rt 水浴中的情況下，經由添加漏斗緩慢添加 HCl 水溶液(70 mL, 140 mmol, 2.0 M)。混合物然後用 MTBE(3 × 125 mL)萃取。將合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠層析(不連續梯度：5%，然後 19% MTBE/己烷)之純化提供呈黃色油之外消旋化合物(17 g)。經由 Phenomenx Lux Amylose-1 管柱上之對掌性製備型 HPLC 之純化(5% EtOH/己烷，18 mL/min)提供標題化合物，其為呈淡黃色油之第一溶離對映異構物(t_R = 8.9 min)(7.1 g, 38%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.63 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.40 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130.49 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F)。

步驟 2. 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(異構物 1)

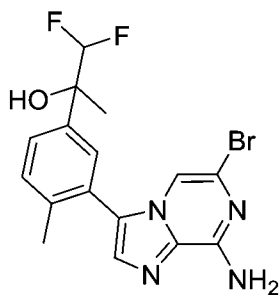


【0507】 將 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(第一溶離異構物)(0.50 g, 1.8 mmol)，雙(頻那醇)二硼(0.55 g, 2.2 mmol)，乙酸鉀(0.58 g, 5.9 mmol)，及雙(三

第 232 頁(發明說明書)

苯基膦)鈹(II)二氯化物(50 mg, 0.072 mmol)於 THF(2.5 mL)中之混合物用 N₂ 脫氣 5 min。在微波中在 135°C 下加熱混合物 20 分鐘。反應混合物用 EtOAc 稀釋並且經由矽藻土[®]過濾，用 EtOAc 沖洗。濾液用水，然後用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮。經由矽膠層析(1-5% EtOAc/己烷)之純化提供呈透明油之標題化合物(0.53 g, 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。C₁₆H₂₂BF₂O₂ 之 LCMS (M-OH)⁺：計算值 *m/z* = 295.2；實驗值 295.1。

步驟 3. 2-(3-(8-氨基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)



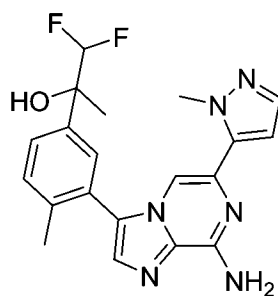
【0508】 將 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-胺(1.21 g, 3.56 mmol)，1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(異構物 1)(1.10 g, 3.56 mmol)，THF(17.8 mL)，及 1.0 M K₂CO₃(水溶液)(10.7 mL, 10.7 mmol)之混合物用 N₂ 脫氣 5 min，然後添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(581 mg, 0.711 mmol)。混合物再次脫氣 2 min 用 N₂。反應混合物然後在密封小瓶中在 80°C 下加熱隔夜。將水層移除，並且將有機層濃縮。經由矽膠(50-100% EtOAc/己烷)之純化提供標題化合物(1.15 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.97 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.17 (s,

3H), 1.53 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.26 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130.28 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F)。C16H16BrF2N4O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 397.0, 399.0；實驗值 397.0, 399.0。

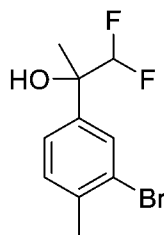
步驟 4. 2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 1.2TFA (異構物 1)

【0509】 向小瓶饋入與 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 1)(0.87 g, 2.2 mmol)，二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(0.36 g, 0.44 mmol)，及 1-甲基-1*H*-吡唑-5-硼酸頻哪醇酯(1.4 g, 6.6 mmol)。添加 THF (5.0 mL)，然後添加 1.0 M K₂CO₃(水溶液)(5.5 mL, 5.5 mmol)。反應混合物用 N₂ 短暫脫氣，然後在 80°C 下加熱 12 h。反應混合物經由矽藻土[®] 塞及 Na₂SO₄ 過濾，然後濃縮。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 2, 12–30% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)提供標題化合物(0.46 g, 40%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74.56 (s), -128.94 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -129.58 (dd, *J* = 270, 56 Hz)。C20H21F2N6O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 399.2；實驗值 399.1。

實例 30. 2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 2)

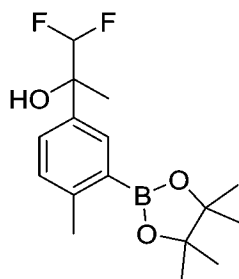


步驟 1. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 2)



【0510】 標題化合物根據類似於實例 29，步驟 1 之合成的實驗程序來合成。經由 Phenomenx Lux Amylose-1 管柱上之對掌性製備型 HPLC 之外消旋化合物之純化(5%EtOH/己烷，18 mL/min)提供標題化合物，其為第二溶離對映異構物 ($t_R = 11.6$ min；異構物 2)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.63 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -129.39 (dd, $J = 280, 56$ Hz), -130.48 (dd, $J = 280, 57$ Hz)。

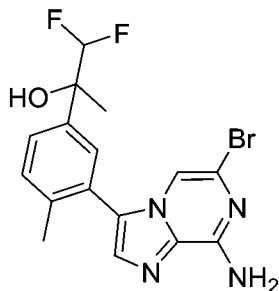
步驟 2. 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇 (異構物 2)



【0511】 標題化合物根據類似於實例 29，步驟 2 之實驗程序來合成，將 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 2)替換 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟

丙-2-醇(異構物 1)。C₁₆H₂₂BF₂O₂ 之 LCMS (M-OH)⁺：計算值 m/z = 295.2；實驗值 295.1。

步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 2)



【0512】 標題化合物根據類似於實例 28，步驟 2 之實驗程序來合成，將 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(異構物 2)替換 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(異構物 1)。C₁₆H₁₆BrF₂N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 397.0, 399.0；實驗值 397.0, 399.0。

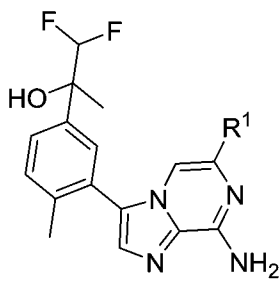
步驟 4. 2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 2)

【0513】 標題化合物根據類似於實例 29，步驟 4 之實驗程序來合成，將 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 2)替換 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 1)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (br s, 2H), 6.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H) 4.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。C₂₀H₂₁F₂N₆O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 399.2；實驗值 399.2。

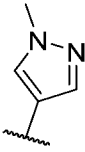
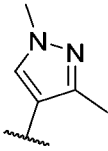
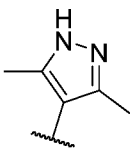
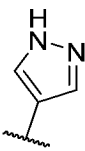
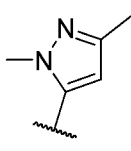
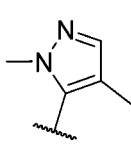
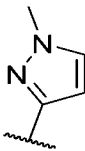
實例 31 至 48、100、106 及 108.

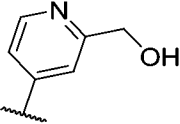
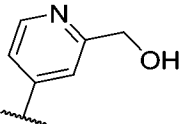
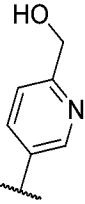
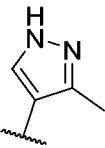
【0514】 實例 31 至 48，100，106 及 108 根據類似於在實例 28，步驟 3(方法 A)；實例 29，步驟 4(方法 B)；或實例 30，步驟 4(方法 C)中呈現之程序來合成。資料列於表 3 中。

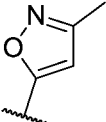
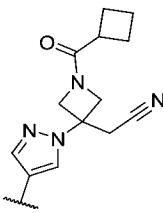
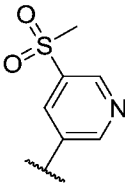
表 3.

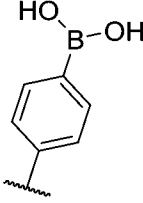


實例編號	名稱	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
31	3-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-4-氟苯醯胺		A	456.1	
32	2-(3-(8-胺基-6-(嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇		A	397.1	
33	2-(3-(8-胺基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇		A	426.1	
34	2-(3-(8-胺基-6-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇		A	416.2	
35	2-(3-(8-胺基-6-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇		A	428.3	
36	2-(3-(8-胺基-6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙		B	413.1	

實例 編號	名稱	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
	-2-醇 (異構物 1)				
37	2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)		B	399.1	
38	2-(3-(8-胺基-6-(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)		B	413.2	
39	2-(3-(8-胺基-6-(3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)		B	413.1	
40	2-(3-(8-胺基-6-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)		B	385.1	
41	2-(3-(8-胺基-6-(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)		B	413.2	
42	2-(3-(8-胺基-6-(1,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)		B	413.1	
43	2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)		B	399.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.99 (t, <i>J</i> = 55.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

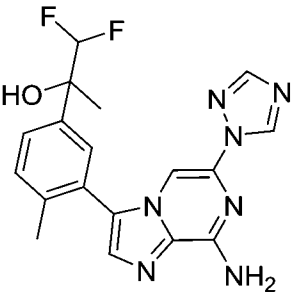
實例編號	名稱	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
44	2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)		B	426.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.00 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) °
45	2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 2)		C	426.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (明顯 s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.00 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 2H), 5.98 (br s, 1H) 5.41 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) °
46	2-(3-(8-胺基-6-(6-(羥甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇三氟乙酸 (異構物 1)		B	426.5	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.46 (明顯 d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 5.99 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) °
47	2-(3-(8-胺基-6-(3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇, 1.2TFA (異構物 1)		B	399.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H),

實例 編號	名稱	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
					5.97 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H) 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ° ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.10 (s), -128.91 (dd, <i>J</i> = 270, 56 Hz), -129.58 (dd, <i>J</i> = 270, 56 Hz) °
48	2-(3-(8-胺基-6-(3-甲基異噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇三氟乙酸 (異構物 1)		B	400.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.98 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) °
100	2-(3-(4-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(環丁烷羰基)氮雜環丁烷-3-基)乙腈		B*	561.2	
106	2-(3-(8-胺基-6-(5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇		B	474.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (br s, 2H), 5.99 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) ° ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -73.4, -129.25 (明顯 d, <i>J</i> = 56 Hz), -129.27 (明顯 d, <i>J</i> =

實例編號	名稱	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
					56 Hz) 。
108	(4-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)硼酸三氟乙酸鹽 (1.3TFA:1 分子實例 108)		B	439.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (明顯 d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 6.00 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.31 (s), -128.9 (dd, <i>J</i> = 270, 57 Hz), -129.6 (dd, <i>J</i> = 270, 56 Hz)

B* 表示在描述的 suzuki 偶聯後進一步衍生化(脫保護和/或用鹼氯或磺鹼氯封端)。

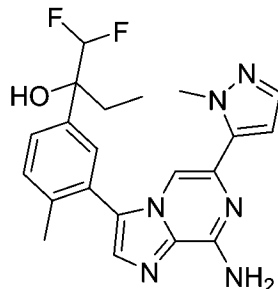
實例 49. 2-(3-(8-胺基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇



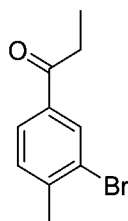
【0515】 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(實例 28，步驟 1)(9 mg, 0.02 mmol)，1,2,4-三唑(5 mg, 0.07 mmol)，及 Cs₂CO₃(22 mg, 0.07 mmol)於 NMP(62 μL)中之混合物在 110℃下加熱 2 h，然後在 120℃下加熱 3.5 h。反應混合物用 MeOH 稀釋並且過濾。經由製備型 HPLC C-18 管柱(pH = 10, 30–41% MeCN/0.1% NH₄OH (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)之純化提供呈白色固體(1 mg, 10%)之標題化合物。C₁₈H₁₈F₂N₇O 之

LCMS (M+H)⁺: 計算值 $m/z = 386.2$; 實驗值 386.1。

實例 50. 2-(3-(8-氨基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丁-2-醇三氟乙酸

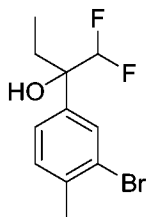


步驟 1. 1-(3-溴-4-甲基苯基)丙-1-酮



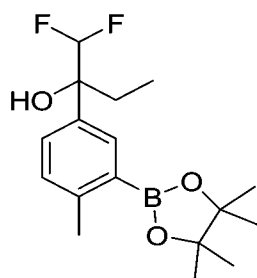
【0516】 在 0°C 下，向 3-溴-*N*-甲氧基-*N*,4-二甲基苯甲醯胺(0.36 g, 1.4 mmol) 於 THF(5.6 mL)中之溶液逐滴添加乙基鎂溴化物 THF(4.2 mL, 4.2 mmol, 1.0 M)。將 0°C 浴移除，並且反應混合物攪拌隔夜。反應混合物再一次冷卻至 0°C，並且反應用飽和 NH₄Cl 淬滅。混合物用 EtOAc(3x)萃取。合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠層析(1-15% EtOAc/己烷)之純化提供呈白色固體之標題化合物(0.29 g, 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟 2. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丁-2-醇



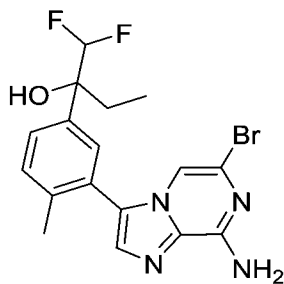
【0517】 標題化合物根據類似於實例 26 及 27，步驟 1 之實驗程序來合成，將 1-(3-溴-4-甲基苯基)丙-1-酮替換 1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 5.70 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.89 (dd, *J* = 280, 56 Hz), -131.16 (dd, *J* = 280, 56 Hz)。

步驟 3. 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丁-2-醇



【0518】 標題化合物根據類似於實例 26-27，步驟 2 之實驗程序來合成，將 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丁-2-醇替換 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇。
C₁₇H₂₄BF₂O₂ 之 LCMS (M-OH)⁺：計算值 *m/z* = 309.2；實驗值 309.2。

步驟 4. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丁-2-醇

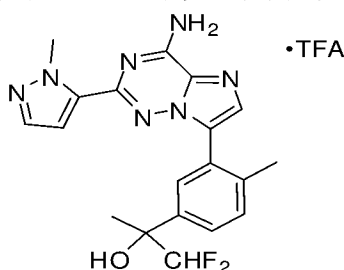


【0519】 標題化合物根據類似於實例 28，步驟 2 之實驗程序來合成，將 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丁-2-醇替換 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇。
C₁₇H₁₈BrF₂N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 411.1, 413.1；實驗值 411.0, 413.1。

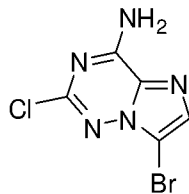
步驟 5. 2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丁-2-醇三氟乙酸

【0520】 標題化合物根據類似於實例 29，步驟 4 之實驗程序來合成，將 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丁-2-醇替換 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 0.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74.29 (s), -128.57 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -130.62 (dd, *J* = 270, 56 Hz)。C₂₁H₂₃F₂N₆O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 413.2；實驗值 413.2。

實例 51. 2-(3-(4-胺基-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)咪唑并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇三氟乙酸鹽(單一對映異構物)



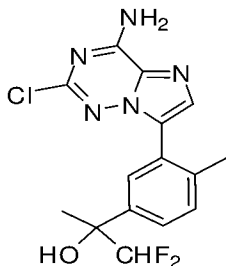
步驟 1. 7-溴-2-氯咪唑并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-4-胺



【0521】 7-溴-2,4-二氯咪唑并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪(96 mg, 0.358 mmol，如 WO2016183094 所描述來製備)於氨(2M/EtOH)(3 ml, 6.00 mmol)及 THF(2 ml)中之混合物在室溫下攪拌 1 h，並且揮發物在真空中移除。殘餘物用醚洗滌，過濾，並且空氣乾燥以產生呈紫色固體之標題化合物(79 mg, 89%)。C₅H₄BrClN₅

之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 247.9, 實驗值 : 247.9。

步驟 2. 2-(3-(4-胺基-2-氯咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇



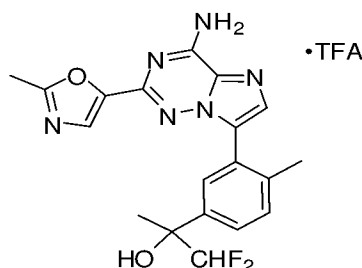
【0522】 7-溴-2-氯咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(55 mg, 0.22 mmol), 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(異構物 1)(實例 29, 步驟 2)(90 mg, 0.29 mmol), PdCl₂(dppf)(24.3 mg, 33 μmol), 及碳酸鉀(1M/H₂O, 0.55 ml, 0.55 mmol)於二噁烷(3 ml)中之混合物用 N₂ 噴射 5 min 並且加熱至 80°C 隔夜。反應混合物在水與 EtOAc 之間分配, 並且將層分離。水層用 EtOAc 萃取並且合併有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 並且濃縮。殘餘物藉由急速層析純化(0-100% EtOAc/己烷)以提供呈白色固體之標題化合物(45 mg, 58%)。C₁₅H₁₅ClF₂N₅O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 354.1, 實驗值 : 354.0。

步驟 3. 2-(3-(4-胺基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇三氟乙酸鹽(異構物 1)

【0523】 2-(3-(4-胺基-2-氯咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(45 mg, 0.13 mmol), 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1H-吡唑(79 mg, 0.38 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(20.8 mg, 25 μmol), 及碳酸鈉(1M/H₂O, 0.38 ml, 0.38 mmol)於二噁烷(3.0 ml)中之混合物用 N₂ 噴射 5 min 並且在微波中加熱至 130°C 歷時 1 h。反應混合物用 EtOAc 稀釋, 經由矽藻土[®]墊過濾, 並且濃縮。殘餘物溶解於 MeOH 中並且製備型

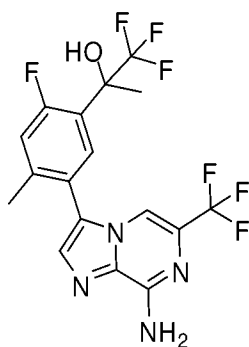
HPLC(pH=2)純化以提供標題化合物(15 mg, 30%)。C₁₉H₂₀F₂N₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 400.2, 實驗值 : 400.2。

實例 52. 2-(3-(4-胺基-2-(2-甲基噁唑-5-基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇三氟乙酸鹽 (單一對映異構物)

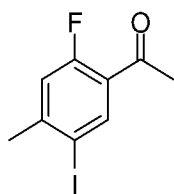


【0524】 此化合物根據對於實例 51 描述之程序來合成，利用 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)噁唑代替步驟 3 中之 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1*H*-吡唑。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.99 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。C₁₉H₁₉F₂N₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 401.2, 實驗值 : 401.1。

實例 53. 2-(5-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-2-氟-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

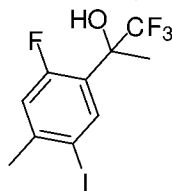


步驟 1. 1-(2-氟-5-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮



【0525】 向 2-氟-5-碘-4-甲基苯甲酸甲酯(300 mg, 1.02 mmol)及 *N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(119 mg, 1.22 mmol)於無水 THF(5 ml)中之 0°C 溶液添加 Et₂O 中之甲基溴化鎂 3M (2.0 ml, 6.1 mmol)並且允許溶液逐漸地加溫至環境溫度，同時攪拌隔夜。反應混合物冷卻至 0°C，然後用飽和氯化銨(水溶液)淬滅。反應混合物用乙酸乙酯(20 mL)及水(3 mL)稀釋。將層分離並且有機層用水(3 × 3 mL)洗滌並且合併水相用乙酸乙酯(5 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(5 mL)洗滌，經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由 CombiFlash 層析(40 g 矽膠管柱，用 0-20%乙酸乙酯/己烷溶離)純化以提供所需產物(174 mg，61%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.31 (m, 1H), 7.00 (dt, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.62 (bs, 3H), 2.47 (bs, 3H)。

步驟 2. 1,1,1-三氟-2-(2-氟-5-碘-4-甲基苯基)丙-2-醇

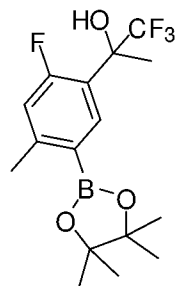


【0526】 向 1-(2-氟-5-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮之 0°C 溶液(174 mg, 0.626 mmol)依序添加三甲基(三氟甲基)矽烷(THF 中之 2.0 M)(0.60 ml, 1.3 mmol)及四丁銨氟化物(THF 中之 1.0 M)(0.063 mL, 0.063 mmol)並且允許所得溶液逐漸地加溫至環境溫度。反應藉由添加甲醇來淬滅並且藉由 CombiFlash 層析(20 g 矽膠管柱，用 0-40%乙酸乙酯/己烷溶離)純化以提供所需產物(150 mg，69%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.0 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2.96-2.98 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

步驟 3. 1,1,1-三氟-2-(2-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)

第 247 頁(發明說明書)

苯基)丙-2-醇



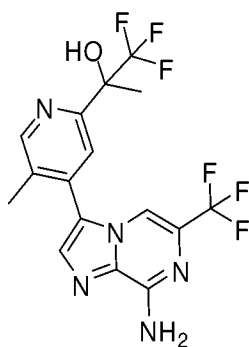
【0527】 將 1,1,1-三氟-2-(2-氟-5-碘-4-甲基苯基)丙-2-醇(122 mg, 0.350 mmol)，乙酸鉀(103 mg, 1.05 mmol)，4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷)(134 mg, 0.526 mmol)，及 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(29 mg, 0.035 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 ml)中之混合物脫氣並且用 N₂吹掃幾次，然後在 105°C 下在密封小瓶中加熱隔夜。冷卻至環境溫度之後，粗反應混合物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋並且經由矽藻土[®]墊過濾。無機物充分地用乙酸乙酯洗滌並且濾液在真空中濃縮。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.0 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)。

步驟 4. 2-(5-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-氟-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

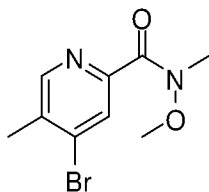
【0528】 將 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6；30 mg, 0.11 mmol)，(4-氟-2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)硼酸(40 mg, 0.15 mmol)，碳酸鉀(44.3 mg, 0.320 mmol)，及 Pd(Ph₃P)₄(16 mg, 14 μmol)於 1,4-二噁烷(0.6 ml)及水(0.06 ml)中之混合物脫氣並且用 N₂(g)吹掃幾次，然後在密封小瓶在中在 130°C 下經由微波照射來加熱隔夜。添加(4-氟-2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)硼酸(40 mg, 0.15 mmol)及 Pd(Ph₃P)₄(8 mg, 7 μmol)之第二等分試樣並且在 130°C 下持續攪拌 1.5 h。冷卻至環境溫度之後，反應混合物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋並且經由矽藻土[®]墊過濾。無機物充分地用乙酸乙酯洗滌並且粗產物藉

由 CombiFlash 層析(12 g 矽膠管柱，用 0-20% 甲醇/二氯甲烷溶離)純化，隨後經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 2, 33–51% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 12 min 內，60 mL/min)提供標題化合物。 $C_{17}H_{13}F_7N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ：計算值 $m/z = 423.3$ ；實驗值 423.3。

實例 54. 2-(4-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

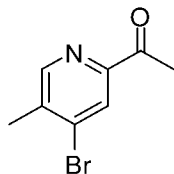


步驟 1. 4-溴基-N-甲氧基-N,5-二甲基吡啶醯胺



【0529】 4-溴-5-甲基吡啶甲酸(368 mg, 1.70 mmol)，HATU(712 mg, 1.87 mmol)，DIEA(0.59 ml, 3.4 mmol)，及 *N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(199 mg, 2.04 mmol)於 DCE(10 ml)中之溶液在環境溫度下攪拌隔夜。粗產物藉由 CombiFlash 層析(40 g 矽膠管柱，用 0-50% 乙酸乙酯/己烷溶離)純化以提供所需產物(345 mg，78%產率)。 $C_9H_{11}BrN_2O_2$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ：計算值 $m/z = 259.1/261.1$ ；實驗值 259.1/261.1。

步驟 2. 1-(4-溴-5-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮

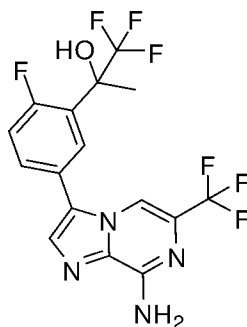


【0530】 向 4-溴-*N*-甲氧基-*N*,5-二甲基吡啶醯胺(345 mg, 1.33 mmol)於 THF(6 ml)中之 0°C 溶液逐滴添加 3 M 甲基溴化鎂(0.6 ml, 1.8 mmol)並且所得溶液允許逐漸地加溫至環境溫度，同時攪拌隔夜。反應混合物冷卻至 0°C，然後用飽和氯化銨(水溶液)淬滅。反應混合物用乙酸乙酯(20 mL)及水(3 mL)稀釋。將層分離並且有機層用水(2 × 3 mL)洗滌並且合併水相用乙酸乙酯(5 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(5 mL)洗滌，經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由 CombiFlash 層析(40 g 矽膠管柱，用 0-60% 乙酸乙酯/己烷來溶離)純化以提供所需產物(155 mg，54%產率)。C₈H₈BrNO 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 214.1/216.1；實驗值 214.0/ 216.0。

步驟 3. 2-(4-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

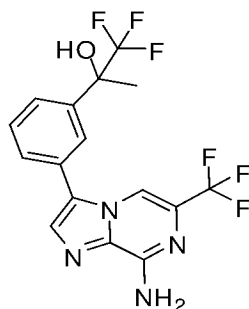
【0531】 使用類似於例如 53 步驟 2-4 描述之程序，替換 1-(4-溴-5-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮作為獲得標題化合物之酮。C₁₆H₁₃F₆N₅O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 406.3；實驗值 406.1。

實例 55. 2-(5-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-2-氟苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

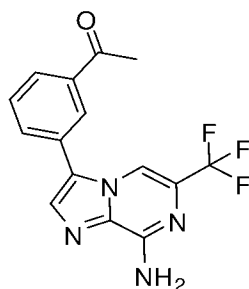


【0532】 使用類似於例如 53 步驟 2-4 描述之程序，替換 1-(5-溴-2-氟苯基)乙-1-酮作為獲得標題化合物之酮。C₁₆H₁₁F₇N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 409.3；實驗值 409.1。

實例 56. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



步驟 1. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯基)乙-1-酮



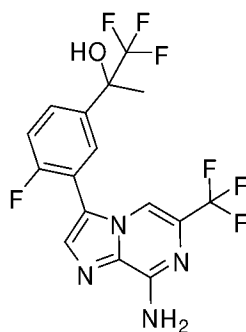
【0533】 將 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6；50 mg, 0.18 mmol)，1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)乙-1-酮(88 mg, 0.36 mmol)，碳酸鉀(74 mg, 0.53 mmol)，及 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (25 mg, 0.021 mmol)於 1,4-二噁烷(2 ml)及水(0.20 ml)中之混合物脫氣並且用 $\text{N}_2(\text{g})$ 吹掃幾次，然後在密封小瓶中在 120°C 下加熱 2 h。冷卻至環境溫度後，反應混合物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋並且經由矽藻土[®]墊過濾。無機物充分地用乙酸乙酯洗滌並且粗產物藉由 CombiFlash 層析(12 g 矽膠管柱，用 0-15%甲醇/二氯甲烷溶離)純化以提供所需產物(66 mg，處理為 57 mg)。C₁₅H₁₁F₃N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 $m/z = 321.3$ ；實驗值 321.1。

步驟 2. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

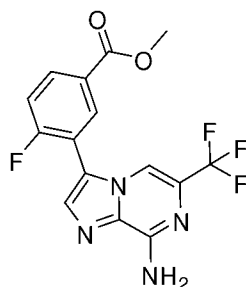
【0534】 使用類似於實例 53 步驟 2 之程序，替換 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯基)乙-1-酮作為酮。粗反應混合物藉由 CombiFlash 層

析(12 g 矽膠管柱，用 0-15% 甲醇/二氯甲烷溶離)純化，隨後 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之第二純化(pH = 2, 30-48% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 12 min 內，60 mL/min)以提供所需產物。 $C_{16}H_{12}F_6N_4O$ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 391.3；實驗值 391.1。

實例 57. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-氟苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

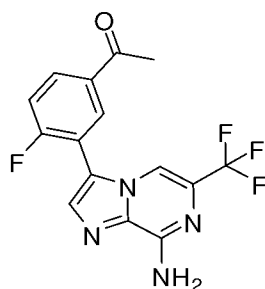


步驟 1. 3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-氟苯甲酸甲酯



【0535】 使用類似於實例 56 步驟 1 之程序，替換(2-氟-5-(甲氧羰基)苯基)硼酸作為獲得所需產物(41 mg，65%產率)之硼酸。 $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 355.3；實驗值 355.1。

步驟 2. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-氟苯基)乙-1-酮



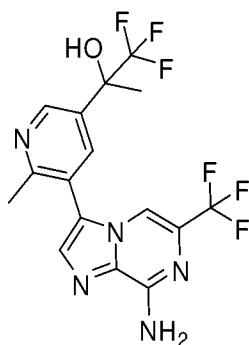
【0536】 向 3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-氟苯甲酸乙酯

(41 mg, 0.11 mmol)及 *O,N*-二甲基羥胺鹽酸鹽(11.1 mg, 0.114 mmol)於 THF(0.8 ml)中之 0°C 溶液添加乙醚中之 3.0 M 甲基溴化鎂(0.2 ml, 0.6 mmol)並且允許溶液逐漸地加溫至環境溫度，同時攪拌 4 h。反應混合物冷卻至 0°C，然後用飽和氯化銨(水溶液)淬滅。反應混合物用乙酸乙酯(20 mL)及水(3 mL)稀釋。將層分離並且有機層用水(2 × 3 mL)洗滌並且合併水相用乙酸乙酯(5 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(5 mL)洗滌，經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由 CombiFlash 層析(12 g 矽膠管柱，用 0-15% 甲醇/二氯甲烷溶離)純化以提供所需產物(24 mg，75%產率)。C₁₅H₁₀F₄N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 339.3；實驗值 339.0。

步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-氟苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

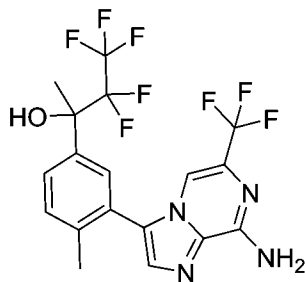
【0537】 使用類似於實例 56，步驟 2 之程序，替換 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-氟苯基)乙-1-酮作為獲得標題化合物之酮。C₁₆H₁₁F₇N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 409.3；實驗值 409.1。

實例 58. 2-(5-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-6-甲基吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

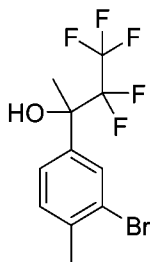


【0538】 使用類似於實例 54，步驟 1-3 之程序，替換 5-溴-6-甲基煙酸作為獲得標題化合物之起始羧酸。C₁₆H₁₃F₆N₅O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 406.3；實驗值 406.1。

實例 59-60. 2-(3-(8-氨基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,4,4,4-五氟丁-2-醇 (對映異構物 1-2)

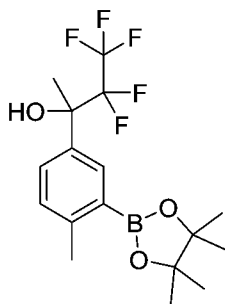


步驟 1. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,4,4,4-五氟丁-2-醇



【0539】 在 0°C 下 1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮(0.10 g, 0.47 mmol)及(五氟乙基)三甲基矽烷(0.098 mL)(TCI, T3011)於 THF(0.47 ml)中之混合物添加四丁銨氟化物(4 μ L, 4 μ mol, THF 中之 1.0 M)。將 0°C 浴移除，並且反應混合物攪拌隔夜。反應混合物再次冷卻至 0°C，並且添加額外部分之四丁銨氟化物(0.47 mL, 0.47 mmol, THF 中之 1.0 M)。將 0°C 浴移除，並且將反應混合物攪拌 6 h。反應混合物用水稀釋並且用 Et₂O (3x)萃取。合併有機層用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，並且濃縮。經由矽膠層析(2-20% EtOAc/己烷)之純化提供標題化合物(78 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 1.78 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -77.84 (s, 3F), -121.37 (d, J = 280 Hz, 1F), -123.02 (d, J = 280 Hz, 1F)。

步驟 2. 3,3,4,4,4-五氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丁-2-醇



【0540】 標題化合物根據類似於實例 26-27，步驟 2 之實驗程序來合成，用 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,4,4,4-五氟丁-2-醇替換 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇。 $C_{17}H_{23}BF_5O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ：計算值 $m/z = 381.2$ ；實驗值 381.1。

步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,4,4,4-五氟丁-2-醇(外消旋混合物)

【0541】 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6；15 mg, 0.053 mmol)，二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(8.7 mg, 10.7 μ mol)，3,3,4,4,4-五氟苯-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丁-2-醇(30 mg, 0.080 mmol)於 THF(0.90 mL)，及 1.0 M K_2CO_3 (水溶液)(100 μ L, 0.11 mmol)中之混合物用 N_2 脫氣 5 min，然後在 80°C 下加熱 16 h。反應混合物經由矽藻土[®]過濾，用 MeOH 沖洗。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 10, 33–53% MeCN/0.1% NH_4OH (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)提供外消旋化合物(14 mg)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (s 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -67.17 (s, 3F), -77.12 (s, 3F), -120.31 (d, $J = 270$ Hz, 1F), -122.20 (d, $J = 270$ Hz, 1F)。 $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ：計算值 $m/z = 455.1$ ；實驗值 455.1。

步驟 4. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,4,4,4-五氟丁-2-醇(對映異構物 1-2)

【0542】 步驟 3 之外消旋化合物之一部分經由 AM-1 管柱上之對掌性 HPLC

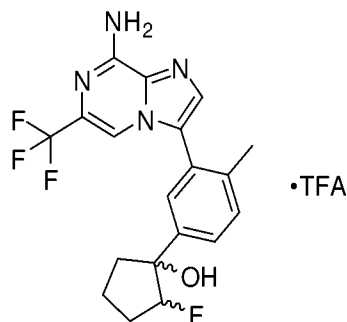
第 255 頁(發明說明書)

之純化(10%己烷/EtOH, 18 mL/min)提供作為透明殘餘物之實例 59(對映異構物 1; 第一溶離對映異構物, $t_R = 9.96$ min, 3.4 mg)及作為透明殘餘物之實例 60(對映異構物 2; 第二溶離對映異構物, $t_R = 15.7$ min, 3.5 mg)。

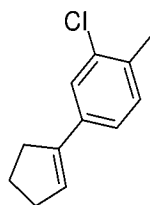
實例 59 (對映異構物 1): $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: 計算值 $m/z = 455.1$; 實驗值 455.2。

實例 60 (對映異構物 2): $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: 計算值 $m/z = 455.1$; 實驗值 455.2。

實例 61. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2-氟環戊-1-醇三氟乙酸鹽 (四種異構物之混合物)



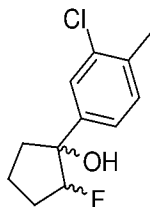
步驟 1. 2-氯-4-(環戊-1-烯-1-基)-1-甲苯



【0543】 4-溴-2-氯-1-甲苯(0.600 g, 2.92 mmol, Aldrich 528889), 2-(環戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(0.680 g, 3.50 mmol, Combi-Blocks, PN-2510), Na_2CO_3 (2.0M 溶液, 4.4 mL, 8.8 mmol)及具有二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯化物複合物(162 mg, 0.198 mmol)於 MeCN(5 mL)中之脫氣混合物在油浴中在密封小瓶中加熱至 $110^\circ C$ 歷時 3 小時。反應冷卻至室溫並且在 EtOAc 與水之間分配。有機層相繼用水、鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且濃縮。產物藉由急速層析純化, 用己烷中之 0-50% EtOAc 之梯度(520

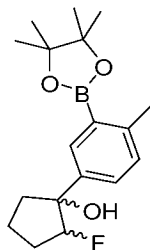
mg, 92%)溶離。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.20 – 6.16 (m, 1H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 2H)。

步驟 2. 1-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氟環戊-1-醇(四種異構物之混合物)



【0544】 向 2-氯-4-(環戊-1-烯-1-基)-1-甲苯(0.050 g, 0.26 mmol)於 MeCN(3 mL)中之溶液添加 H_2O (0.8 mL)及 Selectfluor[®](0.110 g, 0.311 mmol)。混合物在微波中加熱至 80°C 歷時 5 分鐘。乙腈在真空中移除並且混合物用水稀釋並且用 DCM 萃取。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急速層析純化，用己烷中之 0-30% EtOAc 之梯度溶離以提供呈無色油之產物(0.040 g, 67%)。

步驟 3. 2-氟-1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)環戊-1-醇(四種異構物之混合物)



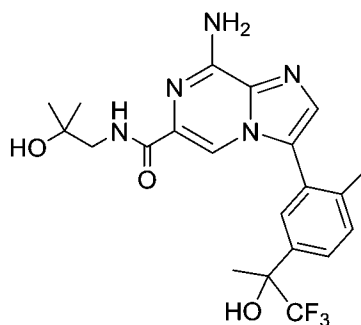
【0545】 將 1-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氟環戊-1-醇(0.040 g, 0.18 mmol)，雙(頻那醇)二硼(89 mg, 0.350 mmol)，乙酸鉀(57 mg, 0.58 mmol)，參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(3.2 mg, 3.5 μmol)及 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(6.7 mg, 0.014 mmol)於二噁烷(1.16 mL)中之脫氣混合物在密封小瓶中加熱至 120°C 歷時 1.5 小時。添加相同數量之每個試劑並且再在 120°C 下持續加熱 2 小時。冷卻至室溫後，反應混合物用 EtOAc 稀釋並且經由 0.5 微米濾筒過濾，用額外 EtOAc

沖洗。濾液用水，隨後用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且濃縮。產物無需進一步純化即使用。

步驟 4. 1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2-氟環戊-1-醇三氟乙酸鹽(四種異構物之混合物)

【0546】 向微波小瓶饋入 2-氟-1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)環戊-1-醇(0.056 g, 0.18 mmol)，3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6；0.049 g, 0.18 mmol, AFFINITY, ARI-0167)及 THF(3 mL)，隨後添加 K_2CO_3 溶液(1.0 M, 0.525 mL, 0.525 mmol)，二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加合物(0.029 g, 0.035 mmol)。反應混合物藉由用 N_2 噴射來脫氣並且在保持在 90°C 下之油浴中加熱 3 小時。添加額外 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(實例 4，步驟 6；0.024 g, 0.086 mmol)， K_2CO_3 溶液(1.0 M, 0.2 mL, 0.2 mmol)，二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加合物(0.011 g, 0.013 mmol)並且在 90°C 下持續反應 1 小時。冷卻至室溫後，反應經由矽藻土[®]過濾並且濾液在水與 EtOAc 之間分配。有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾並且濃縮。粗殘餘物用 MeCN 及 H_2O 稀釋，過濾並且藉由製備型 HPLC-MS(pH = 2)純化並且凍乾以提供呈 TFA 鹽之產物(7 mg, 7%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 395.1$ ，實驗值：395.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.77 (m, $J_{\text{H-F}} = 52.0$ Hz, 1H), 2.37 – 2.11 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.01 – 1.75 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.8 (s), -73.7 (s), -172.6 – -173.1 (m)。

實例 62-63. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺(對映異構物 1-2)



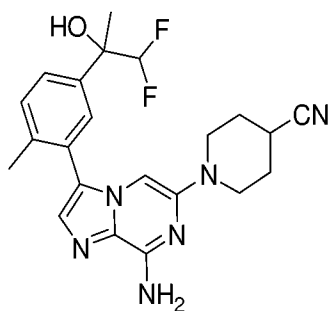
【0547】 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯(實例 8, 0.080 g, 0.203 mmol)於 THF(3.38 mL)中之溶液用 1-胺基-2-甲基丙-2-醇(0.181 g, 2.03 mmol)處理, 隨後用三甲基鋁(0.507 mL, 1.01 mmol)(甲苯中之 2 M)處理並且在 80°C 下攪拌隔夜。反應混合物用額外三甲基鋁(0.70 mL, 1.40 mmol)(甲苯中之 2 M)處理並且在 80°C 下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫, 用甲醇稀釋, 並且經矽藻土墊過濾。用 MeOH (2x)沖洗之後, 將濾液濃縮至琥珀色油。經由矽膠層析(0–5% MeOH/DCM)之純化提供呈油性固體之標題化合物(26 mg, 28%), 其為對映異構物之混合物。外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250mm, 5 微米], 用己烷中之 12%乙醇溶離, 流動速率 18 mL/min, 負載量 800 μ L 乙醇中之~ 8 mg)分離。溶離之第一峰具有 11.9 min 之滯留時間(實例 62; 對映異構物 1)。溶離之第二峰具有 16.1 min 之滯留時間(實例 63, 對映異構物 2)。

實例 62 (對映異構物 1): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.09 (s, 6H)。C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ 之 LCMS ($M+H$)⁺: m/z = 452.2; 實驗值: 452.1。

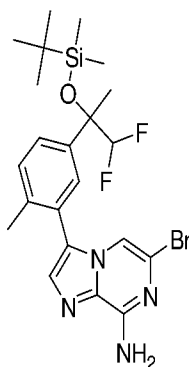
實例 63 (對映異構物 2): ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz,

1H), 7.36 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.09 (s, 6H)。 $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ 之 LCMS ($M+H$)⁺: $m/z = 452.2$; 實驗值: 452.2。

實例 64. 1-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啶-4-腈



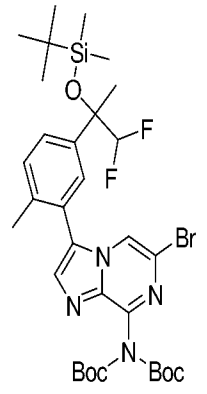
步驟 1. 6-溴-3-(5-(2-((第三-丁基二甲基矽烷基)氧基)-1,1-二氟丙烷-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺



【0548】 向 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(406 mg, 1.02 mmol)於無水 DMF(3 mL)中之溶液依序添加 2,6-二甲吡啶(0.59 mL, 5.1 mmol)及第三-丁基二甲基矽烷基三氟甲烷-磺酸酯(0.70 mL, 3.0 mmol)並且所得溶液在密封小瓶中在 60°C 下攪拌 4 h。將粗反應混合物冷卻至 0°C 並且藉由添加飽和氯化銨(水溶液)來淬滅。反應混合物用 EtOAc(30 mL)稀釋並且連續地用水(2 × 4 mL), 5% LiCl(水溶液)(3 × 4 mL), 50%鹽水/水(2 × 4 mL), 及鹽水(2 × 4 mL)洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並且在真空中濃縮。粗產物藉由 CombiFlash 層析(40 g 矽膠管柱, 用 0-60%乙酸乙酯/己烷溶離)

純化以提供標題化合物。 $C_{22}H_{30}BrF_2N_4OSi$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ：計算值 $m/z = 511.1, 513.1$ ；實驗值 511.1, 513.1。

步驟 2. 二第三丁基 (6-溴-3-(5-(2-((第三-丁基二甲基矽烷基)氧基)-1,1-二氟丙烷-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)胺基甲酸酯



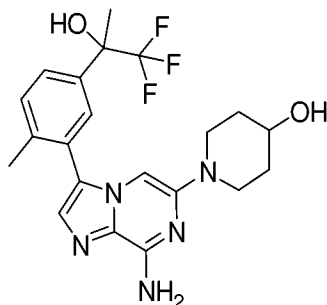
【0549】 6-溴-3-(5-(2-((第三-丁基二甲基矽烷基)氧基)-1,1-二氟丙烷-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(523 mg, 1.02 mmol)，二-第三丁基碳酸氫鈉(0.71 mL, 3.1 mmol)，及 DMAP(18 mg, 0.15 mmol)於 DCM(4 mL)中之溶液在環境溫度下攪拌隔夜。添加二第三丁基碳酸氫鈉(300 μ L, 1.3 mmol)及 DMAP(9 mg, 0.07 mmol)之第二等分試樣並且持續攪拌 5 h。粗產物藉由 CombiFlash 層析(40 g 矽膠管柱，用 0-40%乙酸乙酯/己烷溶離)純化以提供標題化合物。 $C_{27}H_{38}BrF_2N_4O_3Si$ 之 LCMS $(M-Boc+2H)^+$ ：計算值 $m/z = 611.2, 613.2$ ；實驗值 611.3, 613.3。

步驟 3. 1-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啶-4-腈

【0550】 將二-第三丁基(6-溴-3-(5-(2-((第三-丁基二甲基矽烷基)氧基)-1,1-二氟丙烷-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)胺基甲酸酯(19 mg, 0.031 mmol)，哌啶-4-腈(10. mg, 0.093 mmol)，第三丁醇鈉(11.9 mg, 0.124 mmol)，及 tBuXPhosPdG3(Aldrich, 76229, CAS [1142811-12-8])(3.7 mg, 4.7 μ mol)於二噁烷(0.57 mL)中之混合物脫氣並且用 N_2 吹掃幾次，然後在密封小瓶中在 100 $^{\circ}$ C 下加

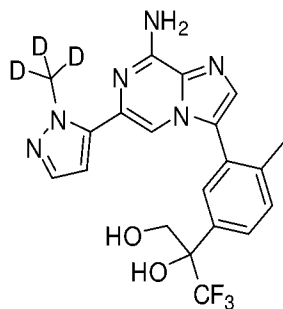
熱隔夜。冷卻至環境溫度後，粗反應混合物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋，經由矽藻土墊過濾並且濾液在真空中濃縮。殘餘物溶解於 DCM(2 mL)中，用 TFA(1 mL)處理，並且在環境溫度下攪拌 1 h。揮發物在真空中移除並且粗產物再溶解於 MeOH 中並且經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH 2, 10–28% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 12 min 內，60 mL/min)提供標題化合物。
 $C_{22}H_{25}F_2N_6O$ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 427.2；實驗值 427.3。

實例 65. 1-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啶-4-醇

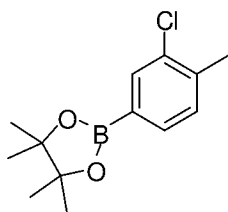


【0551】 使用類似於如上實例 64 所述之程序，不同之處在於起始物質為步驟 1 中之 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇並且胺為步驟 3 中之哌啶-4-醇。 $C_{21}H_{25}F_3N_5O_2$ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 436.2；實驗值 436.3。

實例 66. 2-(3-(8-胺基-6-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇 (異構物 1)

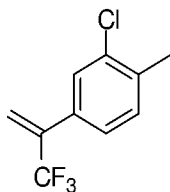


步驟 1. 2-(3-氯-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷



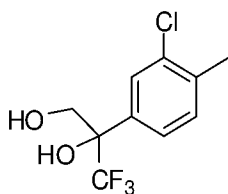
【0552】 將 4-溴-2-氯-1-甲苯(12.0 g, 58.4 mmol, Aldrich), KOAc(17.2 g, 175 mmol), 雙(頻那醇)二硼(16.3 g, 64.2 mmol), 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(2.39 g, 2.92 mmol)於二噁烷(120 mL)中之脫氣混合物加熱至 80°C 歷時 5 小時。冷卻至室溫後, 反應混合物用 EtOAc 稀釋, 過濾並且濃縮。產物經由急速層析純化, 用己烷中之 0-5% EtOAc 之梯度溶離以提供呈灰白色固體之產物(12.2 g, 82%)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BClO}_2$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 253.1$, 實驗值: 253.0。

步驟 2. 2-氯-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯



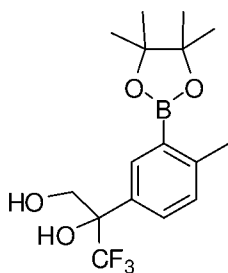
【0553】 在配備有回流冷凝之 1L 圓底燒瓶中, 將 2-(3-氯-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(12.2 g, 48.1 mmol), 2-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯(11.8 g, 67.4 mmol, Aldrich), K_2CO_3 (水中之 1.0 M, 144 mL, 144 mmol), 及雙(三苯基膦)鈣(II)二氯化物(1.69 g, 2.41 mmol)於 THF(300 mL)中之脫氣混合物在 N_2 下加熱至 65°C 歷時 5 小時。冷卻至室溫後, 反應混合物在 EtOAc 與水之間分配。有機層相繼用水、鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且濃縮。產物經由急速層析純化, 用 100% 己烷溶離以提供呈淡黃色油之產物(9.75 g, 92%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.98 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.79 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -64.93 (s)。

步驟 3. 2-(3-氯-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇



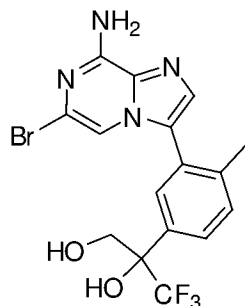
【0554】 向 2-氯-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯 (8.10 g, 36.7 mmol)於丙酮 (75 mL)及水 (75 mL)中之溶液添加 NMO (5.59 g, 47.7 mmol)及 OsO₄ (水中之 4%, 14.0 mL, 2.20 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜，然後過濾並且在真空中濃縮以移除丙酮。水性混合物用三個部分之 EtOAc 萃取。將合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。產物經由急速層析純化，用己烷中之 0-50% EtOAc 之梯度 (7.02 g, 75%) 溶離。C₁₀H₁₁ClF₃O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 255.0, 實驗值 : 255.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -77.25 (s)。

步驟 4. 3,3,3-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙烷-1,2-二醇



【0555】 2-(3-氯-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇 (1.00 g, 3.93 mmol)，雙(頻那醇)二硼 (2.99 g, 11.8 mmol)，KOAc (2.31 g, 23.6 mmol)，Pd₂(dba)₃ (0.180 g, 0.196 mmol) 及 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (0.374 g, 0.785 mmol) 於二噁烷 (40 mL) 中之脫氣混合物在密封小瓶中加熱至 120°C 歷時 1.5 小時。冷卻至室溫後，反應混合物用 EtOAc 稀釋，經由矽藻土[®]過濾，並且濃縮。產物經由急速層析純化，用己烷中之 0-40% EtOAc 之梯度 (1.16 g, 85%) 溶離。

步驟 5. 2-(3-(8-氨基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇



【0556】 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-胺(480. mg, 1.42 mmol, 來自實例 28, 步驟 1), 3,3,3-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙烷-1,2-二醇(490. mg, 1.42 mmol), 及四(三苯基磷)鈰(0)(98 mg, 0.085 mmol)於乙醇(10 mL)及 Na_2CO_3 (水中之 2.0 M, 1.77 mL, 3.54 mmol)中之脫氣混合物在微波反應器中加熱至 130°C 歷時 35 分鐘。冷卻至室溫後, 混合物用 EtOAc 稀釋, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾並且濃縮。產物經由急速層析純化, 用 DCM 中之 0-8% MeOH 之梯度溶離以提供呈淡黃色固體之產物(0.37 g, 61%)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 431.0$, 實驗值: 431.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。

【0557】 對映異構物經由對掌性 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1, 21.2 × 250 mm, 5 μM , 負載量: 300 μL EtOH 中之 22.5 mg, 用 20 mL/min 的己烷中之 30% EtOH 溶離) 分離。峰 1 滯留時間: 12.0 min, 峰 2 滯留時間: 13.6 min。峰 1 用於步驟 6 中。

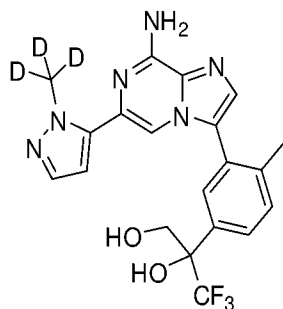
步驟 6. 2-(3-(8-氨基-6-(1-(甲基-*d*3)-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇(異構物 1)

【0558】 將 2-(3-(8-氨基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇(異構物 1) 將

第 265 頁(發明說明書)

丙烷-1,2-二醇(50.0 mg, 0.116 mmol, 來自步驟 5 之峰 1), 1-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1*H*-吡啶(73 mg, 0.35 mmol, 根據在 *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 55(13), 467-469; 2012 中發現之程序來製備), 及 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(19 mg, 0.023 mmol)於 THF(1.0 mL)及 K₂CO₃(1.0 M, 0.29 mL, 0.29 mmol)中之脫氣混合物加熱至 95°C 歷時 2 小時。產物經由急速層析純化, 用 DCM 中之 0-8% MeOH 之梯度溶離。將含有產物之溶離份彙集並且溶劑在真空中移除。殘餘物溶解於 MeCN/H₂O 之混合物中, 冷凍並且凍乾以提供呈灰白色固體之產物(39 mg, 69%)。C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 436.2, 實驗值: 436.1。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -75.72 (s)。

實例 67. 2-(3-(8-胺基-6-(1-(甲基-d3)-1*H*-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇三氟乙酸鹽 (異構物 2)



【0559】 標題化合物根據實例 66, 步驟 6 之程序使用來自實例 66, 步驟 5 之峰 2 來製備。產物藉由 LC-MS(pH = 2)來純化。C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 436.2, 實驗值: 436.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.5 Hz,

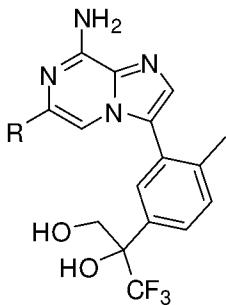
第 266 頁(發明說明書)

1H), 2.27 (s, 3H) ; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.71 (s), -75.72 (s) 。

實例 68.

【0560】 表 4 中之化合物根據實例 66 之程序，使用來自步驟 5 之峰 1 及步驟 6 中之 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)噁唑(Ark Pharm)來製備。

表 4.

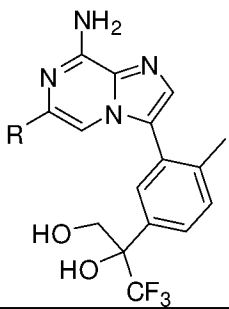


實例編號	名稱	R	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
68	2-(3-(8-胺基-6-(2-甲基噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇 (製備之單一對映異構物)		434.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ; ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d6) δ -75.81 (s)

實例 69-71.

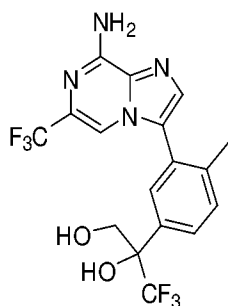
【0561】 表 5 中之實例 69-71 根據實例 66 之程序，使用來自步驟 5 之外消旋混合物及步驟 6 中之適當地取代硼酯或酸來製備。產物經由製備型 LC-MS(pH = 2)來純化。

表 5.



實例編號	名稱	R	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
69	2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇三氟乙酸鹽 (外消旋混合物)		433.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) ; ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.41 (s), -75.67 (s)
70	2-(3-(8-胺基-6-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇三氟乙酸鹽 (外消旋混合物)		450.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ; ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.81 (s), -75.68 (s)
71	2-(3-(8-胺基-6-(噁唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇三氟乙酸鹽 (外消旋混合物)		420.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H) ; ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.63 (s), -75.77 (s)

實例 72-73. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇 (異構物 1-2)



【0562】 3,3,3-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙烷-1,2-二醇(1.00 g, 2.89 mmol, 來自實例 66, 步驟 4), 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-胺(0.812 g, 2.89 mmol, 來自實例 4, 步驟 6), 及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(0.472 g, 0.578 mmol)於 THF(30 mL)及 K₂CO₃(1.0 M, 8.67 mL, 8.67 mmol)中之脫氣混合物在密封小瓶加熱至 90°C 5 小時。在冷卻至室溫後, 混合物在 EtOAc 與水之間分配。水層用另外兩部分 EtOAc 萃取。將合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。產物經由急速層析純化, 用 0-8% MeOH/DCM 之梯度溶離。

【0563】 對映異構物經由對掌性 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1, 21.2 × 250 mm, 5 μM, 負載量: 1.8 mL 中之 54 mg, 在 30 min 內, 以 20 mL/min, 用己烷中之 15% EtOH 溶離)分離。峰 1 滯留時間: 16.0 min, 峰 2 滯留時間: 21.9 min。

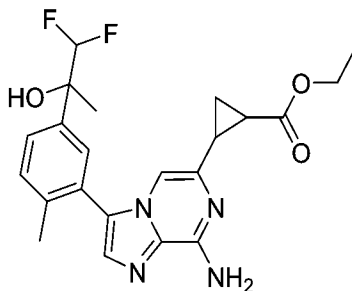
【0564】 峰 1 (實例 72): (2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇; 異構物 1): (0.20 g, 34%)。C₁₇H₁₅F₆N₄O₂ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 421.1, 實驗值: 421.1。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-d₆) δ -66.89 (s), -75.89 (s)。

【0565】 峰 2 (實例 73): (2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-

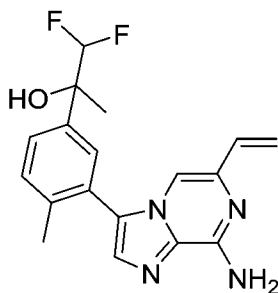
第 269 頁(發明說明書)

4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇；異構物 2)：C₁₇H₁₅F₆N₄O₂ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 421.1, 實驗值：421.1。

實例 74-75. 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸鹽(異構物 1 及 2)



步驟 1. 2-(3-(8-胺基-6-乙烯基咪唑[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇



【0566】 向微波小瓶饋入 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(異構物 1)(0.20 g, 0.50 mmol)(來自實例 29，步驟 3)，乙烯三氟硼酸鉀，(0.19 g, 1.4 mmol)，及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)，二氯甲烷加合物(82 mg, 0.10 mmol)。添加 THF(8.1 mL)及 1.0 M K₂CO₃(1.4 mL, 1.4 mmol)。反應混合物用 N₂脫氣 5 min，然後在 80°C 下加熱 4 h。停止加熱，並且將反應混合物攪拌隔夜。反應混合物用 EtOAc(20 mL)稀釋並且用 50%飽和 NaCl(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機層經 Na₂SO₄乾燥，過濾，並且濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 12-100% EtOAc)之純化提供呈紅棕色固體之標題化合物(0.16 g, 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.50

(明顯 s, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 17, 11$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 17, 1.8$ Hz, 1H), 5.73 (t, $J = 57$ Hz, 1H), 5.56 (br s, 2H), 5.31 (dd, $J = 11, 1.8$ Hz, 1H), 2.55 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (t, $J = 1.5$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.3 (dd, $J = 280, 56$ Hz), -130.3 (dd, $J = 280, 57$ Hz)。
C₁₈H₁₉F₂N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 $m/z = 345.1$ ；實驗值 345.1。

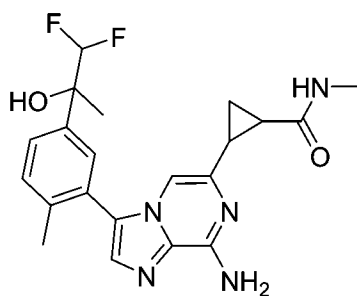
步驟 2. 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸鹽(異構物 1 及 2)

【0567】 兩個反應並行製備如下：在 20-mL 微波小瓶中，向 2-(3-(8-胺基-6-乙基咪唑[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(75 mg, 0.22 mmol)於甲苯(1.4 mL)中之溶液緩慢添加重氮乙酸乙基酯(230 μ L, 2.2 mmol)於甲苯(7.0 mL)中之溶液。將反應混合物在 100°C 下加熱 2.5 天。反應混合物冷卻至 0°C 並且添加 2-丙醇(1.7 mL, 22 mmol)。加溫至室溫之後，將兩個反應混合物合併並且在真空中濃縮並且壓力保持>40 毫巴。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 2, 28–38% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)提供作為黃色殘餘物之實例 74(異構物 1；第一溶離， $t_R = 3.7$ min, 39 mg, 33%)及作為混合物灰白色固體及黃色油之實例 75(異構物 2；第二溶離， $t_R = 4.5$ min, 76 mg, 64%)。

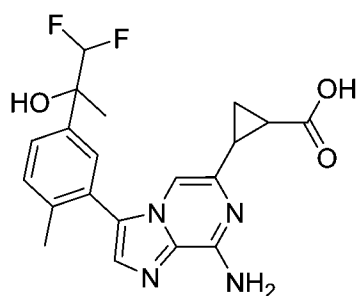
【0568】 實例 74 (異構物 1)：C₂₂H₂₅F₂N₄O₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 $m/z = 431.2$ ；實驗值 431.1。

【0569】 實例 75 (異構物 2)：C₂₂H₂₅F₂N₄O₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 $m/z = 431.2$ ；實驗值 431.1。

實例 76. 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-N-甲基環丙烷-1-羧醯胺



步驟 1. 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸



【0570】 向 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸鹽(8.1 mg, 0.015 mmol；來自實例 74-75，步驟 2 之異構物 2)於 2:1 THF/MeOH(220 μ L)中之溶液添加 2.0 M NaOH(74 μ L, 0.15 mmol)。該反應混合物在室溫下攪拌 2 h。冷卻至 0°C 後，緩慢添加 0.5 M HCl(330 μ L, 0.16 mmol)。混合物用 CHCl_3 (3 $\times$ 0.5 mL)萃取。有機層經由 Na_2SO_4 塞過濾，合併，並且濃縮以提供作為黃色殘餘物之標題化合物(6.6 mg)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ ：計算值 $m/z = 403.2$ ；實驗值 403.1。

步驟 2. 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-N-甲基環丙烷-1-羧醯胺

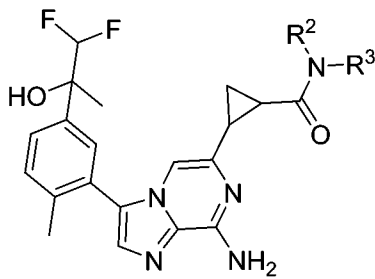
【0571】 甲胺(20 μ L, 0.05 mmol, THF 中之 2.0 M)，2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸(6 mg, 0.02 mmol)，及 N,N,N',N' -四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸(8 mg, 0.02 mmol)於 DMF(400 μ L)中之混合物逐滴添加 N,N -二異丙基乙胺(5 μ L, 0.03

mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 1 h。反應混合物用 MeOH 稀釋並且經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC(pH = 10, 27–41% MeCN/0.1% NH₄OH (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)純化以提供呈白色固體之標題化合物(2.3 mg, 37%)。C₂₁H₂₄F₂N₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 416.2；實驗值 416.3。

實例 77-78.

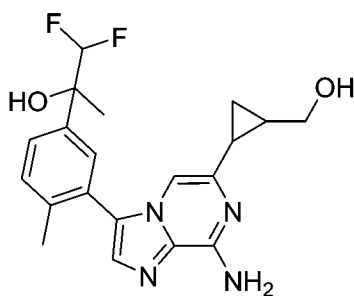
【0572】 實例 77-78 根據類似於實例 76，步驟 2 之程序的程序來合成，將 1-甲基哌嗪(實例 77)或 2-胺基-2-甲基-1-丙醇(實例 78)替換甲胺。資料列於表 6 中。

表 6.



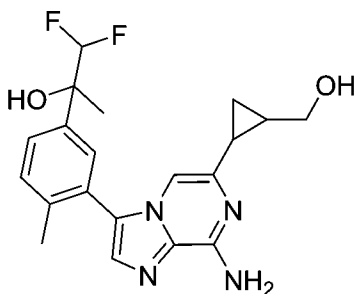
實例編號	名稱	-NR ² R ³	LCMS [M+H] ⁺
77	(2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮三氟乙酸鹽		485.2
78	2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)環丙烷-1-羧醯胺		474.2

實例 79. 2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)環丙基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 2)



【0573】 在 0°C 下，向 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸鹽(2.6 mg, 4.8 μmol ；異構物 2 實例 74-75，步驟 2)於 THF(0.25 mL)中之溶液添加氫化鋁鋰(9.6 μL , 9.6 μmol , THF 中之 1.0 M)。將反應混合物加溫至室溫並且攪拌 1.5 h。反應混合物冷卻至 0°C，並且反應用 1.0 M NaOH (50 μL)淬滅，隨後添加 Na_2SO_4 。攪拌 5 min 並且加溫至室溫後，所得漿液用 MeOH 稀釋並且經由矽藻土塞過濾。經由(pH = 2, 18–38% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)純化提供白色固體(2.1 mg)。此材料溶解於 EtOAc 中並且藉由添加 1 M NaOH 來中和。攪拌 25 min 之後，將有機層移除，並且水層用 EtOAc (2x)萃取。有機層經由塞 Na_2SO_4 過濾，合併，並且濃縮以提供作為透明殘餘物之標題化合物(1.2 mg, 65%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 之 LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺：計算值 m/z = 389.2；實驗值 389.2。

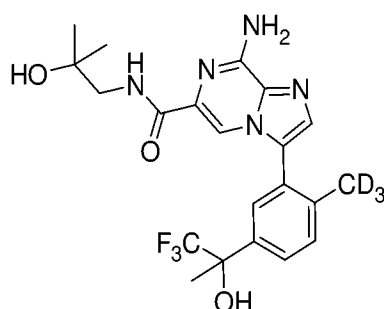
實例 80. 2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)環丙基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (異構物 1)



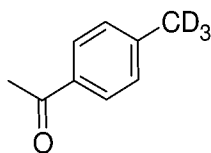
【0574】 標題化合物根據類似於實例 79 之實驗程序來合成，將 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸乙

酯三氟乙酸鹽(來自實例 74-75，步驟 2 之異構物 1)替換 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸鹽(來自實例 74-75，步驟 2 之異構物 2)。C₂₀H₂₃F₂N₄O₂ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 389.2；實驗值 389.3。

實例 81. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺



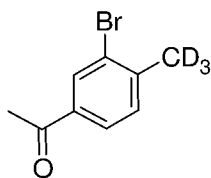
步驟 1. 1-(4-(甲基-d₃)苯基)乙-1-酮



【0575】 (4-乙醯苯基)硼酸(1.00 g, 6.10 mmol)[Aldrich, 470821]，雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(0.108 g, 0.152 mmol)，及氟化銫(3.24 g, 21.4 mmol)於 DMF(10.2 mL)及水(2.03 mL)中之溶液用氮脫氣 10 min，用碘甲烷-d₃(1.44 mL, 23.2 mmol)處理，並且在 45°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至 rt 並且具備水及乙酸乙酯稀釋。將水層分離並且用乙酸乙酯(2x)萃取。合併有機萃取物用水及鹽水洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮(60-70 托，25°C 浴)以給出呈黃色油之所需產物(546 mg, 65.3%)，其在不進一步純化的情況下使用。

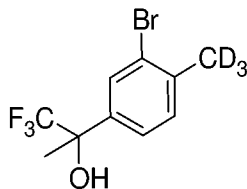
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)。C₉H₈D₃O 之 LCMS (M+H)⁺：m/z = 138.1；實驗值：138.1。

步驟 2. 1-(3-溴-4-(甲基-d₃)苯基)乙-1-酮



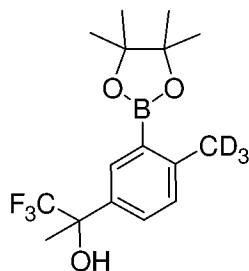
【0576】 在 5 min 內，氯化鋁(13.6 g, 102 mmol)於二氯甲烷(24 mL)中之懸浮液經由注射器用 1-(4-(甲基-d₃)苯基)乙-1-酮(6.35 g, 46.3 mmol)逐滴處理。注射器中之殘積物用二氯甲烷(7.0 mL)沖洗並且逐滴添加至反應混合物。最初溫升之後，允許反應混合物冷卻至 rt 歷時 3 min，在 35°C 下攪拌 5 min，並且在 5 min 內用溴(2.38 mL, 46.3 mmol)逐滴處理。反應混合物攪拌 25 min，然後緩慢添加至二氯甲烷(50 mL)、1 N HCl(100 mL)及冰之混合物。殘留反應混合物沖洗至具有額外二氯甲烷之二氯甲烷/HCl/冰混合物。混合物加溫至室溫(rt)並且將層分離。水層用二氯甲烷(2 × 75 mL)萃取。合併有機層用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。碳酸氫鈉及鹽水清洗物包含產物並且將此等合併，用 1 M HCl 酸化，並且用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取。有機層全部合併，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮至黃色油。使用己烷中之乙酸乙酯(0% - 15%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈淡黃色固體之所需產物(9.08 g, 90.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。C₉H₇D₃BrO 之 LCMS (M+H)⁺ : *m/z* = 216.0, 218.0 ; 實驗值 : 216.0, 218.0。

步驟 3. 2-(3-溴-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



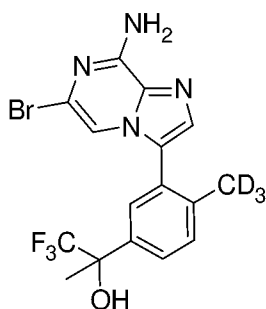
【0577】 所需化合物根據實例 1，步驟 1 之程序，使用 1-(3-溴-4-(甲基-d₃)苯基)乙-1-酮作為起始物質來製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 1.76 (s, 3H)。

步驟 4. 1,1,1-三氟-2-(4-(甲基- d_3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



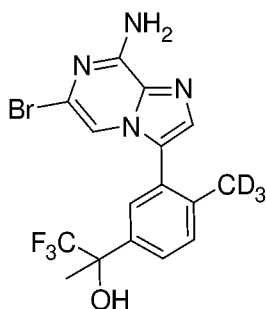
【0578】 雙(頻那醇)二硼(12.8 g, 50.2 mmol)及乙酸鉀(8.63 ml, 138 mmol)於二噁烷(24 mL)中之懸浮液用 2-(3-溴-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(13.3 g, 41.8 mmol)處理。殘留 2-(3-溴-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇用二噁烷(106 mL)沖洗並且添加至反應混合物，其用氮脫氣 10 min。反應混合物用雙(三苯基膦)鈹(II)二氯化物(1.16 g, 1.67 mmol)處理，再用氮脫氣 10 min，並且在 100°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至 rt，用氮脫氣 5 min，用額外雙(三苯基膦)鈹(II)二氯化物(1.16 g, 1.67 mmol)處理，再用氮脫氣 5 min，並且在 100°C 下攪拌 4 h。反應混合物經矽藻土過濾並且用 THF 及乙酸乙酯沖洗。濾液用 1:1 水/鹽水(300 mL)洗滌。水層用乙酸乙酯再萃取。合併有機層在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮至棕色油。使用己烷中之 MTBE(0% - 20%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈淡黃色油狀物之所需產物(14.4 g, 84.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{D}_3\text{BF}_3\text{O}_3$ 之 LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 334.2$ ；實驗值：334.3。

步驟 5. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋混合物)



【0579】 1,1,1-三氟-2-(4-(甲基-d₃)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(14.5 g, 35.6 mmol)於二噁烷(178 mL)中之溶液用 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(12.1 g, 35.6 mmol)處理，用氮脫氣 5 min，用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(5.81 g, 7.11 mmol)處理，並且再用氮脫氣 5 min。反應混合物用水中之 1.0 M 碳酸鉀(107 ml, 107 mmol)處理，用氮脫氣 5 min，並且在 80°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至 rt 並且經矽藻土過濾。矽藻土用乙酸乙酯及水沖洗。濾液用水(150 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。合併有機層在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮至深色油。使用二氯甲烷中之甲醇(0% - 5%)藉由急驟管柱層析來純化並且使用己烷中之乙酸乙酯(0% - 100%)藉由急驟管柱層析來再純化以給出所需產物(13.8 g, 92.8%)。C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 418.1, 420.1 ; 實驗值 : 418.0, 420.0。

步驟 6. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇之第二溶離對映異構物



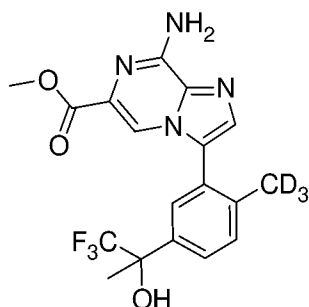
【0580】 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇之外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC (Phenomenex Lux Amylose-

第 278 頁(發明說明書)

1[21.2x250mm，5 微米]，用己烷中之 20%乙醇溶離，流動速率 20 mL/min，負載量 4 mL 乙醇中之~200 mg)分離。溶離之第一峰具有 9.6 min 之滯留時間。溶離之第二峰具有 14.6 min 之滯留時間。

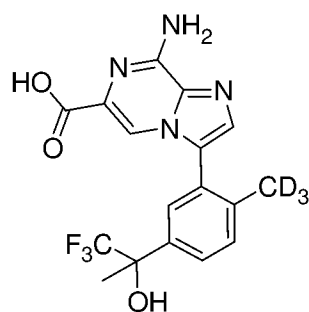
【0581】 峰 2： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 1.71 (s, 3H)。
 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ 之 LCMS (M+H) $^+$ ： m/z = 418.1, 420.1；實驗值：418.0, 420.0。

步驟 7. 8-胺基-3-(2-(甲基- d_3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2- a]吡嗪-6-羧酸甲酯(製備之單一對映異構物)



【0582】 所需化合物根據實例 8，步驟 5 之程序，使用 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2- a]吡嗪-3-基)-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(來自步驟 6 之峰 2)作為起始物質來製備。 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{D}_3\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 之 LCMS (M+H) $^+$ ： m/z = 398.1；實驗值：398.3。

步驟 8. 8-胺基-3-(2-(甲基- d_3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2- a]吡嗪-6-羧酸(製備之單一對映異構物)



【0583】 8-胺基-3-(2-(甲基- d_3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2- a]

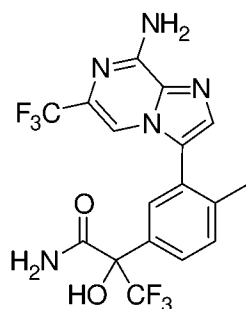
吡嗪-6-羧酸甲酯(4.49 g, 11.3 mmol)(來自步驟 7 之單一對映異構物)於甲醇(113 mL)中之溶液用 1.0 M 氫氧化鈉(56.5 mL, 56.5 mmol)處理並且在室溫下攪拌。將反應混合物濃縮以移除甲醇，用水(50 mL)稀釋，並且用乙酸乙酯(50 mL，然後 20 mL)萃取。合併乙酸乙酯層用額外 1.0 M 氫氧化鈉(3 × 20 mL)萃取。用檸檬酸(7.6 g)將合併鹼性水性層調整至 pH~5。水層用二氯甲烷(2 × 150 mL)萃取。水層用鹽水稀釋並且用乙酸乙酯(150 mL)萃取。將合併有機層濃縮以給出呈棕褐色固體之所需產物(4.06 g, 93.8%)，其在不進一步純化的情況下使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 1.71 (s, 3H)。C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃ 之 LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 384.1；實驗值：384.2。

步驟 9. 8-胺基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-羧酰胺

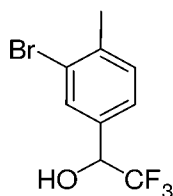
【0584】 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-羧酸(4.06 g, 10.6 mmol)(來自步驟 8 之單一對映異構物)於 DMF(106 mL)中之溶液用 1-胺基-2-甲基丙-2-醇(1.44 g, 16.2 mmol)[Ark Pharm, AK-37803]及 HATU(6.16 g, 16.2 mmol)處理，攪拌 15 min，用三乙胺(4.43 mL, 31.8 mmol)處理，並且在 rt 下攪拌 3.5 h。反應混合物用水(500 mL)及鹽水(100 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(3 × 150 mL)萃取。合併有機物用飽和氯化銨(150 mL)，11%碳酸鈉(150 mL)，及鹽水(100 mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮至琥珀色油。使用二氯甲烷中之甲醇(0% - 5%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈泡沫之所需產物(4.28 g, 89.0%)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 – 8.05 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.71 (s,

3H), 1.10 (s, 6H) 。 $C_{21}H_{22}D_3F_3N_5O_3$ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 455.2 ; 實驗值 : 455.2 。

實例 82. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺

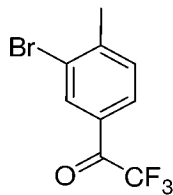


步驟 1. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇



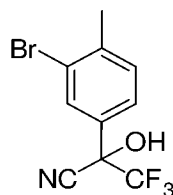
【0585】 將 3-溴-4-甲基苯甲醚(6.51 g, 32.7 mmol)[Aldrich, 565334]於四氫呋喃(65.4 mL)中之溶液冷卻至 0°C 並且用三甲基(三氟甲基)矽烷(6.28 mL, 42.5 mmol)處理。在 0°C 下，將黃色混合物用四氫呋喃中之 1.0 M 四丁基銨氟化物(0.654 mL, 0.654 mmol)處理並且在 0°C 下攪拌幾分鐘。將冰浴移除並且所得反應混合物攪拌 1.5 h。將反應混合物冷卻回到 0°C 並且用水(6.48 mL, 360 mmol)及四氫呋喃中之 1.0 M 四丁基銨氟化物(6.54 mL, 6.54 mmol)處理。將冰浴移除並且反應混合物在環境溫度下攪拌 30 min。黃色反應混合物用鹽水(150 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。有機層用飽和氯化銨(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出棕褐色油。使用己烷中之甲基第三丁基醚(MTBE)(0%至 50%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈黃色油之所需產物(8.42 g, 95.7%)。 $C_9H_7BrF_3$ 之 LCMS (M-OH)⁺ : m/z = 251.0, 253.0 ; 實驗值 : 250.9, 252.8 。

步驟 2. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮



【0586】 在 0°C 下，將 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(8.41 g, 31.3 mmol)於二氯甲烷(125 mL)中之混合物用 Dess-Martin 過碘烷(19.9 g, 46.9 mmol)處理並且在 RT 下攪拌 2.5 h。將反應混合物濃縮(藉由使用設定在 30°C 下之水浴來進行旋轉蒸發)至油性固體，其用乙醚(200 mL)稀釋，從而使更多固體沉澱。此混合物經矽藻土®過濾並且矽藻土®用額外乙醚(200 mL)沖洗。濾液用飽和碳酸氫鈉溶液(3 × 200 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出油性固體。將油性固體在乙醚(150 mL)與水(100 mL)之間分配。將有機層分離並且用飽和碳酸氫鈉溶液(2 × 75 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出呈油狀物之所需產物(7.93 g, 95.0%)，其在不進一步純化的情況下使用。C₉H₇BrF₃O 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 267.0, 269.0 ; 實驗值 : 267.1, 268.9。

步驟 3. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙腈

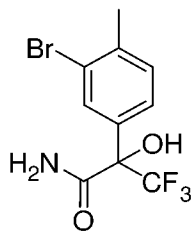


【0587】 將 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(7.92 g, 29.7 mmol)於二氯甲烷(29.7 mL)中之溶液用三甲基矽烷基氰化物(8.70 mL, 65.2 mmol)、氰化鉀(0.290 g, 4.45 mmol)及 18-冠-6(0.290 g, 1.10 mmol)處理並且攪拌 1 h。歸因於在添加 18-冠-6 之後之溫升，反應使用冰浴來冷卻。將反應混合物濃縮(藉由使用設定在 28°C 下之水浴來進行旋轉蒸發)以給出鏽色固體。將固體溶解在 THF(29.6 mL)中，冷卻至 0°C，用 1.8 M HCl(10.9 mL, 19.6 mmol)處理，並且在

第 282 頁(發明說明書)

室溫(rt)下攪拌 1.5 h。反應混合物用水(75 mL)稀釋並且用乙醚(3 × 75 mL)萃取。合併之有機萃取物經鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。從己烷再濃縮以給出呈橙色固體之所需產物(8.70 g, 99.8%)，其在不進一步純化的情況下使用。 $C_9H_7BrF_3O$ 之 LCMS (M-CN)⁺: m/z = 267.0, 269.0；實驗值：266.9, 269.0。

步驟 4. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺 (第二溶離對映異構物)

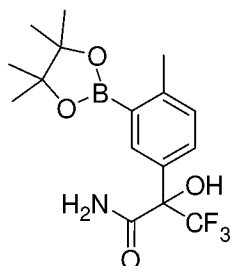


【0588】 在 0°C 下，2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙腈(8.70 g, 29.6 mmol)於 1,4-二噁烷(59.2 mL)中之溶液用在冰浴中預冷卻之濃 HCl(9.00 mL, 108 mmol)處理。在 0°C 下攪拌時，反應混合物用 HCl 氣體鼓泡 45 min。將冷卻浴移除並且反應混合物在 rt 下攪拌 61 h。反應混合物用氮鼓泡 10 min 以移除一些 HCl，冷卻至 0°C，並且用鹽水(200 mL)、水(50 mL)及乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將有機層分離並且水層用水(100 mL)稀釋以溶解剩餘固體。水層用乙酸乙酯(100 mL)萃取。合併有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出棕色油。使用己烷中之 MTBE(0%至 60%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈黃色油性固體之外消旋產物。外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250mm, 5 微米]，用己烷中之 95%乙醇溶離，流動速率 18 mL/min，負載量 2 mL 乙醇中之約 100 mg)分離以給出呈黏性黃色油之所需第二溶離對映異構物(4.50 g, 48.8%)。溶離之第一對映異構物具有 4.0 min 之滯留時間。溶離之第二對映異構物具有 5.3 min 之滯留時間。

【0589】 第二溶離對映異構物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H),

2.35 (s, 3H)。C₁₀H₁₀BrF₃NO₂ 之 LCMS (M+H)⁺: m/z = 312.0, 314.0; 實驗值: 312.0, 314.0。

步驟 5. 3,3,3-三氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺



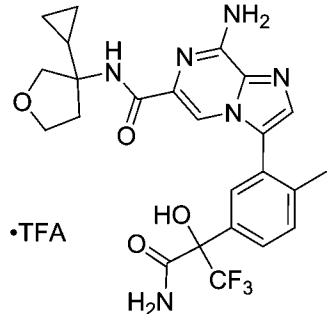
【0590】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(3.57 g, 11.5 mmol)(實例 1, 步驟 4, 第二溶離對映異構物)於 1,4-二噁烷(57.2 mL)中之溶液用雙(頻那醇)二硼(3.49 g, 13.7 mmol)及乙酸鉀(3.71 g, 37.8 mmol)處理並且用氮脫氣 5 min。反應混合物用雙(三苯基膦)鈹(II)氯化物(0.482 g, 0.687 mmol)處理, 脫氣 5 min, 並且在 100°C 下攪拌 2.5 h。反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋, 經矽藻土®過濾, 並且用額外乙酸乙酯(100 mL)沖洗。濾液用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並且濃縮至棕色泡沫。使用己烷中之 MTBE(0%至 100%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈厚黃色泡沫之所需產物(3.35 g, 81.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。C₁₆H₂₂BF₃NO₄ 之 LCMS (M+H)⁺: m/z = 360.2; 實驗值: 360.1。

步驟 6. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺

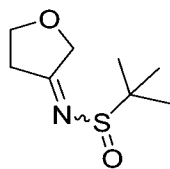
【0591】 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-胺(7.50 g, 26.7 mmol)及 3,3,3-三氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺(10.5 g, 29.4 mmol, 實例 82, 步驟 5)於 1,4-二噁烷(133 mL)中之溶液用水中

之 1.0 M 碳酸鉀(53.4 mL, 53.4 mmol)處理，用氮脫氣 5 min，用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(3.27 g, 4.00 mmol)處理，再用氮脫氣 5 min，並且在 100°C 下攪拌 19 h。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)及鹽水(50 mL)處理，經矽藻土過濾並且矽藻土用額外乙酸乙酯沖洗。將來自濾液之水層分離並且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。合併有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮至棕色泡沫。使用二氯甲烷中之 MeOH(0%至 10%)藉由急驟管柱層析來純化以給出不完全純的呈紅色/棕色泡沫之所需產物。此材料藉由急驟管柱層析使用二氯甲烷中之 MeOH(0%至 15%)再純化以給出呈橙色/棕色泡沫之所需產物，其仍然是不完全純的。此材料藉由急驟管柱層析使用己烷(0%至 100%)中之乙酸乙酯(含有 5% MeOH)再純化以給出呈白色泡沫之所需產物，其仍然包含雜質。此材料藉由急驟管柱層析使用二氯甲烷(0%至 100%)中之乙腈(含有 5% MeOH)再純化以給出呈白色泡沫之所需產物(4.67 g, 40.4%)。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 4H), 7.61 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ 之 LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 434.1 ; 實驗值 : 434.1。

實例 83. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(3-環丙基四氫呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽

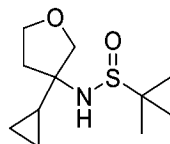


步驟 1. N-(二氫呋喃-3(2H)-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



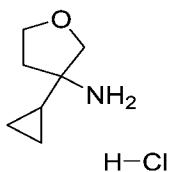
【0592】 將二氫呋喃-3(2*H*)-酮(300 mg, 3.48 mmol)，2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(422 mg, 3.48 mmol)，及異丙醇鈦(IV)(1.07 ml, 3.66 mmol)於 THF(5 ml)中之溶液加熱至 60°C 隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，並且傾倒至鹽水中。將懸浮液過濾並且將層分離。經 MgSO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。殘餘物在不純化的情況下使用。 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 190.1$ ，實驗值：190.1。

步驟 2. *N*-(3-環丙基四氫呋喃-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0593】 在-78°C 下，向 *N*-(二氫呋喃-3(2*H*)-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(40 mg, 0.21 mmol)於甲苯(1 ml)中之溶液添加三甲基鋁(0.12 ml, 0.23 mmol)並且反應混合物在此溫度攪拌 30 min。在單獨反應容器中，在-78°C 下，溴環丙烷(60 μl , 0.75 mmol)於 Et_2O (1.0 ml)中之溶液用第二-丁基鋰(0.54 ml, 0.75 mmol)處理並且反應混合物在-78°C 下攪拌 1 h。含有亞磺醯胺複合物之溶液經由套管逐滴轉移至環丙基鋰(0.85 ml, 0.63 mmol)於 Et_2O (1 ml)中之新鮮製備溶液。使反應混合物升溫至室溫隔夜。反應用飽和 NH_4Cl 淬滅且用 EtOAc 萃取。將層分離，且將有機層以鹽水洗滌，經由 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在不純化的情況下使用。 $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 232.1$ ，實驗值：232.2。

步驟 3. 3-環丙基四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽



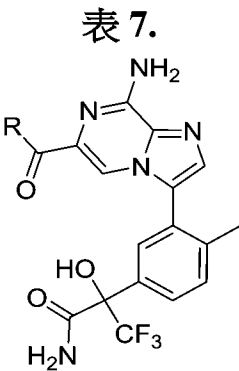
【0594】 N-(3-環丙基四氫呋喃-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(49 mg, 0.21 mmol)在 HCl(4M/二噁烷)(2 ml)/MeOH(2 ml)中攪拌 30 min 並且濃縮。殘留固體用醚濕磨並且在不純化的情況下使用。採用定量產率並且不收集分析資料。

步驟 4. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(3-環丙基四氫呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺,三氟乙酸

【0595】 向 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸(10 mg, 24 μmol)，3-環丙基四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽(10 mg, 73 μmol)，及 HATU(11 mg, 29 μmol)於 DMF(1.0 ml)中之溶液添加 DIPEA(13 μl, 73 μmol)，並且反應混合物在室溫下攪拌 30 min。反應混合物用 MeOH 稀釋並且藉由製備型 HPLC(pH 2)來純化。C₂₄H₂₆F₃N₆O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 519.2, 實驗值：519.2。

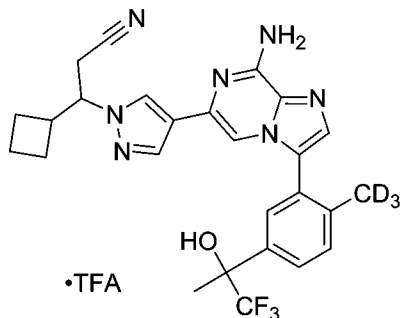
實例 84-85.

【0596】 此等化合物根據實例 83 概述之程序，利用步驟 4 中之合適商購胺來合成。



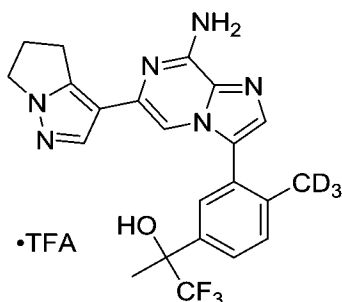
實例編號	名稱	R	LCMS [M+H] ⁺
84	8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2,3-甲基四氫呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺,三氟乙酸 (非對映異構物之混合物)		507.2
85	8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(4-(三氟甲基)四氫-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺,三氟乙酸		561.2

實例 86. 3-(4-(8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)-3-環丁基丙腈,三氟乙酸



【0597】 向 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇[實例 81，步驟 5](10 mg, 24 μmol)，3-環丁基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈(10.8 mg, 36 μmol，如 WO2009064835 描述)，及 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(2 mg, 2.4 μmol)於二噁烷(1 ml)及水(0.5 mL)中之溶液添加碳酸鈉(7.6 mg, 72 μmol)。反應混合物用 N₂ 噴射並且在 100°C 下加熱 2 h。反應混合物用 MeOH 稀釋，過濾，並且純化以製備型 HPLC(pH 2)。C₂₆H₂₄D₃F₃N₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 513.2，實驗值：513.3。

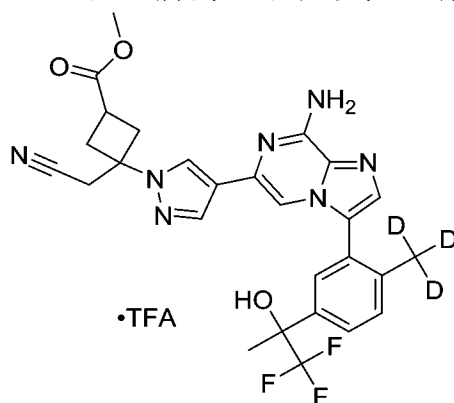
實例 87. 2-(3-(8-胺基-6-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-*b*]吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇,三氟乙酸



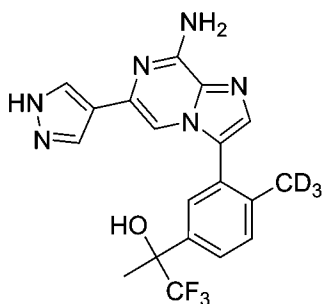
【0598】 此化合物遵循與實例 86 所描述相同之程序來製備，利用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-*b*]吡啶(Aurum Pharmatech)代替 3-環丁基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1H-

吡啶-1-基)丙腈。C₂₂H₁₉D₃F₃N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 446.2, 實驗值 : 446.1。

實例 88. 甲基 3-(4-(8-氨基-3-(2-(甲基-d3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(氘甲基)環丁烷-1-羧酸酯,三氟乙酸



步驟 1. 2-(3-(8-氨基-6-(1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d3)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0599】 2-(3-(8-氨基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(150 mg, 0.36 mmol)，第三丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯(158 mg, 0.54 mmol)，PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(14.6 mg, 0.018 mmol)，及碳酸鈉(114 mg, 1.08 mmol)於二噁烷(2 ml)及水(0.5 ml)中之混合物用 N₂ 噴射並且在 100℃ 下加熱 3 h。反應混合物在水與 EtOAc 之間分配，並且將層分離。水層用 EtOAc 萃取並且合併有機層用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮。殘餘物藉由急速層析(0-100% EtOAc/己烷，隨後 0-25% MeOH/DCM)純化以提供標題化合物(採用定量產率)。C₁₉H₁₅D₃F₃N₆O

之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 406.2, 實驗值 : 406.2。

步驟 2. 甲基 3-(4-(8-胺基-3-(2-(甲基-d3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(氘甲基)環丁烷-1-羧酸酯, 三氟乙酸

【0600】 向 2-(3-(8-胺基-6-(1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(20 mg, 49 μmol)於乙腈(1 ml)中之溶液添加甲基 3-(氘基亞甲基)環丁烷-1-羧酸酯(37 mg, 0.25 mmol)及 DBU(37 μl, 0.25 mmol, 如 WO2009114512 所描述), 並且反應混合物在 60°C 下攪拌 5 h。反應混合物用 MeCN 稀釋, 過濾, 並且純化以製備型 HPLC (pH 2)。C₂₇H₂₄D₃F₃N₇O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 557.2, 實驗值 : 557.2。

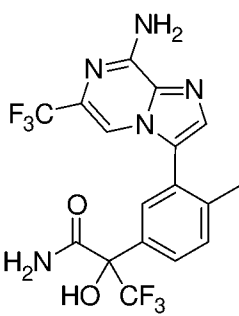
實例 P1-P6.

【0601】 在下面的實例 P1-P6 中, X 射線粉末繞射分析在 Bruker D8 Advance ECO X 射線粉末繞射儀(XRPD)儀器上進行, 該儀器具有以下參數: 輻射源是 1.5418 埃的 Cu 和 LYNXEYETM 偵測器和 40 KV, 25 mA 的 X-射線功率。將樣品粉末分散在零背景樣品架上。一般測量條件為: 起始角度 - 3°; 停止角度 - 30°; 採樣 - 0.015 度; 和掃描速度 - 2 度/min。

【0602】 差示掃描量熱法(DSC)在具有自動取樣器的 TA Instrument Differential Scanning Calorimetry, Discovery DSC2500 上進行。一般實驗條件: 以 10°C/min, 20-300°C, 氮氣流 50 mL/min, 使用鋁樣品盤。

【0603】 熱重分析(TGA)在具有自動進樣器之 TA Instrument Thermogravimetric Analyzer, TGA5500 上在以下條件下進行: 以 10°C/min 從 25°C 勻變至 600°C; 氮氣為 25 mL/min 平衡清洗流量; 及鉑樣品盤。

實例 P1. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺, 結晶形式 I (游離鹼)之製備及表徵



【0604】 向小瓶饋入 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(0.050 g, 0.115 mmol)並且在 80℃下攪拌，同時逐滴添加乙酸異丙酯(0.676 mL)/庚烷(1.34 mL)之 1:2 預混溶液。添加 2 mL 之後，固體不完全溶解並且一些保留在小瓶底部。幾乎所有固體溶解之後，新固體在小瓶之壁上形成。在 80℃下攪拌 2 h 之後，形成更多固體。冷卻至環境溫度之後，將固體過濾並且以庚烷洗滌。將固體收集並且在減壓下乾燥 30 min 以給出呈白色固體之 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(形式 I)(33.2 mg, 66.4%)。

【0605】 根據 XRPD 分析，形式 I 確認為結晶固體。形式 I 之 XRPD 圖樣在圖 1 中示出並且峰資料在以下表 8 中給出。

表 8. 形式 I 之 XRPD 峰資料。

2-θ (°)	相對強度(%)
8.2	0.9
8.6	21.5
9.5	34.3
10.3	92.1
10.8	1.0
12.8	1.1
13.0	5.0
13.6	7.8
14.2	4.1
14.9	100
16.5	2.3
17.3	43.8
17.8	22.6
18.1	1.3
19.0	29.9
19.2	49.7
19.5	8.1

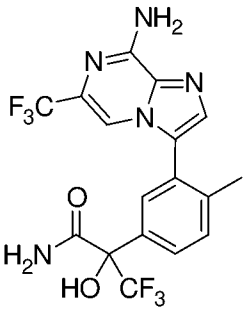
2-θ (°)	相對強度(%)
19.9	1.6
20.1	25.4
20.4	15.1
20.6	39.6
21.2	16.8
21.5	6.6
21.8	0.6
22.2	26.6
22.5	4.0
23.0	0.8
23.6	3.2
24.0	42.4
24.3	8.2
24.6	4.2
25.6	7.4
25.8	7.6
26.3	4.3
26.8	12.9
27.4	9.9
27.9	4.4
28.2	1.7
28.7	37.4
29.6	1.3

【0606】 形式 I 的 DSC 分析顯示一個峰，起始溫度為 191.9℃，最大值為 193.2℃。DSC 溫譜圖在圖 2 中提供。

【0607】 形式 I 之 TGA 分析顯示由於樣本之分解所導致的在高於 200℃時的顯著重量損失。TGA 溫譜圖在圖 3 中提供。

【0608】 形式 I 確認為無水、非溶劑化結晶形式。

實例 P2. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺, 結晶形式 II (游離鹼)之製備及表徵



【0609】 在 4 mL 透明玻璃小瓶中，將大約 100 mg 之 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲

基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺游離鹼溶解於 1 mL 之乙酸異丙酯中。在環境溫度下伴以攪拌，向溶液添加 2 mL 庚烷。伴以攪拌，混合物在 80°C 下加熱 2 h。混合物冷卻至環境溫度並且攪拌 1 h。固體藉由過濾收集並且空氣乾燥以給出 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(形式 II)。

【0610】 根據 XRPD 分析，形式 II 確認為結晶固體。形式 II 之 XRPD 圖樣在圖 4 中示出並且峰資料在以下表 9 中給出。

表 9. 形式 II 之 XRPD 峰資料。

2-θ (°)	相對強度(%)
9.1	29.8
10.0	2.2
11.1	38.6
12.6	77.6
13.5	24.8
14.1	5.6
15.4	3.6
16.1	24.0
16.9	41.4
18.0	75.7
18.4	35.0
19.0	77.5
19.7	25.5
19.9	19.5
20.1	40.9
20.5	58.2
21.0	1.1
21.4	2.1
21.6	1.3
21.9	100
23.7	29.4
23.8	39.7
25.1	22.5
25.3	33.1
25.8	33.9
26.3	13.6
26.4	3.3
27.3	35.5
28.3	13.2
29.6	15.4

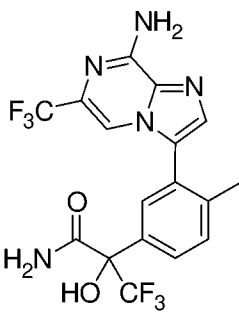
【0611】 形式 II 的 DSC 分析顯示一個峰，起始溫度為 177.2°C，最大值為

179.7°C。DSC 溫譜圖在圖 5 中提供。

【0612】 形式 II 之 TGA 分析顯示由於樣本之分解所導致的在高於 200°C 時的顯著重量損失。TGA 溫譜圖在圖 6 中提供。

【0613】 形式 II 確認為無水、非溶劑化結晶形式。

實例 P3. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺, 結晶形式 III (游離鹼)之製備及表徵



【0614】 在 4 mL 透明玻璃小瓶中，將大約 72 mg 之 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺游離鹼溶解於 1 mL MeOH 中。在環境溫度下將溶液蒸發至乾。作為 MeOH 溶劑合物之所得固體在 60°C 下在真空中乾燥隔夜以提供 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(形式 III)。

【0615】 根據 XRPD 分析，形式 III 確認為結晶固體。形式 III 之 XRPD 圖樣在圖 7 中示出並且峰資料在以下表 10 中給出。

表 10. 形式 III 之 XRPD 峰資料。

2-θ (°)	相對強度(%)
8.1	10.0
10.6	44.4
12.4	5.0
12.8	6.7
13.5	100
14.2	60.9
15.8	3.3
16.4	25.7
17.1	28.3
17.9	29.1
19.8	7.8

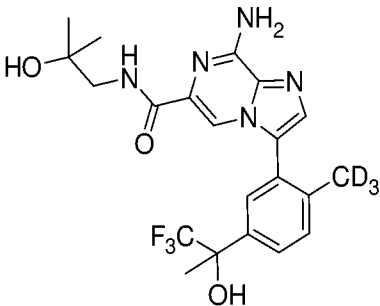
2-θ (°)	相對強度(%)
20.3	60.6
20.8	15.8
21.6	2.7
22.3	6.5
22.8	10.9
23.5	10.8
24.1	24.6
24.6	15.0
24.8	18.0
25.2	10.0
25.8	10.8
26.6	13.0
27.5	24.0
28.8	6.8
29.2	4.8
29.8	2.1

【0616】 形式 III 的 DSC 分析顯示一個峰，起始溫度為 134.3℃，最大值為 143.0℃。DSC 溫譜圖在圖 8 中提供。

【0617】 形式 II 之 TGA 分析顯示由於樣本之分解所導致的在高於 200℃時的顯著重量損失。TGA 溫譜圖在圖 9 中提供。

【0618】 形式 III 確認為無水、非溶劑化結晶形式。

實例 P4. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺，結晶形式 I (游離鹼)之製備及表徵



【0619】 向圓底饋入 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺(4.60 g, 10.1 mmol)及乙酸異丙酯(25.5 mL)，其在 80℃下加熱。混合物在 80℃下攪拌並且固體開始在 5 min 內形成。在 80 °C 下攪拌混合物 1 h。停止加熱並且將混合物攪拌 1 h，同時冷卻

至 rt。在 35 min 內，混合物用來自添加漏斗之庚烷(25.5 mL)逐滴處理並且在 rt 下攪拌 40 min。將固體收集，用 1:1 乙酸異丙酯/庚烷(10 mL)洗滌並且在減壓下在 60°C 下乾燥 24 h 以給出 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺(形式 I)(4.16 g, 90.4%)。

【0620】 根據 XRPD 分析，形式 I 確認為結晶固體。形式 I 之 XRPD 圖樣在圖 10 中示出並且峰資料在以下表 11 中給出。

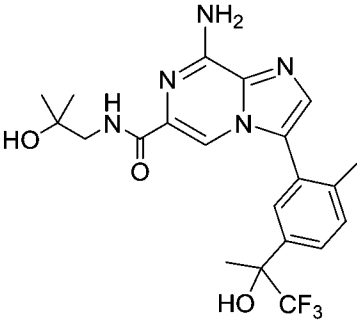
表 11. 形式 I 之 XRPD 峰資料。

2-θ (°)	相對強度(%)
6.2	100
10.4	6.4
11.3	6.0
11.5	3.7
11.9	17.3
12.5	10.1
13.8	3.5
14.4	5.5
15.6	51.0
16.0	55.2
16.7	66.3
16.9	7.5
17.4	2.9
18.3	8.6
18.8	17.1
19.2	1.4
19.9	20.4
20.2	1.4
20.7	24.4
21.0	4.1
21.2	47.0
21.8	3.7
22.3	16.6
23.2	17.0
24.1	12.4
24.4	1.9
24.8	1.7
24.9	0.9
25.3	0.8
25.5	3.9
25.9	1.5
27.0	14.7

2-θ (°)	相對強度(%)
27.3	3.4
27.9	5.8
29.1	1.4
29.7	1.2

【0621】 形式 I 的 DSC 分析顯示一個峰，起始溫度為 173.4℃，最大值為 179.0℃。DSC 溫譜圖在圖 11 中提供。形式 I 確認為無水、非溶劑化結晶形式。

實例 P5. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺，結晶形式 I (游離鹼)之製備及表徵



【0622】 向圓底燒瓶饋入 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺(來自實例 2，步驟 8 之對映異構物 2；184 g, 408 mmol)及乙酸異丙酯(950 mL)。混合物在 80℃下攪拌 1 h，冷卻至室溫(RT)，並且在 RT 下攪拌隔夜。將固體收集以給出 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺(形式 I，152 g, 82.8%)。

【0623】 根據 XRPD 分析，形式 I 確認為結晶固體。形式 I 之 XRPD 圖樣在圖 12 中示出並且峰資料在以下表 12 中給出。

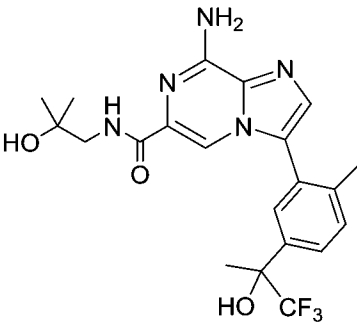
表 12. 形式 I 之 XRPD 峰資料。

2-θ (°)	相對強度(%)
6.2	31.8
9.6	0.6
10.4	8.8
11.4	12.4
11.6	6.7

2-θ (°)	相對強度(%)
12.0	15.6
12.4	4.2
12.6	3.9
13.9	6.0
14.4	10.6
15.1	0.5
15.6	100
16.0	26.8
16.7	49.1
16.9	12.6
17.4	2.9
18.3	9.0
18.9	5.4
19.3	4.3
19.9	19.4
20.2	2.6
20.7	68.4
21.0	4.0
21.3	21.9
21.9	5.2
22.3	10.4
22.9	0.6
23.2	29.4
23.8	0.5
24.1	8.9
24.4	1.3
24.8	1.5
25.0	1.1
25.5	8.2
26.0	2.3
27.1	16.8
27.3	2.2
28.0	7.9
29.1	3.0
29.7	0.4

【0624】 形式 I 的 DSC 分析顯示一個峰，起始溫度為 172.2℃，最大值為 174.2℃。DSC 溫譜圖在圖 13 中提供。形式 I 確認為無水、非溶劑化結晶形式。

實例 P6. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺，結晶形式 II (游離鹼)之製備及表徵



【0625】 向小瓶饋入 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺(來自實例 2，步驟 8 之對映異構物 2；252 mg, 0.559 mmol)及乙酸異丙酯(1.25 mL)並且將固體緩慢溶解。混合物用庚烷(0.35 mL)處理直到固體存留為止。混合物在 80°C 下加熱 30 min 並且在 RT 下攪拌隔夜。將固體收集以給出 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺(形式 II，116 mg, 46.0%)。

【0626】 根據 XRPD 分析，形式 II 確認為結晶固體。形式 II 之 XRPD 圖樣在圖 14 中示出並且峰資料在以下表 13 中給出。

表 13. 形式 II 之 XRPD 峰資料。

2-θ (°)	相對強度(%)
4.3	59.1
6.2	0.5
7.4	100
8.6	7.6
11.3	2.1
13.3	34.1
14.7	10.5
14.9	4.1
15.3	58.1
15.5	47.3
17.0	78.5
17.2	41.1
18.1	34.9
18.8	63.6
19.6	15.1
19.8	10.0
20.1	79.7
20.8	0.6
21.4	32.3

2-θ (°)	相對強度(%)
22.4	1.5
22.7	6.9
23.5	36.0
24.1	6.8
25.1	6.3
25.8	28.3
26.2	18.0
26.5	13.9
26.9	1.0
27.3	19.5
27.9	14.6
28.4	3.1
28.6	4.0
29.0	3.9
29.3	3.8
29.6	2.4

【0627】 形式 II 的 DSC 分析顯示一個峰，起始溫度為 161.7℃，最大值為 165.4℃。DSC 溫譜圖在圖 15 中提供。形式 II 確認為無水、非溶劑化結晶形式。

實例 P7. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸(HBr)鹽之製備及單晶表徵

【0628】 在 4 mL 透明玻璃小瓶中，將 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺游離鹼(98.81 mg)溶解於 2.5 mL 甲醇中。向該溶液添加 42.4 μL 之 6M 水性 HBr 溶液(1.2 當量)並且完全混合。溶液在室溫下蒸發以獲得 HBr 鹽晶。

【0629】 晶體資料：C35 H32 Br2 F12 N10 O5，來自甲醇，無色，不規則板，~0.450 × 0.210 × 0.060 mm，單斜，C2, a = 20.055(7) Å, b = 10.115(4) Å, c = 21.363(8) Å, β = 94.953(7), Vol = 4318(3) Å³, Z = 4, T = -40℃, 式量 = 1060.52, 密度= 1.631 g/cm³, μ(Mo) = 1.98mm⁻¹。

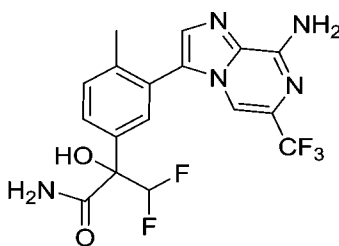
【0630】 資料收集：使用 Bruker SMART APEX-II CCD 系統進行資料收集，MoKalpha 輻射，標準聚焦管，陽極功率= 50 kV × 30 mA，晶體與板距離= 5.0

cm, 512×512 像素/框, 束中心=(259.19,253.13), 總框數= 2635, 振盪/框= 0.50°, 曝光/框= 40.1 秒/框, SAINT 積分, hkl min/max =(-26,26,-12,13,-27,27), 資料輸入到 shelx = 38968, 唯一資料= 9756, 2- θ 範圍= 4.51 到 55.43°, 2- θ 完整性 55.43= 99.60%, R(int- λ)= 0.0672, 應用 SADABS 校正。

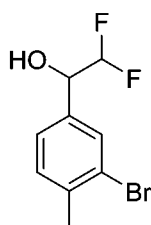
【0631】 解決方案及細化：使用 XS(Shelxtl)解析晶體結構，並使用 shelxtl 軟體包細化。細化是藉由 F^2 上的全矩陣最小二乘法，來自 Int. Tab.Vol C 表 4.2.6.8 和 6.1.1.4 的散射因子，資料數= 9756，約束數= 1，參數數= 584，資料/參數比= 16.71， F^2 上的擬合優度= 1.14，R 指數[$I > 4\sigma(I)$] $R_1 = 0.0648$ ， $wR_2 = 0.1560$ ，R 指數(所有資料) $R_1 = 0.1004$ ， $wR_2 = 0.1719$ ，最大差異峰值和孔= 1.795 和 -0.642 e/Å³，細化 flack 參數= 0.038(6)。使用騎乘模型理想化所有氫原子。

【0632】 結果：此分析證實 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸鹽之結構。不對稱單元含有兩個分子之 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺，平衡電荷之兩個溴化物，及一個甲醇溶劑分子，如圖 16A-16B 示出。對映異構物設定基於 Flack 參數，該參數被細化至 0.038(6)。此研究判定對掌性中心 C15=S-及 C35=S-處之絕對組態。

實例 89. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺

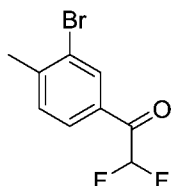


步驟 1. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2-二氟乙-1-醇



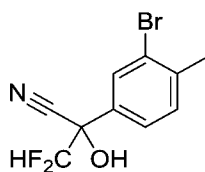
【0633】 在 0°C 下，向(二氟甲基)三甲基矽烷(5.1 g, 42 mmol)於乾燥 DMF(20 ml)中之溶液添加 3-溴-4-甲基苯甲醛(4.1 g, 21 mmol)，隨後添加氟化銫(0.44 g, 2.9 mmol)。將冰浴移除，並且所得反應混合物攪拌 2 h。將混合物冷卻回到 0°C，添加水(2.0 ml)及四氫呋喃中之 1.0 M 四-正-丁基銨氟化物(4.2 ml, 4.2 mmol)。將冰浴移除並且混合物在 rt 下攪拌 30 min。黃色反應混合物用水(100 ml)稀釋，並且用 Et₂O(150 ml)萃取。有機層用飽和 NH₄Cl 溶液(25 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮以給出鏽色油。使用乙酸乙酯/己烷 0-60%之矽膠純化給出呈黃色油之所需化合物，3.6 g, 69%。C₉H₈BrF₂ 之 LCMS 計算值(M-OH)⁺：m/z = 233.0, 235.0；實驗值：232.9, 235.1

步驟 2. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2-二氟乙-1-酮



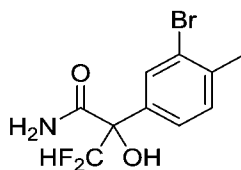
【0634】 在 0°C 下，將 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2-二氟乙-1-醇(3.6 g, 14 mmol)於二氯甲烷(57 ml)中之混合物用 Dess-Martin 過碘烷(9.1 g, 22 mmol)處理。將冰浴移除並且反應混合物在 rt 下攪拌 1.0 h。將反應混合物濃縮至油。添加 Et₂O 並且將固體沉澱。將懸浮混合物過濾。濾液用飽和 NaHCO₃ 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，並且過濾。將溶液濃縮至黃色油，2.3 g, 64%。C₉H₈BrF₂O(M+H)⁺ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 249.0, 251.0；實驗值：248.9, 251.0

步驟 3. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3-二氟-2-羟基丙腈



【0635】 在 N_2 下，向 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2-二氟乙-1-酮(2.3 g, 9.0 mmol)於二氯甲烷(9.0 ml)中之溶液添加三甲基矽烷基氰化物(2.7 ml, 20 mmol)，氰化鉀(88 mg, 1.4 mmol)，及 18-冠-6(88 mg, 0.33 mmol)。將反應混合物攪拌 1 h。反應混合物在氮氣下濃縮。將固體溶解在 THF(9.0 ml)中，並且冷卻至 0°C 。在 0°C 下伴以攪拌，添加 HCl 水溶液(1.8 M, 0.37 ml)。將冰浴移除，並且反應混合物攪拌 1.5 h。將水(75 ml)添加至反應混合物。反應混合物用 Et_2O (3 $\times$ 75 ml)萃取。合併 Et_2O 萃取物用飽和 NaCl 溶液洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且濃縮以給出橙色固體，2.5 g, 100%。

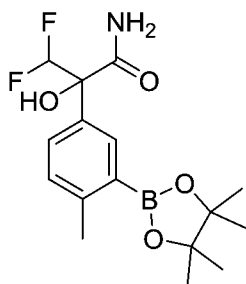
步驟 4. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3-二氟-2-羥基丙醯胺



【0636】 在 N_2 下在 0°C 下，向 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3-二氟-2-羥基丙腈(21.5 g, 78 mmol)於二噁烷(156 ml)中之溶液添加 HCl(濃)(24 ml, 284 mmol)(在冰浴中預冷)。在 0°C 下冷卻時，反應混合物用 HCl 氣體強力鼓泡 10 min。將反應容器緊緊地封端。將冷卻浴移除並且混合物攪拌 16 h。反應混合物在 0°C 下冷卻並且用飽和 NH_4Cl 溶液(20 ml)，水(10 ml)，及 EtOAc (250 ml)稀釋。將 EtOAc 層分離並且用水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且濃縮至棕色油。將油溶解於 CH_2Cl_2 中並且在矽膠管柱， EtOAc /己烷，0-60%上純化。將產物溶離份濃縮至黃色油，17 g。外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250mm，5 微米]，用己烷中之 85%乙醇溶離，流動速率 20 mL/min，負載量 2 mL 乙醇中之約 100 mg)分離以給出呈黏性油之所需第二溶

離對映異構物(8.0 g, 35%)。溶離之第一對映異構物具有 4.2 min 之滯留時間。溶離之第二對映異構物具有 6.4 min 之滯留時間。第二溶離對映異構物： $C_{10}H_{11}BrF_2NO_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ ： $m/z = 294.0, 296.0$ ；實驗值：294.0, 296.0。

步驟 5. 3,3-二氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺



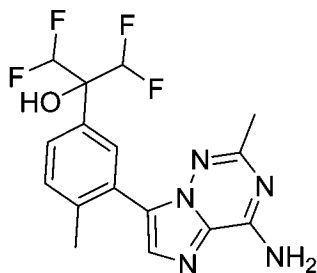
【0637】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3-二氟-2-羥基丙醯胺(1.1 g, 3.7 mmol)，(步驟 4，第二溶離異構物)，4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷)(1.2 g, 4.5 mmol)，乙酸鉀(1.2 g, 12.3 mmol)，及二氯二(三苯基膦)鉀(II)(105 mg, 0.15 mmol)於 THF(12 ml)中之混合物用 N_2 脫氣 5 min。在微波中在 $135^\circ C$ 下加熱混合物 20 分鐘。反應混合物用 EtOAc 稀釋並且經由矽藻土®過濾，用 EtOAc 沖洗。將濾液濃縮。經由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷)之純化提供呈透明油之所需產物。產物之產率為：78 %，1.0 g。 $C_{16}H_{23}BF_2NO_4$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ ： $m/z = 342.2$ ；實驗值 342.2。

步驟 6. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3-二氟-2-羥基丙醯胺

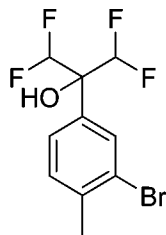
【0638】 向小瓶饋入 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(700.0 mg, 2.5 mmol)，及 THF(12.5 ml)中之 3,3-二氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺(1.1 g, 3.2 mmol)。向混合物添加碳酸鉀水溶液(5.0 ml, 5.0 mmol)並且混合物用 N_2 鼓泡 5 min。向混合物添加具有二氯甲烷

之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)複合物(407 mg, 0.50 mmol)及鼓泡 N₂ 5 min。將反應加熱至 80°C 歷時 15 h。將反應混合物冷卻至 rt 並且將水層分離。將有機層蒸發並且殘餘物在真空下乾燥 2 小時。粗物質溶解於 DCM 中並且負載至矽膠管柱(1%負載)。使用己烷中之 0-100% EtOAc, 在矽膠管柱上之純化。產物之產率為 620 mg, 60%, C₁₇H₁₅F₅N₅O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z =416.1; 實驗值 416.2。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 2.21 (s, 3H)。

實例 112. 2-(3-(4-胺基-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,3,3-四氟丙-2-醇三氟乙酸鹽 (1.3 TFA:1 分子實例 112)



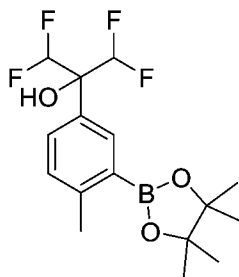
步驟 1. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1,3,3-四氟丙-2-醇



【0639】 3-溴-4-甲基苯甲酸(0.50 g, 2.3 mmol), *N,N*-二甲基甲醯胺(9.0 μL, 0.12 mmol), 及乙二醯氯(1.6 mL, 3.3 mmol, CH₂Cl₂ 中之 2.0 M)於 CH₂Cl₂(0.70 ml)中之混合物在室溫(rt)下攪拌 1 h。反應混合物在惰性氣氛下濃縮。所得黃色固體溶解於無水 MeCN(2.3 mL)中。連續地添加三甲基(溴代二氟甲基)矽烷(1.1 mL, 7.0 mmol)(Combi-Blocks, QC-0668), 三苯基膦(1.5 g, 5.8 mmol), 及 1,3-二

甲基-3,4,5,6-四氫-2(1*H*)-嘧啶酮(1.1 mL, 9.3 mmol)。反應燒瓶用回流冷凝器裝配，並且反應混合物在 rt 下攪拌 2.5 d。反應經由添加吡啶水溶液(2.3 mL, 9.3 mmol, 4.0 M)來淬滅。反應混合物然後在 80°C 下加熱 1.5 h。在冷卻至 rt 之後，反應混合物用水(10 mL)稀釋並且用第三丁基甲醚(3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠層析(10-50%第三丁基甲醚/己烷)之純化提供呈黃色油之標題化合物(0.57 g, 77%)。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 – 5.87 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -130.50 – -131.46 (m), -131.74 – -132.68 (m)。

步驟 2. 1,1,3,3-四氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



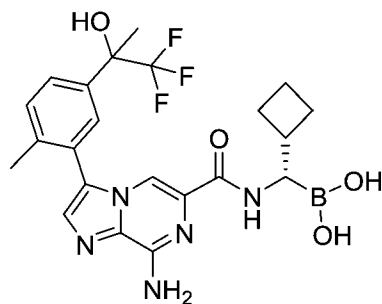
【0640】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1,3,3-四氟丙-2-醇(78 mg, 0.26 mmol)，雙(頻那醇)二硼(79 mg, 0.31 mmol)，乙酸鉀(84 mg, 0.86 mmol)，及雙(三苯基膦)鉀(II)二氯化物(7 mg, 10 μmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之混合物用 N₂ 脫氣 5 min。在微波中在 135°C 下加熱混合物 20 分鐘。反應混合物經由矽藻土®過濾，用 EtOAc 沖洗。濾液用水，然後用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮以提供標題化合物，其在不進一步純化的情況下使用。C₁₆H₂₂BF₄O₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 349.2；實驗值 349.1。

步驟 3. 2-(3-(4-胺基-2-甲基咪唑并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,3,3-四氟丙-2-醇三氟乙酸鹽(1.3 TFA:1 分子實例 112)

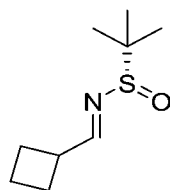
第 306 頁(發明說明書)

【0641】 7-溴-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 2,2,2-三氟乙酸(17 mg, 0.053 mmol)(來自實例 2, 步驟 5), [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II), 與二氯甲烷之複合物(8.7 mg, 11 μ mol), 1,1,3,3-四氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(30 mg, 0.085 mmol)於四氫呋喃(1.0 mL), 及 1.0 M K_2CO_3 (110 μ L, 0.11 mmol)中之混合物用 N_2 脫氣 5 min, 然後在 80°C 下加熱 16 h。反應混合物經由 Na_2SO_4 塞及矽藻土®過濾, 用 MeOH 沖洗。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 2, 21–41% MeCN/0.1% TFA (水溶液), 在 5 min 內, 60 mL/min)提供呈白色固體之標題化合物(14 mg, 54%)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (明顯 t, J = 53.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- d_6) δ -74.78 (s), -129.06 – -131.20 (m), -131.72 – -133.01 (m)。 $C_{16}H_{16}F_4N_5O$ 之 LCMS ($M+H$) $^+$: 計算值 m/z = 370.1; 實驗值 370.1。

實例 117. ((1S)-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺基)(環丁基)甲基)硼酸



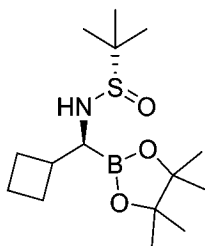
步驟 1. (S,E)-N-(環丁基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0642】 (S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.50 g, 4.1 mmol)(Aldrich, 513210), 環丁

烷甲醛(0.37 ml, 4.1 mmol)，及乙醇鈦(IV)(1.7 ml, 8.3 mmol)之混合物在 70°C 下在微波中加熱 10 min。反應混合物用 EtOAc(20 mL)稀釋並且傾倒至鹽水(1 mL)中，同時快速攪拌。攪拌 10 min 之後，所得漿液經由矽藻土®過濾，並且濾餅用 EtOAc 洗滌。將合併濾液濃縮。經由矽膠層析(15-45%第三丁基甲醚/己烷)之純化提供呈透明液體之標題化合物(0.64 g, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.46 – 3.25 (m, 1H), 2.35 – 2.12 (m, 4H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。C₉H₁₈NOS 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 188.1；實驗值 188.1。

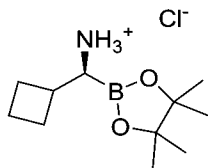
步驟 2. (*S*)-*N*-((*S*)-環丁基(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0643】 三環己基膦四氟硼酸根(1.2 mg, 3.2 μmol)，甲苯(53 μL)，硫酸銅(II)水溶液(110 μL, 3.2 μmol, 30 mM)，及苄胺(1.5 μL, 0.013 mmol)之混合物在 rt 下快速攪拌 10 min。添加(*S,E*)-*N*-(環丁基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(50 mg, 0.27 mmol)於甲苯(480 μL)中之溶液。將反應混合物冷卻至 0°C，並且添加雙(頻那醇)二硼(140 mg, 0.53 mmol)。將反應混合物快速攪拌隔夜，在此期間將其加溫至 rt。反應混合物用 EtOAc 稀釋並且經由失活矽膠(100:35 SiO₂/H₂O)之塞來過濾。將濾液濃縮以提供粗產物(>95:5 dr)，其在不進一步純化的情況下繼續操作。雖然不希望受理論束縛，但是甲胺立體化學類似於先前的文獻報道來指定(參見例如 Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 2014, 79, 3671)。C₁₅H₃₁BNO₃S 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 316.2；實驗值

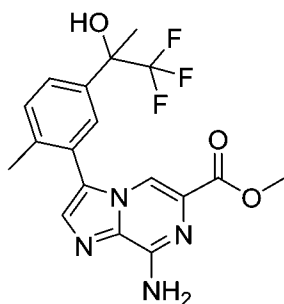
316.1。

步驟 3. (S)-環丁基(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)甲胺鹽酸鹽



【0644】 在 0°C 下，向(S)-N-((S)-環丁基(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(84 mg, 0.27 mmol)於 1,4-二噁烷(1.3 mL)及 MeOH(0.10 mL)中之溶液逐滴添加 HCl(70 μ L, 0.3 mmol, 1,4-二噁烷中之 HCl 中之 4.0 N)。在 0°C 下攪拌 10 min 之後，將反應混合物加溫至 rt。攪拌 1 h 之後，將反應混合物濃縮至約三分之一原始體積，添加 2:1 己烷/乙醚，並且沈澱物經由過濾來收集。已經收集之白色固體然後用 2:1 己烷/乙醚(2x)濕磨以提供呈白色固體之標題化合物(55 mg, 83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (br s, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 1H), 2.59 – 2.43 (m, 1H), 2.05 – 1.67 (m, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)。

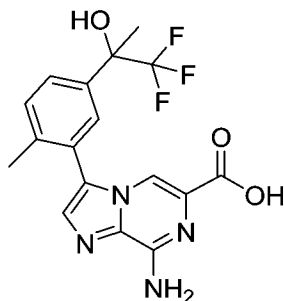
步驟 4. 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯(單一異構物)



【0645】 標題化合物根據類似於實例 8，步驟 5 之實驗程序來合成，將第二溶離對映異構物 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(來自實例 64，步驟 1)替換 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇。 $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z =

395.1；實驗值 395.1。

步驟 5. 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸(單一異構物)



【0646】 標題化合物根據類似於實例 81，步驟 8 之實驗程序來合成，將 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯(來自步驟 4 之單一異構物)替換 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯。C₁₇H₁₆F₃N₄O₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 381.1；實驗值 381.1。

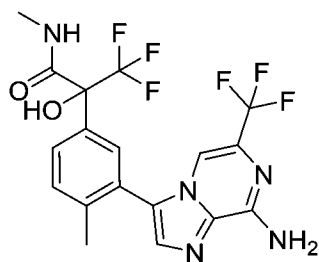
步驟 6. ((1S)-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺基)(環丁基)甲基)硼酸

【0647】 向 1-打蘭小瓶饋入 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸(15 mg, 0.039 mmol)(來自步驟 5 之單一異構物)，O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸(15 mg, 0.039 mmol)，及(S)-環丁基(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)甲胺鹽酸鹽(12 mg, 0.047 mmol)(來自步驟 3)。連續地添加 N,N-二甲基甲醯胺(0.40 mL)及 N,N-二異丙基乙胺(20 μL, 0.12 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。反應混合物用 MeCN/H₂O 稀釋並且過濾。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 6.5, 44–59% MeCN/98 mM NH₄OAc (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)提供含有所需硼酸酯中間物之溶離份。將此等溶離份合併並且濃縮以移除 MeCN，並且所得水性混合物用 EtOAc (3x)萃取。合併有機層經 Na₂SO₄乾燥，過濾，並且濃縮

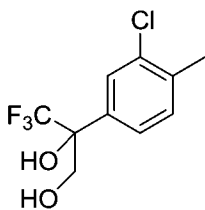
第 310 頁(發明說明書)

以提供殘餘物(12 mg)。向此殘餘物及(2-甲基丙基)硼酸(16 mg, 0.16 mmol)於 1:1 戊烷/甲醇(420 μ L)中之混合物添加 1.0 N HCl(42 μ L, 0.042 mmol)。反應混合物在 rt 下強力地攪拌 23 h。將反應混合物濃縮，然後用 MeOH/水稀釋。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 6.5, 28–47% MeCN/98 mM NH₄OAc (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)提供呈白色固體之標題化合物(3.2 mg, 16%)。¹H NMR (400 MHz, 5:1 DMSO-d₆/D₂O) δ 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94 – 1.55 (m, 9H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 5:1 DMSO-d₆/D₂O) δ -79.76。
C₂₂H₂₆BF₃N₅O₄ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 492.2；實驗值 492.2。

實例 118. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-甲基丙醯胺



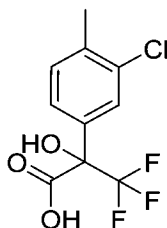
步驟 1. 2-(3-氯-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇 (單一異構物)



【0648】 在 0°C 下，向 AD-混合物- α (54 g, 120 mmol)於水(100 mL)中之懸浮液添加 2-氯-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯(8.6 g, 39 mmol)(來自實例 66，步驟 2)於 t-BuOH(100 mL)中之溶液。然後在 6°C 下攪拌混合物 46 小時。反應在冰浴中冷卻至 0°C，並且添加亞硫酸鈉(18 g)。將反應混合物加溫至室溫並且攪拌 30 分鐘。第三丁醇在真空中移除並且水性混合物用 EtOAc 萃取兩次。合

併有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且將溶劑在真空中移除。經由急速層析之純化，用己烷中之 0-40%EtOAc 梯度溶離提供呈無色油之非消旋產物(8.7 g, 88%)。經由 Phenomenx Lux Amylose-1 管柱上之對掌性製備型 HPLC 之後續純化(5% EtOH/己烷，20 mL/min)提供標題化合物，其進一步富集(>98:2 er)於第一溶離對映異構物($t_R = 19.3$ min)。由於使用 AD-混合物- α ，咸信標題化合物主要為(S)-對映異構物(關於立體化學基本原理，參見上述)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 11.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (dd, $J = 7.1, 6.3$ Hz, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -77.25 (s)。

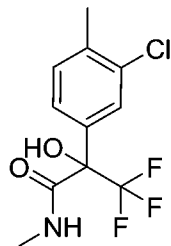
步驟 2. 2-(3-氯-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羧丙酸



【0649】 向 2-(3-氯-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇(單一異構物)(0.40 g, 1.6 mmol)(來自步驟 1)，碳酸氫鈉(0.14 g, 1.6 mmol)，及 5%鉑碳(0.31 g, 0.079 mmol)於水(11.2 mL)中之混合物添加一滴消泡劑 A 濃縮物(Aldrich A5633)。然後，將混合物在 75°C 下加熱 2.5 d，同時使空氣鼓泡穿過反應混合物。冷卻至 rt 之後，反應混合物用水稀釋並且經由矽藻土®過濾。矽藻土®用水(3x)沖洗，並且將合併濾液經由緩慢添加 1 N H_2SO_4 來酸化至 pH 2。水性混合物用 EtOAc (3x)萃取。合併有機層乾燥經 MgSO_4 ，過濾，並且濃縮以提供呈灰白色固體之標題化合物(0.36 g, 79%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -75.31。 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{O}_3$ 之 LCMS (M-H) $^-$ ：計算值 $m/z =$

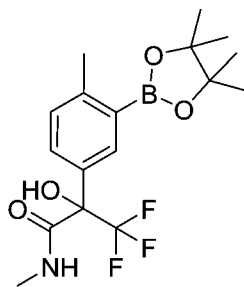
267.0；實驗值 267.0。

步驟 3. 2-(3-氯-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-甲基丙醯胺



【0650】 在 0°C 下，向 2-(3-氯-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥丙酸(0.11 g, 0.398 mmol)(來自步驟 4)於 DCM(3.6 mL)中之懸浮液添加乙二醯氯(0.070 mL, 0.80 mmol)及一滴 DMF。將反應混合物攪拌 2 h，在此期間其緩慢加溫至 rt。逐滴添加甲胺(1.0 mL, 12 mmol，水中之 40 wt%)，並且兩相反應混合物在 rt 下攪拌 3 h。反應混合物用水(10 mL)稀釋並且用 EtOAc (3x)萃取。合併有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，並且濃縮。經由矽膠層析(1-20% MTBE/DCM)之純化提供呈淡黃色固體之標題化合物(94 mg, 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -74.48。C₁₁H₁₂ClF₃NO₂ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 282.0；實驗值 282.0。

步驟 4. 3,3,3-三氟-2-羥基-N-甲基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺



【0651】 2-(3-氯-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-甲基丙醯胺(42 mg, 0.15 mmol)(來自步驟 5)，雙(頻那醇)二硼(110 mg, 0.45 mmol)，乙酸鉀(88 mg, 0.90

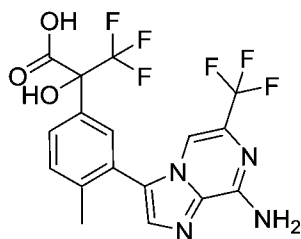
mmol)，參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)(11 mg, 0.012 mmol)，及 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(23 mg, 0.048 mmol)(Aldrich 638064)於 1,4-二噁烷(1.2 mL)中之混合物用 N₂脫氣 3 min，然後在 120°C 下加熱 1 h。反應混合物用 EtOAc 稀釋並且經由矽藻土®過濾。將濾液濃縮。經由矽膠層析(1-100%MTBE/己烷)之純化提供紅棕色殘餘物(39 mg)。此材料在不進一步純化的情況下繼續操作。
C₁₇H₂₄BF₃NO₄ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 374.2；實驗值 374.1。

步驟 5. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-甲基丙醯胺

【0652】 向 1-打蘭小瓶饋入 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(14 mg, 0.050 mmol)，3,3,3-三氟-2-羥基-N-甲基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺(19 mg, 0.050 mmol)(來自步驟 6)，及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(8.14 mg, 9.96 μmol)。然後添加四氫呋喃(0.80 mL)及 K₂CO₃ 水溶液(0.10 mL, 0.10 mmol, 1.0 M)。反應混合物用 N₂脫氣 4 min，然後在 80°C 下加熱 3 h。反應混合物用 MeOH/水稀釋並且過濾。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 2, 37–49% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)然後經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之再純化(pH = 10, 28–41% MeCN/0.1% NH₄OH (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)提供呈灰白色固體之標題化合物(3.3 mg, 15%)。由於在步驟 1 中使用 AD-混合物-α，咸信標題化合物富集(>98:2 er)於(S)-對映異構物(關於立體化學的基本原理，參見上述)，(S)-2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-甲基丙醯胺。C₁₈H₁₆F₆N₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 448.1；實驗值 448.1。

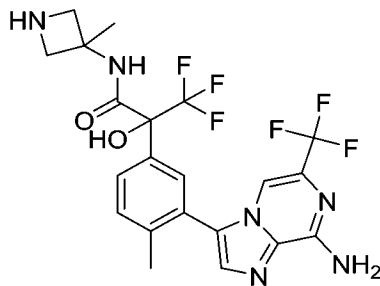
實例 120. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-

三氟-2-羥丙酸 (銨鹽)



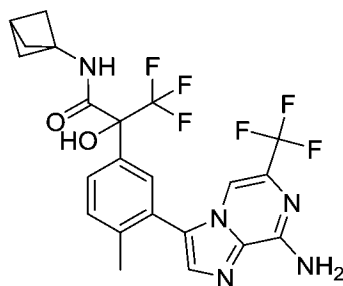
【0653】 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(0.25 g, 0.58 mmol)(單一對映異構物，來自實例 82，步驟 6)於 12 N HCl(2.1 ml)中之懸浮液在 80°C 下攪拌 30 min。添加水(1 mL)，並且反應混合物在 80°C 下攪拌 1.5 h。添加 1,4-二噁烷(1.0 mL)及額外 12 N HCl(1.0 ml)，並且將反應混合物在 80°C 下攪拌 20 h。隨後將反應混合物濃縮。所得固體在水(20 mL)與 3:1 CHCl₃/iPrOH(20 mL)之間分配。將有機層移除，並且水層用 3:1 CHCl₃/iPrOH(2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經 Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ 中並且濃縮以提供呈紅棕色固體之 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥丙酸(0.27 g，83%產率，77%純度)。部分此材料(8.4 mg)經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC(pH = 10, 16–30% MeCN/0.1% NH₄OH (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)來純化以提供呈白色固體之標題化合物(3.5 mg, 40%)。C₁₇H₁₃F₆N₄O₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 435.1；實驗值 435.0。

實例 128. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-(3-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙醯胺三氟乙酸鹽

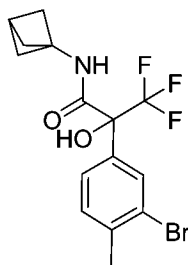


【0654】 在 0°C 下，向 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥丙酸 (20 mg, 0.046 mmol) (來自實例 120) 於 CH₂Cl₂ (0.72 mL) 中之懸浮液添加乙二醯氯 (46 µL, 0.092 mmol, CH₂Cl₂ 中之 2.0 M) 及一滴 N,N-二甲基甲醯胺。將反應混合物攪拌 2 h，在此期間將 0°C 浴緩慢加溫至 rt。逐滴添加 3-胺基-1-Boc-3-甲基-氮雜環丁烷 (130 mg, 0.69 mmol) (Advanced ChemBlocks, C-2457) 於 CH₂Cl₂ (0.25 mL) 中之溶液。將浴移除，並且反應混合物在 rt 下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮，並且所得殘餘物溶解於 TFA (0.36 mL)。在 rt 下攪拌 1 h 之後，將反應混合物逐滴添加至 MeOH。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化 (pH = 2, 30–42% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min) 提供作為黃色殘餘物之標題化合物 (2.4 mg, 8.5%)。C₂₁H₂₁F₆N₆O₂ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 503.2；實驗值 503.1。

實例 129. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺三氟乙酸鹽



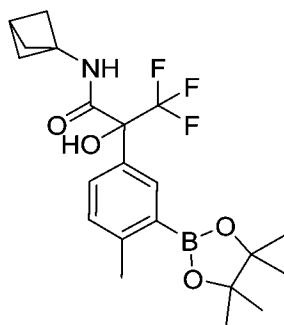
步驟 1. N-(二環[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺



【0655】 向微波小瓶饋入 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸乙酯 (53 mg, 0.16 mmol) (來自實例 82，步驟 3 之單一對映異構物) 及雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽

酸鹽(93 mg, 0.78 mmol)。將小瓶安置在氮氣下，然後添加四氫呋喃(1.3 mL)及三乙胺(0.22 mL, 1.6 mmol)。將小瓶安置在 0°C 浴中，並且逐滴添加三甲基鋁(0.39 mL, 0.78 mmol，甲苯中之 2 M)。將反應混合物加溫至 rt。將小瓶密封，並且反應混合物在 80°C 下加熱。加熱 15 min 之後，將反應混合物稍微冷卻並且通風以釋放壓力。然後，將反應混合物在 80°C 下加熱 2.5 h。停止加熱，並且反應混合物在 rt 下攪拌 2 d。反應混合物緩慢添加至 1 N HCl(5.5 mL)，將其冷卻至 0°C，導致氣體逸出。將水性混合物加溫至 rt 並且用乙酸乙酯(3 × 4 mL)萃取。合併有機物用飽和 NaHCO₃(8 mL)及鹽水(8 mL)洗滌。然後，有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮。經由矽膠層析(1-4% MeOH/CH₂Cl₂)之純化提供呈白色固體之標題化合物(50 mg, 84%)。C₁₅H₁₆BrF₃NO₂ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 378.0, 380.0；實驗值 378.0, 380.0。

步驟 2. *N*-(二環[1.1.1]戊-1-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺



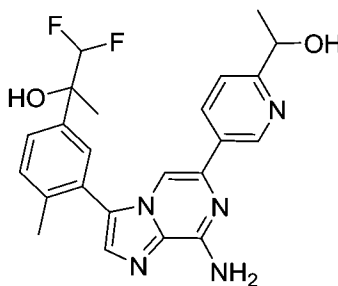
【0656】 *N*-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(49 mg, 0.13 mmol)，雙(頻那醇)二硼(40 mg, 0.16 mmol)，乙酸鉀(45 mg, 0.45 mmol)，及二氯二(三苯基膦)鈹(II)(4 mg, 5 μmol)於四氫呋喃(0.50 mL)中之混合物用 N₂ 脫氣 3 min。在微波中在 135°C 下加熱混合物 20 分鐘。反應混合物經由矽藻土®過濾，用 EtOAc 沖洗。濾液用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮以提供呈橙色、蠟狀固體之標題化合物。此材料在不進一步純化

的情況下使用。 $C_{21}H_{28}BF_3NO_4$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ：計算值 $m/z = 426.2$ ；實驗值 426.2。

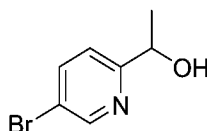
步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺三氟乙酸鹽

【0657】 將 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(14 mg, 0.050 mmol)，N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺(28 mg, 0.065 mmol)，二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加合物(8 mg, 10 μ mol)，四氫呋喃(0.80 mL)，及 K_2CO_3 (0.10 mL, 0.10 mmol，水中之 1.0 M)之混合物用 N_2 脫氣 5 min，然後在 80°C 下加熱 15 h。反應混合物用 MeOH/水稀釋並且過濾。經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之純化(pH = 2, 42–54% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 5 min 內，60 mL/min)提供呈橙色-棕色固體之標題化合物(3.8 mg, 12%)。 $C_{22}H_{20}F_6N_5O_2$ 之 LCMS $(M+H)^+$ ：計算值 $m/z = 500.1$ ；實驗值 500.1。

實例 136. 2-(3-(8-胺基-6-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (單一異構物)



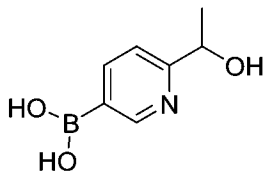
步驟 1. 1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-醇 (單一異構物)



【0658】 在 200 mL 圓底燒瓶中，1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-酮(20 g, 0.10 mol)及 $RuCl_2$ (對-傘花烴)[(S,S)-Ts-DPEN](0.64 g, 1.0 mmol)(Aldrich, 703915)溶解於

CH₂Cl₂(0.10 L)中。將甲酸(17 mL, 0.43 mol)於三乙胺(35 mL, 0.25 mol)中之預混溶液添加至反應混合物。在 rt 下攪拌隔夜之後，所得混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋並且傾倒至飽和 Na₂HCO₃ 水溶液(400 mL)。將有機層分離，並且水層用 CH₂Cl₂ 萃取。合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠層析之純化提供呈黃色油之產物(20 g, 97%產率, 80% ee)。經由 Phenomenx Lux Amylose-1 管柱上之對掌性製備型 HPLC 之進一步純化(3% EtOH/己烷, 20 mL/min)提供作為單一異構物之標題化合物，第一溶離對映異構物(*t_R* = 3 min)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.04 – 4.61 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

步驟 2. (6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)硼酸 (單一異構物)



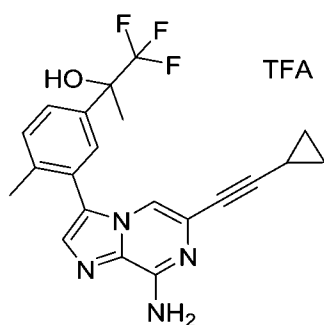
【0659】 1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-醇(0.50 g, 2.5 mmol)，雙(頻那醇)二硼(0.75 g, 2.97 mmol)，乙酸鉀(0.73 g, 7.4 mmol)，及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(0.081 g, 0.099 mmol)於四氫呋喃(6.5 mL)中之混合物用 N₂ 短暫脫氣。混合物然後在 140°C 下在微波中加熱 30 min。反應混合物用四氫呋喃稀釋並且經由矽藻土®過濾，用四氫呋喃沖洗。濾液經由旋轉蒸發濃縮，然後安置在高真空 1 h 以提供呈棕色油之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。C₇H₁₁BNO₃ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 *m/z* = 168.1；實驗值 168.1。

步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (單一異構物)

【0660】 向 3-頸，50-mL 圓底燒瓶饋入 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-

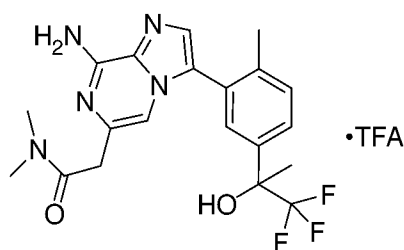
3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇(0.54 g, 1.2 mmol)(來自實例 29, 步驟 3)及 [1,1'-雙(二-環己基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(0.092 g, 0.12 mmol)。添加(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)硼酸(來自步驟 2)於四氫呋喃(9.4 mL)中之溶液, 然後添加 1.0 M K_2CO_3 (3.1 ml, 3.1 mmol)。反應混合物藉由將 N_2 鼓泡穿過混合物 5 min 來脫氣, 然後在回流下加熱隔夜。冷卻至 rt 之後, 反應混合物用 EtOAc(15 mL)稀釋並且用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並且經由旋轉蒸發來濃縮。然後將所得棕色油安置在高真空中 1 h 以提供呈棕色泡沫狀固體之粗產物(1.1 g)。經由矽膠層析之純化(3-25% EtOH/ CH_2Cl_2)及經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC 之隨後純化(pH = 10, 26-31% MeCN/0.15% NH_4OH (水溶液), 在 5 min 內, 60 mL/min)提供含有所需產物之溶離份, 將其合併並且濃縮。所得水性混合物用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取。合併萃取物用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並且濃縮以提供呈白色固體之標題化合物(0.26 g, 49%)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (br s, 2H), 6.00 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) -128.9 (dd, J = 270, 56 Hz), -129.6 (dd, J = 270, 56 Hz)。C₂₃H₂₄F₂N₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺: 計算值 m/z = 440.2; 實驗值 440.4。

實例 162. 2-(3-(8-胺基-6-(環丙基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇三氟乙酸鹽

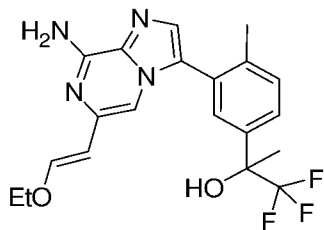


【0661】 乙炔基環(0.031 mL, 0.36 mmol)，2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(15 mg, 0.036 mmol)，Pd(Ph₃P)₄(6 mg, 5 μmol)，銅(I)碘化物(2 mg, 10 μmol)，及三乙胺(0.050 mL, 0.36 mmol)於DMF(0.5 mL)中之混合物在密封小瓶中在 80°C下加熱隔夜。粗反應混合物經由矽藻土[®]墊過濾並且無機物充分地用 MeOH 洗滌。濾液在真空中濃縮並且經由 C-18 管柱上之製備型 HPLC (23–41% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，在 12 min 內，60 mL/min)來純化以提供標題化合物。C₂₁H₂₀F₃N₄O 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 401.2；實驗值 401.2。

實例 169. 2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-N,N-二甲基乙醯胺三氟乙酸鹽



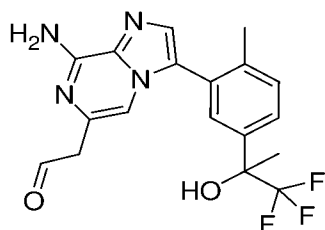
步驟 1. (E)-2-(3-(8-胺基-6-(2-乙氧基乙烯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇。



【0662】 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-

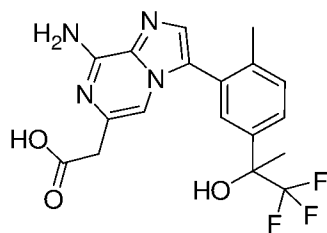
2-醇(400 mg, 0.96 mmol, 對映異構物 2)及(*E*)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(477 mg, 2.41 mmol)於 THF(12 mL)中之溶液用 1 M 碳酸鉀水溶液(2.5 mL)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加合物(157 mg, 0.19 mmol)處理。反應混合物用氮脫氣 5 min, 並且在 80°C 下攪拌 12 h。所得混合物用 MeOH 稀釋並且穿過矽藻土墊並且濃縮。經由使用己烷(0%至 100%)中之乙酸乙酯之急驟管柱層析之純化給出呈黃色油之所需產物(250 mg, 0.61 mmol, 64%)。C₂₀H₂₂F₃N₄O₂ 之 LCMS (M+H)⁺: m/z = 407.2; 實驗值: 407.2。

步驟 2. 2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙醛。



【0663】 (*E*)-2-(3-(8-胺基-6-(2-乙氧基乙烯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(50 mg, 0.12 mmol)於 THF/H₂O(1 mL/ 0.5 mL)中之溶液在 0°C 下用 0.5 mL 濃 HCl 處理。該反應混合物在室溫下攪拌 12 h。所得混合物用 EtOAc 稀釋並且用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅。水層用 EtOAc 萃取並且將合併有機層乾燥(MgSO₄)並且濃縮。經由使用己烷(0%至 100%)中之乙酸乙酯之急驟管柱層析之純化給出呈黃色油之所需產物(25 mg, 0.066 mmol, 55%)。C₁₈H₁₈F₃N₄O₂ 之 LCMS (M+H)⁺: m/z = 379.1; 實驗值: 379.2。

步驟 3. 2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙酸。



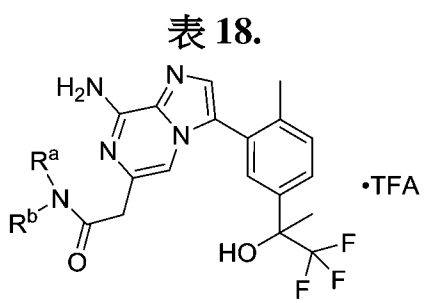
【0664】 2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙醛(40 mg, 0.11 mmol)於 t-BuOH/H₂O/2-甲基-2-丁烯(1 mL/0.5 mL/0.25 mL)中之溶液在 0°C 下用 NaClO₂(50 mg, 0.55 mmol)及 NaH₂PO₄(50 mg, 0.42 mmol)處理。該反應混合物在室溫下攪拌 1 h。所得混合物用 EtOAc/水稀釋。水層用 EtOAc 萃取並且將合併有機層乾燥(MgSO₄)並且濃縮。經由使用己烷(50%至 100%)中之乙酸乙酯之急驟管柱層析之純化給出呈黃色油之所需產物(25 mg, 0.063 mmol, 58%)。C₁₈H₁₈F₃N₄O₃ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 395.1 ; 實驗值 : 395.2。

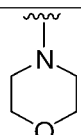
步驟 4. 2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-N,N-二甲基乙醯胺三氟乙酸

【0665】 (2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙酸(20 mg, 0.051 mmol)及二甲基胺(11 mg, 0.25 mmol)於 DMF/Hünig 鹼(1 mL/ 0.1 mL)中之溶液用 HATU(30 mg, 0.079 mmol)處理。將所得混合物攪拌 30 分鐘，然後其用 MeOH(3 mL)稀釋。之後經由濾筒過濾。濾液經由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用具有 0.1%三氟乙酸之水中之乙腈之梯度溶離，流動速率 60 mL/min)來純化以給出呈白色固體之所需產物(15 mg, 0.036 mmol, 70%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。C₂₀H₂₃F₃N₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 422.2 ; 實驗值 : 422.2。

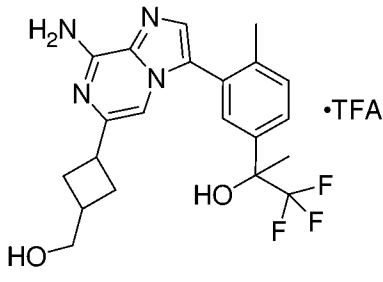
實例 173.

【0666】 實例 173 根據類似於實例 169 之程序來合成並且資料在表 18 中列出。



實例編號	名稱	NR ^a R ^b	LCMS [M+H] ⁺
173	2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1-嗎啉代乙酮三氟乙酸鹽		464.2

實例 207-208. 2-(3-(8-胺基-6-(3-(羥甲基)環丁基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇三氟乙酸 (非對映異構物 1-2)

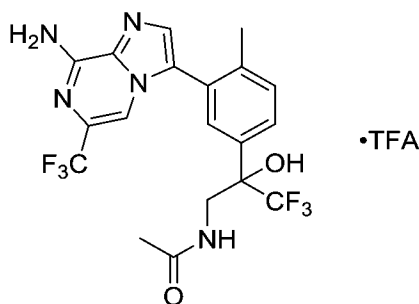


【0667】 3-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丁烷-1-羧酸乙酯(17 mg, 0.036 mmol)於 THF(1 mL)中之溶液用 LiAlH₄(10 mg, 0.26 mmol)處理。將所得混合物攪拌 2 小時，然後其用 MeOH(3 mL)稀釋。之後經由濾筒過濾。濾液經由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用具有 0.1%三氟乙酸之水中之乙腈之梯度溶離，流動速率 60 mL/min)來純化以給出溶離成兩個峰之所需產物。溶離之第一峰(實例 207，3 mg, 0.0071 mmol, 20%)具有 4.1 min 之滯留時間。溶離之第二峰(實例 208，4 mg, 0.0094 mmol, 26%)具有 4.3 min 之滯留時間。

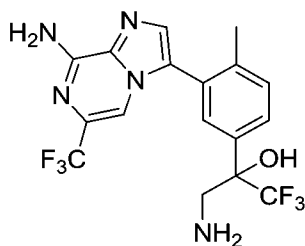
【0668】 實例 207 (非對映異構物 1) : $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 421.2 ; 實驗值 : 421.2 。

【0669】 實例 208 (非對映異構物 2) : $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 421.2 ; 實驗值 : 421.2 。

實例 211. N-(2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)乙醯胺三氟乙酸。



步驟 1. 3-胺基-2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇。



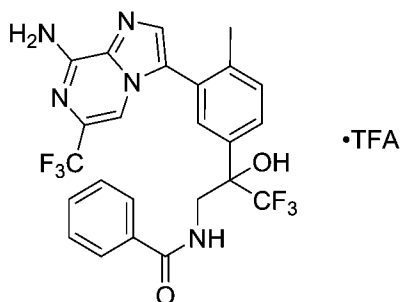
【0670】 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(1.06 g, 3.77 mmol)及 3-胺基-1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(中間物 1, 1.00 g, 2.90 mmol, 外消旋)於二噁烷(42.6 mL)中之溶液添加 1.0 M 碳酸鉀水溶液(8.69 mL, 8.69 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(0.473 g, 0.579 mmol)。所得混合物藉由用 N_2 噴射 10 分鐘來脫氣。所得混合物在 100°C 下攪拌 36 h, 然後其用 MeOH 稀釋並且穿過矽藻土墊並且濃縮。經由使用己烷(0%至 100%)中之乙酸乙酯之急驟管柱層析之純化給出呈黃色油之所需產物(405 mg, 0.97 mmol, 33%)。 $C_{17}H_{16}F_6N_5O$ 之 LCMS

$(M+H)^+$: m/z = 420.1 ; 實驗值 : 420.2 。

步驟 2. *N*-(2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0671】 3-胺基-2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (5 mg, 0.012 mmol) 及乙酸 (7.2 mg, 0.12 mmol) 於 DMF/Hünig 鹼 (1 mL/ 0.1 mL) 中之溶液用 HATU (10 mg, 0.026 mmol) 處理。將所得混合物攪拌 30 分鐘，然後其用 MeOH (3 mL) 稀釋。之後經由濾筒過濾。濾液經由製備型 LCMS (XBridge®C18 管柱，用具有 0.1% 三氟乙酸之水中之乙腈之梯度溶離，流動速率 60 mL/min) 來純化以給出呈白色固體之所需產物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.97 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。C₁₉H₁₈F₆N₅O₂ 之 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 462.1 ; 實驗值 : 462.2 。

實例 212. *N*-(2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽

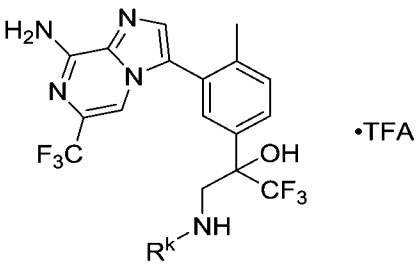


【0672】 實例 212 根據類似於實例 211 之程序來合成，利用苯甲酸作為起始物質代替乙酸。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.37 (m, 9H), 7.12 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H)。C₂₄H₂₀F₆N₅O₂ 之 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 524.1 ; 實驗值 : 524.2 。

實例 214.

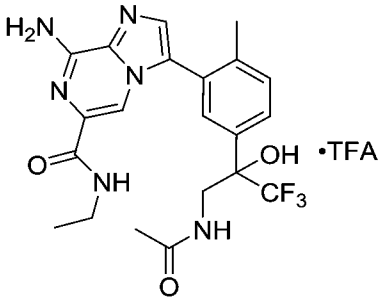
【0673】 實例 214 根據類似於實例 212 之程序來合成並且資料在表 19 中列出。

表 19.

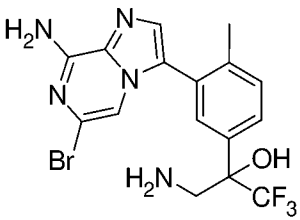


實例編號	名稱	NHR ^k	LCMS [M+H] ⁺
214	N-(2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-2-氟乙醯胺三氟乙酸鹽		480.2

實例 221. 3-(5-(3-乙醯胺基-1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)-8-胺基-N-乙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸



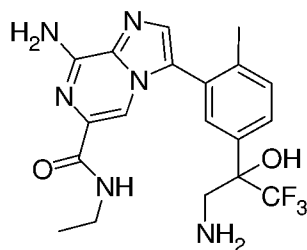
步驟 1. 3-胺基-2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0674】 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(305 mg, 0.90 mmol)及 3-胺基-2-(3-(5-胺基-6-(2-環丙基噻唑-5-基)吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(200

mg, 0.58 mmol, 外消旋)於二噁烷/水(5 mL/ 1 mL)中之溶液用碳酸鈉(184 mg, 1.74 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加合物(24 mg, 0.029 mmol)處理。反應混合物用氮脫氣 5 min, 並且在 120°C 下攪拌 2.5 h。所得混合物用 MeOH 稀釋並且穿過矽藻土墊並且濃縮。經由使用己烷(0%至 100%)中之乙酸乙酯(含有 5% MeOH)之急驟管柱層析的純化給出呈黃色油之所需產物(103 mg, 41%)。C₁₆H₁₆BrF₃N₅O 之 LCMS (M+H)⁺: m/z = 430.0; 實驗值: 430.1。

步驟 2. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-乙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺

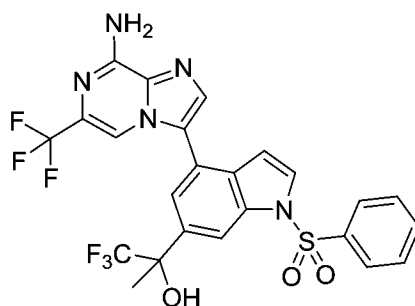


【0675】 向微波小瓶添加 3-胺基-2-(3-(5-胺基-6-氯代-2-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(103 mg, 0.24 mmol), [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(47.0 mg, 0.058 mmol), 乙胺(THF 中之 2M, 1.0 mL, 2.0 mmol), 碳酸鈉(61.1 mg, 0.58 mmol), 二噁烷(5 mL)及水(1 mL)。將小瓶加帽並且用氮氣流脫氣 5 min 並且藉由將氣體鼓泡穿過反應混合物 10 min 來使溶液充滿 CO, 隨後添加額外異丙基胺(THF 中之 2M, 0.4 mL, 0.8 mmol)。在 80 °C 下將反應加熱隔夜。反應混合物用甲醇稀釋並且穿過矽藻土®墊。將所得混合物濃縮並且使用 CH₂Cl₂(5%至 10%)中之 MeOH 之急驟管柱層析來純化以給出呈厚黃色泡沫之所需產物(70 mg, 69%)。C₁₉H₂₂F₃N₆O₂ 之 LCMS (M+H)⁺: m/z = 423.2; 實驗值: 423.2。

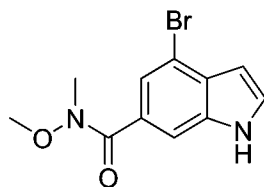
步驟 3. 3-(5-(3-乙醯胺基-1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)-8-胺基-N-乙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸。

【0676】 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)-*N*-乙基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-羧醯胺(5 mg, 11.84 μ mol)(外消旋)及乙酸(20 mg, 0.33 mmol)於 DMF/Hünig 鹼(0.5 mL/ 0.05 mL)中之溶液用 HATU(10 mg, 26.32 μ mol)處理。所得混合物攪拌 1 h，然後其用 MeOH(3 mL)稀釋。之後經由濾筒過濾。濾液經由製備型 LCMS (XBridge®C18 管柱，用具有 0.1%三氟乙酸之水中之乙腈之梯度溶離，流動速率 60 mL/min)來純化以給出呈白色固體之所需產物(2.5 mg, 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.00 (dd, *J* = 15.0, 7.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 15.0, 4.0 Hz, 1H), 3.30 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H)。; C₂₁H₂₄F₃N₆O₃ 之 LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 465.2; 實驗值: 465.2

實例 224. 2-(4-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (外消旋)



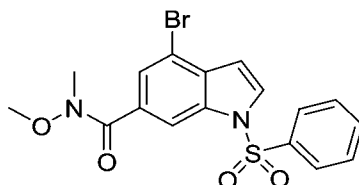
步驟 1. 4-溴-*N*-甲氧基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-6-羧醯胺



【0677】 在 0°C 下，向 THF(21 mL)中之 4-溴-1*H*-吡啶-6-羧酸(1.0 g, 4.2 mmol, Synthonix B15140)，*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.45 g, 4.6 mmol)及吡啶(0.84 mL, 10 mmol)添加 EDC(0.88 g, 4.6 mmol)。使反應物溫至室溫，且攪拌反應隔夜。

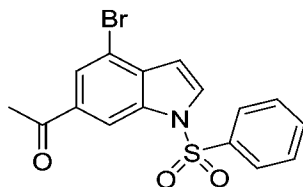
將水添加至反應混合物，並且混合物用 EtOAc (3x) 萃取。將合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急速層析來純化，用己烷中之 0-100% EtOAc 梯度來溶離以提供標題化合物(0.15 g, 67%)。C₁₁H₁₂BrN₂O₂ 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 283.0；實驗值 283.0。

步驟 2. 4-溴-N-甲氧基-N-甲基-1-(苯磺醯基)-1H-吡啶-6-羧醯胺



【0678】 在 0°C 下，向 DMF(16.5 mL)中之 4-溴-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-6-羧醯胺(0.93 g, 3.3 mmol)添加 NaH(礦物油中之 60%, 0.63 g, 16 mmol)並且將反應攪拌 10 分鐘。添加苯磺醯氯化物(0.47 mL, 3.6 mmol)，並且反應攪拌 10 分鐘。將反應混合物傾倒至水中，並且水性混合物用 EtOAc (3x) 萃取。合併有機萃取物用水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮。產物藉由急速層析來純化，用己烷中之 0-50% EtOAc 梯度來溶離以提供標題化合物 (1.1 g, 80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。

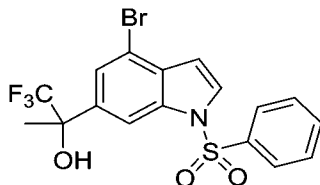
步驟 3. 1-(4-溴-1-(苯磺醯基)-1H-吡啶-6-基)乙-1-酮



【0679】 在 0°C 下，向 THF(27 mL)中之 4-溴-N-甲氧基-N-甲基-1-(苯磺醯基)-1H-吡啶-6-羧醯胺(1.1 g, 2.7 mmol)添加甲基溴化鎂(Et₂O 中之 3.0 M, 2.9 mL, 8.7 mmol)。反應在 0°C 下攪拌 1 小時，然後在室溫下隔夜。反應在冰浴中冷卻，並且藉由添加水，隨後飽和 NH₄Cl 溶液來淬滅。混合物用 EtOAc (3x) 萃取，並且

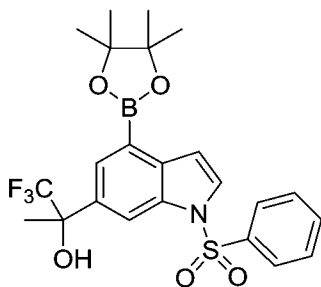
合併萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且濃縮。產物在不進一步純化的情況下使用，採用理論產率。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3\text{S}$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ ：計算值 $m/z = 378.0$ ；實驗值 377.9。

步驟 4. 2-(4-溴-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋)



【0680】 將 1-(4-溴-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯-6-基)乙-1-酮(0.20 g, 0.53 mmol)於乾燥 THF(1.1 mL)中之溶液冷卻至 0°C ，並且添加三甲基(三氟甲基)矽烷(0.11 mL, 0.74 mmol, Combi Blocks QA-3660)。在 0°C 下，溶液用催化量之 TBAF(THF 中之 1.0 M, 0.026 mL, 0.026 mmol)處理。5 分鐘之後，將冰浴移除，並且所得反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物再次冷卻至 0°C ，並且添加三甲基(三氟甲基)矽烷(0.11 mL, 0.74 mmol)及 TBAF(THF 中之 1.0 M, 0.026 mL, 0.026 mmol)。5 分鐘之後，將冷卻浴移除，並且將反應攪拌三個夜晚。添加水，並且將反應攪拌 4 小時。然後，反應混合物用 EtOAc (2x)萃取。將合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急速層析來純化，用己烷中之 0-50% EtOAc 梯度來溶離以提供標題化合物 (0.15 g, 63%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{NO}_3\text{S}$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ ：計算值 $m/z = 448.0$ ；實驗值 447.9。

步驟 5. 1,1,1-三氟-2-(1-(苯磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1*H*-吡咯-6-基)丙-2-醇(外消旋)

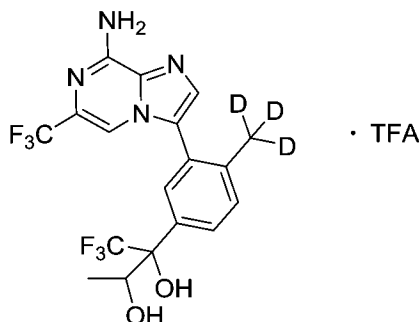


【0681】 在保持在 120°C 下之油浴中，2-(4-溴-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(0.15 g, 0.34 mmol)，雙(頻那醇)二硼(0.10 g, 0.40 mmol)，乙酸鉀(0.11 g, 1.1 mmol)及雙(三苯基膦)鈹(II)二氯化物(9.4 mg, 0.013 mmol)於 THF(1.2 mL)中之脫氣混合物在密封小瓶中加熱 1.5 小時，然後反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水稀釋並且用 EtOAc (3x)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急速層析來純化，用己烷中之 0-50% EtOAc 梯度來溶離以提供標題化合物 (0.11 g, 67%)。C₂₃H₂₅BF₃NO₅S 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 496.2；實驗值 496.1。

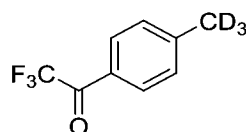
步驟 6. 2-(4-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋)

【0682】 向微波小瓶饋入 1,1,1-三氟-2-(1-(苯磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)丙-2-醇(0.030 g, 0.061 mmol)，3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-胺(26 mg, 0.091 mmol，實例 4，步驟 6)及 THF(2.0 mL)。向溶液添加 K₂CO₃ 水溶液(1.0 M, 0.24 mL, 0.24 mmol)。向反應混合物噴射 N₂，並且添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(9.9 mg, 0.012 mmol)。向反應混合物噴射 N₂，並且在微波中加熱至 120°C 歷時 50 分鐘。反應混合物之等分試樣經由順序製備型 HPLC-MS 純化(pH=2，隨後在 pH=6.5 下再純化)來純化以提供標題化合物(5.0 mg, 14%)。C₂₄H₁₈F₆N₅O₃S 之 LCMS (M+H)⁺：計算值 m/z = 570.1；實驗值 570.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -70.04 (s), -82.17 (s)。

實例 233. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-(甲基-*d*₃)苯基)-1,1,1-三氟丁烷-2,3-二醇三氟乙酸鹽(單一非對映異構物，外消旋)

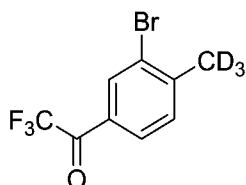


步驟 1. 2,2,2-三氟-1-(4-(甲基-*d*₃)苯基)乙-1-酮



【0683】 在-78℃下，THF(94 mL)及 Et₂O(94 mL)中之 1,4-溴苯(10.0 g, 42.4 mmol, Aldrich)用正-丁基鋰(己烷中之 1.6 M，26.5 mL, 42.4 mmol)逐滴處理。然後添加 2,2,2-三氟乙酸乙基酯(6.02 g, 42.4 mmol, Aldrich T5521)，並且將反應攪拌 30 分鐘。添加另一部分正-丁基鋰(己烷中之 1.6 M，26.5 mL, 42.4 mmol)，並且攪拌 10 分鐘之後，添加碘甲烷-*d*₃(6.76 g, 46.6 mmol, Aldrich 176036)。攪拌 30 分鐘之後，添加濃 HCl(12.5 mL)於 EtOH(6.25 mL)中之預冷溶液。然後將反應混合物傾倒至 2.0 N HCl(250 mL)中。將層分離，並且有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並且濃縮，以提供標題化合物(7.2 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -71.33 (s)。

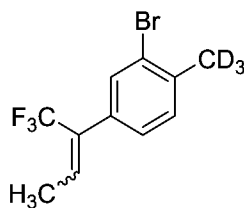
步驟 2. 1-(3-溴-4-(甲基-*d*₃)苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮



【0684】 將 2,2,2-三氟-1-(4-(甲基-*d*₃)苯基)乙-1-酮(7.20 g, 37.7 mmol)於 1,2-二

氯乙烷(10 mL)中之溶液逐滴緩慢添加至 AlCl_3 (11.0 g, 82.9 mmol)於 1,2-二氯乙烷(25 mL)中之混合物。然後，反應混合物在 35°C 下加熱 5 分鐘。然後將溴(1.94 mL, 37.7 mmol)逐滴添加至熱的混合物。反應在 35°C 下攪拌 1.5 小時，然後在 45°C 下 7 小時。冷卻至室溫後，反應藉由將反應混合物緩慢傾倒至冰冷 DCM 及 1.0 N HCl 之混合物來淬滅。將層分離，並且水層用 DCM (2x)萃取。合併有機萃取物用飽和 NaHCO_3 溶液洗滌，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且濃縮以提供標題化合物(9.9 g, 98%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -71.50 (s)。

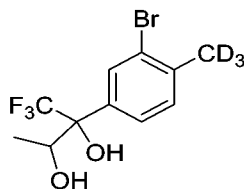
步驟 3. (E)- 及 (Z)-2-溴-1-(甲基- d_3)-4-(1,1,1-三氟-2-烯-2-基)苯



【0685】 將乙基三苯基磷溴化物(0.86 g, 2.3 mmol)懸浮於 THF(4.1 mL)中並且將混合物冷卻至 0°C 。逐滴添加正-丁基鋰(己烷中之 1.6 M, 1.4 mL, 2.2 mmol)，並且將反應攪拌 20 分鐘。逐滴添加 1-(3-溴-4-(甲基- d_3)苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(0.50 g, 1.9 mmol)於 THF(2.0 mL)中之溶液，並且將冷卻浴移除。允許混合物加溫至室溫，並且攪拌 2 小時。反應混合物用水稀釋並且用 DCM (3x)萃取。將合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。產物經由急速層析純化，用 100%己烷溶離，提供作為烯烴異構物之 1.3 : 1 混合物的標題化合物(0.51 g, 98%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 主要異構物), 7.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 次要異構物), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 次要異構物), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 主要異構物), 7.17 – 7.13 (m, 1H, 主要異構物), 7.11 (dd, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1H, 次要異構物), 6.60 – 6.52 (m, 1H, 次要異構物), 6.19 – 6.11 (m, 1H, 主

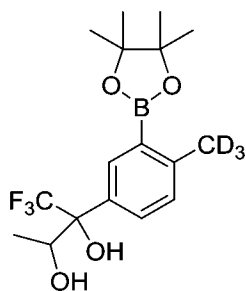
要異構物), 2.05 (dq, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 3H, 主要異構物), 1.70 (dq, $J = 7.3, 2.6$ Hz, 3H, 次要異構物)。

步驟 4. 2-(3-溴-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟丁烷-2,3-二醇 (分離之兩種非對映異構物, 各自作為外消旋物)



【0686】 向 2-溴-1-(甲基- d_3)-4-(1,1,1-三氟-2-烯-2-基)苯(0.50 g, 1.8 mmol, 來自步驟 3 之(*E*)-及(*Z*)-異構物之混合物)於丙酮(6.0 mL)及水(6.0 mL)中之溶液添加 *N*-甲基嗎啉 *N*-氧化物(0.27 g, 2.3 mmol), 四氧化鐵(水中之 4%, 0.68 mL, 0.11 mmol), 及甲磺醯胺(0.17 g, 1.8 mmol)。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜, 然後在 50°C 下 4.5 小時, 然後在 60°C 下 1.5 小時, 然後再次在環境溫度下隔夜。一種烯烴異構物以比另一種烯烴異構物更慢之速率來反應並且不完全地消耗。反應混合物經由矽藻土[®]過濾, 並且濾液在真空中濃縮。將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。分離各層且水層用 EtOAc 萃取。將合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且濃縮。產物藉由急速層析來純化, 用己烷中之 0-30% EtOAc 梯度來溶離以提供非對映異構物之部分分離。峰 1 (溶離之第一非對映異構物): 40 mg, 峰 2 (溶離之第二非對映異構物): 180 mg。彙集的混合溶離份: 150 mg。總產率: 370 mg, 66%。峰 1 用於步驟 5 中。

步驟 5. 1,1,1-三氟-2-(4-(甲基- d_3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丁烷-2,3-二醇 (單一非對映異構物, 外消旋)



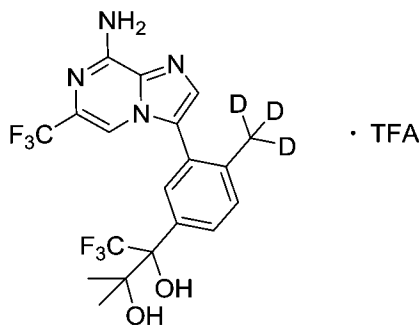
【0687】 在保持在 120°C 之油浴中，2-(3-溴-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丁烷-2,3-二醇(0.040 g, 0.13 mmol，來自步驟 4 之峰 1)，雙(頻那醇)二硼(58 mg, 0.23 mmol)，乙酸鉀(37 mg, 0.38 mmol)及三苯基膦氯化鈣(5.3 mg, 7.6 μmol)於 THF(0.8 mL)中之混合物在密封小瓶中加熱 2 小時，然後反應混合物在 70°C 下加熱隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物用 EtOAc 稀釋，經由矽藻土[®]過濾，並且將濾液濃縮。產物藉由急速層析來純化，用己烷中之 0-20% EtOAc 梯度來分離以提供標題化合物(0.030 g, 65%)。C₁₇H₂₅D₃BF₃NO₄ 之 LCMS 計算值 (M+NH₄)⁺：m/z = 381.2, 實驗值：381.2。

步驟 6. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丁烷-2,3-二醇三氟乙酸鹽(單一非對映異構物，外消旋)

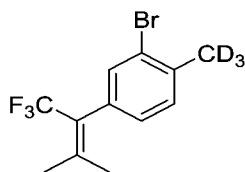
【0688】 1,1,1-三氟-2-(4-(甲基-d₃)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丁烷-2,3-二醇(0.030 g, 0.083 mmol)，3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(23 mg, 0.083 mmol，實例 4，步驟 6)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(14 mg, 0.017 mmol)於 THF(0.5 mL)及 K₂CO₃ 水溶液(1.0 M, 0.25 mL, 0.25 mmol)中之混合物藉由用 N₂ 噴射來脫氣。反應混合物在微波中在 120 °C 下加熱 35 分鐘。添加另一部分 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(4.6 mg, 0.017 mmol)，並且在微波中將反應在 120 °C 下加熱 15 分鐘。冷卻至室溫後，反應混合物用 MeCN 及 MeOH 稀釋並且經由製備型 HPLC-MS(pH = 2)純化以提供標題化合物(7.7 mg, 17%)。C₁₈H₁₄D₃F₆N₄O₂ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺：m/z = 438.1, 實驗值：438.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s,

1H), 7.67 (br s, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -67.05 (s), -72.49 (s), -74.42 (s)。

實例 235. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁烷-2,3-二醇三氟乙酸鹽 (外消旋)

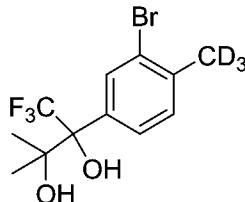


步驟 1. 2-溴-1-(甲基- d_3)-4-(1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-烯-2-基)苯



【0689】 遵循實例 **233**，步驟 3 之程序，使用異丙基三苯基磷碘化物代替乙基三苯基磷溴化物，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.08 (q, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.66 (q, $J = 2.3$ Hz, 3H)。

步驟 2. 2-(3-溴-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁烷-2,3-二醇 (外消旋)



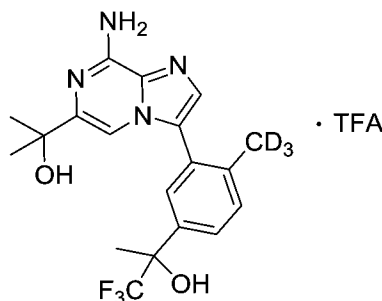
【0690】 向 2-溴-1-(甲基- d_3)-4-(1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-烯-2-基)苯 (190 mg, 0.64 mmol) 於丙酮 (3.0 mL) 及水 (3.0 mL) 中之溶液添加 N-甲基嗎啉 N-氧化物 (160 mg, 1.4 mmol)，隨後添加四氧化鐵 (水中之 4%，0.64 mL, 0.10 mmol)，及甲磺醯

胺(120 mg, 1.3 mmol)。反應混合物在密封小瓶中在 60°C 下加熱 5 小時。冷卻至環境溫度後，將反應混合物過濾，並且濾液在真空中濃縮。將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。水層用 EtOAc 萃取(2×)。將合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急速層析來純化，用己烷中之 0-30% EtOAc 梯度來溶離以提供標題化合物(67 mg, 32%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 1.63 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -70.81 (s)。

步驟 3. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-(甲基-*d*₃)苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁烷-2,3-二醇,三氟乙酸鹽(外消旋)

【0691】 遵循實例 233，步驟 5 及 6 之程序，使用 2-(3-溴-4-(甲基-*d*₃)苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁烷-2,3-二醇(外消旋)代替 2-(3-溴-4-(甲基-*d*₃)苯基)-1,1,1-三氟丁烷-2,3-二醇。C19H16D3F6N4O2 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : *m/z* = 452.2, 實驗值 : 452.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -69.90 (s), -70.50 (s), -77.28 (s)。

實例 253. 2-(3-(8-胺基-6-(2-羥丙-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-(甲基-*d*₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇三氟乙酸鹽(單一對映異構物)



【0692】 在 0°C 下，向 THF(1.0 mL)中之 8-胺基-3-(2-(甲基-*d*₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-羧酸甲酯(0.020 g, 0.050 mmol，來自實例 81，步驟 7)添加甲基溴化鎂(乙醚中之 3.0 M 0.12 mL, 0.35 mmol)。在 0°C 下 1.5

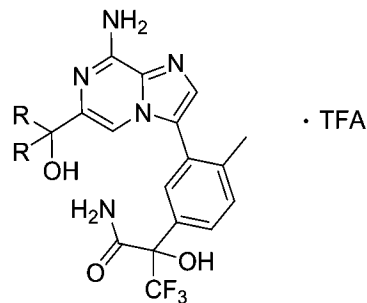
第 338 頁(發明說明書)

h 之後，反應藉由逐滴添加水(1.0 mL)來淬滅。反應混合物用 MeOH 稀釋，並且過濾。經由製備型 HPLC-MS 來純化(pH = 2)提供標題化合物(9.0 mg, 35%)。C₁₉H₁₉D₃F₃N₄O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 398.2, 實驗值 : 398.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.23 (s), -79.75 (s)。

實例 255.

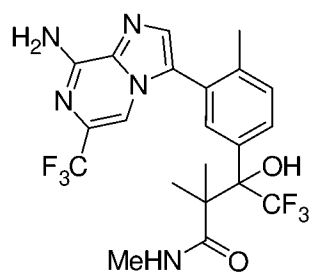
【0693】 實例 255 根據類似於實例 253 之程序來合成，使用 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-羧酸乙酯(實例 288)，步驟 1))代替 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-羧酸甲酯作為起始物質，及合適格任亞試劑。資料列於表 20 中。

表 20.

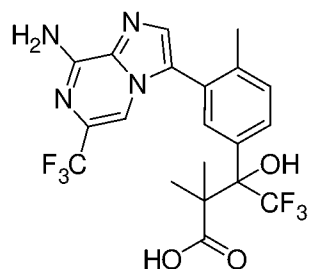


實例編號	名稱	R	LCMS [M+H] ⁺
255	2-(3-(8-胺基-6-(2-羥丙-2-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺三氟乙酸鹽 (單一對映異構物)	Me	424.2

實例 262. 3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-N,2,2-三甲基丁醯胺



步驟 1. 3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-2,2-二甲基丁酸



【0694】 在 0℃ 下，甲基 3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-2,2-二甲基丁酸(0.261 g, 0.532 mmol)於甲醇(1.77 mL)及四氫呋喃(1.77 mL)中之溶液用水中之 1.0 M 氫氧化鈉(1.60 mL, 1.60 mmol)逐滴處理並且在 RT 下攪拌 20 h。將反應混合物冷卻至 0℃，用 1.0 M HCl(2.13 mL, 2.13 mmol)，水(15 mL)，及鹽水(15 mL)稀釋，並且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出呈白色固體之所需產物(0.247 g, 97.2%)，其在不進一步純化的情況下使用。 $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 477.1$ ；實驗值：477.1。

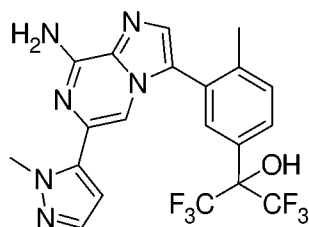
步驟 2. 3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-N,2,2-三甲基丁醯胺

【0695】 所需化合物根據實例 76，步驟 2 之程序來製備，使用 3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-2,2-二甲基丁酸代替 2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸作為起始物質。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$

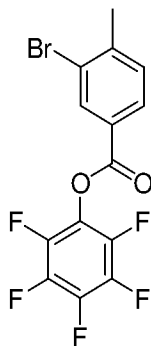
Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

$C_{21}H_{22}F_6N_5O_2$ 之 LCMS (M+H)⁺ : $m/z = 490.1$; 實驗值 : 490.1。

實例 264. 2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

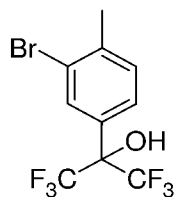


步驟 1. 3-溴-4-甲基苯甲酸全氟苯基酯



【0696】 3-溴-4-甲基苯甲酸(0.750 g, 3.49 mmol)[Combi-Blocks, CA-5008]於四氫呋喃(12.9 mL)中之溶液用 2,3,4,5,6-五氟苯酚(0.719 g, 3.91 mmol)處理，隨後用 N,N'-二環己基碳二亞胺(0.813 g, 3.94 mmol)處理並且在 RT 下攪拌 14 h。將反應混合物過濾以移除固體，其用四氫呋喃洗滌。將濾液濃縮至棕褐色固體。使用己烷中之 MTBE(0% - 30%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈棕褐色固體之所需產物(1.29 g, 97.0%)。 $C_{14}H_7BrF_5O_2$ 之 LCMS (M+H)⁺ : $m/z = 381.0$, 383.0 ; 實驗值 : 380.9, 382.9。

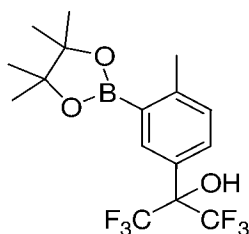
步驟 2. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0697】 在 0°C 下，3-溴-4-甲基苯甲酸全氟苯基酯(0.737 g, 1.93 mmol)於甲苯

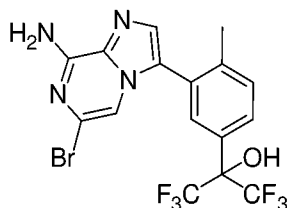
(9.67 mL)中之溶液用三甲基(三氟甲基)矽烷(2.00 mL, 13.5 mmol)處理，隨後用四氫呋喃中之 1.0 M 四丁銨氟化物(0.677 mL, 0.677 mmol)處理並且在 RT 下攪拌 17 h。反應混合物用飽和氯化銨(20 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(40 mL)萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出棕褐色油性固體。將油性固體溶解於四氫呋喃(9.67 mL)中，用 6.0 M HCl(4.83 mL, 29.0 mmol)處理，並且攪拌 14 h。反應混合物用水(50 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出棕褐色油性固體。使用己烷中之 MTBE(0% - 50%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈黃色油狀物之所需產物(578 mg, 88.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。

步驟 3. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



【0698】 所需化合物根據實例 1，步驟 2 之程序，使用 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇作為起始物質來製備。 $C_{16}H_{20}BF_6O_3$ 之 LCMS ($M+H$)⁺ : m/z = 385.1 ; 實驗值 : 385.1。

步驟 4. 2-(3-(8-氨基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

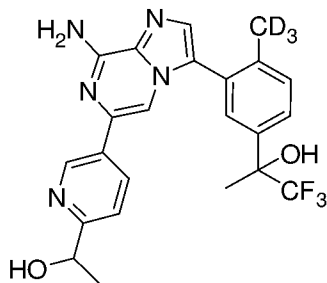


【0699】 所需化合物根據實例 28，步驟 2 之程序，使用 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇代替 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇作為起始物質來製備。 $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 469.0, 471.0$; 實驗值 : 469.0, 471.0。

步驟 5. 2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

【0700】 所需化合物根據實例 10 之程序使用 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇代替 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇及 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)-1H-吡唑代替(2-(羥甲基)吡啶-4-基)硼酸作為起始物質來製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.81 – 7.65 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。 $C_{20}H_{17}F_6N_6O$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 471.1$; 實驗值 : 471.1。

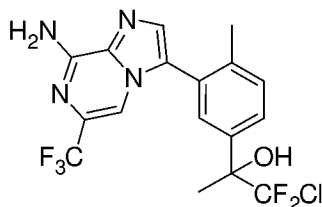
實例 267. 2-(3-(8-胺基-6-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



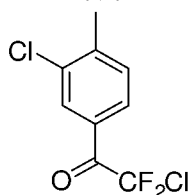
【0701】 所需化合物根據實例 10 之程序使用 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基- d_3)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(來自實例 81，步驟 6)代替 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇及(6-(1-羥乙

基)吡啶-3-基)硼酸(來自實例 136，步驟 2 之單一異構物)代替(2-(羥甲基)吡啶-4-基)硼酸作為起始物質來製備。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.75 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{D}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 461.2$; 實驗值: 461.2。

實例 268. 2-(3-(8-氨基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-氯-1,1-二氟丙-2-醇

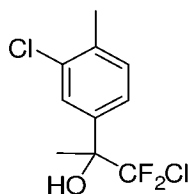


步驟 1. 2-氯-1-(3-氯-4-甲基苯基)-2,2-二氟乙-1-酮



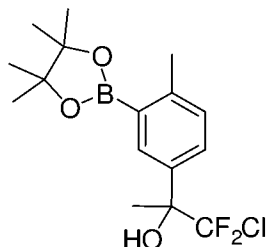
【0702】 在 -78°C 下，2-氯-4-碘-1-甲苯(0.561 g, 2.22 mmol)於乙醚(4.94 mL)中之溶液用丁基鋰(己烷中之 2.5 M)(0.933 mL, 2.33 mmol)處理並且在 -78°C 下攪拌 30 min。反應混合物用氯二氟乙酸乙基酯(0.338 mL, 2.67 mmol)處理，緩慢加溫至 0°C ，並且在 0°C 下攪拌 1 h。在 0°C 下，反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅並且用乙醚及水稀釋。將有機層分離並且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出呈黃色油之所需產物(0.45 g, 84.7%)，其在不進一步純化的情況下使用。 $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_2\text{O}$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 239.0, 241.0$; 實驗值: 239.0, 241.0。

步驟 2. 1-氯-2-(3-氯-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇



【0703】 在 0°C 下，2-氯-1-(3-氯-4-甲基苯基)-2,2-二氟乙-1-酮(0.598 g, 2.50 mmol)於四氫呋喃(10.0 mL)中之溶液添加用甲基溴化鎂(乙醚中之 3.0 M)(1.67 mL, 5.00 mmol)逐滴處理並且在 0°C 下攪拌 1 h。將冷卻浴移除並且允許反應混合物加溫至環境溫度。將反應混合物冷卻至 0°C 並且用飽和氯化銨(30 mL)逐滴淬滅。所得混合物用水(20 mL)稀釋以溶解所有固體並且用乙醚(100 mL)萃取。將有機層分離並且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並且濃縮以給出棕褐色油。使用己烷中之乙醚(0% - 50%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈無色油狀物之所需產物(465 mg, 72.9%)。C₁₀H₉Cl₂F₂ 之 LCMS (M-OH)⁺：m/z = 237.0, 239.0；實驗值：237.1, 238.9。

步驟 3. 1-氯-1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



【0704】 所需化合物根據實例 61，步驟 3 之程序來製備，使用 1-氯-2-(3-氯-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇代替 1-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氟環戊-1-醇作為起始物質。C₁₆H₂₃BClF₂O₃ 之 LCMS (M+H)⁺：m/z = 347.1；實驗值：347.1。

步驟 4. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-氯-1,1-二氟丙-2-醇

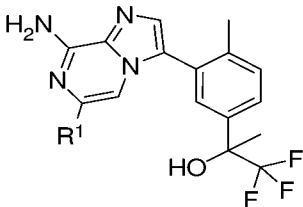
【0705】 所需化合物根據實例 1，步驟 7 之程序來製備，使用 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺代替 7-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-

胺及 1-氯-1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇代替 1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇作為起始物質。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。C₁₇H₁₅ClF₅N₄O 之 LCMS (M+H)⁺: m/z = 421.0；實驗值：421.0。

實例 277-279.

【0706】 實例 277-279 根據類似於實例 283(方法 B)之程序來合成。資料列於表 21 中。

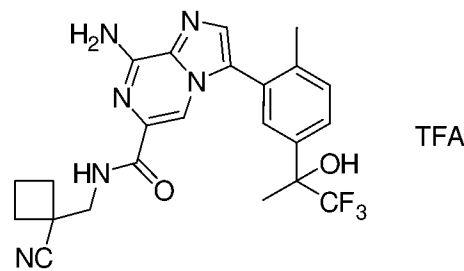
表 21.



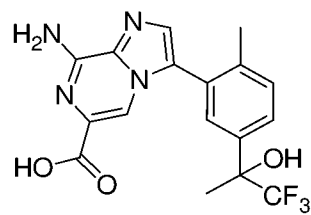
實例編號	名稱	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
277	8-胺基-N-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽		B	475.1	
278	8-胺基-N-(3-氰基二環[1.1.1]戊-1-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽		B	471.1	
279	8-胺基-N-(1-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽		B	492.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.6

實例編號	名稱	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
					Hz, 2H), 1.81 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.7 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H)。

實例 283. 8-胺基-N-((1-氰基環丁基)甲基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽



步驟 1. 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸

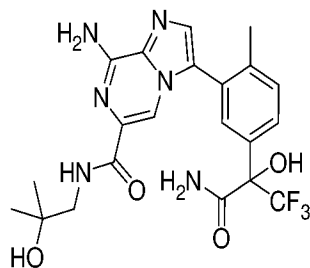


【0707】 所需化合物根據實例 81，步驟 8 之程序來製備，使用 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯代替 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯作為起始物質。C₁₇H₁₆F₃N₄O₃ 之 LCMS (M+H)⁺：m/z = 381.1；實驗值：381.1。

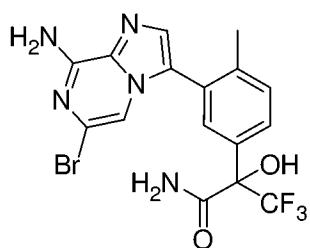
步驟 2. 8-胺基-N-((1-氰基環丁基)甲基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽

【0708】 所需化合物根據實例 81，步驟 9 之程序來製備，使用 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸代替 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸及 1-(胺基甲基)環丁烷-1-腈代替 1-胺基-2-甲基丙-2-醇作為起始物質。C₂₃H₂₄F₃N₆O₂ 之 LCMS (M+H)⁺：m/z = 473.2；實驗值：473.1。

實例 284. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺



步驟 1. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺



【0709】 所需化合物根據實例 28，步驟 2 之程序來製備，使用 3,3,3-三氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺(實例 82，步驟 5)代替 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇作為起始物質。 $C_{16}H_{14}BrF_3N_5O_2$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 444.0$, 446.0 ; 實驗值: 444.1 , 446.1 。

步驟 2. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺

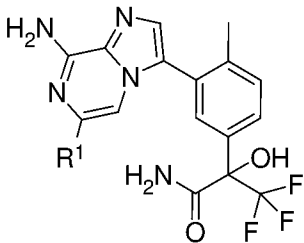
【0710】 在微波小瓶中，2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(0.010 g, 0.023 mmol)及 1-胺基-2-甲基丙-2-醇(0.020 g, 0.23 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(0.375 mL)中並且用三乙胺(0.013 mL, 0.090 mmol)處理。反應混合物用氮 5 min 脫氣，用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(3.68 mg, 4.50 μ mol)處理，並且再用氮脫氣 5 min。將小瓶加帽並且藉由將氣體鼓泡穿過反應表面下 5 分鐘來使溶液充滿 CO。該反應

混合物在 80 °C 下加熱隔夜。反應混合物冷卻至 RT，溶解於甲醇及 DI 水中，並且穿過 0.45 µm 過濾器。濾液經由製備型 LCMS (XBridge®C18 管柱，用具有 0.1% 三氟乙酸之水中之乙腈之梯度溶離，流動速率 60 mL/min) 來純化以給出呈白色固體之所需產物(6.30 mg, 58.2%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 – 8.02 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (br s, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (s, 6H)。 C₂₁H₂₄F₃N₆O₄ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 481.2 ; 實驗值 : 481.2。

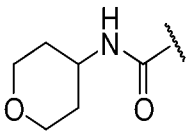
實例 260 及 285.

【0711】 實例 260 及 285 根據類似於實例 284 中呈現之程序來合成。資料列於表 22 中。

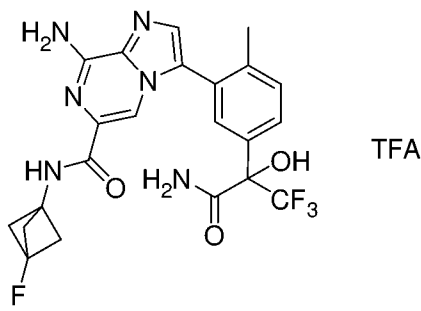
表 22.



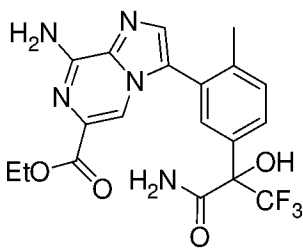
實例編號	名稱	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMR 光譜
260	8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽 (單一對映異構物)		519.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (br s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (br s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 2H)。

285	8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺		493.2	
-----	--	---	-------	--

實例 288. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽

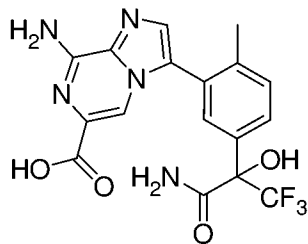


步驟 1. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸乙酯



【0712】 在微波小瓶中，2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(0.233 g, 0.525 mmol)(單一對映異構物)溶解於乙醇(14.0 mL)中並且用三乙胺(0.292 mL, 2.10 mmol)處理。反應混合物用氮脫氣 5 min，用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(0.043 g, 0.052 mmol)處理，並且再用氮脫氣 5 min。將小瓶加帽並且藉由將氣體鼓泡穿過反應表面下 5 min 來使溶液充滿 CO。該反應混合物在 80 °C 下加熱隔夜。反應混合物冷卻至 RT，穿過 0.45 μm 過濾器，並且用甲醇沖洗。濾液藉由急驟管柱層析使用二氯甲烷中之甲醇(0% - 10%)來純化以給出呈白色固體之所需產物(172 mg, 75.1%)。C₁₉H₁₉F₃N₅O₄ 之 LCMS (M+H)⁺：m/z = 438.1；實驗值：438.0。

步驟 2. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸

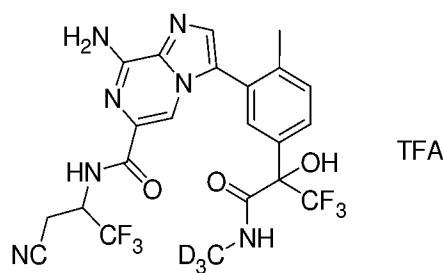


【0713】 所需化合物根據實例 81，步驟 8 之程序來製備，使用 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸乙酯代替 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯作為起始物質。C₁₇H₁₅F₃N₅O₄ 之 LCMS (M+H)⁺：m/z = 410.1；實驗值：410.0。

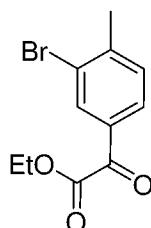
步驟 3. 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺, TFA

【0714】 向小瓶饋入 HATU(6.97 mg, 0.018 mmol)，8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸(0.005 g, 0.012 mmol)，及 3-氟雙環[1.1.1]戊-1-胺，HCl(2.52 mg, 0.018 mmol)，隨後 DMF(0.244 mL)並且在 RT 下攪拌 5 min。反應混合物用三乙胺(5.11 μl, 0.037 mmol)處理並且在 RT 下攪拌 30 min。反應混合物藉由甲醇及水來稀釋並且經由製備型 LCMS (XBridge®C18 管柱，用具有 0.1%三氟乙酸之水中之乙腈之梯度溶離，流動速率 60 mL/min)來純化以給出呈白色固體之所需產物(2.20 mg, 29.7%)。C₂₂H₂₁F₄N₆O₃ 之 LCMS (M+H)⁺：m/z = 493.2；實驗值：493.1。

實例 289. 8-胺基-N-(3-氟基-1,1,1-三氟丙-2-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基-3-((甲基-d₃)胺基)-3-側氧基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺三氟乙酸鹽

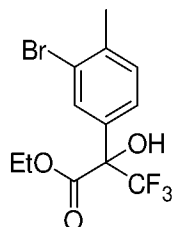


步驟 1. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯



【0715】 將含有 2-側氧基-2-(對-甲苯基)乙酸乙酯(4.26 g, 22.16 mmol)[Oakwood 023031]之圓底燒瓶冷卻至 0°C 並且緩慢地用硫酸(11.8 mL, 222 mmol)處理。反應混合物保持在 0°C 下，用 N-溴代琥珀醯亞胺(4.14 g, 23.3 mmol)分批處理，並且在 0°C 下攪拌 1 h。將水(25 mL)及 MTBE(25 mL)之混合物冷卻至 0°C。將反應混合物緩慢添加至水/MTBE 混合物。將水層分離並且用 MTBE 再萃取。合併有機層用 10%Na₂S₂O₃ 及鹽水洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮至淡黃色油。使用己烷中之乙酸乙酯(0% - 20%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈淡黃色油狀物之所需產物(5.71 g, 95.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

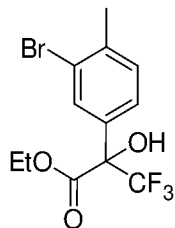
步驟 2. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸乙酯



【0716】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-2-氧乙酸乙酯(4.75 g, 17.5 mmol)於四氫呋喃(35.0 mL)中之溶液用三甲基(三氟甲基)矽烷(3.63 ml, 24.5 mmol)處理，隨後碳酸

鉍(2.85 g, 8.76 mmol)並且在 20°C 下攪拌 1 h。將反應混合物過濾以移除碳酸鉍。將濾液濃縮至油，將其置於真空下歷時 1 h。粗油用四氫呋喃(35.0 mL)稀釋，用四氫呋喃(1.75 mL, 1.75 mmol)及水(4.10 mL)中之 1.0 M 四丁銨氟化物處理，並且在 20°C 下攪拌 30 min。反應混合物用水及乙酸乙酯稀釋。有機層分離並且水層用乙酸乙酯(2x)萃取。合併有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並且濃縮以給出淡黃色油。使用己烷中之乙酸乙酯(0% - 20%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈淡黃色油狀物之所需產物(5.90 g, 98.7%)。C₁₂H₁₃BrF₃O₃ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 341.0, 343.0 ; 實驗值 : 341.0, 343.0。

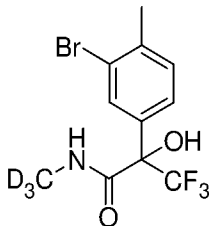
步驟 3. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸乙酯之第一溶離對映異構物



【0717】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸乙酯之外消旋混合物經由製備型對掌性 HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250mm, 5 微米]，用己烷中之 10%乙醇溶離，流動速率 20 mL/min，負載量 1 mL 乙醇中之~ 81 mg) 來分離。第一溶離對映異構物具有 5.1 min 之滯留時間。第二溶離對映異構物具有 6.5 min 之滯留時間。

峰 1 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

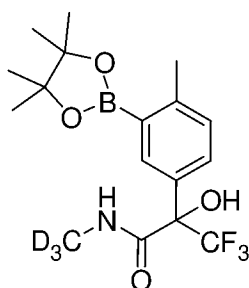
步驟 4. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-(甲基-d3)丙醯胺



第 353 頁(發明說明書)

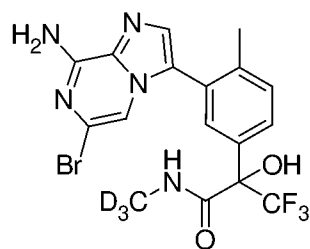
【0718】 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸乙酯(1.50 g, 4.40 mmol)(來自步驟 3 之第一溶離對映異構物)及甲烷- d_3 -胺鹽酸鹽(1.55 g, 22.0 mmol)於四氫呋喃(36.6 mL)中之溶液用三乙胺(6.12 mL, 44.0 mmol)處理並且冷卻至 0°C。反應混合物在 5 min 內用甲苯中之 2.0 M 三甲基鋁(11.0 mL, 22.0 mmol)處理，在 RT 下攪拌 2 h，然後在 80°C 下隔夜。反應混合物冷卻至 RT 並且用在冰浴中冷卻之 1 N HCl(150 mL)稀釋。反應混合物加溫至 RT 並且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。合併有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並且濃縮至淡黃色油。使用二氯甲烷中之甲醇(0% - 10%)藉由急驟管柱層析來純化以給出呈無色油狀物之所需產物(1.46 g, 98.7%)。 $C_{11}H_9D_3BrF_3NO_2$ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 329.0, 331.0；實驗值：329.1, 331.1。

步驟 5. 3,3,3-三氟-2-羥基-N-(甲基- d_3)-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺



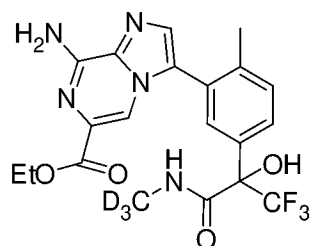
【0719】 所需化合物根據實例 1，步驟 5 之程序，使用 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-(甲基- d_3)丙醯胺代替 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺作為起始物質來製備。 $C_{17}H_{21}D_3BF_3NO_4$ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 377.2；實驗值：377.1。

步驟 6. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-(甲基- d_3)丙醯胺



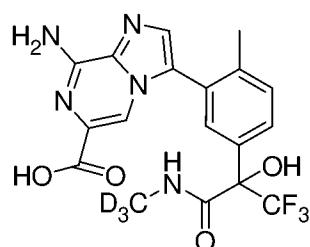
【0720】 所需化合物根據實例 **28**，步驟 2 之程序，使用 3,3,3-三氟-2-羥基-N-(甲基-d₃)-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙醯胺代替 1,1-二氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)苯基)丙-2-醇作為起始物質來製備。C₁₇H₁₃D₃BrF₃N₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 461.1, 463.1；實驗值：461.0, 463.0。

步驟 7. 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基-3-((甲基-d₃)胺基)-3-側氧基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸乙酯



【0721】 所需化合物根據實例 **288**，步驟 1 之程序，使用 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-(甲基-d₃)丙醯胺代替 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺作為起始物質來製備。C₂₀H₁₈D₃F₃N₅O₄ 之 LCMS (M+H)⁺ : m/z = 455.2；實驗值：455.1。

步驟 8. 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基-3-((甲基-d₃)胺基)-3-側氧基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸



【0722】 所需化合物根據實例 **81**，步驟 8 之程序，使用 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基-3-((甲基-d₃)胺基)-3-側氧基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸乙酯代替 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯作為起始物質來製備。 $C_{18}H_{14}D_3F_3N_5O_4$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 427.1$; 實驗值 : 427.2。

步驟 9. 8-胺基-N-(3-羥基-1,1,1-三氟丙-2-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基-3-((甲基-d₃)胺基)-3-側氧基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸鹽, TFA

【0723】 所需化合物根據實例 **288**，步驟 3 之程序，使用 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基-3-((甲基-d₃)胺基)-3-側氧基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸代替 8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸及 3-胺基-4,4,4-三氟丁腈代替 3-氟雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽作為起始物質來製備。 $C_{22}H_{17}D_3F_6N_7O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 547.2$; 實驗值 : 547.2。

實例 A. THP-1 RPS6 ELISA 分析

【0724】 為了測量細胞裂解物中的磷酸化核糖體蛋白 S6(RPS6)，THP-1 細胞(人急性單核細胞白血病)購自 ATCC(Manassas, VA)並保持在含有 10%FBS 的 RPMI(Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA)中。對於該分析，將 THP-1 細胞在 RPMI 中血清饑餓隔夜，然後在存在或不存在濃度範圍的測試化合物的情況下，在 96 孔平底組織培養物處理的板(Corning, Corning, NY)中，塗佈在 RPMI 中(2×10^5 細胞/孔，90 μ L)。經覆蓋之板在 37°C、5% CO₂ 下培育 2 小時，接著在 37°C、5% CO₂ 下用 10 nM MCP-1(MYBioSource, San Diego, CA)處理 15 分鐘或不經處理。板在 1600 RPM 下離心且移除上清液。細胞在濕冰上在具有蛋白酶抑制劑(Calbiochem/EMD, Germany)、PMSF (Sigma, St Louis MO)、HALTS

(Thermo Fisher, Rockford, IL)之溶解緩衝液(Cell Signaling, Danvers, MA)中溶解持續 30 min。細胞溶解產物在測試之前在-80°C下冷凍。溶解產物在人類/小鼠/大鼠 Phospho-RPS6 ELISA (R&D Systems, Inc. Minn, MN)中進行測試。使用設定至 450 nm 且具有波長校正 540 之微板讀取器(SpectraMax M5 – Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA)量測該板。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合抑制劑百分比抑制對抑制劑濃度對數之曲線來執行 IC₅₀測定。

實例 B. PI3K- γ 閃爍接近分析

材料

【0725】 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10 mCi/mL)及小麥胚凝集素(WGA) YSi SPA 閃爍珠粒購自 Perkin-Elmer (Waltham, MA)。脂質激酶受質 D-myo-磷脂酰肌醇 4,5-雙磷酸酯 (PtdIns(4,5)P₂) D (+)-sn-1,2-二-O-辛醯基甘油基, 3-O-磷酸鍵聯(PIP₂) (CAS 204858-53-7)購自 Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT)。PI3K γ (p110 γ)重組人類蛋白購自 Life technology (Grand Island, NY)。ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、MOPS 及 CHAPS 購自 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)。

【0726】 該激酶反應在來自 Thermo Fisher Scientific 之聚苯乙烯 384 孔 Greiner Bio-one 白板中以 25 μL 之最終體積進行。抑制劑首先於 DMSO 中連續稀釋且添加至板孔中，隨後添加其他反應組分。該分析中 DMSO 之最終濃度為 2%。PI3K γ 分析在室溫下在 20 mM MOPS (pH 6.7)、10 mM MgCl₂、5 mM DTT 及 CHAPS 0.03%中進行。反應藉由添加 ATP 起始，最終反應混合物由 20 μM PIP₂、2 μM ATP、0.5 μCi $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 、13 nM PI3K γ 組成。反應物培育 120 min 且藉由添加懸浮於淬滅緩衝液中之 40 μL SPA 珠粒終止：163 mM 磷酸鉀 (pH 7.8)、20%甘油、25 mM EDTA。SPA 珠粒之最終濃度為 1.0 mg/mL。在板密封之後，板在室溫下震盪隔夜且在 1500 rpm 下離心 10 min，藉由 Topcount

(Perkin–Elmer)上之閃爍計數測定產物之放射性。藉由使用 GraphPad Prism 6.0 軟體擬合溶劑對照活性百分比對抑制劑濃度對數之曲線來執行 IC₅₀ 測定。

實例 C. PI3K δ 閃爍接近分析

材料

【0727】 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10 mCi/mL)及小麥胚凝集素(WGA) YSi SPA 閃爍珠粒購自 Perkin–Elmer (Waltham, MA)。脂質激酶受質 D-myo-磷脂酰肌醇 4,5-雙磷酸酯 (PtdIns(4,5)P₂) D (+)-sn-1,2-二-O-辛酰基甘油基, 3-O-磷酸鍵聯(PIP₂) (CAS 204858-53-7)購自 Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT)。PI3K δ (p110 δ /p85 α) 重組人類蛋白購自 Eurofins (St Charles, MO)。ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、MOPS 及 CHAPS 係自 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)購得。

【0728】 該激酶反應在來自 Thermo Fisher Scientific 之聚苯乙烯 384 孔 Greiner Bio-one 白板中以 25 μL 之最終體積進行。抑制劑首先於 DMSO 中連續稀釋且添加至板孔中，隨後添加其他反應組分。該分析中 DMSO 之最終濃度為 2%。PI3K δ 分析在室溫下在 20 mM MOPS (pH 6.7)、10 mM MgCl₂、5 mM DTT 及 CHAPS 0.03%中進行。反應藉由添加 ATP 起始，最終反應混合物由 20 μM PIP₂、2 μM ATP、0.5 μCi $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 、3.4 nM PI3K δ 組成。反應物培育 120 min 且藉由添加懸浮於淬滅緩衝液中之 40 μL SPA 珠粒終止：163 mM 磷酸鉀 (pH 7.8)、20%甘油、25 mM EDTA。SPA 珠粒之最終濃度為 1.0 mg/mL。在板密封之後，板在室溫下震盪隔夜且在 1500 rpm 下離心 10 min，藉由 Topcount (PerkinElmer)上之閃爍計數測定產物之放射性。藉由使用 GraphPad Prism 6.0 軟體擬合溶劑對照活性百分比對抑制劑濃度對數之曲線來執行 IC₅₀ 測定。

【0729】 在實例 A、B 和 C 中描述的分析中測試實例的化合物，發現其具有表 23 中所示的 IC₅₀ 值。

表 23.

實例編號	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
1	+	++	##
2	+	+++	###
3	+	+++	-
4	+	++	##
5	+	++	###
6	+	++	##
7	+	++	-
8	+	+++	###
9	+	++	##
10	+	+	##
11	+	+	##
12	+	+	#
13	+	++	##
14	+	++	#
15	+	++	##
16	+	++	###
17	+	+++	-
18	+	++	##
19	+	++	####
20	+	+	##
21	+	+	##
22	+	+	##
23	+	+++	###
24	+	+++	###
25	+	++	##
26	+	+++	###
27	+	++	##
28	+	+	##
29	+	++	##
30	+	++	##
31	+	++	##
32	+	+++	-
33	+	++	#
34	+	+	##
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+	#
39	+	+	#
40	+	+	##
41	+	++	##
42	+	++	##
43	+	++	###
44	+	+	#
45	+	+	##

實例編號	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
46	+	++	#
47	+	+	#
48	+	++	##
49	+	++	##
50	+	++	##
51	+	+	#
52	+	++	##
53	+	-	-
54	+	-	-
55	+	-	-
56	+	-	-
57	+	-	-
58	++	-	-
59	+	+++	-
60	+	+++	####
61	+	++	##
62	+	++	####
63	+	++	##
64	+	+++	-
65	+	++	-
66	+	+	#
67	+	++	-
68	+	+	-
69	+	+	#
70	+	+	#
71	+	+	#
72	+	++	#
73	+	++	###
74	+++	+++	-
75	+	++	##
76	+	++	##
77	+	++	-
78	+	++	##
79	+	+++	##
80	+	+++	-
81	+	+	##
82	+	+	#
83	+	++	#
84	+	++	##
85	+	+++	##
86	+	++	##
87	+	+	##
88	+	++	##
89	+	+	#
100	+	++	##
106	+	++	##
108	+	+	#
112	+	+++	###

實例編號	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
117	+	+++	####
118	+	+	#
120	+	++	####
128	+	+	#
129	+	+	#
136	+	++	#
162	+	++	##
169	++	+++	-
173	++	+++	-
207	+	+	#
208	+	+	#
211	+	++	-
212	+	++	-
214	+	++	##
221	+	++	-
224	++	+++	-
233	+	++	##
235	+	++	-
253	+	++	##
255	+	+	#
260	+	++	###
262	+	++	####
264	+	+	#
267	+	+	#
268	+	++	##
277	++	++	-
278	+	++	##
279	+	++	-
283	+	+	####
284	+	++	#
285	+	+++	##
288	+	++	#
289	+	++	#

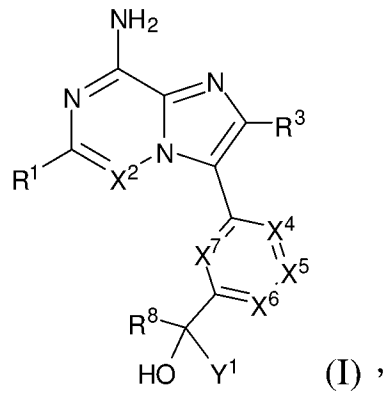
+ 係指 IC₅₀ ≤ 100 nM；++ 係指 IC₅₀ ≤ 500 nM；+++ 係指 IC₅₀ < 2000 nM；
++++ 係指 IC₅₀ ≥ 2000 nM。
係指 IC₅₀ ≤ 100 nM；## 係指 IC₅₀ ≤ 500 nM；### 係指 IC₅₀ < 1000 nM；####
係指 IC₅₀ ≥ 1000 nM。
- 係指資料不可獲得。

【0730】 除本文所述之彼等修改之外，本發明之各種修改亦將為熟習此項技術者根據以上描述顯而易知。該等修改亦意欲落入所附申請專利範圍的範圍

內。本申請案中引用之各參考文獻，包括所有專利、專利申請案及公開案皆以全文引用的方式併入本文中。

【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、立體異構物或水合物：



其中：

X²為N或CR²；

X⁴為N或CR⁴；

X⁵為N或CR⁵；

X⁶為N或CR⁶；

X⁷為N或CR⁷；

限制條件為X⁴、X⁵及X⁶不都為N；

Y¹為C₁₋₆鹵烷基，其中每個鹵素選自F或Cl，其中該鹵烷基視情況經1或2個獨立選擇之Y²取代基取代；

R¹ 選自H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、NR^aR^a、NR^aNR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、

$C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、
 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、
 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、
 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ ，及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^1 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1、2、3、4、5、6、7或8個獨立選擇之 R^b 取代基取代；其中該 R^1 之該5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、OH、NO₂、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，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷

基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^b 取代基取代；其中該R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及R⁷之該5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

R⁸ 選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、NO₂、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、SF₅、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OR^a)₂，及S(O)₂NR^aR^a，其中R⁸之該C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R⁹ 取代基取代；其中該R⁸之該5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

或任何兩個R⁴、R⁵、R⁶ 及R⁷ 取代基連同其連接之環原子一起形成4、5、6或7員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立選擇R^b 取代基取代，其中該雜芳基或雜環烷基包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

或者，Y¹及R⁸連同其所連接之碳原子一起形成4、5、6或7員環烷基或雜環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選擇R⁹取代基取代，其中雜環烷基包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各Rⁱ係獨立地選自H、CN、OH、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；

各Y² 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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；

各R^a 獨立地選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中R^a之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^b 取代基取代，其中該R^a之該5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、

S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各 R^b 獨立地選自D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $B(OR^c)_2$ ，及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中 R^b 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^d 取代基取代；其中該 R^b 之該5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各 R^9 獨立地選自D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、

OC(O)NR^kR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)OR^k、NR^kC(O)NR^kR^k、C(=NRⁱ)R^k、C(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NOH)NR^kR^k、NR^kC(=NCN)NR^kR^k、NR^kS(O)R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k、SF₅、-P(O)R^kR^k、-P(O)(OR^k)(OR^k)、B(OR^k)₂，及S(O)₂NR^kR^k，其中R⁹之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代；其中該R⁹之該5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^c 獨立地選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中R^c之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^d 取代基取代；其中該R^c之該5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

或兩個R^c取代基連同其連接之氮原子一起形成4、5、6或7員雜芳基或雜環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立選擇R^d取代基取代，其中該雜芳基

或雜環烷基包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各 R^d 獨立地選自D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-、4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ ，及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^f 取代基取代；其中該 R^d 之該5-10員雜芳基- C_{1-6} 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各 R^e 獨立地選自H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^e 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷

基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^f 取代基取代；其中該R^e之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^f 獨立地選自D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^g、SR^g、NHOR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)OR^g、NR^gC(O)NR^gR^g、C(=NRⁱ)R^g、C(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NOH)NR^gR^g、NR^gC(=NCN)NR^gR^g、NR^gS(O)R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、SF₅、-P(O)R^gR^g、-P(O)(OR^g)(OR^g)、B(OR^g)₂，及S(O)₂NR^gR^g，其中R^f之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^h 取代基取代；其中該R^f之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^g 獨立地選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成

員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中R^g之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^h 取代基取代；其中該R^g之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^h 獨立地選自D、OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羧基、C₁₋₆ 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；

各R^k 獨立地選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中R^k之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員

雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代；其中該R^k之該5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^q 獨立地選自D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、SF₅、-P(O)R^mR^m、-P(O)(OR^m)(OR^m)、B(OR^m)₂，及S(O)₂NR^mR^m，其中R^q之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、6-10員芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 Rⁿ 取代基取代；其中該R^q之該5-10員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-10員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^m 獨立地選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、

苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中R^m之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 Rⁿ 取代基取代；其中該R^m之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各Rⁿ 獨立地選自D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^o、SR^o、NHOR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)OR^o、NR^oC(O)NR^oR^o、C(=NRⁱ)R^o、C(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NOH)NR^oR^o、NR^oC(=NCN)NR^oR^o、NR^oS(O)R^o、NR^oS(O)₂R^o、NR^oS(O)₂NR^oR^o、S(O)R^o、S(O)NR^oR^o、S(O)₂R^o，及S(O)₂NR^oR^o，其中Rⁿ之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^h 取代基取代；其中

該Rⁿ之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；及各R^o 獨立地選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-，其中R^o之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基- 及4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^h 取代基取代；其中該R^o之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員。

【第2項】 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中X² 為N或CH。

【第3項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中X⁴ 為CR⁴。

【第4項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R⁴ 選自H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基，及 C₁₋₆ 鹵烷氧基。

【第5項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R⁴ 選自H、D、鹵基及C₁₋₆ 烷基。

【第6項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體

異構物或水合物，其中 R^4 選自H、氟基、甲基及 CD_3 。

【第7項】 如申請專利範圍第1至2項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 X^4 為N。

【第8項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 X^5 為CH。

【第9項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 X^5 為N。

【第10項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 X^6 為 CR^6 。

【第11項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^6 選自H、D，及鹵基。

【第12項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^6 選自H及氟基。

【第13項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 X^6 為N。

【第14項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 X^7 為CH。

【第15項】 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 X^7 為N。

【第16項】 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、

C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基及C₁₋₆ 鹵烷氧基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^h 取代基取代。

【第17項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R¹ 選自H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、OR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、NR^aS(O)₂NR^aR^a、NR^aS(O)₂R^a、S(O)₂R^a，及S(O)₂NR^aR^a，其中該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基，及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【第18項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R¹ 選自H、D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、OR^a、C(O)NR^aR^a及C(O)OR^a，其中該C₁₋₆ 烷基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基，及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【第19項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R¹ 選自H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、3-6員環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環

成員之5-6員雜環烷基、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、苯基、3-6員環烷基、5-6員雜芳基，及 5-6員雜環烷基各自視情況經1或2個獨立選擇 R^b 取代基取代。

【第20項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^1 選自H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基，其中該苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基各自視情況經1或2個獨立選擇 R^b 取代基取代；並且各 R^a 選自H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代並且該 C_{1-6} 烷基視情況經OH取代。

【第21項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^1 選自H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2$ -(3-甲基異噁唑-5-基)、 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、4-氟苯甲醯胺-3-基、2-環丙基噻唑-5-基、5-甲氧基噻唑-2-基、2-(羥甲基)吡啶-4-基、1-(甲基- d_3)-1H-吡唑-5-基、2-甲基噁唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、嘧啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-甲基噻唑-5-基、3-氟-2-甲基吡啶-4-基、1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-(羥甲基)吡啶-3-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基異噁唑-5-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、4-氰基哌啶-1-基、4-羥基哌啶-1-基、1-(甲基- d_3)-1H-吡唑-5-基、噁唑-5-基、1-(羥甲基)環丙-2-基、1-(乙氧基羰基)環丙-2-基、1-(N-甲基胺基羰基)環丙-2-

基、1-(4-甲基哌嗪-1-基)環丙-2-基，及1-(N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基羰基)環丙-2-基。

【第22項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 Y^1 選自 CF_3 、 CCl_3 、 CF_2H 、 CCl_2H 、 CF_2Y^2 、 CCl_2Y^2 、 CFH_2 、 $CClH_2$ 、 $CFHY^2$ 、 $CClHY^2$ 、 $CF(Y^2)_2$ 及 $CCl(Y^2)_2$ 。

【第23項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基為F。

【第24項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 Y^1 選自 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ，及 CF_2CF_3 。

【第25項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^8 選自H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基，及包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基，及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^9 取代基取代。

【第26項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^8 選自H、 C_{1-6} 烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基，及包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳

基，及 4-10員雜環烷基各自視情況經 1、2、3或4個獨立選擇 R^9 取代基取代。

【第27項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^8 選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，及 5-6員雜芳基各自視情況經1或2個獨立選擇 R^9 取代基取代。

【第28項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^8 選自H、甲基、羥甲基、乙基、2-羥乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-{四氫-2H-吡喃-4-基}胺基)乙基、環丙基，及1-甲基-1H-四唑-5-基。

【第29項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-6員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-3} 烷基-、4-6員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-、CN、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ ，及 $S(O)_2NR^kR^k$ ，其中 R^9 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6員雜芳基、4-6員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-3} 烷基-，及 4-6員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^9 取代基取代；其中該 R^9 之該5-6員雜芳基- C_{1-3} 烷基-中的雜芳基及該4-6員雜

環烷基-C₁₋₃ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員。

【第30項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各R⁹ 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、CN、OR^k，及NR^kR^k；其中R⁹之該C₁₋₆ 烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代。

【第31項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各R⁹ 獨立地選自C₁₋₆ 烷基、OR^k，及NR^kR^k。

【第32項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各R⁹ 獨立地選自甲基、OH、N-甲基胺基，及 N-(四氫吡喃-4-基)胺基。

【第33項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中：

各R^k 獨立地選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-，其中R^k之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代；其中該R^k之該5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₄

烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^q 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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，其中R^q之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 Rⁿ 取代基取代；其中該R^q之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；及

各Rⁿ 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、

C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、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。

【第34項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中：

各R^k 獨立地選自H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-，其中R^k之該C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代；其中該R^k之該5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；及

各R^q 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、OH、CN、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、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，及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基。

【第35項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽、立體異構物或水合物，其中各 R^k 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基，其中 R^k 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 4-7員雜環烷基各自視情況經1或2個獨立選擇 C_{1-6} 烷基取代。

【第36項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成4、5、6或7員環烷基，其視情況經1或2個獨立選自Cl及F之取代基取代。

【第37項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成2-氟環戊基。

【第38項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^3 為H。

【第39項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中 R^3 、 R^5 ，及 R^7 各為H。

【第40項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各 R^a 獨立地選自H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇 R^b 取代基取代；其中該 R^a 之該

5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員。

【第41項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各 R^a 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇 R^b 取代基取代；其中該 R^a 之該5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員。

【第42項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各 R^a 選自H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代。

【第43項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ ，及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基，及4-10員雜環烷基各自視情況經1或2個獨立選擇 R^d 取代基取代。

【第44項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 OR^c 及 $C(O)NR^cR^c$ ，其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基各自視情況經選自D、 C_{1-6} 烷基及OH之1或2個獨立選擇 R^d 取代基取代；並且各 R^c 基團獨立地選自H 及 C_{1-6} 烷基。

【第45項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各 R^b 獨立地選自氟基、甲基、 CD_3 、經甲基、甲氧基、 $C(O)NH_2$ 、環丙基，及3-甲基異噁唑-5-基。

【第46項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中：

各 R^c 獨立地選自H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-4} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^d 取代基取代；其中該 R^c 之該5-6員雜芳基- C_{1-4} 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基- C_{1-4} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各 R^d 獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子

環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基氧基、C₁₋₆ 鹵烷基氧基、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 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基氧基羰基、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，其中R^d之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^f 取代基取代；其中該R^d之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；及

各R^f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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₆ 烷基氧基、C₁₋₆ 鹵烷基氧基、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 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基氧基羰基、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。

【第47項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各R^c 獨立地選自H、C₁₋₆ 烷基，及 C₁₋₆ 鹵烷基，其中R^c之該C₁₋₆ 烷基及C₁₋₆ 鹵烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^d 取代基取代；並且各R^d 獨立地選自D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、OH、CN、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基，及二(C₁₋₆ 烷基)胺基。

【第48項】如申請專利範圍第1、2及16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中各R^c 基團獨立地選自H 及 C₁₋₆ 烷基；並且各R^d 獨立地選自D、C₁₋₆ 烷基及OH。

【第49項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中：

X²為N或CR²；

X⁴ 為CR⁴；

X⁵為N或CR⁵；

X⁶為N或CR⁶；

X⁷ 為CR⁷；

其中X⁵及X⁶中之0或1者為N；

R² 為H、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基或C₁₋₆ 鹵烷基；

R³ 為H、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基或C₁₋₆ 鹵烷基；

R⁴ 為H、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基或C₁₋₆ 鹵烷基；

R⁵ 為H、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基或C₁₋₆ 鹵烷基；

R⁶ 為H、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基或C₁₋₆ 鹵烷基；

R^7 為H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^1 選自H、D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ ，及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基，及 4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^b 取代基取代；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基獨立地選自Cl及F；

R^8 選自H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基，及 包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基，及 4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^9 取代基取代；或

Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成4、5、6或7員環烷基，其視情況經1或2個獨立選自Cl及F之取代基取代；

各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-6員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-3} 烷基-、4-6員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-、CN、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、

$\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ ，及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ ，其中 R^9 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5-6員雜芳基、4-6員雜環烷基、苯基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-3} 烷基-，及 4-6員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代；其中該 R^9 之該5-6員雜芳基- C_{1-3} 烷基-中的雜芳基及該4-6員雜環烷基- C_{1-3} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各 R^a 獨立地選自H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇 R^b 取代基取代；其中該 R^a 之該5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、 OR^c 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 NR^cR^c 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ ，及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ ，其中該 C_{1-6}

烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、6-10員芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10員雜芳基，及4-10員雜環烷基各自視情況經1或2個獨立選擇R^d 取代基取代；

各R^d 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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，其中R^d之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^f 取代基取代；其中該R^d之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^f 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆

烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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；

各R^k 獨立地選自H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-，其中R^k之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代；其中該R^k之該5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各R^q 獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-、OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯

基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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，其中R^q之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-、4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 Rⁿ 取代基取代；其中該R^q之該5-6員雜芳基-C₁₋₆ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₆ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；及

各Rⁿ 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、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、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。

【第50項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中：

X²為N或CR²；

X⁴為CR⁴；

X^5 為 N 或 CR^5 ；

X^6 為 N 或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之 0 或 1 者為 N；

R^2 為 H；

R^3 為 H；

R^4 為 H、鹵基，或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H；

R^6 為 H 或鹵基；

R^7 為 H；

R^1 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、3-6 員環烷基、包含獨立選自 N、O、S 及 B 之 1、2、3 或 4 個雜原子環成員之 5-6 員雜芳基、包含獨立選自 N、O、S 及 B 之 1、2、3 或 4 個雜原子環成員之 5-6 員雜環烷基、 $C(O)NR^aR^a$ 及 $C(O)OR^a$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、苯基、3-6 員環烷基、5-6 員雜芳基、5-6 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇 R^b 取代基取代；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基為 F；

R^8 選自 H、 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基，及 4-10 員雜環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、6-10 員芳基、 C_{3-10} 環烷基、包含獨立選自 N、O、S 及 B 之 1、2、3 或 4 個雜原子環成員之 5-10 員雜芳基，及包含獨立選自 N、O、S 及 B 之 1、2、3 或 4 個雜原子環成員之 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇 R^9 取代基取代；或

Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5 或 6 員環烷基，其視情況經 1 或 2 個 F 取代；

各 R^9 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^k ，及 NR^kR^k ；其中 R^9 之該 C_{1-6} 烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，其中 R^a 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-，及 4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇 R^b 取代基取代；其中該 R^a 之該5-6員雜芳基- C_{1-6} 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基- C_{1-6} 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-10員雜環烷基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ ，及 $S(O)_2NR^cR^c$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、6-10員芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基，及4-10員雜環烷基各自視情況經1或2個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基，及 C_{1-6} 鹵烷基，其中 R^c 之該 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、OH、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基，及二(C_{1-6} 烷基)胺基；

各 R^k 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之4-7員雜環烷基、苯基-

C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-，其中R^k之該C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-，及 4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^q 取代基取代；其中該R^k之該5-6員雜芳基-C₁₋₄ 烷基-中的雜芳基及該4-7員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基-中的雜環烷基各包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員；及

各R^q 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、OH、CN、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、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，及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基。

【第51項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中：

X²為N或CR²；

X⁴ 為CR⁴；

X⁵為N或CR⁵；

X⁶為N或CR⁶；

X⁷ 為CR⁷；

其中X⁵及X⁶中之0或1者為N；

R² 為H；

R³ 為H；

R⁴ 為H、鹵基，或C₁₋₆ 烷基；

R^5 為H；

R^6 為H 或鹵基；

R^7 為H；

R^1 選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇 R^b 取代基取代；

Y^1 為 C_{1-6} 鹵烷基，其中各鹵基為F；

R^8 選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個雜原子環成員之5-6員雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，及5-6員雜芳基各自視情況經1或2個獨立選擇 R^9 取代基取代；或

Y^1 及 R^8 連同其所連接之碳原子一起形成4、5或6員環烷基，其視情況經一個F取代；

各 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^k ，及 NR^kR^k ；

各 R^a 選自H、 C_{1-6} 烷基，及異噁唑-5-基甲基；其中該異噁唑-5-基甲基經甲基取代並且該 C_{1-6} 烷基視情況經OH取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 OR^c 及 $C(O)NR^cR^c$ ，其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基各自視情況經1或2個獨立選擇 R^d 取代基取代；

各 R^c 基團獨立地選自H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地選自D、 C_{1-6} 烷基及OH；及

各 R^k 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 4-7員雜環烷基，其中 R^k 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，及 包含獨立選自N、O、S及B之1、2、3或4個

雜原子環成員之4-7員雜環烷基各自視情況經1或2個獨立選擇 C_{1-6} 烷基取代。

【第52項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中：

X^2 為N或 CR^2 ；

X^4 為 CR^4 ；

X^5 為N或 CR^5 ；

X^6 為N或 CR^6 ；

X^7 為 CR^7 ；

其中 X^5 及 X^6 中之0或1者為N；

R^2 為H；

R^3 為H；

R^4 為H、F、甲基或 CD_3 ；

R^5 為H；

R^6 為H或F；

R^7 為H；

Y^1 為 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 CF_2CF_3 ；

R^1 選自H、甲基、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基，其中該苯基、環丙基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-三唑基，及哌啶基各自視情況經1或2個獨立選擇 R^b 取代基取代；

R^8 選自H、甲基、羥甲基、乙基、2-羥乙基、2-(N-甲基胺基)乙基、2-(N-

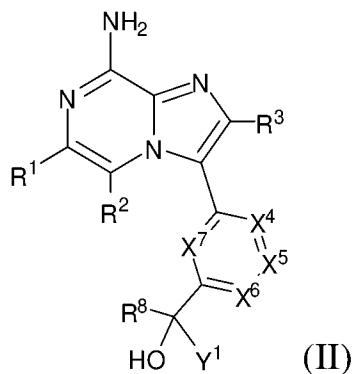
{四氫-2H-嘓喃-4-基}胺基)乙基、環丙基，及1-甲基-1H-四唑-5-基；

或Y¹及R⁸連同其所連接之碳原子一起形成2-氟環戊基環；

各R^a 獨立地選自H、甲基、2-羥基-2-甲基丙基，及(3-甲基異噁唑-5-基)甲基；及

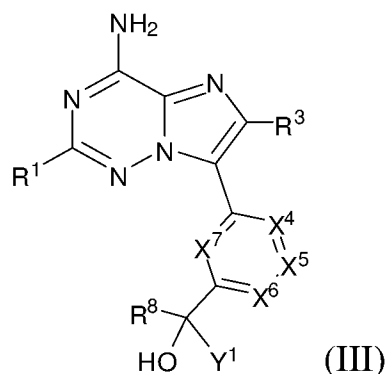
各R^b 獨立地選自氟基、甲基、CD₃、羥甲基、甲氧基、C(O)NH₂，及環丙基。

【第53項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中式(I)化合物為式(II)化合物：



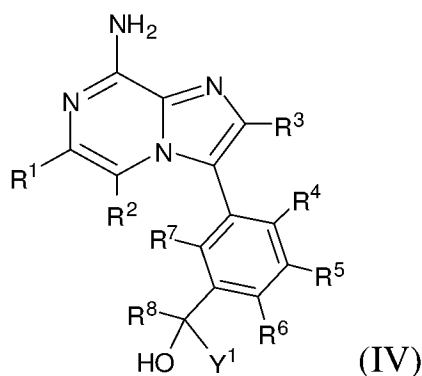
或其醫藥學上可接受之鹽。

【第54項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中式(I)化合物為式(III)化合物：



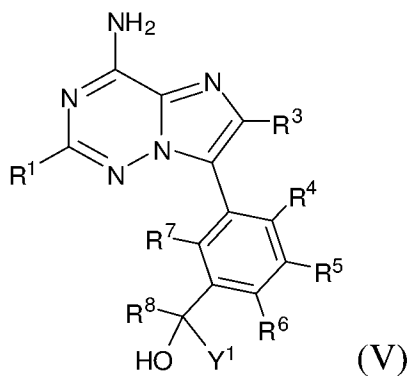
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物。

【第55項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中式(I)化合物為式(IV)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物。

【第56項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其中式(I)化合物為式(V)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物。

【第57項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其係選自：

2-(3-(4-胺基-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(4-胺基-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(4-胺基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯；

8-胺基-N-甲基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)-N-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-環丙基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(5-甲氧基噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙-1-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-(甲基胺基)丁-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)丁-2-醇；

3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二醇；

1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-環丙基-

2,2,2-三氟乙-1-醇；

1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1-(甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-甲基噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

3-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-4-氟苯醯胺；

2-(3-(8-胺基-6-(嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(6-(羥甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(3-甲基異噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-

1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-

1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丁-2-醇；

2-(3-(4-胺基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(4-胺基-2-(2-甲基噁唑-5-基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(5-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-氟-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(4-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(5-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-氟苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-氟苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(5-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-6-甲基吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,4,4,4-五氟丁-2-醇；

1-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-2-氟環戊-1-醇；及

8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物。

【第58項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其係選自：

1-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啶-4-腈；

1-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啶-4-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-甲基噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇；

2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇；

2-(3-(8-胺基-6-(噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇；

2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙烷-1-羧酸乙酯；

2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-N-甲基環丙烷-1-羧醯胺；

(2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

2-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)環丙烷-1-羧醯胺；

2-(3-(8-胺基-6-(2-(羥甲基)環丙基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；及

8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物。

【第59項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其係選自：

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺；

8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(3-環丙基四氫呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2,3-二甲基四氫呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(4-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

3-(4-(8-胺基-3-(2-(甲基-d3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)-3-環丁基丙腈；

2-(3-(8-胺基-6-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d3)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；及

3-(4-(8-胺基-3-(2-(甲基-d3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(氰甲基)環丁烷-1-羧酸甲酯；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物。

【第60項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其係選自：

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3-二氟-2-羥基丙醯胺；

2-(3-(4-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(環丁烷羰基)氮雜環丁烷-3-基)乙腈；

2-(3-(8-胺基-6-(5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

(4-(8-胺基-3-(5-(1,1-二氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)硼酸；

2-(3-(4-胺基-2-甲基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-甲基苯基)-1,1,3,3-四氟丙-2-醇；

((1S)-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺基)(環丁基)甲基)硼酸；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-甲基丙醯胺；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥丙酸；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-N-(3-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙醯胺；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺；

2-(3-(8-胺基-6-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1-二氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(環丙基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-N,N-二甲基乙醯胺；

2-(8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1-嗎啉代乙酮；

2-(3-(8-胺基-6-(3-(羥甲基)環丁基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

N-(2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)乙醯胺；

N-(2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)苯甲醯胺；

N-(2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-2-氟乙醯胺；

3-(5-(3-乙醯胺基-1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)-2-甲基苯基)-8-胺基-N-乙基咪唑

并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

2-(4-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-1-(苯磺醯基)-1H-吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丁烷-2,3-二醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁烷-2,3-二醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-羥丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(2-羥丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺；

3-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-N,2,2-三甲基丁醯胺；

2-(3-(8-胺基-6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1-氯-1,1-二氟丙-2-醇；

8-胺基-N-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-N-(3-氰基二環[1.1.1]戊-1-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-N-(1-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-N-((1-氰基環丁基)甲基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

8-胺基-3-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基-3-側氧基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；及

8-胺基-N-(3-氰基-1,1,1-三氟丙-2-基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基-3-((甲基-d₃)胺基)-3-側氧基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物。

【第61項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其係2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物。

【第62項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，其係2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺。

【第63項】一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項至第62項中任一項

之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物，以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【第64項】一種抑制PI3K γ 激酶之活性之體外方法，該方法包含使該激酶與如申請專利範圍第1至62項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物接觸。

【第65項】如申請專利範圍第64項之方法，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物為相對於PI3K α 、PI3K β 及PI3K δ 中之一或多者對PI3K γ 具選擇性之抑制劑。

【第66項】一種如申請專利範圍第1至62項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物之用途，其係用以製備治療患者之疾病或病症之藥物，其中該疾病或病症與PI3K γ 激酶的異常表現或活性相關。

【第67項】如申請專利範圍第66項之用途，其中該疾病或病症為自體免疫疾病或病症、癌症、心血管疾病或神經退化性疾病。

【第68項】如申請專利範圍第66項之用途，其中該疾病或病症為肺癌、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、結腸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌、精原細胞瘤、畸胎瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤或肉瘤。

【第69項】如申請專利範圍第68項之用途，其中該肉瘤為Askin氏腫瘤、葡萄狀肉瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性血管內皮瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、泡狀軟部肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、隆突性皮膚纖維肉瘤、硬纖維瘤、促結締組織增生性小圓細胞瘤、上皮樣肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡堡氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性外周

神經鞘膜瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化多形性肉瘤。

【第70項】如申請專利範圍第66項之用途，其中該疾病或病症為急性骨髓性白血病、急性單核細胞性白血病、小淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性髓細胞性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)、皮膚T細胞淋巴瘤、大顆粒淋巴細胞性白血病、成熟(外周) t細胞贅瘤(PTCL)、退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)或淋巴母細胞淋巴瘤。

【第71項】如申請專利範圍第70項之用途，其中該成熟(外周) t細胞贅瘤(PTCL)為T細胞幼淋巴細胞白血病、T細胞顆粒淋巴細胞性白血病、侵襲性NK-細胞白血病、蕈樣肉芽腫/西澤裡症候群、退行性大細胞淋巴瘤(T細胞類型)、腸病類型T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病/淋巴瘤或血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤。

【第72項】如申請專利範圍第70項之用途，其中該退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)為全身性ALCL或原發性皮膚ALCL。

【第73項】如申請專利範圍第66項之用途，其中該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤、急性成髓細胞白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞白血病、套細胞淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、淋巴結外邊緣區淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、幼淋巴細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓纖維化、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、漿細胞性白血病、髓外漿細胞瘤、冒煙

型骨髓瘤(亦稱為無症狀性骨髓瘤)、意義未明的單株丙種球蛋白病(MGUS)或瀰漫性大B細胞淋巴瘤。

【第74項】如申請專利範圍第73項之用途，其中非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為復發型NHL、難治性NHL、復發性濾泡性NHL、惰性NHL (iNHL)或侵襲性NHL (aNHL)。

【第75項】如申請專利範圍第73項之用途，其中該瀰漫性大B細胞淋巴瘤為活化B細胞樣(ABC)瀰漫性大B細胞淋巴瘤或生發中心B細胞(GCB)瀰漫性大B細胞淋巴瘤。

【第76項】如申請專利範圍第73項之用途，其中該伯基特氏淋巴瘤為地方性伯基特氏淋巴瘤、偶發性伯基特氏淋巴瘤或伯基特樣淋巴瘤。

【第77項】如申請專利範圍第66項之用途，其中該疾病或病症為類風濕性關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、哮喘、過敏、過敏性鼻炎、胰腺炎、牛皮癬、過敏症、絲球體腎炎、發炎性腸病、血栓症、腦膜炎、腦炎、糖尿病性視網膜病、良性前列腺肥大、重症肌無力、休格連氏症候群、骨關節炎、再狹窄或動脈粥樣硬化。

【第78項】如申請專利範圍第66項之用途，其中該疾病或病症為心臟肥大、心肌細胞功能障礙、急性冠脈症候群、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支氣管炎、高血壓、缺血、缺血-再灌注、血管收縮、貧血、細菌感染、病毒感染、移植排斥、腎病、過敏性休克、纖維化、骨骼肌萎縮、骨骼肌肥大、血管生成、敗血症、移植物抗宿主疾病、同種異體或異種移植、腎小球硬化、進行性腎纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、自體免疫溶血性貧血、血管炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、天皰瘡或膜性腎病。

【第79項】如申請專利範圍第78項之用途，其中該特發性血小板減少性紫癜

(ITP)為復發型ITP或難治性ITP。

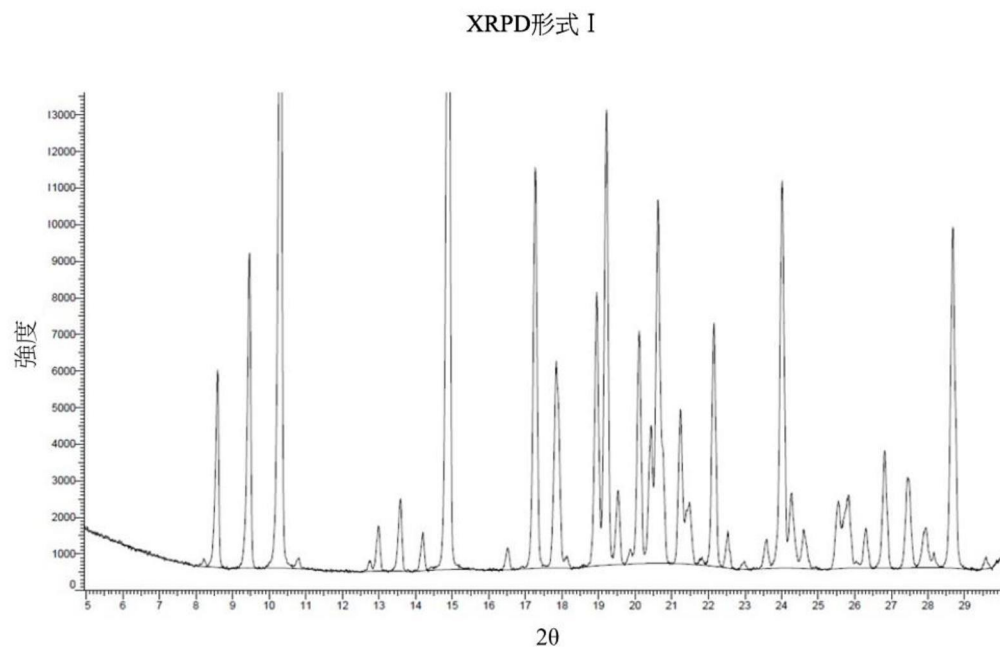
【第80項】如申請專利範圍第78項之用途，其中該血管炎為白塞氏病、柯根氏症候群、巨細胞性動脈炎、風濕性多肌痛(PMR)、高安氏動脈炎、伯格氏病(閉塞性血栓血管炎)、中樞神經系統血管炎、川崎病、多發性結節性動脈炎、車格-施特勞斯症候群、混合冷球蛋白血症血管炎(原發性或C型肝炎病毒(HCV)誘發)、亨諾克-許蘭紫癍(Henoch-Schönlein purpura, HSP)、過敏性血管炎、顯微鏡下多血管炎、韋格納氏肉芽腫病或抗嗜中性球細胞質抗體相關(ANCA)全身性血管炎(AASV)。

【第81項】如申請專利範圍第66項之用途，其中該疾病或病症為阿爾茲海默氏病、中樞神經系統創傷或中風。

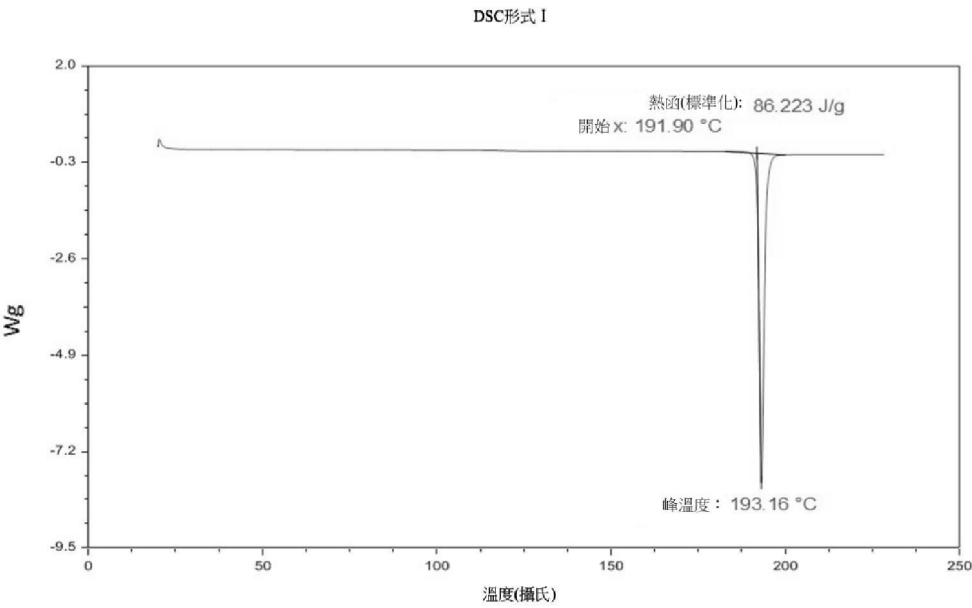
【第82項】一種如申請專利範圍第1至62項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物之用途，其係用以製備抑制PI3K γ 激酶活性之藥物。

【第83項】如申請專利範圍第82項之用途，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或水合物為相對於PI3K α 、PI3K β 及PI3K δ 中之一或多者對PI3K γ 具選擇性之抑制劑。

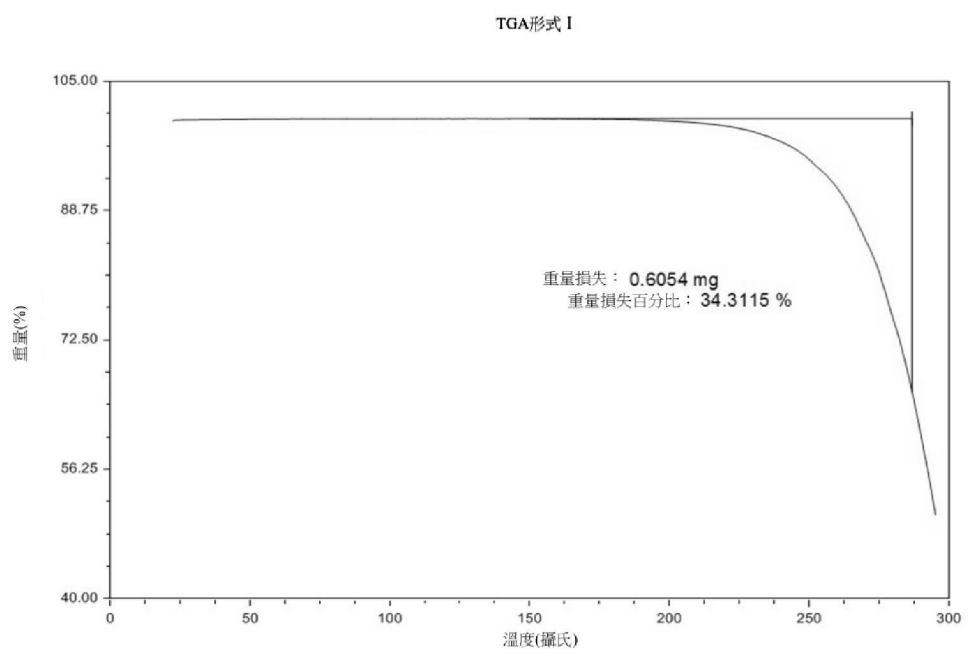
【發明圖式】



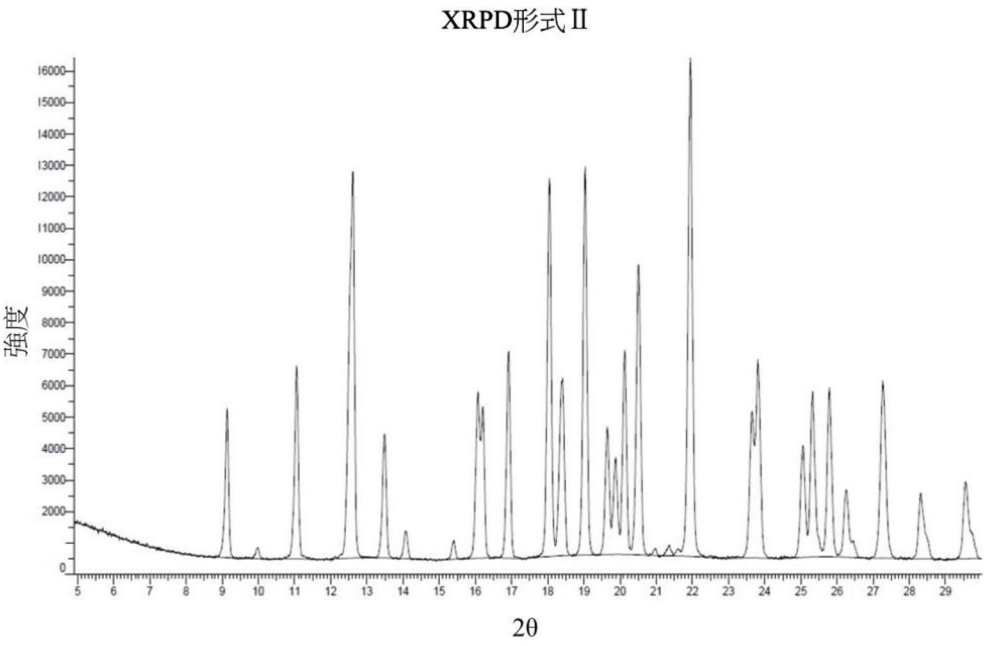
【圖 1】



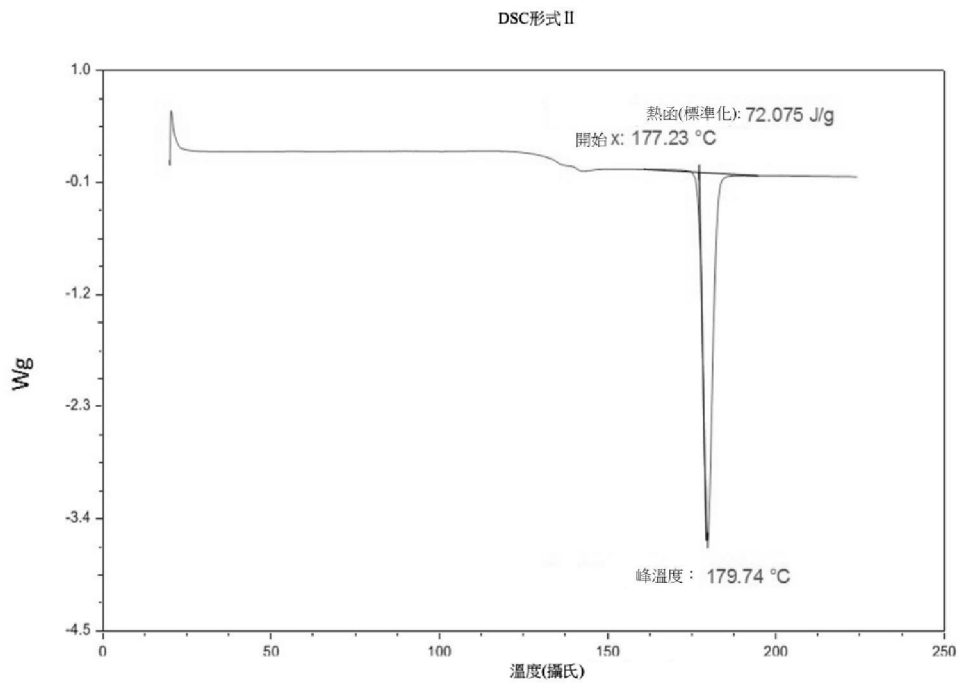
【圖 2】



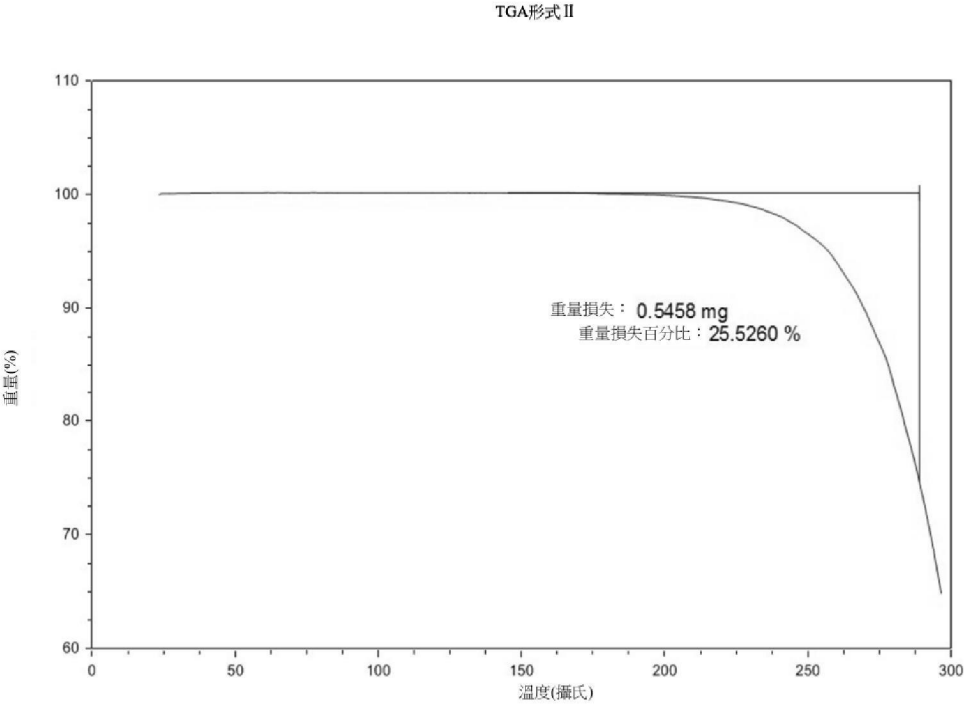
【圖 3】



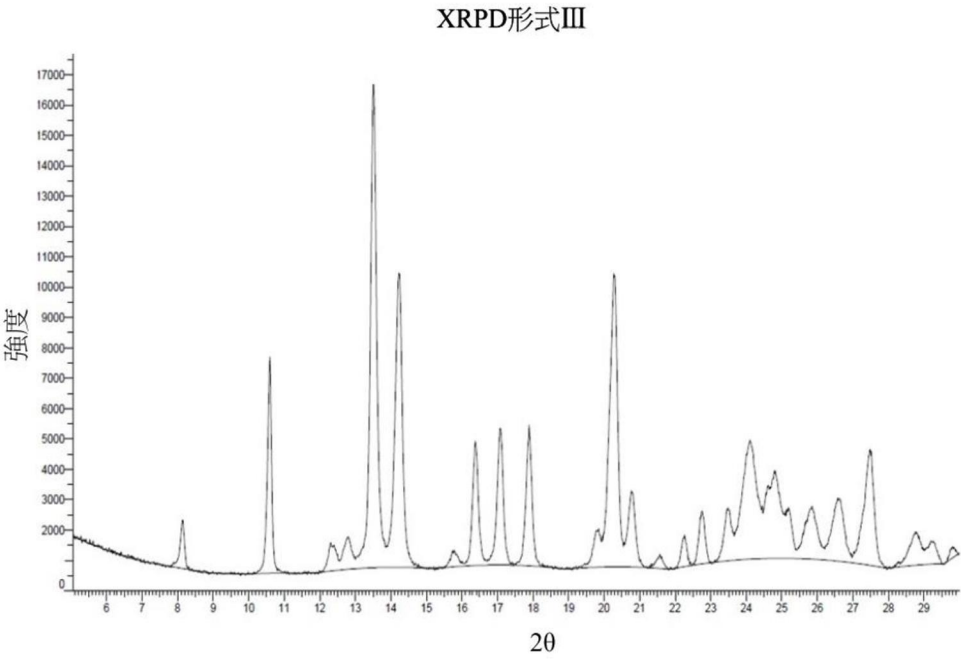
【圖 4】



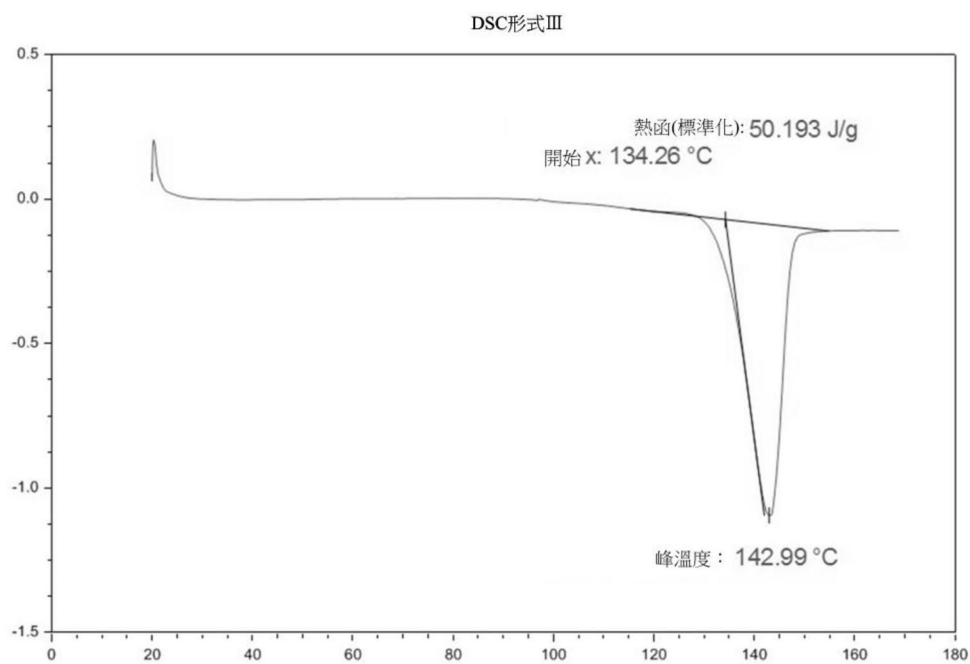
【圖 5】



【圖 6】

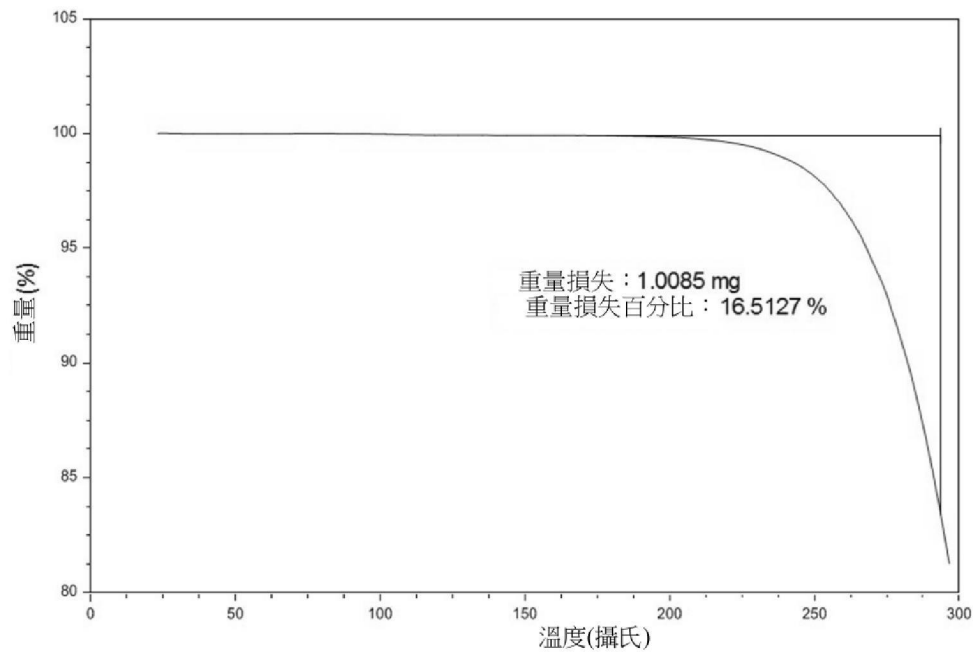


【圖 7】

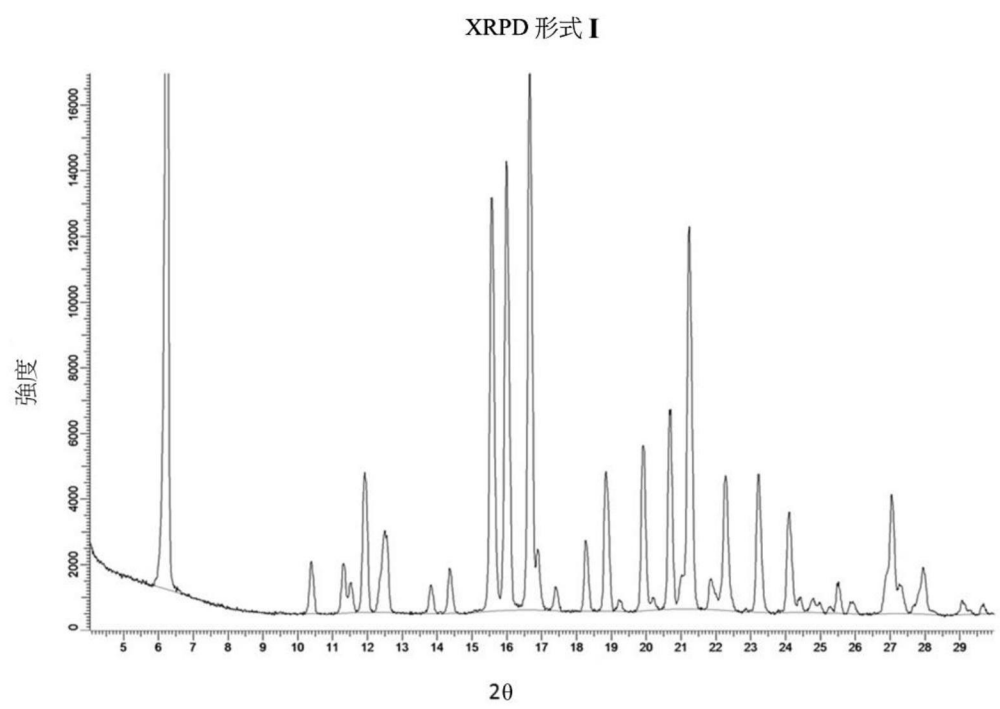


【圖 8】

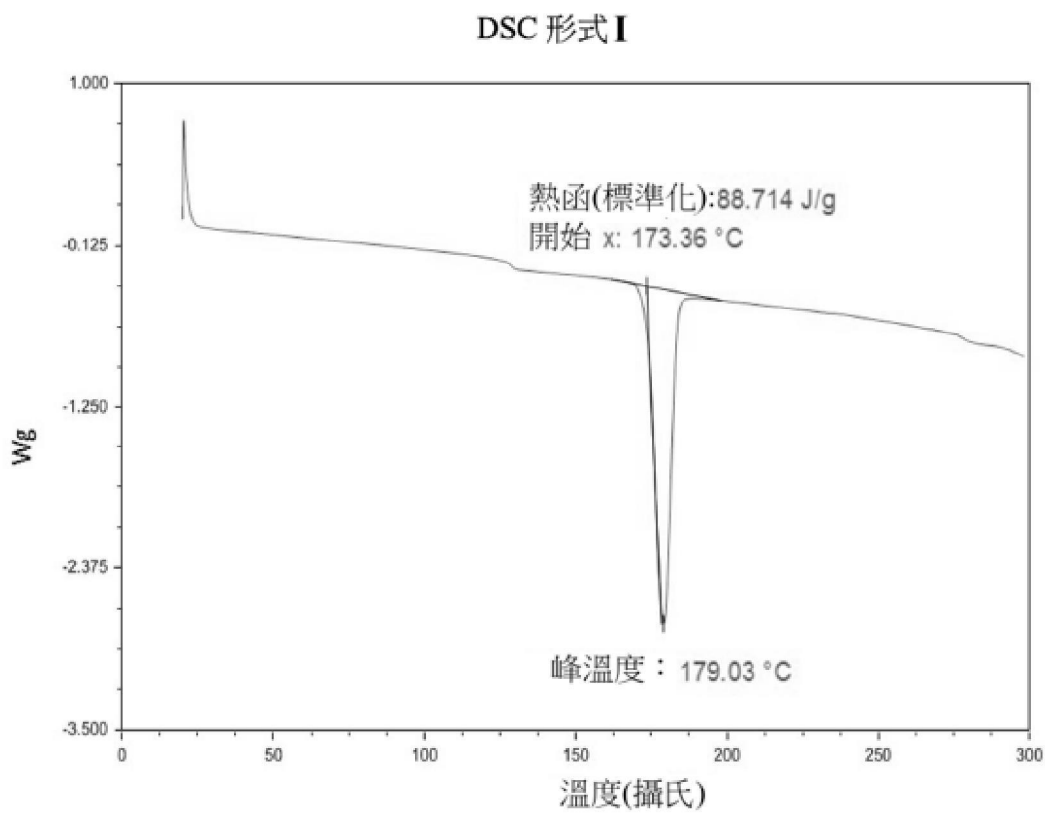
TGA 形式 III



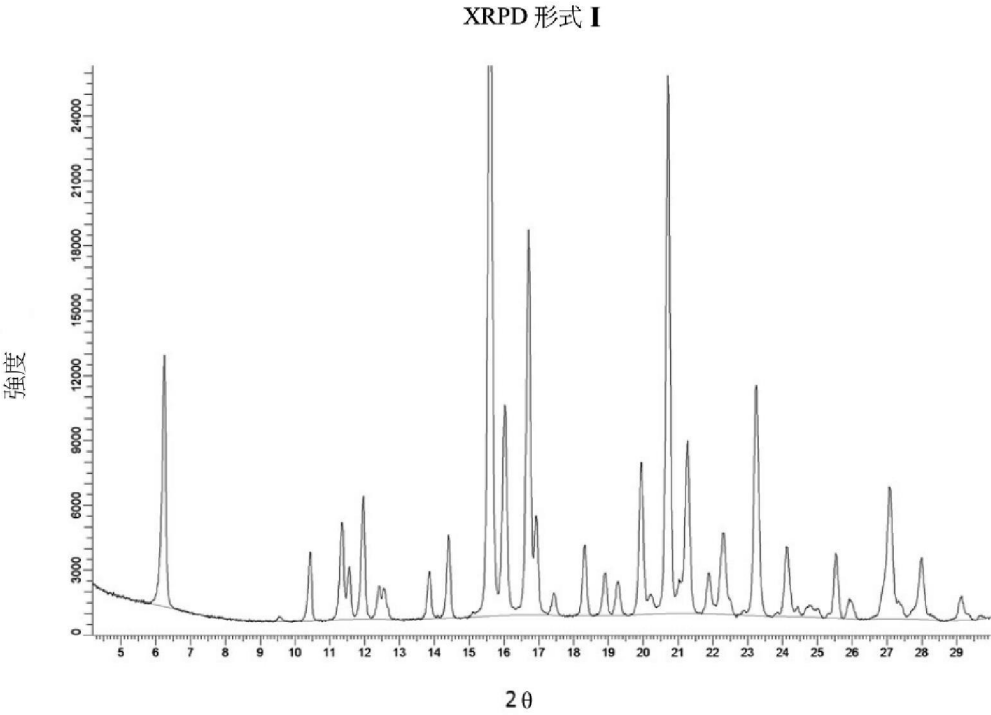
【圖 9】



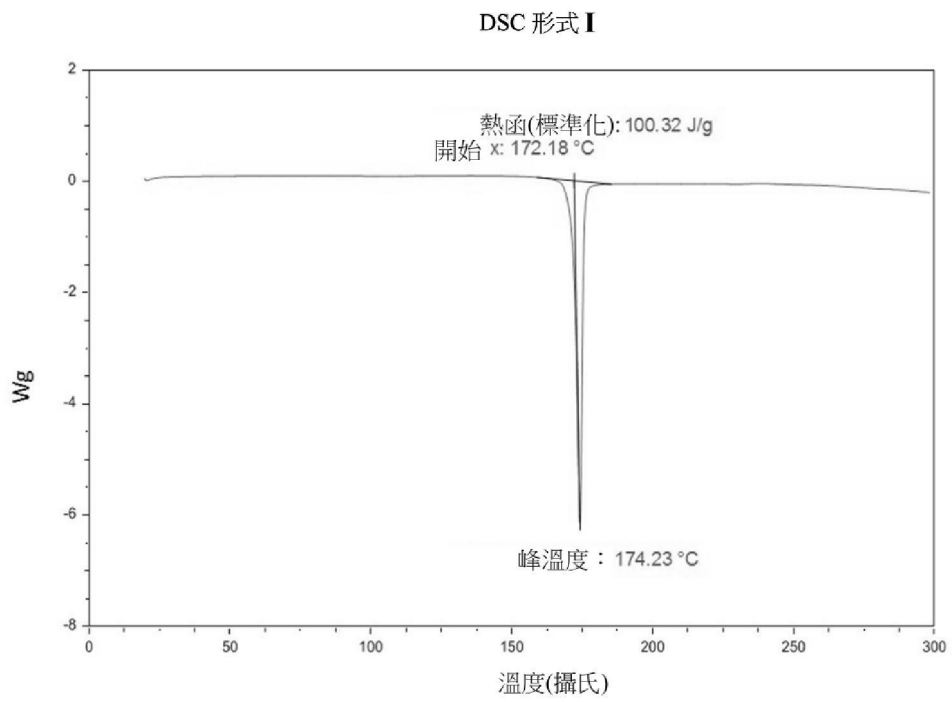
【圖 10】



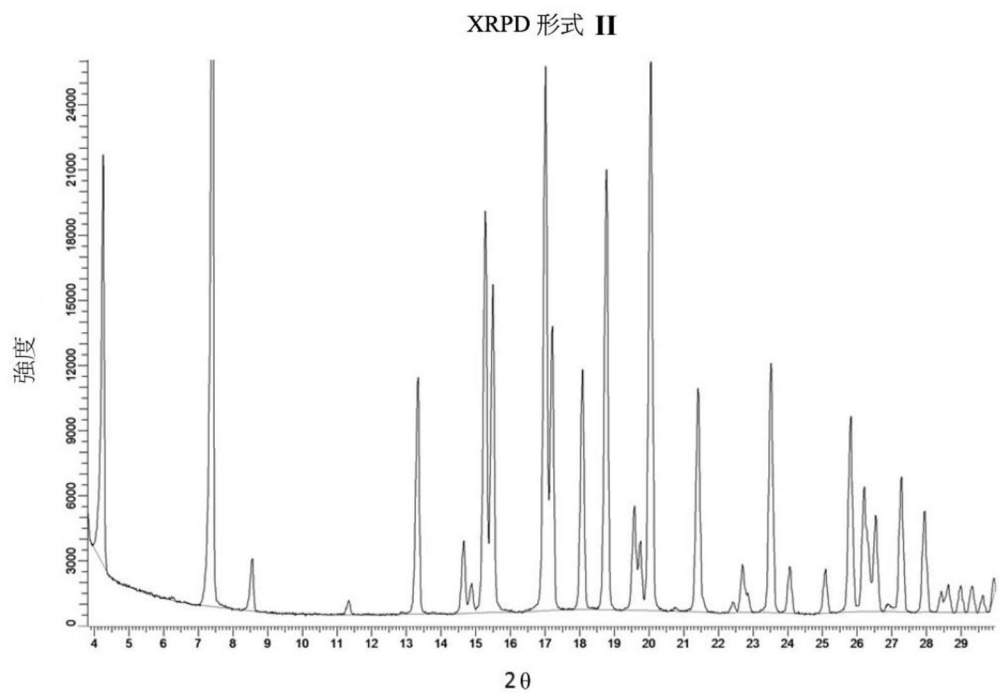
【圖 11】



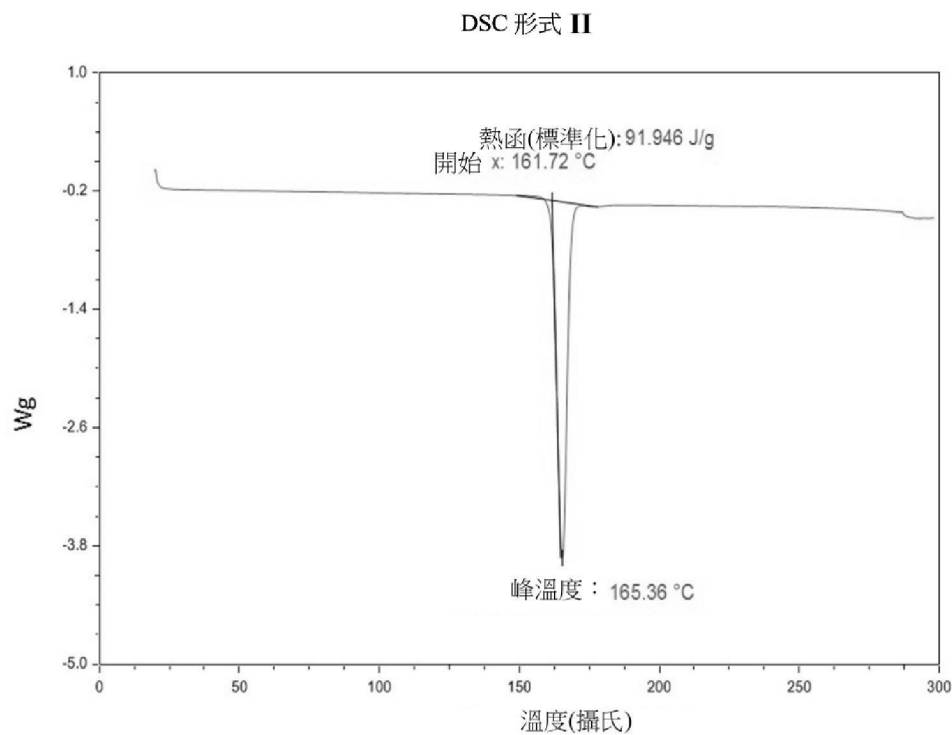
【圖 12】



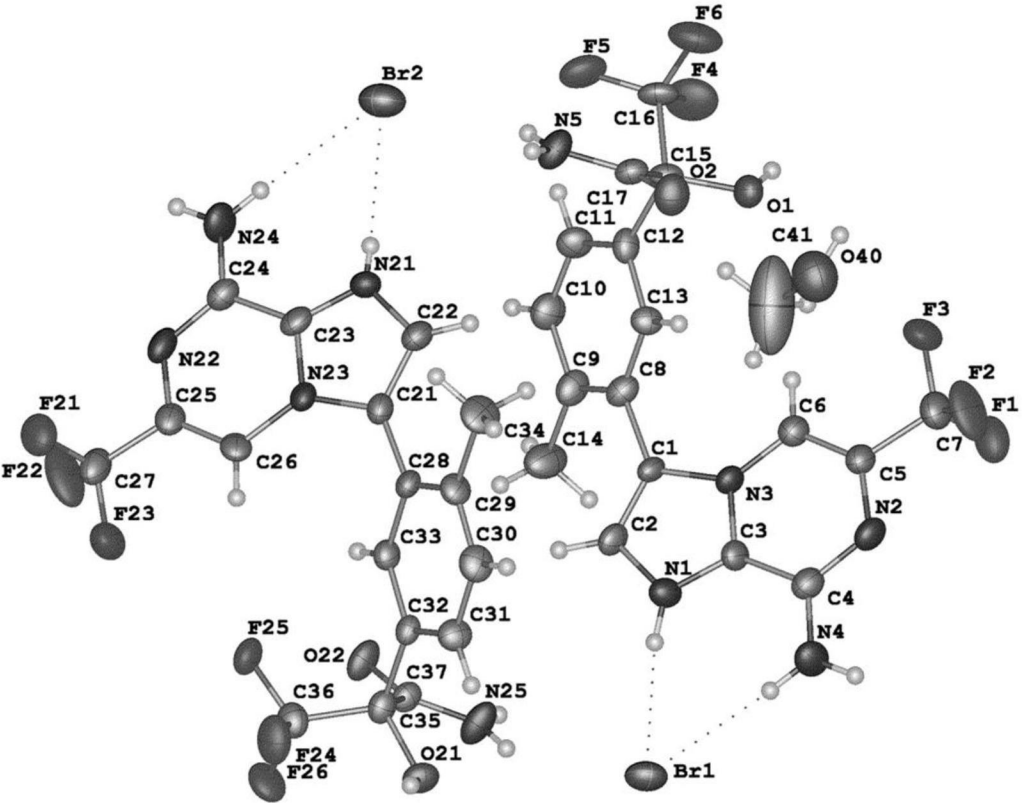
【圖 13】



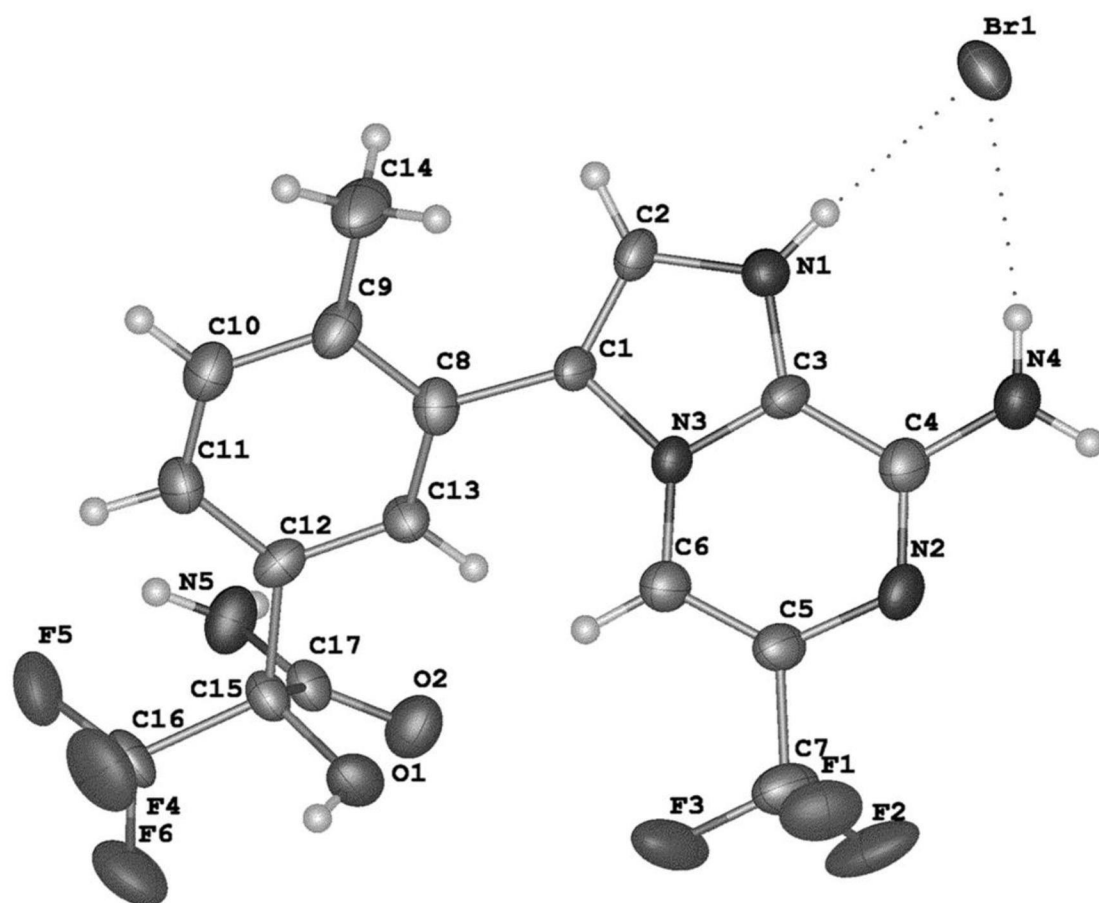
【圖 14】



【圖 15】



【圖 16A】



【圖 16B】