



- (21) 申請案號：109107147 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 04 日
- (51) Int. Cl. : *C07D401/14 (2006.01)* *A61K31/506 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)
- (30) 優先權：2019/03/05 美國 62/814,036
 2019/07/03 美國 62/870,465
- (71) 申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)
 美國
- (72) 發明人：哈密爾 約書亞 HUMMEL, JOSHUA (US)；李經緯 LI, JINGWEI (CN)；李振武 LI, ZHENWU (CN)；錢定權 QIAN, DING-QUAN (CN)；吳亮星 WU, LIANGXING (CN)；肖開炯 XIAO, KAIJIONG (CN)；徐美忠 XU, MEIZHONG (US)；楊傑佛瑞 C YANG, JEFFREY C. (US)；姚文清 YAO, WENQING (US)；張豐雷 ZHANG, FENGLI (US)；葉珉 YE, MIN (US)；潘瀛楠 CHEN, YINGNAN (US)；法瓦塔 瑪格麗特 FAVATA, MARGARET (GB)；盧艷聰 LO, YVONNE (US)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：13 共 429 頁

(54) 名稱

作為 CDK2 抑制劑之吡唑基嘧啶基胺化合物

(57) 摘要

本申請案提供週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2) 之吡唑基嘧啶基胺抑制劑，以及其醫藥組合物，及使用該等抑制劑及其醫藥組合物治療癌症之方法。

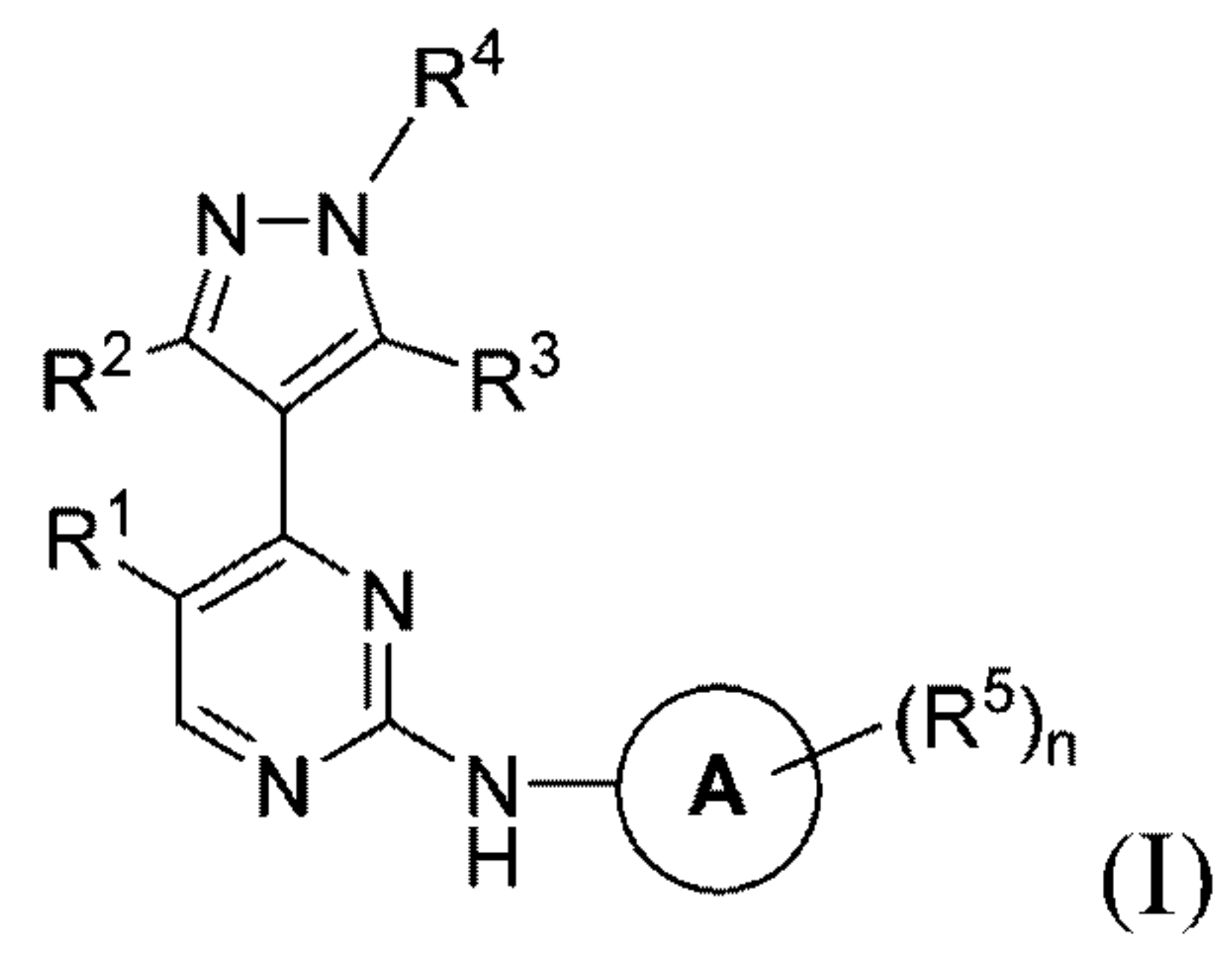
The present application provides pyrazolyl pyrimidinylamine inhibitors of cyclin-dependent kinase 2 (CDK2), as well as pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating cancer using the same.

指定代表圖：

細胞株	起源	CCNE1 擴增	CCNE1 CN
COV318	卵巢	+	14
OVCAR3_卵巢	卵巢	+	10
Fu-OV1	卵巢	+	10
KLE	子宮	+	7
COV504	卵巢	-	1
OV56	卵巢	-	2
Igrov1	卵巢	-	2

【圖 1A】

特徵化學式：





202100520

【發明摘要】

【中文發明名稱】作為 CDK2 抑制劑之吡唑基嘧啶基胺化合物

【英文發明名稱】PYRAZOLYL PYRIMIDINYLAMINE COMPOUNDS AS CDK2 INHIBITORS

【中文】

本申請案提供週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2) 之吡唑基嘧啶基胺抑制劑，以及其醫藥組合物，及使用該等抑制劑及其醫藥組合物治療癌症之方法。

【英文】

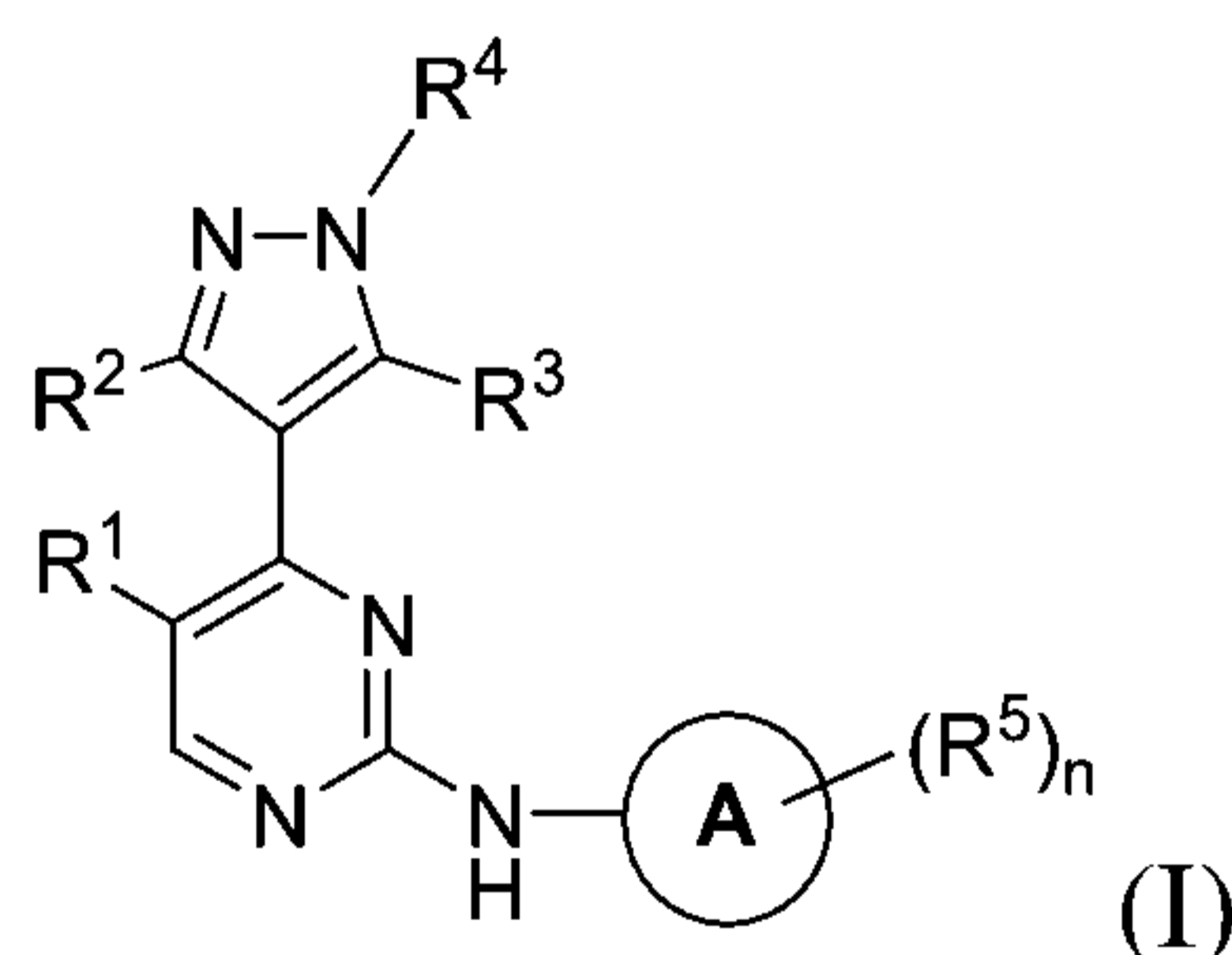
The present application provides pyrazolyl pyrimidinylamine inhibitors of cyclin-dependent kinase 2 (CDK2), as well as pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating cancer using the same.

【指定代表圖】圖 1A

【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 CDK2 抑制劑之吡唑基嘧啶基胺化合物

【英文發明名稱】PYRAZOLYL PYRIMIDINYLAMINE COMPOUNDS AS CDK2 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於吡唑基嘧啶基胺化合物，其抑制週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2)且可用於治療癌症。

【先前技術】

【0002】 週期蛋白依賴性激酶(CDK)係絲胺酸/蘇胺酸激酶家族。CDK 與稱為週期蛋白之調控亞單元異二聚化而變得完全活化且調控關鍵細胞過程，包括細胞週期進展及細胞分裂(Morgan, D. O., *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1997, 13: 261-91)。不受控之增殖係癌細胞之標誌。CDK 活性之失調與細胞週期之異常調控相關，且在幾乎所有形式之人類癌症中偵測到(Sherr, C. J., *Science*, 1996, 274(5293): 1672-7)。

【0003】 CDK2 尤其受關注，此乃因 CDK2 活性之失調時常發生在多種人類癌症中。CDK2 在促進 G1/S 轉變及 S 期進展中起至關重要之作用。CDK2 與週期蛋白 E (CCNE)複合使視網膜母細胞瘤口袋蛋白家族成員(p107、p130、pRb)磷酸化，導致 E2F 轉錄因子去抑制、G1/S 轉變相關基因表現及自 G1 至 S 期轉變(Henley, S.A.及 F.A. Dick, *Cell Div*, 2012, 7(1):第 10 頁)。此進而能使 CDK2/週期蛋白 A 活化，此使允許 DNA 合成、複製及中心體複製之內源性受質磷酸化(Ekholm, S.V.及 S.I. Reed, *Curr Opin Cell Biol*, 2000, 12(6): 676-84)。已報導，CDK2 路徑主要分別經由 CCNE1 之擴增及/或過表現以及使 CDK2 內源性抑制

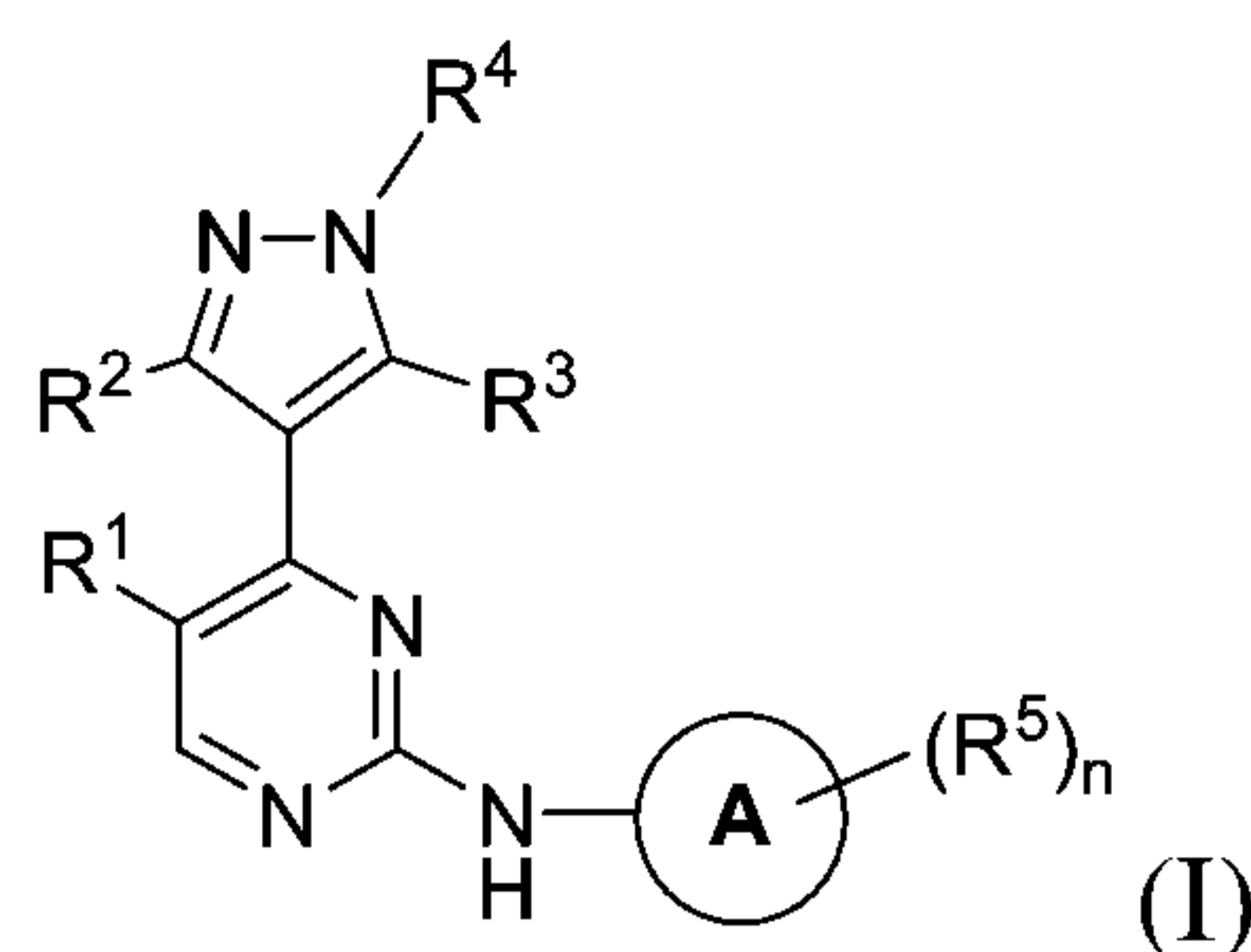
劑(例如 p27)去活化之突變來影響腫瘤形成(Xu, X.等人, *Biochemistry*, 1999, 38(27): 8713-22)。

【0004】 已在卵巢癌、胃癌、子宮內膜癌、乳癌及其他癌症中鑑別出 CCNE1 拷貝數增加及過表現，且其與該等腫瘤之不良結果相關(Keyomarsi, K.等人, *N Engl J Med*, 2002, 347(20): 1566-75 ; Nakayama, N.等人, *Cancer*, 2010, 116(11): 2621-34 ; Au-Yeung, G.等人, *Clin Cancer Res*, 2017, 23(7): 1862-1874 ; Rosen, D.G.等人, *Cancer*, 2006, 106(9): 1925-32)。據報導，CCNE1 之擴增及/或過表現亦在 HER2+乳癌中導致曲妥珠單抗(trastuzumab)抗性且在雌激素受體陽性乳癌中導致對 CDK4/6 抑制劑之抗性(Scaltriti, M.等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(9): 3761-6 ; Herrera-Abreu, M.T.等人, *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2301-13)。已顯示，靶向 CDK2 之各種方法誘導細胞週期阻滯及腫瘤生長抑制(Chen, Y.N.等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(8): 4325-9 ; Mendoza, N.等人, *Cancer Res*, 2003, 63(5): 1020-4)。據報導，在臨床前模型中，抑制 CDK2 亦在抗性 HER2+乳房腫瘤中恢復對曲妥珠單抗治療之敏感性(Scaltriti, 上文文獻)。

【0005】 在與失調之 CDK2 活性相關之癌症中，該等資料為考慮 CDK2 作為新藥開發之潛在靶標提供理論基礎。在過去的十年中，對開發 CDK 選擇性抑制劑之關注日益增多。儘管已付出巨大努力，但迄今為止尚無經批准之靶向 CDK2 之劑(Cicenas, J.等人, *Cancers (Basel)*, 2014, 6(4):第 2224-42 頁)。因此，業內仍需要發現具有新穎活性特徵之 CDK 抑制劑、尤其靶向 CDK2 之彼等抑制劑。本申請案係針對此需求及其他需求。

【發明內容】

【0006】 本發明尤其係關於式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中組成成員在本文中定義。

【0007】 本發明進一步提供醫藥組合物，其包含本文所闡述之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。

【0008】 本發明進一步提供抑制 CDK2 之方法，其包括使 CDK2 與本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0009】 本發明進一步提供抑制患者中之 CDK2 之方法，其包括向該患者投與本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 本發明亦提供治療患有與週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2) 相關之疾病或病症之人類個體之方法，其包括向該人類個體投與本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前已確定該人類個體：**(i)** **(a)** 具有編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列；及/或**(b)** 具有缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之週期蛋白依賴性激酶抑制劑 2A (CDKN2A) 基因；**(ii)** **(a)** 具有週期蛋白 E1 (CCNE1) 基因之擴增；及/或**(b)** 在自該人類個體獲得之生物樣品中具有高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準。

【0011】 本發明亦提供治療患有與週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2) 相關之疾病或病症之人類個體之方法，其包括：**(i)** 在自該人類個體獲得之生物樣品中鑑別：**(a)** 編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列；及/或**(b)** 缺少一或多個不活化性核酸取代之週期蛋白依賴性激酶抑制劑 2A (CDKN2A) 基因；**(ii)** 在自該人類個體獲得之生物樣品中鑑別：**(a)** 週期蛋白 E1 (CCNE1) 基因之擴

增；及/或(b)高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準；及(iii)向該人類個體投與本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】 本發明進一步提供評估患有與週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2)相關之疾病或病症之人類個體對本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的反應之方法，其包括：**(a)** 向該人類個體投與該化合物或該鹽，其中先前已確定該人類個體具有週期蛋白 E1 (CCNE1)基因之擴增及/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準；**(b)** 在步驟**(a)**之投與後，在自該個體獲得之生物樣品中量測視網膜母細胞瘤(Rb)蛋白質在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之磷酸化水準，其中與在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化對照水準相比，在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準降低指示該人類個體對該化合物或該鹽有反應。

【0013】 本發明進一步提供用於本文所闡述之任一方法中的本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 本發明進一步提供本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用以製備用於本文所闡述之任一方法中之藥劑。

【圖式簡單說明】

【0015】 **圖 1A 至圖 1B**：卵巢及子宮內膜細胞株之表徵。**圖 1A**：供研究使用之細胞株包括四種具有 CCNE1 擴增之細胞株及三種不具有 CCNE1 擴增之細胞株。指示 CCNE1 擴增拷貝數。**圖 1B**：藉由西方墨點(Western blot)在所指示之細胞株中測定 CCNE1 之表現。此墨點顯示，與具有該基因之中性拷貝或功能喪失 ($CN \leq 2$)之細胞株相比，按拷貝數($CN > 2$)具有 CCNE1 功能獲得之細胞株表現更高水準之 CCNE1 蛋白。GAPDH 作為加載對照進行偵測。Non-Amp，無擴增；Amp，擴增。

【0016】 **圖 2A 至圖 2B**: siRNA 介導之 CDK2 減弱抑制 CCNE1 擴增細胞株之增殖。**圖 2A**: 在經亂序 siRNA (「對照」)或 CDK2 siRNA 轉染後 72 小時, 收穫 CCNE1 擴增之 Fu-ov1 (上圖)及 KLE (下圖)細胞且使其經受細胞週期分析。藉由 FACS 評估細胞週期時相分佈。所示為三個單獨實驗之代表性影像。**圖 2B**: 在經 CDK2 siRNA 轉染後, 藉由西方墨點分析確認 CDK2 減弱。GAPDH 用作加載對照。

【0017】 **圖 3A 至圖 3B**: CDK2 減弱不會抑制 CCNE1 Non-Amp 株之增殖。**圖 3A**: 在經對照 siRNA 及 CDK2 siRNA 轉染後 72 小時, 收穫 CCNE1 無擴增之 COV504 及 Igrov1 細胞且使其經受細胞週期分析。藉由 FACS 評估細胞週期時相分佈。所示為三個單獨實驗之代表性影像。**圖 3B**: 在經 CDK2 siRNA 轉染後, 藉由西方墨點分析確認 CDK2 減弱。GAPDH 用作加載對照。

【0018】 **圖 4**: 藉由 siRNA 引起之 CDK2 減弱抑制 CCNE1 擴增之人類癌細胞株之增殖, 但不抑制 CCNE1 無擴增之人類癌細胞株之增殖。相對於對照 siRNA, 轉染 CDK2 siRNA 後 3 天處於 S 期之細胞百分比。藉由 FACS 評估細胞週期時相分佈。平均值代表在四種 CCNE1 Amp 細胞株及三種 Non-Amp 株中之三個獨立實驗。

【0019】 **圖 5**: 帕博西尼(Palbociclib)處理在 CCNE1 無擴增細胞株中誘導對增殖之劑量依賴性抑制, 但在擴增細胞株中則無此情形。在帕博西尼處理 16 小時後, 對 CCNE1 無擴增細胞株 COV504 (上圖)及 CCNE1 擴增之 OVCAR3 細胞(下圖)之細胞週期分析。藉由 FACS 評估細胞週期時相分佈。

【0020】 **圖 6**: 帕博西尼處理選擇性地抑制 CCNE1 無擴增之癌細胞株之增殖。相對於 DMSO, 指示劑量之帕博西尼 16 小時後, 處於 S 期之細胞百分比。

【0021】 圖 7A 至圖 7B：藉由 siRNA 引起之 CDK2 減弱在 CCNE1 擴增之卵巢細胞中阻斷 RB 在 S780 處之磷酸化，但在無擴增之卵巢細胞中則不阻斷。圖 7A：四種 CCNE1 Amp 細胞株(COV318、Fu-OV1、OVCAR3 及 KLE 細胞)經 CDK2 siRNA 轉染 72 小時。圖 7B：三種 CCNE1 Non-Amp 細胞株(COV504、OV56 及 Igrov1)經 CDK2 siRNA 轉染 72 小時。自 CDK2 siRNA 或對照 siRNA 轉染細胞提取總蛋白質，且使其經受西方印漬術。GAPDH 用作加載對照。

【0022】 圖 8A 至圖 8B：帕博西尼在 CCNE1 無擴增之卵巢細胞中阻斷 RB 在 S780 處之磷酸化，但在擴增之卵巢細胞中則不阻斷。圖 8A：如所指示，在各種濃度之帕博西尼下將 CCNE1 Amp OVCAR3 及 COV318 細胞處理 1 小時或 15 h。圖 8B：如所指示，在各種濃度之帕博西尼下將 CCNE1 Non-Amp COV504 及 OV56 處理 1 小時或 15 h。自該等帕博西尼或 DMSO (對照)處理之細胞提取總蛋白質，且使其經受西方印漬術。p-RB，磷酸化之視網膜母細胞瘤蛋白。GAPDH 用作加載對照。

【0023】 圖 9A 至圖 9B：藉由 dTAG 引起之 CDK2 降解降低 RB 在 S780 處之磷酸化。圖 9A：dTAG 之化學結構。圖 9B：藉由 CDK2-dTAG 處理 14 小時引起之 CDK2-FKBP12(F36V)降解在 CDK2 剔除之 OVCAR3 (右圖，Cas9+，CDK2-FKBP12(F36V)-HA+，CDK2-gRNA)細胞中抑制 RB 在 S780 處之磷酸化，但在具有內源性 CDK2 之 OVCAR3 細胞 (左圖，Cas9+，CDK2-FKBP12(F36V)-HA+，對照-gRNA)中則不抑制。

【0024】 圖 10A 至圖 10B：用於鑑別 CDK2 抑制劑之 p-RB S780 HTRF 細胞分析。圖 10A：CDK2 生物化學激酶活性分析中之 IC₅₀。圖 10B：在 p-RB S780 HTRF 細胞分析中所測試之參照化合物之濃度反應分析。HTRF，均相時間解析螢光。來自 HTRF 細胞分析之 IC₅₀與 CDK2 酶分析中之 IC₅₀相關。

【0025】 圖 11：CCLE 資料集之生物資訊學分析揭示 CCNE1 擴增細胞對 CDK2 抑制之敏感性依賴於功能性 p16。圖 11 顯示 p16 在 CDK2 敏感與不敏感細胞株中之狀態。CCLE：布羅德研究所癌細胞株百科全書(Broad Institute Cancer Cell Line Encyclopedia) (參見 Barretina，下文)。

【0026】 圖 12A 至圖 12B：具有功能障礙性 p16 之 CCNE1 擴增細胞對 CDK2 抑制無反應。圖 12A：CCNE1 Amp 之三種胃細胞株中 p16 之西方墨點分析。圖 12B：相對於對照 siRNA，轉染 CDK2 siRNA 後 3 天處於 S 期之細胞百分比。藉由 FACS 評估細胞週期時相分佈。

【0027】 圖 13：藉由 siRNA 引起之 p16 減弱在 CCNE1 擴增細胞中消除 CDK2 抑制誘導之細胞週期抑制。相對於經對照 siRNA 及 DMSO 處理之細胞，對 p16 減弱及 CDK2 抑制劑處理後之 S 期細胞百分比進行正規化。利用對照 siRNA 或 p16 siRNA 轉染 CCNE1 擴增之 COV318 細胞。轉染後 72 小時，利用 100 nM 之 CDK2 抑制劑化合物 A 處理細胞。在處理後 16 小時，收穫細胞且使其經受細胞週期分析。

【實施方式】

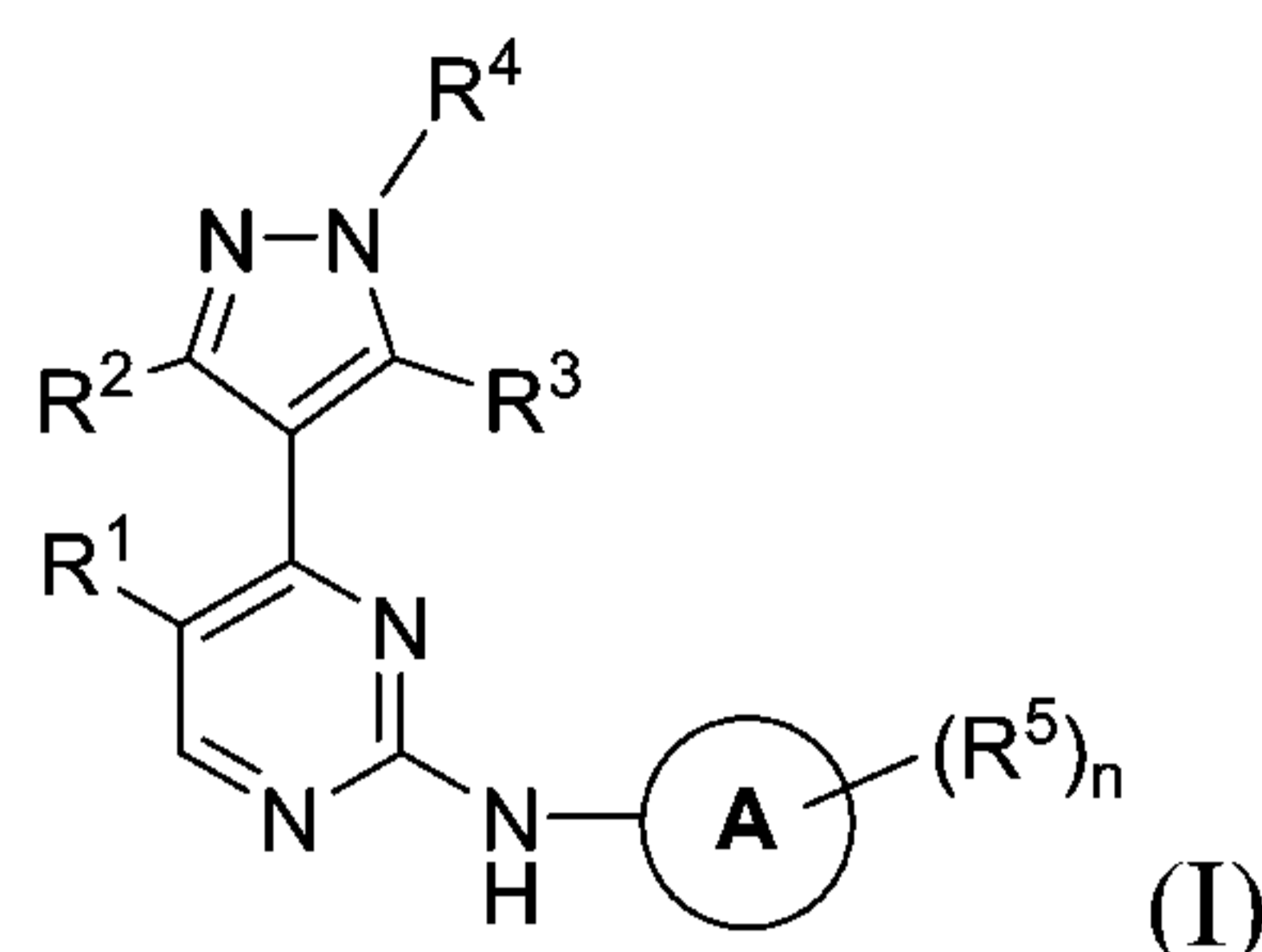
【0028】 本申請案主張於 2019 年 3 月 5 日提出申請之美國臨時申請案第 62/814,036 號及於 2019 年 7 月 3 日提出申請之美國臨時申請案第 62/870,465 號之優先權權益，該等臨時申請案各自係以全文引用的方式併入本文中。

序列表

【0029】 本申請案含有序列表，該序列表已以 ASCII 格式電子提交且在此係以全文引用的方式併入。該 ASCII 拷貝創建於 2020 年 3 月 3 日，命名為 20443-0603WO1_SL.txt 且大小為 15,000 個位元組。

化合物

【0030】 本申請案尤其提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n 係 1、2、3、4、5 或 6；

o 係 1、2、3 或 4；

p 係 1、2、3 或 4；

R^1 係選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；且 R^2 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；或

R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；且 R^2 係選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-6} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基、該 C_{2-4} 烯基、該 C_{2-4} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{3A} 取代基取代；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-14} 環烷基、4 員至 14 員雜環烷基、5 員至 14 員雜芳基、 C_{3-14} 環烷基- C_{1-6} 烷基、6 員至 14 員芳基- C_{1-6} 烷基、4

員至 14 員雜環烷基-C₁₋₆烷基、5 員至 14 員雜芳基-C₁₋₆烷基、(R^{4A})₀₋₆員至 10 員芳基-及(R⁶)_p-C₁₋₆烷基-；其中該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₁₄環烷基、該 4 員至 14 員雜環烷基、該 5 員至 14 員雜芳基、該 C₃₋₁₄環烷基-C₁₋₆烷基、該 6 員至 14 員芳基-C₁₋₆烷基、該 4 員至 14 員雜環烷基-C₁₋₆烷基及該 5 員至 14 員雜芳基-C₁₋₆烷基各自視情況經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R⁵ 獨立地選自鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、NHOR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)NR^{c5}(OR^{a5})、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}、NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}、OS(O)₂R^{b5}、S(O)(=NR^{e5})R^{b5}、SF₅、P(O)R^{f5}R^{g5}、OP(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵)、P(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵)及 BR^{j5}R^{k5}，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、該 6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R⁶ 獨立地選自 CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、

$\text{NR}^{c4}\text{C}(=\text{NR}^{e4})\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C}(=\text{NR}^{e4})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 、
 $\text{NR}^{c4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{e4})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{e4})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{b4}$ 、 $\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{e4})\text{R}^{b4}$ 、 SF_5 、
 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{f4}\text{R}^{g4}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{h4})(\text{OR}^{i4})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{h4})(\text{OR}^{i4})$ 及 $\text{BR}^{j4}\text{R}^{k4}$ ；

環部分 A 係 4 員至 14 員雜環烷基，其中環部分 A 在該 4 員至 14 員雜環烷基之飽和或部分飽和環之環成員處連接至式(I)之-NH-基團；

每一 R^{3A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 NHOR^{a3} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}(\text{OR}^{a3})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{e3})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{e3})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{e3})\text{R}^{b3}$ 、 SF_5 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{f3}\text{R}^{g3}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{h3})(\text{OR}^{i3})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{h3})(\text{OR}^{i3})$ 及 $\text{BR}^{j3}\text{R}^{k3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-10} 環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

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

烷基、5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、
 C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、
 NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、
 NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、
 NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、
 S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}、OS(O)₂R^{b4}、S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、SF₅、
 P(O)R^{f4}R^{g4}、OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)、P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)及 BR^{j4}R^{k4}，其中該 C₁₋₆ 烷基、
 該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 6 員至 10 員芳
 基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、
 該 6 員至 10 員芳基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 10
 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；
 每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、
 C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇
 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 6 員雜
 芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a41}、SR^{a41}、NHOR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)NR^{c41}(OR^{a41})、
 C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、
 NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(=NR^{e41})R^{b41}、C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}、
 NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}、NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}S(O)R^{b41}、
 NR^{c41}S(O)₂R^{b41}、NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、S(O)R^{b41}、
 S(O)NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂R^{b41}、S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}、OS(O)₂R^{b41}、
 S(O)(=NR^{e41})R^{b41}、SF₅、P(O)R^{f41}R^{g41}、OP(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹)、P(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹)
 及 BR^{j41}R^{k41}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該
 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環

烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；
 每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a42}、SR^{a42}、NHOR^{a42}、C(O)R^{b42}、C(O)NR^{c42}R^{d42}、C(O)NR^{c42}(OR^{a42})、C(O)OR^{a42}、OC(O)R^{b42}、OC(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}C(O)R^{b42}、NR^{c42}C(O)OR^{a42}、NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}、C(=NR^{e42})R^{b42}、C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}、NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}S(O)R^{b42}、NR^{c42}S(O)₂R^{b42}、NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}、NR^{c42}S(O)₂NR^{c42}R^{d42}、S(O)R^{b42}、S(O)NR^{c42}R^{d42}、S(O)₂R^{b42}、S(O)₂NR^{c42}R^{d42}、OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}、OS(O)₂R^{b42}、S(O)(=NR^{e42})R^{b42}、SF₅、P(O)R^{f42}R^{g42}、OP(O)(OR^{h42})(ORⁱ⁴²)、P(O)(OR^{h42})(ORⁱ⁴²)及 BR^{j42}R^{k42}，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；
 每一 R^{5A} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、NHOR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)NR^{c51}(OR^{a51})、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(=NR^{e51})R^{b51}、C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}、NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)R^{b51}、

$\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e51}})\text{R}^{\text{b51}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b51}}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$ 、 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e51}})\text{R}^{\text{b51}}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$ 、
 $\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e51}})\text{R}^{\text{b51}}$ 、 SF_5 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f51}}\text{R}^{\text{g51}}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h51}})(\text{OR}^{\text{i51}})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h51}})(\text{OR}^{\text{i51}})$
 及 $\text{BR}^{\text{j51}}\text{R}^{\text{k51}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該
 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環
 烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6
 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；
 每一 R^{5B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7}
 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜
 芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a52} 、 SR^{a52} 、 NHOR^{a52} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}(\text{OR}^{\text{a52}})$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a52}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b52}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e52}})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e52}})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e52}})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e52}})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b52}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e52}})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b52}}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e52}})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b52}}$ 、
 $\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e52}})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 SF_5 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f52}}\text{R}^{\text{g52}}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h52}})(\text{OR}^{\text{i52}})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h52}})(\text{OR}^{\text{i52}})$
 及 $\text{BR}^{\text{j52}}\text{R}^{\text{k52}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該
 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環
 烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6
 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{G} 取代基取代；
 每一 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔
 基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、

C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6員至10員芳基- C_{1-4} 烷基、4員至10員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及5員至10員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-10} 環烷基、該6員至10員芳基、該4員至10員雜環烷基、該5員至10員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該6員至10員芳基- C_{1-4} 烷基、該4員至10員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該5員至10員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

或連接至同一N原子之任一 R^{c3} 及 R^{d3} 與其所連接之N原子一起形成5員或6員雜芳基或4員至10員雜環烷基，其中該5員或6員雜芳基或該4員至10員雜環烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6員至10員芳基、4員至10員雜環烷基、5員至10員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6員至10員芳基- C_{1-4} 烷基、4員至10員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及5員至10員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{e3} 獨立地選自H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6員至10員芳基、4員至10員雜環烷基、5員至10員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6員至10員芳基- C_{1-4} 烷基、4員至10員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及5員至10員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{f3} 及 R^{g3} 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6員至10員芳基、4員至10員雜環烷基、5員至10員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6員至10員芳基- C_{1-4} 烷基、4員至10員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及5員至10員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h3} 及 R^{i3} 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6員至10員芳基、4員至10員雜環烷基、5員至10員雜芳基、 C_{3-10}

環烷基-C₁₋₄烷基、6員至10員芳基-C₁₋₄烷基、4員至10員雜環烷基-C₁₋₄烷基及5員至10員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{j3} 及 R^{k3} 獨立地選自 OH、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基；

或連接至同一 B 原子之任一 R^{j3} 及 R^{k3} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{a4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6員至10員芳基、4員至10員雜環烷基、5員至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6員至10員芳基-C₁₋₄烷基、4員至10員雜環烷基-C₁₋₄烷基及5員至10員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 6員至10員芳基、該 4員至10員雜環烷基、該 5員至10員雜芳基、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、該 6員至10員芳基-C₁₋₄烷基、該 4員至10員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5員至10員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

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

每一 R^{b4} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6員至10員芳基、4員至10員雜環烷基、5員至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6員至10員芳基-C₁₋₄烷基、4員至10員雜環烷基-C₁₋₄烷基及5員至10員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{e4} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6員至10員芳基、4員至10員

雜環烷基、5員至10員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6員至10員芳基- C_{1-4} 烷基、4員至10員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及5員至10員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

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

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

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

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

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

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 14 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{b41} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{e41} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{f41} 及 R^{g41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h41} 及 R^{i41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

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

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

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c42} 及 R^{d42} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 14 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{e42} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{f42} 及 R^{g42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h42} 及 R^{i42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

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

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

每一 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-10} 環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{e5} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{f5} 及 R^{g5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h5} 及 R^{i5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{j5} 及 R^{k5} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或連接至同一 B 原子之任一 R^{j5} 及 R^{k5} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c51} 及 R^{d51} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 14 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{e51} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{f51} 及 R^{g51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h51} 及 R^{i51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{j51} 及 R^{k51} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或連接至同一 B 原子之任一 R^{j51} 及 R^{k51} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c52} 及 R^{d52} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 14 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{b52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{e52} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{f52} 及 R^{g52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h52} 及 R^{i52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{j52} 及 R^{k52} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或連接至同一 B 原子之任一 R^{j52} 及 R^{k52} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；且

每一 R^G 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-3} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基。

【0031】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、鹵基、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；或 R^1 係選自 F、Cl、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基。

【0032】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、F、Cl、CN 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 CH_3 及 CF_3 ；或 R^1 係選自 F、Cl、CN 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 H、 CH_3 及 CF_3 。

【0033】 在一些實施例中， R^1 係選自 Cl、CN 及 CF_3 ；且 R^2 係 H。

【0034】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；或 R^1 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基。

【0035】 在一些實施例中， R^1 係選自 H 及 F；且 R^2 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；或 R^1 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H 及 F。

【0036】 在一些實施例中， R^1 係選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；且 R^2 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基。

【0037】 在一些實施例中， R^1 係選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基。

【0038】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、F、Cl、 CH_3 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 F、Cl、 CH_3 及 CF_3 ；或 R^1 係選自 F、Cl、 CH_3 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 H、F、Cl、 CH_3 及 CF_3 。

【0039】 在一些實施例中， R^1 係選自 H 及 F；且 R^2 係選自 F、Cl、 CH_3 及 CF_3 ；或 R^1 係選自 F、Cl、 CH_3 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 H 及 F。

【0040】 在一些實施例中， R^1 係選自 F、Cl、 CH_3 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 H、F、Cl、 CH_3 及 CF_3 。

【0041】 在一些實施例中， R^1 係選自 F、Cl、 CH_3 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 H 及 F。

【0042】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；且 R^2 係選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基。

【0043】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基。

【0044】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、F、Cl、 CH_3 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 F、Cl、 CH_3 及 CF_3 。

【0045】 在一些實施例中， R^1 係選自 H 及 F；且 R^2 係選自 F、Cl、 CH_3 及 CF_3 。

【0046】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基及 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基；其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基、該 C_{2-4} 烯基、該 C_{2-4} 炔基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{3A} 取代基取代。

【0047】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；其中該 C_{1-4} 烷基及該 C_{1-4} 鹵代烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{3A} 取代基取代。

【0048】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基。

【0049】 在一些實施例中， R^3 係選自 H 及 C_{1-3} 鹵代烷基。

【0050】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、F、Cl、CN、甲基、乙基、丙基、異丙基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3CH_2 、 CHF_2CH_2 及 CH_2FCH_2 。

【0051】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、F、Cl、甲基及 CF_3 。

【0052】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、 CH_3 及 CF_3 。

【0053】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、Cl、CN 及 CF_3 。

【0054】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、Cl 及 CF_3 。

【0055】 在一些實施例中， R^3 係選自 H 及 CF_3 。

【0056】 在一些實施例中：

每一 R^{3A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $NHOR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0057】 在一些實施例中，每一 R^{3A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 OR^{a3} 及 $NR^{c3}R^{d3}$ ；且每一 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0058】 在一些實施例中， R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-6} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -6 員至 10 員芳基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0059】 在一些實施例中， R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6}

烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₆烷基、5員至6員雜芳基-C₁₋₆烷基、(R^{4A})_o-苯基-及(R⁶)_p-C₁₋₆烷基-；其中該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該4員至7員雜環烷基、該5員至6員雜芳基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、該苯基-C₁₋₆烷基、該4員至7員雜環烷基-C₁₋₆烷基及該5員至6員雜芳基-C₁₋₆烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{4A}取代基取代。

【0060】 在一些實施例中，R⁴係選自C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、苯基-C₁₋₆烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₆烷基、5員至6員雜芳基-C₁₋₆烷基、(R^{4A})_o-苯基-及(R⁶)_p-C₁₋₆烷基-；其中該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該4員至7員雜環烷基、該5員至6員雜芳基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、該苯基-C₁₋₆烷基、該4員至7員雜環烷基-C₁₋₆烷基及該5員至6員雜芳基-C₁₋₆烷基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{4A}取代基取代。

【0061】 在一些實施例中，R⁴係選自C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、4員至7員雜環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₆烷基及(R⁶)_p-C₁₋₆烷基-；其中該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該4員至7員雜環烷基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基及該4員至7員雜環烷基-C₁₋₆烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{4A}取代基取代。

【0062】 在一些實施例中，R⁴係選自C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、4員至7員雜環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基及4員至7員雜環烷基-C₁₋₆烷基；其中該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該4員至7員雜環烷基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基及該4員至7員雜環烷基-C₁₋₆烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{4A}取代基取代。

【0063】 在一些實施例中， R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0064】 在一些實施例中， R^4 係選自 CF_3CH_2 、環己基、四氫-2H-吡喃基、N-甲基六氫吡啶-4-基、2-氟苯基及 2-氯苯基。

【0065】 在一些實施例中， R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該及該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0066】 在一些實施例中， R^4 係選自 CF_3CH_2 、 CHF_2CH_2 、 $-C(Me)_2-C(O)NH_2$ 、環己基、四氫-2H-吡喃基、環丙基甲基、四氫呋喃基甲基、六氫吡啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基及苯基，其中該環己基、該吡啶-3-基、該吡啶-4-基及該苯基各自經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【0067】 在一些實施例中：
 每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a4} 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{1-6} 鹵代烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 OR^{a4} 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D、CN、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 及 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ；

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

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 及 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0068】 在一些實施例中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 OR^{a4} 及 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-7} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{3-7} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D 及 $NR^{c41}R^{d41}$ ；

每一 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 7 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 及 $S(O)_2R^{b42}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0069】 在一些實施例中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環

烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a41}、SR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}S(O)₂R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂R^{b41}及S(O)₂NR^{c41}R^{d41}，其中該C₁₋₆烷基、該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該苯基、該4員至7員雜環烷基、該5員至6員雜芳基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{4C}取代基取代；

每一R^{4C}獨立地選自H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a42}、SR^{a42}、NHOR^{a42}、C(O)R^{b42}、C(O)NR^{c42}R^{d42}、C(O)OR^{a42}、OC(O)R^{b42}、OC(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}C(O)R^{b42}、NR^{c42}C(O)OR^{a42}、NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}S(O)₂R^{b42}、NR^{c42}S(O)₂NR^{c42}R^{d42}、S(O)₂R^{b42}及S(O)₂NR^{c42}R^{d42}；

每一R^{a4}、R^{c4}及R^{d4}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₆烷基、該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該苯基、該4員至7員雜環烷基、該5員至6員雜芳基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{4B}取代基取代；

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

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

每一 R^{b41} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0070】 在一些實施例中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{6} 獨立地選自 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 NHOR^{a4} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a41} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a41}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

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

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0071】 在一些實施例中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{1-6} 鹵代烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代。

【0072】 在一些實施例中，每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且每一 R^6 係鹵基、CN、OH 及 C_{1-4} 烷氧基。

【0073】 在一些實施例中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{4B} 獨立地選自 CN、OH、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 C_{3-4} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；且

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代。

【0074】 在一些實施例中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 NH_2 及 $C(O)NHR^{d4}$ ；

每一 R^6 獨立地選自 CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基及 $C(O)NHR^{d4}$ ；

每一 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基及 C_{3-4} 環烷基，其中該 C_{3-4} 環烷基視情況經 R^{4B} 取代；且

每一 R^{4B} 獨立地選自 CN、OH、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基。

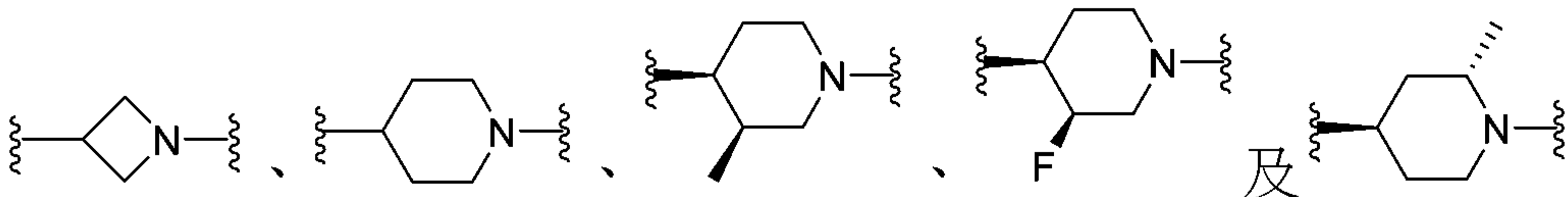
【0075】 在一些實施例中，環部分 A 係 4 員至 10 員雜環烷基，其中該雜環烷基不包含芳香族環。

【0076】 在一些實施例中，環部分 A 係單環 4 員至 7 員雜環烷基。

【0077】 在一些實施例中，環部分 A 係氮雜環丁烷環、吡咯啉環、六氫吡啶環或氮雜環庚烷環。

【0078】 在一些實施例中，環部分 A 係氮雜環丁-3-基、六氫吡啶-3-基或六氫吡啶-4-基。

【0079】 在一些實施例中，環部分 A 係選自：

，其中氮環成員連接至 $-S(O)_2R^{b5}$ 。

【0080】 在一些實施例中，n 係 1、2、3 或 4。

- 【0081】 在一些實施例中， n 係 1、2 或 3。
- 【0082】 在一些實施例中， n 係 1 或 2。
- 【0083】 在一些實施例中， n 係 1。
- 【0084】 在一些實施例中， n 係 2。
- 【0085】 在一些實施例中，每一 R^5 獨立地選自鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、NHOR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5} 及 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該 6 員至 10 員芳基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代。
- 【0086】 在一些實施例中，每一 R^5 獨立地選自鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、NHOR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5} 及 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、

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

【0087】 在一些實施例中，每一 R⁵ 獨立地選自鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、S(O)₂R^{b5} 及 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代。

【0088】 在一些實施例中，每一 R⁵ 獨立地選自 C₁₋₃烷基及 C₁₋₃鹵代烷基。在一些實施例中，至少一個 R⁵ 係 S(O)₂R^{b5} (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)及(IIIc)中)。

【0089】 在一些實施例中，一個 R⁵ 係 S(O)₂R^{b5} (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)；且任一其餘 R⁵ 各自獨立地係經選擇之 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₄環烷基、OR^{a5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5} 及 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}。

【0090】 在一些實施例中，一個 R⁵ 係 S(O)₂R^{b5} (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄

烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；且其餘 R^5 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 C_{3-4} 環烷基。

【0091】 在一些實施例中，一個 R^5 係 $S(O)_2R^{b5}$ (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基及苯基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；且其餘 R^5 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 C_{3-4} 環烷基。

【0092】 在一些實施例中，一個 R^5 係 $S(O)_2R^{b5}$ (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；且其餘 R^5 各自獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-2} 烷基。

【0093】 在一些實施例中，一個 R^5 係 $S(O)_2R^{b5}$ (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 8 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、苯基- C_{1-4} 烷基及 4 員至 8 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；且其餘 R^5 各自獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-2} 烷基。

【0094】 在一些實施例中，一個 R^5 係選自 $S(O)_2R^{b5}$ (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自甲基、氰基-甲基、吡啶-4-基、N-甲基吡啶-4-基、四氫-2H-吡喃-4-基、苄基及苯基，其中該苯基視情況經 CN 或(嗎啉-4-基)-C(O)NH-取代；且其餘 R^5 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基。

【0095】 在一些實施例中，一個 R^5 係選自 $S(O)_2R^{b5}$ (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自甲基、氰基-甲基、吡啶-4-基、N-甲基吡啶-4-

基、四氫-2H-吡喃-4-基、苄基、吡啶-2-基、1-甲基-咪唑-4-基、1-乙基-咪唑-4-基及苯基，其中該苯基視情況經 CN 或(嗎啉-4-基)-C(O)NH-取代；且其餘 R^5 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基。

【0096】 在一些實施例中，每一其餘 R^5 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵代烷基。

【0097】 在一些實施例中，每一其餘 R^5 獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-2} 烷基。

【0098】 在一些實施例中，每一其餘 R^5 獨立地選自 H、F 及 CH_3 。

【0099】 在一些實施例中：

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；每一 R^{5B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a52} 、 SR^{a52} 、 $NHOR^{a52}$ 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $OC(O)R^{b52}$ 、 $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$ 、

$\text{NR}^{\text{c52}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b52}}$
及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ ；

每一 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-10} 環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4}

烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{5B}取代基取代；

每一R^{a52}、R^{c52}及R^{d52}獨立地選自H、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵代烷基；且

每一R^{b52}獨立地選自C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵代烷基。

【0100】 在一些實施例中：

每一R^{5A}獨立地選自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}、S(O)₂R^{b51}及S(O)₂NR^{c51}R^{d51}，其中該C₁₋₆烷基、該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該苯基、該4員至7員雜環烷基、該5員至6員雜芳基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{5B}取代基取代；

每一R^{a51}、R^{c51}及R^{d51}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₆烷基、該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該苯基、該4員至7員雜環烷基、該5員至6員雜芳基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{5B}取代基取代；

每一R^{b51}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4員至7員

雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、OR^{a52}、NR^{c52}R^{d52}、C(O)R^{b52}、C(O)NR^{c52}R^{d52}、C(O)OR^{a52}、NHC(O)R^{b52}、NHS(O)₂R^{b52}、NHC(O)OR^{a52}、NHC(O)NR^{c52}R^{d52}、S(O)₂R^{b52} 及 S(O)₂NR^{c52}R^{d52}；

每一 R^{a52}、R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、C₁₋₄烷基及 C₁₋₄鹵代烷基；且

每一 R^{b52} 獨立地選自 C₁₋₄烷基及 C₁₋₄鹵代烷基。

【0101】 在一些實施例中：

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₃烷基、4 員至 7 員雜環烷基、OR^{a51}、NR^{c51}R^{d51} 及 NR^{c51}C(O)R^{b51}，其中該 C₁₋₃烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基及 C₃₋₆環烷基；

每一 R^{b51} 獨立地選自 4 員至 7 員雜環烷基；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H 及 OR^{a52}；且

每一 R^{a52} 獨立地選自 H 及 C₁₋₃烷基。

【0102】 在一些實施例中：

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}、S(O)₂R^{b51} 及 S(O)₂NR^{c51}R^{d51}，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該

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

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₄環烷基、OR^{a52}、C(O)R^{b52}、C(O)NR^{c52}R^{d52}、C(O)OR^{a52}、OC(O)R^{b52}、OC(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}C(O)R^{b52}、NR^{c52}S(O)₂R^{b52}、S(O)R^{b52}、S(O)₂R^{b52} 及 S(O)₂NR^{c52}R^{d52}；

每一 R^{a5}、R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{b5} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a51}、R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環

烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a52}、R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基；且

每一 R^{b52} 獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基。

【0103】 在一些實施例中：

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₄環烷基、OR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、S(O)₂R^{b51} 及 S(O)₂NR^{c51}R^{d51}，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₁₋₆鹵代烷基及該 C₃₋₄環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、OH、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵代烷氧基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基；

每一 R^{a5}、R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；且

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代。

【0104】 在一些實施例中：

n 係 1、2、3 或 4；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；或

R^1 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基及 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基；其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{3A} 取代基取代；

每一 R^{3A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $NHOR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-6} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -6 員至 10 員芳基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4}

烷基、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 及 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4}

烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{4B}取代基取代；

每一R^{a41}、R^{c41}及R^{d41}獨立地選自H、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵代烷基；

每一R^{b41}獨立地選自C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵代烷基；

環部分A係單環4員至7員雜環烷基；

每一R⁵獨立地選自鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a5}、SR^{a5}、NHOR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}及S(O)₂NR^{c5}R^{d5}，其中該C₁₋₆烷基、該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該C₁₋₆鹵代烷基、該C₃₋₇環烷基、該苯基、該4員至7員雜環烷基、該5員至6員雜芳基、該C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{5A}取代基取代；

條件係至少一個R⁵係選自S(O)₂R^{b5}；

每一R^{5A}獨立地選自H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4員至7員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5員至6員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、NHOR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}、S(O)₂R^{b51}及S(O)₂NR^{c51}R^{d51}，其中該C₁₋₆烷基、該C₂₋₆烯基、該C₂₋₆炔基、該C₁₋₆鹵代烷基、

該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；每一 R^{5B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a52}、SR^{a52}、NHOR^{a52}、C(O)R^{b52}、C(O)NR^{c52}R^{d52}、C(O)OR^{a52}、OC(O)R^{b52}、OC(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}C(O)R^{b52}、NR^{c52}C(O)OR^{a52}、NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}S(O)₂R^{b52}、NR^{c52}S(O)₂NR^{c52}R^{d52}、S(O)R^{b52}、S(O)₂R^{b52} 及 S(O)₂NR^{c52}R^{d52}；

每一 R^{a5}、R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、該 6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{b5} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^G 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-3} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基。

【0105】 在一些實施例中：

n 係 1、2 或 3；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；或

R^1 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基、該 C_{2-4} 烯基、該 C_{2-4} 炔基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{3A} 取代基取代；

R^{3A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 OR^{a3} 及 $NR^{c3}R^{d3}$ ；

每一 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{1-6} 鹵代烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

環部分 A 係氮雜環丁烷環、吡咯啉環、六氫吡啶環或氮雜環庚烷環；

一個 R^5 係選自 $S(O)_2R^{b5}$ ；

其餘 R^5 各自獨立地係經選擇之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a5} 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a52} 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $OC(O)R^{b52}$ 、 $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$ 、 $S(O)R^{b52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ ；

每一 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{b52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【0106】 在一些實施例中：

n 係 1、2 或 3；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H 及 F；且 R^2 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；或

R^1 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H 及 F。

R^3 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

每一 R^6 係 CN、OH 及 C_{1-4} 烷氧基；

環部分 A 係氮雜環丁-3-基、六氫吡啶-3-基或六氫吡啶-4-基；

一個 R^5 係選自 $S(O)_2R^{b5}$ ；

R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

其餘 R^5 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₄ 環烷基、OR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、S(O)₂R^{b51} 及 S(O)₂NR^{c51}R^{d51}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基及該 C₃₋₄ 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、OH、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基、C₁₋₃ 烷基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；且

每一 R^{b51} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代。

【0107】 在一些實施例中：

n 係 1、2 或 3；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H、鹵基、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 鹵代烷基；且 R^2 係選自鹵基、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 鹵代烷基；或

R^1 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基、該 C_{2-4} 烯基、該 C_{2-4} 炔基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{3A} 取代基取代；

R^{3A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 OR^{a3} 及 $NR^{c3}R^{d3}$ ；

每一 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基及 C_{3-4} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基及該 C_{3-4} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 CN、OH、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

環部分 A 係氮雜環丁烷環、吡咯啉環、六氫吡啶環或氮雜環庚烷環；

每一 R^5 獨立地係經選擇之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a5} 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a52} 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $OC(O)R^{b52}$ 、 $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$ 、 $S(O)R^{b52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ ；

每一 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷

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

每一 R^{b5} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a51}、R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a52}、R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基；且

每一 R^{b52} 獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基。

【0108】 在一些實施例中：

n 係 1 或 2；

o 係 1 或 2；

p 係 1；

R^1 係選自 H 及 F；且 R^2 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；或

R^1 係選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H 及 F；

R^3 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 NH_2 及 $C(O)NHR^{d4}$ ；

每一 R^6 獨立地選自 CN、OH、 C_{1-3} 烷氧基及 $C(O)NHR^{d4}$ ；

每一 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基及 C_{3-4} 環烷基，其中該 C_{3-4} 環烷基視情況經 R^{4B} 取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 CN、OH、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

環部分 A 係氮雜環丁-3-基、六氫吡啶-3-基或六氫吡啶-4-基；

R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

其餘 R^5 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₄ 環烷基、OR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、S(O)₂R^{b51} 及 S(O)₂NR^{c51}R^{d51}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基及該 C₃₋₄ 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、OH、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基、C₁₋₃ 烷基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代。

【0109】 在一些實施例中：

n 係 1 或 2；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H、鹵基、CN 及 C₁₋₃ 鹵代烷基；且 R^2 係選自鹵基、CN、C₁₋₃ 烷基及 C₁₋₃ 鹵代烷基；或

R^1 係選自鹵基、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^3 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該苯基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

每一 R^6 獨立地選自 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 及 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

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

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其視情況經 1 個 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{b41} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a42} 、 SR^{a42} 、 $NHOR^{a42}$ 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 及 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c42} 及 R^{d42} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 7 員雜環烷基，其視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

一個 R^5 係 $S(O)_2R^{b5}$ (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

其餘 R^5 各自獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-2} 烷基；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a51} 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、

$\text{NR}^{\text{c51}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a51}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c51}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 OR^{a52} 、 $\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a52}}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b52}}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{\text{a52}}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b52}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c52}}\text{R}^{\text{d52}}$ ；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

每一 R^{b52} 獨立地選自 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且

每一 R^{G} 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3}

烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-3} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基。

【0110】 在一些實施例中：

n 係 1 或 2；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H、鹵基、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；
或

R^1 係選自鹵基、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^3 係選自 H 及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a4} 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{1-6} 鹵代烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{6} 獨立地選自 OR^{a4} 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D、CN、 OR^{a41} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a41}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c41}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ ；

每一 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4}

烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a42}、C(O)R^{b42}、C(O)NR^{c42}R^{d42}、C(O)OR^{a42}、OC(O)R^{b42}、OC(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}C(O)R^{b42}、NR^{c42}C(O)OR^{a42}、NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}S(O)₂R^{b42}、NR^{c42}S(O)₂NR^{c42}R^{d42}、S(O)₂R^{b42} 及 S(O)₂NR^{c42}R^{d42}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₆ 環烷基及該 C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{a42}、R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵代烷基；

每一 R^{b42} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵代烷基；

一個 R⁵ 係 S(O)₂R^{b5} (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

其餘 R⁵ 各自獨立地選自 H、鹵基及 C₁₋₂ 烷基；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}、

$S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 OR^{a52} 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $NHC(O)R^{b52}$ 、 $NHS(O)_2R^{b52}$ 、 $NHC(O)OR^{a52}$ 、 $NHC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ ；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

每一 R^{b52} 獨立地選自 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且

每一 R^G 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3}

烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-3} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基。

【0111】 在一些實施例中：

n 係 1 或 2；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H、F、Cl、CN 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 CH_3 及 CF_3 ；或

R^1 係選自 F、Cl、CN 及 CF_3 ；且 R^2 係選自 H、 CH_3 及 CF_3 ；

R^3 係選自 H 及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 OR^{a4} 及 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-7} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{3-7} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D 及 $NR^{c41}R^{d41}$ ；

每一 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 7 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 及 $S(O)_2R^{b42}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

一個 R^5 係 $S(O)_2R^{b5}$ (例如如在式(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中)，其中 R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 8 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、苯基- C_{1-4} 烷基及 4 員至 8 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

其餘 R^5 各自獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-2} 烷基；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-3} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基、 OR^{a51} 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 及 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ ，其中該 C_{1-3} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

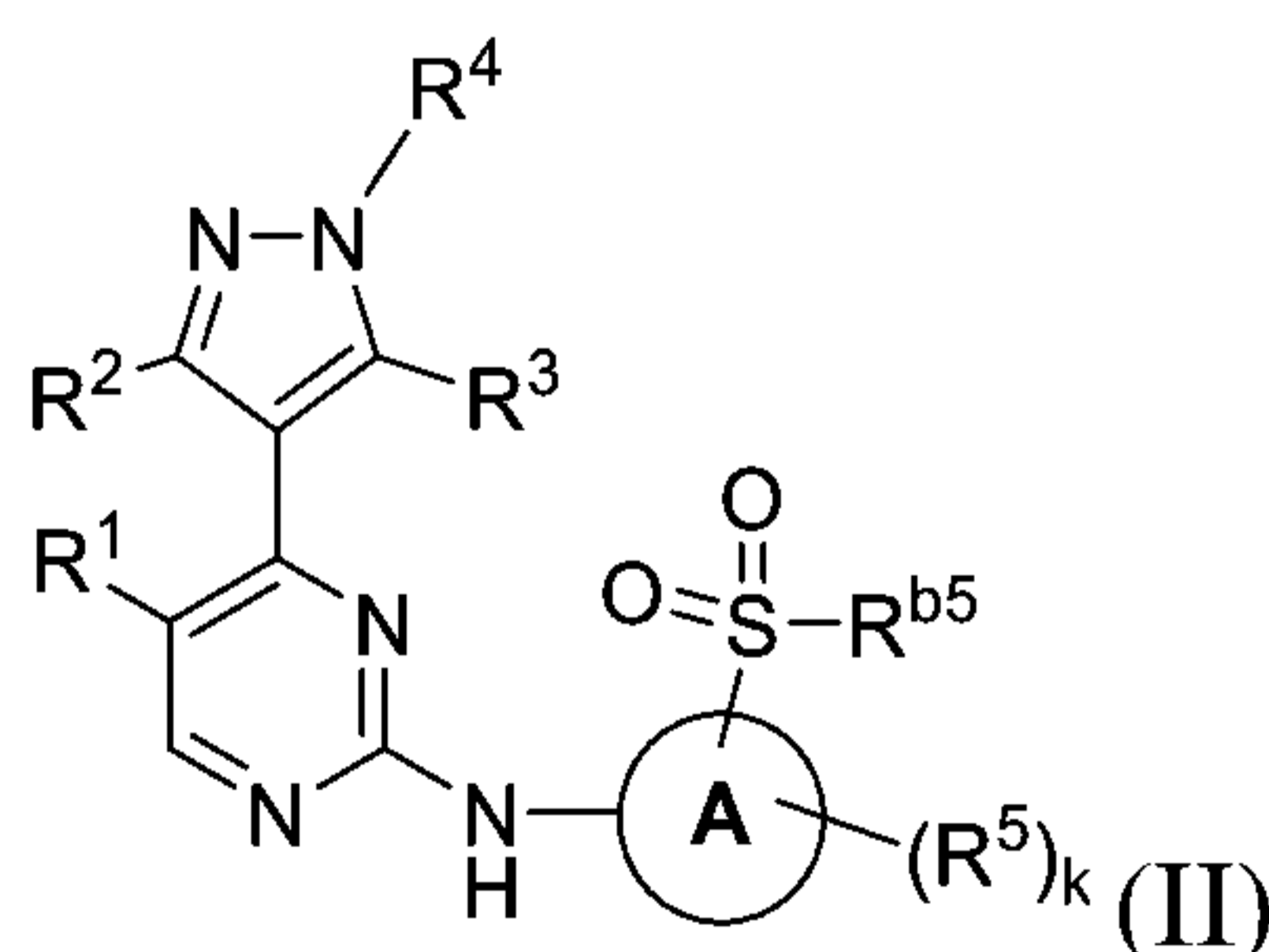
每一 R^{b51} 獨立地選自 4 員至 7 員雜環烷基；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H 及 OR^{a52} ；

每一 R^{a52} 獨立地選自 H 及 C_{1-3} 烷基；且

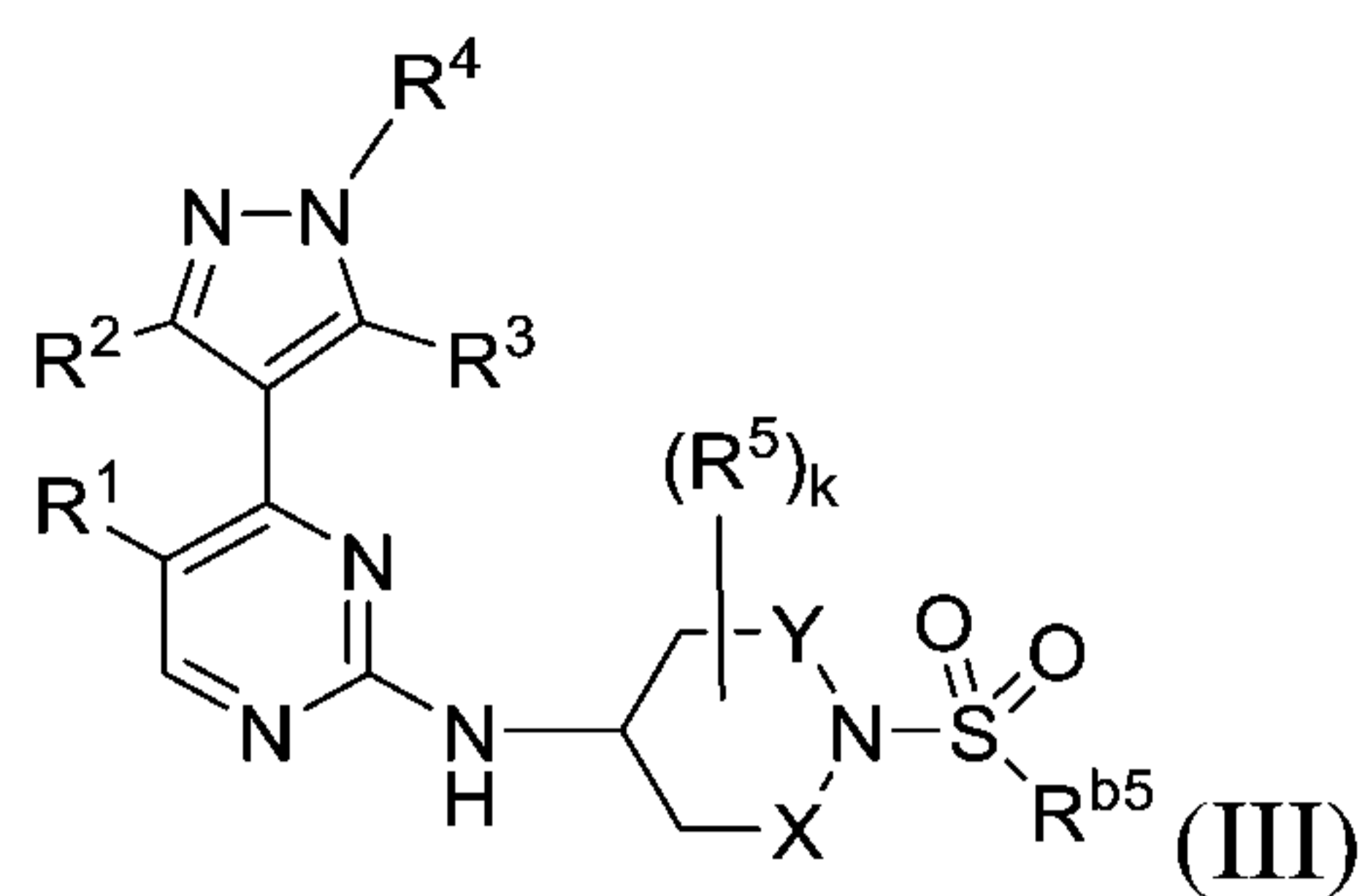
每一 R^G 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-3} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基。

【0112】 在一些實施例中，化合物係式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 $n-1$ ，且其餘變數係根據本文所提供之定義來定義。

【0113】 在一些實施例中，化合物係式(III)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

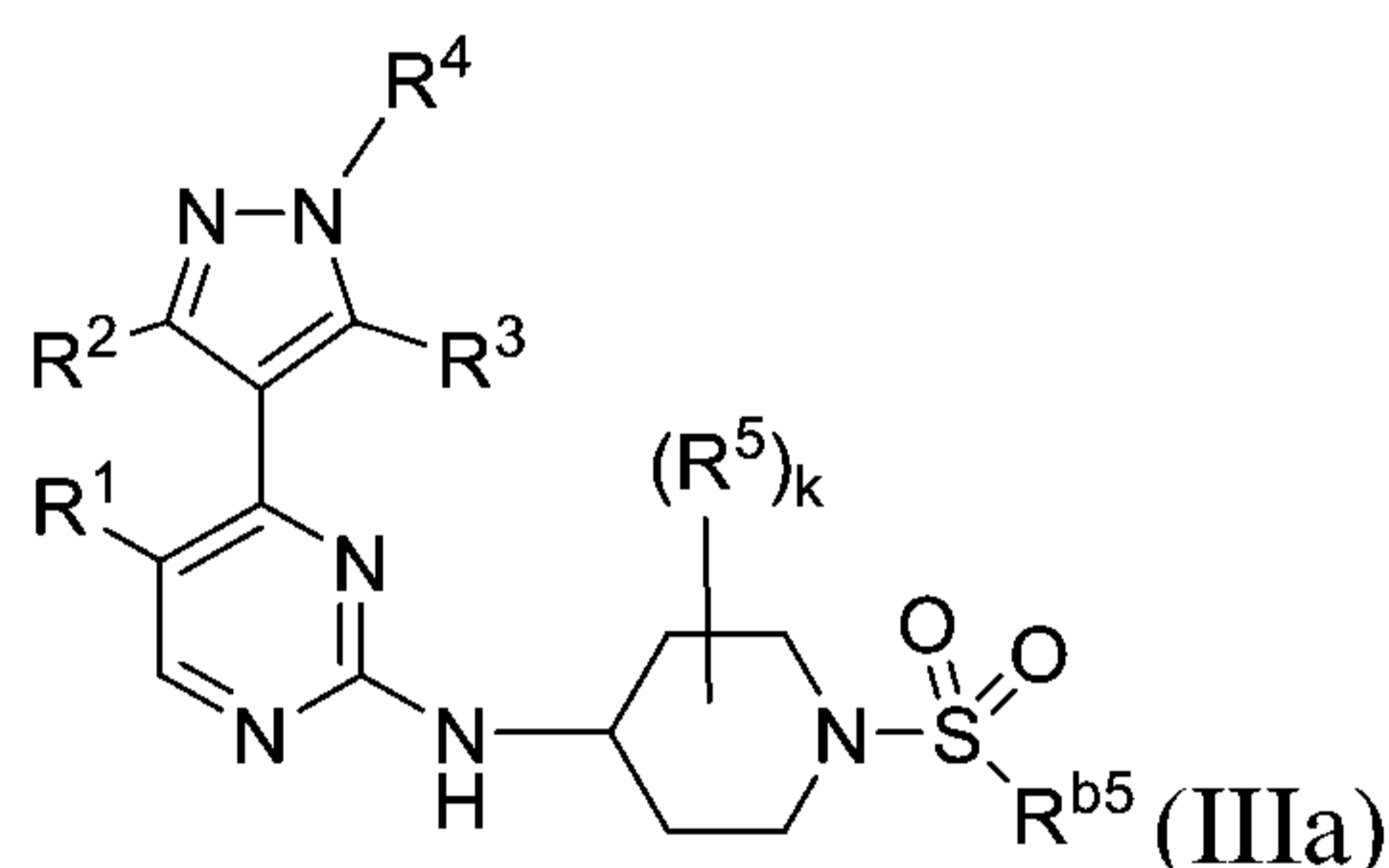
k 係 n-1；

X 係鍵或 CH₂；

Y 係鍵或 CH₂；且

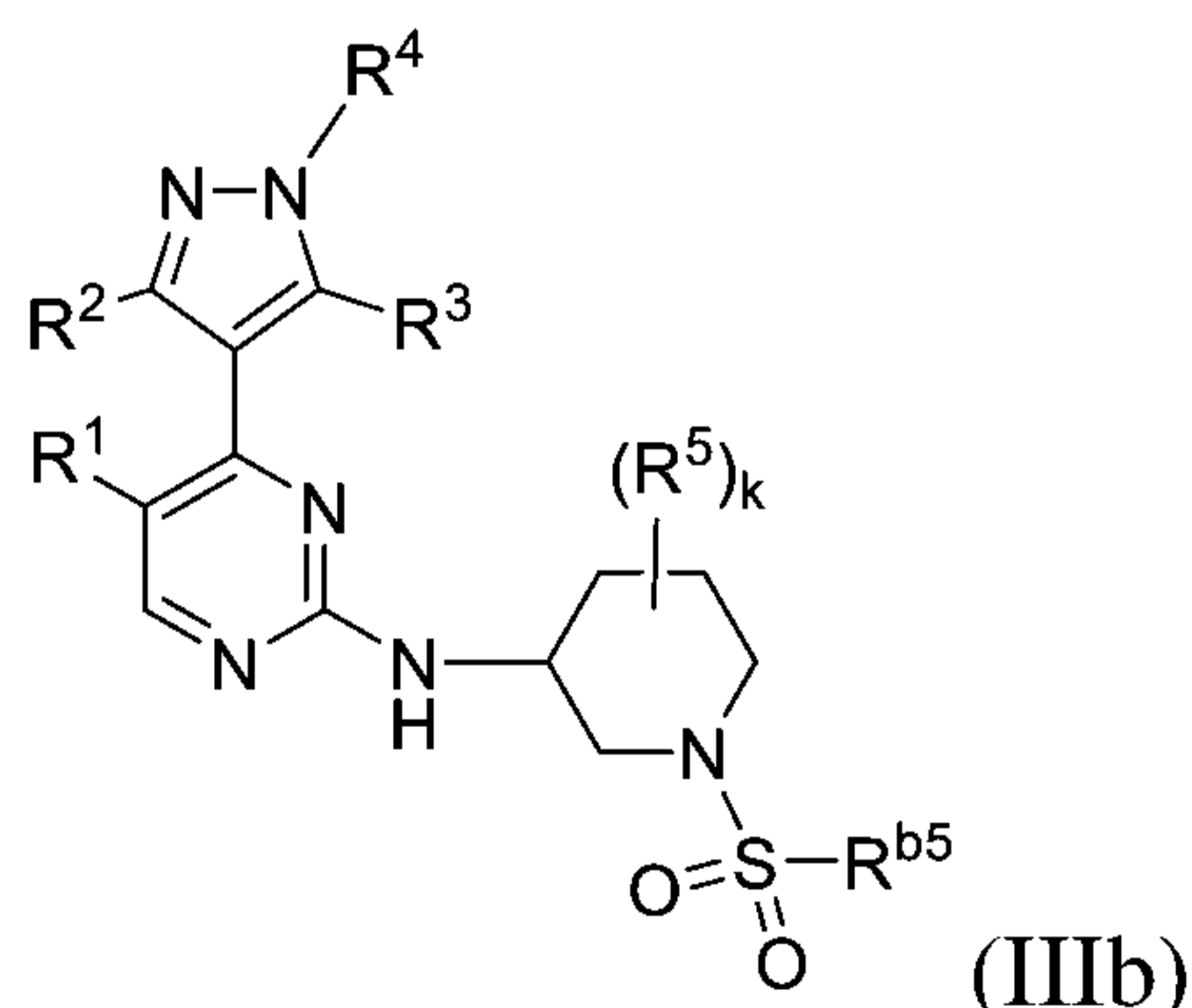
其餘變數係根據本文所提供之定義來定義。

【0114】 在一些實施例中，化合物係式(IIIa)化合物：



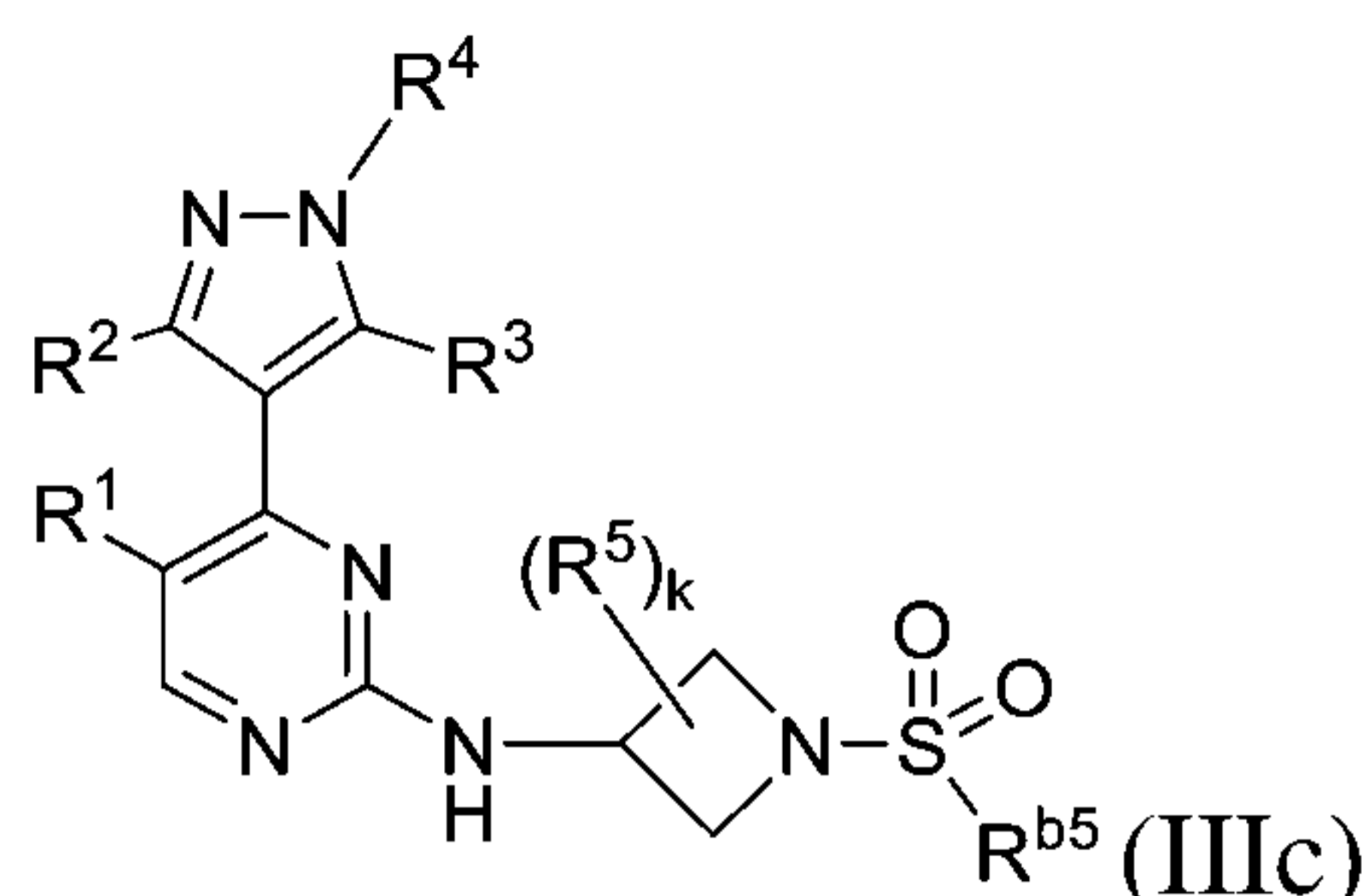
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 n-1，且其餘變數係根據本文所提供之定義來定義。

【0115】 在一些實施例中，化合物係式(IIIb)化合物：



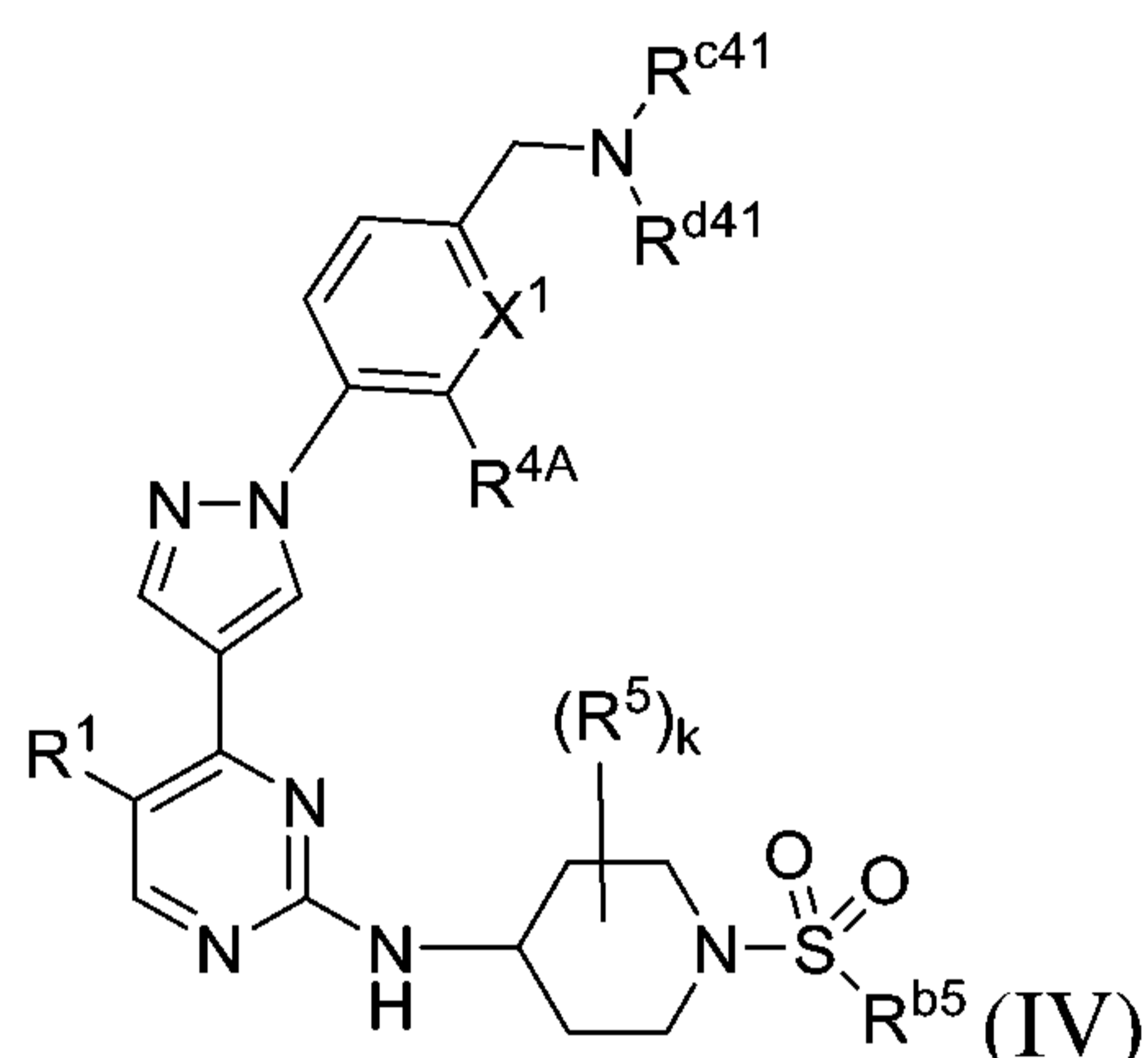
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 n-1，且其餘變數係根據本文所提供之定義來定義。

【0116】 在一些實施例中，化合物係式(IIIc)化合物：



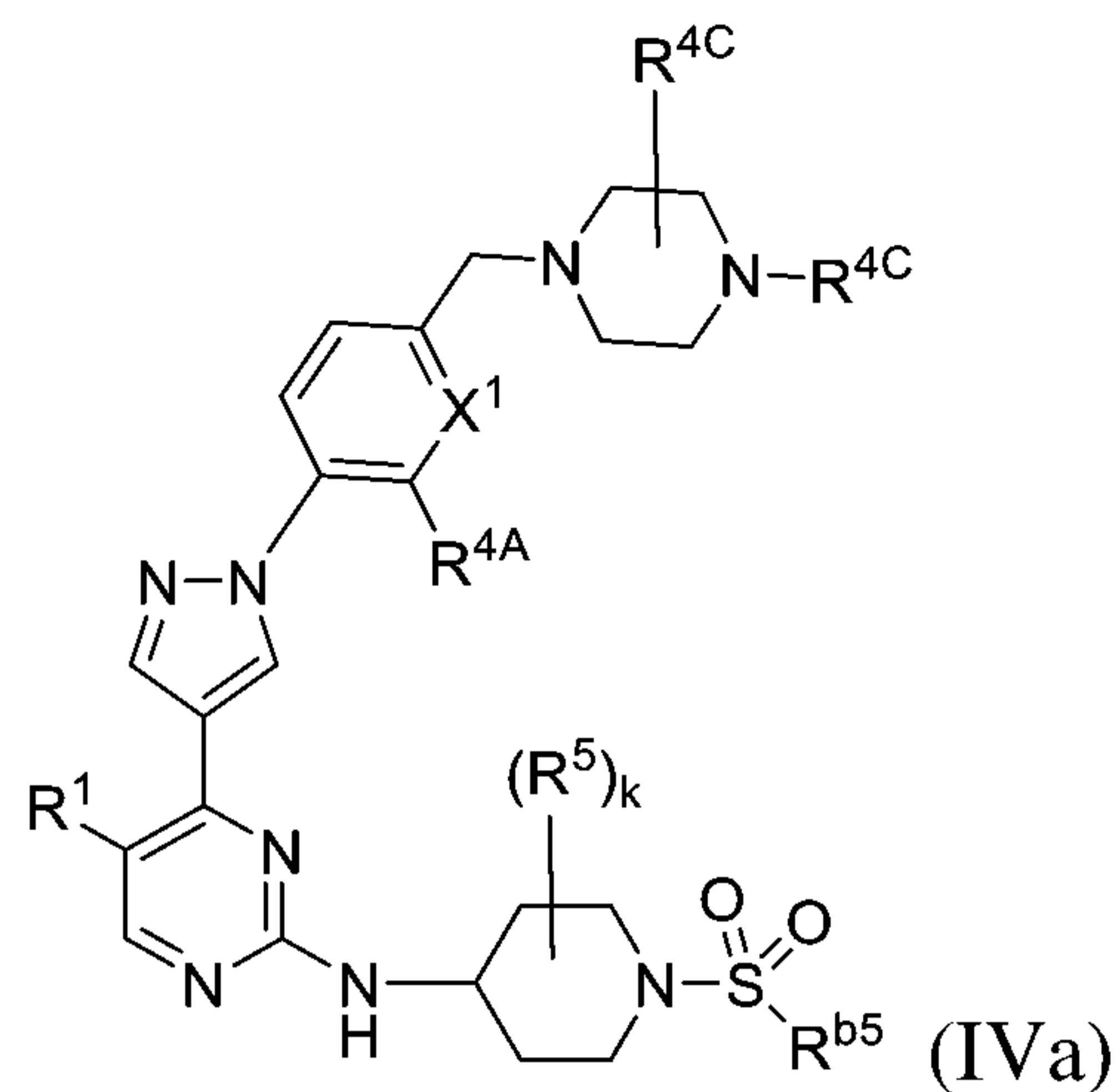
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 $n-1$ ，且其餘變數係根據本文所提供之定義來定義。

【0117】 在一些實施例中，化合物係式(IV)化合物：



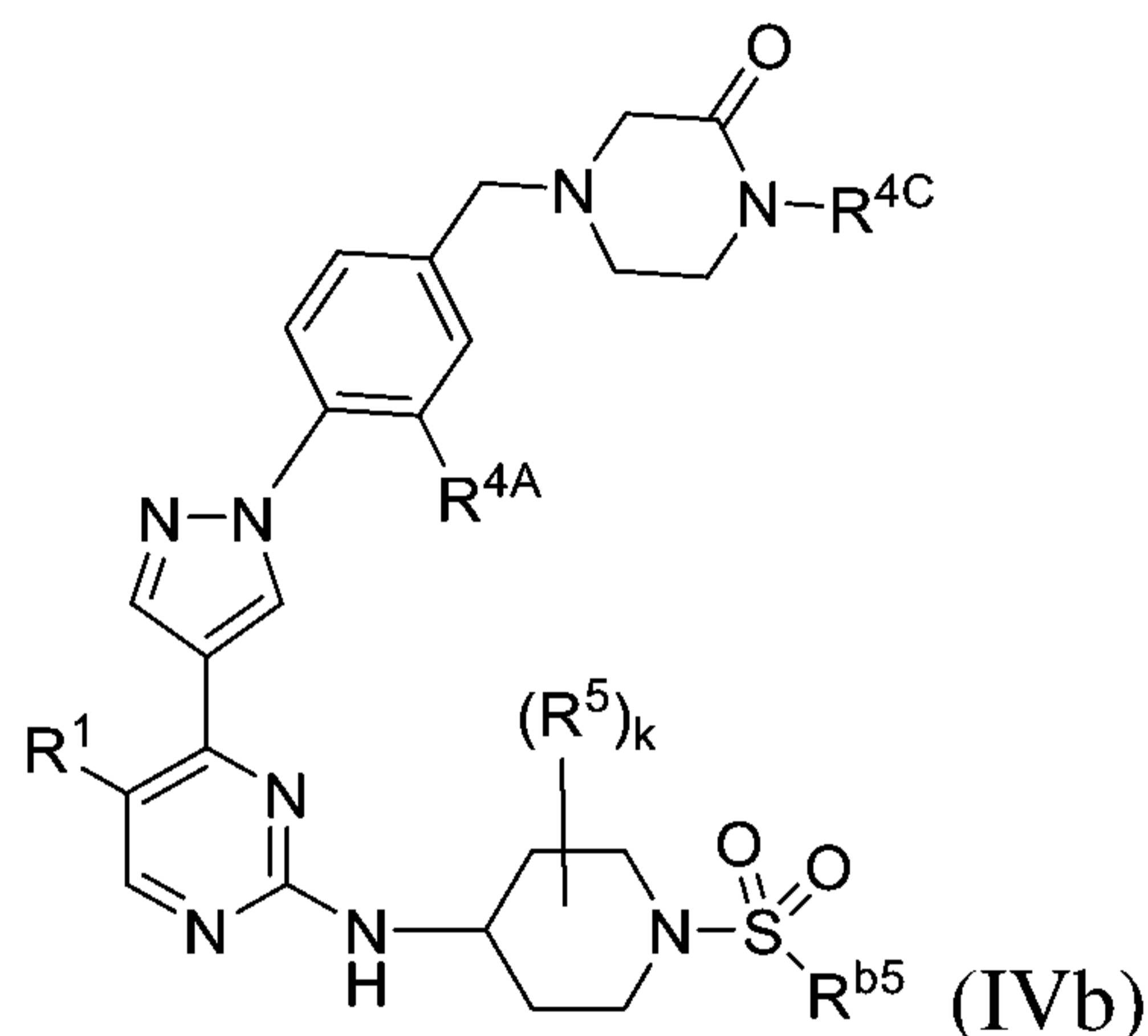
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； X^1 係 N 或 CH； R^5 係 H、F 或 CH_3 ； R^1 係 Cl、 CF_3 或 CN； R^{4A} 係 CN、 CH_3 或鹵基； R^{c41} 及 R^{d41} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；或 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 6 員雜環烷基環，其視情況經一個 C_{1-3} 烷基取代；且 R^{4C} 係 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基或 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)。在一些實施例中， R^{c41} 係 H；且 R^{d41} 係 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， R^{c41} 係 H；且 R^{d41} 係 CH_3 。在一些實施例中，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； R^5 係 H、F 或 CH_3 ； R^1 係 CF_3 或 CN； R^{4A} 係 CN、 CH_3 或鹵基；且 R^{c41} 及 R^{d41} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-3} 烷基；或 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 6 員雜環烷基環，其視情況經一個 C_{1-3} 烷基取代。

【0118】 在一些實施例中，化合物係式(IVa)化合物：



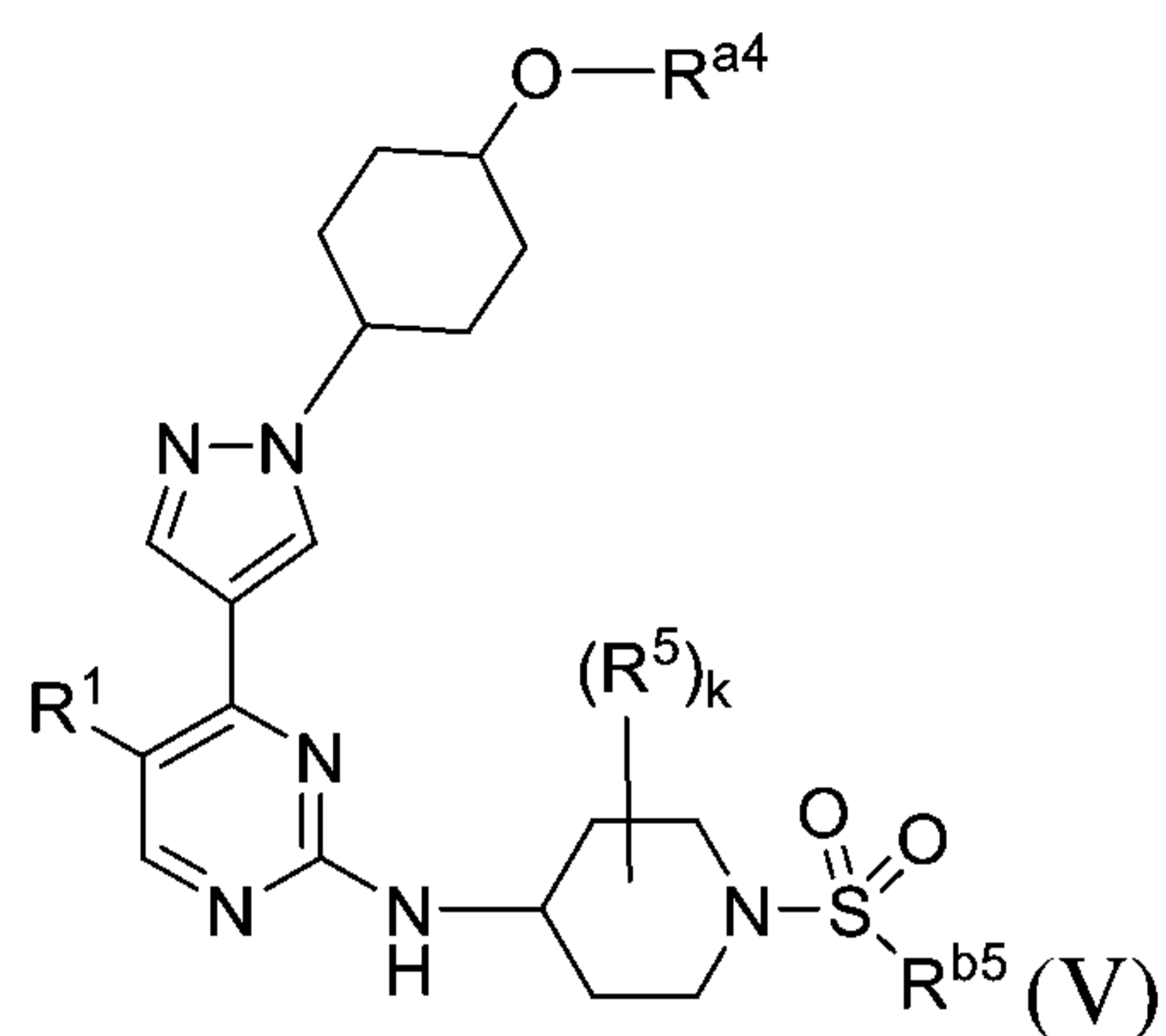
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； X^1 係 N 或 CH； R^5 係 H、F 或 CH_3 ； R^1 係 Cl、 CF_3 或 CN； R^{4A} 係 CN、 CH_3 或鹵基； R^{4C} 係 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基或 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)。在一些實施例中， k 係 0 至 1； R^5 係 H、F 或 CH_3 ； R^1 係 CF_3 或 CN； R^{4A} 係 CH_3 或鹵基；且 R^{4C} 係 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， R^{4C} 係 CH_3 。在一些實施例中， R^{4C} 係 CH_3 或 $C(O)CH_3$ 。

【0119】 在一些實施例中，化合物係式(IVb)化合物：



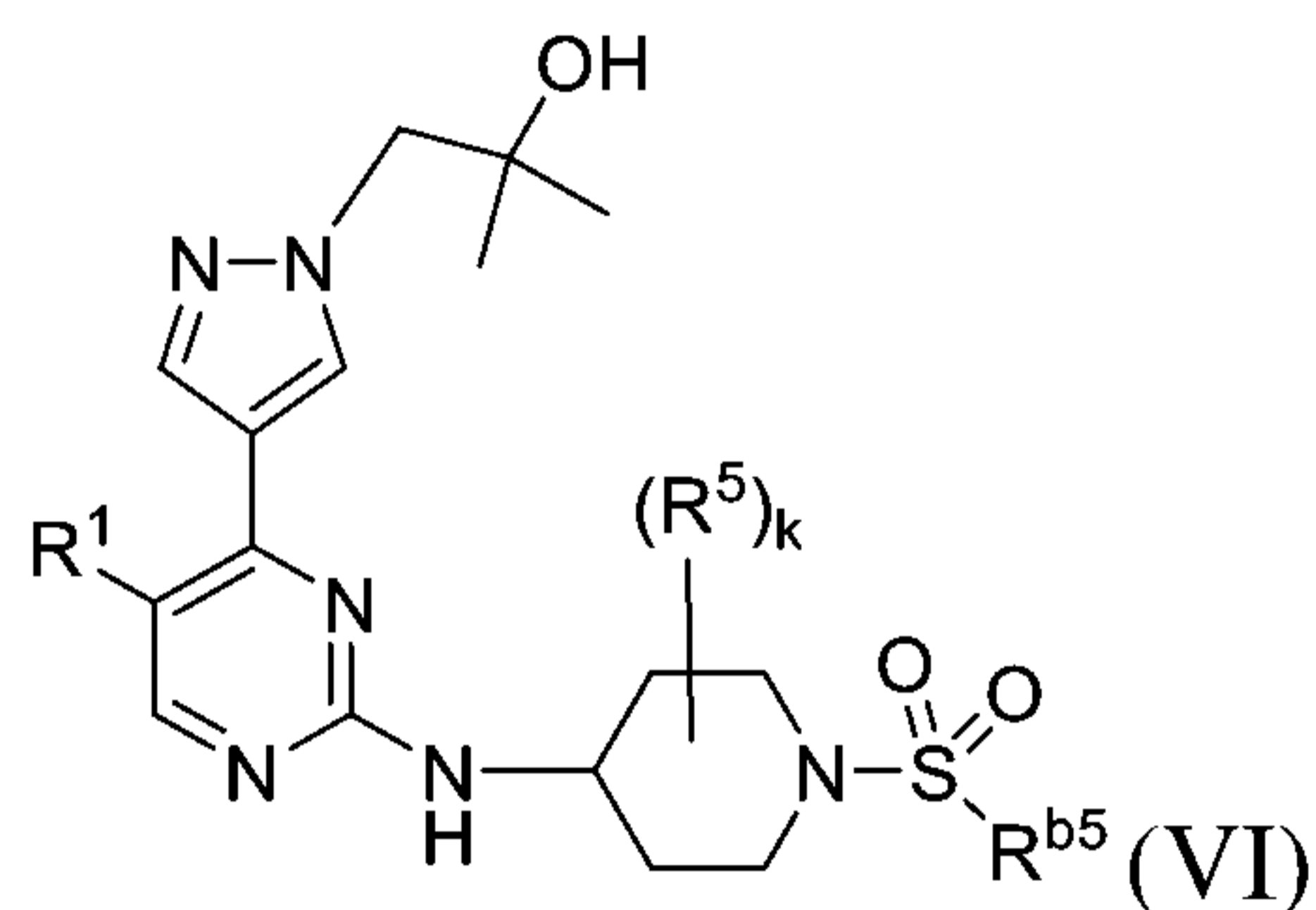
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； R^5 係 H、F 或 CH_3 ； R^1 係 CF_3 、CN 或 Cl； R^{4A} 係 CH_3 或鹵基；且 R^{4C} 係 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， R^{4C} 係 CH_3 。

【0120】 在一些實施例中，化合物係式(V)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； R^5 係 H、F 或 CH_3 ； R^1 係 CF_3 或 CN；且 R^{a4} 係 H 或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， R^{a4} 係 CH_3 。在一些實施例中， R^{a4} 係 H。在一些實施例中， k 係 0 至 1； R^5 係 H 或 F； R^1 係 CF_3 ；且 R^{a4} 係 CH_3 。在一些實施例中， k 係 0 至 1； R^5 係 H 或 F； R^1 係 CF_3 ；且 R^{a4} 係 H。

【0121】 在一些實施例中，化合物係式(VI)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； R^5 係 H、F 或 CH_3 ；且 R^1 係 CF_3 或 CN。在一些實施例中， k 係 0；且 R^1 係 CF_3 。在一些實施例中， k 係 1； R^5 係 F；且 R^1 係 CF_3 。

【0122】 在具有前述式中之任一者之一些實施例中， k 係 0 或 1。

【0123】 在一些實施例中，連接至如本文所闡述「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「 $-C_{1-4}$ 烷基-」及「伸烷基」連接基團之碳原子之 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個氫原子視情況經氬原子置換。

【0124】 在一些實施例中：

「4員至8員雜環烷基」、「4員至10員雜環烷基」及「4員至14員雜環烷基」係氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡嗪基、嗎啉基、二側氧基硫嗎啉基、四氫呋喃基、四氫-2H-吡喃基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷基、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷基或7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛烷基；

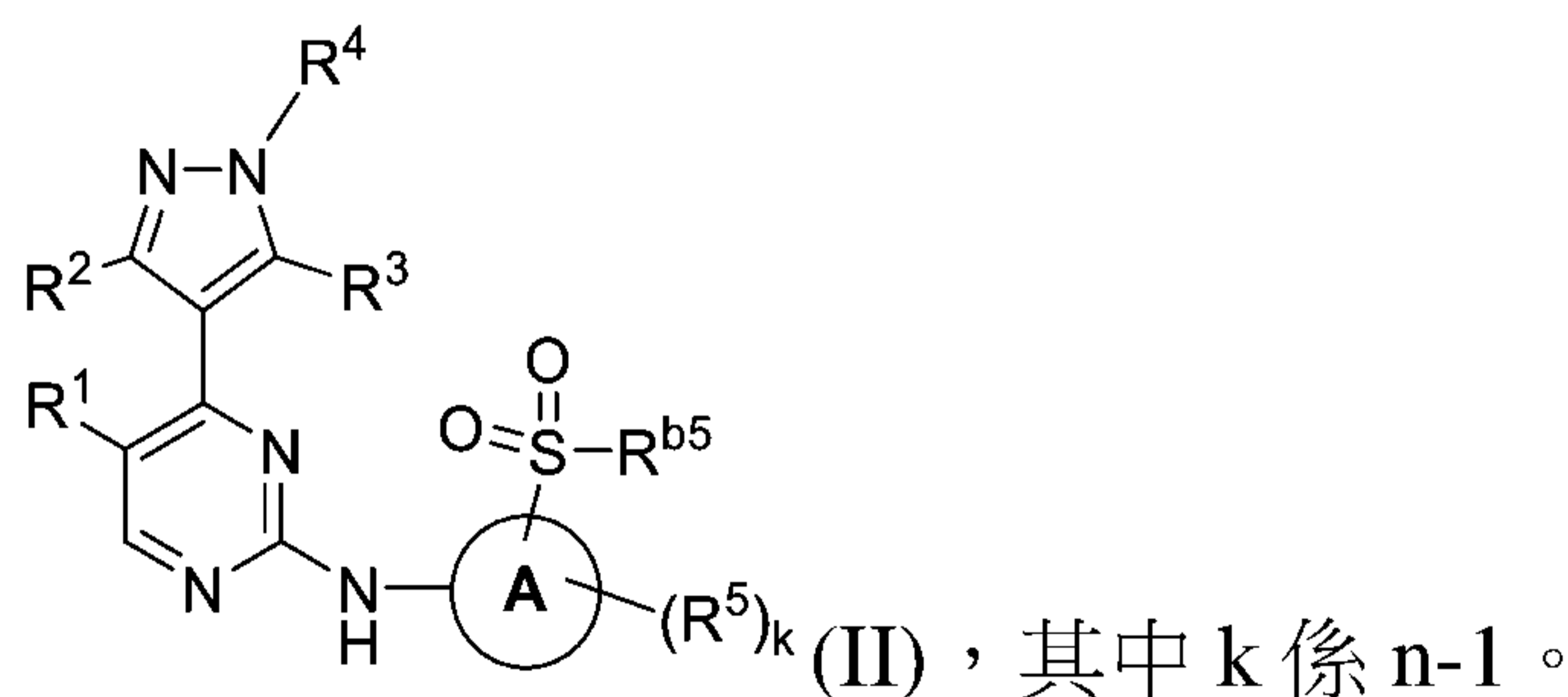
「4員至7員雜環烷基」係氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡嗪基、嗎啉基、二側氧基硫嗎啉基、四氫呋喃基、四氫-2H-吡喃基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷基或2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷基；

「C₃₋₇環烷基」或「C₃₋₁₀環烷基」係環丙基、環丁基、環戊基或環己基；且

「5員至6員雜芳基」及「4員至10員雜芳基」係吡啶基、咪啶基或吡啶基。

【0125】 應進一步瞭解，本發明中為清晰起見而闡述於單獨實施例之上下文中之某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反，本發明中為簡便起見而闡述於單一實施例之上下文中之各個特徵亦可單獨地或以任何適宜子組合提供。

【0126】 當提及「一個R⁵係S(O)₂R^{b5}；且每一其餘R⁵獨立地選自」之實施例經由多重依賴性與顯示浮動-S(O)₂R^{b5}取代基之式(例如式(II))組合時，則該式上之該浮動-S(O)₂R^{b5}取代基替代「一個R⁵係S(O)₂R^{b5}」片語。在與式(II)組合之此一實施例之情形中，一個R⁵取代基(n個可能的R⁵取代基中)由式(II)上之S(O)₂R^{b5}取代基替代，其中其餘R⁵取代基(存在k個其餘R⁵取代基)中之每一者獨立地選自「每一其餘R⁵」清單。



【0127】 在本說明書中之各個地方，闡述二價連接取代基。除非另有指定，否則每一二價連接取代基明確地意欲包括該連接取代基之正向及反向形式二者。

舉例而言， $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$ 包括 $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$ 及 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$ 二者。倘若結構明確需要連接基團，則針對該基團列示之馬庫什變數(Markush variable)應理解為係連接基團。

【0128】 術語「 n 員」(其中 n 係整數)通常闡述部分中成環原子之數量，其中成環原子之數量為 n 。舉例而言，六氫吡啶基係 6 員雜環烷基環之實例，吡啶基係 5 員雜芳基環之實例，吡啶基係 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘係 10 員環烷基之實例。

【0129】 如本文所用，片語「視情況經取代」意指未經取代或經取代。取代基係經獨立選擇，且取代可在任何化學可及之位置處。如本文所用，術語「經取代」意味著氫原子被去除且由取代基置換。單一二價取代基(例如側氧基)可置換兩個氫原子。應理解，給定原子處之取代受化合價限制，不超過指定原子之正常化合價，且取代產生穩定化合物。

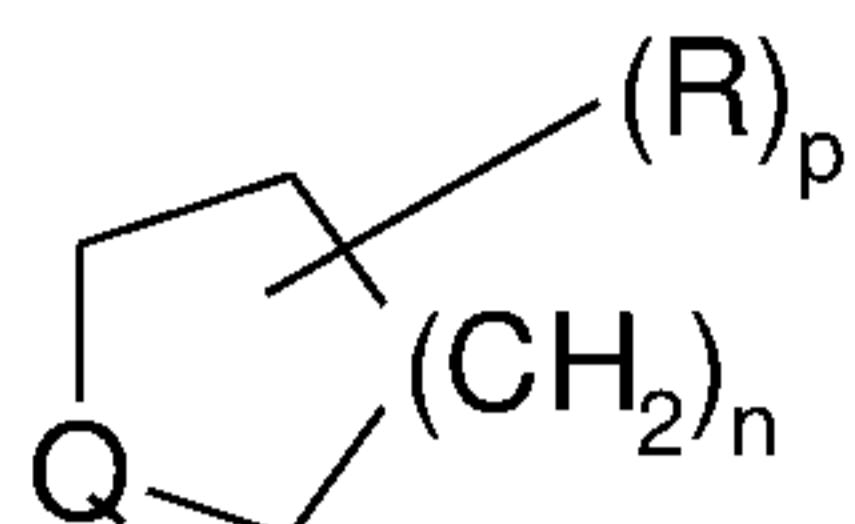
【0130】 如本文所用，術語「獨立地選自」意指每次出現之變數或取代基在每次出現時獨立地選自適用清單。

【0131】 如本文所用，片語「每一『變數』獨立地選自」之含義與其中「在每次出現時『變數』係選自」實質上相同。

【0132】 當任一變數(例如 R^G)在化合物之任一組成或式中出现一次以上時，其每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，舉例而言，若某一基團顯示經 1、2、3 或 4 個 R^G 取代，則該基團可視情況經最多四個 R^G 基團取代，且 R^G 在每次出現時獨立地選自 R^G 之定義。此外，取代基及/或變數之組合僅在此等組合產生穩定化合物時才被允許；舉例而言，在兩個 R 基團之組合中，第一 M 基團與第二 M 基團之組合僅在此等 M-M 組合產生穩定化合物時才

被允許(例如若 M-M 將形成諸如具有 O-O 鍵之過氧化物之高反應性化合物，則其不被允許)。

【0133】 在一些實施例中，當以以下形式指定視情況存在之多重取代基時：



則應理解，取代基 R 可在環上出現 p 次，且 R 在每次出現時可係不同部分。應理解，每一 R 基團可置換連接至環原子之任一氫原子，包括(CH₂)_n 氫原子中之一者或兩者。此外，在上述實例中，倘若變數 Q 定義為包括氫(諸如據稱 Q 為 CH₂、NH 等時)，則任一浮動取代基(諸如上述實例中之 R)可置換 Q 變數之氫以及環之任何其他不變組分中之氫。

【0134】 在整個定義中，術語「C_{n-m}」指示包括端點之範圍，其中 n 及 m 係整數且指示碳數。實例包括 C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₆ 及諸如此類。

【0135】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳之可為直鏈或具支鏈之飽和烴基。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(*n*-Pr)、異丙基(*i*-Pr)、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基之化學基團；更高碳數同系物，諸如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及諸如此類。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。

【0136】 如本文所用，「C_{n-m} 烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。實例烯基包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及諸如此類。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0137】 如本文所用，「C_{n-m} 炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。實例炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及諸如

此類。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基及第三丁氧基)及諸如此類。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0138】 如本文所用，術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

【0139】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指芳香族烴基，其可為單環或多環(例如具有 2 個稠環)。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、蔥基、菲基、二氫茛基、茛基及諸如此類。在一些實施例中，芳基具有 6 至 14 個或 6 至 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基係苯基或萘基。在一些實施例中，芳基係苯基。

【0140】 如本文所用，「鹵基」係指 F、Cl、Br 或 I。在一些實施例中，鹵基係 F、Cl 或 Br。在一些實施例中，鹵基係 F 或 Cl。在一些實施例中，鹵基係 F。在一些實施例中，鹵基係 Cl。

【0141】 如本文所用，「 C_{n-m} 鹵代烷氧基」係指具有 n 至 m 個碳原子之式-O-鹵代烷基之基團。實例鹵代烷氧基包括 OCF₃ 及 OCHF₂。在一些實施例中，鹵代烷氧基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0142】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 鹵代烷基」係指具有 1 個鹵素原子至 $2s+1$ 個可相同或不同之鹵素原子之烷基，其中「 s 」係烷基中碳原子之數量，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，鹵代烷基僅經氟化。在一些實施例中，鹵代烷基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1

至 3 個碳原子。實例鹵代烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 及諸如此類。

【0143】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 氟烷基」係指具有 1 個氟原子至 $2s+1$ 個氟原子之烷基，其中「 s 」係烷基中碳原子之數量，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，氟烷基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。實例氟烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 及諸如此類。

【0144】 如本文所用，術語「巯基」係指式-SH 之基團。

【0145】 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，烷基胺基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0146】 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，烷氧基羰基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0147】 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，烷基羰基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0148】 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，烷基羰基胺基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0149】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷氧基羰基胺基」係指式-NHC(O)O(C_{n-m} 烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷氧基羰基胺基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0150】 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，烷基磺醯基胺基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0151】 如本文所用，術語「胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH₂之基團。

【0152】 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，烷基胺基磺醯基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0153】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基」係指式-S(O)₂N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，二烷基胺基磺醯基之每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0154】 如本文所用，術語「胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH₂之基團。

【0155】 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，烷基胺基磺醯基胺基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0156】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，二烷基胺基磺醯基胺基之每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0157】 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。

【0158】 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，烷基胺基羰基胺基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0159】 如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，二烷基胺基羰基胺基之每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0160】 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，烷基胺甲醯基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0161】 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，烷硫基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0162】 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，烷基亞磺醯基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0163】 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，烷基磺醯基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0164】 如本文所用，術語「氰基-C_{n-m}烷基」係指式-(C_{n-m}伸烷基)-CN 之基團，其中伸烷基具有 n 至 m 個碳原子。如本文所用，術語「氰基-C₁₋₆烷基」係指式-(C₁₋₆伸烷基)-CN 之基團。如本文所用，術語「氰基-C₁₋₃烷基」係指式-(C₁₋₃伸烷基)-CN 之基團。

【0165】 如本文所用，術語「HO-C_{n-m}烷基」係指式-(C_{n-m}伸烷基)-OH 之基團，其中伸烷基具有 n 至 m 個碳原子。如本文所用，術語「HO-C₁₋₃烷基」係指式-(C₁₋₃伸烷基)-OH 之基團。

【0166】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷氧基- C_{o-p} 烷基」係指式- $(C_{n-m}$ 伸烷基)-O(C_{o-p} 烷基)之基團，其中伸烷基具有 n 至 m 個碳原子且烷基具有 o 至 p 個碳原子。如本文所用，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。如本文所用，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。

【0167】 如本文所用，術語「羧基」係指式-C(O)OH 之基團。

【0168】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} -烷基)胺基」係指式-N(烷基)₂ 之基團，其中該兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，二烷基胺基之每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0169】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} -烷基)胺甲醯基」係指式-C(O)N(烷基)₂ 之基團，其中該兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，二烷基胺甲醯基之每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0170】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基羰基氧基」係式-OC(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基羰基氧基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0171】 如本文所用，「胺基羰基氧基」係式-OC(O)-NH₂ 之基團。

【0172】 如本文所用，「 C_{n-m} 烷基胺基羰基氧基」係式-OC(O)-NH-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基胺基羰基氧基之烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0173】 如本文所用，「二(C_{n-m} 烷基)胺基羰基氧基」係式-OC(O)-N(烷基)₂ 之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，二烷基胺基羰基氧基之每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0174】 如本文所用，「 C_{n-m} 烷氧基羰基胺基」係指式-NHC(O)-O-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。

【0175】 如本文所用，術語「胺甲醯基」係指式-C(O)NH₂之基團。

【0176】 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。

【0177】 如本文所用，「環烷基」係指非芳香族環狀烴，包括環化烷基及烯基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠環)基團、螺環及橋接環(例如橋接二環烷基)。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基或側硫基(sulfido)取代(例如 C(O)或 C(S))。環烷基之定義中亦包括一或多個芳香族環與環烷基環稠合(亦即共有鍵)之部分，例如環戊烷、環己烷及諸如此類之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳香族環之環烷基可經由任一成環原子(包括稠合芳香族環之成環原子)連接。環烷基可具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 個成環碳(亦即 C_{3-14})。在一些實施例中，環烷基係 C_{3-14} 環烷基，其中該 C_{3-14} 環烷基之 1、2、3 或 4 個成環碳原子可視情況經一或多個側氧基或側硫基取代。在一些實施例中，環烷基係 C_{3-10} 單環或二環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C_{3-7} 單環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C_{4-7} 單環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C_{4-14} 螺環或橋接環烷基(例如橋接二環烷基)。實例環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降莖基、降莖基(norpiny)l、降萸基(norcarnyl)、立方烷、金剛烷、二環[1.1.1]戊基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚烷基、二環[3.1.1]庚烷基、二環[2.2.2]辛烷基、螺[3.3]庚烷基及諸如此類。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0178】 如本文所用，「雜芳基」係指具有至少一個選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠環)芳香族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任一成環 N 可係 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基係具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子環成員之 5 員至 14 員單環或二環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子環成員之 5 員至 10 員單環或二環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 或 2 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之 5 員至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 或 2 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子環成員之 5 員至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基含有 3 至 14 個、3 至 10 個、4 至 14 個、4 至 10 個、3 至 7 個或 5 至 6 個成環原子。在一些實施例中，雜芳基含有 5 至 14 個、5 至 10 個或 5 至 6 個成環原子。在一些實施例中，雜芳基具有 1 至 4 個成環雜原子、1 至 3 個成環雜原子、1 至 2 個成環雜原子或 1 個成環雜原子。當雜芳基含有一個以上雜原子環成員時，該等雜原子可相同或不同。實例雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡咯基、吡唑基、唑基(azolyl)、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基(例如 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基)、四唑基、噻二唑基(例如 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、嘌呤基、三嗪基、噻吩并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,5-萘啶基、1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、噁二唑基(例如 1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)、1,2-二氫-1,2-氮雜硼雜苯基(azoborinyl)及諸如此類。

【0179】 如本文所用，「雜環烷基」係指具有至少一個非芳香族環(飽和或部分不飽和環)之單環或多環雜環，其中雜環烷基之一或多個成環碳原子經選自 N、O、S 及 B 之雜原子置換，且其中雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況經一或多個側氧基或側硫基取代(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂ 等)。雜環烷基包括單環及多環(例如具有 2 個稠環)系統。雜環烷基包括單環及多環 4 員至 14 員、4 員至 12 員、3 員至 10 員、4 員至 10 員、3 員至 7 員、4 員至 7 員及 5 員至 6 員雜環烷基。雜環烷基亦可包括螺環及橋接環(例如一或多個成環碳原子經獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子置換之 5 員至 14 員橋接二雜環烷基環)。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。

【0180】 雜環烷基之定義中亦包括一或多個芳香族環與非芳香族雜環稠合(亦即共有鍵)之部分，例如六氫吡啶、嗎啉、氮呋等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳香族環之雜環烷基可經由任一成環原子(包括稠合芳香族環之成環原子)連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 3 至 14 個成環原子、4 至 14 個成環原子、3 至 10 個成環原子、4 至 10 個成環原子、3 至 7 個成環原子、4 至 7 個成環原子、4 至 6 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。

【0181】 在一些實施例中，雜環烷基係具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子之 4 員至 14 員單環、二環或三環雜環烷基，其中 1、2、3 或 4 個成環碳或雜原子可視情況經一或多個側氧基或側硫基取代。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子之 4 員至 10 員單環、二環或三環雜環烷基，其中 1、2、3 或 4 個成環碳或雜原子可視情況經一或多個側氧基或側硫基取代。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1 或 2

個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子之 4 員至 7 員單環雜環烷基，且其中 1、2 或 3 個成環碳或雜原子可視情況經一或多個側氧基或側硫基取代。在一些實施例中，雜環烷基係具有 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 員至 6 員雜環烷基。

【0182】 實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、氧雜環丁基、氮雜環丁基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、六氫吡啶基、吡咯啉基、異噁唑啉基、異噻唑啉基、吡啶啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、氮雜環庚烷基、苯并氮雜環庚三烯、1,2,3,4-四氫異喹啉、氮雜二環[3.1.0]己烷基、二氮雜二環[3.1.0]己烷基、氧雜二環[2.1.1]己烷基、氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜二環[2.2.1]庚烷基、氮雜二環[3.1.1]庚烷基、二氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、二氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氧雜二環[2.2.2]辛烷基、氮雜二環[2.2.2]辛烷基、氮雜金剛烷基、二氮雜金剛烷基、氧雜-金剛烷基、氮雜螺[3.3]庚烷基、二氮雜螺[3.3]庚烷基、氧雜-氮雜螺[3.3]庚烷基、氮雜螺[3.4]辛烷基、二氮雜螺[3.4]辛烷基、氧雜-氮雜螺[3.4]辛烷基、氮雜螺[2.5]辛烷基、二氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺[4.4]壬烷基、二氮雜螺[4.4]壬烷基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、氮雜螺[4.5]癸烷基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、二氮雜螺[4.4]壬烷基、氧雜-二氮雜螺[4.4]壬烷基及諸如此類。其他雜環烷基包括吡咯啉-2-酮、1,3-異噁唑啉-2-酮、吡喃基、四氫吡喃基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、嗎啉基、硫嗎啉基、二側氧基硫嗎啉基、六氫吡嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、六氫吡啶基、吡咯啉基、異噁唑啉基、異噻唑啉基、吡啶啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、氮雜環庚烷基、苯并氮雜環庚三烯、1,2,3,4-四氫異喹啉、氮雜二環[3.1.0]己烷基、側氧基六氫吡嗪基、二氮雜二環[3.1.0]己烷基、氧雜二環[2.1.1]己烷基、氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜二環[2.2.1]庚烷

基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、氮雜二環[3.1.1]庚烷基、二氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、二氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氧雜二環[2.2.2]辛烷基、氮雜二環[2.2.2]辛烷基、氮雜金剛烷基、二氮雜金剛烷基、氧雜-金剛烷基、氮雜螺[3.3]庚烷基、二氮雜螺[3.3]庚烷基、氧雜-氮雜螺[3.3]庚烷基、氮雜螺[3.4]辛烷基、二氮雜螺[3.4]辛烷基、氧雜-氮雜螺[3.4]辛烷基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺[2.5]辛烷基、二氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺[4.4]壬烷基、二氮雜螺[4.4]壬烷基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、氮雜螺[4.5]癸烷基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、二氮雜螺[4.4]壬烷基、氧雜-二氮雜螺[4.4]壬烷基及諸如此類。

【0183】 如本文所用，「 C_{o-p} 環烷基- C_{n-m} 烷基-」係指式環烷基-伸烷基-之基團，其中環烷基具有 o 至 p 個碳原子且伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0184】 如本文所用，「 C_{o-p} 芳基- C_{n-m} 烷基-」係指式芳基-伸烷基-之基團，其中芳基具有 o 至 p 個碳環成員且伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0185】 如本文所用，「雜芳基- C_{n-m} 烷基-」係指式雜芳基-伸烷基-之基團，其中伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0186】 如本文所用，「雜環烷基- C_{n-m} 烷基-」係指式雜環烷基-伸烷基-之基團，其中伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0187】 如本文所用，術語「伸烷基」係指二價直鏈或具支鏈烷基連接基團。「伸烷基」之實例包括亞甲基、乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基及諸如此類。

【0188】 如本文所用，術語「伸烯基」係指二價直鏈或具支鏈烯基連接基團。「伸烯基」之實例包括乙烯-1,1-二基、乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、2-丁烯-1,4-二基、3-戊烯-1,5-二基、3-己烯-1,6-二基、3-己烯-1,5-二基及諸如此類。

【0189】 如本文所用，術語「伸炔基」係指二價直鏈或具支鏈炔基連接基團。「伸炔基」之實例包括丙炔-1,3-二基、2-丁炔-1,4-二基、3-戊炔-1,5-二基、3-己炔-1,6-二基、3-己炔-1,5-二基及諸如此類。

【0190】 如本文所用，「烷基連接基團」係二價直鏈或具支鏈烷基連接基團（「伸烷基」）。舉例而言，「C_{o-p}環烷基-C_{n-m}烷基-」、「C_{o-p}芳基-C_{n-m}烷基-」、「苯基-C_{n-m}烷基-」、「雜芳基-C_{n-m}烷基-」及「雜環烷基-C_{n-m}烷基-」含有烷基連接基團。「烷基連接基團」或「伸烷基」之實例包括亞甲基、乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基及諸如此類。

【0191】 如本文所用，術語「側氧基」係指作為二價取代基之氧原子（亦即=O），其在連接至碳時形成羰基（例如 C=O 或 C(O)），或在連接至氮或硫雜原子時形成亞硝基、亞磺醯基或磺醯基。

【0192】 如本文所用，術語「獨立地選自」意指每次出現之變數或取代基在每次出現時獨立地選自適用清單。

【0193】 在某些地方，定義或實施例係指特定環（例如氮雜環丁烷環、吡啶環等）。除非另有指示，否則該等環可連接至任一環成員，條件係不超過原子之化合價。舉例而言，氮雜環丁烷環可在環之任一位置連接，而吡啶-3-基環係在 3 位連接。

【0194】 本文所闡述之化合物可係不對稱的（例如具有一或多個立體中心）。除非另有指示，否則預期所有立體異構物（諸如鏡像異構物及非鏡像異構物）。含有不對稱取代之碳原子之本揭示案化合物可以光學活性或外消旋形式分離。關於如何自無光學活性起始材料製備光學活性形式之方法為此項技術中所已知，諸如藉由拆分外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。本文所闡述之化合物中亦可存在烯烴之許多幾何異構物、C=N 雙鍵及諸如此類，且所有此等穩定異構物均

涵蓋在本發明中。對本揭示案化合物之順式及反式幾何異構物予以闡述，且可將其分離為異構物之混合物或單獨之異構形式。在一些實施例中，化合物具有(*R*)-構形。在一些實施例中，化合物具有(*S*)-構形。本文所提供之式(例如式(I)、(II)等)包括化合物之立體異構物。

【0195】 化合物之外消旋混合物之拆分可藉由此項技術中已知之眾多方法中之任一者來進行。實例方法包括使用手性拆分酸(其為光學活性之成鹽有機酸)之分段再結晶。用於分段再結晶方法之適宜拆分劑係(例如)光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸、乳酸之 D 及 L 形式或各種光學活性樟腦磺酸(諸如 β -樟腦磺酸)。適於分段結晶方法之其他拆分劑包括 α -甲基苄基胺之立體異構純形式(例如 *S* 及 *R* 形式或非鏡像異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及諸如此類。

【0196】 外消旋混合物之拆分亦可藉由在裝填有光學活性拆分劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶析來進行。適宜溶析溶劑組合物可由熟習此項技術者來確定。

【0197】 本文所提供之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式係自單鍵與毗鄰雙鍵之交換以及伴隨的質子遷移而產生。互變異構形式包括質子移變互變異構物，其係具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。實例質子移變互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對及環形形式，其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置，例如 1H-及 3H-咪唑、1H-、2H-及 4H-1,2,4-三唑、1H-及 2H-異吡啶、2-羥基吡啶及 2-吡啶酮以及 1H-及 2H-吡啶。互變異構形式可處於平衡或藉由適當取代在空間上鎖定為一種形式。

【0198】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽均可與諸如水及溶劑之其他物質一起發現(例如水合物及溶劑合物)或可經分離。

【0199】 在一些實施例中，化合物之製備可涉及添加酸或鹼以影響(例如)期望反應之催化或鹽形式(諸如酸加成鹽)之形成。

【0200】 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」意指化合物至少部分地或實質上與形成或偵測到該化合物之環境分離。部分分離可包括(例如)富含本文所提供化合物之組合物。實質分離可包括含有以重量計至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%之本文所提供化合物或其鹽之組合物。分離化合物及其鹽之方法係此項技術中之常規方法。

【0201】 如本文所用之術語「化合物」意欲包括所繪示結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素變異體(isotope)。除非另有指定，否則本文中根據名稱或結構鑑別為一種特定互變異構形式之化合物意欲包括其他互變異構形式。

【0202】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用以指在合理醫學判斷範圍內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理效益/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0203】 本申請案亦包括本文所闡述化合物之醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由將現有酸或鹼部分轉化為其鹽形式來修飾母體化合物。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼或有機鹽；及諸如此類。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽包括(例如)自無毒無機或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽可藉

由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。通常，此等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與於水中或於有機溶劑中或於該兩者之混合物中的化學計算量之適當鹼或酸反應來製備；通常，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)之非水性介質較佳。適宜鹽之列表參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985，第 1418 頁及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)，其各自係以全文引用的方式併入本文中。

合成

【0204】 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)可使用已知之有機合成技術來製備，且可根據眾多種可能合成途徑中之任一者來合成，諸如下文方案中所提供之彼等合成途徑。

【0205】 用於製備本文所闡述化合物之反應可在適宜溶劑中進行，該等適宜溶劑可由熟習有機合成技術者容易地選擇。在反應進行之溫度(例如範圍可為溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸騰溫度之溫度)下，適宜溶劑可與起始材料(反應物)、中間體或產物實質上不反應。給定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。端視於特定反應步驟而定，用於特定反應步驟之適宜溶劑可由熟習此項技術者選擇。

【0206】 如本文所用之表述「環境溫度」或「室溫」或「r.t.」為此項技術中所理解，且通常係指約為進行反應之房間溫度之溫度(例如反應溫度)，例如約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【0207】 本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。熟習此項技術者可容易地確定保護及去保護之需要以及適當保護基團之選擇。保護基團之化學闡述於(例如) Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007)；Robertson,

Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000) ; Smith 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 6 版(Wiley, 2007) ; Petursson 等人, 「Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry」, *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297 ; 及 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版(Wiley, 2006)。

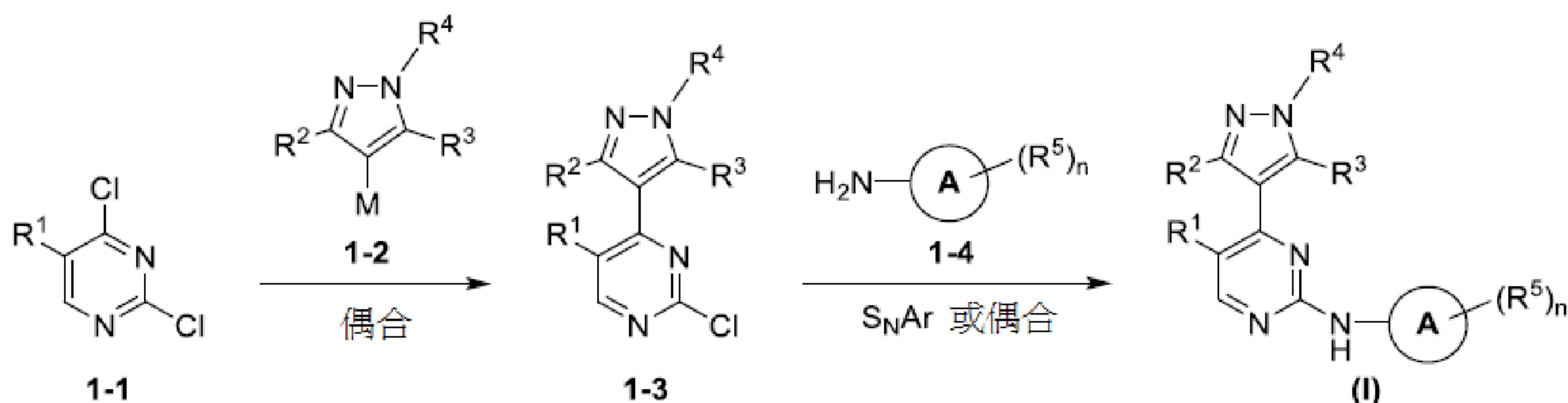
【0208】 可根據此項技術中已知之任何適宜方法來監測反應。舉例而言, 可藉由光譜學手段(諸如核磁共振光譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如 UV-可見)、質譜法)或藉由層析方法(諸如高效液相層析(HPLC)、液相層析-質譜法(LCMS)或薄層層析(TLC))來監測產物形成。化合物可由熟習此項技術者藉由多種方法來純化, 包括高效液相層析(HPLC)及正相二氧化矽層析。

【0209】 下文方案提供關於製備本發明化合物之一般指南。熟習此項技術者將理解, 可使用有機化學之一般知識對該等方案中所示之製備進行修改或最佳化以製備本發明之各種化合物。

【0210】 式(I)化合物可藉由**方案 1** 中所圖解說明之一般合成程序來製備。在**方案 1** 中, 藉由適宜鈴木(Suzuki)交叉偶合(例如在鈀觸媒(諸如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 或 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)及鹼(諸如碳酸鈉)存在下), 在適宜溶劑(例如 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、1,4-二噁烷/ H_2O)中使式 **1-1** 之 5-取代-2,4-二氯嘧啶與適當取代之式 **1-2** 化合物(M = 例如適當官能化之硼物質, 亦即硼酸頻哪醇酯)反應, 以提供式 **1-3** 化合物。接著可藉由多種方法使適當取代之式 **1-3** 化合物轉化成式(I)化合物, 該等方法例如藉由在含有或不含適宜鹼(例如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或 Cs_2CO_3)或酸添加劑(例如路易斯酸(Lewis acid)(諸如 ZnCl_2)或布氏酸(Brønsted acid)(諸如對甲苯磺酸))之適宜溶劑(例如 DMSO、DMF、1,4-二噁烷)中利用適當胺親核劑進行親核芳香族取代, 或藉由在適宜溶劑(例如 1,4-二噁烷)中進行適宜 C-N 交叉偶合, 包括布赫

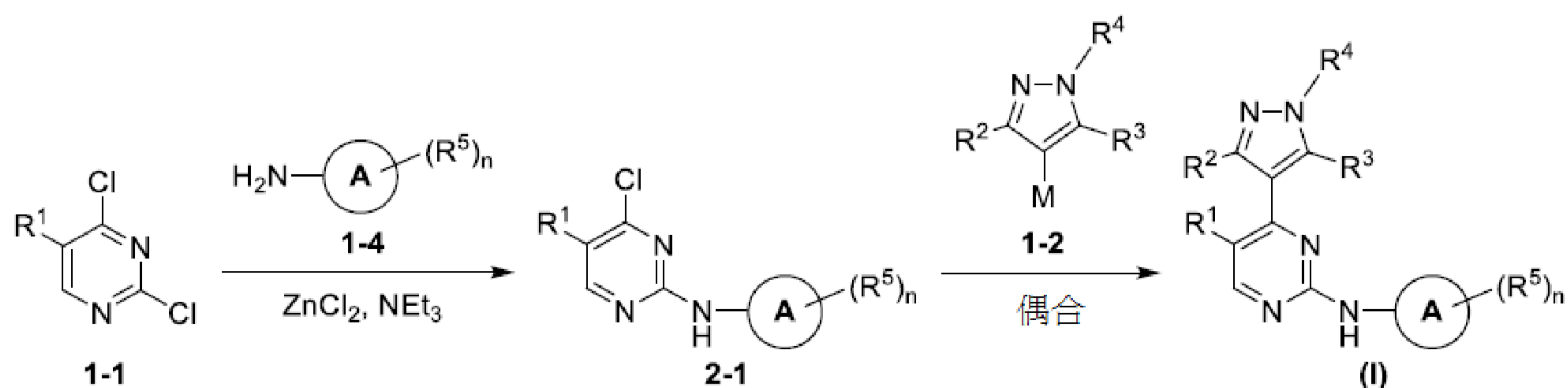
瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)胺化(例如在鈀前觸媒(諸如 RuPhos Pd G3)及鹼(諸如 Cs₂CO₃)存在下)。

方案 1



【0211】 如方案 2 中所示，可對反應順序進行修改，以供後期探索在位置 R²、R³ 及 R⁴ 處之取代。在方案 2 中，經由適當取代之式 1-1 化合物與式 1-4 之胺在氯化鋅(II)及三乙胺存在下於適宜溶劑(例如第三丁醇及 1,2-二氯乙烷之混合物)中之反應獲取式 2-1 化合物。適當取代之式 2-1 化合物與式 1-2 化合物(M = 例如適當官能化之硼物質，亦即硼酸頻哪醇酯)之鈴木交叉偶合(例如在鈀觸媒(諸如 Pd(dppf)Cl₂ 或 Pd(PPh₃)₂Cl₂)及鹼(諸如碳酸鈉)存在下)提供式(I)化合物。

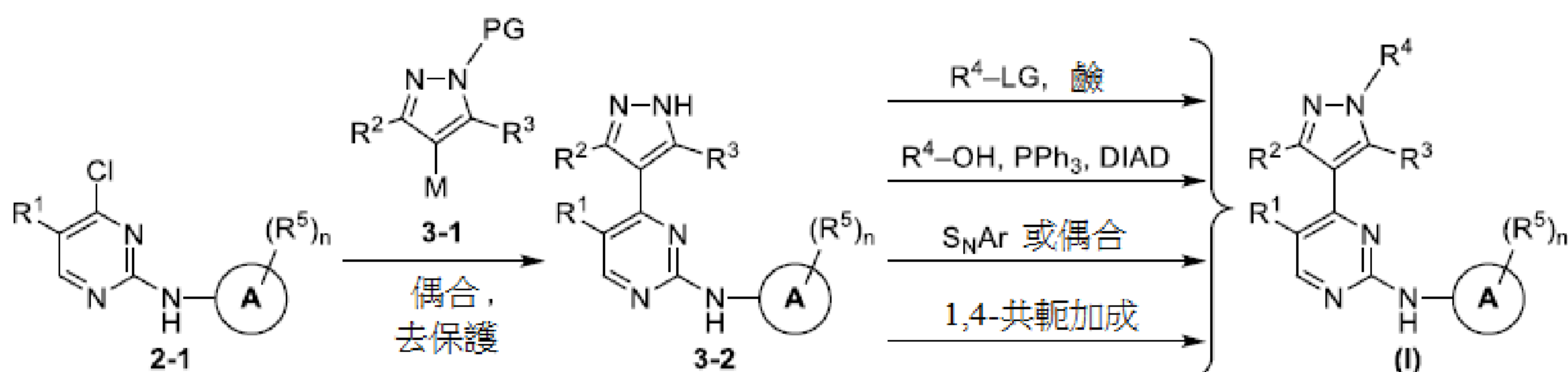
方案 2



【0212】 在位置 R⁴ 具有多個取代之式(I)化合物可使用方案 3 中所圖解說明之製程來製備。在方案 3 中，式 2-1 之 4-氯嘧啶與式 3-1 之適當取代吡啶(M = 例如適當官能化之硼物質，亦即硼酸頻哪醇酯) (其中 PG 代表保護基團(例如 Boc 或 SEM))進行鈴木交叉偶合、隨後去除保護基團提供式 3-2 化合物。在某些條件下，可在鈴木偶合期間去除保護基團以直接提供式 3-2 之 1H-吡啶。或者，可在標準

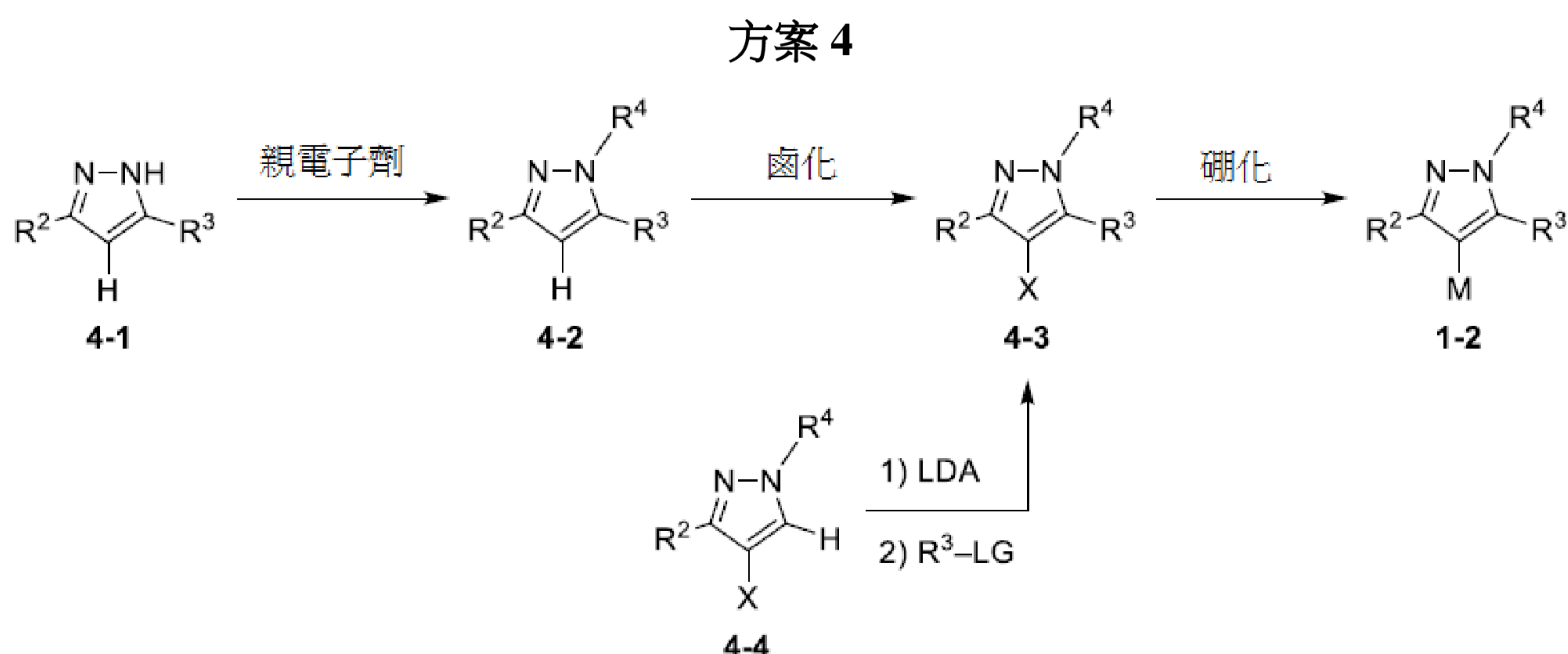
條件下完成各種保護基團去保護。接著可藉由多種方法使式 **3-2** 化合物轉化成式 **(I)** 化合物。適當取代之式 **3-2** 化合物中吡唑氮之官能化可經由在鹼性條件下於適宜溶劑(例如 DMF、THF)中與 R^4 -LG (其中 LG 代表脫離基(例如鹵離子、甲磺酸根或三氟甲磺酸根))反應來達成。繼而，適當取代之式 **3-2** 化合物與式 R^4 -OH 之醇在光延(Mitsunobu)條件下之反應提供式 **(I)** 化合物。在其中 R^4 係芳基之情形中，適當取代之式 **3-2** 化合物可藉由多種方法轉化成式 **(I)** 之 *N*-芳基吡唑，該等方法包括在鹼性條件下(例如 *N,N*-二異丙基乙胺、氫化鈉或 Cs_2CO_3)於適宜溶劑(例如 DMSO、DMF、THF)中利用適當芳基鹵進行親核芳香族取代，或藉由適宜銅介導之偶合，例如在適宜溶劑(例如 DMSO、DMF、 CH_3CN)中與芳基鹵之烏耳曼(Ullmann)反應(例如在銅觸媒(諸如碘化銅(I))、配位體(諸如反式-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺、菲咯啉或 2-羥基苯甲醛肟)及鹼(諸如 Cs_2CO_3)存在下)或在適宜溶劑(例如 CH_2Cl_2)中與芳基硼酸之 Chan-Lam 偶合(例如在銅觸媒(諸如乙酸銅(II))及吡啶存在下)。亦可藉由與各種麥克(Michael)樣受體(例如丙烯酸酯、丙烯腈或硝基烯)在有或沒有鹼性反應添加劑(例如 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯、三乙胺)之情形下於適宜溶劑(例如 CH_3CN 、 CH_2Cl_2)中進行親核共軛加成反應來引入式 **(I)** 之位置 R^4 處之官能基陣列。

方案 3



【0213】 如方案 4 中所示，式 **1-2** 之經取代吡唑(M = 例如適當官能化之硼物質，亦即硼酸頻哪醇酯)可藉由多種方法來製備。可使用方案 3 中所闡述之上文

所提及方法，藉由使適當取代之式 **4-1** 化合物與各種親電子劑反應來進行吡唑氮之官能化。藉由在適宜溶劑(例如 CH_3CN 、 AcOH)中利用鹵化劑(例如 *N*-碘琥珀醯亞胺、溴)處理，使式 **4-2** 之適當取代之吡唑化合物鹵化(亦即碘化、溴化)提供式 **4-3** 化合物(X = 例如溴、碘)。最終，適當取代之式 **4-3** 化合物可藉由多種硼化反應轉化成式 **1-2** 化合物，該等反應包括在非質子溶劑(諸如 THF)中之轉移金屬化(例如使用有機鋰試劑，亦即 BuLi)、隨後添加硼化試劑(例如 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)，或藉由在適宜溶劑(例如 1,4-二噁烷)中之鈀催化之硼化(例如在鈀觸媒(諸如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)、硼源(諸如雙(頻哪醇)二硼)及鹼(諸如乙酸鉀)存在下)。在式 **4-3** 化合物之 R^3 處引入取代可藉由使適當取代之式 **4-4** 化合物(X = 例如溴、碘)與強鹼(例如二異丙基胺基鋰)及適當親電子劑 $\text{R}^3\text{-LG}$ (例如碘甲烷，其中 LG 代表脫離基(例如鹵離子、甲磺酸根或三氟甲磺酸根))在適宜溶劑(例如 THF)中反應來達成。



使用方法

【0214】 本揭示案之化合物可抑制 CDK2 ，且因此可用於治療其中潛在病理全部或部分地由 CDK2 介導之疾病。此等疾病包括癌症及具有增殖障礙之其他疾病。在一些實施例中，本揭示案提供在活體內使用式(I)化合物或其鹽或立體

異構物對個體或患者之治療，使得癌性腫瘤之生長得以抑制。式(I)或如本文所闡述任一式之化合物或如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽或立體異構物可用於抑制具有使 CDK2 激酶活性活化之畸變的癌性腫瘤之生長。該等癌性腫瘤包括(但不限於)特徵在於 CCNE1 之擴增或過表現之疾病(例如癌症)，諸如卵巢癌、子宮癌肉瘤及乳癌，以及特徵在於 p27 不活化之疾病(例如癌症)，諸如乳癌及黑色素瘤。因此，在該等方法之一些實施例中，先前已確定患者具有週期蛋白 E1 (CCNE1)基因之擴增及/或在自人類個體獲得之生物樣品中具有高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準。或者，如下文所闡述，式(I)或如本文所闡述任一式之化合物或如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽或立體異構物可與其他劑或標準癌症治療結合使用。在一個實施例中，本揭示案提供用於在活體外抑制腫瘤細胞生長之方法。該方法包括在活體外使腫瘤細胞與式(I)或如本文所闡述任一式之化合物或如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽或立體異構物接觸。在另一實施例中，本揭示案提供用於抑制個體或患者中具有 CCNE1 擴增及過表現之腫瘤細胞生長之方法。該方法包括向有需要之個體或患者投與治療有效量之式(I)或如本文所闡述任一式之化合物或如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽或立體異構物。

【0215】 在一些實施例中，本文提供抑制 CDK2 之方法，其包括使 CDK2 與式(I)或如本文所闡述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽接觸。在一些實施例中，本文提供抑制患者之 CDK2 之方法，其包括向該患者投與式(I)或如本文所闡述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽。

【0216】 在一些實施例中，本文提供用於治療癌症之方法。該方法包括向(有需要之)患者投與治療有效量之式(I)或如本文所闡述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽。在另一實施例中，該癌症之特徵在於CCNE1之擴增或過表現。在一些實施例中，該癌症係特徵在於CCNE1之擴增或過表現之卵巢癌或乳癌。

【0217】 在一些實施例中，本文提供治療患者之與CDK2相關之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療有效量之式(I)或如本文所闡述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽。在一些實施例中，該與CDK2相關之疾病或病症與週期蛋白E1 (CCNE1)基因之擴增及/或CCNE1之過表現相關。

【0218】 在一些實施例中，與 CDK2 相關之疾病或病症係 N-myc 擴增之神經母細胞瘤細胞(參見 Molenaar 等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 106(31): 12968-12973)、K-Ras 突變肺癌(參見 Hu, S.等人，*Mol Cancer Ther*, 2015. 14(11): 第 2576-85 頁)及具有 FBW7 突變及 CCNE1 過表現之癌症(參見 Takada 等人，*Cancer Res*, 2017. 77(18): 第 4881-4893 頁)。

【0219】 在一些實施例中，與 CDK2 相關之疾病或病症係肺鱗狀細胞癌、肺腺癌、胰臟腺癌、乳房侵襲性癌、子宮癌肉瘤、卵巢漿液性囊腺癌、胃腺癌、食管癌、膀胱尿路上皮癌、間皮瘤或肉瘤。

【0220】 在一些實施例中，與 CDK2 相關之疾病或病症係肺腺癌、乳房侵襲性癌、子宮癌肉瘤、卵巢漿液性囊腺癌或胃腺癌。

【0221】 在一些實施例中，與 CDK2 相關之疾病或病症係腺癌、癌或囊腺癌。

【0222】 在一些實施例中，與 CDK2 相關之疾病或病症係子宮癌、卵巢癌、胃癌、食管癌、肺癌、膀胱癌、胰臟癌或乳癌。

- 【0223】 在一些實施例中，與CDK2相關之疾病或病症係癌症。
- 【0224】 在一些實施例中，該癌症之特徵在於CCNE1之擴增或過表現。在一些實施例中，該癌症係特徵在於CCNE1之擴增或過表現之卵巢癌或乳癌。
- 【0225】 在一些實施例中，乳癌係化學療法或放射療法抗性乳癌、內分泌抗性乳癌、曲妥珠單抗抗性乳癌或對CDK4/6抑制展示原發性或後天性抗性之乳癌。在一些實施例中，乳癌係晚期或轉移性乳癌。
- 【0226】 能使用本揭示案之化合物治療之癌症之實例包括(但不限於)骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭部或頸部癌症、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌(carcinoma of the endometrium、endometrial cancer)、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、食管癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病)、兒童期實體腫瘤、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊軸腫瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘發之癌症(包括由石棉誘發之彼等癌症)及該等癌症之組合。本揭示案之化合物亦可用於治療轉移性癌症。
- 【0227】 在一些實施例中，能用本揭示案之化合物治療之癌症包括黑色素瘤(例如轉移性惡性黑色素瘤、BRAF及HSP90抑制抗性黑色素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌)、乳癌、結腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、鱗狀細胞頭頸癌、尿路上皮癌(例如膀胱癌)及具有

高微衛星不穩定性(MSI^高)之癌症。另外，本揭示案包括可使用本揭示案之化合物抑制其生長之難治性或再發性惡性病。

【0228】 在一些實施例中，能使用本揭示案之化合物治療之癌症包括(但不限於)實體腫瘤(例如前列腺癌、結腸癌、食管癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭部及頸部癌症、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌症(例如淋巴瘤、白血病(諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML))、DLBCL、外套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括濾泡性淋巴瘤，包括復發性或難治性NHL及再發性濾泡性淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤)及該等癌症之組合。

【0229】 在一些實施例中，能使用本揭示案之化合物治療之癌症包括(但不限於)膽道癌、膽管癌、三陰性乳癌、橫紋肌肉瘤、小細胞肺癌、平滑肌肉瘤、肝細胞癌、尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、腦癌、腦瘤、星細胞瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、基底細胞癌、軟骨肉瘤、上皮樣肉瘤、眼癌、輸卵管癌、胃腸癌、胃腸基質瘤、毛細胞白血病、腸癌、胰島細胞癌、口腔癌、口癌、咽喉癌、喉癌、唇癌、間皮瘤、頸癌、鼻腔癌、眼癌、眼黑色素瘤、盆腔癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、竇癌、脊椎癌、舌癌、管狀癌、尿道癌及輸尿管癌。

【0230】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用於治療鎌狀細胞病及鎌狀細胞貧血症。

【0231】 在一些實施例中，能使用本揭示案之化合物治療之疾病及適應症包括(但不限於)血液癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌症、婦科癌症及皮膚癌症。

【0232】 例示性血液癌症包括淋巴瘤及白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性NHL及再發性濾泡性淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增殖性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性多血症(PV)及原發性血小板增多症(ET))、骨髓發育不良症候群(MDS)、T細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)及多發性骨髓瘤(MM)。

【0233】 例示性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤(rhabdosarcoma)、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0234】 例示性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、支氣管癌(鱗狀細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨錯構瘤及間皮瘤。

【0235】 例示性胃腸癌包括食管癌(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌。

【0236】 例示性泌尿生殖道癌包括腎癌(腺癌、維爾姆斯氏瘤(Wilm's tumor)[腎胚細胞瘤])、膀胱及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)及睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)。

【0237】 例示性肝癌包括肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽道癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0238】 例示性骨癌包括(例如)骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0239】 例示性神經系統癌症包括頭骨癌症(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌症(腦脊髓膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠瘤病)、腦癌(星形細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤(松果體瘤)、神經膠母細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓癌症(神經纖維瘤、腦脊髓膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)以及神經胚細胞瘤及萊爾米特-杜卡羅斯病(Lhermitte-Duclos disease)。

【0240】 例示性婦科癌症包括子宮癌症(子宮內膜癌)、子宮頸癌症(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢癌症(卵巢癌(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌)、粒層卵囊膜細胞腫瘤、塞萊二氏細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌症(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌症(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎型橫紋肌肉瘤)及輸卵管癌症(癌)。

【0241】 例示性皮膚癌症包括黑色素瘤、基底細胞癌、默克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、發育異常痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癬瘤。在一些實施例中，能使用本揭示案之化合物治療之疾病及適應症包括(但不限於)鎌狀細胞病(例如鎌狀細胞貧血症)、三

陰性乳癌(TNBC)、骨髓發育不良症候群、睪丸癌、膽管癌、食管癌及尿路上皮癌。

【0242】 據信，式(I)化合物或其實施例中之任一者可具有令人滿意之藥理學概況及有前途之生物醫藥性質，諸如毒物學概況、代謝及藥物動力學性質、溶解性及滲透性。應理解，適當生物醫藥性質之測定係在熟習此項技術者之知識範圍內，例如測定細胞中之細胞毒性或抑制某些靶標或通道以測定潛在毒性。

【0243】 術語「個體(individual)」、「患者」及「個體(subject)」可互換使用，其係指任一動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0244】 片語「治療有效量」係指活性化合物或醫藥劑在組織、系統、動物、個體或人類中引發研究者、獸醫師、醫師或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應之量。

【0245】 如本文所用，術語「治療(treating 或 treatment)」係指以下中之一或多者：(1) 抑制疾病；例如抑制正經歷或展現疾病、疾患或病症之病理或症狀之個體之該疾病、疾患或病症(亦即，阻止該病理及/或症狀進一步發展)；及(2) 減輕疾病；例如減輕正經歷或展現疾病、疾患或病症之病理或症狀之個體之該疾病、疾患或病症(亦即，逆轉該病理及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0246】 在一些實施例中，本發明之化合物可用於預防或降低發生本文所提及之任一疾病之風險；例如，預防或降低可易患疾病、疾患或病症但尚未經歷或展現該疾病之病理或症狀之個體發生該疾病、疾患或病症之風險。

組合療法

I. 癌症療法

【0247】 癌細胞生長及存活可受多種信號傳導路徑中之功能障礙影響。因此，將不同的酶/蛋白質/受體抑制劑(其在其所調節活性之靶標中展現不同偏好)組合以治療此等疾患係有用的。靶向一個以上之信號傳導路徑(或一種以上參與給定信號傳導路徑之生物分子)可降低在細胞群體中產生藥物抗性之可能性，及/或降低治療之毒性。

【0248】 一或多種額外醫藥劑(諸如化學治療劑、抗發炎劑、類固醇、免疫抑制劑、免疫腫瘤學作用劑(immune-oncology agent)、代謝酶抑制劑、趨化介素受體抑制劑及磷酸酶抑制劑)以及靶向療法(諸如 Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK 及 CDK4/6 激酶抑制劑，諸如 WO 2006/056399 中所闡述之彼等抑制劑)可與本揭示案之化合物組合使用以供治療 CDK2 相關之疾病、病症或疾患。諸如治療性抗體之其他劑可與本揭示案之化合物組合使用以供治療 CDK2 相關之疾病、病症或疾患。該一或多種額外醫藥劑可同時或依序投與患者。

【0249】 在一些實施例中，CDK2 抑制劑與 BCL2 抑制劑或 CDK4/6 抑制劑組合投與或使用。

【0250】 如本文所揭示之化合物可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑療法組合使用以供治療疾病，諸如癌症及本文所闡述之其他疾病或病症。能用組合療法治療之疾病及適應症之實例包括如本文所闡述之彼等疾病及適應症。癌症之實例包括實體腫瘤及非實體腫瘤，諸如液體腫瘤、血液癌症。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。舉例而言，本揭示案之化合物可與以下激酶之一或多種抑制劑組合以供治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK4/6、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、IDH2、IGF-1R、

IR-R、PDGF α R、PDGF β R、PI3K (α 、 β 、 γ 、 δ 及多重或選擇性)、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAM 激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。在一些實施例中，本揭示案之化合物可與以下抑制劑中之一或多者組合以供治療癌症或感染。可與本揭示案之化合物組合以供治療癌症及感染之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如培米替尼(pemigatinib) (INCB54828)、INCB62079)、EGFR 抑制劑(亦稱為 ErB-1 或 HER-1；例如厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、凡德他尼(vandetanib)、奧西替尼(orsimertinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、奈昔木單抗(necitumumab)或帕尼單抗(panitumumab))、VEGFR 抑制劑或路徑阻斷劑(例如貝伐珠單抗(bevacizumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉菲尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、瑞格菲尼(regorafenib)、普納替尼(ponatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、樂伐替尼(lenvatinib)、阿柏西普(ziv-aflibercept))、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)或尼拉帕尼(niraparib))、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2 抑制劑；例如魯索替尼(ruxolitinib)或巴瑞替尼(baricitinib)；或 JAK1 抑制劑；例如伊他替尼(itacitinib) (INCB39110)、INCB052793 或 INCB054707)、IDO 抑制劑(例如愛帕司他(epacadostat)、NLG919 或 BMS-986205、MK7162)、LSD1 抑制劑(例如 GSK2979552、INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如帕薩昔布(parsaclisib) (INCB50465)或 INCB50797)、PI3K- γ 抑制劑(諸如 PI3K- γ 選擇性抑制劑)、Pim 抑制劑(例如 INCB53914)、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸

激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer；例如 INCB081776)、腺苷受體拮抗劑(例如 A2a/A2b 受體拮抗劑)、HPK1 抑制劑、趨化介素受體抑制劑(例如 CCR2 或 CCR5 抑制劑)、SHP1/2 磷酸酶抑制劑、組織蛋白去乙酰酶抑制劑(HDAC, 諸如 HDAC8 抑制劑)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、溴及末端外家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑, 諸如 INCB54329 及 INCB57643)、c-MET 抑制劑(例如卡馬替尼(capmatinib))、抗 CD19 抗體(例如他法西他單抗(tafasitamab))、ALK2 抑制劑(例如 INCB00928)；或其組合。

【0251】 在一些實施例中, 本文所闡述之化合物或鹽係與 PI3K δ 抑制劑一起投與。在一些實施例中, 本文所闡述之化合物或鹽係與 JAK 抑制劑一起投與。在一些實施例中, 本文所闡述之化合物或鹽係與 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, 本文所闡述之化合物或鹽係與 JAK1 抑制劑一起投與。在一些實施例中, 本文所闡述之化合物或鹽係與選擇性超過 JAK2 之 JAK1 抑制劑一起投與。

【0252】 用於組合療法中之實例抗體包括(但不限於)曲妥珠單抗(例如抗 HER2)、蘭尼單抗(ranibizumab)(例如抗 VEGF-A)、貝伐珠單抗(AVASTINTM, 例如抗 VEGF)、帕尼單抗(例如抗 EGFR)、西妥昔單抗(例如抗 EGFR)、瑞圖宣(rituxan)(抗 CD20)及針對 c-MET 之抗體。

【0253】 以下各劑中之一或多者可與本揭示案之化合物組合使用且呈現為非限制性清單：細胞生長抑制劑、順鉑(cisplatin)、多柔比星(doxorubicin)、剋癌易(taxotere)、紫杉醇、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、抗癌妥星(camptostar)、托泊替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素(epothilone)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、

IRESSA™(吉非替尼)、TARCEVA™(厄洛替尼)、針對 EGFR 之抗體、內含子、阿糖胞苷(ara-C)、阿德力黴素(adriamycin)、癌得星(cytosan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥、甲川氯(chlormethine)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲醯四氫葉酸(leucovirin)、ELOXATIN™(奧沙利鉑)、噴司他汀(pentostatine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博來黴素、放線菌素 D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、光輝黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷 17.α.-乙炔基雌二醇(teniposide 17.alpha.-ethinylestradiol)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、睪固酮、普賴松(Prednisone)、氟羥甲基睪固酮(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone propionate)、睪內酯、乙酸甲地孕酮(megestrolacetate)、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、甲基睪固酮、普賴蘇濃(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、經助孕酮(hydroxyprogesterone)、胺魯米特(aminoglutethimide)、雌氮芥(estramustine)、乙酸甲羥助孕酮(medroxyprogesteroneacetate)、柳培林(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡鉑(carboplatin)、羥基脲、安吡啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、諾維本(navelbene)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、卡培他濱(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、卓洛昔芬(droloxafine)、六甲基三聚

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

【0254】 本揭示案之化合物可進一步與治療癌症之其他方法組合使用，該等其他方法例如藉由化學療法、輻照療法、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或手術。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、雙特異性或多特異性抗體、抗體藥物結合物、過繼性 T 細胞轉移、Toll 受體促效劑、RIG-I 促效劑、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子(包括沙利竇邁(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑)、PI3K δ 抑制劑及諸如此類。該等化合物可與一或多種抗癌藥物(諸如化學治療劑)組合投與。化學治療劑之實例包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿倫單抗、阿曲諾英(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺、阿那曲唑、三氧化砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐珠單抗、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞替尼、博來黴素、硼替佐米、靜脈內白消安、口服白消安、卡普羅酮(calusterone)、卡培他濱、卡鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放

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

【0255】 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)、沙利竇邁、瑞複美(revlimid)及 DNA 損害劑，諸如美法侖、多柔比星、環磷醯胺、長春新鹼、依託泊苷、卡莫司汀及諸如此類。

【0256】 實例類固醇包括皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)或普賴松。

【0257】 實例 Bcr-Abl 抑制劑包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC™)、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼、伯舒替尼(bosutinib)及普納替尼(ponatinib)以及醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 Bcr-Abl 抑制劑包括美國專利第 5,521,184 號、WO 04/005281 及美國第 60/578,491 號中所揭示屬及種類之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0258】 適宜實例 Flt-3 抑制劑包括米哌妥林(midostaurin)、來他替尼(lestaurtinib)、利尼伐尼(linifanib)、舒尼替尼、馬來酸舒尼替尼、索拉菲尼、奎紮替尼(quizartinib)、克萊拉尼(crenolanib)、帕克替尼(pacritinib)、坦度替尼(tandutinib)、PLX3397 及 ASP2215 以及其醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 Flt-3 抑制劑包括如 WO 03/037347、WO 03/099771 及 WO 04/046120 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0259】 適宜實例 RAF 抑制劑包括達拉菲尼(dabrafenib)、索拉菲尼及威羅菲尼(vemurafenib)以及其醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 RAF 抑制劑包括如 WO 00/09495 及 WO 05/028444 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0260】 適宜實例 FAK 抑制劑包括 VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520 及 GSK2256098 以及其醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 FAK 抑制劑包括如 WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595 及 WO 01/014402 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0261】 適宜實例 CDK4/6 抑制劑包括帕博西尼、瑞博西尼(ribociclib)、曲拉西尼(trilaciclib)、樂羅西尼(lerociclib)及阿貝西尼(abemaciclib)以及其醫藥學上可接受之鹽。其他適宜實例 CDK4/6 抑制劑包括如 WO 09/085185、WO 12/129344、

WO 11/101409、WO 03/062236、WO 10/075074 及 WO 12/061156 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0262】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與一或多種其他激酶抑制劑(包括伊馬替尼)組合使用，以尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性之患者。

【0263】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可在癌症治療中與化學治療劑組合使用，且與對單獨之化學治療劑之治療反應相比可使反應改良，而不會加劇其毒性效應。在一些實施例中，本揭示案之化合物可與本文所提供之化學治療劑組合使用。舉例而言，在治療多發性骨髓瘤中所使用之額外醫藥劑可包括(但不限於)美法侖、美法侖加普賴松[MP]、多柔比星、地塞米松及 Velcade (硼替佐米)。在治療多發性骨髓瘤中所使用之其他額外劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑。在一些實施例中，該劑係烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(MEL)及苯達莫司汀(bendamustine)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係卡非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，皮質類固醇係地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑係雷利竇邁(LEN)或泊馬竇邁(pomalidomide, POM)。將本揭示案之 CDK2 抑制劑與額外劑組合之加性或協同效應係合意之結果。

【0264】 該等劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或該等劑可作為分開劑型同時或依序投與。

【0265】 本揭示案之化合物可與一或多種其他抑制劑或一或多種療法組合使用以供治療感染。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。

【0266】 在一些實施例中，將皮質類固醇(諸如地塞米松)與本揭示案之化合物組合投與患者，其中地塞米松係間歇而非連續地投與。

【0267】 式(I)或如本文所闡述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽可與另一免疫原性劑組合，該免疫原性劑諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白質、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激性細胞介素之基因轉染之細胞。可用腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MART1 及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞介素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0268】 式(I)或如本文所闡述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽可與疫苗接種方案組合使用以供治療癌症。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自與人類癌症有關之病毒(諸如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV))之蛋白質。在一些實施例中，本揭示案之化合物可與腫瘤特異性抗原(諸如自腫瘤組織自身分離之熱休克蛋白)組合使用。在一些實施例中，式(I)或如本文所闡述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽可與樹突細胞免疫組合以活化強效之抗腫瘤反應。

【0269】 本揭示案之化合物可與雙特異性大環肽組合使用，該等大環肽將表現 $Fe\ \alpha$ 或 $Fe\ \gamma$ 受體之效應細胞靶向至腫瘤細胞。本揭示案之化合物亦可與活化宿主免疫反應之大環肽組合。

【0270】 在一些其他實施例中，可在骨髓移植或幹細胞移植之前、在其期間及/或在其之後向患者投與本揭示案之化合物與其他治療劑之組合。本揭示案之化合物可與骨髓移植組合使用以供治療多種造血起源之腫瘤。

【0271】 式(I)或如本文所闡述任一式之化合物、如任一技術方案中所列舉且闡述於本文中之化合物或其鹽可與疫苗組合使用，以刺激對病原體、毒素及自體抗原之免疫反應。此治療方法對其可尤其有用之病原體之實例包括當前無有效疫苗之病原體或習用疫苗對其並不完全有效之病原體。該等病原體包括(但不限於)HIV、肝炎(A型、B型及C型)、流行性感冒、疱疹、梨形鞭毛蟲(*Giardia*)、瘧疾、利什曼原蟲(*Leishmania*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas Aeruginosa*)。

【0272】 能夠藉由本揭示案之方法治療的病毒引起之感染包括(但不限於)人類乳頭瘤病毒、流行性感冒、A型、B型、C型或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、伊波拉病毒(*Ebola virus*)、麻疹病毒、疱疹病毒(例如 VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II 及 CMV、艾伯斯坦-巴爾病毒(*Epstein Barr virus*))、黃病毒(*flavivirus*)、埃可病毒(*echovirus*)、鼻病毒、柯薩奇病毒(*coxsackie virus*)、冠狀病毒、呼吸道融合病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV 病毒、登革熱病毒(*dengue virus*)、乳頭瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0273】 能夠藉由本揭示案之方法治療的病原性細菌引起之感染包括(但不限於)披衣菌(*chlamydia*)、立克次體菌(*rickettsial bacteria*)、分枝桿菌(*mycobacteria*)、葡萄球菌(*staphylococci*)、鏈球菌(*streptococci*)、肺炎球菌(*pneumococci*)、腦膜炎球菌(*meningococci*)及淋球菌(*gonococci*)、克雷伯菌(*klebsiella*)、變形桿菌(*proteus*)、沙雷氏菌(*serratia*)、假單胞菌(*pseudomonas*)、軍團菌(*legionella*)、白喉(*diphtheria*)、沙門桿菌(*salmonella*)、桿菌(*bacilli*)、霍亂(*cholera*)、破傷風(*tetanus*)、肉毒症

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

【0274】 能夠藉由本揭示案之方法治療的病原性真菌引起之感染包括(但不限於)念珠菌(*Candida*)(白色念珠菌(*Candida albicans*)、克魯斯念珠菌(*Candida krusei*)、光滑念珠菌(*Candida glabrata*)、熱帶念珠菌(*Candida tropicalis*)等)、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、麴菌(*Aspergillus*)(薰菸色麴菌(*Aspergillus fumigatus*)、黑麴菌(*Aspergillus niger*)等)、毛黴菌目屬(*Genus Mucorales*)(毛黴菌(*Mucorales mucor*)、犁頭毛黴(*Mucorales absidia*)、根毛黴(*Mucorales rhizopus*))、申克氏孢子絲菌(*Sporothrix schenckii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球黴菌(*Coccidioides immitis*)及荚膜組織漿菌(*Histoplasma capsulatum*)。

【0275】 能夠藉由本揭示案之方法治療的病原性寄生蟲引起之感染包括(但不限於)溶組織內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、大腸纖毛蟲(*Balantidium coli*)、福氏耐格里變形蟲(*Naegleria fowleri*)、棘狀變形蟲屬(*Acanthamoeba sp.*)、藍氏賈第鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium sp.*)、卡氏肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、小鼠焦蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、黑熱病利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)、弓形蟲(*Toxoplasma gondi*)及巴西鼠鉤蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0276】 當向患者投與一種以上醫藥劑時，其可同時、分開、依序或組合投與(例如，對於兩種以上的劑而言)。

【0277】 安全且有效地投與大多數該等化學治療劑之方法為熟習此項技術者所已知。另外，該等化學治療劑之投與闡述於標準文獻中。舉例而言，許多化

學治療劑之投與闡述於「Physicians' Desk Reference」(PDR, 例如 1996 版, Medical Economics Company, Montvale, NJ)中, 其揭示內容如同全文陳述一般以引用的方式併入本文中。

II. 免疫檢查點療法

【0278】 本揭示案之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用以供治療疾病, 諸如癌症或感染。例示性免疫檢查點抑制劑包括對抗免疫檢查點分子之抑制劑, 該等免疫檢查點分子諸如 CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、HPK1、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR (TLR7/8)、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些實施例中, 免疫檢查點分子係選自 CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137 之刺激性檢查點分子。在一些實施例中, 免疫檢查點分子係選自 A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT 及 VISTA 之抑制性檢查點分子。在一些實施例中, 本文所提供之化合物可與一或多種選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGF β 抑制劑之劑組合使用。

【0279】 在一些實施例中, 本文所提供之化合物可與免疫檢查點分子(例如 OX40、CD27、GITR 及 CD137 (亦稱為 4-1BB))之一或多種促效劑組合使用。

【0280】 在一些實施例中, 免疫檢查點分子之抑制劑係抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0281】 在一些實施例中, 免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 或 PD-L1 之抑制劑, 例如抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中, 抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗體係尼沃魯單抗 (nivolumab)、派姆單抗 (pembrolizumab)、阿替珠單抗

(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)、塞米匹單抗(cemiplimab)、阿替珠單抗、阿維魯單抗、替雷珠單抗(tislelizumab)、斯帕珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、塞曲利單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS001)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、信迪利單抗(sintilimab) (IBI308)、AB122 (GLS-010)、AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、BMS936559、JTX-4014、BGB-108、SHR-1210、MEDI4736、FAZ053、BCD-100、KN035、CS1001、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、SHR-1316、CBT-502 (TQB2450)、A167 (KL-A167)、STI-A101 (ZKAB001)、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、TSR-042 或 LY3300054。在一些實施例中，PD-1 或 PD-L1 之抑制劑係以下各項中所揭示者：美國專利第 7,488,802 號、第 7,943,743 號、第 8,008,449 號、第 8,168,757 號、第 8,217,149 號或第 10,308,644 號；美國公開案第 2017/0145025 號、第 2017/0174671 號、第 2017/0174679 號、第 2017/0320875 號、第 2017/0342060 號、第 2017/0362253 號、第 2018/0016260 號、第 2018/0057486 號、第 2018/0177784 號、第 2018/0177870 號、第 2018/0179179 號、第 2018/0179201 號、第 2018/0179202 號、第 2018/0273519 號、第 2019/0040082 號、第 2019/0062345 號、第 2019/0071439 號、第 2019/0127467 號、第 2019/0144439 號、第 2019/0202824 號、第 2019/0225601 號、第 2019/0300524 號或第 2019/0345170 號；或 PCT 公開案第 WO 03042402 號、第 WO 2008156712 號、第 WO 2010089411 號、第 WO 2010036959 號、第 WO 2011066342 號、第 WO 2011159877 號、第 WO 2011082400 號或第 WO 2011161699 號，其各自係以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，PD-L1 之抑制劑係 INCB086550。

【0282】 在一些實施例中，抗體係抗 PD-1 抗體，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係尼沃魯單抗、派姆單抗、塞米匹單抗、斯帕珠單

抗、卡瑞利珠單抗、塞曲利單抗、特瑞普利單抗、信迪利單抗、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10 或 TSR-042。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係尼沃魯單抗、派姆單抗、塞米匹單抗、斯帕珠單抗、卡瑞利珠單抗、塞曲利單抗、特瑞普利單抗或信迪利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係尼沃魯單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係塞米匹單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係斯帕珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係卡瑞利珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係塞曲利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係特瑞普利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係信迪利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 AB122。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 JTX-4014。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 BGB-108。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 BCD-100。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 BAT1306。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 LZM009。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 AK105。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 HLX10。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 TSR-042。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係 MGA012 (INCMGA0012；瑞凡利單抗 (retifanlimab))。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如 4-1BB (例如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏托米魯單抗(utomilumab))。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-L1 抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係阿替珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、替雷珠單抗、BMS-935559、MEDI4736、阿替珠單抗(MPDL3280A；亦稱為 RG7446)、阿維魯單抗(MSB0010718C)、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20

或 LY3300054。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係阿替珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗或替雷珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係阿替珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係阿維魯單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係德瓦魯單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係替雷珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 BMS-935559。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 MEDI4736。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 FAZ053。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 KN035。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 CS1001。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 SHR-1316。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 CBT-502。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 A167。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 STI-A101。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 CK-301。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 BGB-A333。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 MSB-2311。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 HLX20。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 LY3300054。

【0283】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係結合至 PD-L1 之小分子或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係結合至 PD-L1 且將 PD-L1 內化之小分子或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係選自 US 2018/0179201、US 2018/0179197、US 2018/0179179、US 2018/0179202、US 2018/0177784、US 2018/0177870、美國第 16/369,654 號(2019 年 3 月 29 日提出申請)及美國第 62/688,164 號中之彼等化合物之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該等文獻中之每一者係以全文引用的方式併入本文中。

【0284】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4 及 TGFR β 之抑制劑。

【0285】 在一些實施例中，該抑制劑係 MCLA-145。

【0286】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CTLA-4 抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體係伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)、AGEN1884 或 CP-675,206。

【0287】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 LAG3 抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體係 BMS-986016、LAG525、INCAGN2385 或依法拉莫德 α (eftilagimod alpha) (IMP321)。

【0288】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD73 抑制劑。在一些實施例中，該 CD73 抑制劑係奧萊魯單抗(oleclumab)。

【0289】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TIGIT 抑制劑。在一些實施例中，該 TIGIT 抑制劑係 OMP-31M32。

【0290】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 VISTA 抑制劑。在一些實施例中，該 VISTA 抑制劑係 JNJ-61610588 或 CA-170。

【0291】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 B7-H3 抑制劑。在一些實施例中，該 B7-H3 抑制劑係恩妥珠單抗(enoblituzumab)、MGD009 或 8H9。

【0292】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 KIR 抑制劑。在一些實施例中，該 KIR 抑制劑係利利單抗(lirilumab)或 IPH4102。

【0293】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 A2aR 抑制劑。在一些實施例中，該 A2aR 抑制劑係 CPI-444。

【0294】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TGF- β 抑制劑。在一些實施例中，該 TGF- β 抑制劑係曲貝德生(trabedersen)、格魯替尼(galusertinib) 或 M7824。

【0295】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PI3K- γ 抑制劑。在一些實施例中，該 PI3K- γ 抑制劑係 IPI-549。

【0296】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD47 抑制劑。在一些實施例中，該 CD47 抑制劑係 Hu5F9-G4 或 TTI-621。

【0297】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD73 抑制劑。在一些實施例中，該 CD73 抑制劑係 MEDI9447。

【0298】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD70 抑制劑。在一些實施例中，該 CD70 抑制劑係庫妥珠單抗(cusatuzumab)或 BMS-936561。

【0299】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TIM3 抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，該抗 TIM3 抗體係 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0300】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD20 抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，該抗 CD20 抗體係奧妥珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗。

【0301】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8 及 CD137 (亦稱為 4-1BB)之促效劑。

【0302】 在一些實施例中，CD137 之促效劑係烏瑞魯單抗。在一些實施例中，CD137 之促效劑係烏托米魯單抗。

【0303】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 GITR 之抑制劑。在一些實施例中，GITR 之促效劑係 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873 或 MEDI6469。在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 OX40 促效劑，例如 OX40 促效劑抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體係 INCAGN01949、MEDI0562 (他沃利單抗(tavolimab))、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178 或 9B12。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白係 MEDI6383。

【0304】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 CD40 促效劑。在一些實施例中，該 CD40 促效劑係 CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M 或 Chi Lob 7/4。

【0305】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 ICOS 促效劑。在一些實施例中，該 ICOS 促效劑係 GSK-3359609、JTX-2011 或 MEDI-570。

【0306】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 CD28 促效劑。在一些實施例中，該 CD28 促效劑係塞拉珠單抗(theralizumab)。

【0307】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 CD27 促效劑。在一些實施例中，該 CD27 促效劑係瓦利魯單抗(varlilumab)。

【0308】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 TLR7/8 促效劑。在一些實施例中，該 TLR7/8 促效劑係 MEDI9197。

【0309】 本揭示案之化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體中之一個結構域靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3 或 TGF β 受體。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至 PD-1 及 PD-L1。在一些實施例中，結合至 PD-1 及 PD-L1 之雙特異性抗體係 MCLA-136。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至 PD-L1 及 CTLA-4。在一些實施例中，結合至 PD-L1 及 CTLA-4 之雙特異性抗體係 AK104。

【0310】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑係 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括愛帕司他、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。精胺酸酶之抑制劑包括 INCB1158。

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

醫藥調配物及劑型

【0312】 當用作醫藥時，本揭示案之化合物可以醫藥組合物之形式投與。該等組合物可以醫藥技術中所熟知之方式來製備，且其可端視期望局部抑或全身性治療及欲治療之區域而定藉由多種途徑來投與。投與可為局部(包括經皮、表皮、經眼及向黏膜投與，包括鼻內、經陰道及經直腸遞送)、經肺(例如藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌內或注射或輸注投與；或顱內投與，例如鞘內或室內投與。非經腸投與可呈單一濃注劑量之形式，或可(例如)藉由連續灌注幫浦進行。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼劑、軟膏劑、洗劑、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉末。可能必需或期望習用醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及諸如此類。

【0313】 本揭示案亦包括醫藥組合物，其含有本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)之組合。在一些實施例中，該組合物適於局部投與。在製備本揭示案之組合物時，通常將活性成分與賦形劑混合，經賦形劑稀釋或包封在呈(例如)膠囊、小藥囊、紙或其他容器形式之此一載體內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，該材料對活性成分起媒劑、載劑或介質作用。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉末、菱形錠劑、小藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作為固體或於液體介質中)、含有(例如)多達 10 重量%之活性化合物之軟膏劑、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末。

【0314】 在製備調配物時，可碾磨活性化合物以在與其他成分組合之前提供適當粒徑。若活性化合物實質上不溶，則可將其碾磨至粒徑小於 200 目。若活

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

【0315】 可使用已知之碾磨程序(諸如濕碾法)來碾磨本揭示案之化合物以獲得適用於錠劑形成及其他調配物類型之粒徑。本揭示案化合物之精細(奈米微粒)製劑可藉由此項技術中已知之製程來製備，例如參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

【0316】 適宜賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及矯味劑。本揭示案之組合物可經調配以便在藉由採用此項技術中已知之程序投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0317】 組合物可以單位劑型來調配，每一劑量含有約 5 mg 至約 1000 mg (1 g)、更通常約 100 mg 至約 500 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適於作為單式劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單元，每一單元含有經計算以產生期望治療效應之預定量之活性材料以及適宜醫藥賦形劑。

【0318】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 5 mg 至約 50 mg 之活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約 5 mg 至約 10 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 15 mg 至約 20 mg、約 20 mg 至約 25 mg、約 25 mg 至約 30 mg、約 30 mg 至約 35 mg、約 35 mg 至約 40 mg、約 40 mg 至約 45 mg 或約 45 mg 至約 50 mg 活性成分之組合物。

【0319】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 50 mg 至約 500 mg 之活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約 50 mg 至約 100 mg、約 100 mg 至約 150 mg、約 150 mg 至約 200 mg、約 200 mg 至約 250 mg、約 250 mg 至約 300 mg、約 350 mg 至約 400 mg 或約 450 mg 至約 500 mg 活性成分之組合物。

【0320】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 500 mg 至約 1000 mg 之活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約 500 mg 至約 550 mg、約 550 mg 至約 600 mg、約 600 mg 至約 650 mg、約 650 mg 至約 700 mg、約 700 mg 至約 750 mg、約 750 mg 至約 800 mg、約 800 mg 至約 850 mg、約 850 mg 至約 900 mg、約 900 mg 至約 950 mg 或約 950 mg 至約 1000 mg 活性成分之組合物。

【0321】 可在本揭示案之方法及應用中使用類似劑量之本文所闡述化合物。

【0322】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效且通常以醫藥學上有效之量投與。然而應理解，化合物之實際投與量通常將由醫師根據相關情況來確定，該等相關情況包括欲治療之疾患、所選投與途徑、實際投與之化合物、個體患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

【0323】 為製備諸如錠劑之固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本揭示案化合物之均勻混合物之固體預調配組合物。在提及該等預調配組合物為均勻時，活性成分通常均勻分散於整個組合物中，使得可易於將組合物細分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著，將此固體預調配物細分成上文所闡述類型之單位劑型，其含有(例如)約 0.1 mg 至約 1000 mg 之本揭示案之活性成分。

【0324】 本揭示案之錠劑或丸劑可經包衣或以其他方式複合以提供具有持久作用優點之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量組分及外部劑量組分，後者為前者之包膜形式。該兩種組分可由腸溶性層分開，該腸溶性層用以抵抗

胃中之分解且允許內部組分完整地進入至十二指腸中或延遲釋放。此等腸溶性層或包衣可使用多種材料，此等材料包括大量聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素等材料之混合物。

【0325】 可納入本揭示案之化合物及組合物以供經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、適宜矯味之糖漿、水性或油性懸浮液及利用可食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)矯味之乳液以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0326】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，以及粉末。該等液體或固體組合物可含有如上文所闡述之適宜醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組合物係藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以獲得局部或全身性效應。可藉由使用惰性氣體使組合物霧化。經霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或可將該霧化裝置附裝至面罩、帷罩或間歇式正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可經口或經鼻自以適當方式遞送調配物之裝置投與。

【0327】 局部調配物可含有一或多種習用載劑。在一些實施例中，軟膏劑可含有水及一或多種選自(例如)以下之疏水性載劑：液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(**white Vaseline**)及諸如此類。乳霜之載劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如甘油單硬脂酸酯、**PEG-甘油單硬脂酸酯**及鯨蠟基硬脂基醇)之組合。凝膠可使用異丙醇及水、適宜地與其他組分(諸如甘油、羥乙基纖維素及諸如此類)組合來調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1 wt%、至少約 0.25 wt%、至少約 0.5 wt%、至少約 1 wt%、至少約 2 wt%或至少約 5 wt%之本揭示案之化合物。局部調配物可適宜地包裝於(例如) 100 g 之管中，該等管視情況具有用於治療所選適應症(例如牛皮癬或其他皮膚疾患)之說明書。

【0328】 投與患者之化合物或組合物之量將端視於所投與物、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及諸如此類而變化。在治療應用中，可將組合物以足以治癒或至少部分地阻止疾病及其併發症之症狀之量投與已患該疾病之患者。有效劑量將取決於所治療之疾病狀況以及臨床主治醫師根據諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及諸如此類等因素所作出之判斷。

【0329】 投與患者之組合物可呈上文所闡述之醫藥組合物形式。該等組合物可藉由習用滅菌技術來滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可經包裝以按原樣使用，或凍乾，將凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑合併。化合物製劑之 pH 通常將介於 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應理解，使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將會形成醫藥鹽。

【0330】 本揭示案化合物之治療劑量可根據(例如)所進行治療之具體用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況以及開方醫師之判斷而變化。本揭示案之化合物在醫藥組合物中之比例或濃度可端視於多種因素而變化，該等因素包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投與途徑。舉例而言，本揭示案之化合物可以含有約 0.1% w/v 至約 10% w/v 之該化合物之生理緩衝水溶液提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係每天約 1 µg/kg 體重至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍係每天約 0.01 mg/kg 體重至約 100 mg/kg 體重。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、具體患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物學效能、賦形劑之調配及其投與途徑等變數。有效劑量可自源自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推。

【0331】 本揭示案之組合物可進一步包括一或多種額外醫藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、抗發炎化合物或免疫抑制劑，其實例列示於本文中。

經標記化合物及分析方法

【0332】 本揭示案之另一態樣係關於本揭示案之經標記化合物(經放射性標記、經螢光標記等)，其將不僅可用於成像技術中且亦可用於活體外及活體內二者之分析中，以用於對組織樣品(包括人類)中之 CDK2 進行定位及定量，且用於藉由抑制經標記化合物之結合來鑑別 CDK2 活化劑。取代本揭示案化合物之一或多個原子亦可用於產生有差異之 ADME (吸附、分佈、代謝及排泄)。因此，本揭示案包括含有此等經標記或經取代化合物之 CDK2 分析。

【0333】 本揭示案進一步包括本揭示案之經同位素標記之化合物。「經同位素標記」或「經放射性標記」之化合物係其中一或多個原子經原子質量或質量數不同於通常在自然界中所發現(亦即天然存在)之原子質量或質量數之原子置換或取代之化合物。可納入本揭示案之化合物中之適宜放射性核種包括(但不限於) ^2H (對於氘亦寫作 D)、 ^3H (對於氚亦寫作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。舉例而言，本揭示案化合物中之一或多個氫原子可經氘原子置換(例如式(I)之 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可視情況經氘原子取代，諸如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，所揭示式(例如式(I))之烷基可經全氘化。

【0334】 本文所呈現化合物之一或多個組成原子可經該等原子之同位素以天然或非天然豐度置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本文所呈現化合物中之一或多個氫原子可經氘置換或取代(例如 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可經氘原子置換，諸如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括 1 至 2、1 至 3、1 至 4、1 至 5 或 1 至 6 個氘原子。在一些實施例中，化合物中之所有氫原子均可經氘原子置換或取代。

【0335】 在一些實施例中，連接至如本文所闡述烷基、烯基、炔基、芳基、苯基、環烷基、雜環烷基或雜芳基取代基或-C₁₋₄ 烷基-、伸烷基、伸烯基及伸炔基連接基團之碳原子之 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個氫原子視情況經氘原子置換。

【0336】 將同位素納入至有機化合物中之合成方法為此項技術中所已知(Alan F. Thomas, *Deuterium Labeling in Organic Chemistry* (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971); Jens Atzrodt、Volker Derdau、Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, *The Renaissance of H/D Exchange*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765; James R. Hanson, *The Organic Chemistry of Isotopic Labelling*, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於各種研究中，諸如 NMR 光譜法、代謝實驗及/或分析。

【0337】 利用較重同位素(諸如氘)取代可提供源自較大代謝穩定性之某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低，且因此在一些情況下可能係較佳的。(例如，參見 A. Kerekes 等人，*J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu 等人，*J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312)。特定而言，在一或多個代謝位點處之取代可提供一或多個治療優點。

【0338】 本發明之經放射性標記化合物中所納入之放射性核種將取決於該經放射性標記化合物之具體應用。舉例而言，對於活體外 CDK2 標記及競爭分析而言，納入 ³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I 或 ³⁵S 之化合物可係有用的。對於放射性成像應用而言，¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br 或 ⁷⁷Br 可係有用的。

【0339】 應理解，「經放射性標記」或「經標記化合物」係已納入至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由以下組成之群：³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S 及 ⁸²Br。

【0340】 本揭示案可進一步包括將放射性同位素納入至本揭示案化合物中之合成方法。將放射性同位素納入至有機化合物中之合成方法為此項技術中所熟知，且熟習此項技術者將容易地認識到適用於本揭示案化合物之方法。

【0341】 本揭示案之經標記化合物可用於篩選分析中以鑑別/評估化合物。舉例而言，可藉由經由追蹤標記監測經標記之新近合成或鑑別之化合物(亦即，測試化合物)在與 CDK2 接觸時之濃度變化來評估其結合活化 CDK2 之能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)降低已知抑制 CDK2 之另一化合物(亦即標準化合物)之結合之能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至 CDK2 之能力直接與其結合親和力相關。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物之濃度以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且由此確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0342】 本揭示案亦包括可用於(例如)治療或預防 CDK2 相關疾病或病症(諸如癌症、發炎性疾病、心血管疾病或神經退化性疾病)之醫藥套組，其包括一或多個含有醫藥組合物之容器，該醫藥組合物包含治療有效量之本揭示案之化合物。如熟習此項技術者將容易地明瞭，若期望，此等套組可進一步包括各種習用醫藥套組組件中的一或多者(諸如含有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、額外容器等)。套組中亦可包括指示欲投與組分之量之說明書(作為插頁或作為標籤)、投與指南及/或將組分混合之指南。

生物標記物及藥效學標記物

【0343】 本揭示案進一步提供預測性標記物(例如生物標記物及藥效學標記物，例如基因拷貝數、基因序列、表現水準或磷酸化水準)以鑑別患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下且投與 CDK2 抑

制劑(如本文所用之「CDK2 抑制劑」係指本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)有可能有效之彼等人類個體。本揭示案亦提供藥效學標記物(例如磷酸化水準)以鑑別患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下且對 CDK2 抑制劑有反應之彼等人類個體。

【0344】 該等方法至少部分地係基於以下發現：週期蛋白依賴性激酶抑制劑 2A (「CDKN2A」；亦稱為「p16」)之功能狀態係用於預測適用於患者分層之 G1/S 特異性週期蛋白-E1-(「CCNE1-」)擴增細胞對 CDK2 靶向療法之敏感性之生物標記物。另外，本發明至少部分地係基於以下發現：在 CCNE1 擴增細胞株中，人類視網膜母細胞瘤相關蛋白(「Rb」)在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之磷酸化水準係 CDK2 活性之藥效學標記物，且適用於在細胞分析或臨床前及臨床應用中量測 CDK2 酶活性，諸如監測利用 CDK2 抑制劑進行治療之進展或對該治療之反應性。

CCNE1 及 p16

【0345】 CCNE1 及 p16 已在實例中鑑別為可用於預測患有與 CDK2 相關之疾病或病症之個體對 CDK2 抑制劑之反應性(例如如由疾病緩解/消退所證實之疾病改善)之基因組合。

【0346】 p16 (亦稱為週期蛋白依賴性激酶抑制劑 2A、週期蛋白依賴性激酶 4 抑制劑 A、多腫瘤抑制基因 1 及 p16-INK4a)藉由與 CDK4 及 CDK6 相互作用而起正常細胞增殖之負調節劑之作用。p16 由週期蛋白依賴性激酶抑制劑 2A (「CDKN2A」)基因(基因庫(GenBank)登錄號 NM_000077)編碼。CDKN2A 基因之細胞發生位置係 9p21.3，其係染色體 9 在位置 21.3 處之短(p)臂。CDKN2A 基因之分子位置係染色體 9 上之鹼基對 21,967,752 至 21,995,043 (智人(Homo sapiens)註釋發行版 109，GRCh38.p12)。據信，編碼 p16 之基因中的遺傳及後生

異常導致逃避衰老及癌症形成(Okamoto 等人，1994，PNAS 91(23):11045-9)。編碼 p16 之基因中的遺傳異常之非限制性實例闡述於下表 A 中。下文提供人類 p16 之胺基酸序列(基因庫登錄號 NP_000068 / UniProtKB 登錄號 P42771)：

```
1  MEPAAGSSME PSADWLATAA ARGRVEEVRA LLEAGALPNA PNSYGRRPIQ VMMMG SARVA
61  ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA GARLDVRDAW GRLPVDLAE
121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD (SEQ ID NO:1)。
```

【0347】 CCNE1 係對於控制 G1/S 轉變時之細胞週期至關重要之細胞週期因子(Ohtsubo 等人，1995，Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624)。CCNE1 起 CDK2 之調控亞單元之作用，其與 CDK2 相互作用以形成絲胺酸/蘇胺酸激酶全酶複合物。此全酶複合物之 CCNE1 亞單元提供該複合物之受質特異性(Honda 等人，2005，EMBO 24:452-463)。CCNE1 由週期蛋白 *E1* (「*CCNE1*」)基因(基因庫登錄號 NM_001238)編碼。下文提供人類 CCNE1 之胺基酸序列(基因庫登錄號 NP_001229 / UniProtKB 登錄號 P24864)：

```
1  mprerrerd a kerdtmkedg gaefrsarsrk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsg
61  pwnnavcad pcsliptpk eddrvypns tckpriaps rgsplpvlsw anreevwkim
121 lnkektylrd qhfleqhp11 qpkmrailld wlmevcevyk lhretfylaq dffdrymatq
181 envvktllql igisslfiaa kleeiypk1 hqfayvtdga csgdeiltme lmimkalkwr
241 lsp1tivswl nvymqvayln dlhevllpqq pqqifiqiae lldlcvlvdvd clefpygila
301 asalyhfsss elmqkvsgyq wcdiencvkw mvpfamvire tgssklkhfr gvadedahni
361 qthrdslldll dkarakkaml seqnrasplp sgl1tppqsg kkqssgpema (SEQ ID
NO:2)。
```

【0348】 實例展示，CDK2 減弱抑制 CCNE1 擴增細胞株之增殖，但不抑制 CCNE1 無擴增細胞株之增殖。相反，實例顯示 CDK4/6 抑制抑制 CCNE1 無擴增細胞株之增殖，但不抑制 CCNE1 擴增細胞株之增殖。實例進一步展示，在經 CDK2 抑制劑處理之 CCNE1 擴增細胞中，正常的(例如未突變或未缺失的) p16 基因之存在為觀察到細胞增殖之抑制所必需。因此，CCNE1 與 p16 一起係組合生物標記物：對利用 CDK2 抑制劑處理有反應之細胞展現 CCNE1 基因之擴增及

/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準，且具有編碼 p16 蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白)之核苷酸序列(例如基因或 mRNA)及/或存在 p16 蛋白，而對利用 CDK2 抑制劑處理沒有反應之對照細胞不具有 CCNE1 基因之擴增及/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準，且往往具有突變或缺失之編碼 p16 蛋白之基因及/或缺乏 p16 蛋白之表現。

【0349】 因此，本揭示案提供治療患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體之方法，其包括向該人類個體投與 CDK2 抑制劑，其中先前已確定該人類個體：**(i) (a)** 具有編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列，**(b)** 具有缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因，及/或**(c)**表現 p16 蛋白，及**(ii) (a)** 具有 CCNE1 基因之擴增及/或**(b)** 在自該人類個體獲得之生物樣品中具有高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準。在某些實施例中，本文所闡述之預測方法預測個體將對利用 CDK2 抑制劑治療有反應，準確度為至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 98%或 100%。舉例而言，在一些實施例中，若將本文所闡述之預測方法應用於 10 名患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之個體，且基於本文所闡述之預測方法預測彼等 10 名個體中有 8 名對利用 CDK2 抑制劑治療有反應，且彼等 8 名個體中有 7 名確實對利用 CDK2 抑制劑治療有反應，則預測方法具有 87.5%之準確度(7 除以 8)。若個體顯示疾病狀態之任何改善(如藉由例如症狀減少或緩和、疾病緩解/消退等所證實)，則視該個體對 CDK2 抑制劑有反應。

【0350】 在一些實施例中，個體患有與 CDK2 相關之疾病或病症。在一些實施例中，先前已確定人類個體：**(i) (a)** 具有編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列及/或**(b)** 具有缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺

失之 CDKN2A 基因，及(ii) 在自該人類個體獲得之生物樣品中具有 CCNE1 基因之擴增。在一些實施例中，CDKN2A 基因編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之蛋白質。在具體實施例中，CDKN2A 基因編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之蛋白質。

【0351】 在具體實施例中，CDKN2A 基因中之該一或多個不活化性核酸取代及/或缺失係如表 A 中所闡述。在具體實施例中，CDKN2A 基因中之該一或多個不活化性核酸取代及/或缺失係如 Yarbrough 等人，Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett 及 Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998；及 Cairns 等人，Nature Genetics, 11:210-212, 1995 中所闡述，該等文獻中之每一者係以全文引用的方式併入本文中。

表 A. CDKN2A 基因取代、缺失及修飾

說明	參考文獻
C 至 T 轉變，其使 CDKN2A 基因之密碼子 232 自精胺酸密碼子轉化為終止密碼子	RefSNP 登錄號 rs121913388；Kamb 等人，Science 264: 436-440, 1994
核苷酸 225 處之 19 個鹼基對之生殖系缺失，其引起閱讀框移位，預計會嚴重截短 p16 蛋白	RefSNP 登錄號 rs587776716; Gruis 等人，Nature Genet. 10: 351-353, 1995
CDKN2A 基因之核苷酸 363 至 368 處之 6 個鹼基對缺失	ClinVar 登錄號 RCV000010017.2；Liu 等人，Oncogene 11: 405-412, 1995
染色體 9:21971058 處之突變，預計其使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 101 之甘胺酸經色胺酸取代	RefSNP 登錄號 rs104894094; Ciotti 等人，Am. J. Hum. Genet. 67: 311-319, 2000
在 CDKN2A 基因之外顯子 2 中之核苷酸 332 處構成框內 3 個鹼基對重複之生殖系突變	ClinVar 登錄號 RCV000010020.3；Borg 等人，Cancer Res. 56: 2497-2500, 1996
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 53 之甲硫胺酸經異白胺酸取代之突變	RefSNP 登錄號 rs104894095；Harland 等人，Hum. Molec. Genet. 6: 2061-2067, 1997
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 24 之精胺酸經脯胺酸取代之突變	RefSNP 登錄號 rs104894097；Monzon 等人，New Eng. J. Med.

說明	參考文獻
	338: 879-887, 1998
在染色體 9 之 21974795 與 21974796 之間插入之 24 個鹼基對重複序列(正向鏈)	RefSNP 登錄號 rs587780668 ; Pollock 等人, Hum. Mutat. 11: 424-431, 1998)
CDKN2A 基因之核苷酸 34 處之 G 至 T 顛換	ClinVar 登錄號 RCV000010024.5 ; Liu 等人, Nature Genet. 21: 128-132, 1999
CDKN2A 之 p14(ARF)-特異性外顯子 1-β 之缺失	ClinVar 登錄號 RCV000010026.2 ; Randerson-Moor 等人, Hum. Molec. Genet. 10: 55-62, 2001
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 126 之纈胺酸經異白胺酸取代之突變	RefSNP 登錄號 rs104894098 ; Goldstein 等人, Brit. J. Cancer 85: 527-530, 2001
CDKN2A 基因之內含子 2 中之轉變 (IVS2-105 A-G)在距外顯子 3 之 5' 的 105 個鹼基處產生錯誤 GT 剪接供體位點, 此導致 mRNA 之異常剪接	ClinVar 登錄號 RCV000010028.3 ; Harland 等人, Hum. Molec. Genet. 10: 2679-2686, 2001
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 122 之甘胺酸經精胺酸取代之突變	RefSNP 登錄號 rs113798404 ; Hewitt 等人, Hum. Molec. Genet. 11: 1273-1279, 2002
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 59 之纈胺酸經精胺酸取代之突變	RefSNP 登錄號 rs113798404 ; Yakobson 等人, Melanoma Res. 11: 569-570, 2001
CDKN2A 基因中之串聯生殖系 339G-C 顛換及 340C-T 轉變, 其使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 114 之脯胺酸經絲胺酸取代	RefSNP 登錄號 rs113798404 及 rs104894104 ; Kannengiesser 等人, Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 56 之絲胺酸經異白胺酸取代之突變	RefSNP 登錄號 rs104894109 ; Kannengiesser 等人, Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 89 之甘胺酸經天冬胺酸取代之突變	RefSNP 登錄號 rs137854599 ; Goldstein 等人, J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008
CDKN2A 基因之外顯子 1B 中之異型接合 A 至 G 轉變, 其影響 p14(ARF)同功型之剪接	ClinVar 登錄號 RCV000022943.3 ; Binni 等人, Clin. Genet. 77: 581-586, 2010

說明	參考文獻
CDKN2A 基因中之異型接合 5-bp 重複 (19_23dup)，其導致框移及提前終止	ClinVar 登 錄 號 RCV000030680.6 ; Harinck, F., Kluijt 等人, J. Med. Genet. 49: 362-365, 2012
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 84 之天冬胺酸經纈胺酸取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 84 之天冬胺酸經甘胺酸取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 87 之精胺酸經脯胺酸取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 48 之脯胺酸經白胺酸取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 74 之天冬胺酸經天冬醯胺取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 87 之精胺酸經白胺酸取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 71 之天冬醯胺經絲胺酸取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 80 之精胺酸經白胺酸取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
預計使對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸位置 83 之組胺酸經酪胺酸取代之突變	Yarbrough 等人, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

【0352】 本揭示案亦係關於治療患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體之方法，其包括：(i) 在自該人類個體獲得之生物樣品中鑑別：(a) 編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列，(b) 缺少一或多個不活化性核酸取代之 CDKN2A 基因，及/或(c) p16 蛋白之存在；(ii) 在自該人類個體獲得之生物樣品中鑑別：(a) CCNE1 基因之

第 137 頁(發明說明書)

擴增及/或(b)高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準；及(iii)向該人類個體投與 CDK2 抑制劑。在一些實施例中，個體患有與 CDK2 相關之疾病或病症。在一些實施例中，個體疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症之風險下。在一些實施例中，該方法包括：(i)在自人類個體獲得之生物樣品中鑑別：(a)編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列，(b)缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因，及/或(c) p16 蛋白之存在；(ii)在自人類個體獲得之生物樣品中鑑別：(a) CCNE1 基因之擴增；及(iii)向該人類個體投與 CDK2 抑制劑。

【0353】 本揭示案亦係關於預測患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體對 CDK2 抑制劑之反應之方法，其包括：(i)在自該人類個體獲得之生物樣品中確定：(a) CDKN2A 基因之核苷酸序列，(b)缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因之存在，及/或(c) p16 蛋白之存在；及(ii)在自該人類個體獲得之生物樣品中確定：(a) CCNE1 基因之拷貝數及/或(b) CCNE1 之表現水準，其中(1) (a) 存在編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因，(b) 存在缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因，及/或(c) 存在 p16 蛋白，及(2) (a) CCNE1 基因之擴增及/或(b) 高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準預測人類個體將對 CDK2 抑制劑有反應。在一些實施例中，個體患有與 CDK2 相關之疾病或病症。在一些實施例中，個體疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症之風險下。在一些實施例中，該方法包括：(i)在自人類個體獲得之生物樣品中確定：(a) CDKN2A 基因之核苷酸序列及/或(b) 缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因之存在；及(ii)在自人類個體獲得之生物樣品中確定：(a) CCNE1 基因之拷貝數，其中(1) (a) 存在編碼包含 SEQ ID

NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因及/或(b) 存在缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因，及(2) (a) CCNE1 基因之擴增預測人類個體將對 CDK2 抑制劑有反應。

【0354】 在具體實施例中，(i) 確定(a) CDKN2A 基因之核苷酸序列，(b) 缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因之存在，及/或(c) p16 蛋白之存在係在向人類個體投與 CDK2 抑制劑之前實施(例如之前至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天、至少 7 天、至少 2 週、至少 3 週或至少 4 週或 6 小時至 16 小時、6 小時至 20 小時或 6 小時至 24 小時、2 天至 3 天、2 天至 4 天、2 天至 5 天、2 天至 6 天、2 天至 7 天、1 週至 2 週、1 週至 3 週或 1 週至 4 週)。在具體實施例中，(ii) 在自人類個體獲得之生物樣品中確定(a) CCNE1 基因之拷貝數及/或(b) CCNE1 之表現水準係在向人類個體投與 CDK2 抑制劑之前實施(例如之前至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天、至少 7 天、至少 2 週、至少 3 週或至少 4 週或 6 小時至 16 小時、6 小時至 20 小時或 6 小時至 24 小時、2 天至 3 天、2 天至 4 天、2 天至 5 天、2 天至 6 天、2 天至 7 天、1 週至 2 週、1 週至 3 週或 1 週至 4 週)。

【0355】 CCNE1 基因之擴增及/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準結合編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因的存在、缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因的存在及/或 p16 蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白)的存在，指示/預測患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體將對 CDK2 抑制劑有反應。

【0356】 在一些實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為 3 至 25。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 3。在具體實施例中，CCNE1

基因擴增至基因拷貝數為至少 5。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 7。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 10。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 12。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 14。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 21。

【0357】 在具體實施例中，CCNE1 之表現水準係 CCNE1 mRNA 之水準。在具體實施例中，CCNE1 之表現水準係 CCNE1 蛋白之水準。

【0358】 在前述方法之一些實施例中，CCNE1 之對照表現水準係預先確立之截止值。在前述方法之一些實施例中，CCNE1 之對照表現水準係自對利用 CDK2 抑制劑治療沒有反應之一或多名個體獲得的一或多種樣品中之 CCNE1 表現水準。

【0359】 在前述方法之一些實施例中，CCNE1 之表現水準係 CCNE1 mRNA 之表現水準。在前述方法之一些實施例中，CCNE1 之表現水準係 CCNE1 蛋白之表現水準。在 CCNE1 之表現水準係 CCNE1 mRNA 之表現水準之一些實施例中，CCNE1 之表現水準係藉由 RNA 測序、定量聚合酶鏈式反應(PCR)、原位雜交、核酸陣列或 RNA 測序來量測。在 CCNE1 之表現水準係 CCNE1 蛋白之表現水準之一些實施例中，CCNE1 之表現水準係藉由西方墨點、酶聯免疫吸附分析或免疫組織化學染色來量測。

Rb S780

【0360】 本揭示案亦係關於用於評價 CDKN2A 基因及 CCNE1 基因之方法，其包括在自患有與 CDK2 相關之疾病或病症之人類個體獲得之一或多種生物樣品中確定(i) (a) CDKN2A 基因之核苷酸序列或(b) 缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因之存在，及(ii) CCNE1 基因之拷貝數。

【0361】 本揭示案亦係關於評估患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體對 CDK2 抑制劑之反應之方法，其包括：(a) 向該人類個體投與 CDK2 抑制劑，其中先前已確定該人類個體具有 CCNE1 基因之擴增及/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準；(b) 在步驟(a)之投與後，在自該個體獲得之生物樣品中量測視網膜母細胞瘤(Rb)蛋白質在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之磷酸化水準，其中與在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化對照水準相比，在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準降低指示該人類個體對 CDK2 抑制劑有反應。在一些實施例中，個體患有與 CDK2 相關之疾病或病症。在一些實施例中，個體疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症之風險下。在一些實施例中，生物樣品包含血液樣品或腫瘤生檢樣品。

【0362】 Rb 在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處(在本文中稱為「Ser780」或「S780」)之磷酸化已在實例中鑑別為可用於評價患有具有 CCNE1 擴增之疾病或病症之人類個體對 CDK2 抑制劑之反應性(例如由 CDK2 所致之抑制)之藥效學標記物。

【0363】 Rb 係細胞週期之調節劑且起腫瘤抑制劑之作用。Rb 係在藉由週期蛋白 D-CDK4/6 在 Ser780 及 Ser795 處磷酸化及藉由週期蛋白 E/CDK2 在 Ser807 及 Ser811 處磷酸化時而活化。Rb 由 *RB 轉錄輔抑制物 1* (「*RB1*」) 基因(基因庫登錄號 NM_000321)編碼。下文提供人類 Rb 之胺基酸序列(基因庫登錄號 NP_000312 / UniProtKB 登錄號 P06400) (S780 為粗體且加下劃線)：

1 MPPKTPRKTA ATAAAAAAEP PAPPPPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE ETEEPDF TAL
 61 CQKLIKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL DEMSFTFTEL
 121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSRL LKKYDVLFA LFSKLERTCE LIYLTQPSSS
 181 ISTEINSALV LKVSWITFLL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS PPMLLKEPEYK
 241 TAVIPINGSR RTPRRGQNRS ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN VYFKNFIPFM
 301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEEIYLKNKD LDARLFLDHD KTLQTDSDS FETQRTPRKS
 361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQQLMMILN SASDQPSNL ISYFNNCTVN PKESILKRVK
 421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLGV RLYYRVMESM LKSEEERLSI QNF SKLLNDN
 481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK VIESFIKAEG
 541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC PLNLPLQNNH
 601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF YKKVYRLAYL
 661 RLNTLCERLL SEHPELEHII WTLFQHTLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG ICKVKNIDLK
 721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEEYD SIIVFYNSVF MQRKLTNILQ YASTRPPTLS
 781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR ILV SIGESFG
 841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH LPGESKFQOK
 901 LAEMTSTRTR MQKQKMND SM DTSNKEEK (SEQ ID NO:3) 。

【0364】 如上所述，實例展示，CDK2 減弱抑制 CCNE1 擴增細胞株之增殖，但不抑制 CCNE1 無擴增細胞株之增殖。實例進一步展示，CDK2 減弱或抑制在 CCNE1 擴增細胞株中阻斷 Rb 在 S780 處之磷酸化，但在 CCNE1 無擴增細胞株中則不阻斷。因此，Rb 在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之磷酸化係用於評價 CCNE1 擴增癌細胞或患有具有 CCNE1 擴增之疾病或病症之患者對 CDK2 抑制的反應之藥效學標記物。因此，本文提供關於在患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體中使用 Rb 在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之磷酸化水準作為指示該人類個體對 CDK2 抑制劑之反應之標記物的方法，其中該人類個體之 CCNE1 表現水準增加。

【0365】 因此，本揭示案係關於量測樣品中蛋白質之量之方法，其包括：(a) 提供自患有與 CDK2 相關之疾病或病症之人類個體獲得之生物樣品；及(b) 量測該生物樣品中 Rb 蛋白在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之磷酸化水準。在一些實施例中，生物樣品包含血液樣品或腫瘤生檢樣品。在一具體實施例中，本文提供評估患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體對 CDK2 抑制劑之反應之方法，其包括：(a) 向該人類個體投與 CDK2 抑制劑，其中先前已確定該人類個體具有 CCNE1 基因之擴增及/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準；及(b) 在步驟(a)之投與後，在自該人類個體獲得之生物樣品中量測 Rb 在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之磷酸化水準，其中與在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化對照水準相比，在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準降低指示該人類個體對 CDK2 抑制劑有反應。在具體實施例中，該人類個體患有與 CDK2 相關之疾病或病症。

【0366】 與在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化對照水準相比，在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準降低結合 CCNE1 基因之擴增及/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準指示，患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體對 CDK2 抑制劑有反應。舉例而言，在具有 CCNE1 基因之擴增及/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準之個體中，在利用 CDK2 抑制劑治療之後，自該個體獲得的在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水低準(例如與對照相比降低)或偵測不到之生物樣品指示該個體對 CDK2 抑制劑有反應。

【0367】 在向個體投與 CDK2 抑制劑之後，自該個體獲得的在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準降低(與在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化對照水準相比)之生物樣品結合以下指示患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體對 CDK2 抑制劑有反應：(i) CCNE1 基因經擴增及/或 CCNE1 之表現水準高於 CCNE1 之對照表現水準，及(ii) 存在編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因、存在缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因及/或存在 p16 蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白)。舉例而言，在(i) 具有 CCNE1 基因之擴增及/或 CCNE1 之表現水準高於 CCNE1 之對照表現水準且(ii) 存在編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因、存在缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因及/或存在 p16 蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白)之人類個體中，在向該人類個體投與 CDK2 抑制劑之後，自該個體獲得的在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準低(例如與對照相比降低)或偵測不到之生物樣品指示該人類個體對 CDK2 抑制劑有反應。

【0368】 在一些實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為 3 至 25。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 3。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 5。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 7。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 10。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 12。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增至基因拷貝數為至少 14。在具體實施例中，CCNE1 基因擴增

至基因拷貝數為至少 21。在具體實施例中，CCNE1 之表現水準係 CCNE1 mRNA 之水準。在具體實施例中，CCNE1 之表現水準係 CCNE1 蛋白之水準。

對照

【0369】 如上文所闡述，與生物標記物及藥效學標記物有關之該等方法可涉及量測來自患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體之生物樣品中的一或多種標記物(例如生物標記物或藥效學標記物，例如 CCNE1 基因之擴增、CCNE1 之表現水準、編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白的 CDKN2A 基因之存在、缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因之存在、p16 蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白)之存在，及在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化)。在具體實施例中，人類個體患有與 CDK2 相關之疾病或病症。在具體實施例中，人類個體疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症之風險下。在某些態樣中，與一或多種生物標記物之對照水準相比，該一或多種生物標記物之水準(例如擴增(例如對於 CCNE1 基因)、表現水準(例如對於 CCNE1 或 p16 蛋白)或磷酸化水準(例如對於 Rb))預測/指示人類個體對包含 CDK2 抑制劑之治療之反應。在某些實施例中，當(i) CCNE1 基因經擴增及/或 CCNE1 之表現水準高於 CCNE1 之對照表現水準，且(ii) 存在編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因、存在缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因及/或存在 p16 蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白)時，人類個體鑑別為有可能對 CDK2 抑制劑有反應。在其他實施例中，當(i) CCNE1 基因經擴增及/或 CCNE1 之表現水準高於 CCNE1 之對照表現水準，且(ii) 在已投與人類個體 CDK2 抑制劑之後，在來自該人類個體之生物樣品中，對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸

處之 Rb 磷酸化水準低於對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化對照水準時，該人類個體鑑別為對 CDK2 抑制劑有反應。在另一實施例中，當(i) CCNE1 基因經擴增及/或 CCNE1 之表現水準高於 CCNE1 之對照表現水準，(ii) 存在編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因、存在缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因及/或存在 p16 蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白)，且(iii) 在已投與人類個體 CDK2 抑制劑之後，在來自該人類個體之生物樣品中，對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準低於對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化對照水準時，該人類個體鑑別為對 CDK2 抑制劑有反應。在此背景下，術語「對照」包括自己知對 CDK2 抑制劑無反應之人類個體獲得之樣品(來自相同組織類型)。術語「對照」亦包括之前自己知對 CDK2 抑制劑無反應之人類個體獲得且用作以後與取自欲預測治療反應性之人類個體的測試樣品進行比較之參照之樣品(來自相同組織類型)。特定生物標記物(例如 CCNE1、p16 或 Rb 磷酸化)在特定細胞類型或組織中之「對照」水準(例如基因拷貝數、表現水準或磷酸化水準)可藉由在一或多名(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35 或 40 或更多名)對利用 CDK2 抑制劑治療沒有反應之人類個體中對生物標記物水準(例如表現水準或磷酸化水準)之分析來預先確立。此預先確立之參照值(其可係取自對療法沒有反應之多人類個體之平均或中值水準(例如基因拷貝數、表現水準或磷酸化水準))可接著在與測試樣品之比較中用作生物標記物(例如 CCNE1、p16 或 Rb 磷酸化)之「對照」水準。在此一比較中，若 CCNE1 基因經擴增及/或 CCNE 之表現水準高於預先確立之參照，且存在編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因、存在缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因及/或存在 p16

蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白),則預計人類個體對 CDK2 抑制劑有反應。在另一此一比較中,若(i) CCNE1 基因經擴增及/或 CCNE 之表現水準高於預先確立之參照,且(ii)在向人類個體投與 CDK2 抑制劑之後,對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準低於預先確立之參照,則預計該人類個體對 CDK2 抑制劑有反應。在另一此一比較中,若(i) CCNE1 基因經擴增及/或 CCNE 之表現水準高於預先確立之參照,(ii) 存在編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之 CDKN2A 基因、存在缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因及/或存在 p16 蛋白(例如包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白),且(iii) 在向人類個體投與 CDK2 抑制劑之後,對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準低於預先確立之參照,則指示該人類個體對 CDK2 抑制劑有反應。

【0370】 特定生物標記物在特定細胞類型或組織中之「對照」水準可替代地藉由在一或多名對利用 CDK2 抑制劑治療有反應之人類個體中對生物標記物水準之分析來預先確立。此預先確立之參照值(其可係取自對療法有反應之多名人類個體之平均或中值水準(例如表現水準或磷酸化水準))可接著在與測試樣品之比較中用作「對照」水準(例如表現水準或磷酸化水準)。在此一比較中,若所分析生物標記物之水準(例如 CCNE1 基因之拷貝數、CCNE1 之表現水準、p16 之表現水準或對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準)等於預先確立之參照或與其相當(例如至少為其之 85%但小於 115%),則指示人類個體對 CDK2 抑制劑有反應。

【0371】 在某些實施例中,「對照」係預先確立之截止值。截止值通常係高於或低於其被視為可預測人類個體對相關療法之反應性的生物標記物水準(例如拷貝數、表現水準或磷酸化水準)。因此,根據本文所闡述之方法及組合物,將

參照水準(例如 CCNE1 基因拷貝數、CCNE1 表現、p16 表現或對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化之參照水準)鑑別為截止值，高於或低於該截止值可預測對 CDK2 抑制劑之反應性。可將經確定用於本文所闡述方法中之截止值與例如已公開之濃度範圍進行比較，但可針對所使用之方法及患者群體進行個別化。

【0372】 在一些實施例中，與對照中 CCNE1 之表現水準相比，CCNE1 之表現水準增加。舉例而言，所分析之 CCNE1 之表現水準可較對照中 CCNE1 之表現水準高至少 1.5 倍、至少 2 倍、至少 3 倍、至少 4 倍、至少 5 倍、至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍、至少 10 倍、至少 20 倍、至少 25 倍、至少 50 倍、至少 75 倍或至少 100 倍，或高至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 200%、至少 300%、至少 400%、至少 500%、至少 600%、至少 700%、至少 800%、至少 900%、至少 1,000%、至少 1,500%、至少 2,000%、至少 2,500%、至少 3,000%、至少 3,500%、至少 4,000%、至少 4,500%或至少 5,000%。

【0373】 若 p16 蛋白能夠藉由此項技術中已知或本文所闡述之任一分析(諸如西方墨點、免疫組織化學、螢光活化細胞分選及酶聯免疫分析)偵測到，則該蛋白質存在。在一些實施例中，p16 蛋白以在健康對照中之 p16 表現水準之至少 5%、至少 10%、至少 20%或至少 30%內之表現水準存在。

【0374】 在一些實施例中，與對照中對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準相比，所分析之對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準降低。舉例而言，所分析之對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準可較對照中對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準低至少 1.5 倍、至少 2 倍、至少

3 倍、至少 4 倍、至少 5 倍、至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍、至少 10 倍、至少 20 倍、至少 25 倍、至少 50 倍、至少 75 倍或至少 100 倍，或低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或 100%。

生物樣品

【0375】 用於本文所闡述方法之適宜生物樣品包括含有自需要治療之人類個體獲得或源自該人類個體之血液或腫瘤細胞之任何樣品。舉例而言，生物樣品可含有來自患有實體腫瘤之患者之生檢的腫瘤細胞。腫瘤生檢可藉由此項技術中已知之多種方式來獲得。或者，血液樣品可自患有血液癌症之患者獲得。

【0376】 生物樣品可自患有、疑似患有與 CDK2 相關之疾病或病症或處於發生該疾病或病症風險下之人類個體獲得。在一些實施例中，該與 CDK2 相關之疾病或病症係癌症(諸如上文所闡述之彼等癌症)。

【0377】 用於獲得及/或儲存樣品之使樣品中分子(例如核酸或蛋白質)之活性或完整性得以保持之方法為熟習此項技術者所熟知。舉例而言，可使生物樣品進一步與一或多種諸如緩衝劑及/或抑制劑之額外劑接觸，該(等)額外劑包括核酸酶、蛋白酶及磷酸酶抑制劑中之一或多者，其保持樣品中之分子或使其變化最小化。

評估生物標記物及藥效學標記物

【0378】 可將 CCNE1 或 p16 之表現水準偵測為例如靶基因(亦即編碼 CCNE1 或 p16 之基因)之 RNA 表現。亦即，可藉由偵測及/或量測編碼 CCNE1 之基因之 mRNA 表現水準來測定 CCNE1 或 p16 之表現水準(量)。或者，可將 CCNE1 或 p16 之表現水準偵測為例如靶基因(亦即編碼 CCNE1 或 p16 之基因)之蛋白質表

現。亦即，可藉由偵測及/或量測編碼 CCNE1 或 p16 之基因之蛋白質表現水準來測定 CCNE1 或 p16 之表現水準(量)。

【0379】 在一些實施例中，藉由量測 RNA 水準來測定 CCNE1 或 p16 之表現水準。可採用多種適宜方法來偵測及/或量測基因之 mRNA 表現水準。舉例而言，可使用北方墨點(Northern blot)或斑點墨點分析、反轉錄酶-PCR (RT-PCR；例如定量 RT-PCR)、原位雜交(例如定量原位雜交)、核酸陣列(例如寡核苷酸陣列或基因晶片)及 RNA 測序分析來測定 mRNA 表現。此等方法之細節闡述於下文及例如 Sambrook 等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*，第 2 版，第 1 卷、第 2 卷及第 3 卷，Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, USA, Nov. 1989；Gibson 等人(1999) *Genome Res.*, 6(10):995-1001；及 Zhang 等人(2005) *Environ. Sci. Technol.*, 39(8):2777-2785；美國公開案第 2004086915 號；歐洲專利第 0543942 號；及美國專利第 7,101,663 號；Kukurba 等人(2015) *Cold Spring Harbor Protocols.*, 2015 (11): 951-69；該等文獻中每一者之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0380】 在一個實例中，生物樣品中一或多個離散 mRNA 群體之存在或量可藉由以下來測定：自該生物樣品分離總 mRNA (例如參見 Sambrook 等人(上文文獻)及美國專利第 6,812,341 號)，且使經分離之 mRNA 經受瓊脂糖凝膠電泳以按大小分離 mRNA。接著將按大小分離之 mRNA 轉移(例如藉由擴散)至諸如硝化纖維素膜之固體載體。接著可使用一或多種與相關 mRNA 序列互補之帶有可偵測標記之多核苷酸探針測定生物樣品中一或多個 mRNA 群體之存在或量，該等探針結合至其相應 mRNA 群體且由此使得能夠偵測該等 mRNA 群體。可偵測標記包括(例如)螢光(例如繖形酮、螢光黃、異硫氰酸螢光黃、玫瑰紅、二氯三嗪基胺螢光黃、丹磺醯氯、別藻藍蛋白或藻紅素)、發光(例如鎊、鉍、由 Quantum

Dot Corporation, Palo Alto, CA 供應之 Qdot™ 奈米粒子)、放射性(例如 125I、131I、35S、32P、33P 或 3H)及酶(辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶)標記。

【0381】 在一些實施例中，藉由量測蛋白質水準來測定 CCNE1 或 p16 之表現水準。可採用多種適宜方法來偵測及/或量測靶基因之蛋白質表現水準。舉例而言，可使用西方墨點、酶聯免疫吸附分析(「ELISA」)、螢光活化細胞分選或免疫組織化學分析(例如分別使用 CCNE1 特異性或 p16 特異性抗體)來測定 CCNE1 或 p16 蛋白表現。此等方法之細節闡述於下文及例如 Sambrook 等人之上文文獻中。

【0382】 在一個實例中，生物樣品中一或多個離散蛋白質群體(例如 CCNE1 或 p16)之存在或量可藉由西方墨點分析來測定，例如藉由自該生物樣品分離總蛋白質(例如參見 Sambrook 等人(上文文獻))，且使經分離之蛋白質經受瓊脂糖凝膠電泳以按大小分離蛋白質。接著將按大小分離之蛋白質轉移(例如藉由擴散)至諸如硝化纖維素膜之固體載體。接著可使用一或多種抗體探針(例如對相關蛋白質(例如 CCNE1 或 p16)具有特異性之第一抗體及帶有可偵測標記之對該第一抗體具有特異性之第二抗體)來測定生物樣品中一或多個蛋白質群體之存在或量，該探針結合至相應蛋白質群體且由此使得能夠偵測相應蛋白質群體。適用於西方墨點分析之可偵測標記為此項技術中所已知。

【0383】 用於偵測或量測基因表現(例如 mRNA 或蛋白質表現)之方法可視情況以容許快速製備、處理及分析多個樣品之形式來實施。此可例如在多孔分析板(例如 96 孔或 386 孔)或陣列(例如核酸晶片或蛋白質晶片)中進行。可以人工或機器人方式提供各種試劑之原液，且可使用市售分析軟體、機器人學及能夠偵測自分析產生之信號之偵測儀器以機器人方式完成隨後之樣品製備(例如

RT-PCR、標記或細胞固定)、移液、稀釋、混合、分配、洗滌、培育(例如雜交)、樣品讀出、數據收集(光學數據)及/或分析(電腦輔助影像分析)。此等偵測器之實例包括(但不限於)分光光度計、光度計、螢光計及量測放射性同位素衰變之裝置。例示性基於細胞之高通量分析(例如偵測細胞中靶蛋白之存在或水準)可利用 ArrayScan® VTI HCS 讀數器或 KineticScan® HCS 讀數器技術(Cellomics Inc., Pittsburg, PA)。

【0384】 在一些實施例中，藉由評估 CDKN2A 基因之 DNA 序列(例如基因體 DNA 或 cDNA)或藉由評估 CDKN2A 基因之 RNA 序列(例如 RNA，例如 mRNA)來測定編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白的 CDKN2A 基因之存在及/或缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因之存在。實施核酸測序分析之方法為此項技術中所已知且闡述於上文中。防止 CDKN2A 基因編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之蛋白質的不活化性核酸取代及/或缺失之非限制性實例闡述於上表 A 中。在具體實施例中，CDKN2A 基因中之該一或多個不活化性核酸取代及/或缺失係如 Yarbrough 等人，*Journal of the National Cancer Institute*, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett 及 Sidransky，*Biology of Neoplasia, Journal of Oncology*, 16(3):1197-1206, 1998 及 Cairns 等人，*Nature Genetics*, 11:210-212, 1995 中所闡述，該等文獻中之每一者係以全文引用的方式併入本文中。

【0385】 在一些實施例中，藉由評估基因之拷貝數變化(CNV)來測定基因之表現水準或缺少一或多個不活化性核酸取代或缺失之基因之存在。基因(例如 CCNE1 基因及/或 CDKN2A 基因)之 CNV 可藉由多種適宜方法測定/鑑別。舉例而言，可使用螢光原位雜交(FISH)、多重連接依賴性探針擴增(MLPA)、陣列比較基因體雜交(aCGH)、單核苷酸多型性(SNP)陣列及下一代測序(NGS)技術來測定 CNV。

【0386】 在一個實例中，可藉由 MLPA 測定生物樣品中一或多個離散基因之拷貝數變化，例如藉由自該生物樣品提取 DNA 試樣(例如參見 Sambrook 等人(上文文獻)及美國專利第 6,812,341 號)，且使用 MLPA 探針混合物擴增相關 DNA 序列(例如 CCNE1 或 CDKN2A)。每一 MLPA 探針係由兩個寡核苷酸組成，該兩個寡核苷酸與緊鄰靶標 DNA 序列(例如 CCNE1 或 CDKN2A)雜交，以便連接成單一探針。經由 PCR 利用一個經螢光標記之 PCR 引子擴增連接之探針，此使得擴增產物能夠在藉由毛細管電泳之片段分離期間可視化。藉由量測 PCR 源之螢光、對正規化後之 PCR 產物之量進行定量且將其與對照 DNA 樣品進行比較來計算生物樣品中一或多個相關基因之存在、不存在或擴增。

【0387】 對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準可藉由多種適宜方法偵測。舉例而言，可使用西方墨點、ELISA、螢光活化細胞分選或免疫組織化學分析來測定磷酸化狀態。此等方法之細節闡述於下文及例如 Sambrook 等人之上文文獻中。

【0388】 正如用於偵測或量測基因表現之方法(上文)，用於偵測或量測對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處的 Rb 磷酸化水準之方法可視情況以容許快速製備、處理及分析多個樣品之形式來實施。

【0389】 將藉助具體實例更詳細地闡述本發明。以下實例係出於說明性目的而提供，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地識別多個非關鍵參數，該等參數可進行改變或修改以產生基本上相同之結果。

實例

【0390】 下文提供本發明化合物之實驗程序。在 Waters 質量定向分級系統上實施一些所製備化合物之製備型 LC-MS 純化。用於操作該等系統之基本設備設置、方案及控制軟體已詳細地闡述於文獻中。例如，參見「Two-Pump at-Column

Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002) ; 「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003) ; 及 「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004) 。通常使經分離之化合物在以下條件下經受分析型液相層析質譜(LCMS)以進行純度檢查:儀器:Agilent 1100 系列, LC/MSD, 管柱:Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒徑, 2.1 x 5.0 mm, 緩衝液:移動相 A:於水中之 0.025% TFA 及移動相 B:乙腈;梯度:3 分鐘內 2%至 80%之 B, 流量 2.0 mL/分鐘。

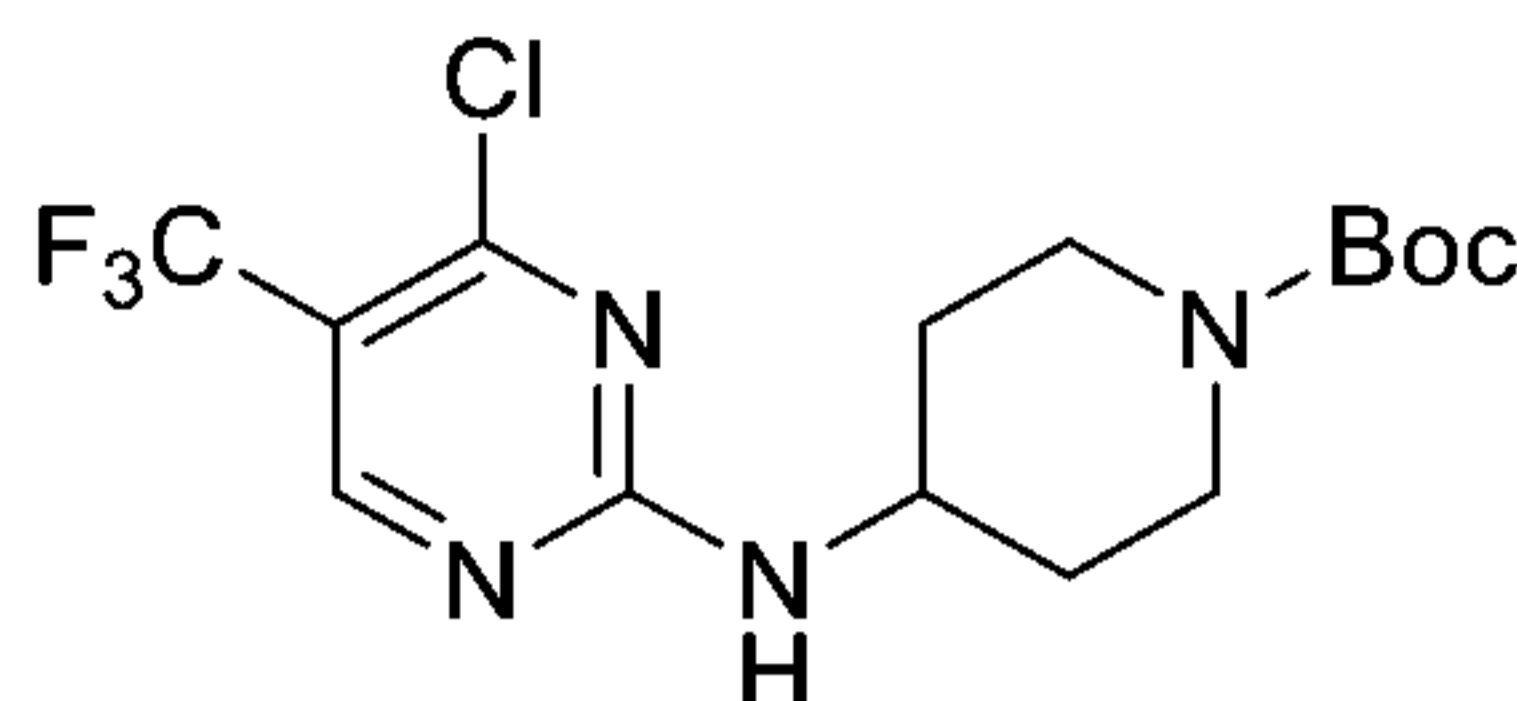
【0391】 如實例中所指示, 一些所製備化合物亦藉由具有 MS 偵測器之反相高效液相層析(RP-HPLC)或急速層析(矽膠)以製備規模分離。典型製備型反相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下:

【0392】 pH = 2 純化: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒徑, 19 x 100 mm 管柱, 利用移動相 A:於水中之 0.1% TFA (三氟乙酸)及移動相 B:乙腈進行溶析;流量為 30 mL/分鐘, 使用如文獻中所闡述之化合物特異性方法最佳化方案對每一化合物之分離梯度進行最佳化(參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。通常, 30 x 100 mm 管柱所用之流量為 60 mL/分鐘。

【0393】 pH = 10 純化: Waters XBridge C₁₈ 5 μm 粒徑, 19 x 100 mm 管柱, 利用移動相 A:於水中之 0.15% NH₄OH 及移動相 B:乙腈進行溶析;流量為 30 mL/分鐘, 使用如文獻中所闡述之化合物特異性方法最佳化方案對每一化合物之分

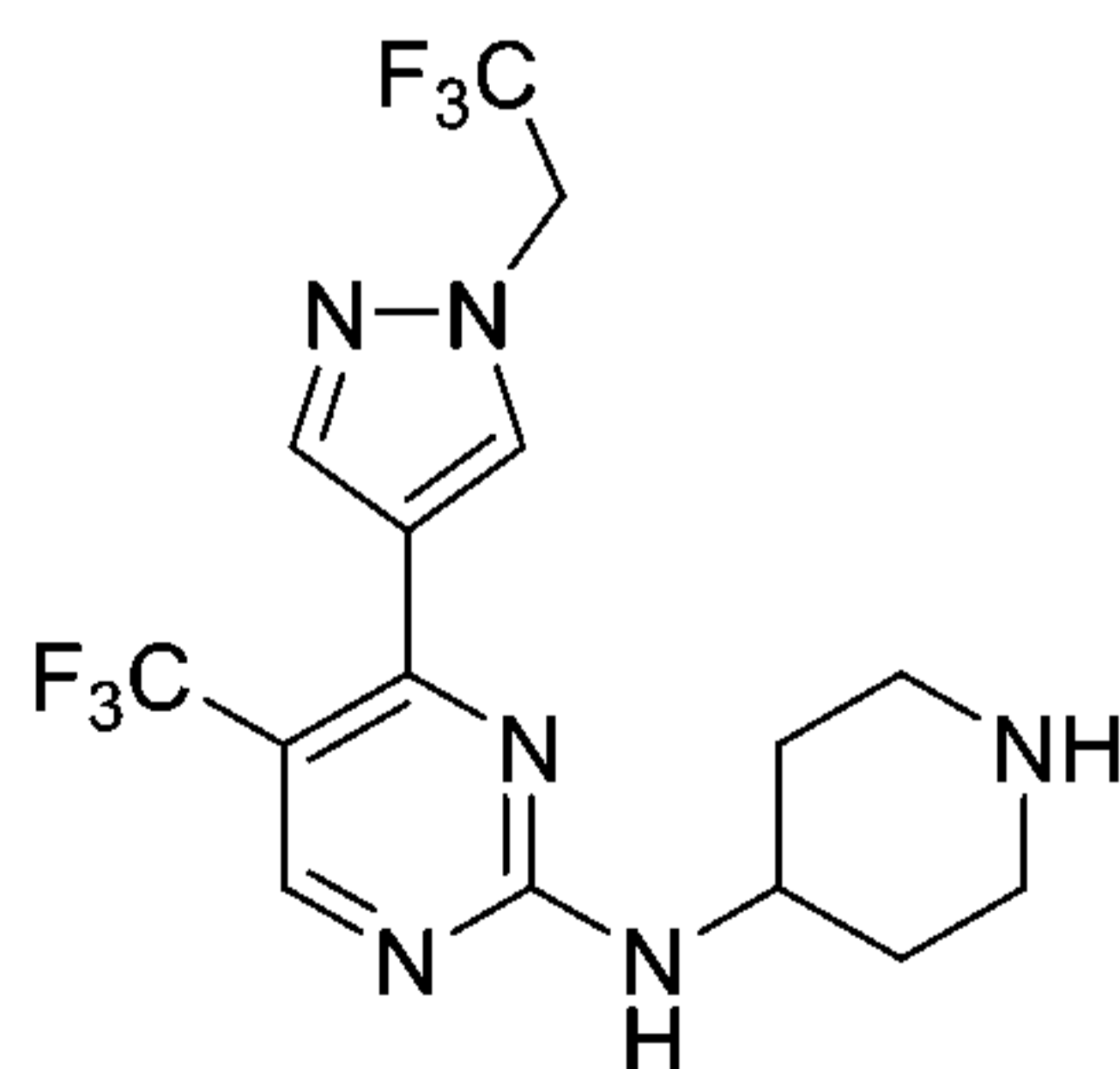
離梯度進行最佳化(參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。通常, 30 x 100 mm 管柱所用之流量為 60 mL/分鐘。

中間體 1. 4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



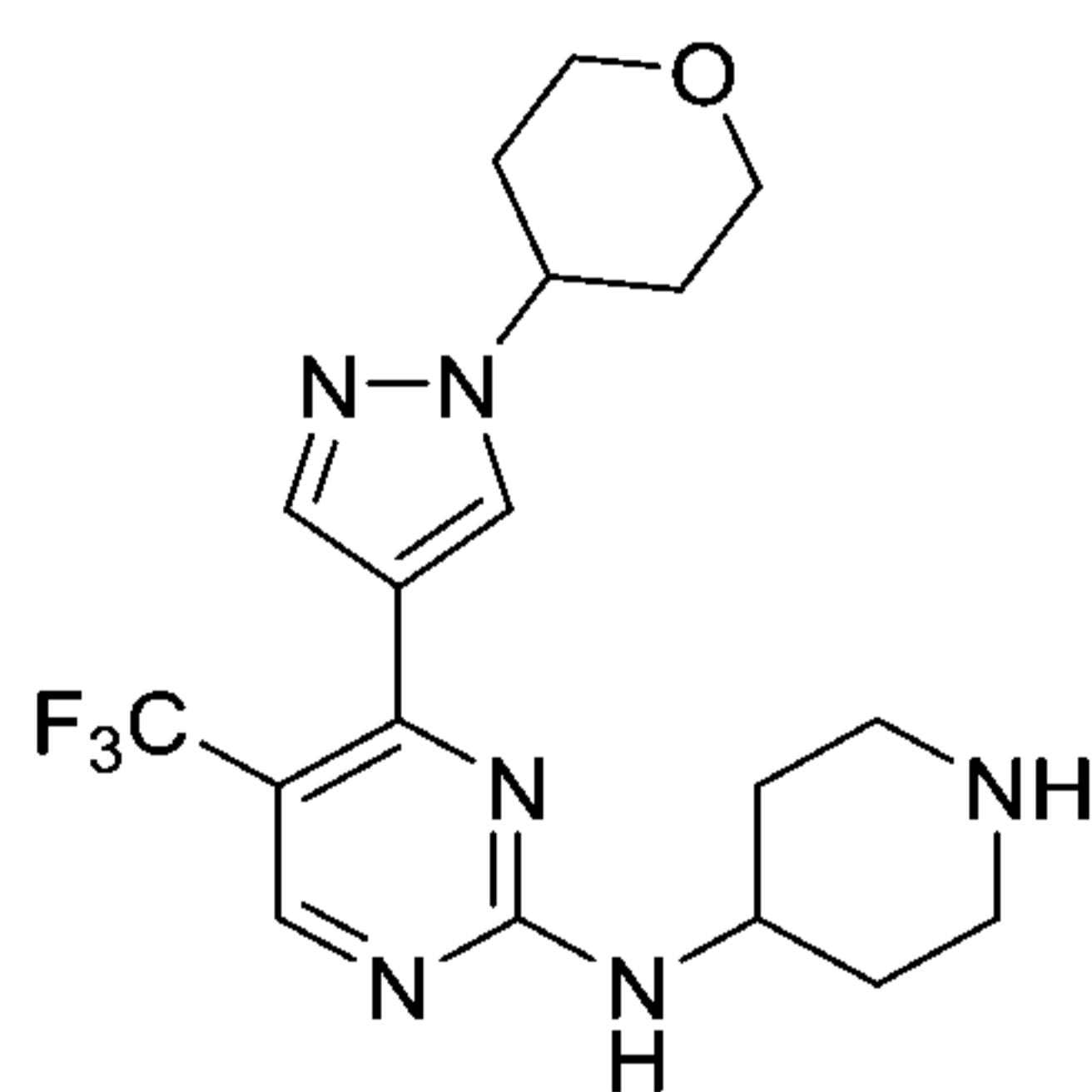
【0394】 於冰浴中使2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘓啶(11.4 g, 52.5 mmol)於第三丁醇(100 mL)及1,2-二氯乙烷(100 mL)中之混合物冷卻至0°C, 之後添加於二乙醚中之1莫耳濃度之氯化鋅溶液(75 mL, 75 mmol), 且將所得混合物用氮吹掃並在0°C下攪拌1小時。接著向反應混合物添加4-胺基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(10.0 g, 49.9 mmol), 隨後逐滴添加三乙胺(8.35 mL, 59.9 mmol)於1,2-二氯乙烷/第三丁醇之1:1混合物(15 mL)中之溶液。接著將冰浴移除且使反應混合物升溫至室溫, 之後加熱至60°C隔夜。在冷卻至室溫後, 接著將反應混合物濃縮至大約1/3體積且用水稀釋。在攪拌時形成灰白色沈澱物, 且使混合物漿化1小時。接著經由過濾收集沈澱物, 用水及己烷洗滌, 且在空氣下乾燥。所獲得之粗產物不經進一步純化即直接使用。C₁₁H₁₃ClF₃N₄O₂之LCMS計算值(M+1-C₄H₈)⁺: m/z = 325.1; 實測值325.0。

中間體 2. N-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘓啶-2-胺



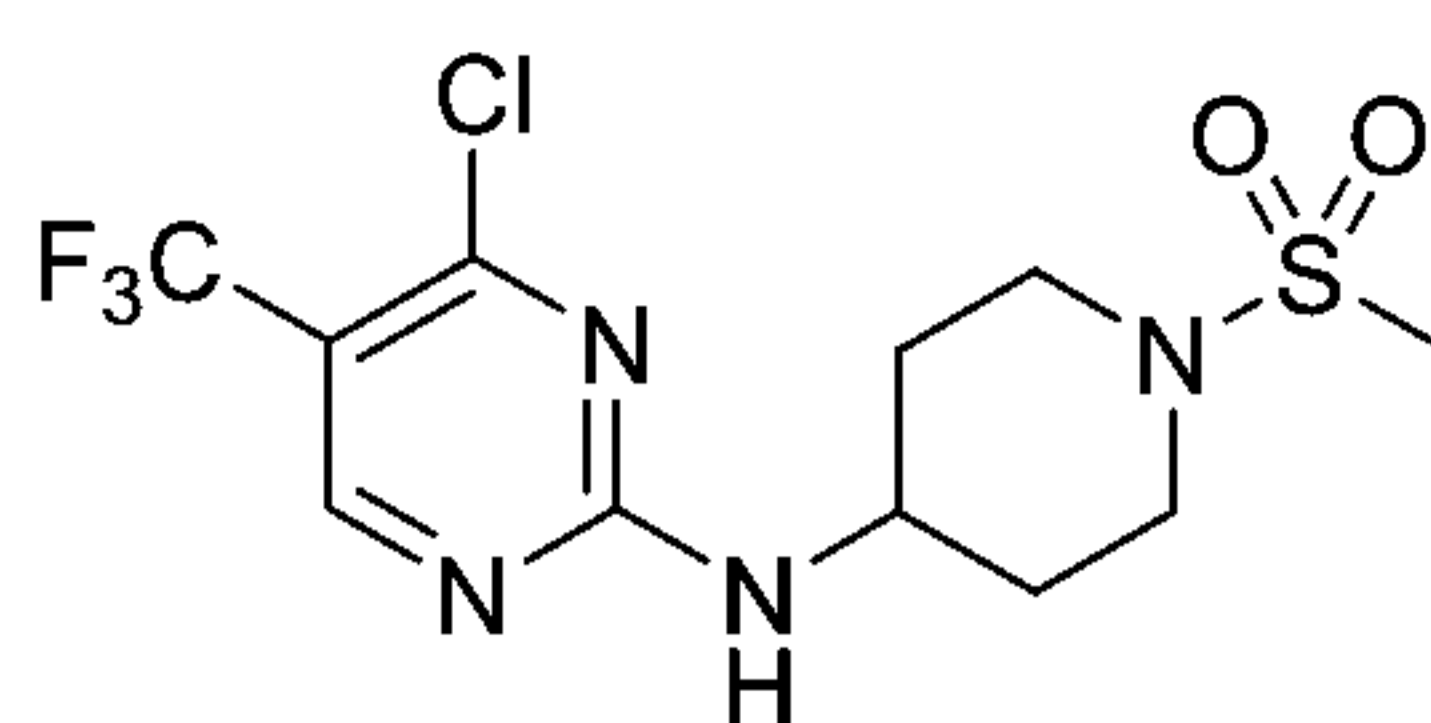
【0395】 將 4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(600 mg, 1.58 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶(652 mg, 2.36 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ DCM 加合物(257 mg, 0.315 mmol)及碳酸鈉(334 mg, 3.15 mmol)於乙腈(5 mL)及水(1 mL)中之混合物用氮吹掃且於微波反應器中在 100°C 下輻照 30 分鐘。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物且用 CH₂Cl₂ 萃取。接著使合併之有機相經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。接著，將 4 莫耳濃度之 HCl 於 1,4-二噁烷中之溶液(3 mL)添加至粗製殘餘物，且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著用水(10 mL)稀釋該混合物且用 CH₂Cl₂ 萃取水層。去除有機層，且經由添加 50% 之 NaOH 水溶液使水層變為鹼性。接著用 EtOAc 及 CH₂Cl₂ 萃取水層，且用鹽水洗滌合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料不經進一步純化即直接使用。C₁₅H₁₇F₆N₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 395.1；實測值 395.1。

中間體 3. *N*-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



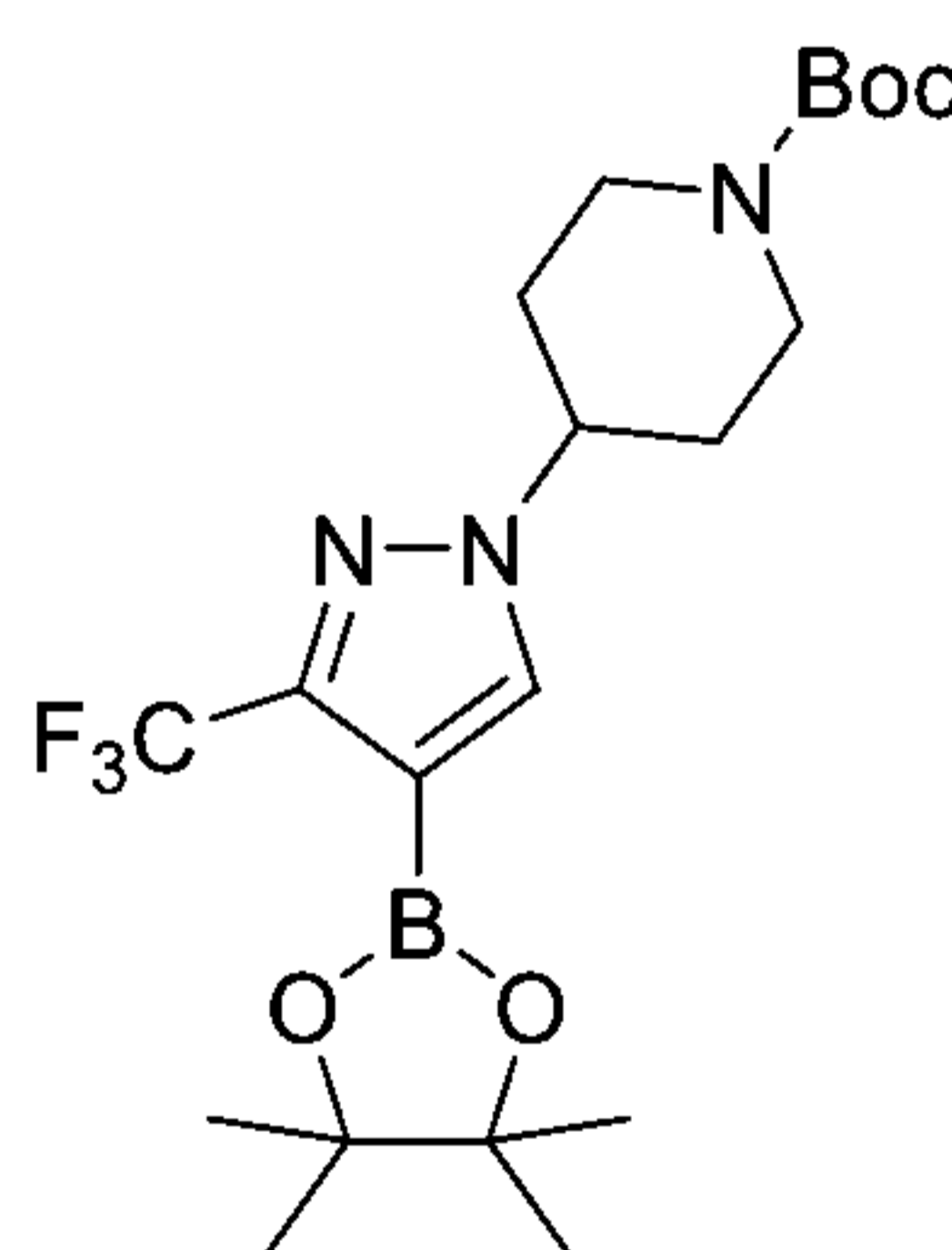
【0396】 此化合物係根據 中間體2 中所闡述之程序，使用 1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶作為起始材料來製備。C₁₈H₂₄F₃N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺：m/z = 397.2；實測值 397.3。

中間體 4. 4-氯-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0397】 於帶有攪拌棒之燒瓶中，使2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(9.18 g, 42.3 mmol)於第三丁醇(81 mL)及1,2-二氯乙烷(81 mL)中之混合物於冰浴中冷卻至0°C，之後添加於二乙醚中之1莫耳濃度之氯化鋅溶液(60 mL, 60 mmol)，且將所得混合物在0°C下攪拌1小時。接著向反應混合物添加1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺(7.18 g, 40.3 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(6.74 mL, 48.3 mmol)於1,2-二氯乙烷/第三丁醇之1:1混合物(7 mL)中之溶液。接著將冰浴移除且使反應混合物升溫至室溫，之後加熱至60°C隔夜。接著將反應混合物濃縮至大約1/3體積且用水稀釋。形成灰白色沈澱物，且使混合物漿化2小時。接著經由過濾收集沈澱物，用水洗滌，且在空氣下乾燥。所獲得之粗產物不經進一步純化即直接使用。C₁₁H₁₅ClF₃N₄O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 359.1；實測值：359.0。

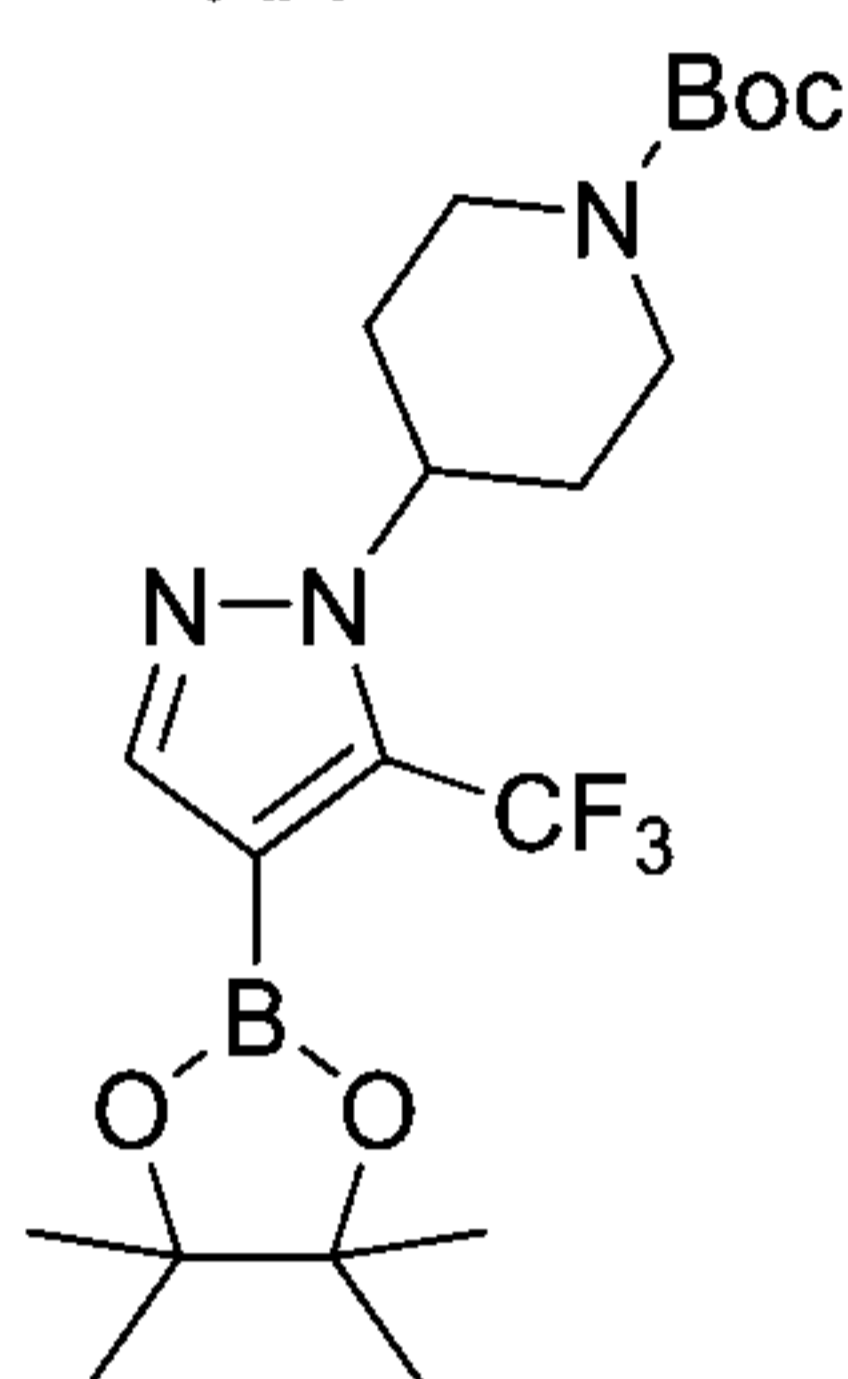
中間體5. 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0398】 於帶有攪拌棒之烘箱乾燥小瓶中，將4-(4-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.502 mmol)於無水THF (5 mL)中之混合物用氮吹掃且於乾冰/丙酮浴中冷卻至-78°C，之後逐滴添加於己烷中之2.5 M BuLi溶液(0.3 mL, 0.75 mmol)。接著將反應混合物攪拌1小時，之後逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.16 mL, 0.78 mmol)，且將混

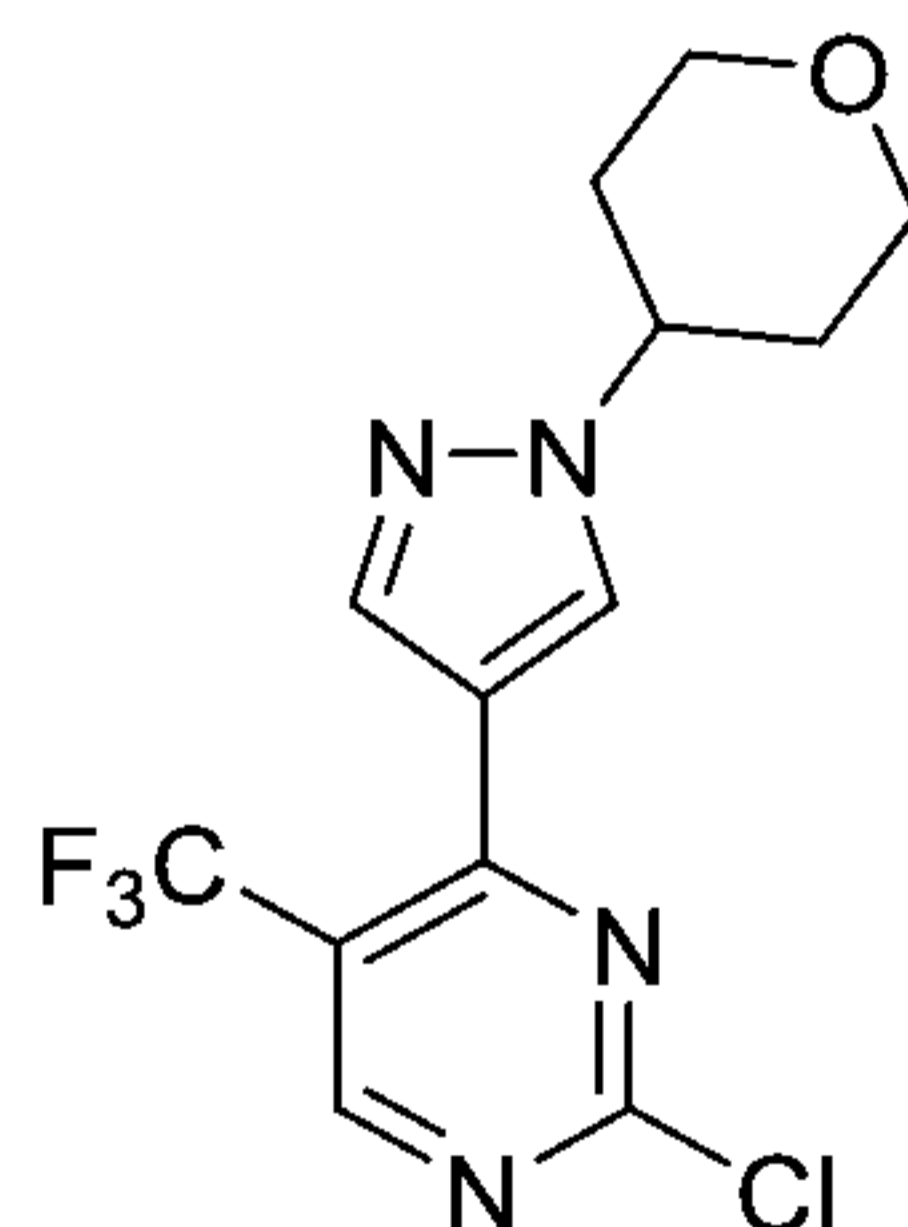
合物在 -78°C 下攪拌30分鐘。接著將乾冰/丙酮浴移除且使混合物升溫至室溫且再攪拌30分鐘。此後，經由添加飽和 NH_4Cl 水溶液使反應混合物淬滅。接著用 CH_2Cl_2 萃取該混合物，且使合併之有機相經 MgSO_4 乾燥並濃縮。所獲得之粗製材料不經進一步純化即使用。 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 之LCMS計算值 $(\text{M}+1-\text{C}_4\text{H}_8)^+$ ： $m/z = 390.2$ ；實測值390.2。

中間體 6. 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0399】 此化合物係根據 *中間體5* 中所闡述之程序，使用4-(4-溴-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯代替4-(4-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯作為起始材料來製備。 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 之LCMS計算值 $(\text{M}+1-\text{C}_4\text{H}_8)^+$ ： $m/z = 390.2$ ；實測值390.3。

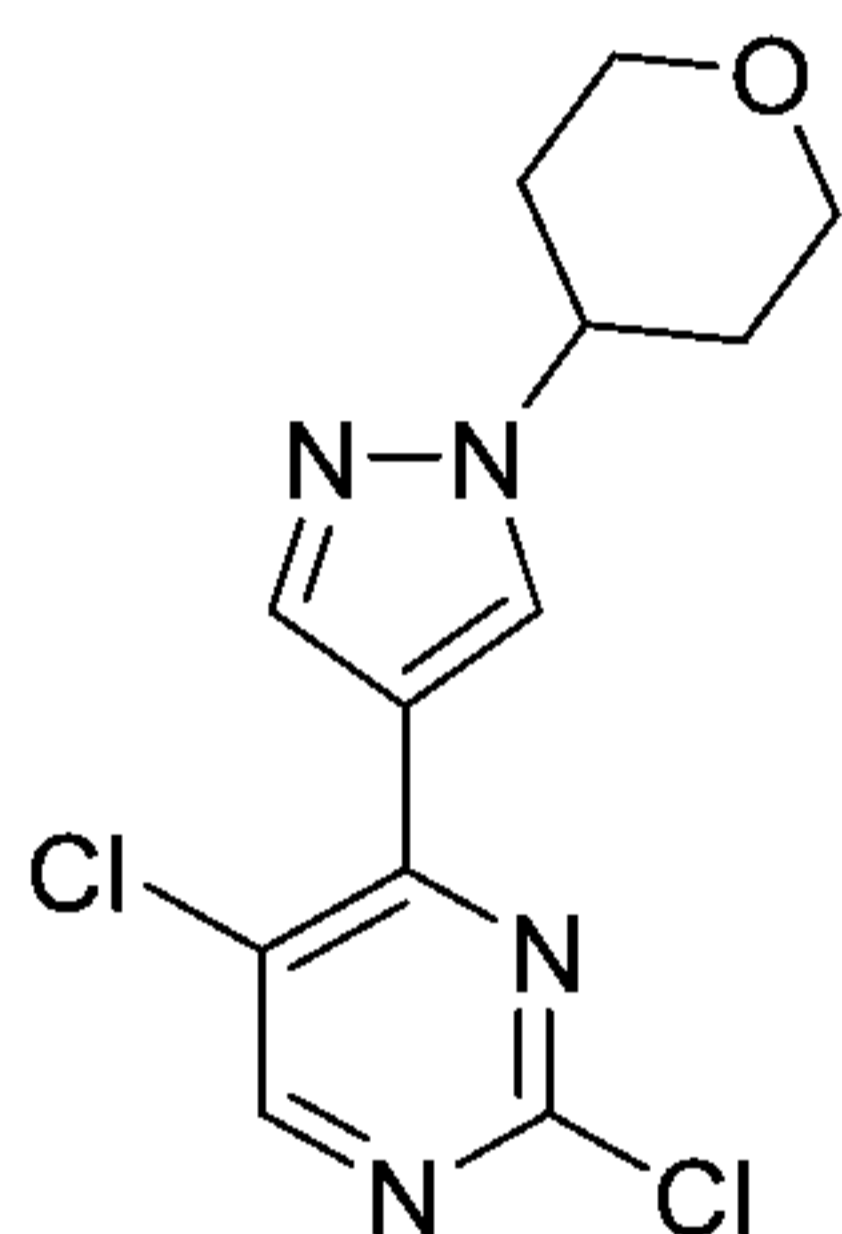
中間體7. 2-氯-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶



【0400】 將2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(2.03 g, 9.35 mmol)、1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(2.00 g, 7.19 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM加合物(587 mg, 0.719 mmol)及碳酸鈉(1.53 g, 14.4 mmol)於乙腈

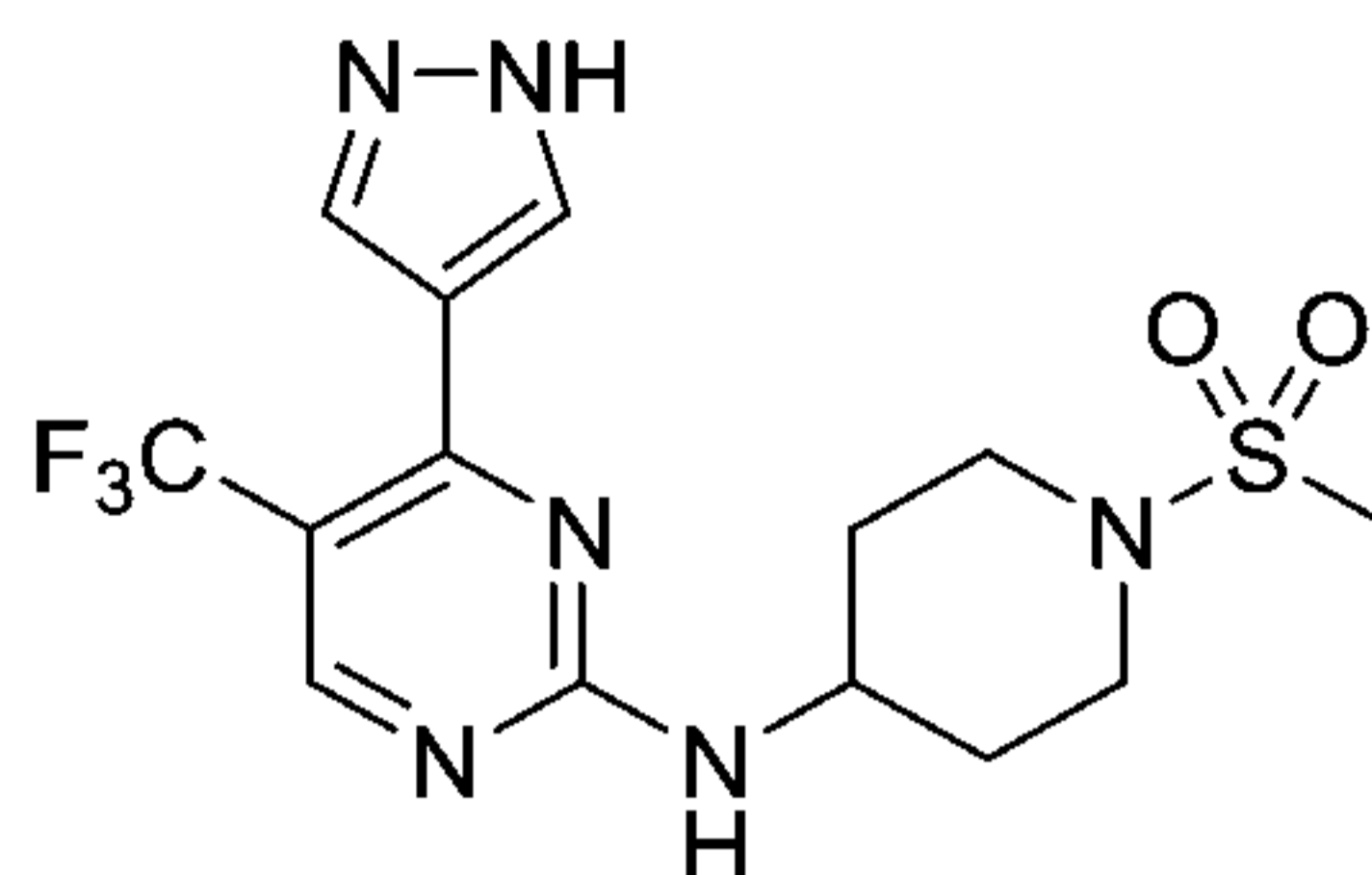
(20 mL)及水(4.0 mL)中之混合物在氮氣下在室溫下吹掃，之後加熱至80°C隔夜。在冷卻至室溫後，將粗製反應混合物在減壓下濃縮，且接著在CH₂Cl₂與水之間分配。使用分液漏斗，用CH₂Cl₂ (20 mL x 3)萃取水層。使合併之CH₂Cl₂部分經Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮，接著經由急速管柱層析(Agela Flash Column Silica-CS (120 g)，利用0%至20% EtOAc/己烷梯度溶析)進行純化。C₁₃H₁₃ClF₃N₄O之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 333.1；實測值333.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.70 - 4.53 (tt, *J* = 10.2, 5.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (dd, *J* = 14.6, 11.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 4H)。¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.60。¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.7 (s), 159.5 (s), 159.1 (q, *J* = 6.0 Hz), 139.7 (q, *J* = 3.9 Hz), 132.0 (d, *J* = 3.3 Hz), 123.3 (d, *J* = 272.9 Hz), 116.3 (q, *J* = 32.5 Hz), 116.4 (s), 65.8 (s), 57.8 (s), 32.5 (s)。

中間體8. 2,5-二氯-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶



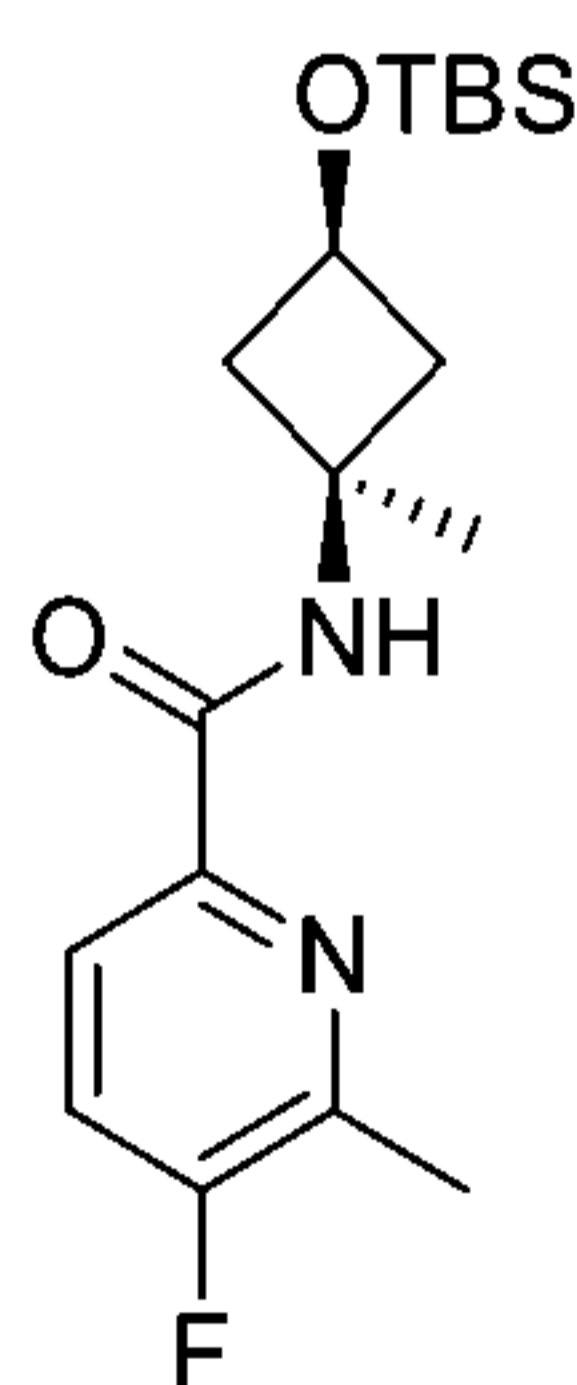
【0401】 將2,4,5-三氯嘧啶(0.330 g, 1.80 mmol)、1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.50 g, 1.80 mmol)及碳酸鈉(0.381 g, 3.60 mmol)於乙腈(5 mL)及水(1 mL)中之混合物用氮脫氣3分鐘，之後添加Pd(dppf)Cl₂ DCM加合物(0.147 g, 0.180 mmol)，且將混合物用氮氣再脫氣2分鐘。接著將反應混合物密封且在80°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮且藉由Biotage Isolera™純化。C₁₂H₁₃Cl₂N₄O之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 299.0；實測值：299.0。

中間體 9. *N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



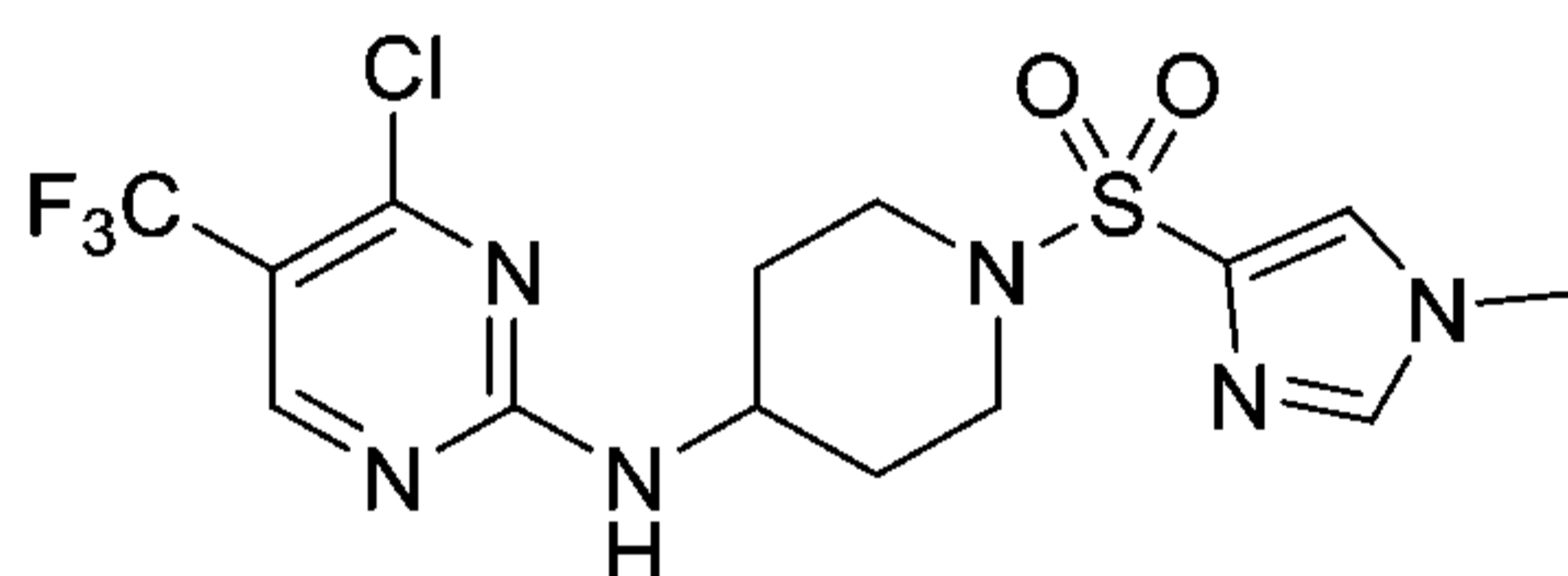
【0402】 將4-氯-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體4, 2.0 g, 5.57 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2.13 g, 7.25 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2) (131 mg, 0.167 mmol)及磷酸三鉀(4.73 g, 22.3 mmol)於1,4-二噁烷(11.6 mL)及水(2.3 mL)中之混合物用氮吹掃且於微波反應器中在110°C下輻照2小時。在冷卻至室溫後，使反應混合物經矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌濾餅。接著將濾液轉移至分液漏斗且將有機相用1莫耳濃度之NaOH及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮。向粗製殘餘物添加CH₂Cl₂及Et₂O，且使所得沈澱物漿化30分鐘，接著經由過濾收集，用己烷洗滌且在空氣下乾燥。所獲得之粗製材料不經進一步純化即使用。C₁₄H₁₈F₃N₆O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 391.1；實測值391.2。

中間體 10. *N*-(順式-3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-甲基環丁基)-5-氟-6-甲基吡啶醯胺



【0403】 在0°C下向5-氟-6-甲基吡啶甲酸(500 mg, 3.22 mmol)及*N*-甲基嗎啉(0.89 mL, 8.06 mmol)於CH₂Cl₂ (0.5 M)中之溶液添加氯甲酸異丁酯(0.508 mL, 3.87 mmol)，且將反應混合物在0°C下攪拌20分鐘，之後添加順式-3-胺基環丁-1-醇鹽酸鹽於CH₂Cl₂ (1.5 M)中之混合物。接著使溶液升溫至室溫且攪拌隔夜。接著藉由添加飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅，且使用分相器去除水層。將有機部分濃縮，且接著將粗製殘餘物重新溶解於CH₂Cl₂ (0.5 M)中，且添加第三丁基二甲基矽烷基氯(TBS-Cl) (0.729 g, 4.83 mmol)及咪唑(0.351 g, 5.16 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著藉由添加飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅，且使用分相器去除水層。將有機部分濃縮且經由急速管柱層析(Agela Flash Column Silica-CS (40 g)，利用0%至15% EtOAc/己烷梯度溶析)進行純化。C₁₈H₃₀FN₂O₂Si之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 353.2；實測值353.2。

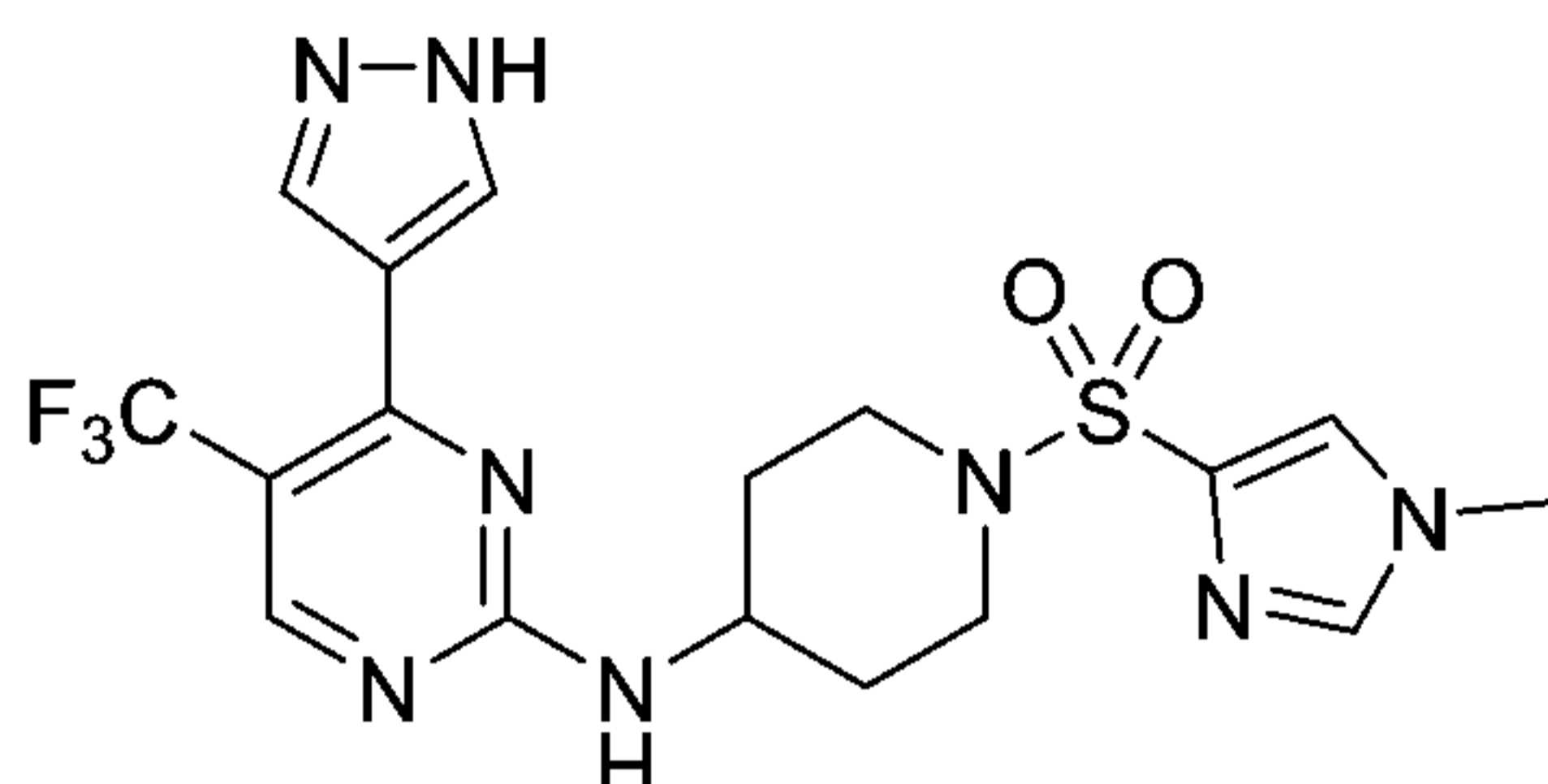
中間體 11. 4-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0404】 將4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體1, 3.00 g, 7.88 mmol)於THF (39.4 mL)中之混合物用氮吹掃且在80°C下攪拌10分鐘，之後添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(7.88 mL, 31.5 mmol)且將反應混合物在80°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物用氮吹掃5分鐘，之後添加1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯(1.71 g, 9.47 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(6.59 mL, 47.3 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。接著用水稀釋反應混合物且用EtOAc及CH₂Cl₂萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃

縮。所獲得之粗製材料不經進一步純化即直接使用。 $C_{14}H_{17}ClF_3N_6O_2S$ 之LCMS計算值 $(M+H)^+$ ： $m/z = 425.1$ ；實測值425.1。

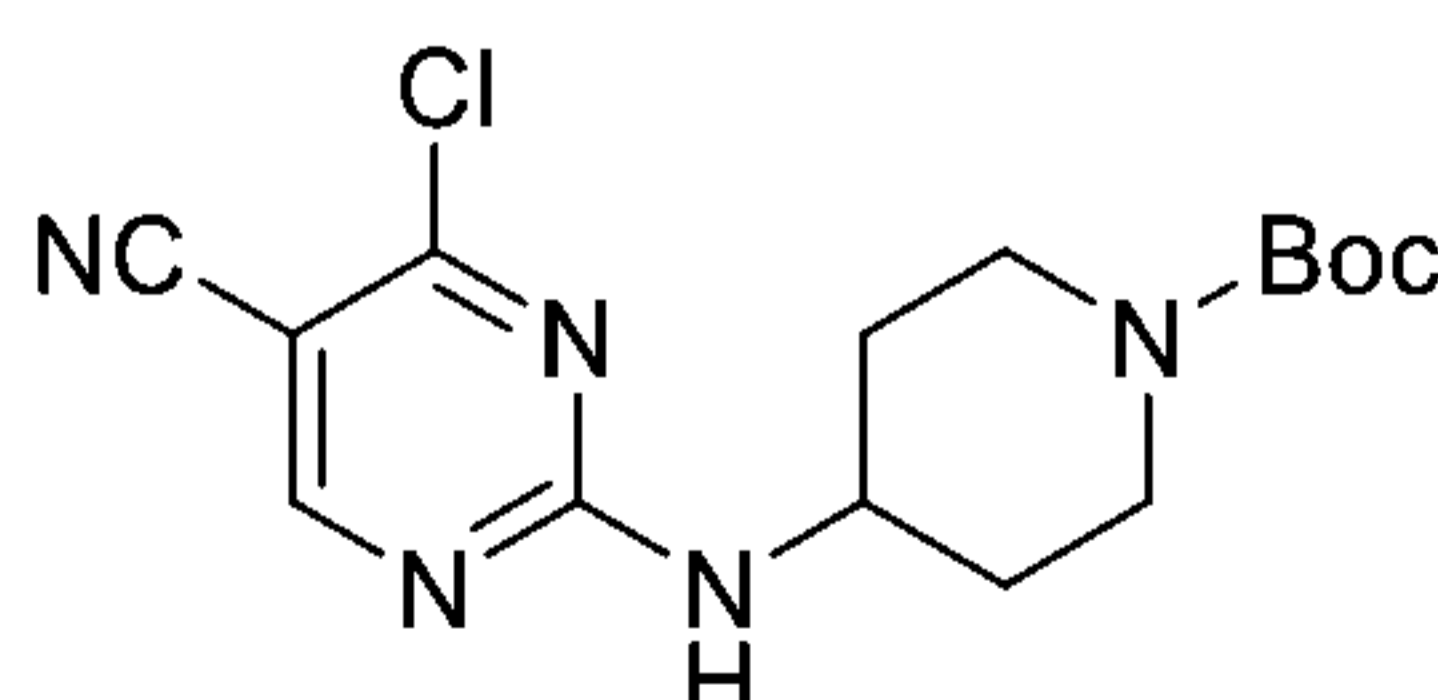
中間體 12. *N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0405】 於帶有攪拌棒之微波小瓶中，將4-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體11，2.5 g，5.88 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.60 g，8.83 mmol)、XPhos Pd G2 (139 mg，0.177 mmol)及磷酸三鉀(7.49 g，35.3 mmol)於1,4-二噁烷(12.3 mL)及水(2.46 mL)中之混合物用氮脫氣，且於微波反應器中在110°C下輻照2小時。此後，將反應溫度增加至130°C，且繼續再進行微波輻照30分鐘。在冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至乙酸乙酯(30 mL)中，且使所得混合物經矽藻土墊過濾並用乙酸乙酯(30 mL)洗滌濾餅。接著將濾液轉移至分液漏斗且將有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮。向粗製殘餘物添加CH₂Cl₂ (15 mL)，隨後添加Et₂O (150 mL)，且經由過濾收集所得沈澱物，用己烷洗滌且在空氣下乾燥。所獲得之粗製材料不經進一步純化即直接使用。

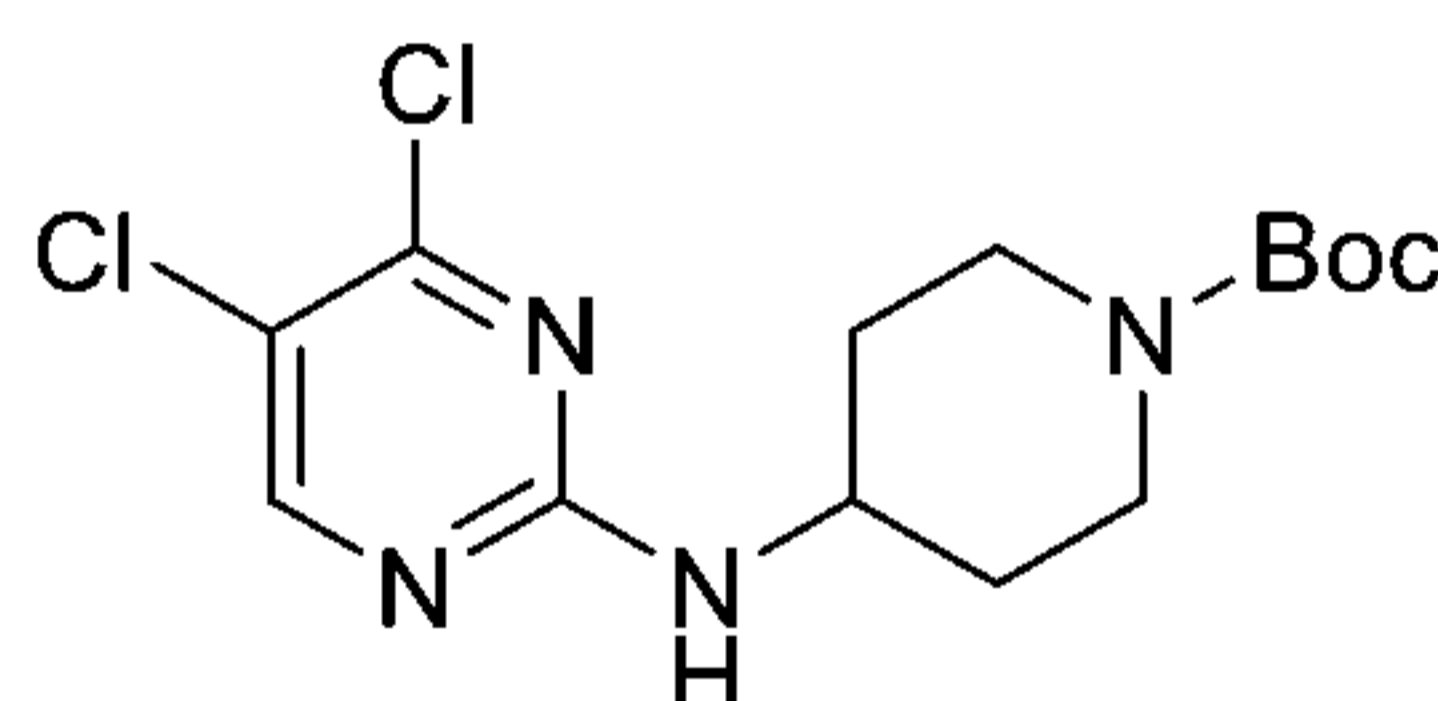
$C_{17}H_{20}F_3N_8O_2S$ 之LCMS計算值 $(M+H)^+$ ： $m/z = 457.2$ ；實測值457.1。

中間體 13. 4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



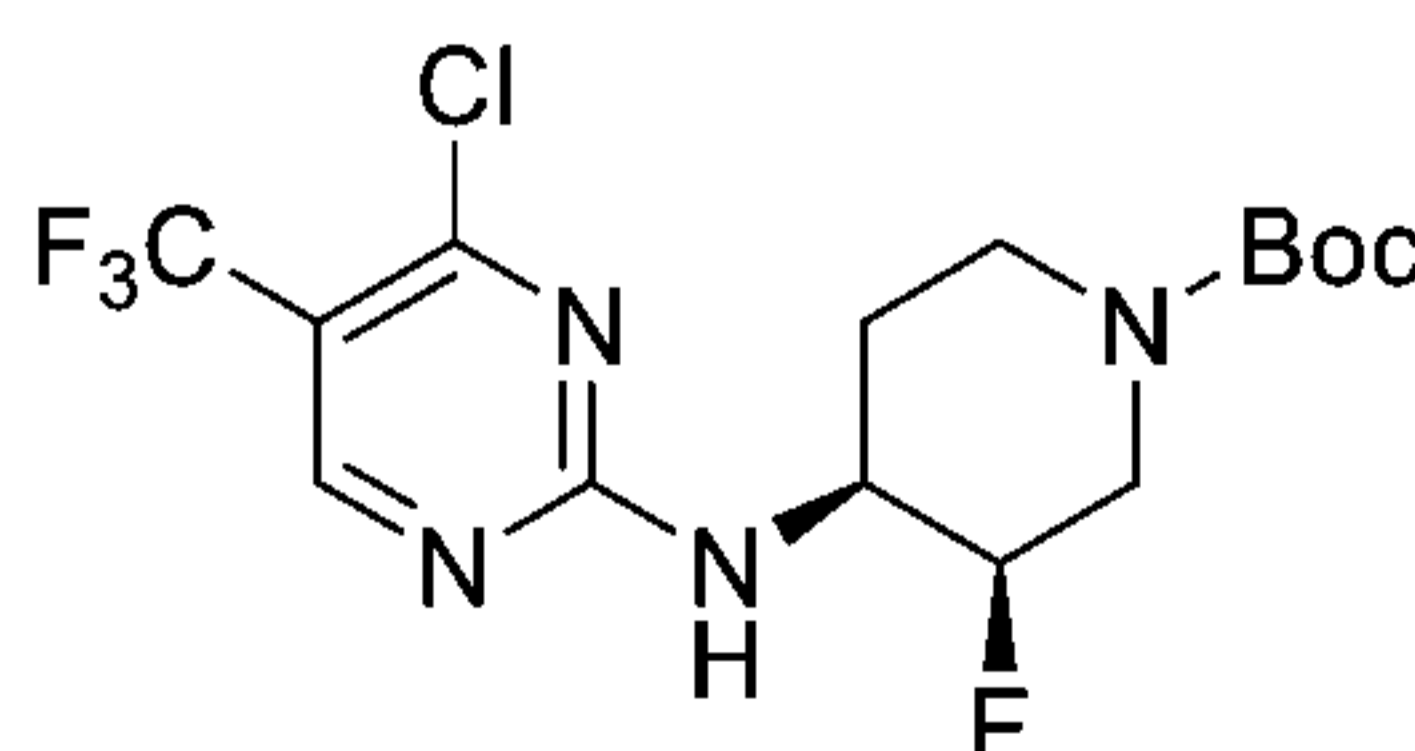
【0406】 於冰浴中使2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(23.89 g, 137 mmol)於第三丁醇(156 mL)及1,2-二氯乙烷(156 mL)中之混合物冷卻至0°C，之後添加於二乙醚中之1莫耳濃度之氯化鋅溶液(25.5 g, 187 mmol)，且用氮吹掃所得混合物並在0°C下攪拌1小時。接著向反應混合物添加4-胺基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(25 g, 125 mmol)，隨後緩慢添加休尼格鹼(Hunig's base) (32.7 mL, 187 mmol)於1,2-二氯乙烷/第三丁醇之1:1混合物(15 mL)中之溶液。接著將冰浴移除且使反應混合物升溫至室溫，之後加熱至60°C隔夜。在冷卻至室溫後，接著將反應混合物濃縮至大約1/3體積且傾倒至快速攪拌水中。在攪拌時，形成沈澱物且使混合物漿化1小時。接著經由過濾收集沈澱物，用水及己烷洗滌，且在空氣下乾燥。所獲得之粗產物不經進一步純化即直接使用。C₁₁H₁₃ClN₅O₂之LCMS計算值(M+1-C₄H₈)⁺: m/z = 282.1；實測值282.0。

中間體14. 4-((4,5-二氯嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0407】 此化合物係根據 *中間體13* 中所闡述之程序，使用2,4,5-三氯嘧啶代替2,4-二氯嘧啶-5-甲腈作為起始材料來製備。C₁₀H₁₃Cl₂N₄O₂之LCMS計算值(M+1-C₄H₈)⁺: m/z = 291.0；實測值：291.0。

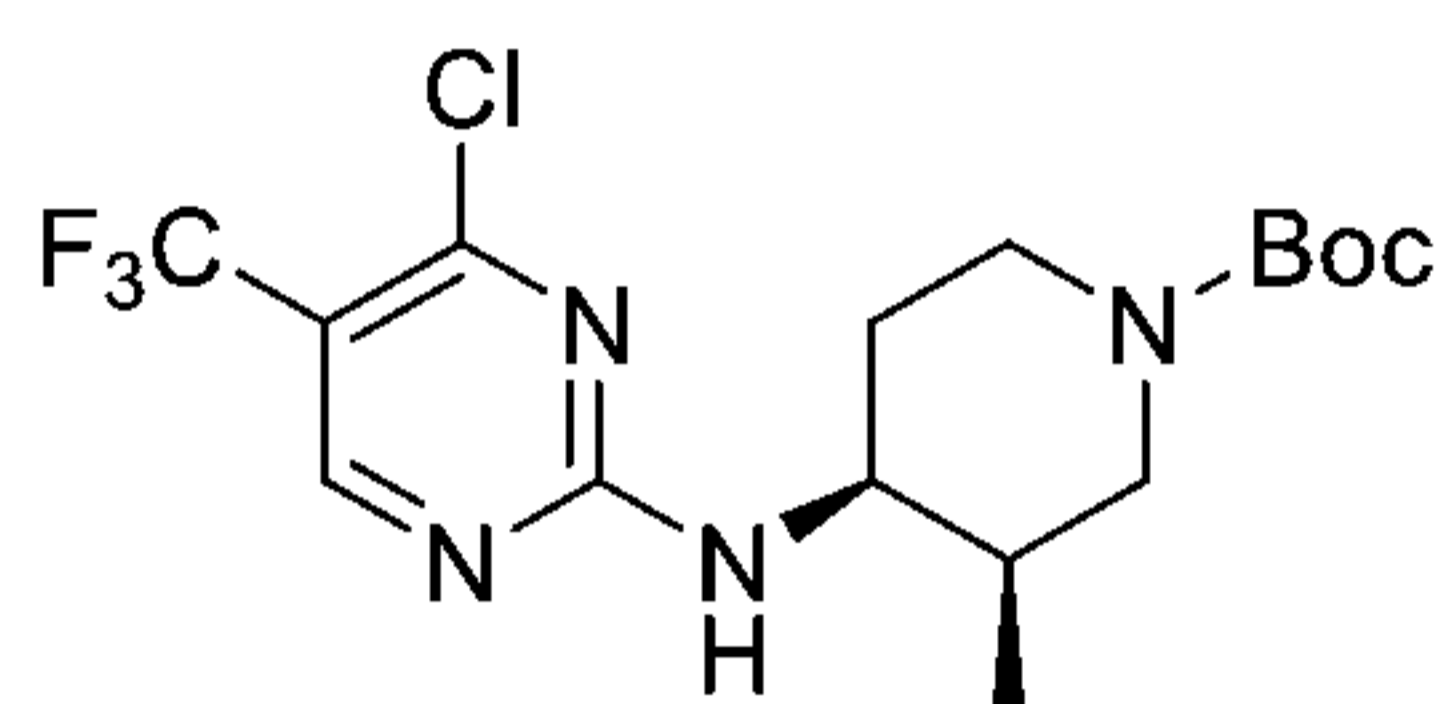
中間體 15. (3R,4S)-4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0408】 向2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1.093 g, 5.04 mmol)於第三丁醇(7.64 mL)、1,2-二氯乙烷(7.64 mL)及THF (7.64 mL)中之混合物添加氯化鋅(0.937 g, 6.87

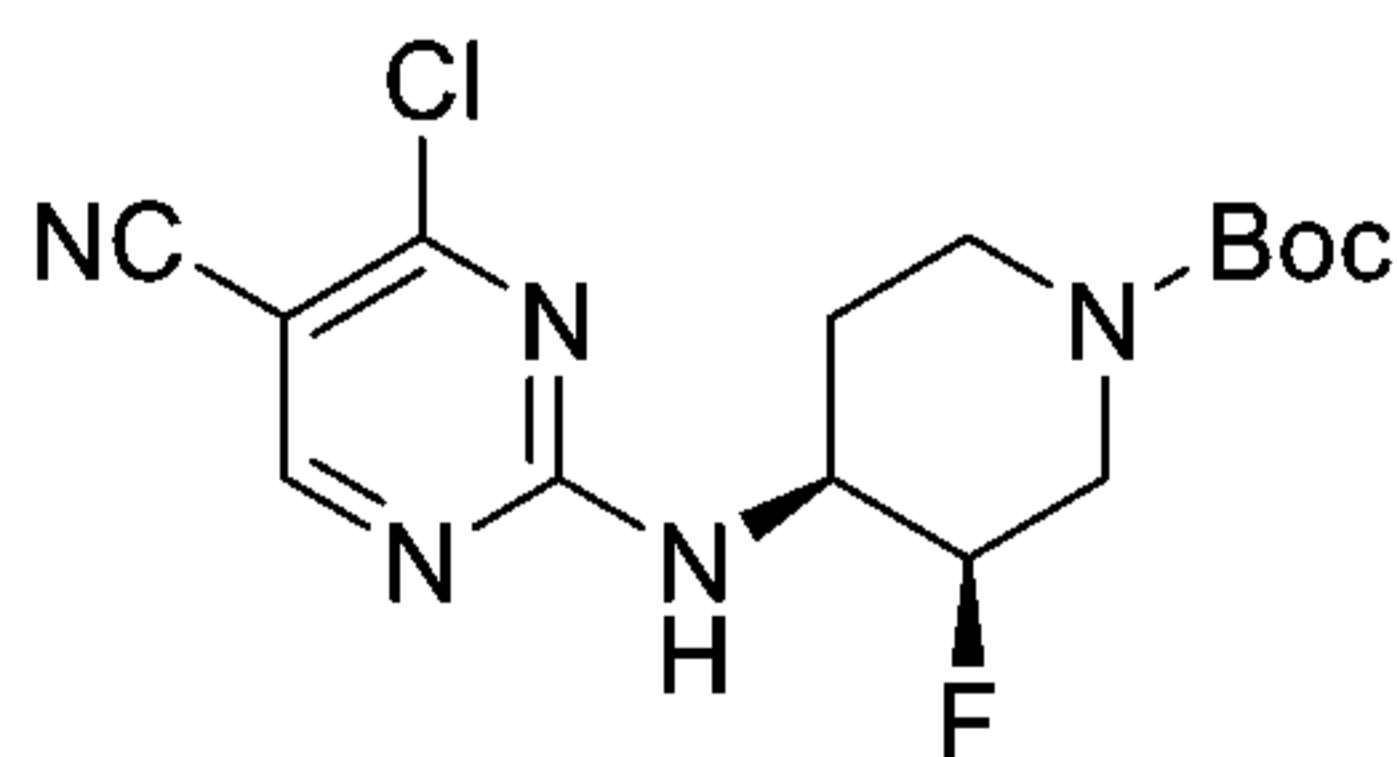
mmol)，且用氮吹掃反應混合物並在60°C下攪拌15分鐘。在冷卻至室溫後，添加(3*R*,4*S*)-4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.00 g, 4.58 mmol)，隨後逐滴添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(1.20 mL, 6.87 mmol)，且將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，接著用水稀釋該反應混合物且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥，濃縮，且經由矽膠急速管柱層析(利用EtOAc/己烷梯度溶析)進行純化。C₁₁H₁₂ClF₄N₄O₂之LCMS計算值(M+1-C₄H₈)⁺: m/z = 343.1；實測值343.0。

中間體16. (3*R*,4*S*)-4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



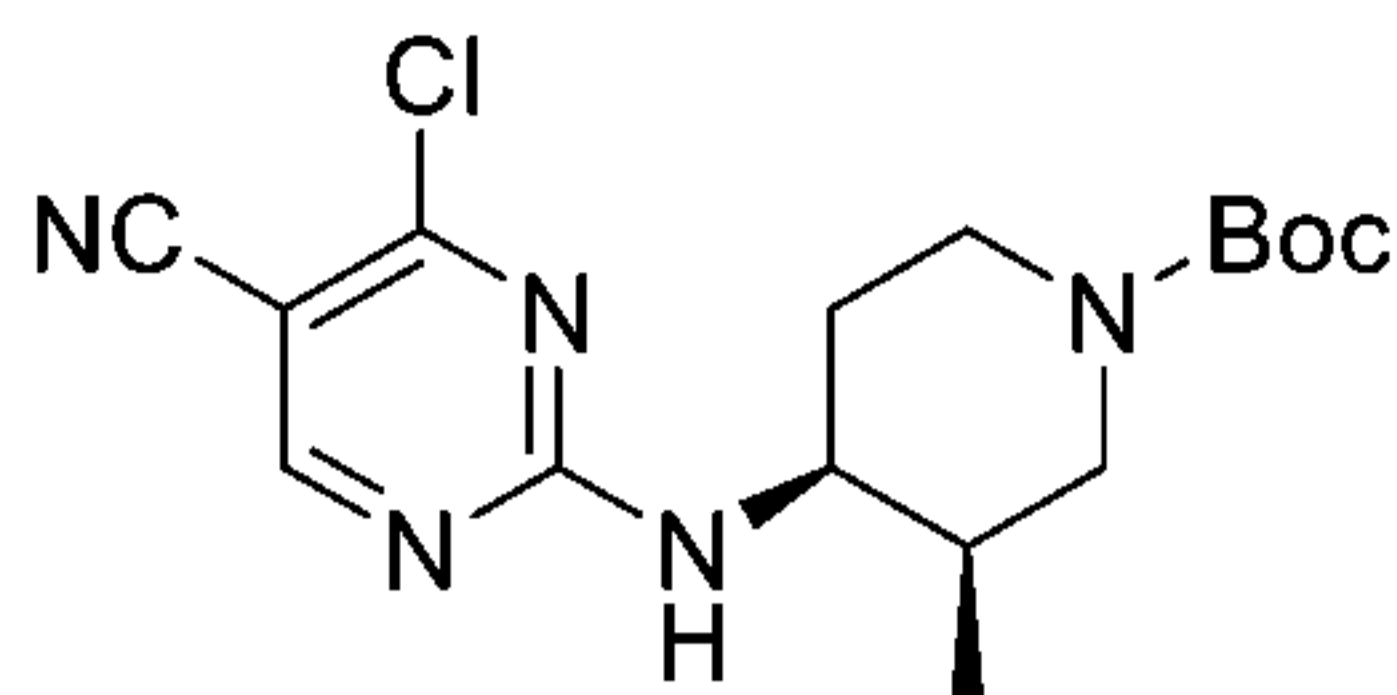
【0409】 此化合物係根據 *中間體15* 中所闡述之程序，使用(3*R*,4*S*)-4-胺基-3-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯代替(3*R*,4*S*)-4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯作為起始材料來製備。C₁₂H₁₅ClF₃N₄O₂之LCMS計算值(M+1-C₄H₈)⁺: m/z = 339.1；實測值：339.1。

中間體17. (3*R*,4*S*)-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



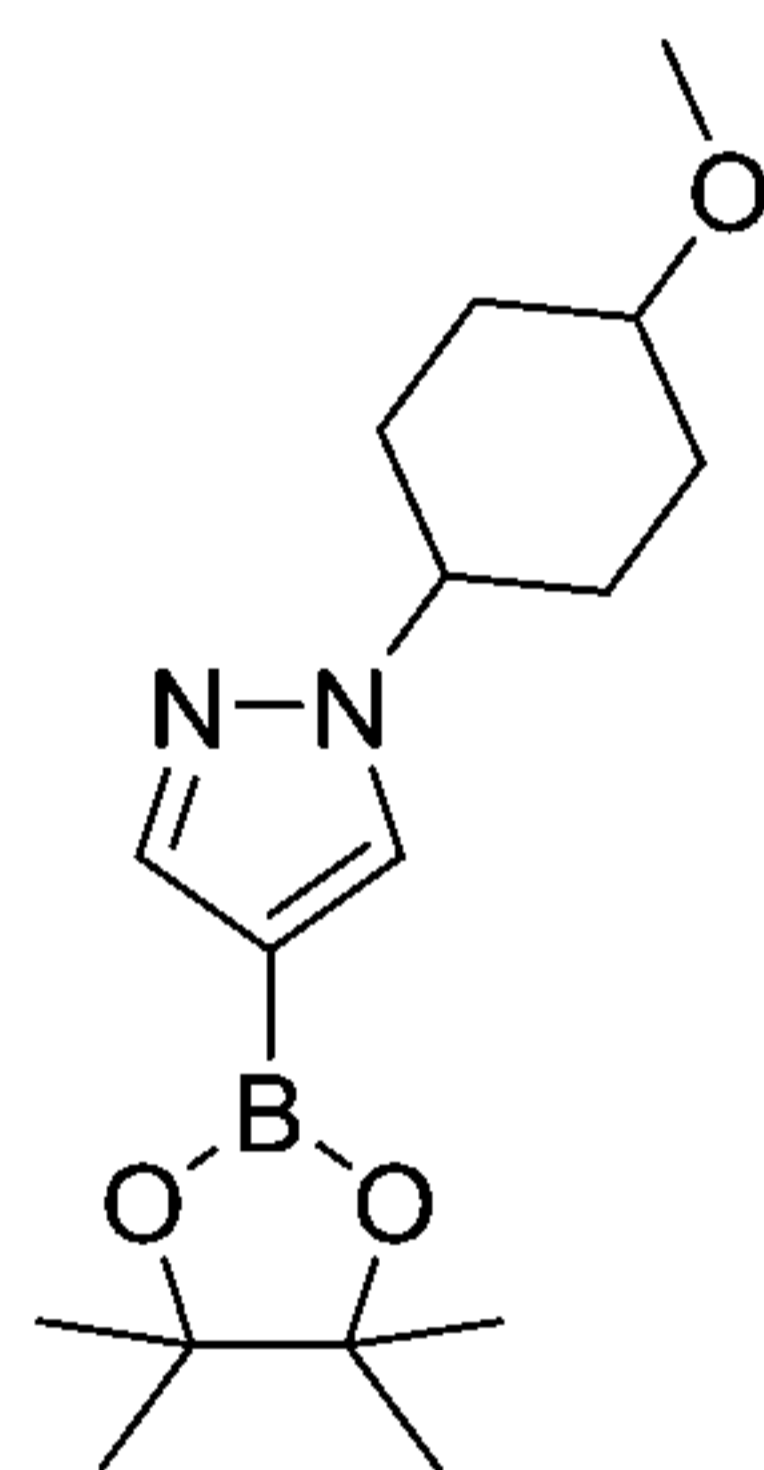
【0410】 此化合物係根據 *中間體15* 中所闡述之程序，使用2,4-二氯嘧啶-5-甲腈代替2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶作為起始材料來製備。C₁₁H₁₂ClFN₅O₂之LCMS計算值(M+1-C₄H₈)⁺: m/z = 300.1；實測值：300.0。

中間體18. (3*R*,4*S*)-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0411】 此化合物係根據 中間體15中所闡述之程序，使用2,4-二氯嘧啶-5-甲腈代替2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶且(3*R*,4*S*)-4-胺基-3-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯代替(3*R*,4*S*)-4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯作為起始材料來製備。
 $C_{12}H_{15}ClN_5O_2$ 之LCMS計算值($M+1-C_4H_8$)⁺：m/z = 296.1；實測值：296.0。

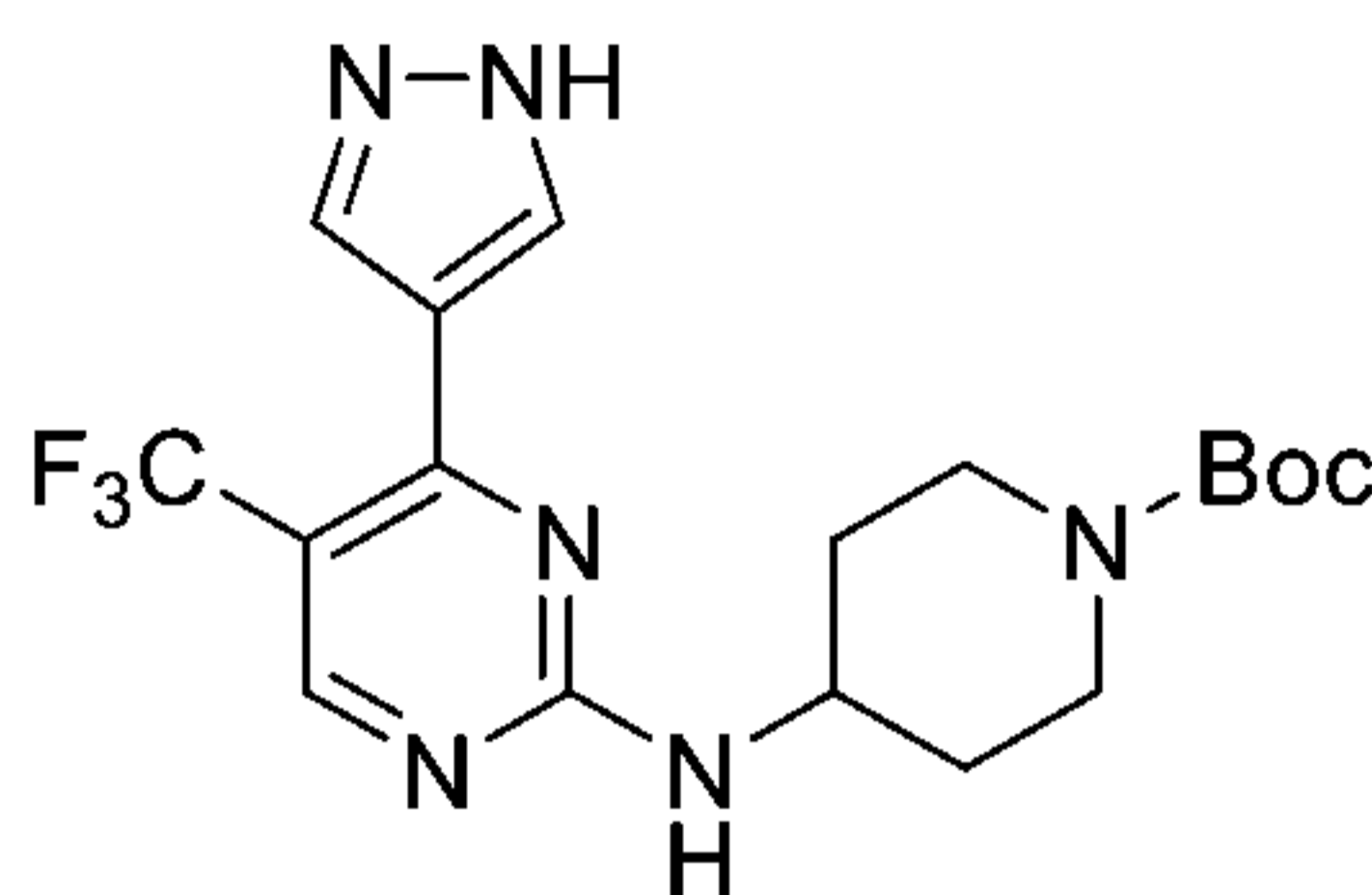
中間體 19. 1-(4-甲氧基環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶



【0412】 於冰浴中使4-甲氧基環己-1-醇(5.00 g, 38.4 mmol)於CH₂Cl₂ (192 mL)中之混合物冷卻至0°C，之後添加甲磺醯氯(2.99 mL, 38.4 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(10.7 mL, 77 mmol)。接著將冰浴移除，且用氮吹掃反應混合物並在環境溫度下攪拌隔夜。接著用飽和NaHCO₃水溶液稀釋該混合物且用CH₂Cl₂萃取。接著用1莫耳濃度之HCl及鹽水洗滌合併之有機層。棄掉水層且將有機層與矽膠(5 g)一起攪拌30分鐘，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。向粗製殘餘物及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶(7.45 g, 38.4 mmol)於CH₃CN (96 mL)中之混合物添加碳酸銨(25 g, 77 mmol)，且用氮吹掃反應混合物並在100°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，將反應混合物過濾且濃縮。接著藉由矽膠急速管柱

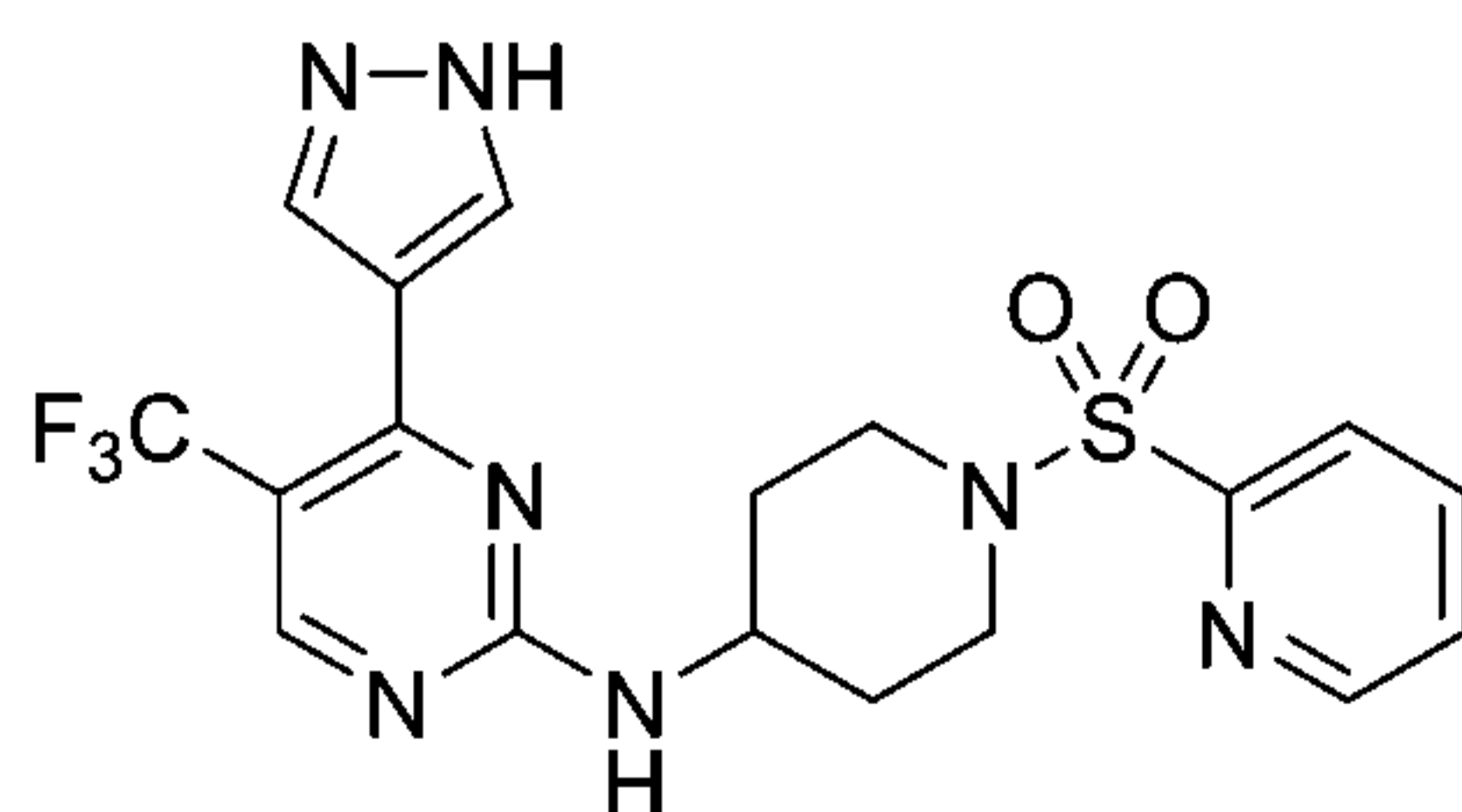
層析(利用EtOAc/己烷梯度溶析)來純化粗製殘餘物。 $C_{16}H_{28}BN_2O_3$ 之LCMS計算值
(M+H)⁺ : m/z = 307.2 ; 實測值 : 307.2 。

中間體 20. 4-((4-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0413】 將4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體1, 5.00 g, 13.1 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.79 g, 19.70 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2) (1.033 g, 1.313 mmol)及磷酸三鉀(11.13 g, 52.5 mmol)於1,4-二噁烷(23.28 mL)及水(4.66 mL)中之混合物用氮脫氣, 且於微波反應器中在100°C下輻照2小時。在冷卻至室溫後, 用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(6 x 30 mL)萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。向粗製殘餘物於CH₂Cl₂ (50 mL)中之攪拌混合物緩慢添加己烷(500 mL), 且經由過濾收集所得沈澱物, 用己烷洗滌且在空氣下乾燥, 得到呈灰白色固體之4-((4-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3.45 g, 64%產率)。 $C_{18}H_{24}F_3N_6O_2$ 之LCMS計算值(M+H)⁺ : m/z = 413.2 ; 實測值413.1 。

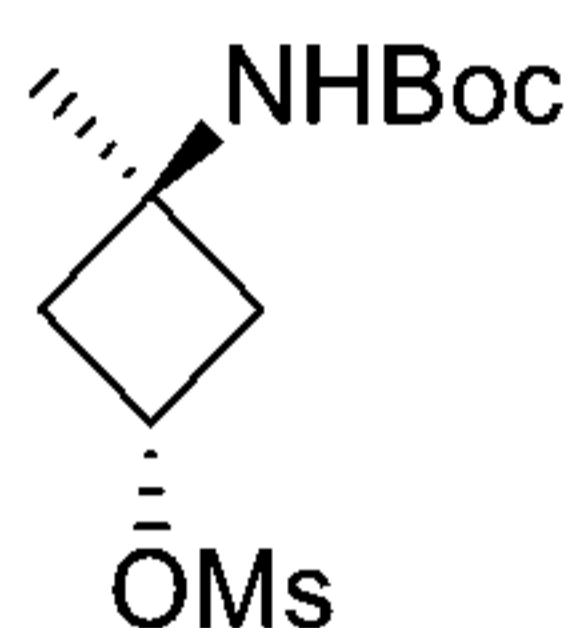
中間體 21. 4-(1H-吡啶-4-基)-N-(1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



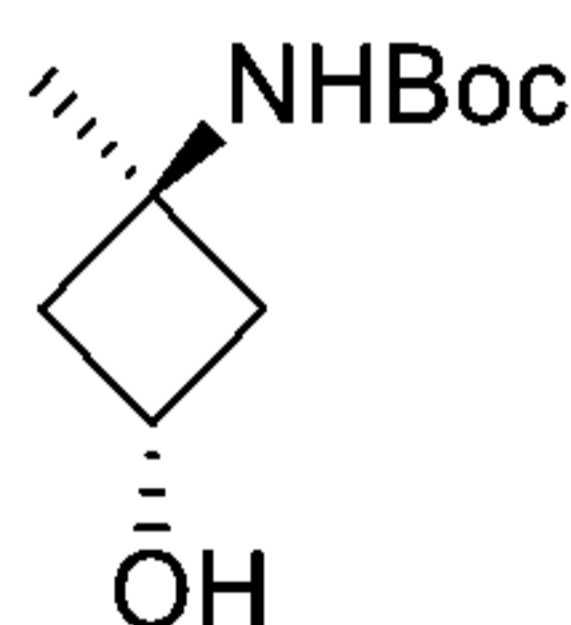
第 166 頁(發明說明書)

【0414】 向4-((4-(1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體20, 500 mg, 1.21 mmol)於1,4-二噁烷(6.06 mL)中之混合物添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(1.21 mL, 4.85 mmol), 且將反應混合物在80°C下攪拌3小時。使反應混合物冷卻至0°C, 之後添加吡啶-2-磺醯氯(215 mg, 1.212 mmol), 隨後逐滴添加三乙胺(1.01 mL, 7.27 mmol)。攪拌30分鐘後, 將反應混合物逐滴添加至快速攪拌水(100 mL)中。接著經由在燒結玻璃漏斗中過濾收集所得沈澱物, 且將濾餅用水(2 x 5 mL)沖洗並在真空下乾燥。所獲得之粗製材料不經進一步純化即直接使用。 $C_{18}H_{19}F_3N_7O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 454.1; 實測值454.1。

中間體 22. (1*r*,3*r*)-甲烷磺酸 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基環丁基酯



步驟1 : ((1*r*,3*r*)-3-羥基-1-甲基環丁基)胺基甲酸第三丁基酯

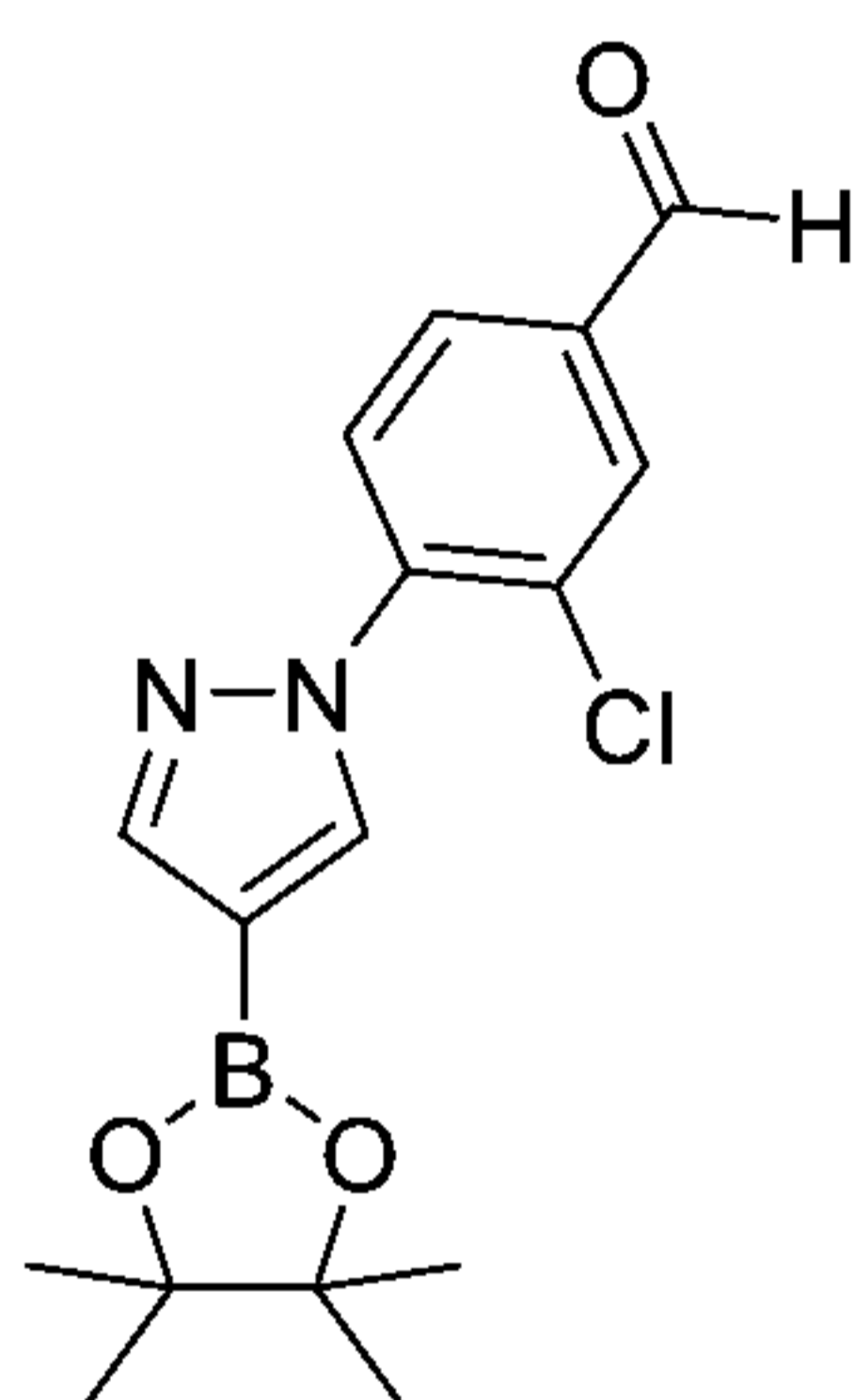


【0415】 在0°C下向(1*r*,3*r*)-3-胺基-3-甲基環丁-1-醇鹽酸鹽(200 mg, 1.45 mmol)及三乙胺(1013 μ L, 7.27 mmol)於CH₂Cl₂ (4.84 mL)中之混合物緩慢添加二碳酸二第三丁基酯(337 μ L, 1.453 mmol)。使所得黃色溶液升溫至室溫且攪拌3小時。接著添加飽和NaHCO₃水溶液(5 mL), 且用CH₂Cl₂ (3 x 5 mL)萃取反應混合物。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。 $C_{10}H_{20}NO_3$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 202.1; 實測值202.1。

步驟2 : (1*r*,3*r*)-甲烷磺酸3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基環丁基酯

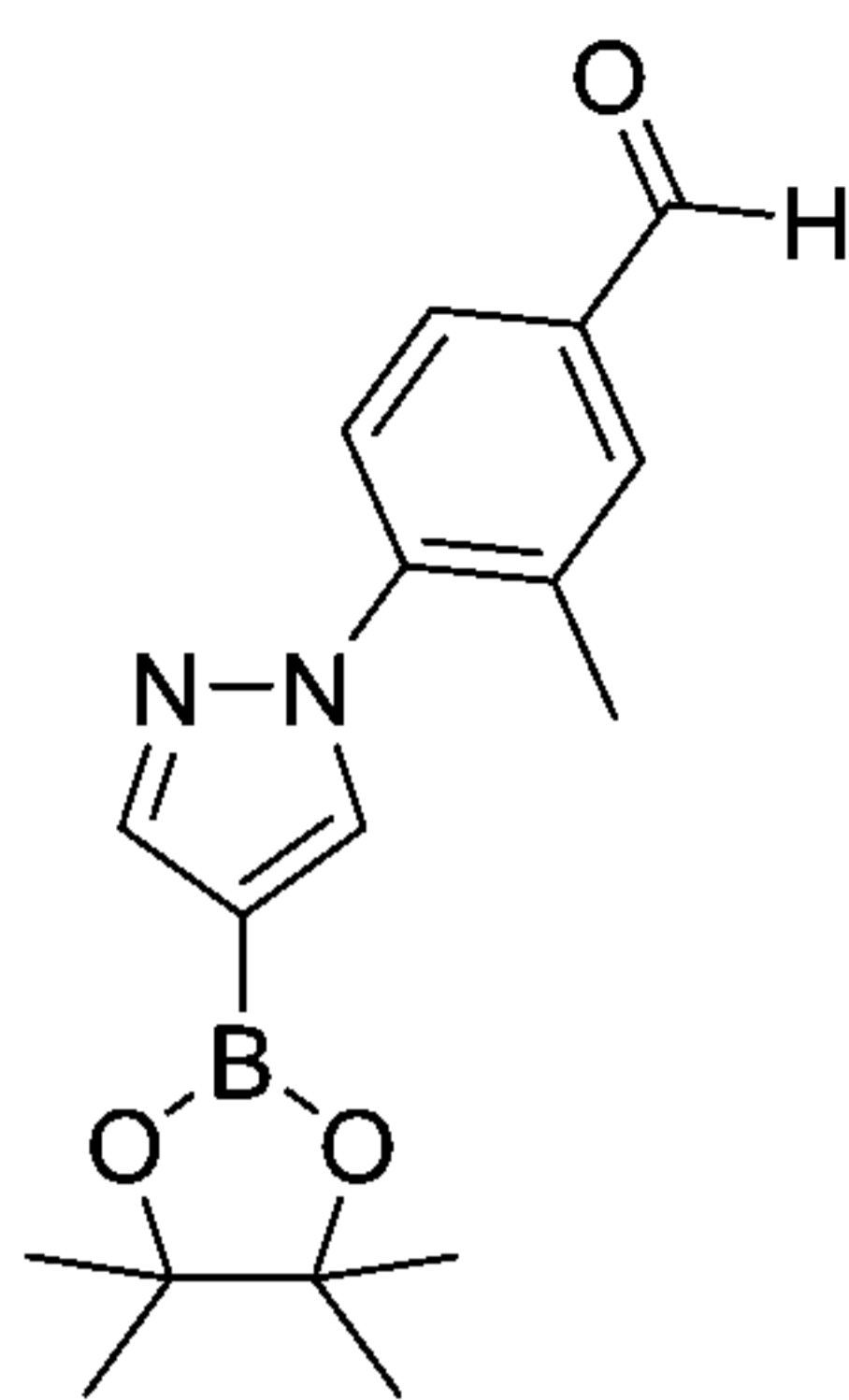
【0416】 在0°C下向((1*r*,3*r*)-3-羥基-1-甲基環丁基)胺基甲酸第三丁基酯(來自步驟1)及三乙胺(1013 μ L, 7.27 mmol)於CH₂Cl₂ (4.84 mL)中之溶液緩慢添加甲磺醯氯(227 μ L, 2.91 mmol)。使所得黃色溶液升溫至室溫且攪拌30分鐘。接著添加飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)，且用CH₂Cl₂ (3 x 5 mL)萃取反應混合物。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。接著藉由矽膠急速管柱層析(利用20%至100% EtOAc/己烷梯度溶析)來純化粗製材料，得到呈白色固體之(1*r*,3*r*)-甲磺酸3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基環丁基酯。C₁₁H₂₂NO₅S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 280.1；實測值280.2。

中間體23. 3-氯-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲醛



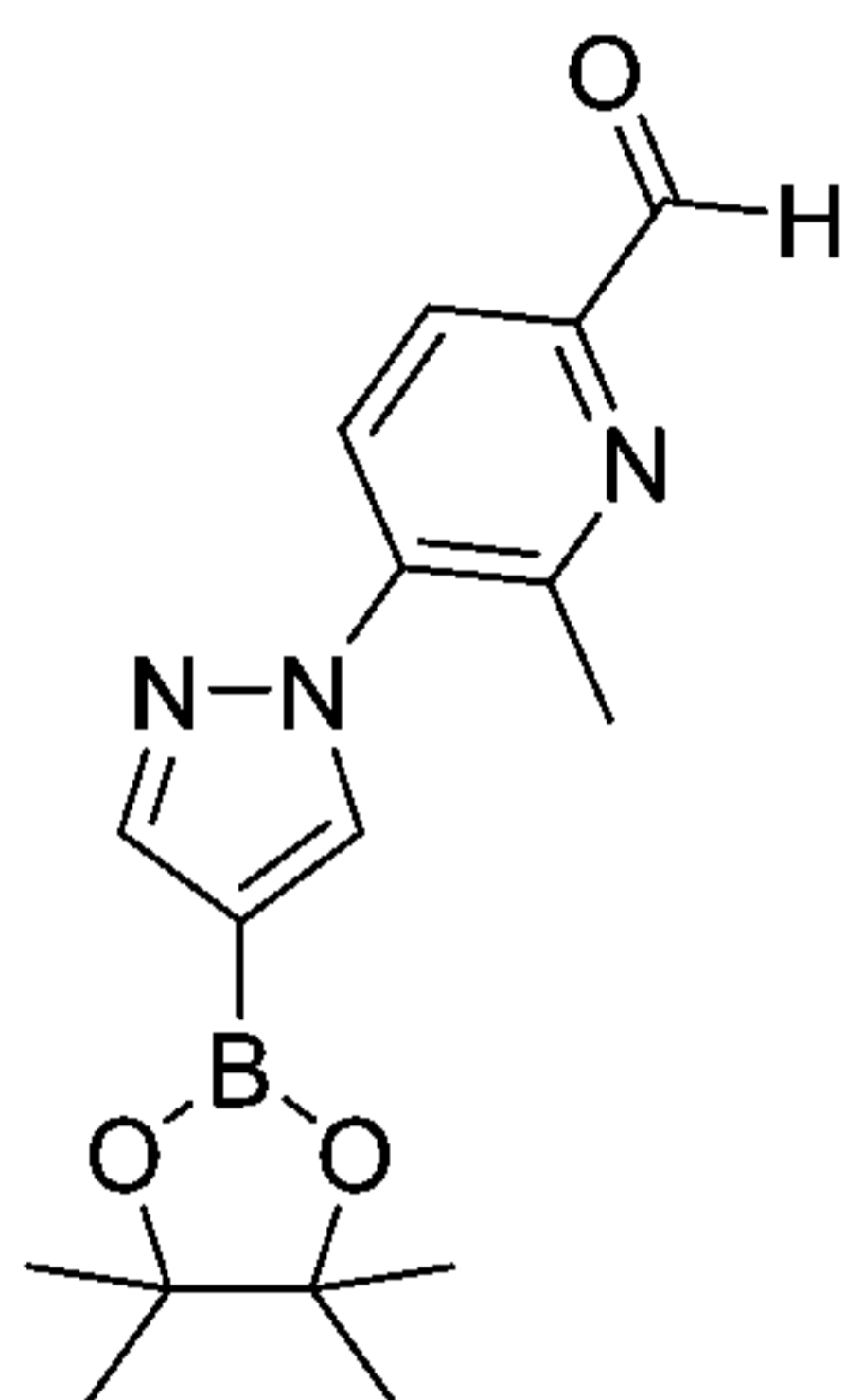
【0417】 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶(10.0 g, 51.5 mmol)於DMF (103 mL)中之混合物添加3-氯-4-氟苯甲醛(16.3 g, 103 mmol)及碳酸銨(33.6 g, 103 mmol)，且用氮吹掃反應混合物並在120°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，接著用水稀釋該混合物且用CH₂Cl₂萃取。接著用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，濃縮，且經由矽膠急速管柱層析(Agela Flash Column Silica-CS (330 g)，利用0%至50% EtOAc/己烷梯度溶析)進行純化。C₁₆H₁₉BClN₂O₃之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 333.1；實測值：333.1。

中間體24. 3-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲醛



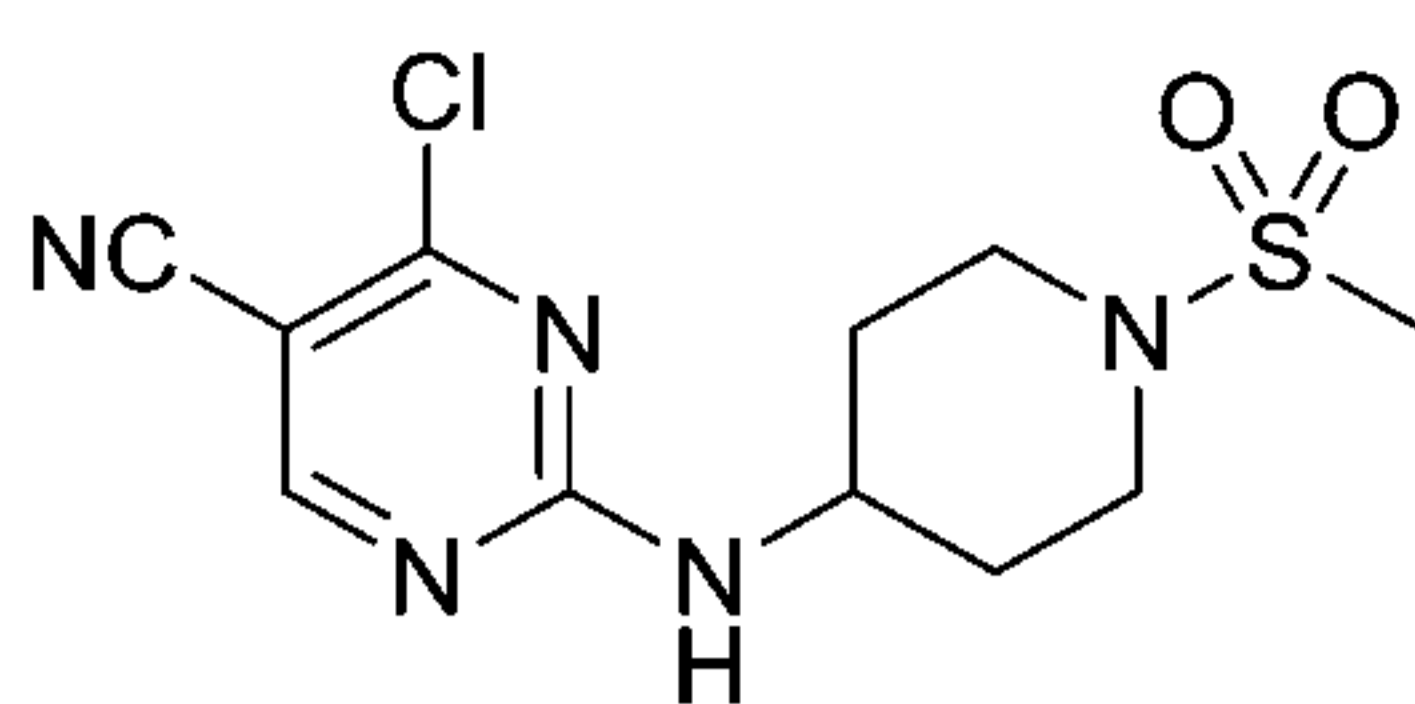
【0418】 此化合物係根據 *中間體23* 中所闡述之程序，使用4-氟-3-甲基苯甲醛代替3-氯-4-氟苯甲醛作為起始材料來製備。 $C_{17}H_{22}BN_2O_3$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：
m/z = 313.1；實測值：313.1。

中間體25. 6-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶甲脞



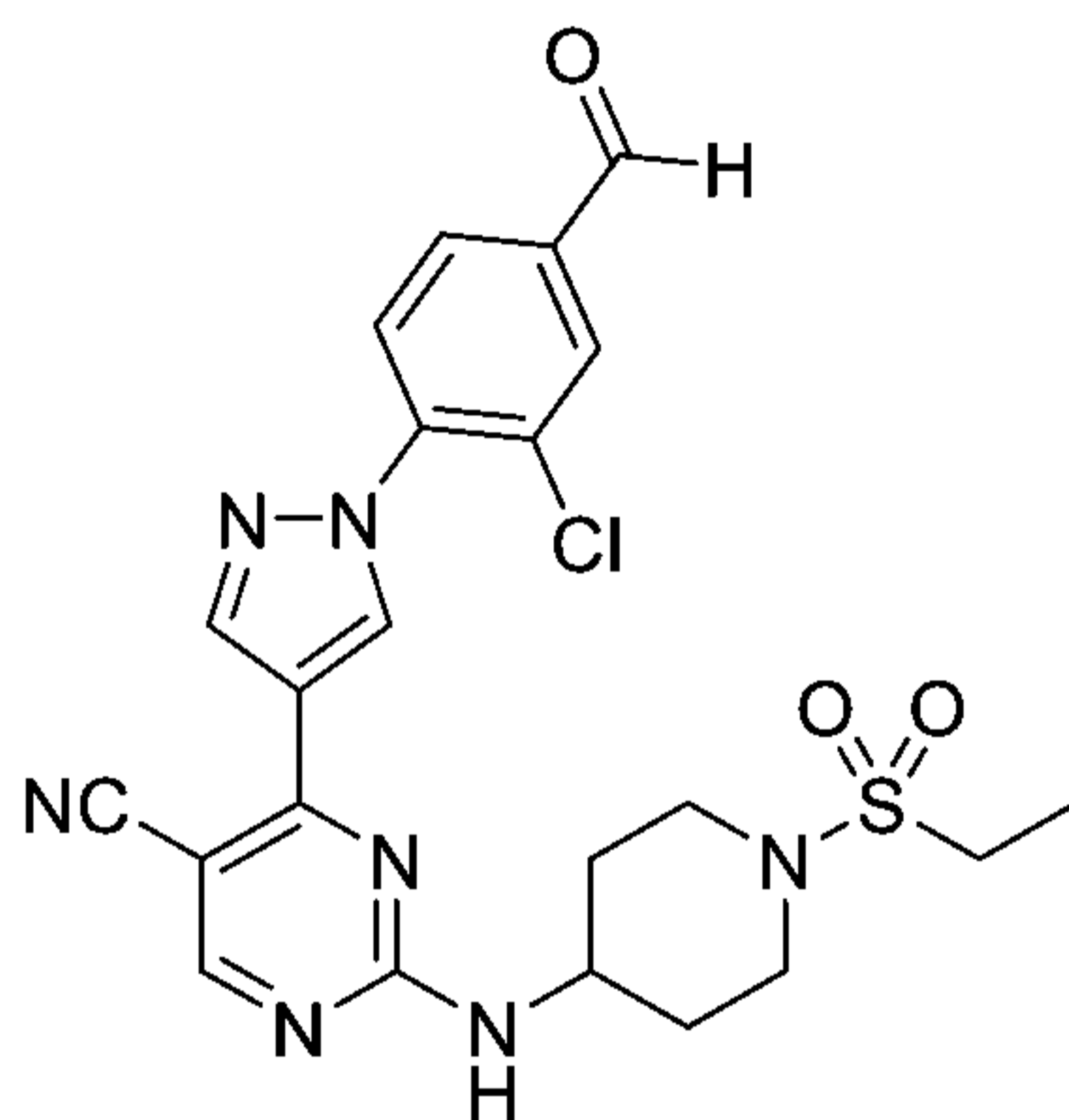
【0419】 於帶有攪拌棒之烘箱乾燥燒瓶中，向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(3.60 g, 18.5 mmol)於DMF (37.1 mL)中之混合物添加5-氟-6-甲基吡啶甲脞(2.58 g, 18.5 mmol)及磷酸三鉀(7.87 g, 37.1 mmol)，且用氮吹掃反應混合物並在120°C下攪拌1小時。在冷卻至室溫後，接著用水稀釋該混合物且用CH₂Cl₂萃取。接著使合併之有機層經MgSO₄乾燥且濃縮。接著經由急速管柱層析(利用EtOAc/己烷梯度溶析)來純化粗製殘餘物。 $C_{16}H_{21}BN_3O_3$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 314.2；實測值：314.1。

中間體26. 4-氯-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞

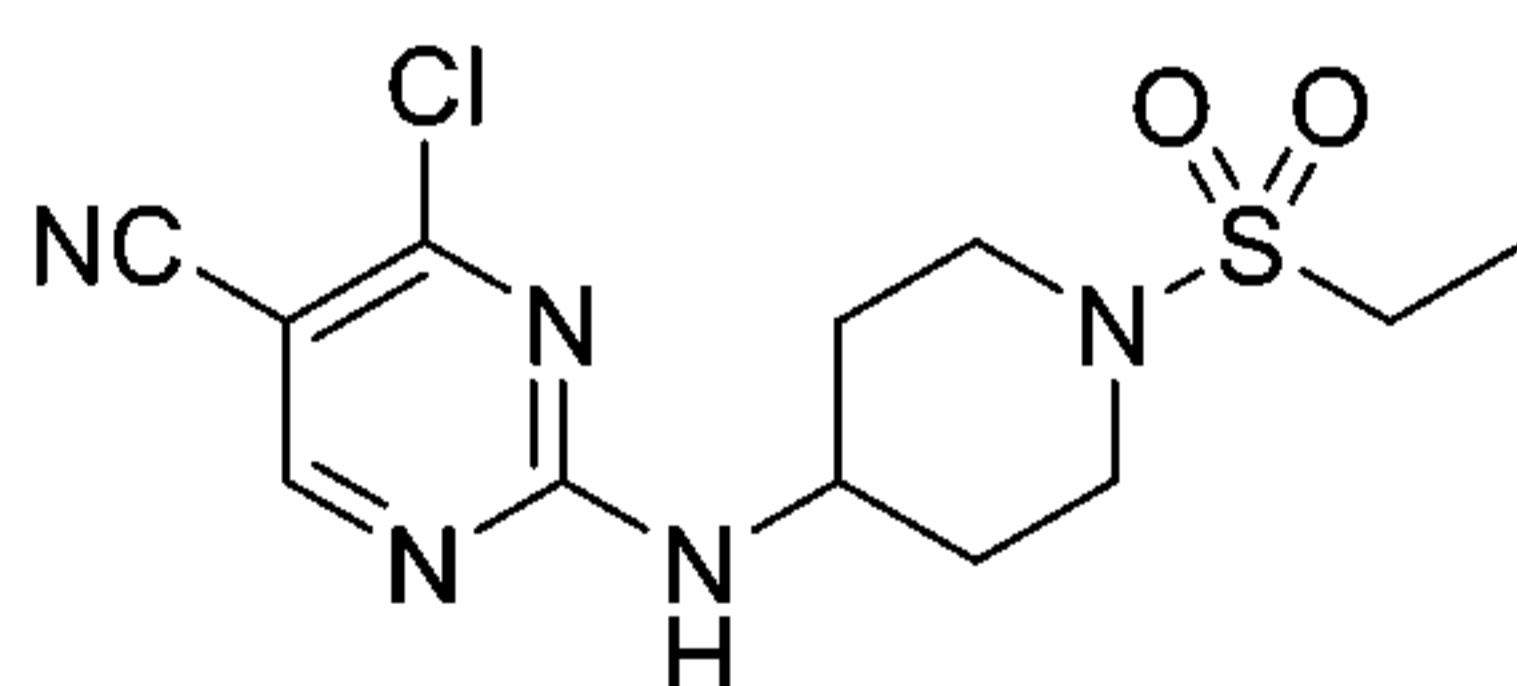


【0420】 向2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(15.0 g, 86 mmol)於第三丁醇(140 mL)、1,2-二氯乙烷(140 mL)及THF (140 mL)中之混合物添加氯化鋅(14.9 g, 109 mmol)，且將反應混合物在60°C下攪拌30分鐘。在冷卻至室溫後，添加1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺(15.0 g, 84 mmol)，隨後緩慢添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(19.1 mL, 109 mmol)，且將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，接著將反應混合物傾倒至Et₂O (700 mL)中，之後添加己烷(300 mL)，且經由過濾收集所得沈澱物，用Et₂O及水洗滌，且在空氣下乾燥。所獲得之粗製材料不經進一步純化即直接使用。C₁₁H₁₅ClN₅O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 316.1；實測值：316.0。

中間體27. 4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



步驟1：4-氯-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



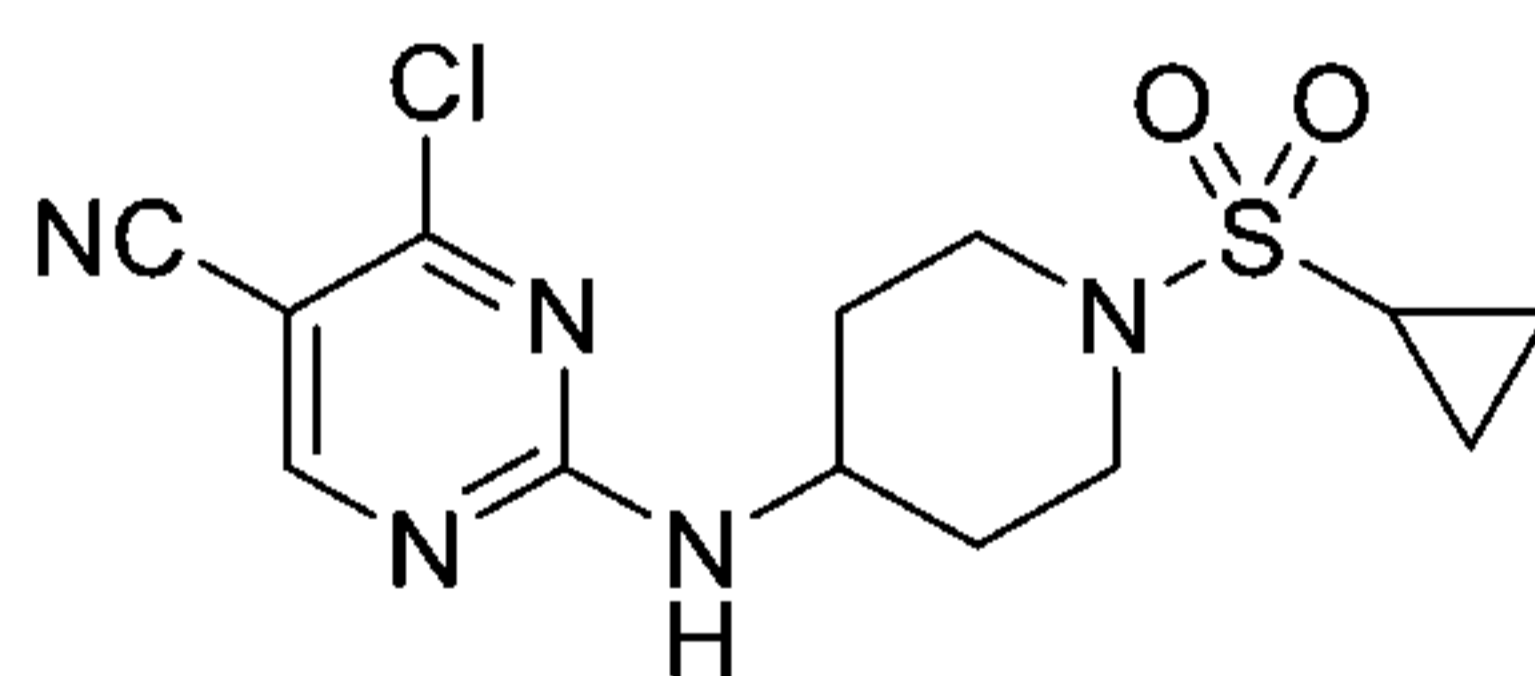
【0421】 向2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(3.01 g, 17.3 mmol)於第三丁醇(26.2 mL)、1,2-二氯乙烷(26.2 mL)及THF (26.2 mL)中之混合物添加氯化鋅(3.22 g, 23.6 mmol)，且用氮吹掃反應混合物並在60°C下攪拌15分鐘。在冷卻至室溫後，添加1-(乙基

磺醯基)六氫吡啶-4-胺鹽酸鹽(3.6 g, 15.7 mmol)，隨後逐滴添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(8.22 mL, 47.2 mmol)，且將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，接著用水稀釋該反應混合物且用EtOAc萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料不經進一步純化即直接使用。C₁₂H₁₇ClN₅O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 330.1；實測值330.0。

步驟2：4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

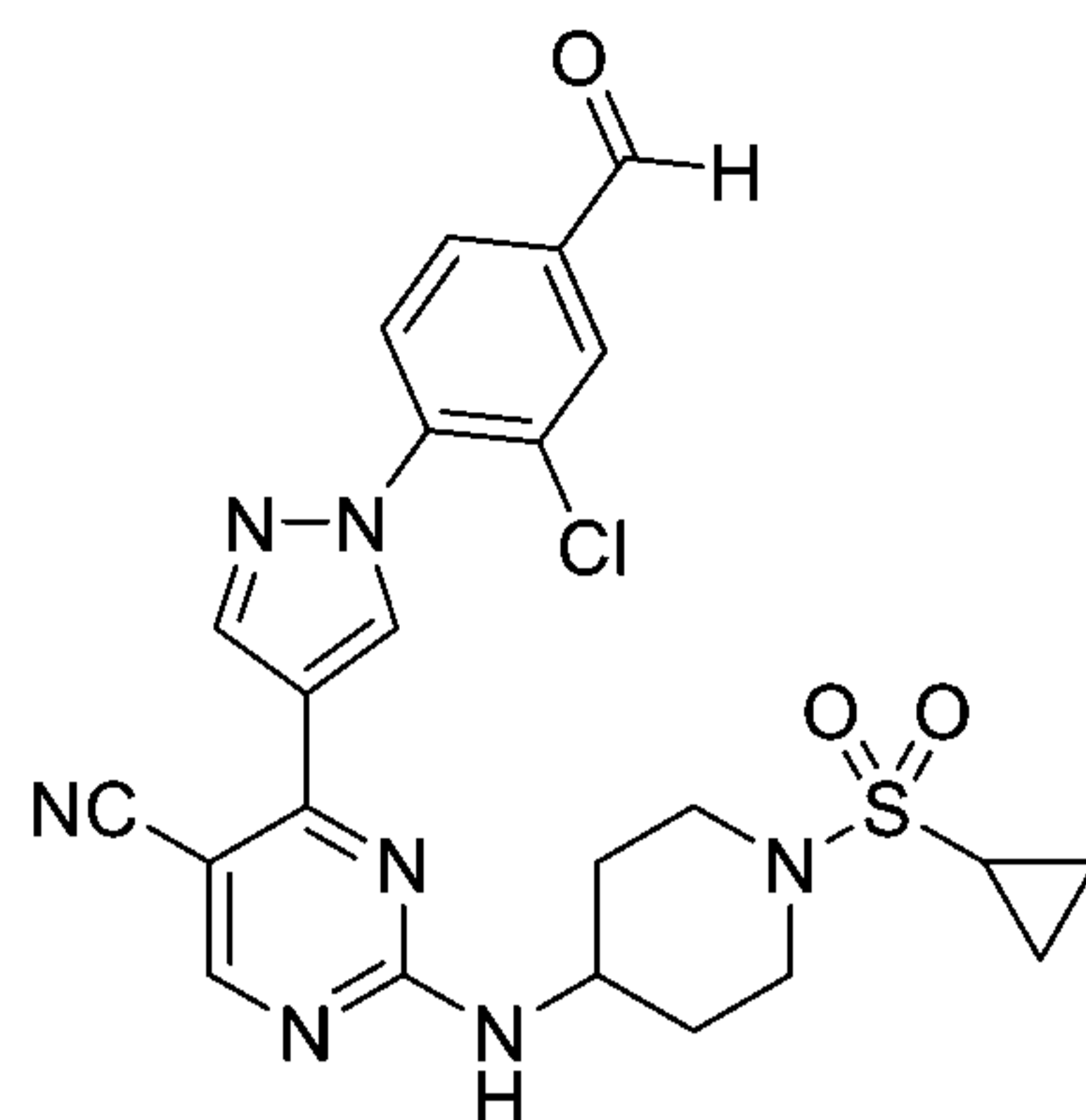
【0422】 將4-氯-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(來自步驟1)、3-氯-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲醛(中間體23, 6.28 g, 18.89 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂加合物(1.286 g, 1.574 mmol)及碳酸鈉(4.17 g, 39.3 mmol)於CH₃CN (65.5 mL)及水(13.1 mL)中之混合物在80°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，用水稀釋該混合物且用EtOAc及CH₂Cl₂萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₂₂H₂₃ClN₇O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 500.1；實測值500.1。

中間體28. 4-氯-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



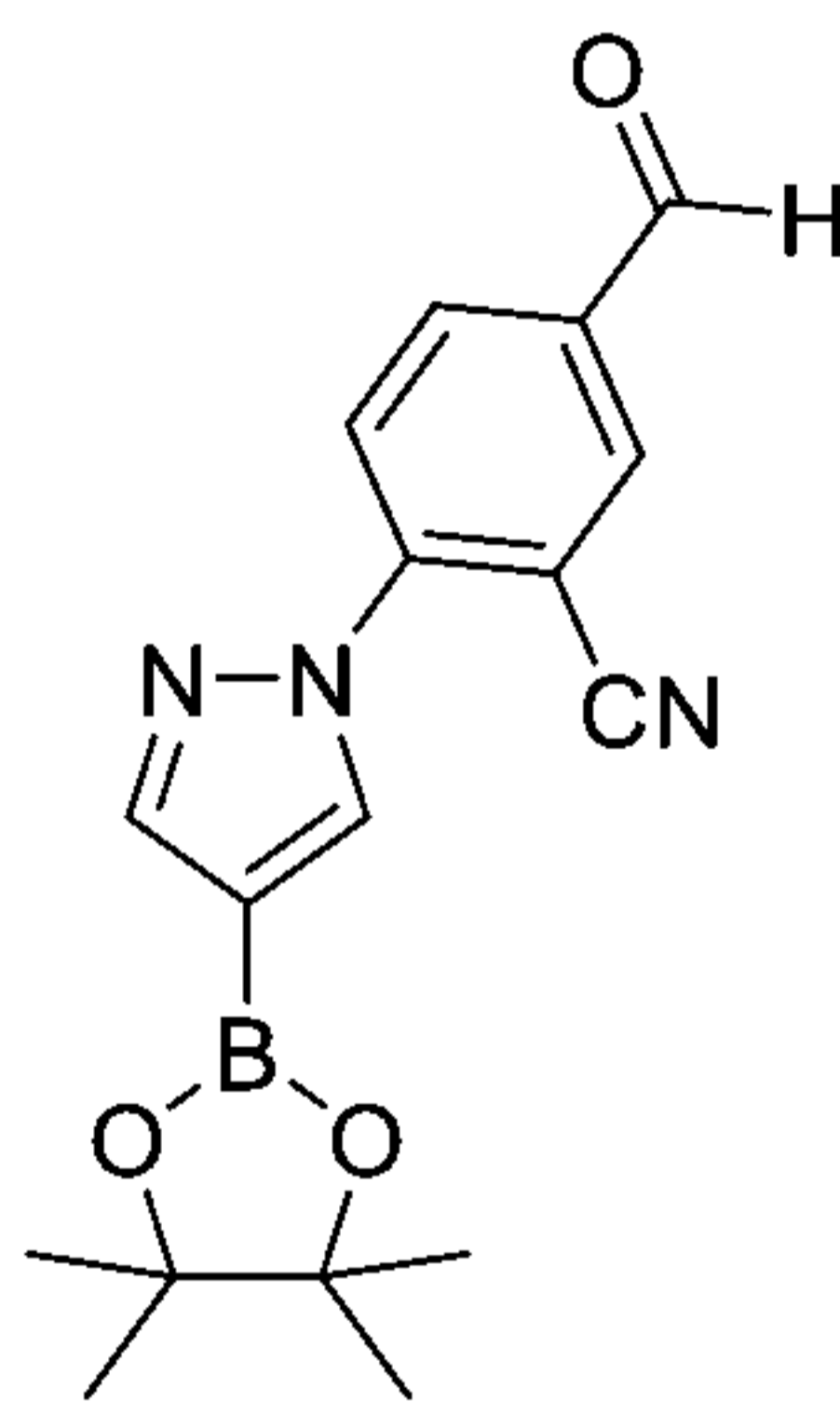
【0423】 此化合物係根據中間體27之步驟1中所闡述之程序，使用1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-胺鹽酸鹽代替1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-胺鹽酸鹽作為起始材料來製備。C₁₃H₁₇ClN₅O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 342.1；實測值：342.0。

中間體29. 4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



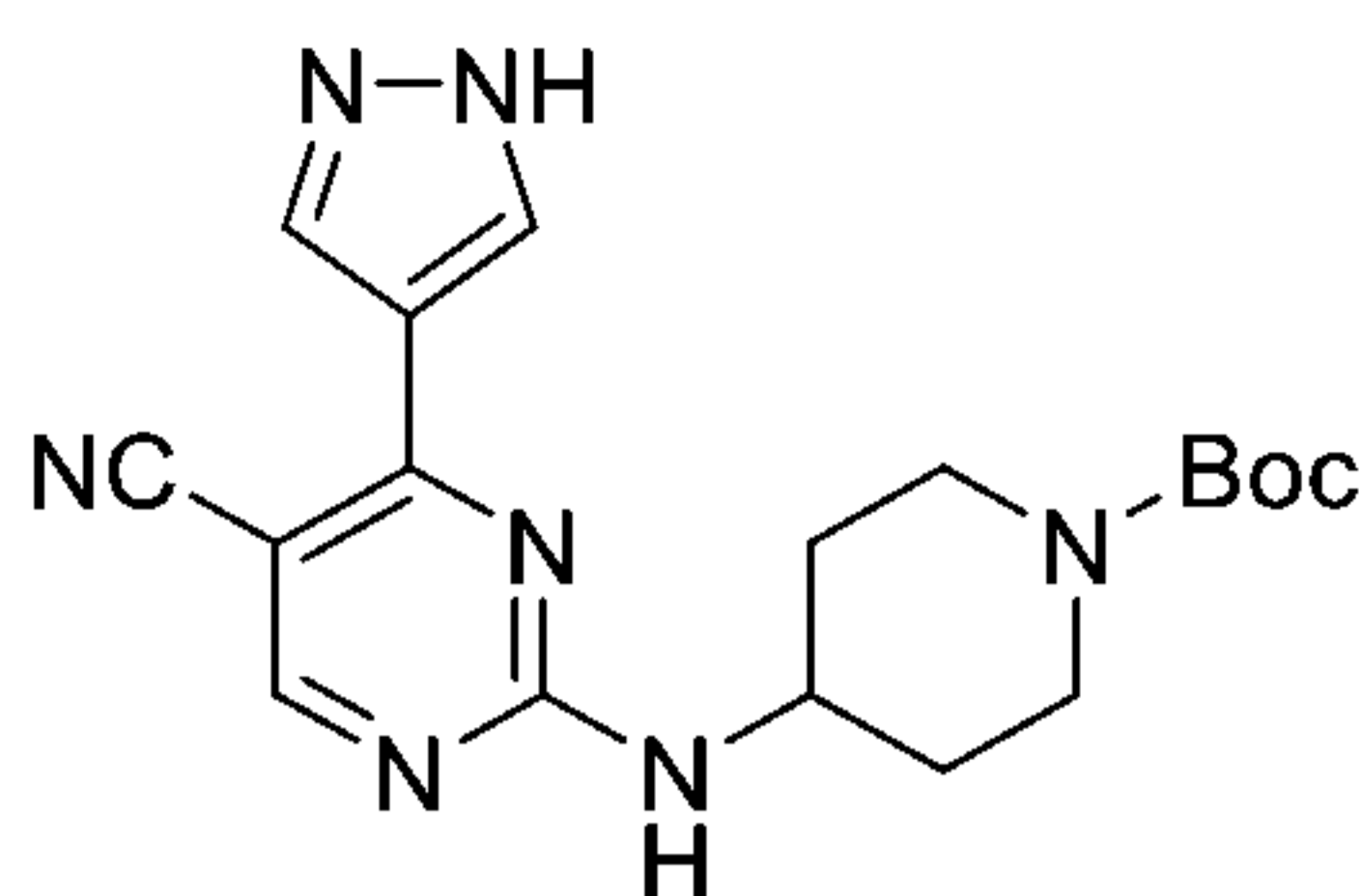
【0424】 將4-氯-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(中間體28, 800 mg, 2.34 mmol)、3-氯-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲醛(中間體23, 778 mg, 2.34 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂加合物(191 mg, 0.234 mmol)及碳酸鈉(744 mg, 7.02 mmol)於CH₃CN (5 mL)及水(1 mL)中之混合物用氮脫氣且在80°C下攪拌1小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮，且藉由矽膠急速管柱層析(利用0%至50% EtOAc/己烷梯度溶析)來純化粗製殘餘物。C₂₃H₂₃ClN₇O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 512.1; 實測值512.2。

中間體30. 5-甲醯基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲腈



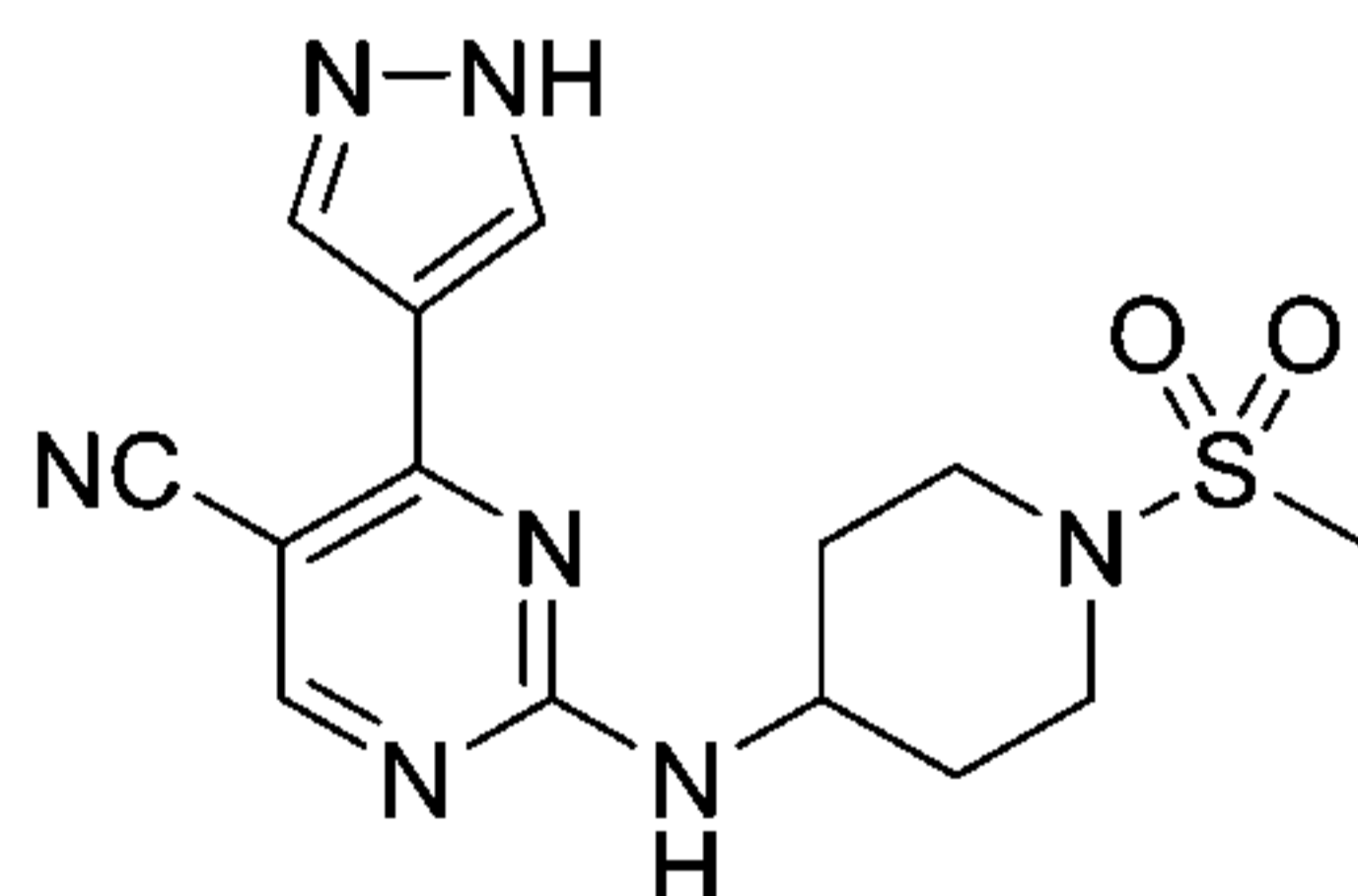
【0425】 此化合物係根據中間體23中所闡述之程序，使用2-氟-5-甲醯基苯甲腈代替3-氯-4-氟苯甲醛作為起始材料來製備。C₁₇H₁₉BN₃O₃之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 324.2; 實測值: 324.1。

中間體31. 4-((5-氟基-4-(1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



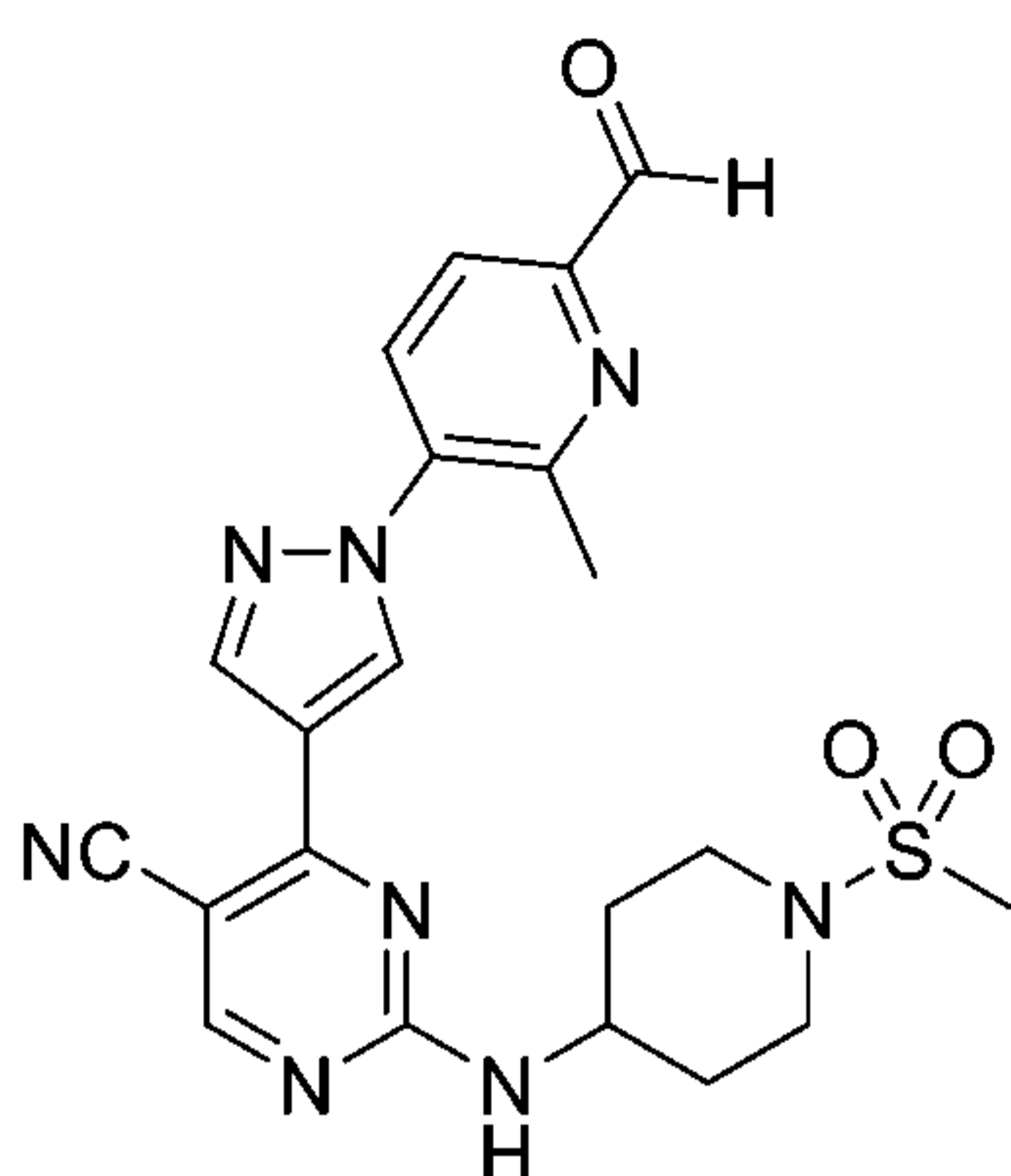
【0426】 將4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體13, 2.10 g, 6.22 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2.74 g, 9.32 mmol)、XPhos Pd G2 (0.245 g, 0.311 mmol)及磷酸三鉀(5.28 g, 24.9 mmol)於1,4-二噁烷(12.95 mL)及水(2.59 mL)中之混合物用氮脫氣,且於微波反應器中在80°C下輻照3小時。接著將反應溫度增加至120°C,且繼續再進行微波輻照2小時。在冷卻至室溫後,接著用EtOAc稀釋該混合物且用飽和NaCl水溶液萃取。用EtOAc洗滌水層,且接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。接著向粗製殘餘物添加CH₂Cl₂,隨後添加Et₂O及己烷。使混合物漿化30分鐘,且接著經由過濾收集所形成之固體沈澱物,用己烷洗滌且在空氣下乾燥。所獲得之粗製材料不經進一步純化即直接使用。C₁₄H₁₆N₇O₂之LCMS計算值(M+1-C₄H₈)⁺: m/z = 314.1; 實測值: 314.1。

中間體32. 2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈



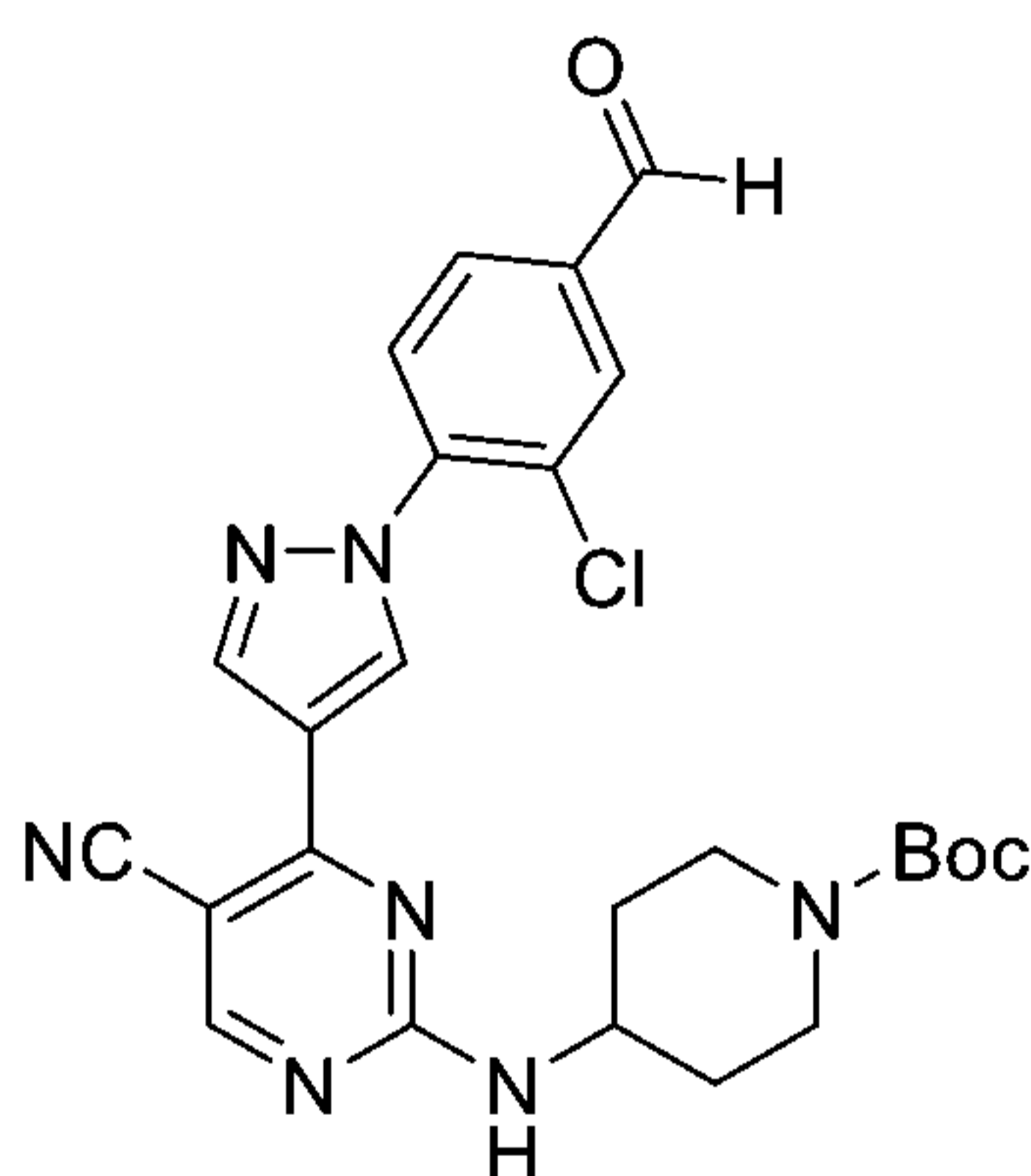
【0427】 此化合物係根據中間體31中所闡述之程序,使用4-氯-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(中間體26)代替4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體13)作為起始材料來製備。C₁₄H₁₈N₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 348.1; 實測值: 348.1。

中間體33. 4-(1-(6-甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



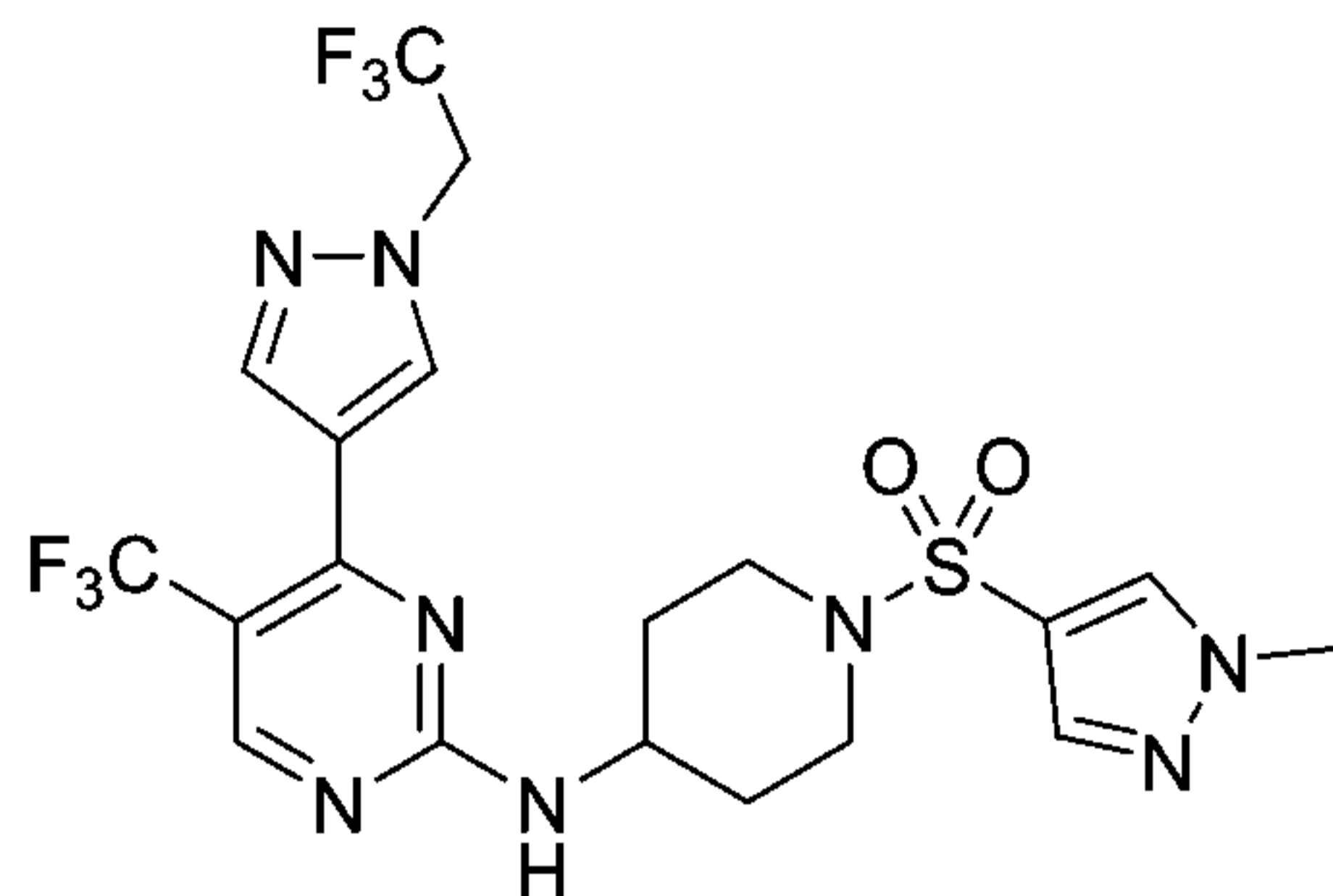
【0428】 將2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈(中間體32, 50.0 mg, 0.144 mmol)、5-氟-6-甲基吡啶甲醛(30.0 mg, 0.216 mmol)及磷酸三鉀(61.1 mg, 0.288 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在100°C下攪拌1小時。在冷卻至室溫後，過濾反應混合物且將濾液在減壓下濃縮。接著藉由矽膠急速管柱層析(利用0%至10% MeOH/CH₂Cl₂梯度溶析)來純化粗製殘餘物。C₂₁H₂₃N₈O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 467.2；實測值467.0。

中間體34. 4-((4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



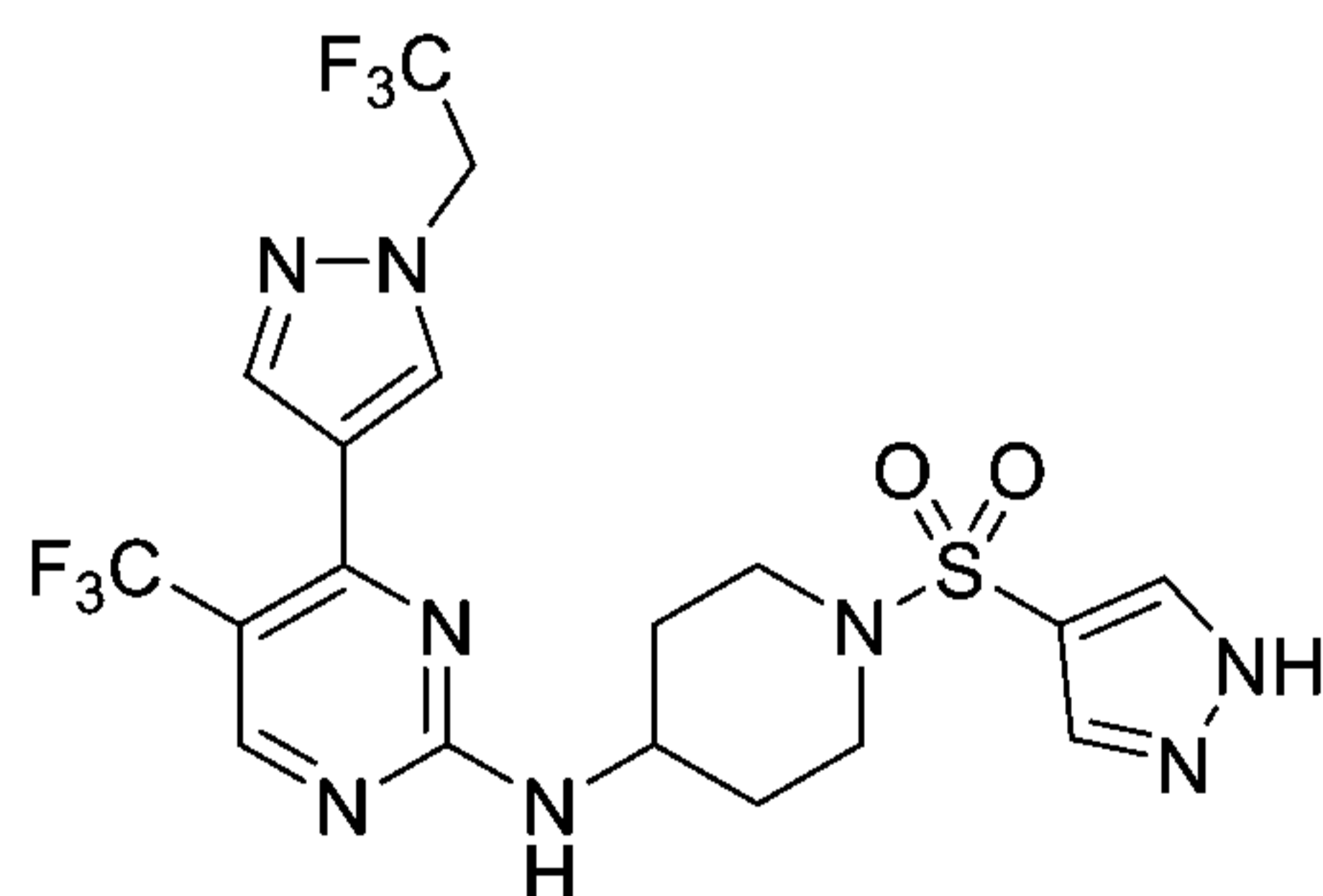
【0429】 此化合物係根據中間體33中所闡述之程序，使用3-氯-4-氟苯甲醛代替5-氟-6-甲基吡啶甲醛且4-((5-氰基-4-(1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體31)代替2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈(中間體32)作為起始材料來製備。C₂₅H₂₇ClN₇O₃之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 508.2；實測值：508.2。

實例 1. *N*-(1-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



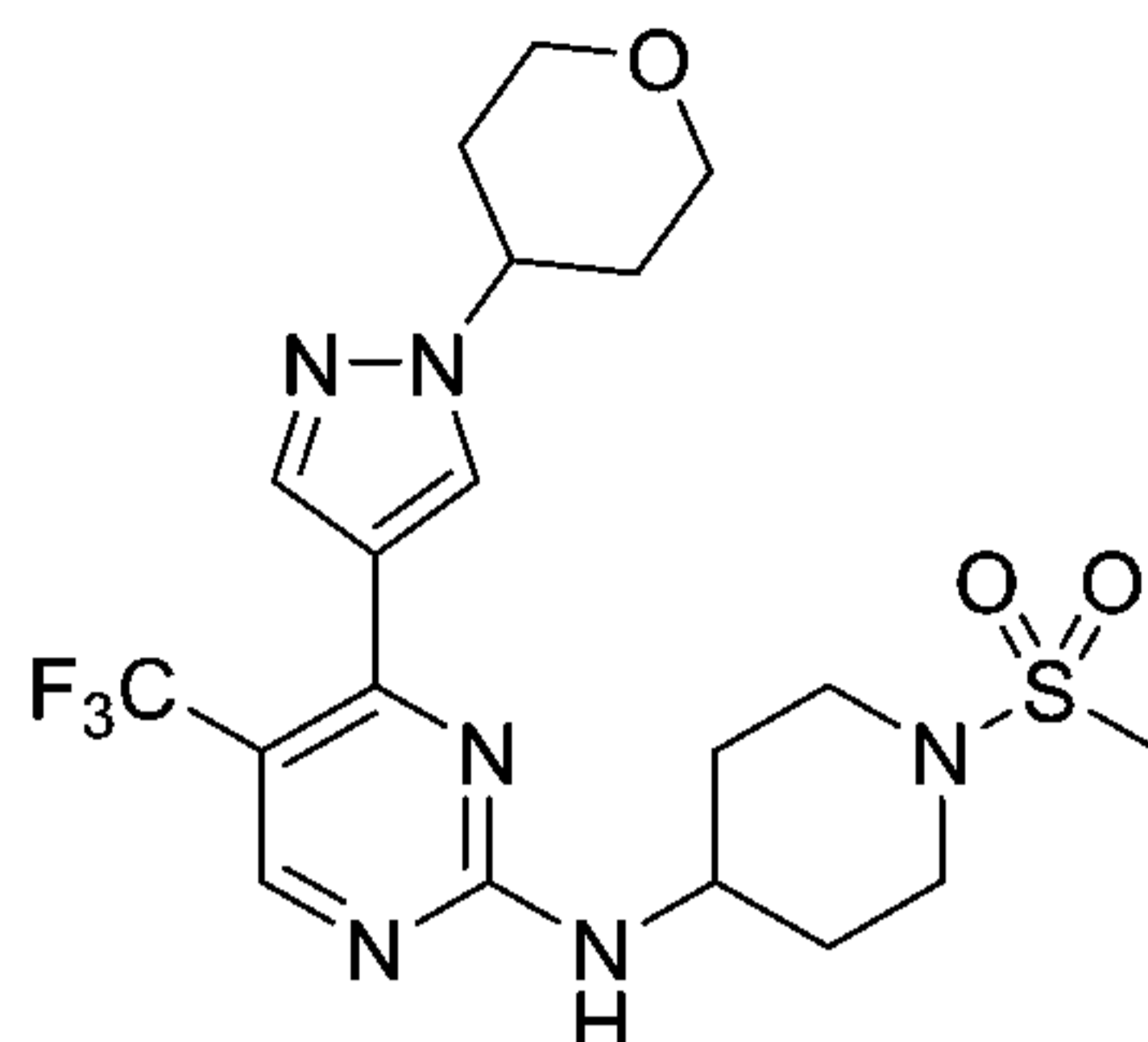
【0430】 向*N*-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體2, 124 mg, 0.315 mmol)於THF (3 mL)中之混合物添加1-甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯氯(56.9 mg, 0.315 mmol)及三乙胺(0.05 mL, 0.36 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘。接著經由添加水使反應淬滅, 且將混合物用乙腈及若干滴TFA稀釋且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{19}H_{21}F_6N_8O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 539.1; 實測值539.1。

實例 2. *N*-(1-((1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



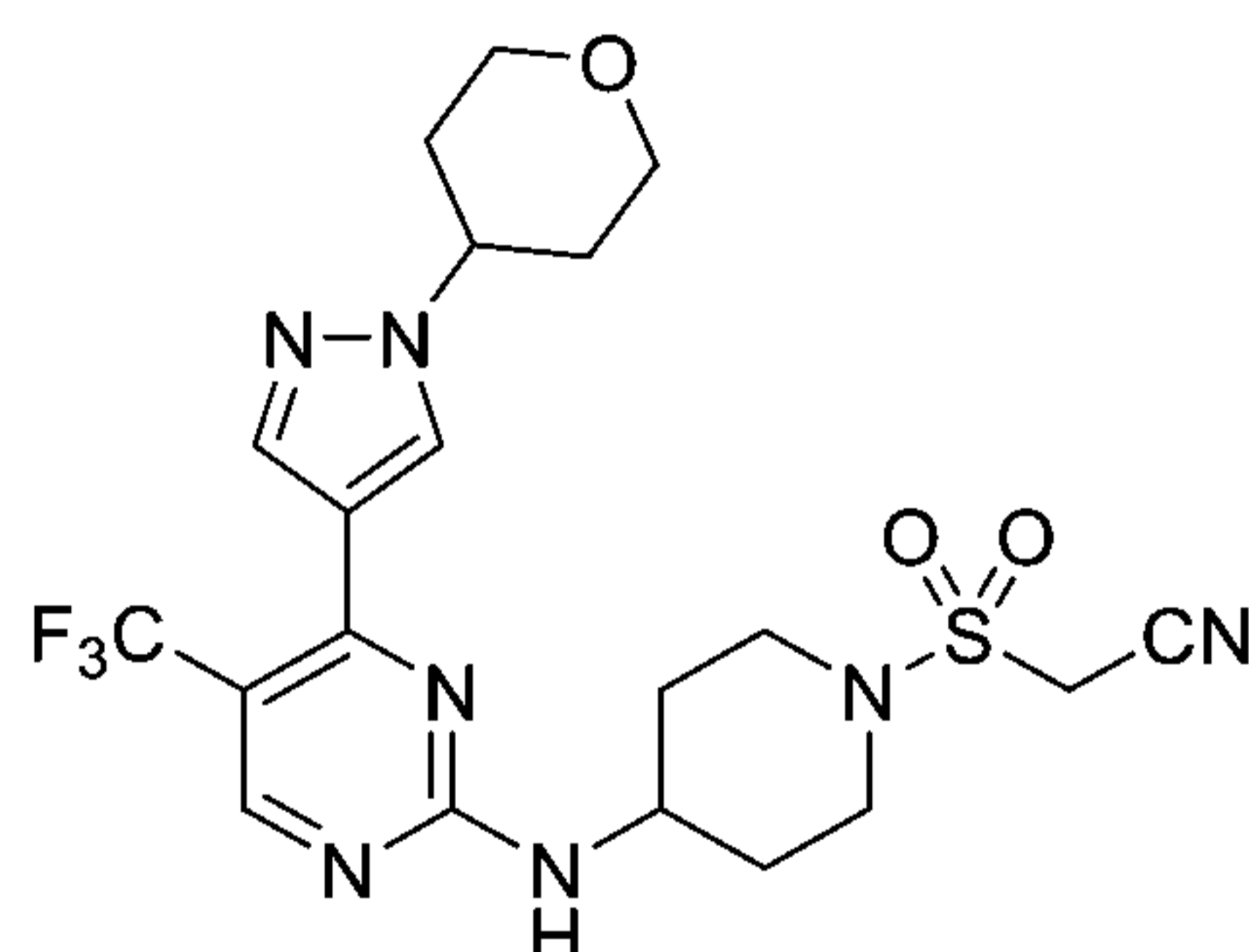
【0431】 此化合物係根據實例1中所闡述之程序, 使用1*H*-吡唑-4-磺醯氯代替1-甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{18}H_{19}F_6N_8O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 525.1; 實測值525.0。

實例 3. *N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



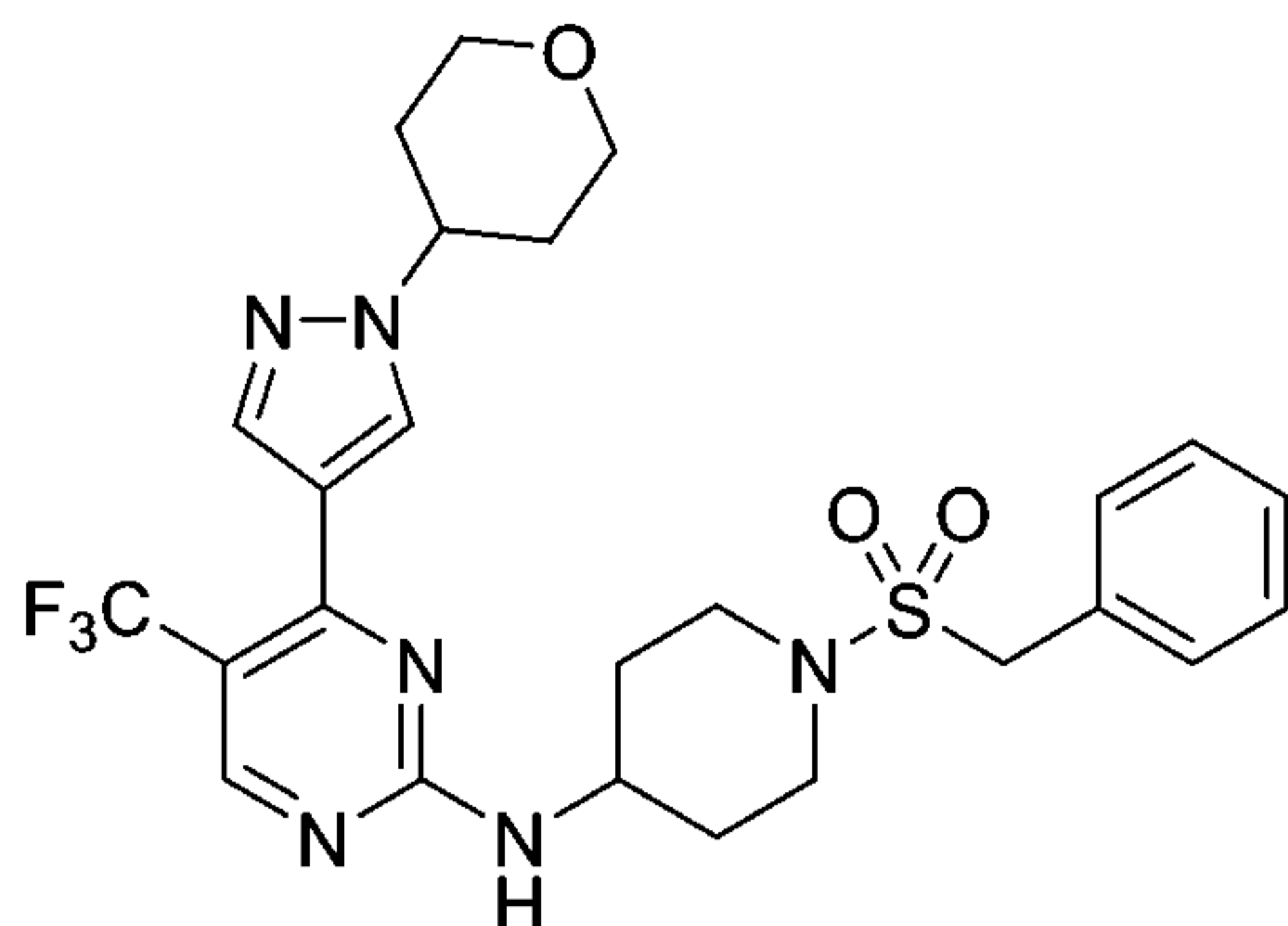
【0432】 向*N*-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體3, 10 mg, 0.025 mmol)於THF (1 mL)中之混合物添加甲磺醯氯(5 mg, 0.044 mmol)及休尼格鹼(8 mg, 0.06 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘。接著經由添加水使反應淬滅, 且將混合物用乙腈及若干滴TFA稀釋且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{19}H_{26}F_3N_6O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 475.2; 實測值475.1。

實例 4. 2-((4-((4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)乙腈



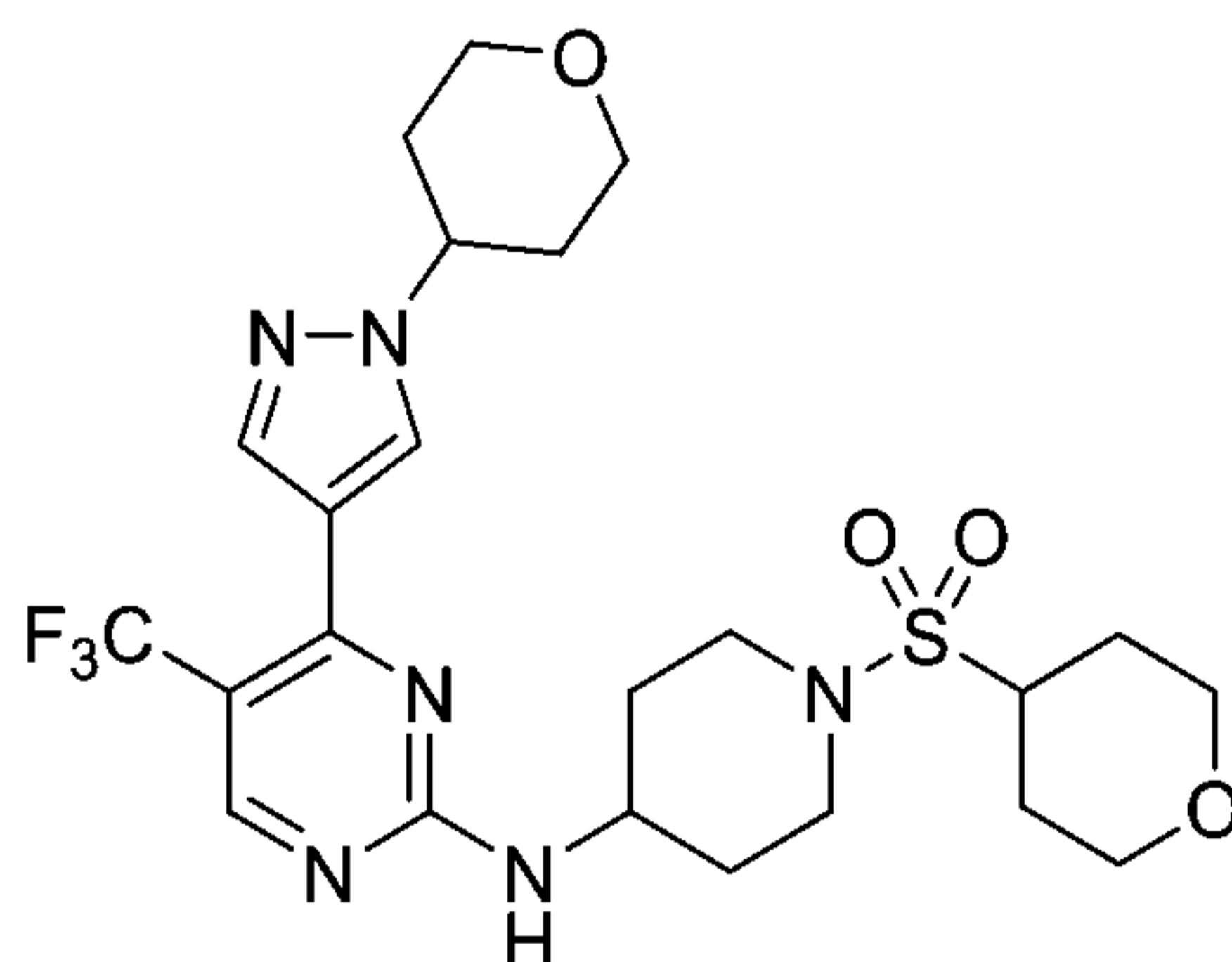
【0433】 此化合物係根據實例3中所闡述之程序, 使用氰基甲磺醯氯代替甲磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{20}H_{25}F_3N_7O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 500.2; 實測值: 500.1。

實例 5. *N*-(1-(苄基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



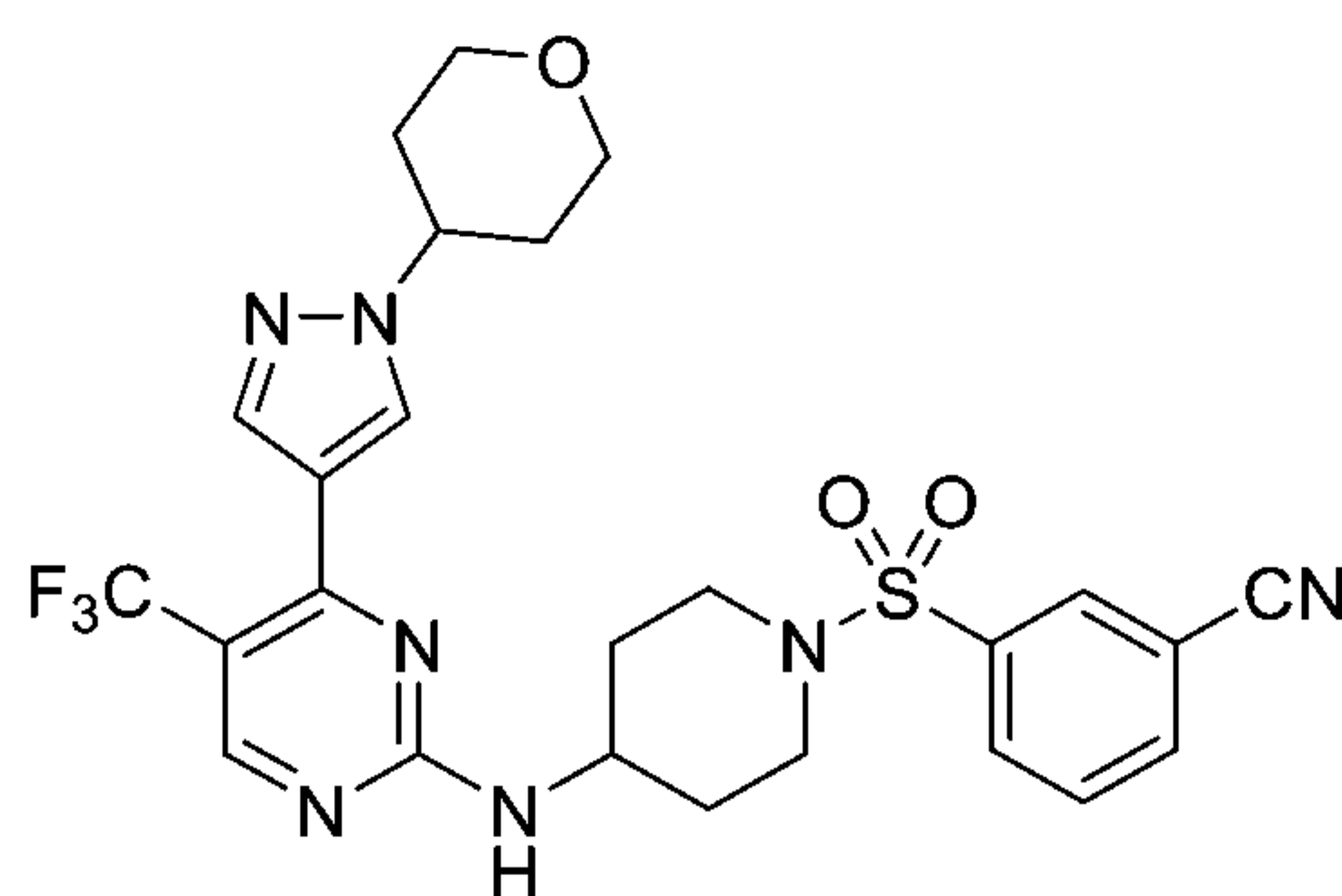
【0434】 此化合物係根據實例3中所闡述之程序，使用苄基甲磺醯氯代替甲磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₅H₃₀F₃N₆O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 551.2；實測值：551.2。

實例 6. 4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((四氫-2*H*-吡喃-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



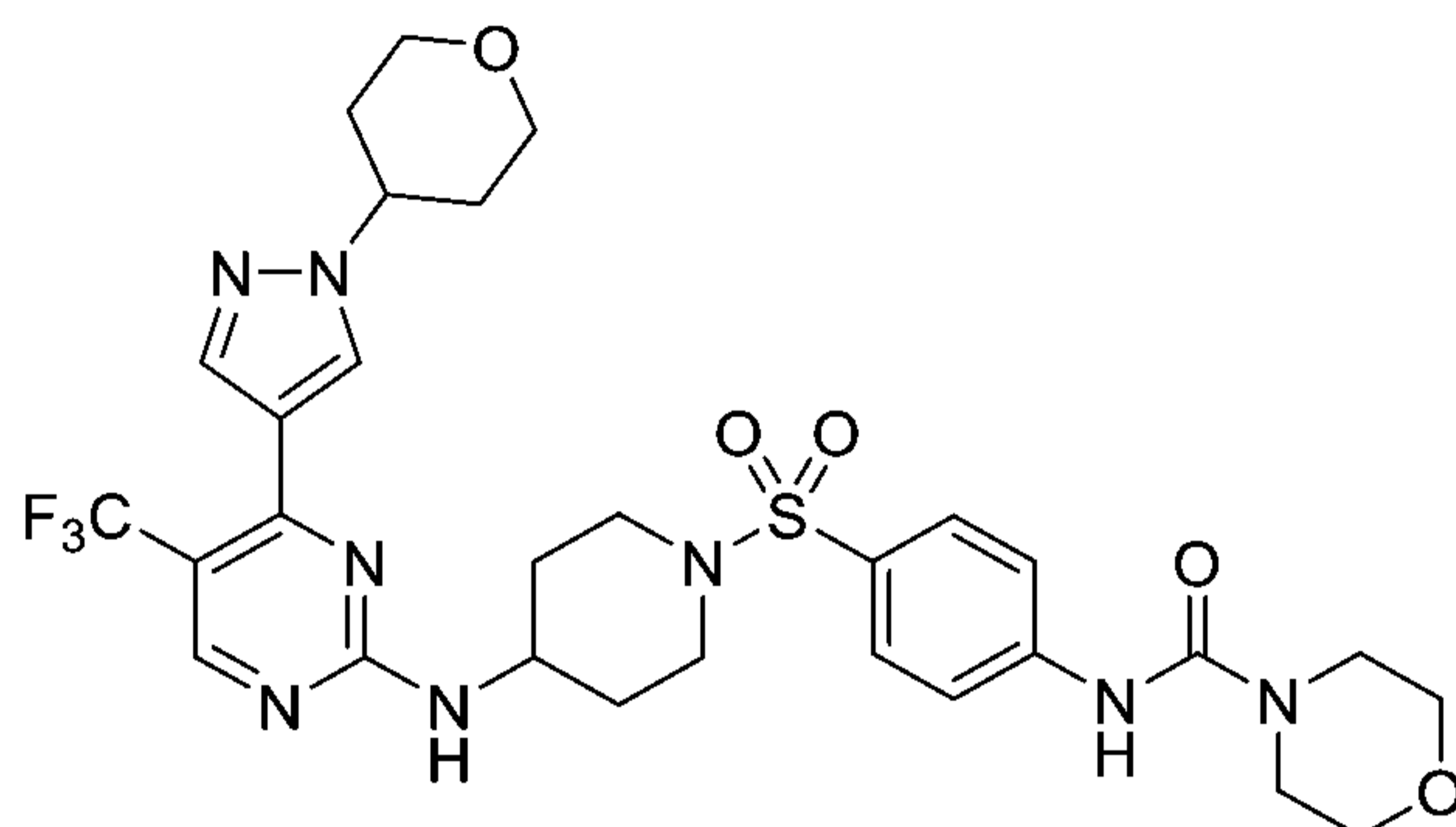
【0435】 此化合物係根據實例3中所闡述之程序，使用四氫-2*H*-吡喃-4-磺醯氯代替甲磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₃H₃₂F₃N₆O₄S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 545.2；實測值：545.2。

實例 7. 3-((4-((4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)苄甲脞



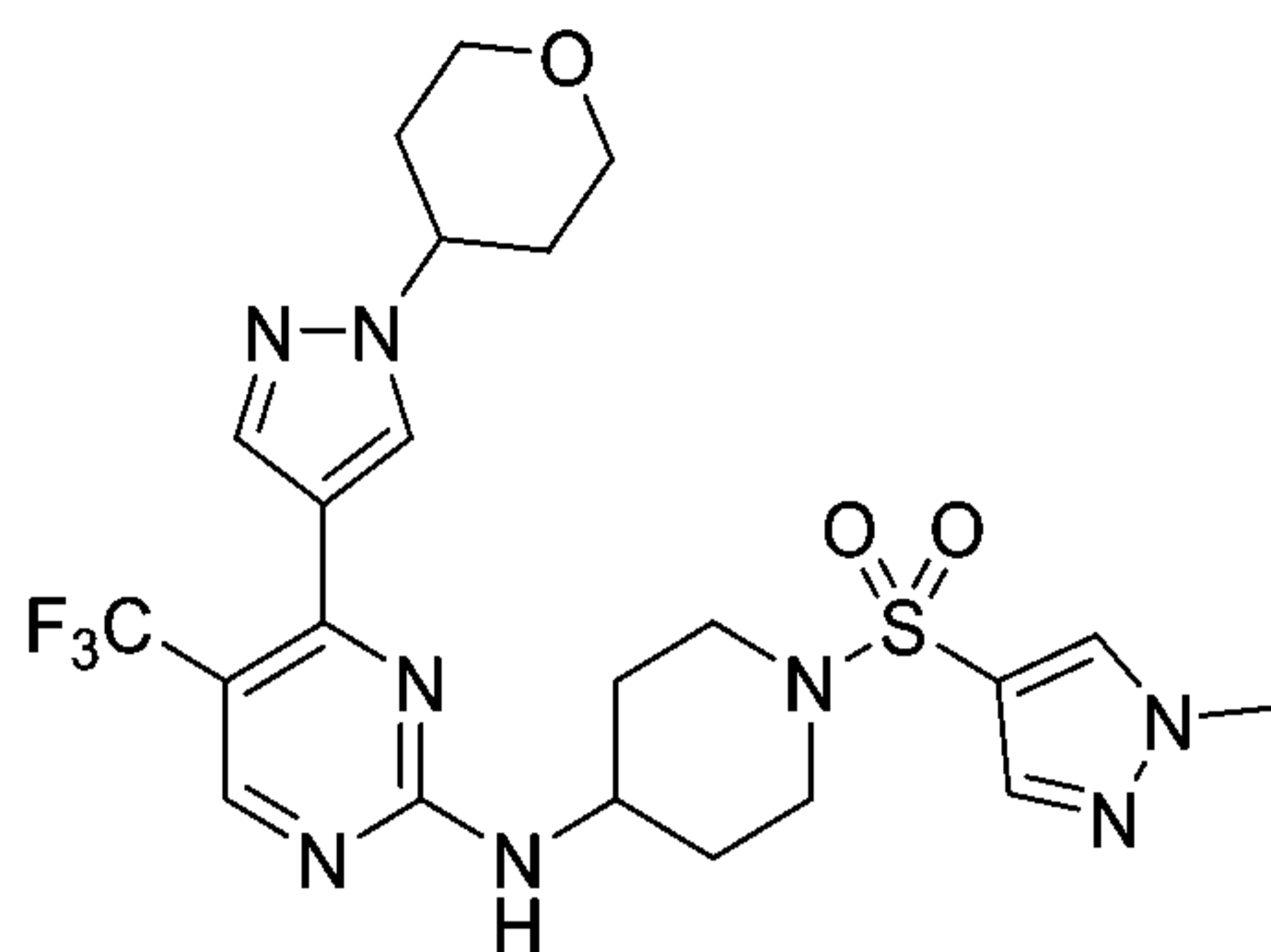
【0436】 此化合物係根據實例3中所闡述之程序，使用3-氰基苯磺醯氯代替甲磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{25}H_{27}F_3N_7O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 562.2；實測值：562.4。

實例 8. *N*-(4-((4-((4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)苯基)嗎啉-4-甲醯胺



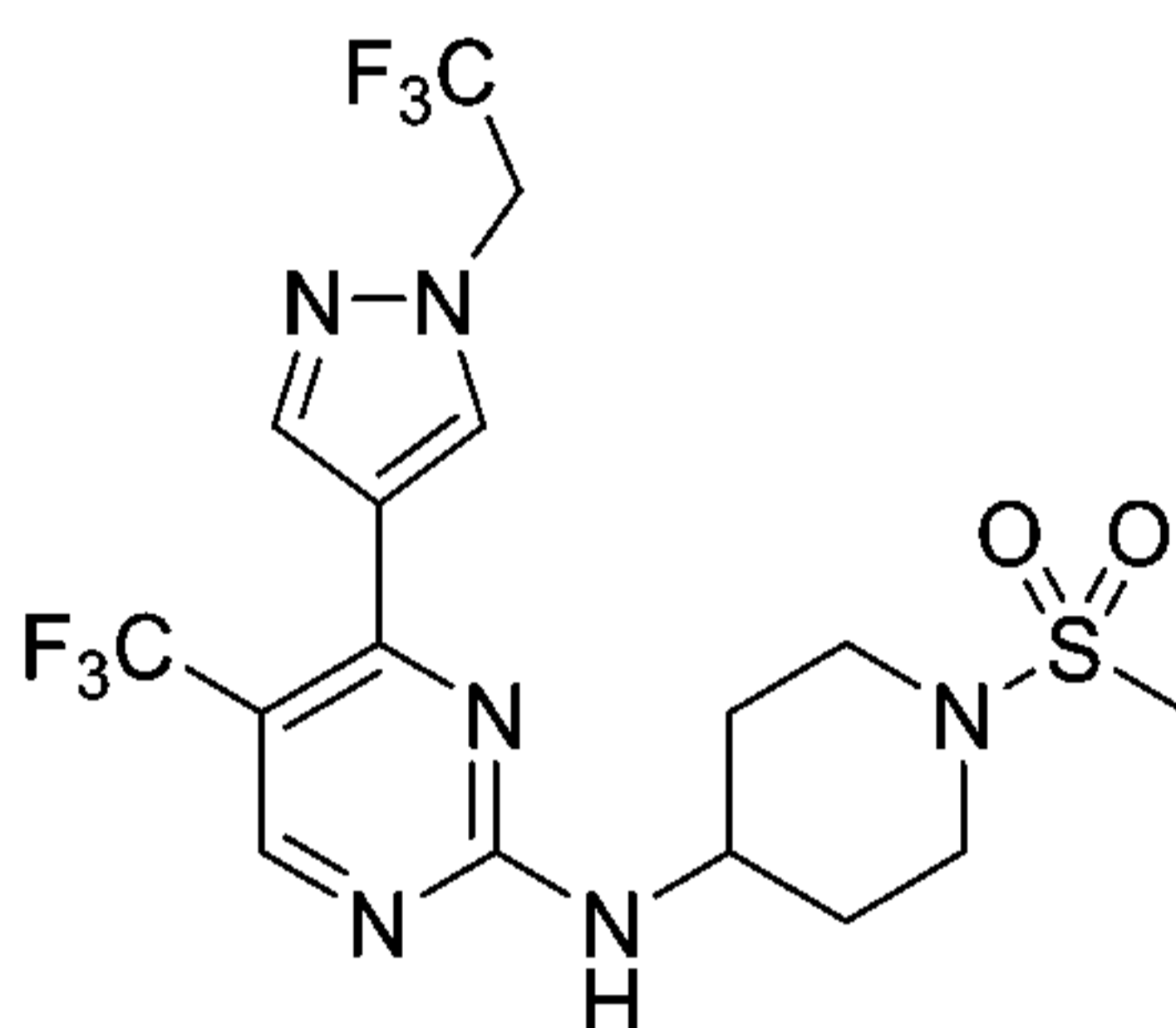
【0437】 此化合物係根據實例3中所闡述之程序，使用4-(嗎啉-4-甲醯胺基)苯磺醯氯代替甲磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{29}H_{36}F_3N_8O_5S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 665.2；實測值：665.3。

實例 9. *N*-(1-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



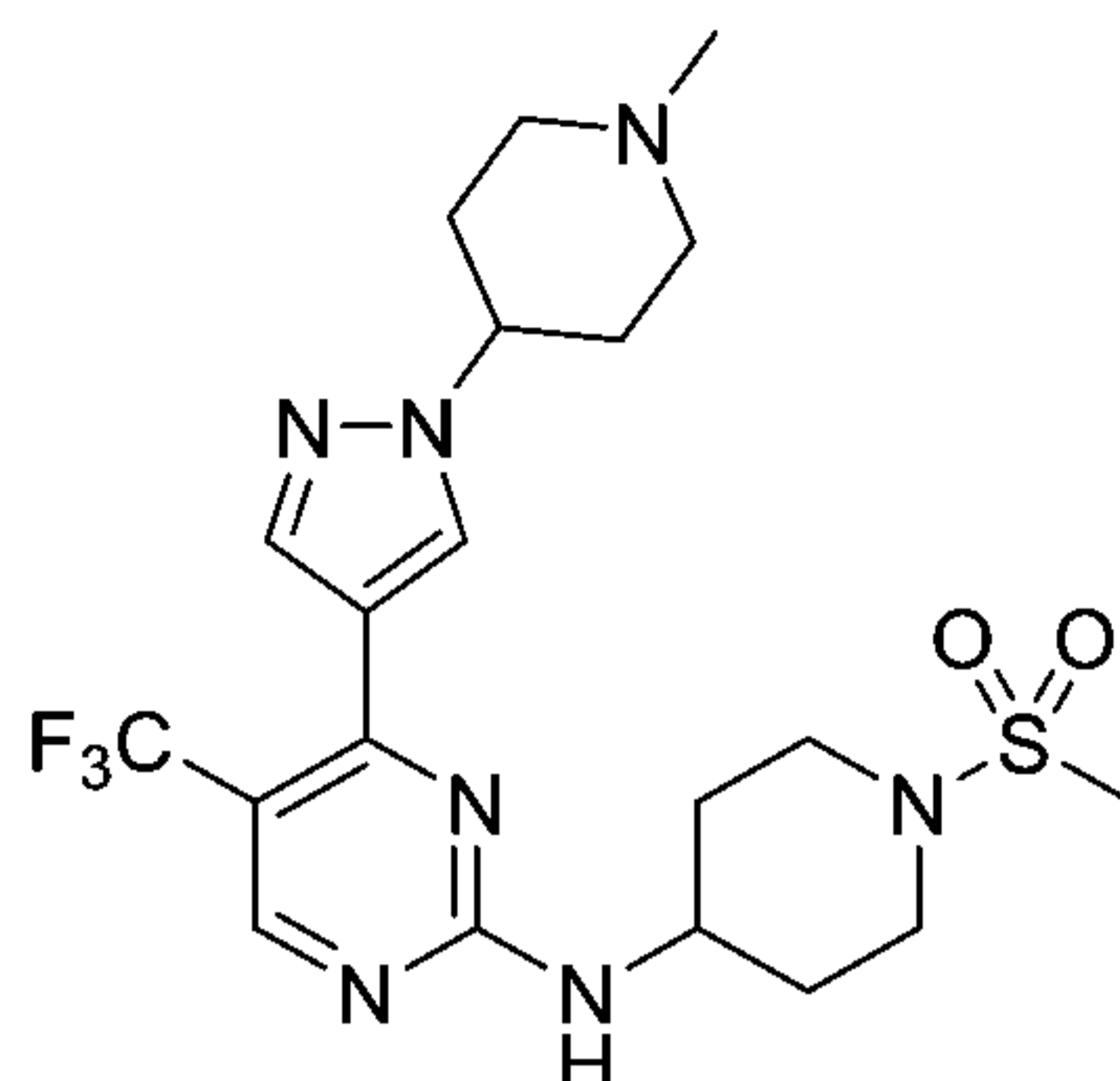
【0438】 此化合物係根據實例3中所闡述之程序，使用1-甲基-1*H*-吡啶-4-磺醯氯代替甲磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{22}H_{28}F_3N_8O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 541.2；實測值：541.1。

實例 10. *N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



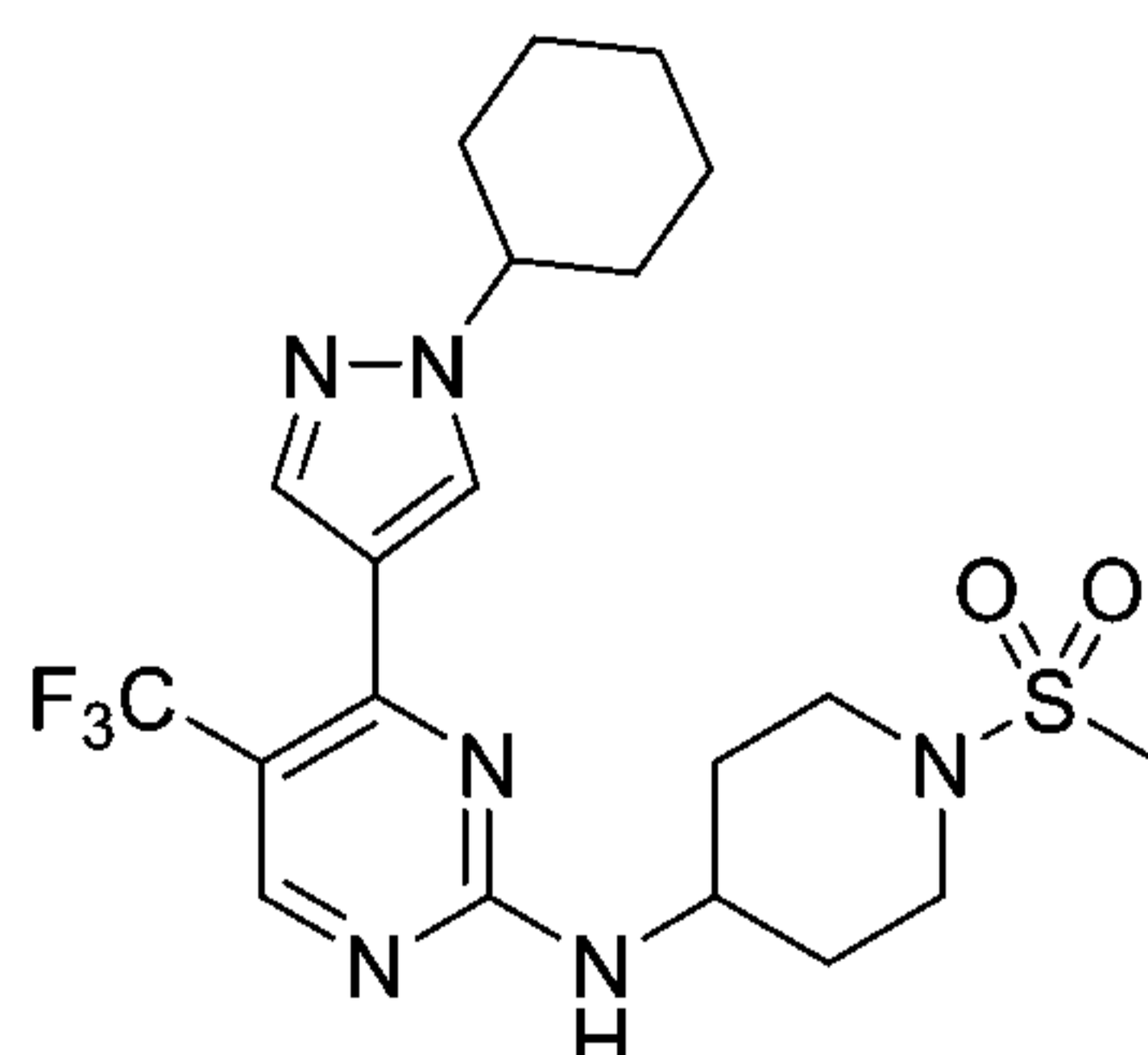
【0439】 將4-氯-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體4，325 mg，0.906 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶(375 mg, 1.36 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ DCM加合物(148 mg, 0.181 mmol)及碳酸鈉(192 mg, 1.81 mmol)於乙腈(5 mL)及水(1 mL)中之混合物用氮吹掃且於微波反應器中在100°C下輻照30分鐘。藉由Biotage IsoleraTM純化所獲得之粗產物。接著將含有期望產物之部分濃縮，且將所獲得之材料溶解於乙腈中且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{16}H_{19}F_6N_6O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 473.1；實測值473.1。

實例 11. 4-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0440】 此化合物係根據實例10中所闡述之程序，使用1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)六氫吡啶代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{20}H_{29}F_3N_7O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺ : m/z = 488.2；實測值：488.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H)。

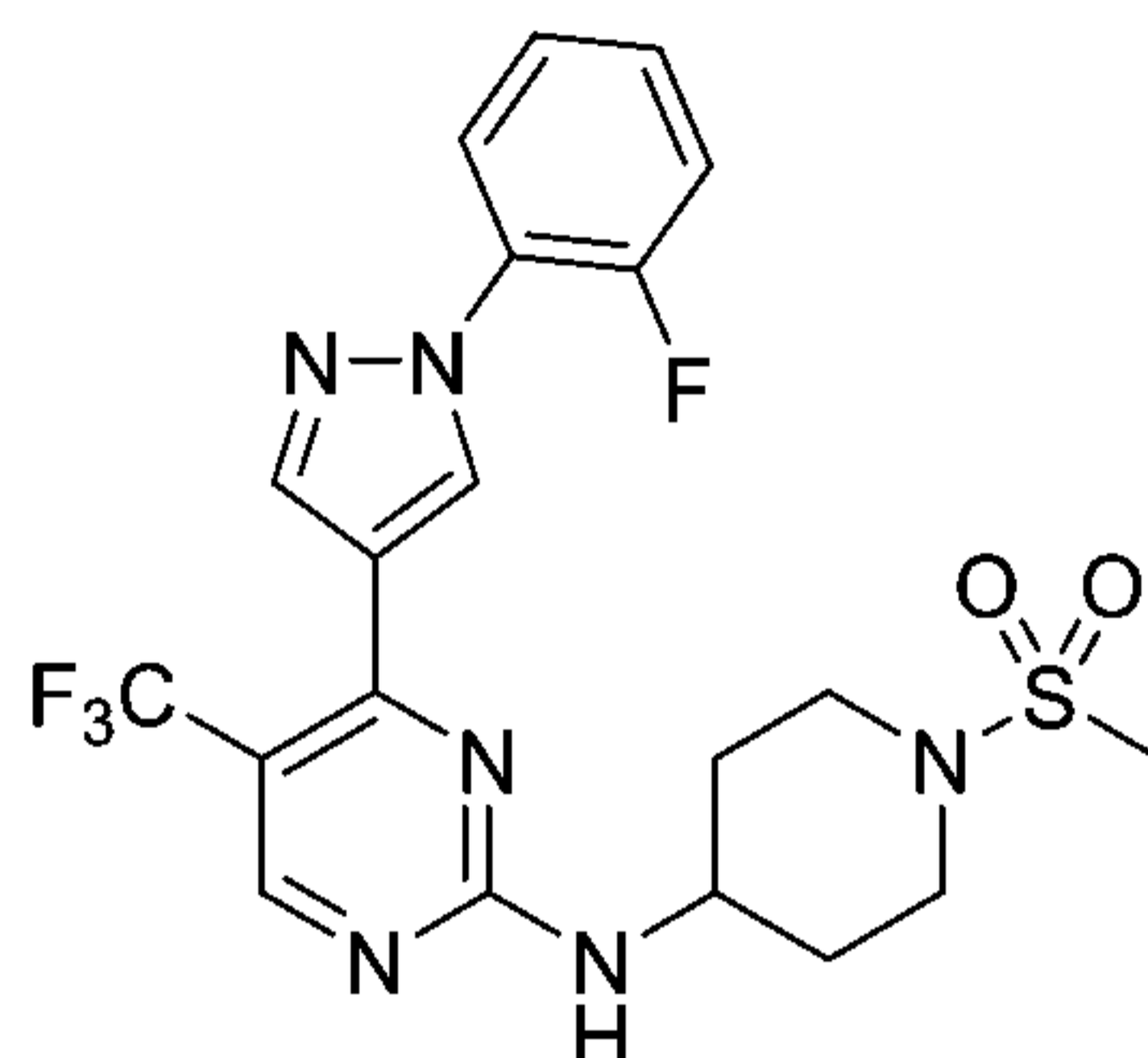
實例 12. 4-(1-環己基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0441】 在氮氣下吹掃4-氯-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體4，50 mg，0.14 mmol)、1-環己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

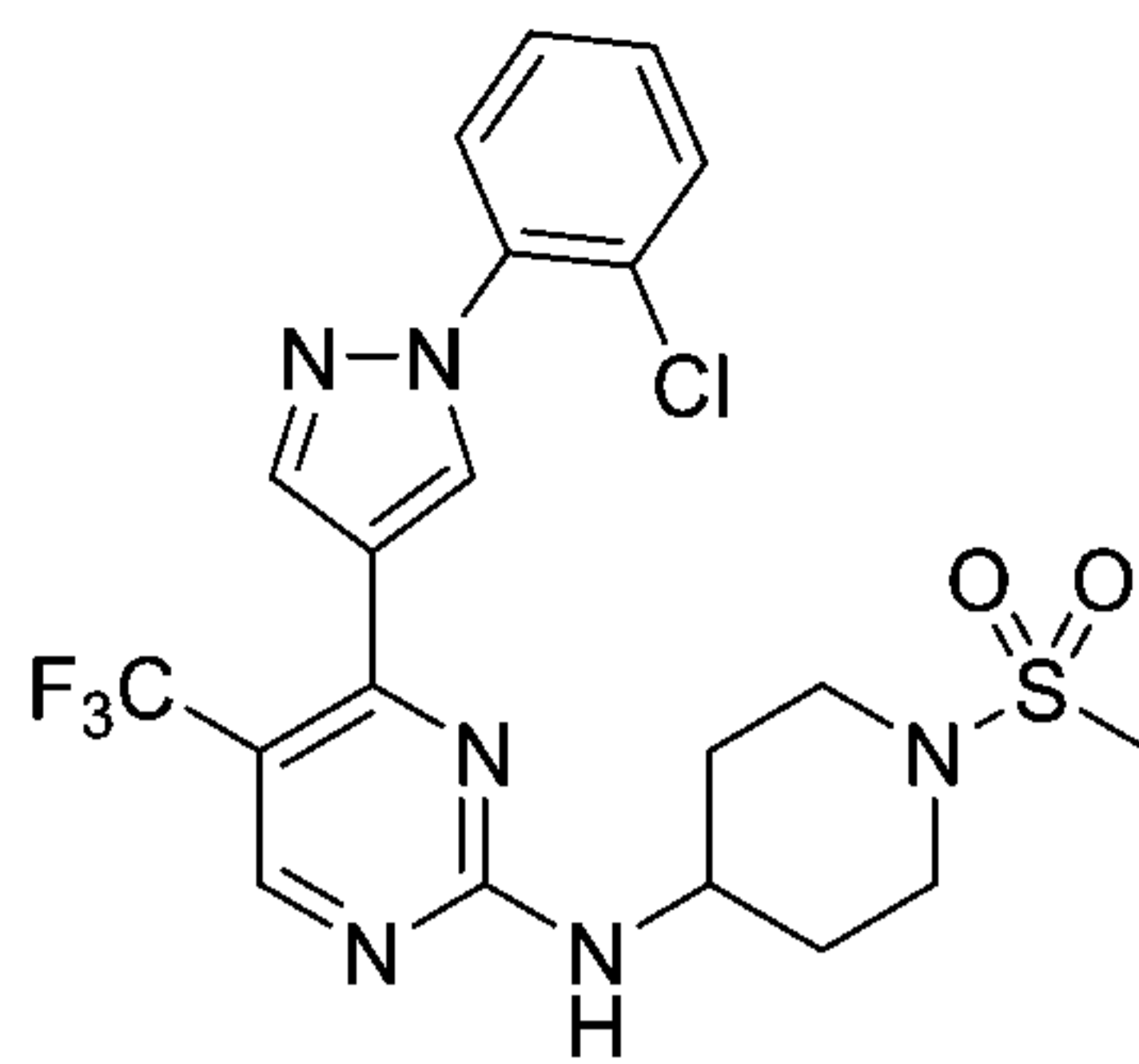
雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶(58 mg, 0.21 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ DCM加合物(22.8 mg, 0.028 mmol)及碳酸鈉(29.5 mg, 0.28 mmol)於乙腈(2 mL)及水(0.4 mL)中之混合物，且於微波反應器中在100°C下輻照30分鐘。在冷卻至室溫後，接著用水及若干滴TFA稀釋粗製混合物且利用製備型LCMS (XBridge C18管柱，利用含有0.1% NH₄OH之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。接著將含有產物之部分濃縮且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₀H₂₈F₃N₆O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 473.2；實測值473.3。

實例 13. 4-(1-(2-氟苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



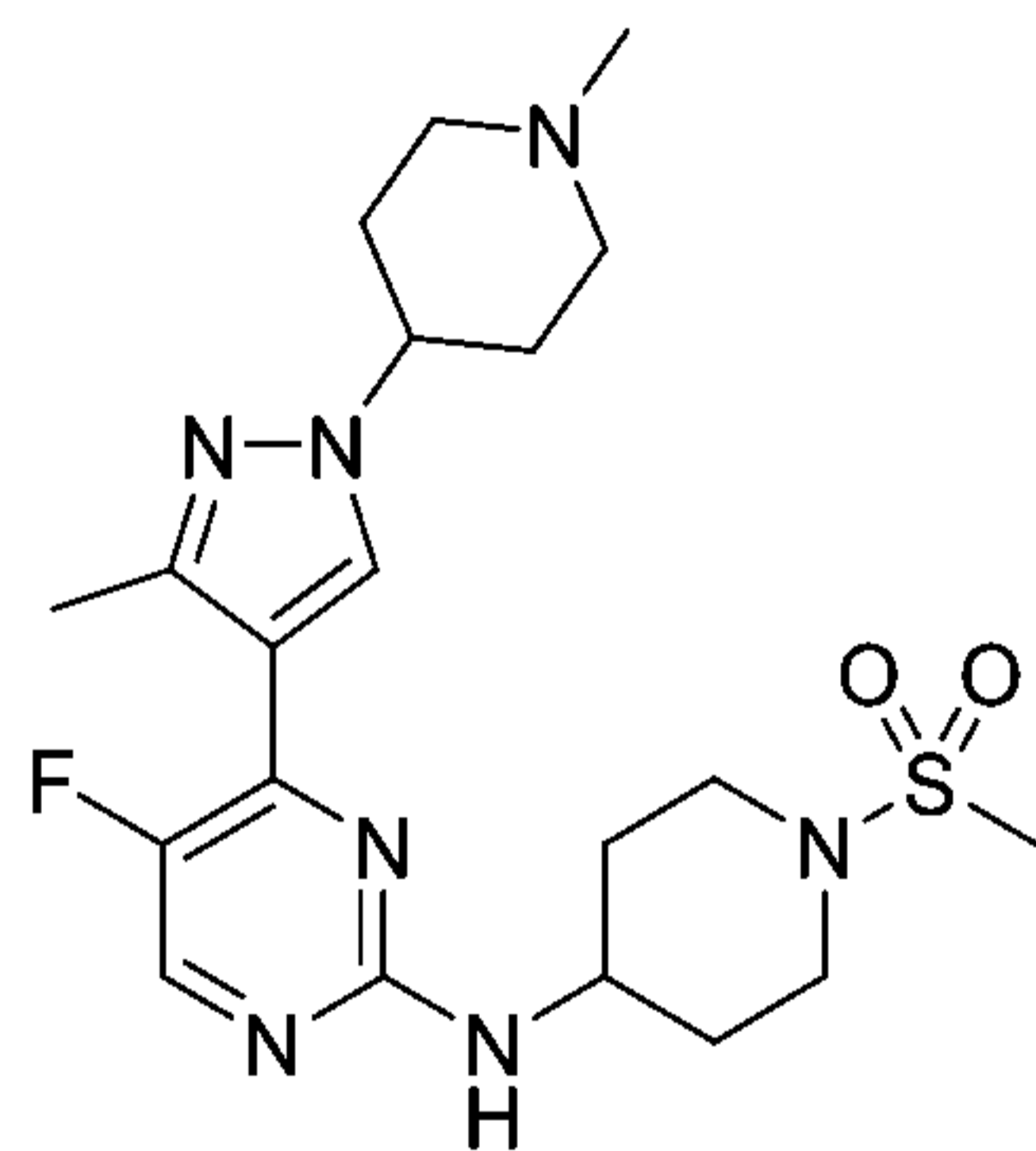
【0442】 此化合物係根據實例12中所闡述之程序，使用(1-(2-氟苯基)-1*H*-吡啶-4-基)硼酸代替1-環己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (XBridge C18管柱，利用含有0.1% NH₄OH之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。接著將含有產物之部分濃縮且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₀H₂₁F₄N₆O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 485.1；實測值：485.2。

實例 14. 4-(1-(2-氟苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

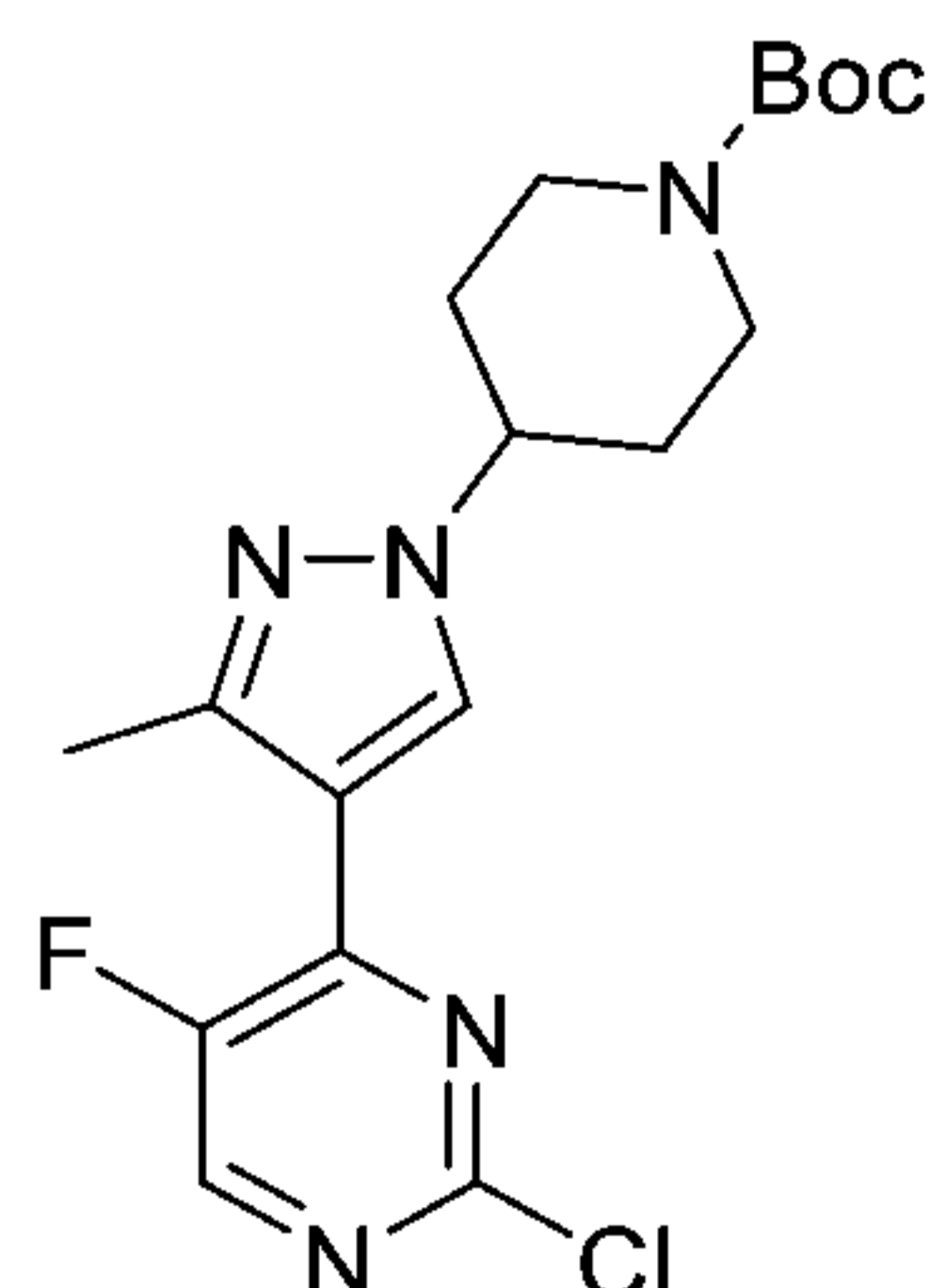


【0443】 此化合物係根據實例12中所闡述之程序，使用(1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-基)硼酸代替1-環己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。接著將含有產物之部分濃縮且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₀H₂₁ClF₃N₆O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 501.1；實測值：501.2。

實例 15. 5-氟-4-(3-甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



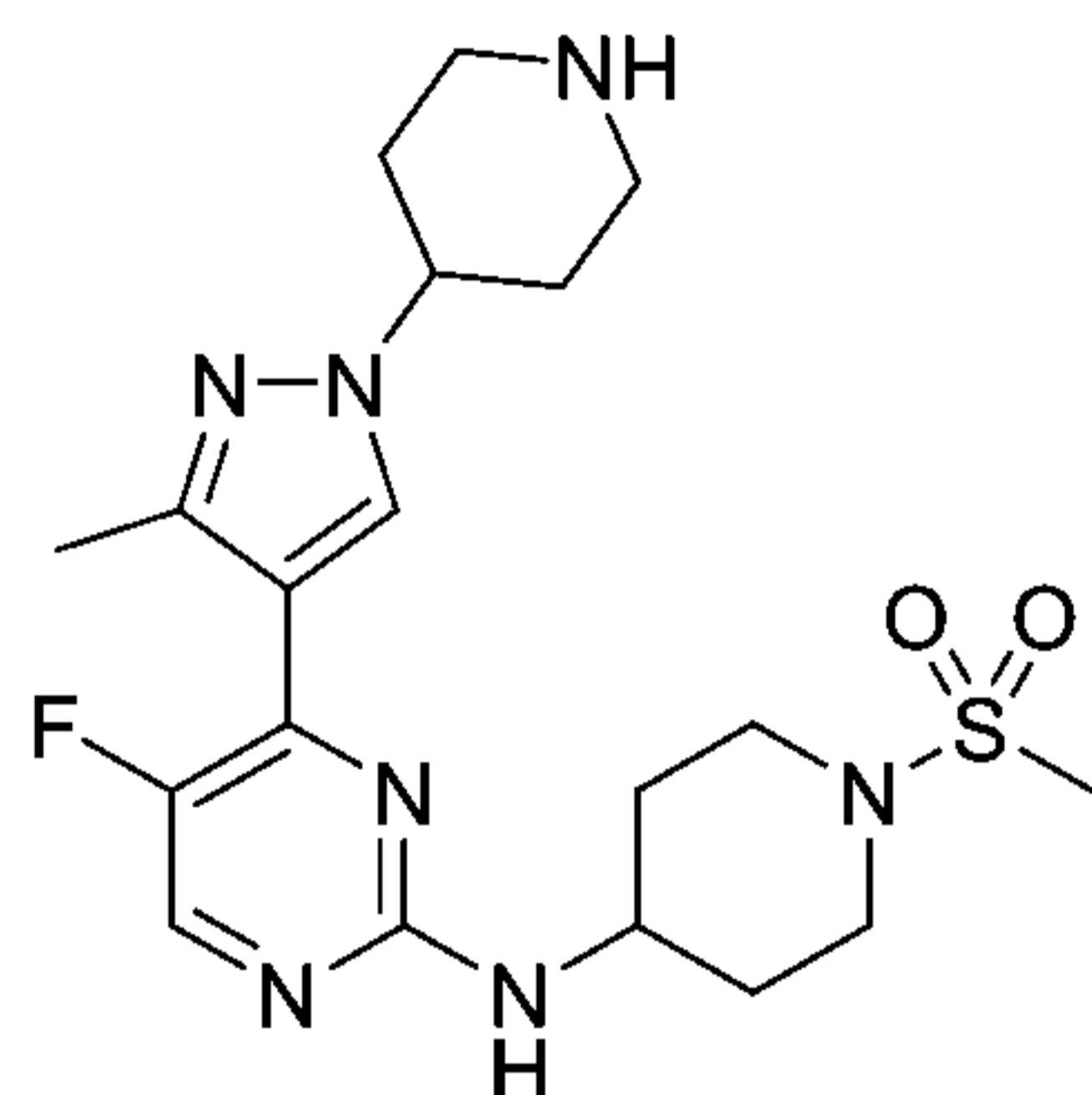
步驟 1：4-(4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



第 182 頁(發明說明書)

【0444】 將2,4-二氯-5-氟嘧啶(50 mg, 0.299 mmol)、4-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(117 mg, 0.299 mmol)、碳酸鈉(63.5 mg, 0.599 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ DCM加合物(24.5 mg, 0.030 mmol)於乙腈(2.5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物用氮吹掃且於微波反應器中在100°C下輻照15分鐘。在冷卻至室溫後，接著用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。接著使合併之有機相經分相器過濾且濃縮。所獲得之粗製材料不經進一步純化即使用。C₁₈H₂₄ClFN₅O₂之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 396.2；實測值396.2。

步驟2：5-氟-4-(3-甲基-1-(六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



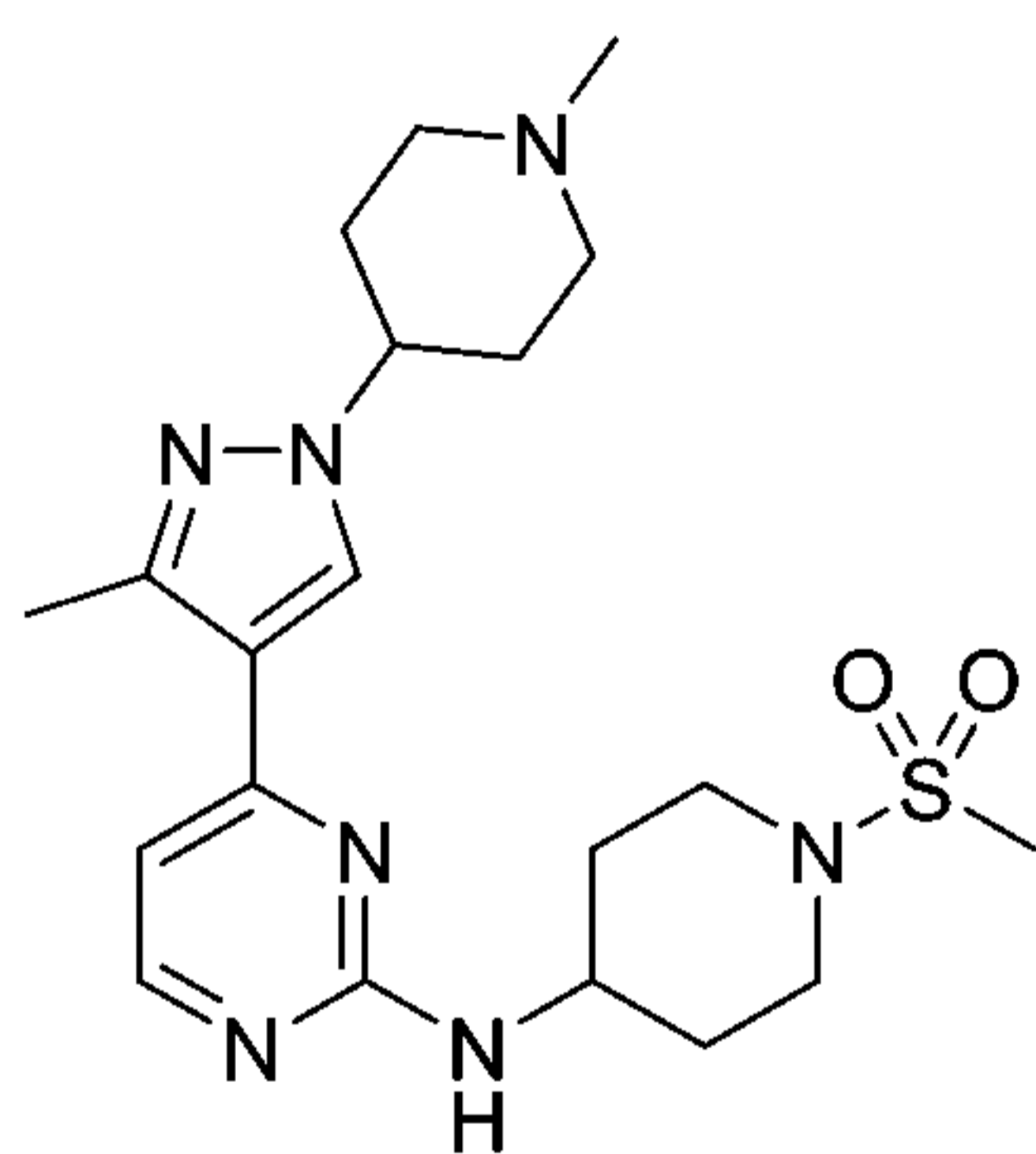
【0445】 將4-(4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(來自步驟1)、1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺(53.4 mg, 0.299 mmol)、RuPhos Pd G3 (25 mg, 0.030 mmol)、碳酸銨(195 mg, 0.599 mmol)及1,4-二噁烷(2 mL)之混合物用氮吹掃且於微波中在140°C下輻照30分鐘。在冷卻至室溫後，使反應混合物經矽藻土墊過濾且濃縮。接著，將4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(3 mL)添加至粗製殘餘物，且將混合物在室溫下攪拌2小時。接著用水(10 mL)稀釋粗製混合物且用CH₂Cl₂萃取水層。去除有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性。接著用EtOAc及CH₂Cl₂萃取水層，且使合併之有機相經

MgSO₄乾燥並濃縮。所獲得之粗製材料不經進一步純化即使用。C₁₉H₂₉FN₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 438.2；實測值438.2。

步驟 3：5-氟-4-(3-甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

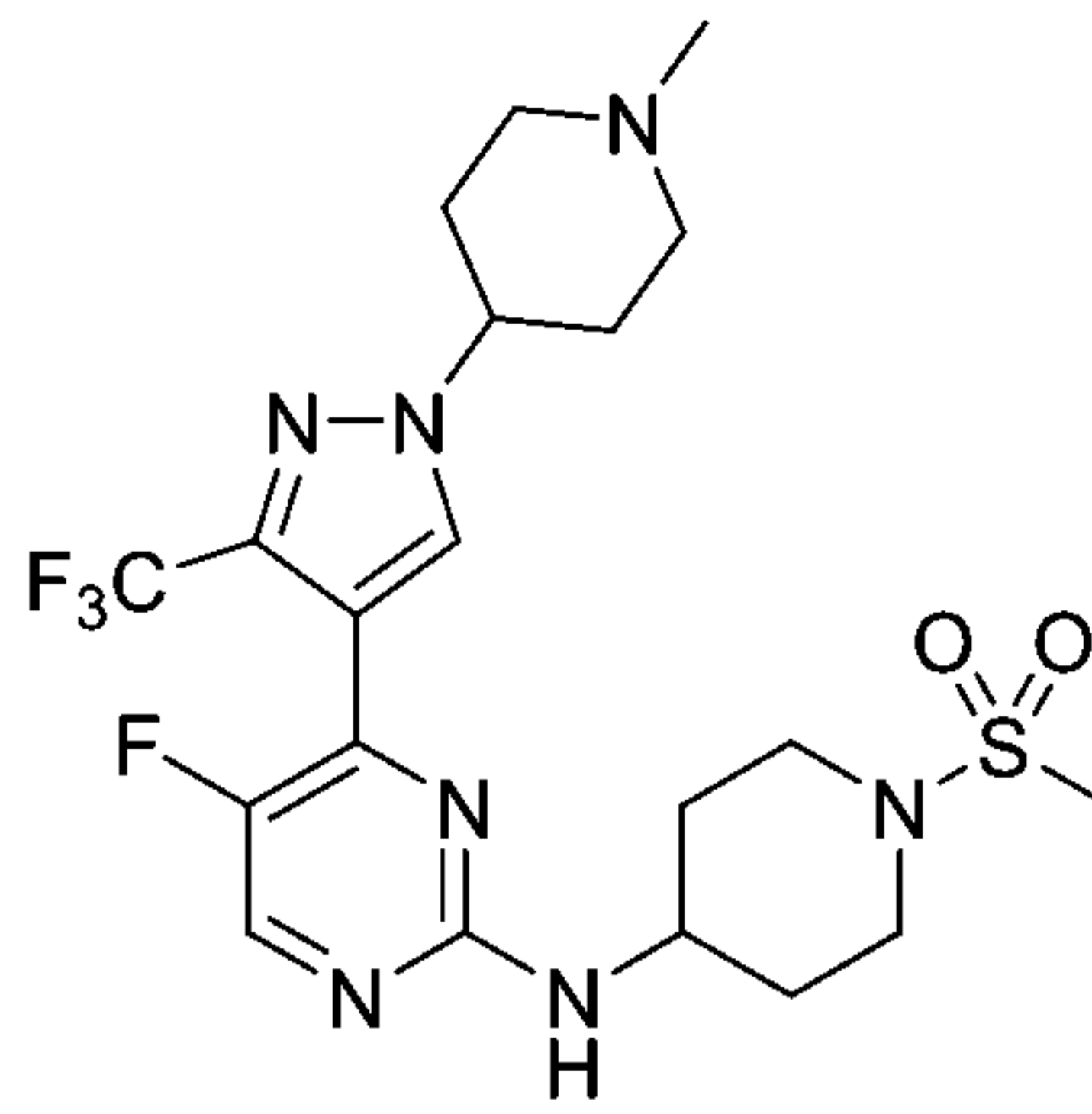
【0446】 向5-氟-4-(3-甲基-1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(來自步驟2)於THF (1 mL)中之混合物添加37 wt%之甲醛水溶液(0.07 mL, 0.940 mmol)，隨後添加乙酸(0.05 mL, 0.873 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(127 mg, 0.599 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著將反應混合物用水、乙腈及若干滴TFA稀釋且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₀H₃₁FN₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 452.2；實測值452.2。

實例 16. 4-(3-甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



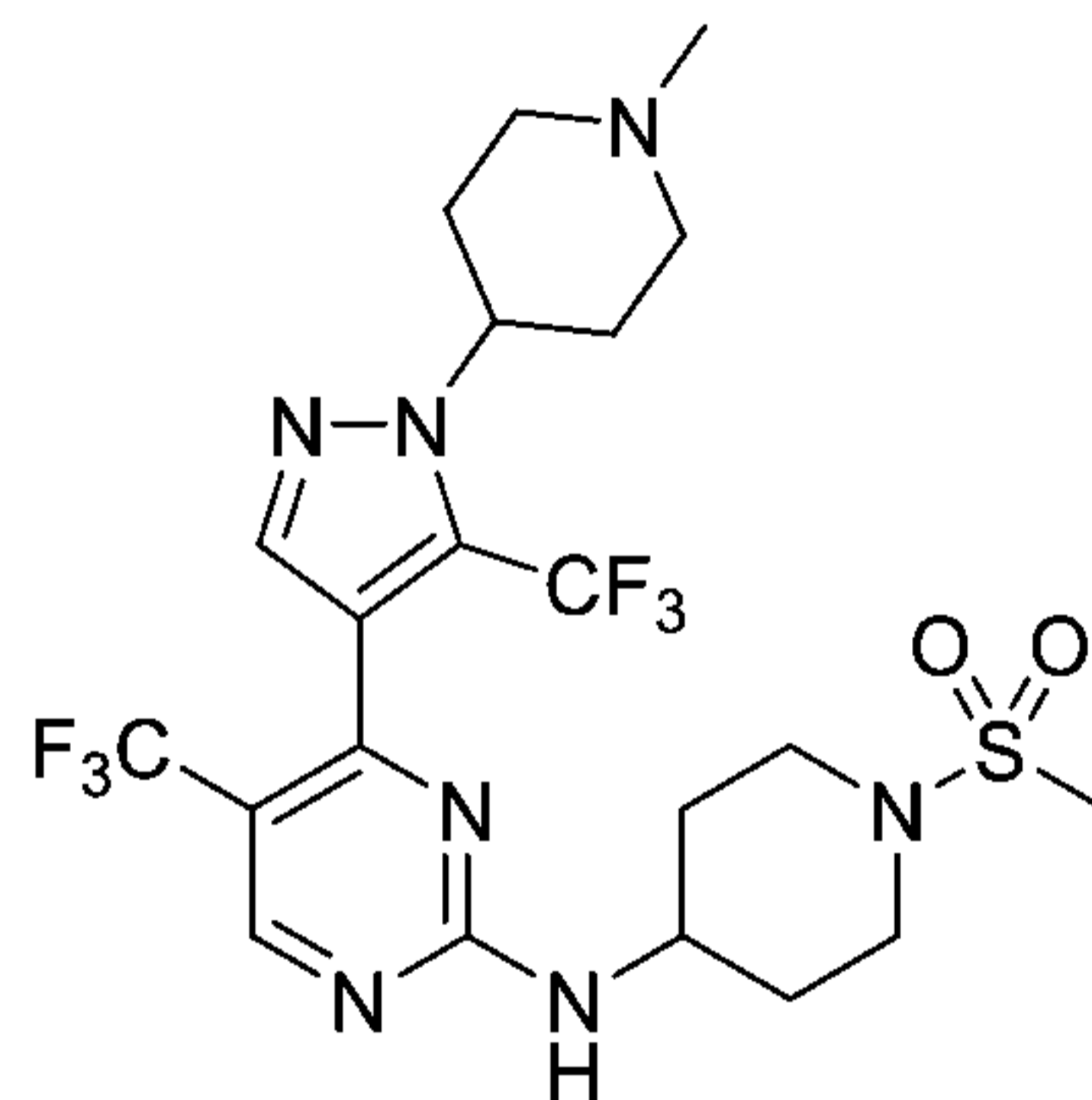
【0447】 此化合物係根據實例15中所闡述之程序，使用2,4-二氫嘧啶代替2,4-二氫-5-氟嘧啶作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₀H₃₂N₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 434.2；實測值：434.2。

實例 17. 5-氟-4-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

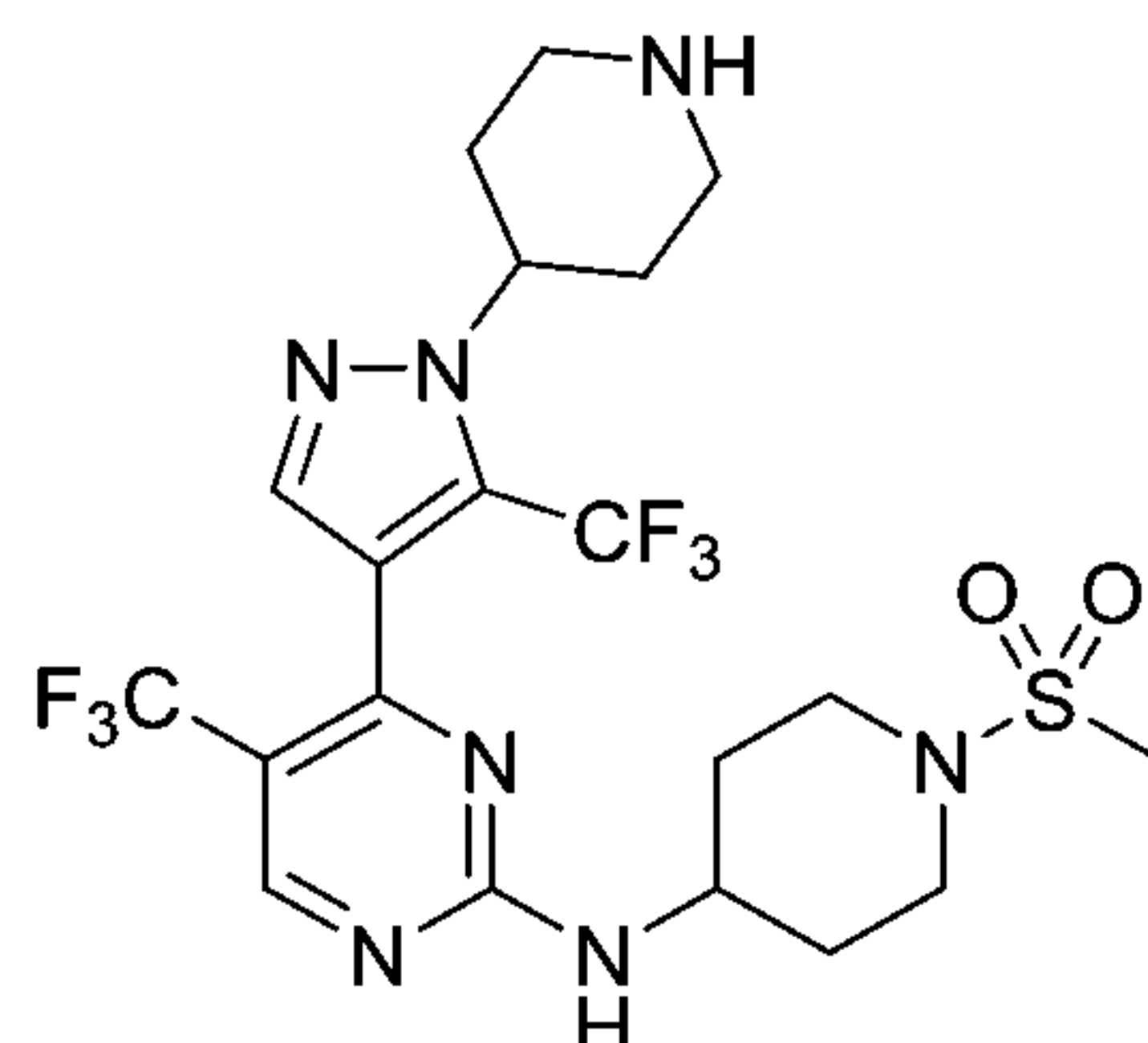


【0448】 此化合物係根據實例15中所闡述之程序，使用4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體5)代替4-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{20}H_{28}F_4N_7O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 506.2；實測值：506.2。

實例 18. 4-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



步驟 1: *N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



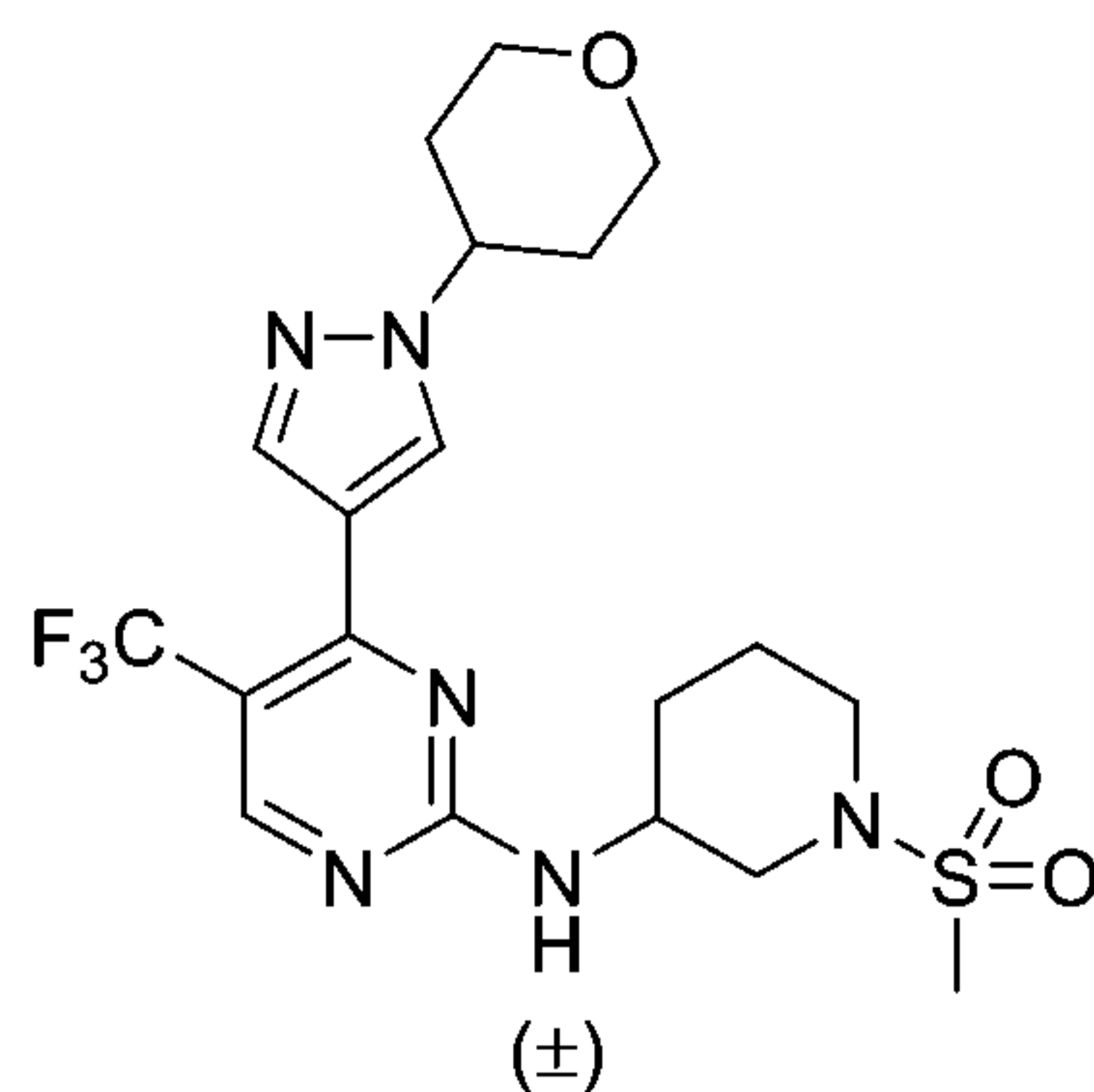
第 185 頁(發明說明書)

【0449】 將4-氯-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體4, 54 mg, 0.15 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體6, 67 mg, 0.15 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21.1 mg, 0.030 mmol)及碳酸鈉(31.9 mg, 0.301 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.2 mL)中之混合物用氮吹掃且於微波反應器中在100°C下輻照30分鐘。在冷卻至室溫後，使反應混合物經MgSO₄墊過濾且濃縮。接著，將4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(3 mL)添加至粗製殘餘物，且將混合物在室溫下攪拌2小時。接著用水(10 mL)稀釋粗製混合物且用CH₂Cl₂萃取水層。去除有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性。接著用EtOAc及CH₂Cl₂萃取水層，且使合併之有機相經MgSO₄乾燥並濃縮。C₂₀H₂₆F₆N₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 542.2；實測值542.2。

步驟2：4-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

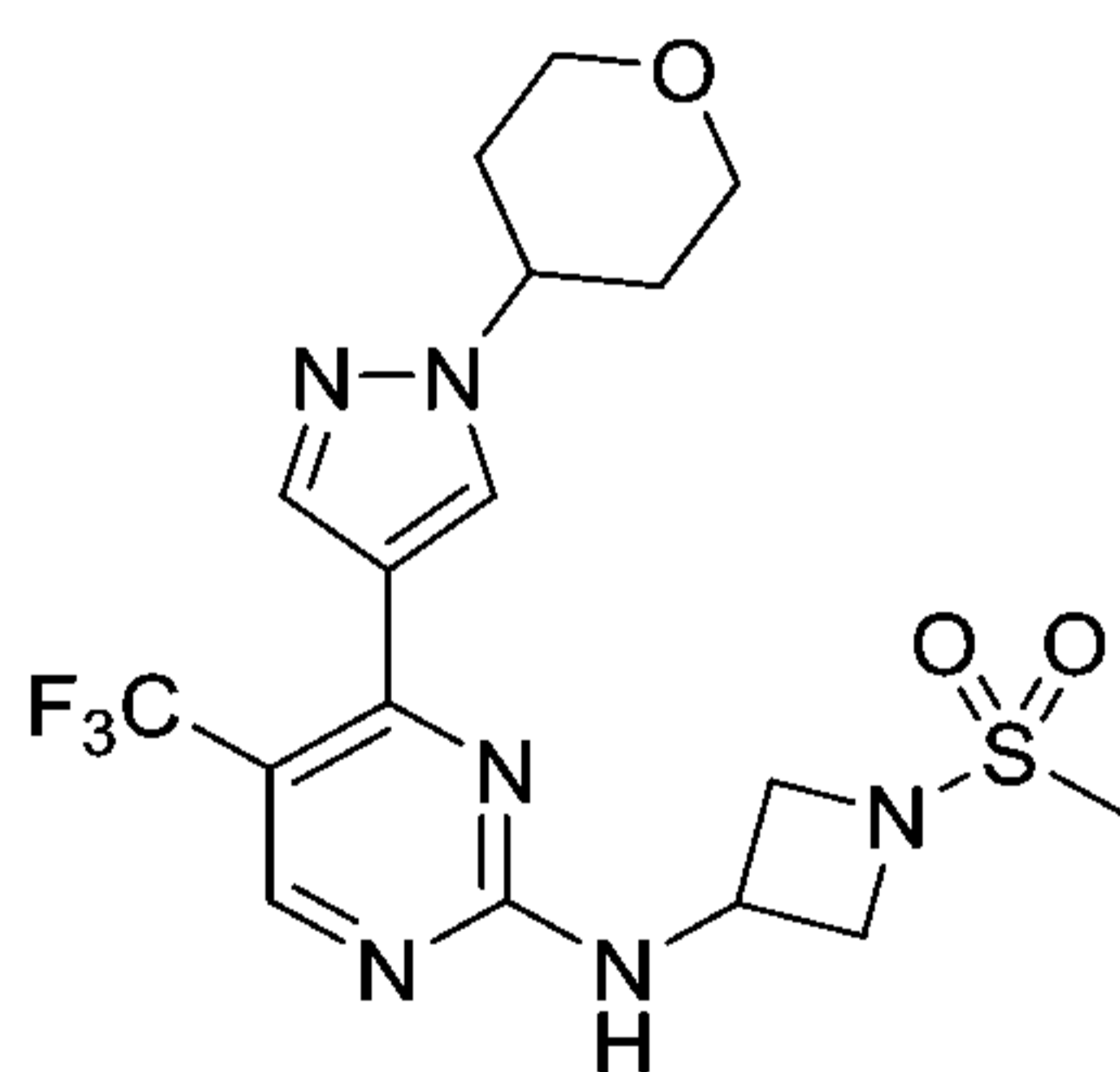
【0450】 向*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(來自步驟1)於THF (2 mL)中之混合物添加37 wt%之甲醛水溶液(0.04 mL, 0.54 mmol)，隨後添加乙酸(0.04 mL, 0.70 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(63.8 mg, 0.301 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著將反應混合物用水、乙腈及若干滴TFA稀釋且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₁H₂₈F₆N₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 556.2；實測值556.2。

實例19. (±)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-3-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0451】 將2-氯-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(中間體7, 25 mg, 0.075 mmol)、(±)-1-甲磺醯基六氫吡啶-3-胺(20.1 mg, 0.113 mmol)、RuPhos Pd G2 (11.7 mg, 0.015 mmol)及碳酸鉍(49.0 mg, 0.150 mmol)於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之混合物在氮氣下在室溫下吹掃, 之後加熱至100°C隔夜。在冷卻至室溫後, 接著用水及若干滴TFA稀釋粗製混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。接著將含有產物之部分濃縮且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{19}H_{26}F_3N_6O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 475.2; 實測值475.1。

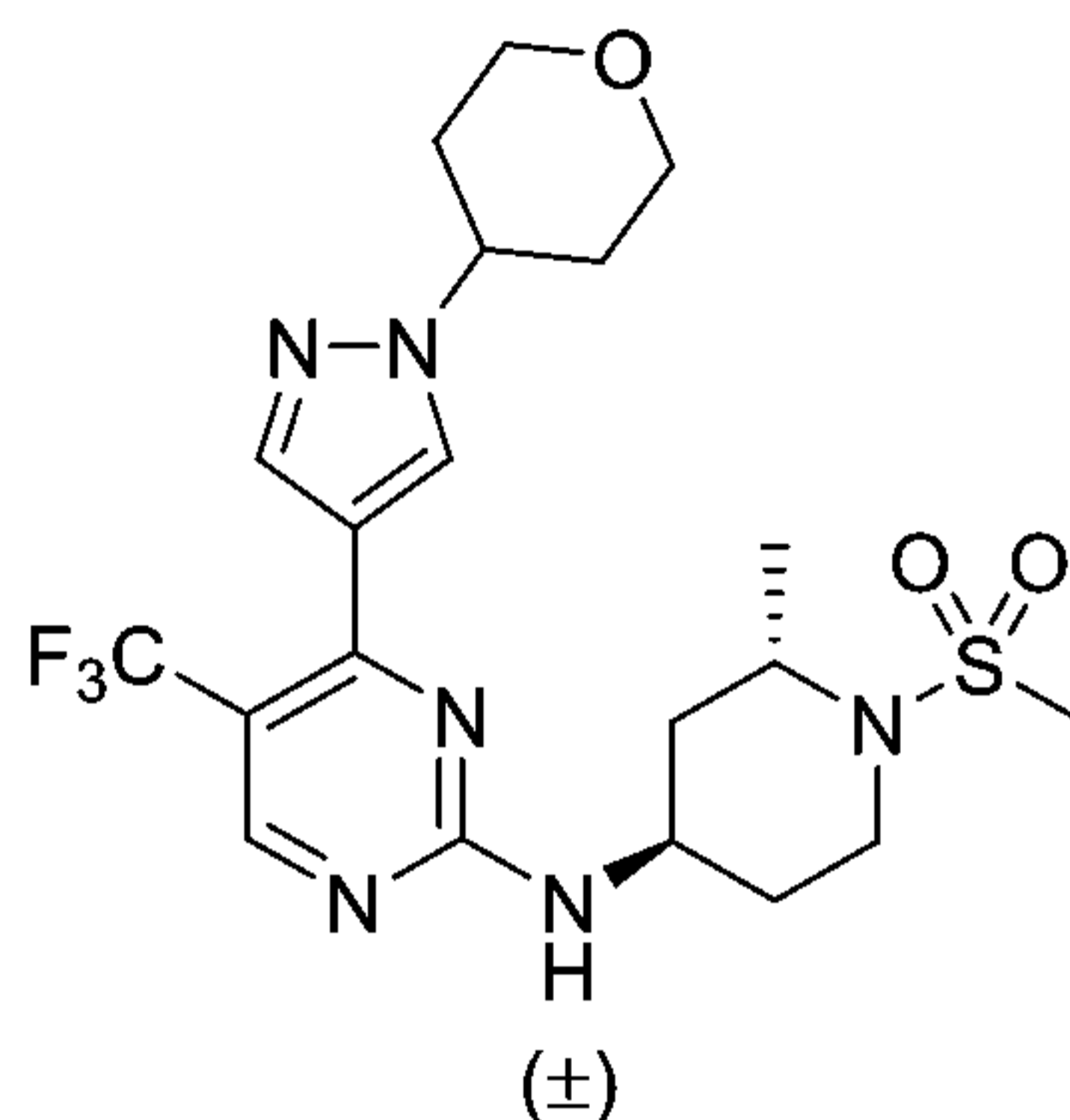
實例20. N-(1-(甲磺醯基)氮雜環丁-3-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0452】 將2-氯-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(中間體7, 25 mg, 0.075 mmol)、3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(19.4 mg, 0.113 mmol)、RuPhos Pd G2 (11.7 mg, 0.015 mmol)及碳酸鉍(49.0 mg, 0.150 mmol)於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之混合物在氮氣下在室溫下吹掃, 之後加熱至100°C隔夜。

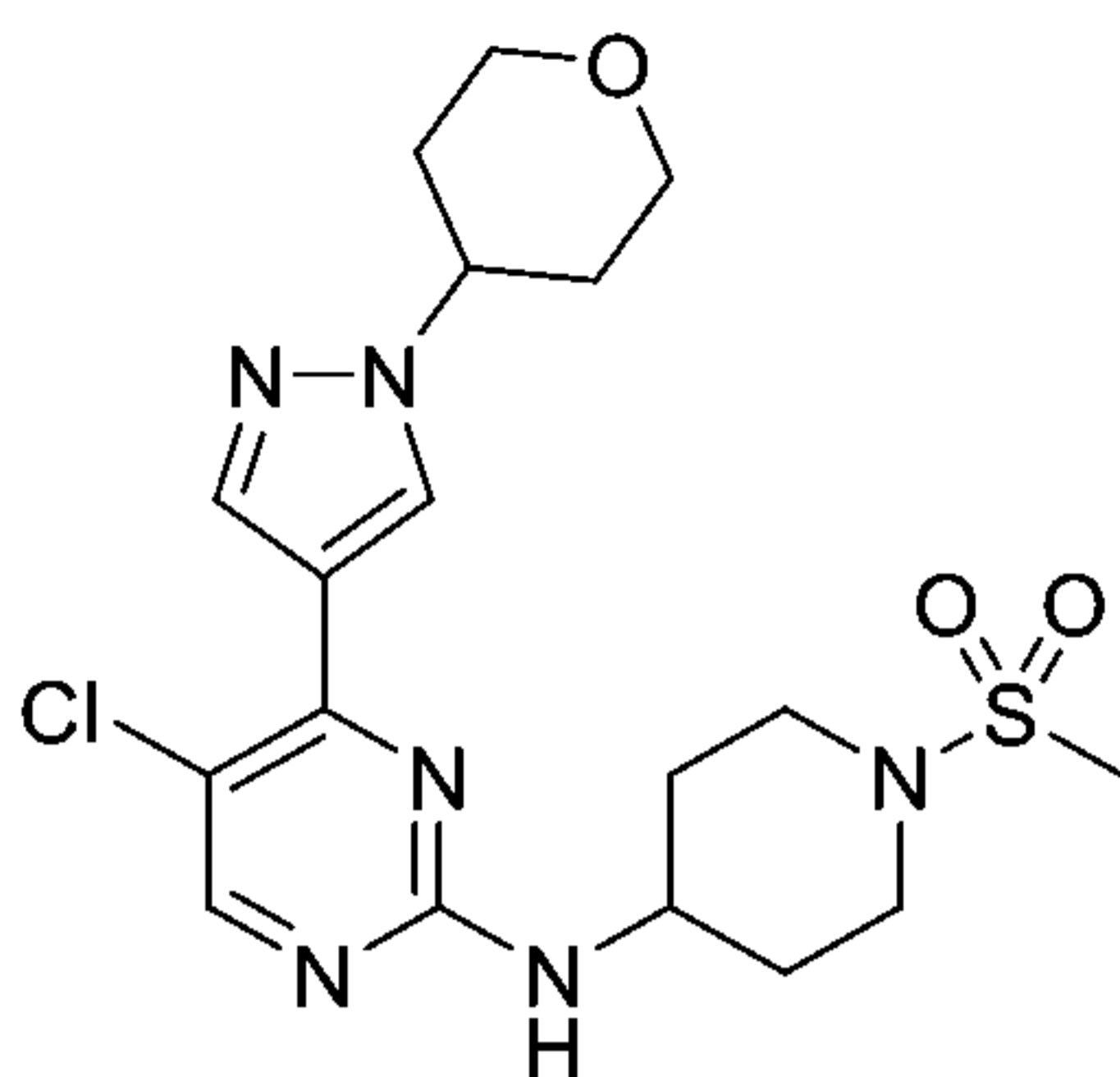
在冷卻至室溫後，將4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(500 μ L)添加至粗製殘餘物，且將混合物在室溫下攪拌2小時。接著將反應混合物在減壓下濃縮且重新溶解於CH₂Cl₂中。接著添加MsCl (30.0 μ L, 0.385 mmol)及Et₃N (500 μ L, 3.59 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌10 min。接著用水及若干滴TFA稀釋粗製混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₁₇H₂₂F₃N₆O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 447.1；實測值447.2。

實例21. (\pm)-N-((2S,4R)-2-甲基-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



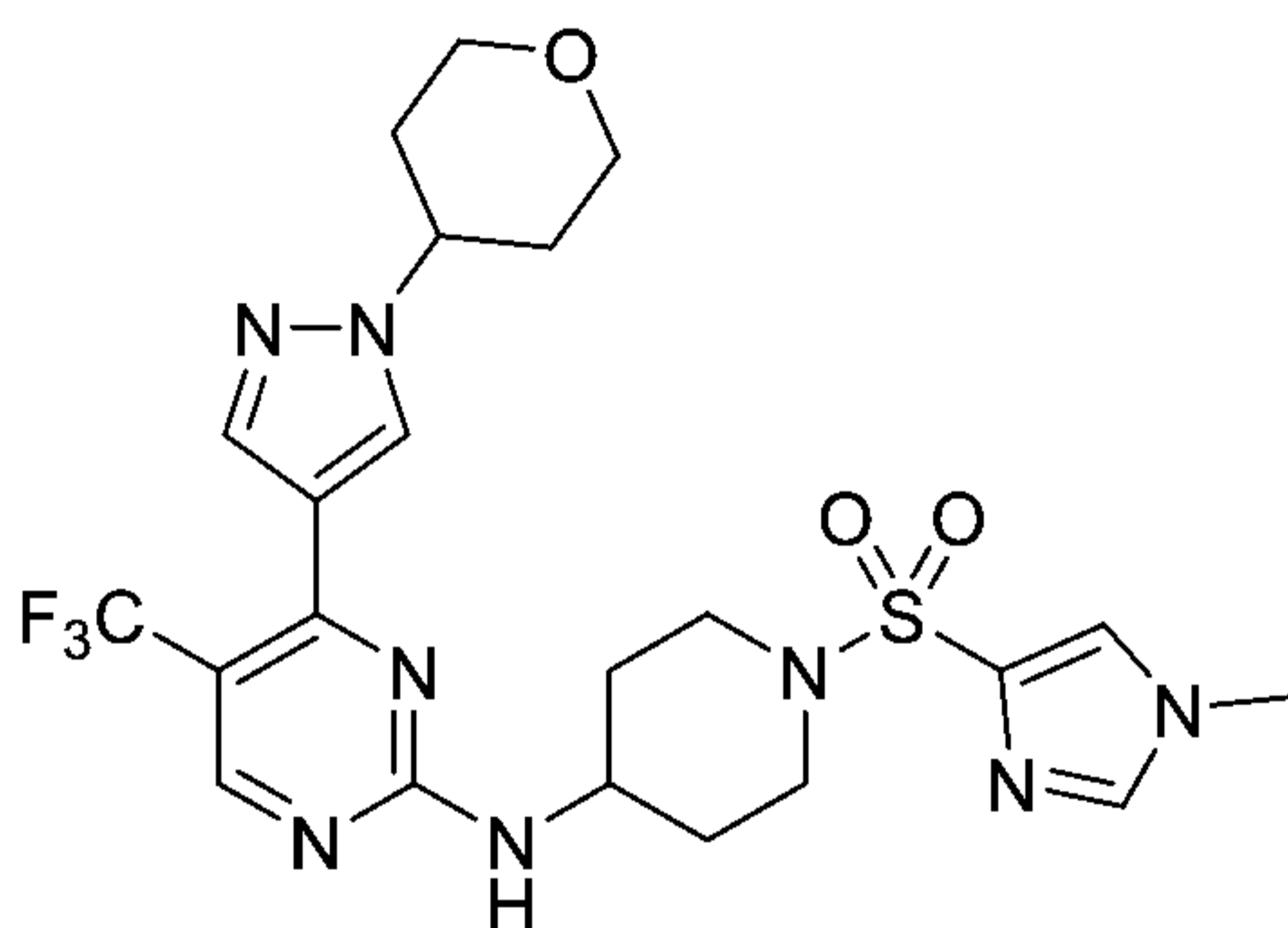
【0453】 此化合物係根據實例20中所闡述之程序，使用(\pm)-(2R,4R)-4-胺基-2-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯鹽酸鹽代替3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯作為起始材料及額外等量碳酸銫來製備。用水及若干滴TFA稀釋粗製混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。接著將含有產物之部分濃縮且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₀H₂₈F₃N₆O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 489.2；實測值：489.2。

實例22. 5-氯-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



【0454】 將2,5-二氯-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶(中間體8, 20 mg, 0.067 mmol)、1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺(17.9 mg, 0.100 mmol)及碳酸鈹(45.7 mg, 0.140 mmol)於1,4-二噁烷(0.7 mL)中之混合物用氮脫氣，之後添加RuPhos Pd G2 (5.2 mg, 6.7 μ mol)，且用氮將混合物再脫氣2分鐘。接著將反應混合物密封且在100°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{18}H_{26}ClN_6O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 441.1；實測值：441.1。

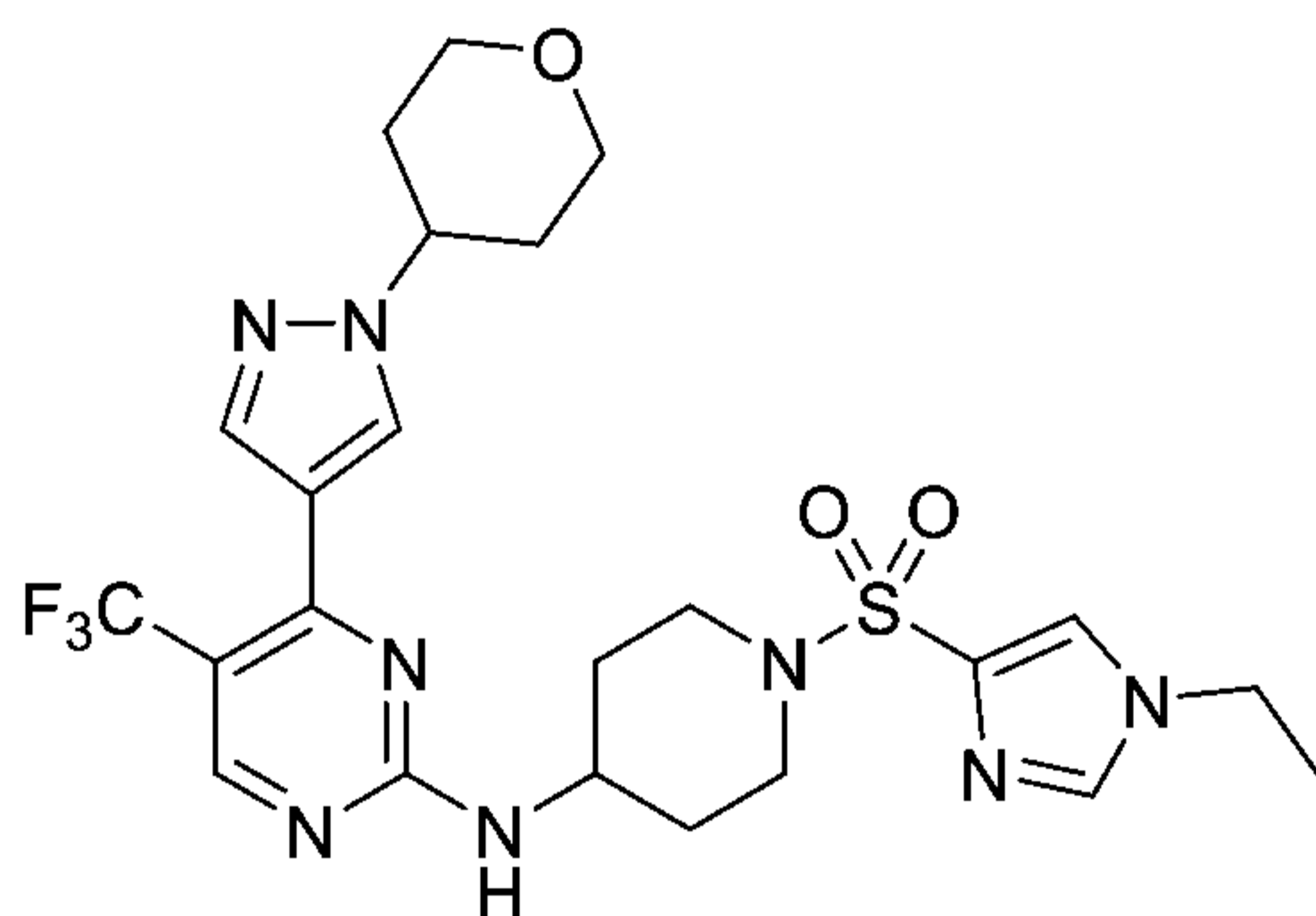
實例23. *N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0455】 向*N*-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體3, 50 mg, 0.126 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(休尼格鹼)(88 μ L, 0.505 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物添加1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯(34.2 mg, 0.189 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。接著用甲醇、水稀釋反應混合物，且使用三氟乙酸(TFA)將混合物調整至pH \leq 2且利用製備型LCMS

(Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₂H₂₈F₃N₈O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 541.2；實測值541.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 24.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.79 (m, 4H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (dt, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 2H), 3.46 (td, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 6H), 1.57 (qd, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 2H)。
由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.54 (s, 0.4H), 8.51 (s, 0.6H), 8.26 (s, 0.6H), 8.21 (s, 0.4H), 7.98 (s, 0.6H), 7.95 - 7.87 (m, 1.4H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.46 (td, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 6H), 1.57 (qd, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 2H)。

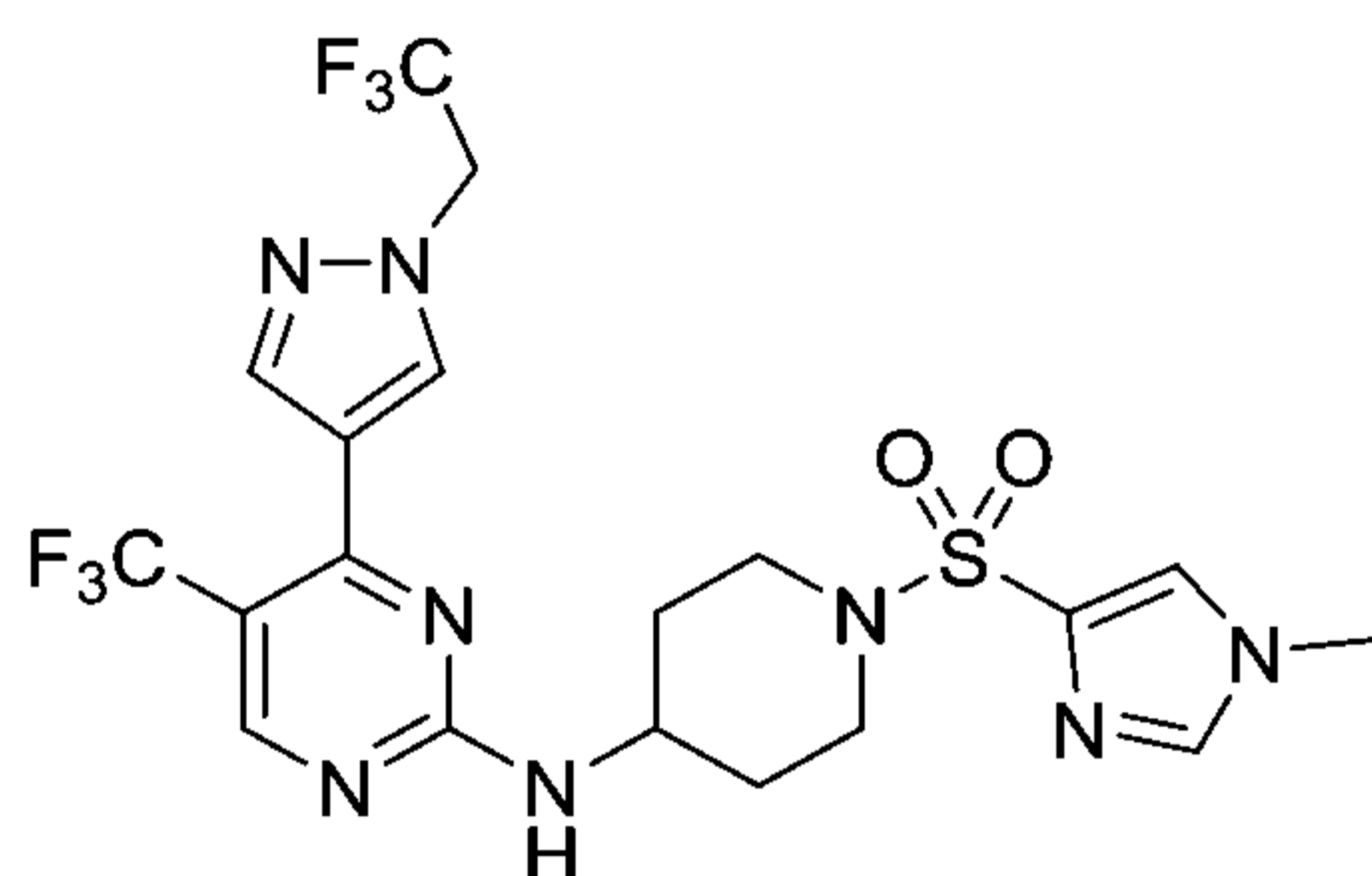
實例24. N-(1-((1-乙基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



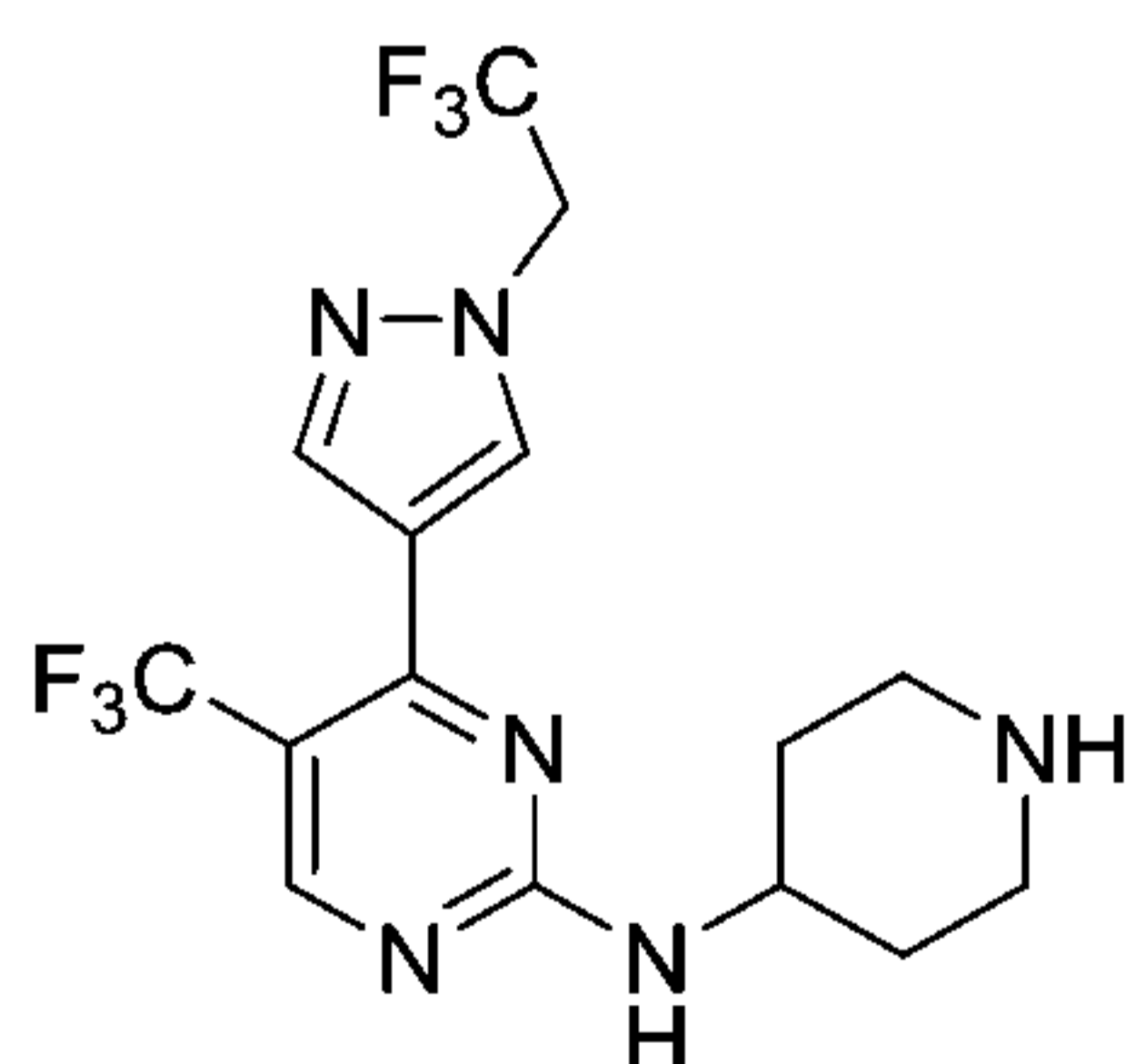
【0456】 此化合物係根據對實例23中所闡述程序之修改，使用1-乙基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯(1.2當量)代替1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₃H₃₀F₃N₈O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 555.2；實測值555.4。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 19.5 Hz,

1H), 8.03 - 7.81 (m, 4H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 29.7$ Hz, 1H), 3.60 (dt, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 6H), 1.58 (qd, $J = 11.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.54 (s, 0.4H), 8.51 (s, 0.6H), 8.24 (s, 0.6H), 8.20 (s, 0.4H), 7.97 (s, 0.6H), 7.90 (s, 1.4H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 3.60 (dt, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 6H), 1.58 (qd, $J = 11.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

實例25. *N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



步驟1: *N*-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0457】 於帶有攪拌棒之微波小瓶中，將4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體1, 3.00 g, 7.88 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶(2.61 g, 9.45 mmol)、

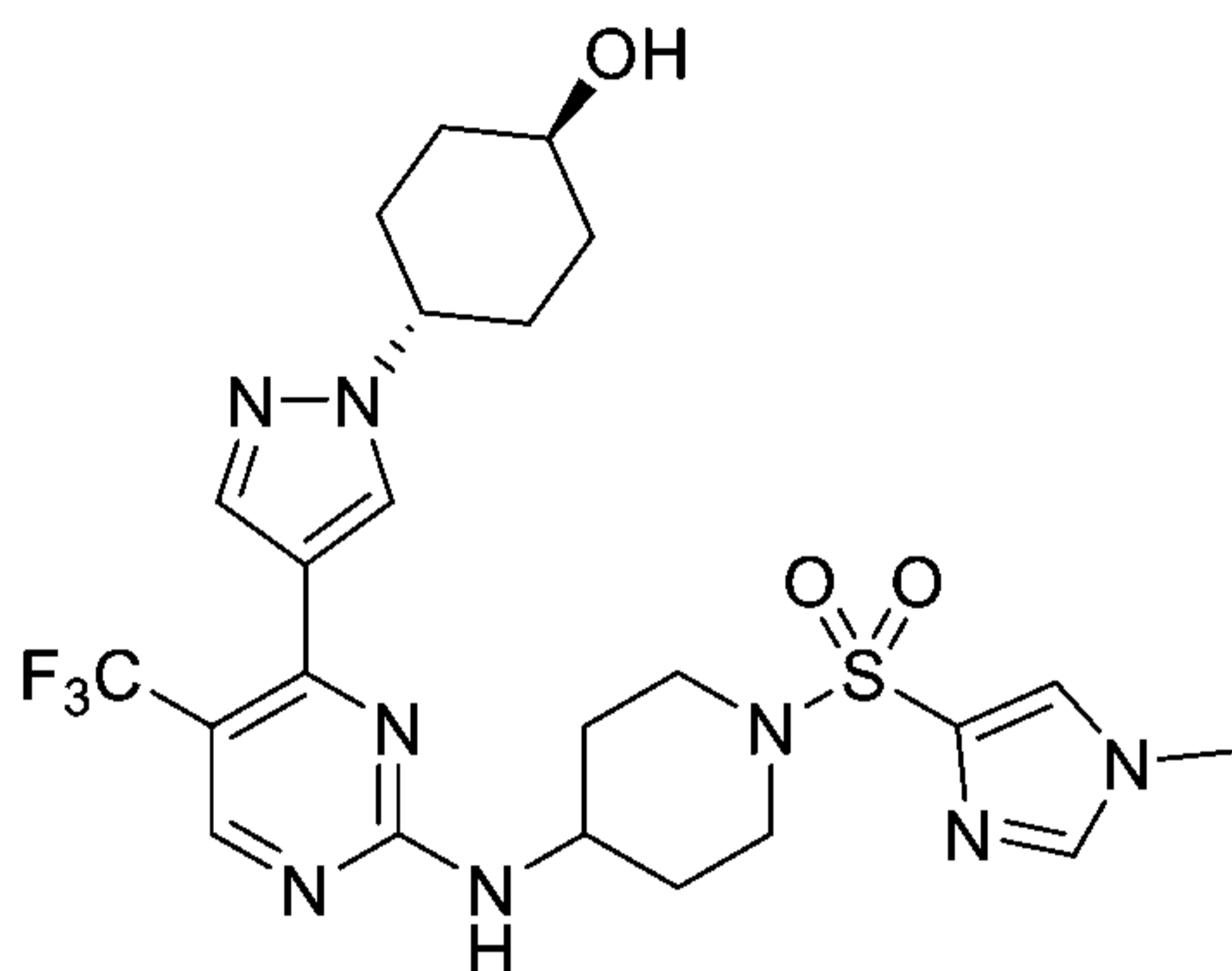
[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物) (0.643 g, 0.788 mmol)及碳酸鈉(5.01 g, 47.3 mmol)於乙腈(16 mL)及水(3.2 mL)中之混合物用氮吹掃且於微波反應器中在 110°C 下輻照2小時。在冷卻至室溫後，添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(24 mL, 96 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。接著用水稀釋該混合物且用 CH_2Cl_2 萃取。棄掉有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性並用EtOAc及 CH_2Cl_2 萃取。接著用鹽水洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_6$ 之LCMS計算值($\text{M}+\text{H}^+$)： $m/z = 395.1$ ；實測值395.3。

步驟2：N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

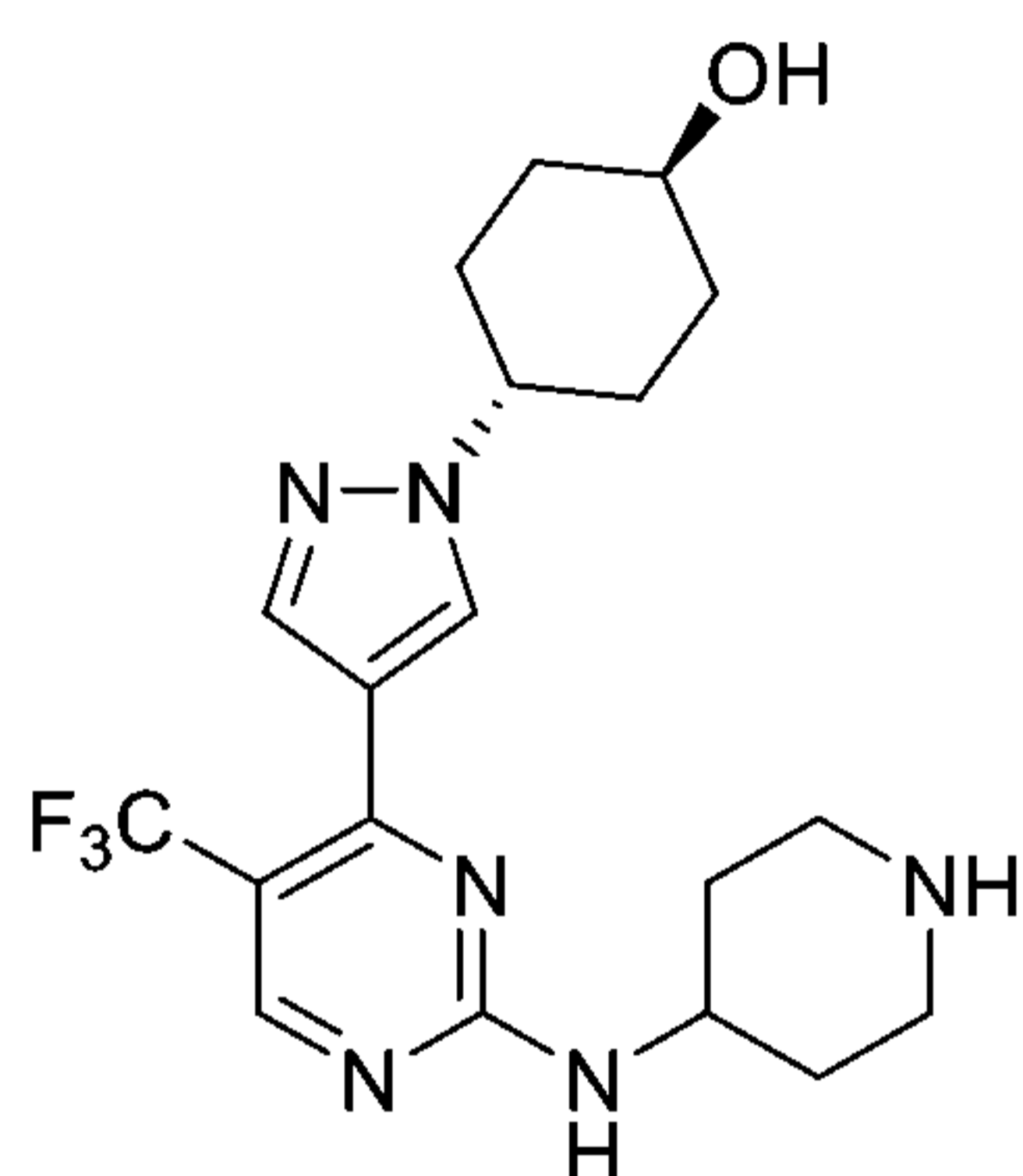
【0458】 向*N*-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(來自步驟1)於THF (20 mL)中之混合物添加1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯(1.42 g, 7.86 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(1.1 mL, 7.88 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物在真空中濃縮，且向粗製殘餘物添加乙腈、水及TFA (0.6 mL)，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ 之LCMS計算值($\text{M}+\text{H}^+$)： $m/z = 539.1$ ；實測值539.1。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 28.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 50.5$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.27 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正： ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (旋轉異構物混合物) δ 8.58 (s, 0.4H), 8.54 (s, 0.6H), 8.38 (s, 0.6H), 8.33

(s, 0.4H), 8.15 - 7.94 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 5.27 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H)。

實例26. 反式-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)環己-1-醇



步驟1：反式-4-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)環己-1-醇



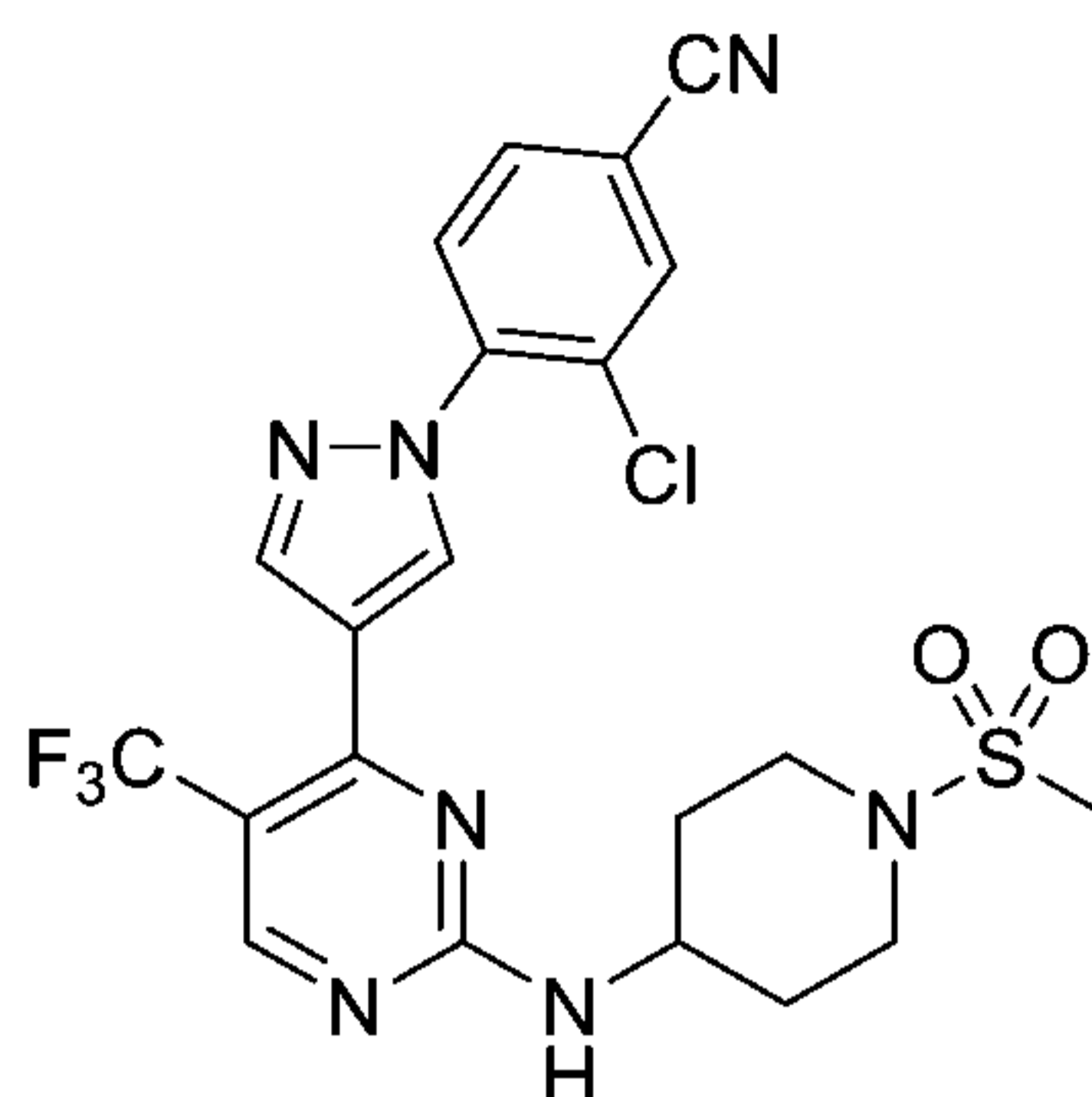
【0459】 於帶有攪拌棒之微波小瓶中，將4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體1, 300 mg, 0.788 mmol)、反式-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)環己-1-醇(384 mg, 0.945 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂加合物(64.3 mg, 0.079 mmol)及碳酸鈉(501 mg, 4.73 mmol)於乙腈(3.28 mL)及水(0.657 mL)中之混合物用氮吹掃且於微波反應器中在110°C下輻照2小時。在冷卻至室溫後，添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(2.5 mL, 10.0 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。接著用水稀釋該混

合物且用 CH_2Cl_2 萃取。棄掉有機層，且經由添加50%之 NaOH 水溶液使水層變為鹼性並用 EtOAc 及 CH_2Cl_2 萃取。接著用鹽水洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ 之LCMS計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 411.2$ ；實測值411.2。

步驟2：反式-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環己-1-醇

【0460】 向反式-4-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環己-1-醇(315.3 mg, 0.601 mmol)於THF (5 mL)中之混合物添加1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯(108 mg, 0.599 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(0.165 mL, 1.18 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物在真空中濃縮，且向粗製殘餘物添加乙腈、水及若干滴TFA，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)純化混合物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ 之LCMS計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 555.2$ ；實測值555.2。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 23.3$ Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (dt, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 6H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.57 (qd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 2H), 1.34 (dt, $J = 13.2, 9.8$ Hz, 2H)。
由於存在旋轉異構物而校正： $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (旋轉異構物混合物) δ 8.53 (s, 0.4H), 8.50 (s, 0.6H), 8.21 (s, 0.6H), 8.16 (s, 0.4H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (dt, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 6H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.57 (qd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 2H), 1.34 (dt, $J = 13.2, 9.8$ Hz, 2H)。

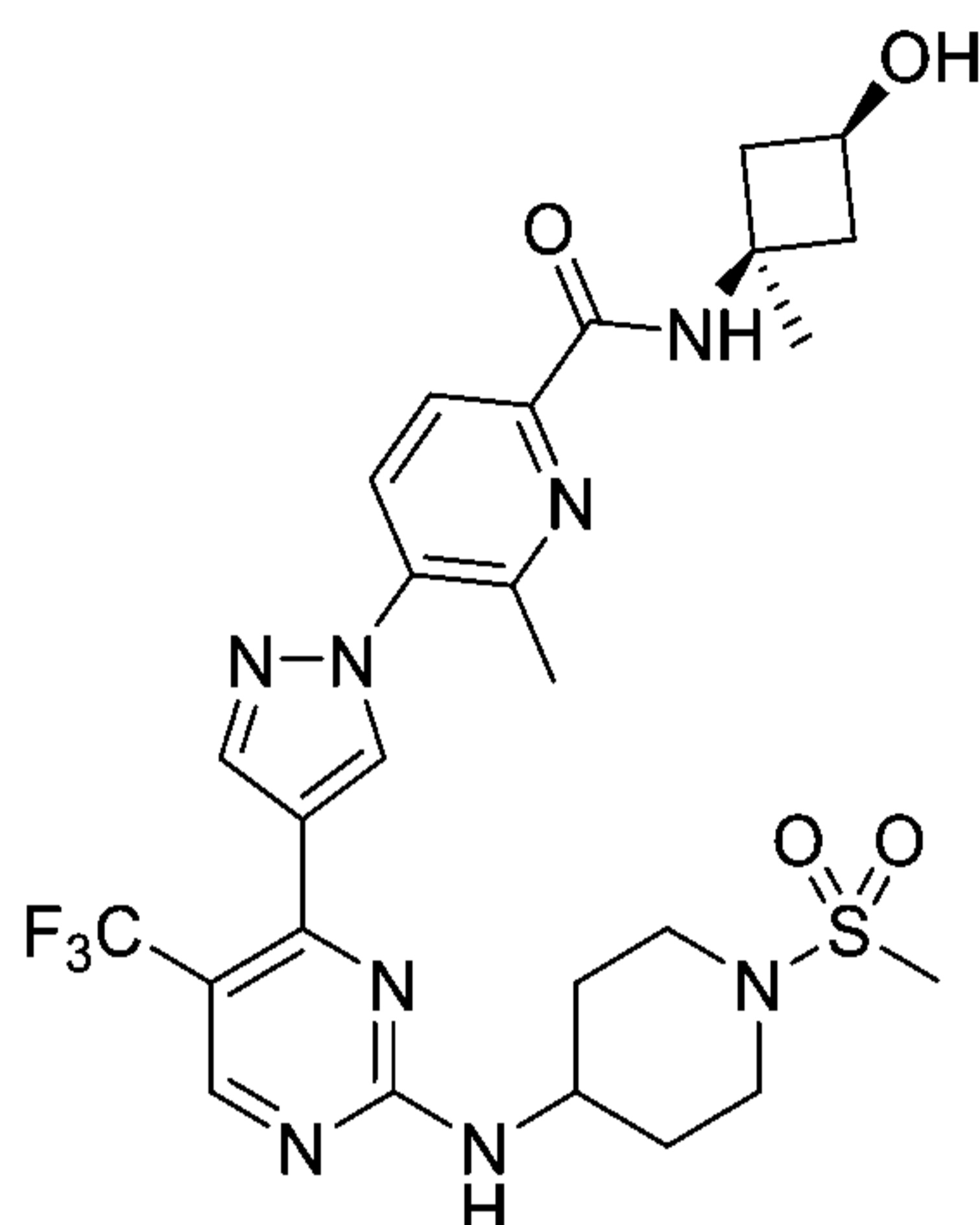
實例27. 3-氯-4-(4-(2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈



【0461】 將*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體9, 600 mg, 1.54 mmol)、3-氯-4-氟苯甲腈(598 mg, 3.84 mmol)及磷酸三鉀(1.31 g, 6.15 mmol)於DMSO (4.0 mL)中之混合物加熱至140°C持續30分鐘。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥，在減壓下濃縮，且經由急速管柱層析(Agela Flash Column Silica-CS (40 g)，利用0%至50% EtOAc/CH₂Cl₂梯度溶析)進行純化。接著將含有期望產物之部分濃縮，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)來純化所獲得之材料。C₂₁H₂₀ClF₃N₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 526.1; 實測值: 526.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 - 8.52 (m, 2H), 8.44 - 8.37 (d, 1H), 8.37 - 8.20 (d, *J* = 66.7 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (dd, *J* = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 4.19 - 3.88 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.80 (m, 5H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -56.46 - -58.01 (d, *J* = 134.2 Hz)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.75 (s, 0.6H), 8.67 (s, 0.8H), 8.61 (s, 0.6H), 8.41 - 8.37 (m, 1H), 8.34 (s, 0.6H), 8.23 (s, 0.4H), 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 5H), 2.05 - 1.93 (m,

2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -57.0 (s, 1.3F), -57.3 (s, 1.7F)。

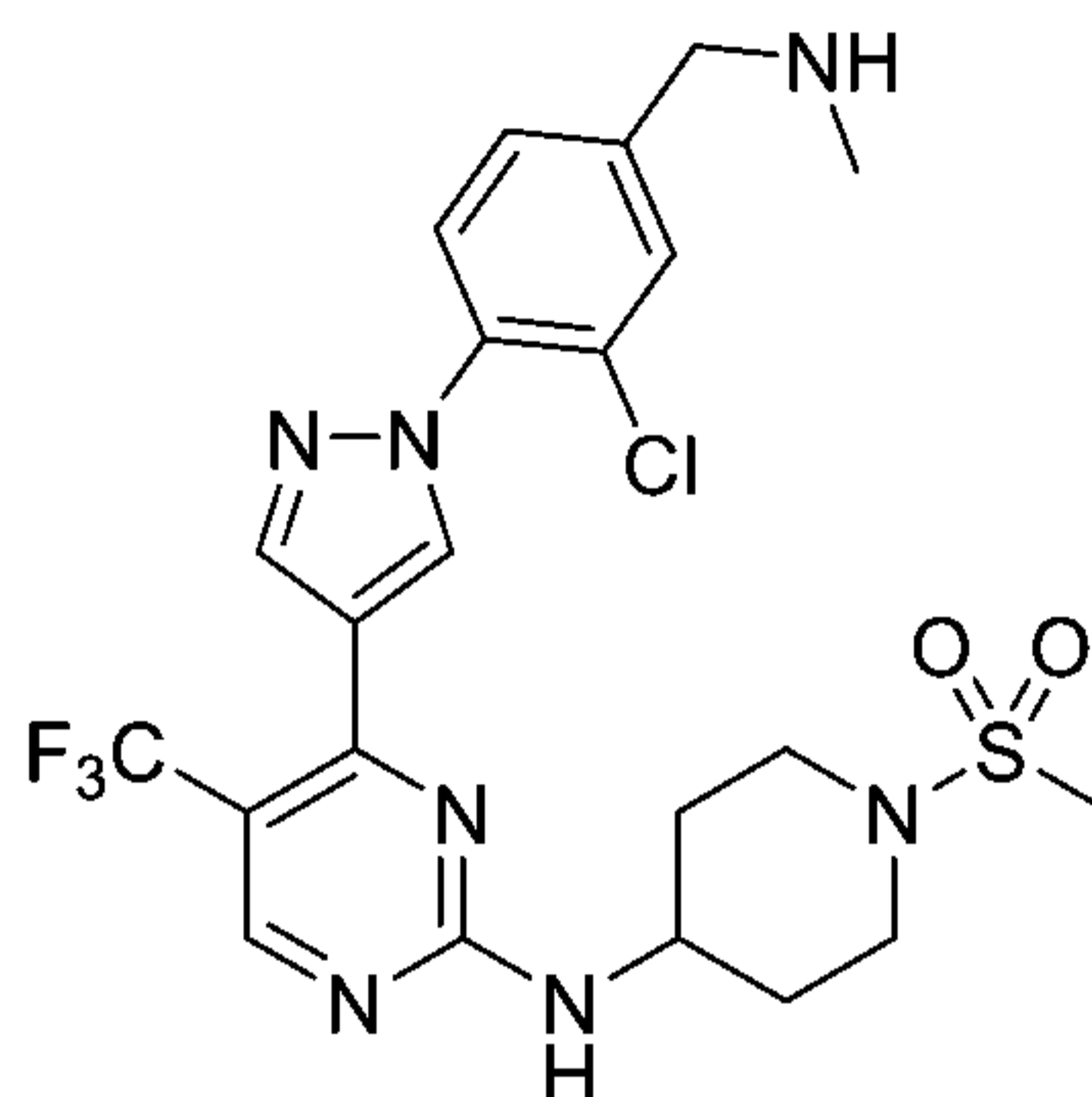
實例28. *N*-(順式-3-羥基-1-甲基環丁基)-6-甲基-5-(4-(2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)吡啶醯胺



【0462】 此化合物係根據對實例27中所闡述程序之修改，使用*N*-(順式-3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-甲基環丁基)-5-氟-6-甲基吡啶醯胺(中間體10)代替3-氯-4-氟苯甲腈作為起始材料來製備。在反應混合物冷卻至室溫後，利用1莫耳濃度之四丁基氟化銨(TBAF)於THF中之溶液處理粗製混合物以去除第三丁基二甲基矽烷基(TBS)保護基團。首先經由急速管柱層析(Agela Flash Column Silica-CS，利用0%至15% MeOH/CH₂Cl₂梯度溶析)純化粗製材料，接著利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₆H₃₂F₃N₈O₄S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 609.2；實測值609.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 - 8.50 (m, 3H), 8.33 - 8.17 (d, *J* = 64.0 Hz, 1H), 8.11 - 7.95 (m, 3H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.65 - 3.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 5H), 2.60 - 2.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 2.49 - 2.45 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.26 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (dd, *J* = 22.6, 13.2 Hz, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (s, 3H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.67 (s, 1.4H), 8.66 (s, 0.6H), 8.61 (s, 0.6H), 8.56 (s, 0.4H), 8.31 (s, 0.6H),

8.20 (s, 0.4H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 5H), 2.56 (s, 1.8H), 2.55 (s, 1.2H), 2.53 - 2.46 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 3H)。

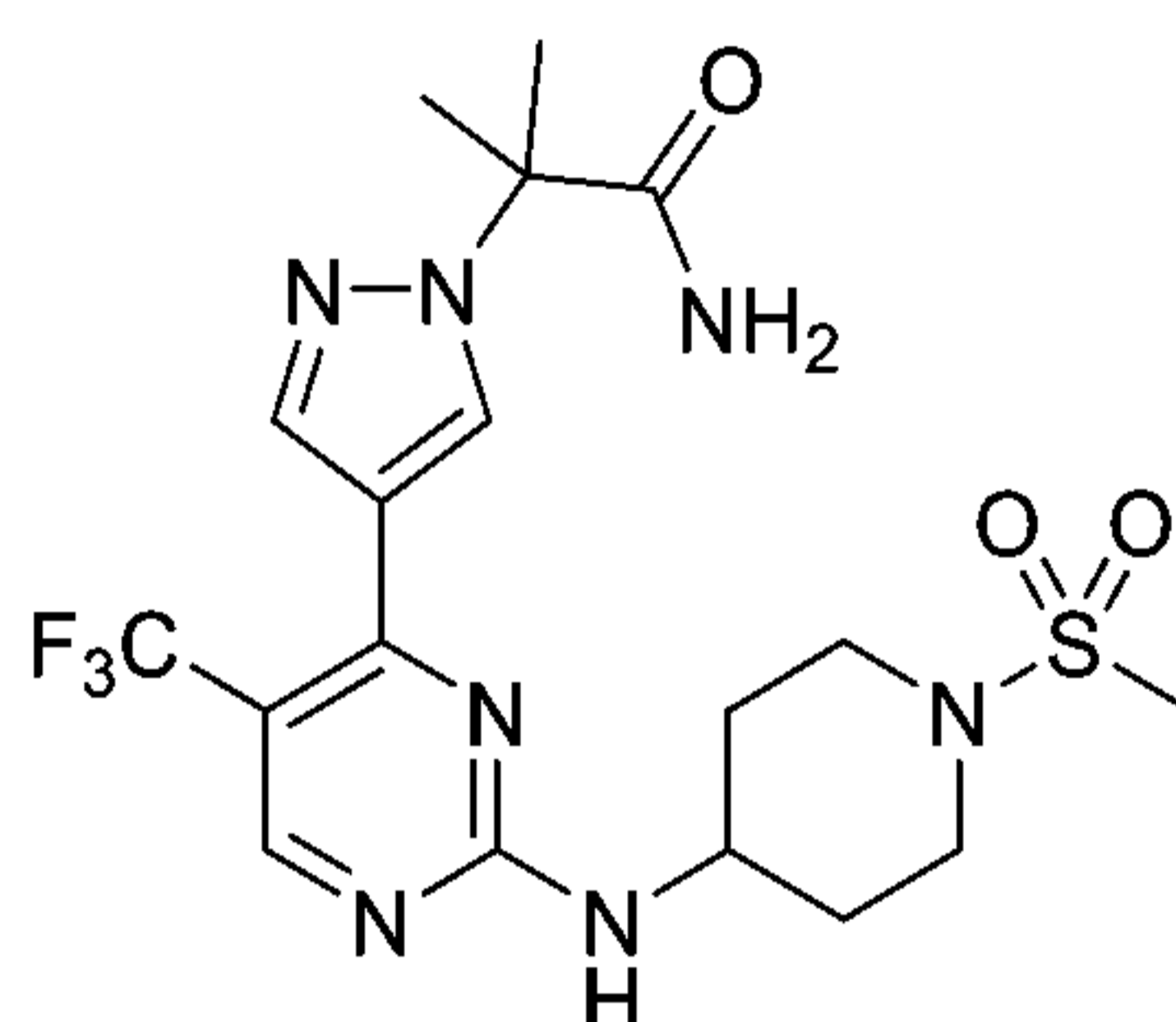
實例29. 4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0463】 將N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體9, 100 mg, 0.256 mmol)、3-氯-4-氟苯甲醛(122 mg, 0.768 mmol)及磷酸三鉀(217 mg, 1.025 mmol)於DMSO (500 μ L)中之混合物加熱至140°C持續30分鐘。在冷卻至室溫後，用1莫耳濃度之HCl稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。向粗製殘餘物添加甲苯(500 μ L)及乙酸(500 μ L)，隨後添加2莫耳濃度之甲胺於THF中之溶液(900 μ L)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物在真空中濃縮，且向粗製殘餘物添加1,2-二氯乙烷(500 μ L)，之後逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(543 mg, 2.56 mmol)，隨後添加一滴甲醇，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。接著用水、乙腈及若干滴TFA稀釋該混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₂H₂₆ClF₃N₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 544.2; 實測值: 544.4。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 - 8.89 (s, 2H), 8.68 - 8.61 (d, J = 29.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.52 (d, J = 43.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.17 (d, J = 65.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (dd, J = 16.4, 7.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (t, J

= 2.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (dd, $J = 11.7, 8.2$ Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.27 - 4.22 (s, 2H), 4.15 - 3.94 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (dd, $J = 11.7, 5.5$ Hz, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 5H), 2.64 - 2.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H)。
 ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO) δ -56.77 - -58.67 (d, $J = 197.4$ Hz)。由於存在旋轉異構物而校正： ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物混合物) δ 8.90 (s, 2H), 8.67 (s, 0.4H), 8.62 (s, 0.6H), 8.61 (s, 0.6H), 8.54 (s, 0.4H), 8.30 (s, 0.6H), 8.19 (s, 0.4H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 2H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 5H), 2.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO- d_6) δ -57.0 (s, 1.3F), -57.4 (s, 1.7F)。

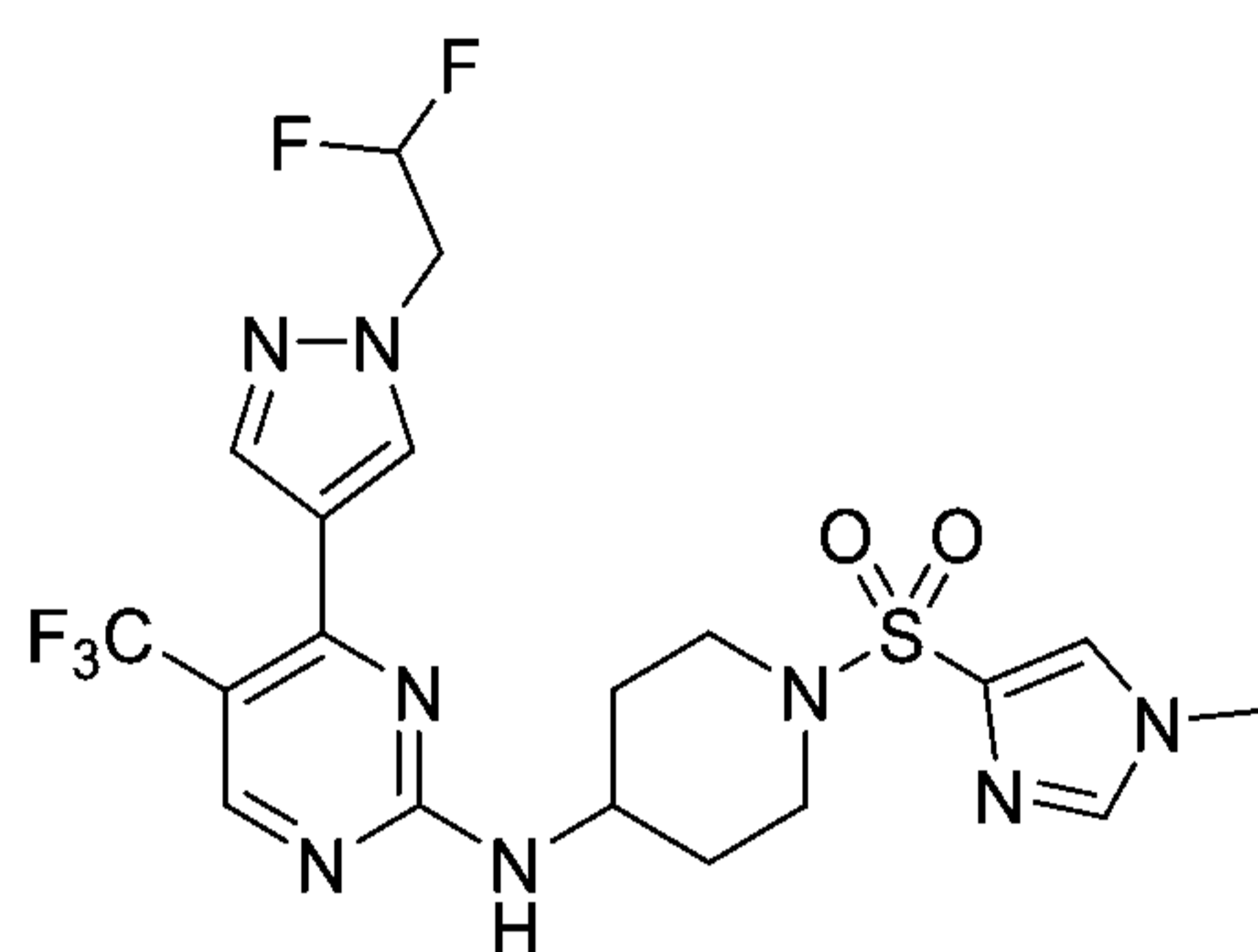
實例30. 2-甲基-2-(4-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯胺



【0464】 將*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體9, 10 mg, 0.026 mmol)、2-溴-2-甲基丙醯胺(12.8 mg, 0.077 mmol)及碳酸銨(25.0 mg, 0.077 mmol)於乙腈(0.15 mL)中之混合物在80°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後,用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。
 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 之LCMS計算值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 476.2$; 實測值: 476.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J = 26.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 28.6$ Hz, 1H), 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.01 -

2.80 (m, 5H), 2.06 -1.90 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.64 -1.53 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.60 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 5H), 2.06 -1.90 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.64 -1.53 (m, 2H)。

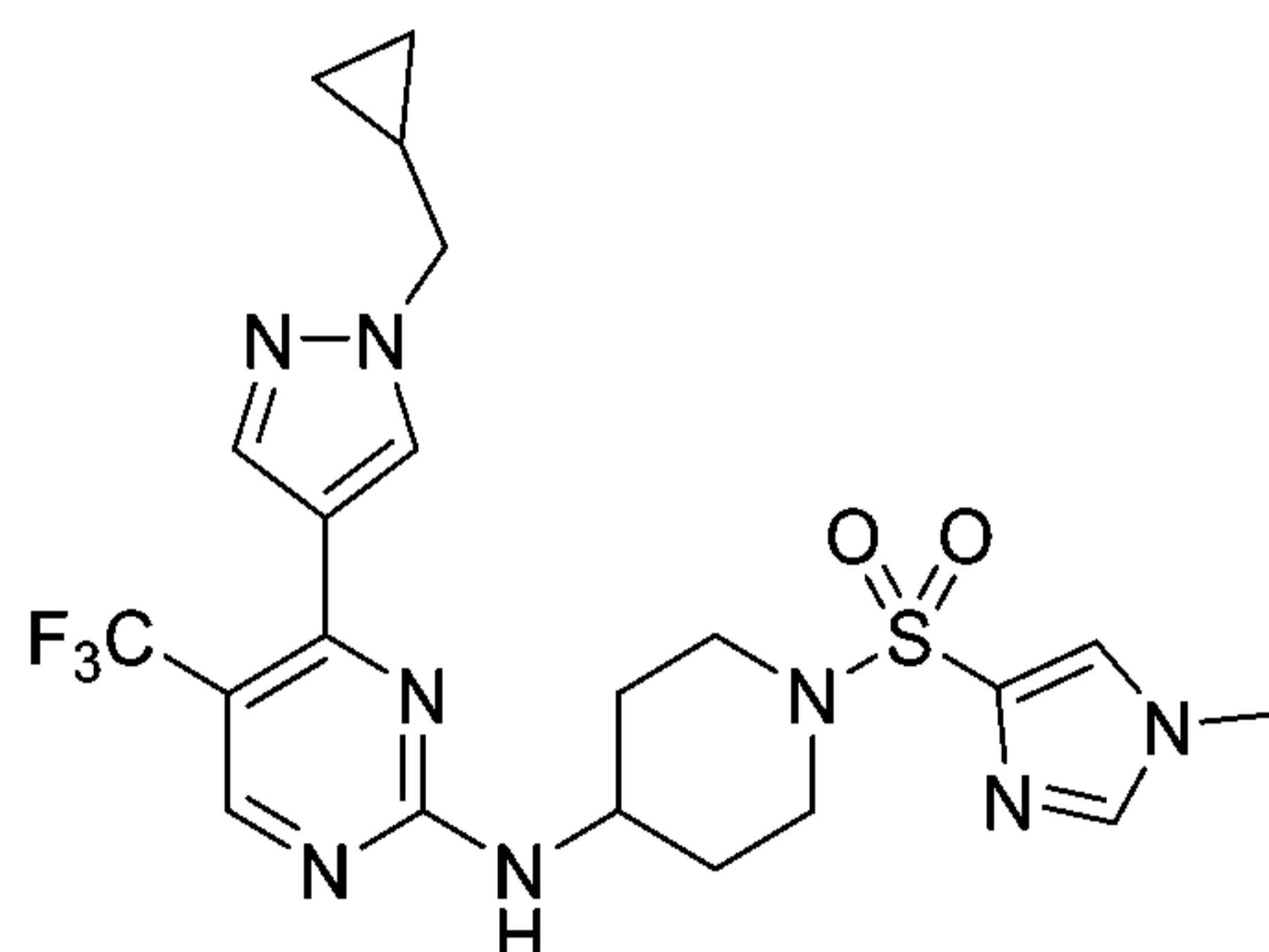
實例31. 4-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0465】 將*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體12, 10 mg, 0.022 mmol)、1,1-二氟-2-碘乙烷(12.6 mg, 0.066 mmol)及碳酸銨(21.4 mg, 0.066 mmol)於乙腈(0.15 mL)中之混合物在80°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C19H22F5N8O2S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 521.2; 實測值: 521.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 38.9 Hz, 1H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.40 (tt, *J* = 54.8, 3.7 Hz, 1H), 4.75 (td, *J* = 15.1, 3.7 Hz, 2H), 3.97 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.56 (s, 0.5H), 8.53 (s, 0.5H), 8.33 (s, 0.5H), 8.26 (s, 0.5H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H),

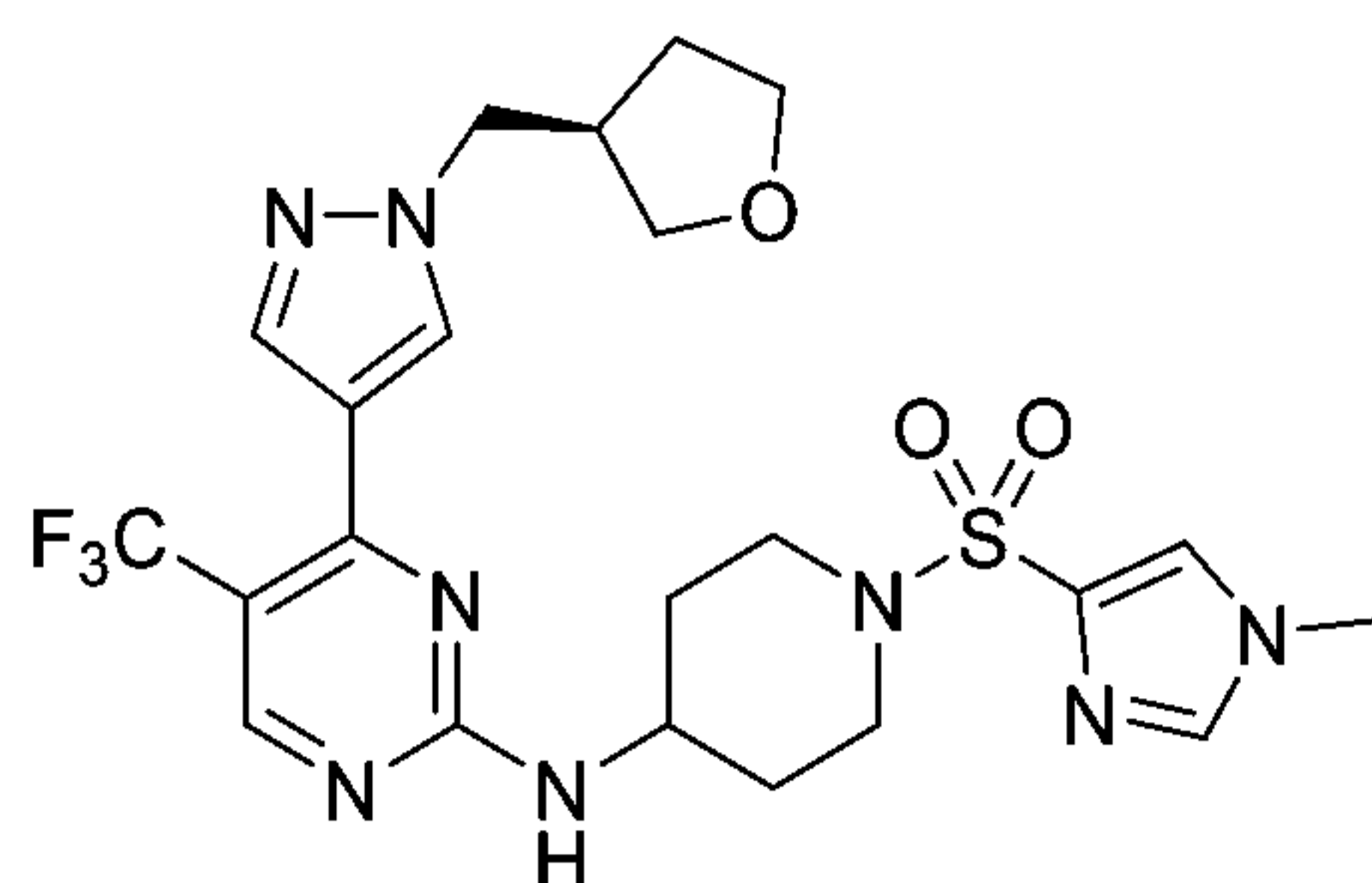
6.40 (tt, $J = 54.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 3.97 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H)。

實例32. 4-(1-(環丙基甲基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



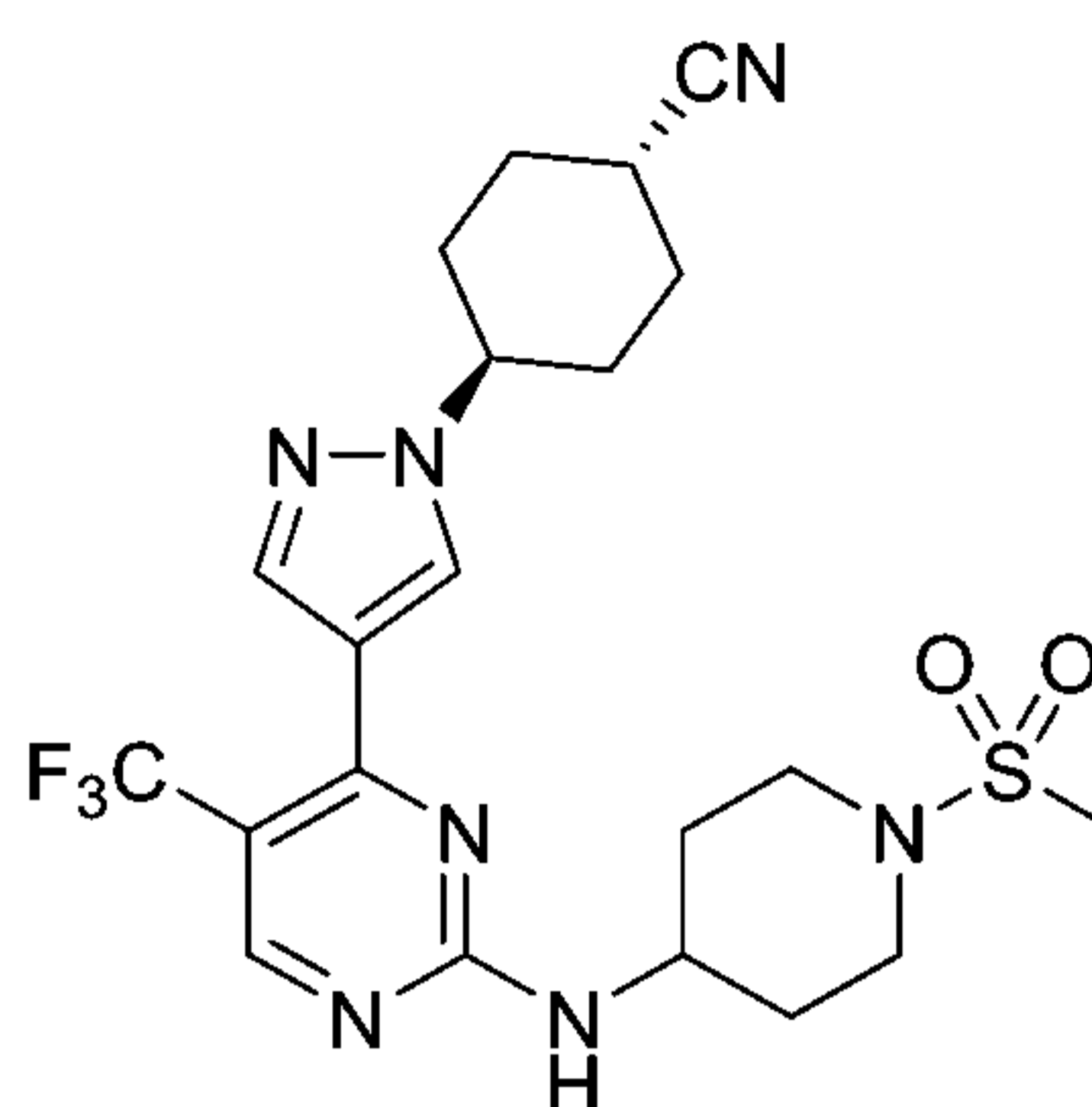
【0466】 此化合物係根據實例31中所闡述之程序，使用(溴甲基)環丙烷代替1,1-二氟-2-碘乙烷作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{21}H_{26}F_3N_8O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 511.2; 實測值: 511.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 25.0$ Hz, 1H), 8.01 - 7.78 (m, 4H), 4.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.83 - 2.57 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.40 - 0.35 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.54 (s, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 8.27 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.5H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.83 - 2.57 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.40 - 0.35 (m, 2H)。

實例33. (R)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



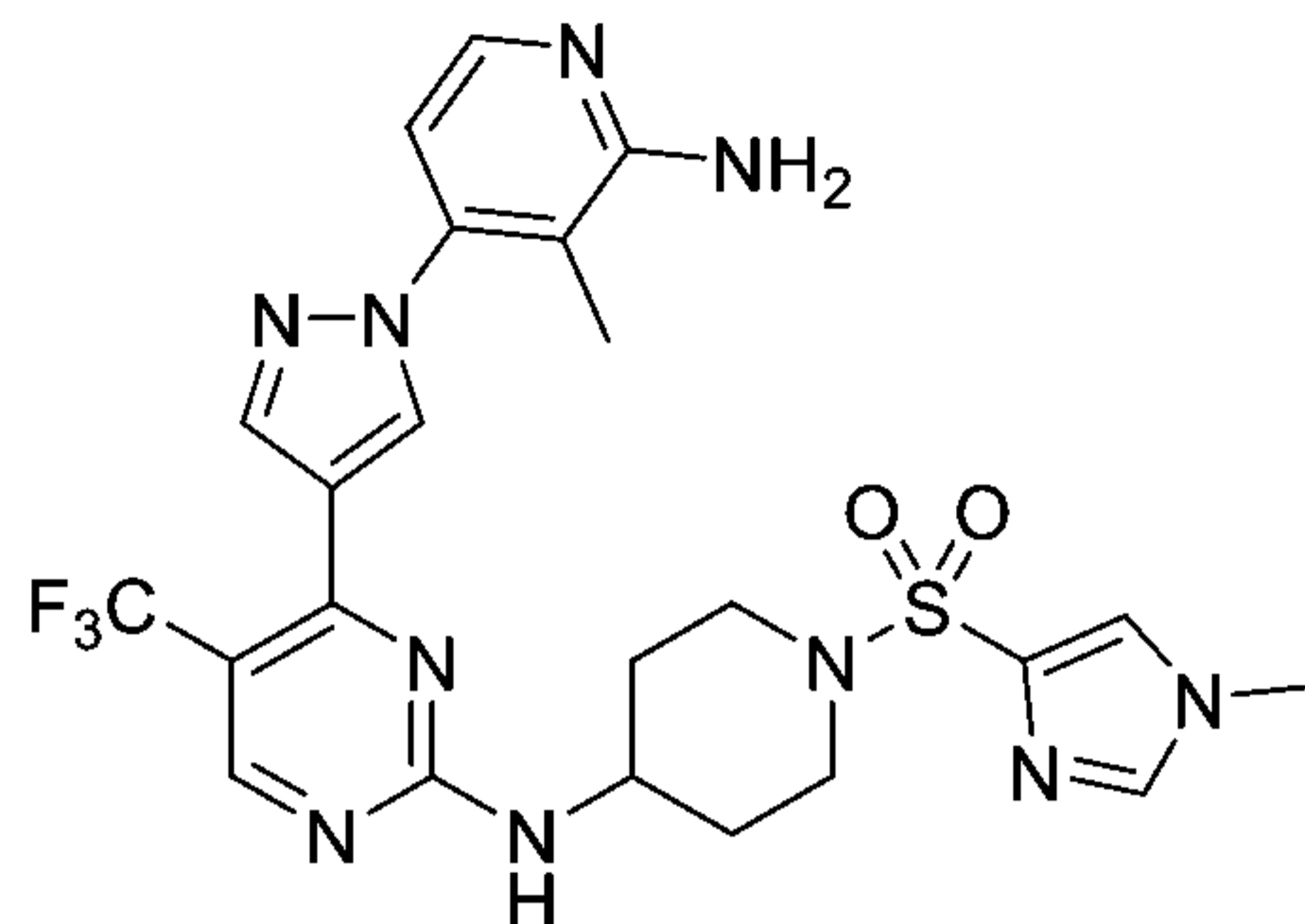
【0467】 將*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體12, 10 mg, 0.022 mmol)、(*R*)-(四氫呋喃-3-基)甲醇(6.7 mg, 0.066 mmol)及三苯基膦(20.1 mg, 0.077 mmol)於THF (0.15 mL)中之混合物加熱至80°C。在此溫度下, 逐滴添加於THF (0.110 mL)中之偶氮二甲酸二異丙基酯(8.5 μ L, 0.044 mmol), 且將反應混合物在80°C下攪拌1小時。在冷卻至室溫後, 用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{22}H_{28}F_3N_8O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 541.2; 實測值: 541.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 38.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.92 - 3.70 (m, 5H), 3.69 - 3.54 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.81 - 2.57 (m, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 3H)。由於存在旋轉異構物而校正:¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.54 (s, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 8.29 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.92 - 3.70 (m, 5H), 3.69 - 3.54 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.81 - 2.57 (m, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 3H)。

實例34. 反式-4-(4-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)環己烷-1-甲腈



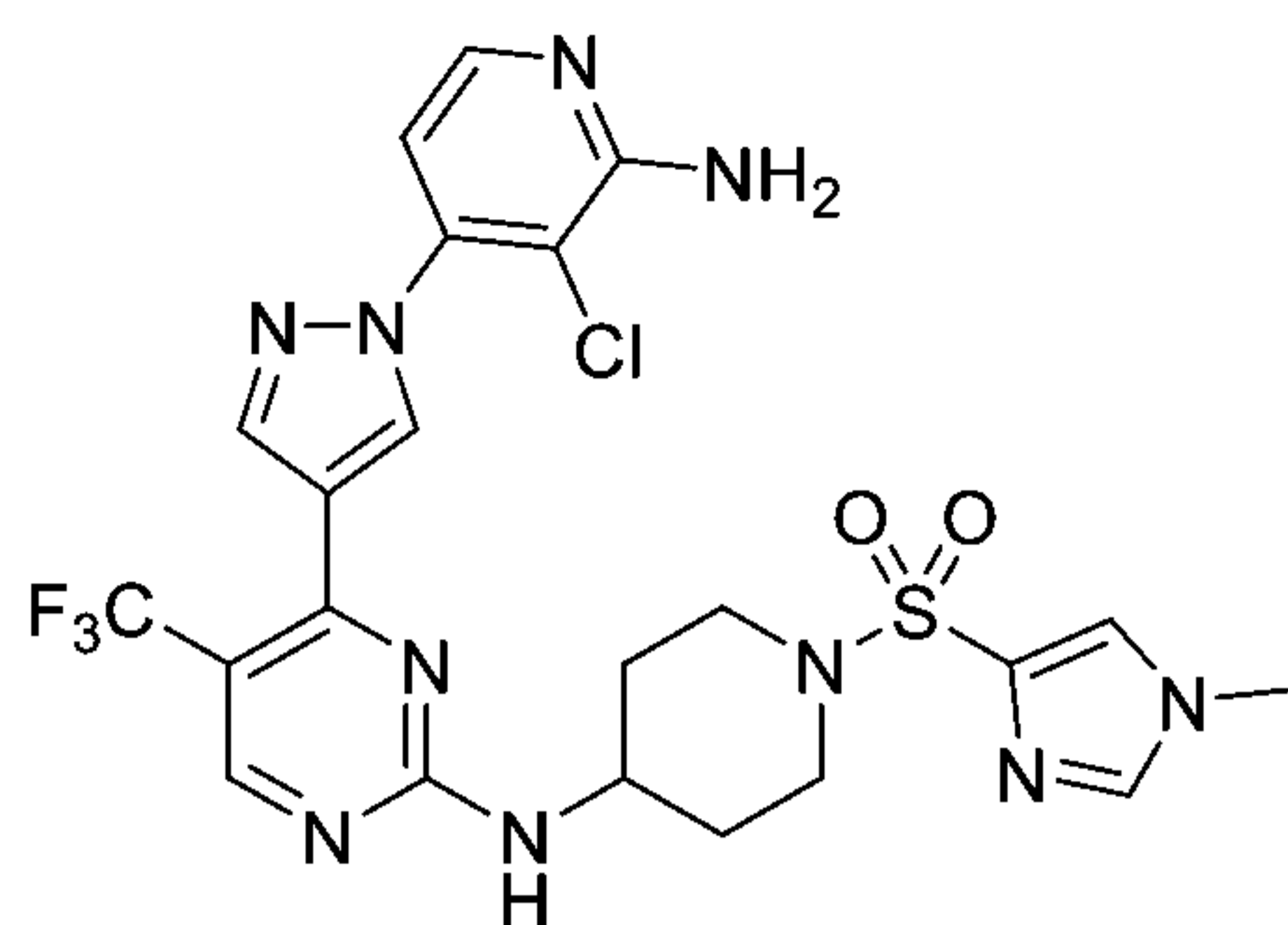
【0468】 向*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體9, 250 mg, 0.640 mmol)、4-羥基環己烷-1-甲腈(240 mg, 1.92 mmol)及三苯基膦(336 mg, 1.28 mmol)於THF (3.2 mL)中之混合物添加(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二-第三丁基酯(442 mg, 1.92 mmol), 且將反應混合物用氮吹掃並於微波反應器中在130°C下輻照1小時。在冷卻至室溫後, 用乙腈、水及若干滴TFA稀釋混合物, 且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)純化混合物。收集第二個峰, 且利用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 利用含有0.1% NH₄OH之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進一步純化所獲得之材料。C₂₁H₂₇F₃N₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 498.1; 實測值: 498.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, *J* = 29.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 8.06 - 7.86 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.00 - 2.75 (m, 6H), 2.20 - 2.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.59 (s, 0.5H), 8.53 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 8.17 (s, 0.5H), 8.01 (s, 0.5H), 7.98 - 7.86 (m, 1.5H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.00 - 2.75 (m, 6H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H)。

實例 35. 4-(1-(2-胺基-3-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



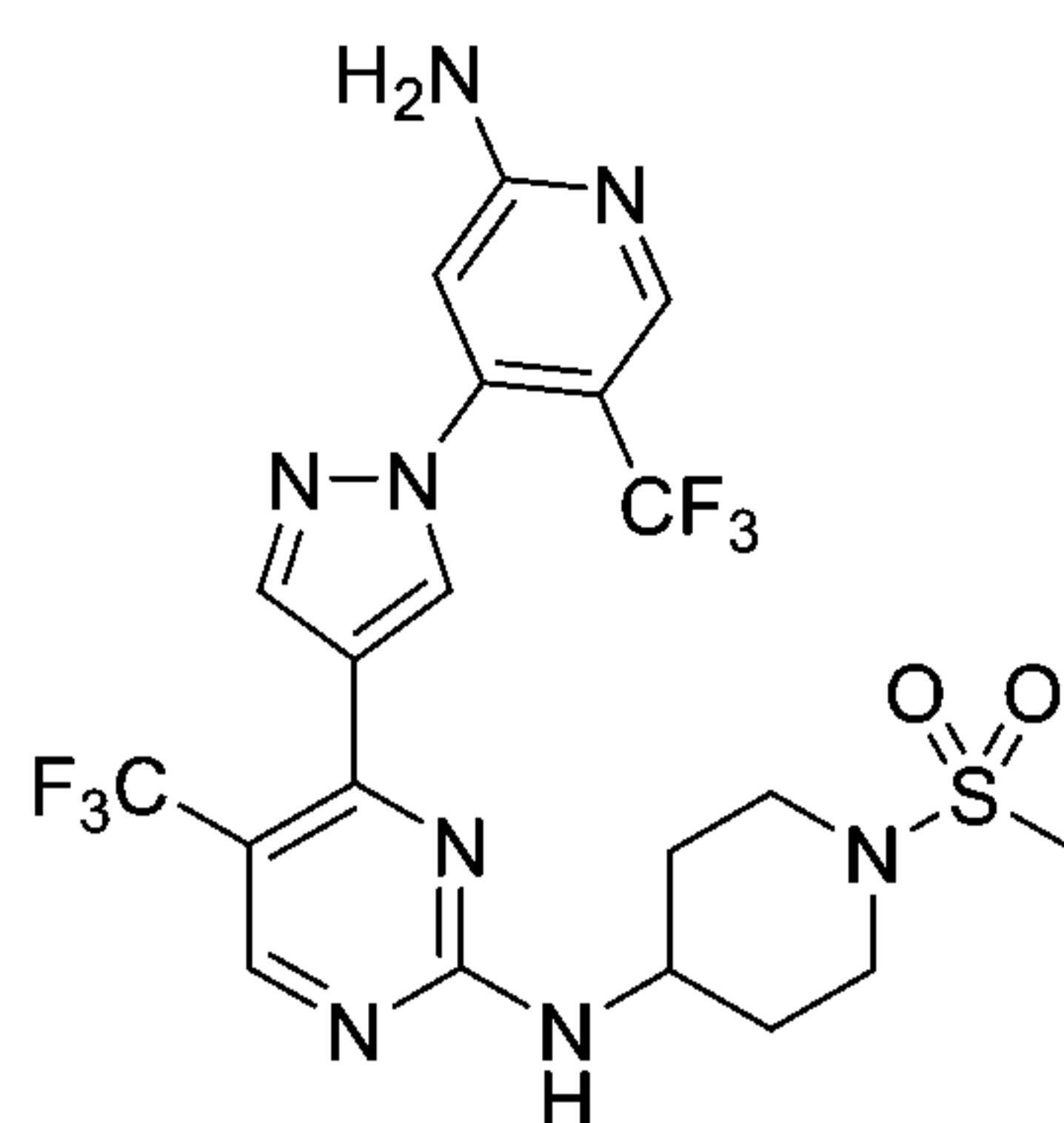
【0469】 將 4-氯-3-甲基吡啶-2-胺(37.5 mg, 0.263 mmol)、*N*-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體 12, 40 mg, 0.088 mmol)及碳酸銨(114 mg, 0.351 mmol)於無水 DMF (0.292 mL)中之混合物在 140°C下攪拌 16 小時。冷卻後，用乙腈及甲醇(4:1)稀釋反應混合物。將懸浮液過濾且利用製備型 LCMS (Sunfire C18 管柱，利用含有 0.1% TFA 之乙腈/水梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化濾液。 $C_{23}H_{26}F_3N_{10}O_2S$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 563.2 ; 實測值 563.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.15 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.64 (s, 0.4H), 8.62 (s, 0.6H), 8.60 (s, 0.6H), 8.56 (s, 0.4H), 8.33 (s, 0.6H), 8.23 (s, 0.4H), 8.15 - 7.95 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H)。

實例 36. 4-(1-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



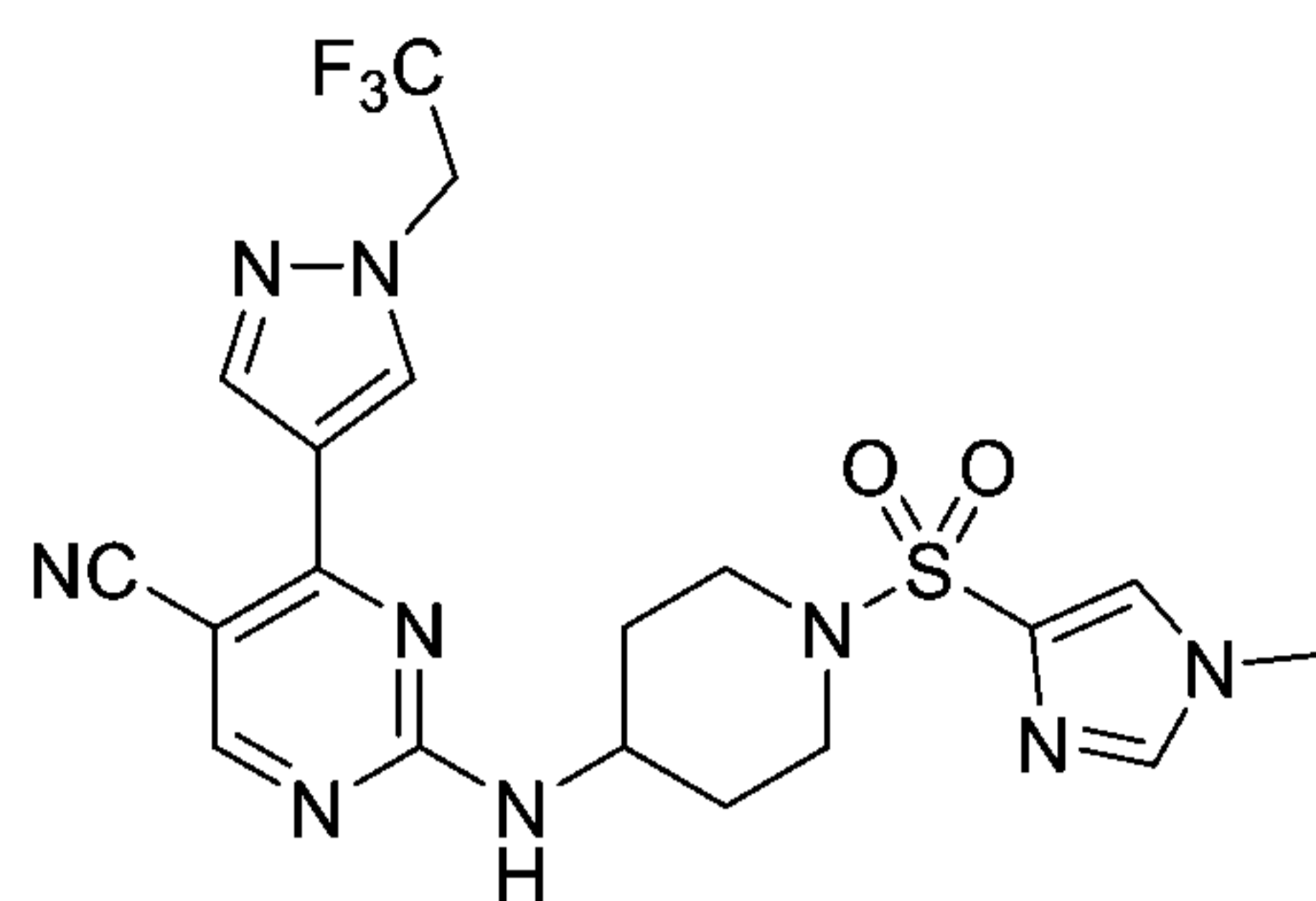
【0470】 將3,4-二氯吡啶-2-胺(57.1 mg, 0.351 mmol)、*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體 12, 80 mg, 0.175 mmol)及碳酸銫(228 mg, 0.701 mmol)於無水 DMF (0.584 mL)中之混合物在 120°C 下攪拌 2 小時。冷卻後，用乙腈及甲醇(4:1)稀釋反應混合物。將懸浮液過濾且利用製備型 LCMS (Sunfire C18 管柱，利用含有 0.1% TFA 之乙腈/水梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化濾液。C₂₂H₂₃ClF₃N₁₀O₂S 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 583.1 ; 實測值 583.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 - 8.62 (m, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.33 - 8.16 (m, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.08 - 1.83 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.74 (s, 0.6H), 8.65 (s, 0.4H), 8.62 (s, 0.4H), 8.59 (s, 0.6H), 8.27 (s, 0.6H), 8.19 (s, 0.4H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.08 - 1.83 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H)。

實例 37. 4-(1-(2-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

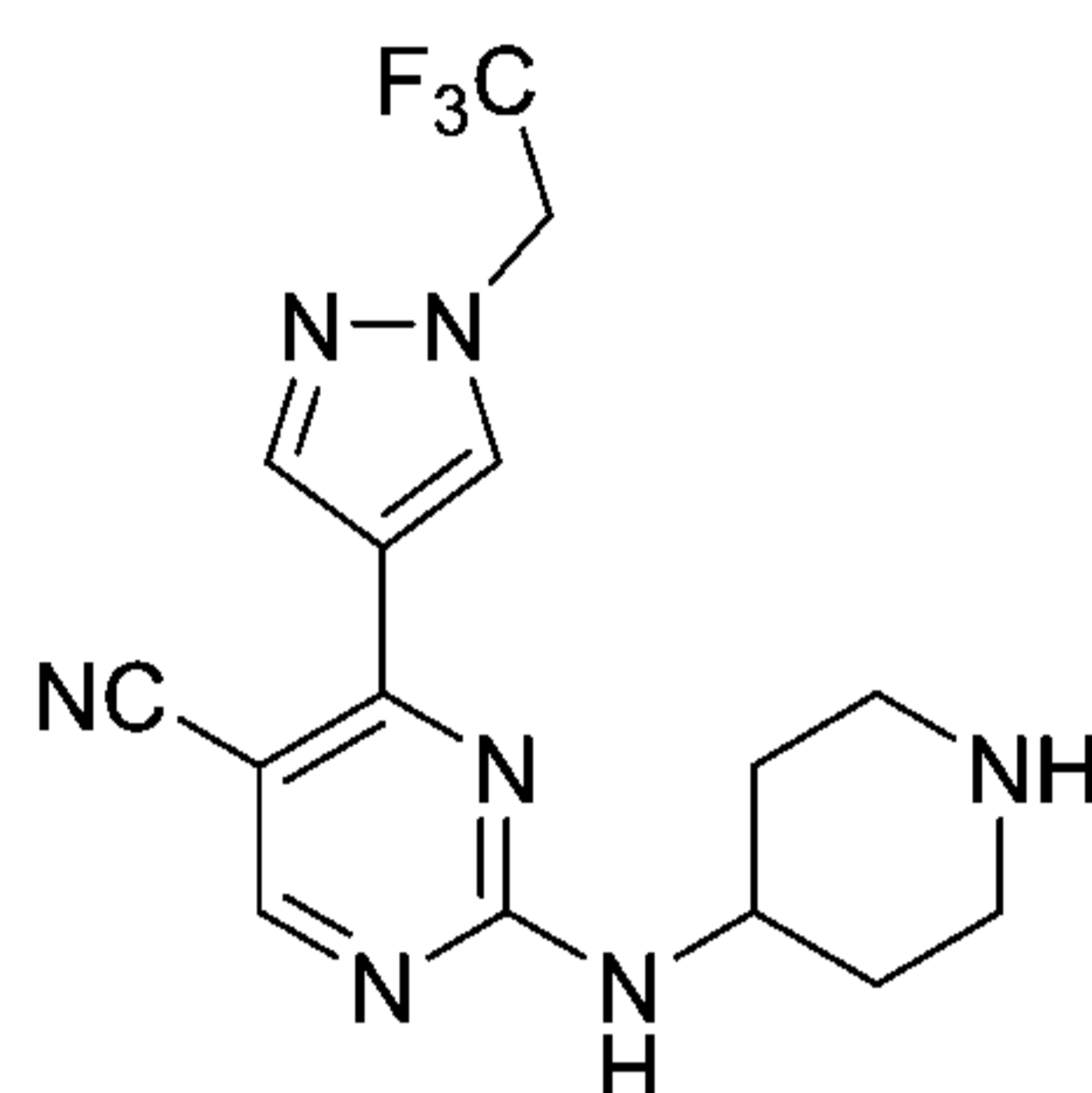


【0471】 將 4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(50.3 mg, 0.256 mmol)、*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體 9, 50 mg, 0.128 mmol)及碳酸銻(167 mg, 0.512 mmol)於無水 DMF (0.427 mL)中之混合物在 120°C 下加熱 2 小時。冷卻後，用乙腈及甲醇(4:1)稀釋反應混合物。將懸浮液過濾且利用製備型 LCMS (Sunfire C18 管柱，利用含有 0.1% TFA 之乙腈/水梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化濾液。 $C_{20}H_{21}F_6N_8O_2S$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 551.1; 實測值 551.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 - 8.57 (m, 1H), 8.52 - 8.36 (m, 2H), 8.34 - 8.13 (m, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.66 (s, 0.4H), 8.60 (s, 0.6H), 8.51 (s, 0.6H), 8.41 (s, 1.4H), 8.32 (s, 0.6H), 8.17 (s, 0.4H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 6.66 (s, 0.6H), 6.64 (s, 0.4H), 4.12 - 3.94 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 5H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 2H)。

實例 38. 2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈



步驟1：2-((4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

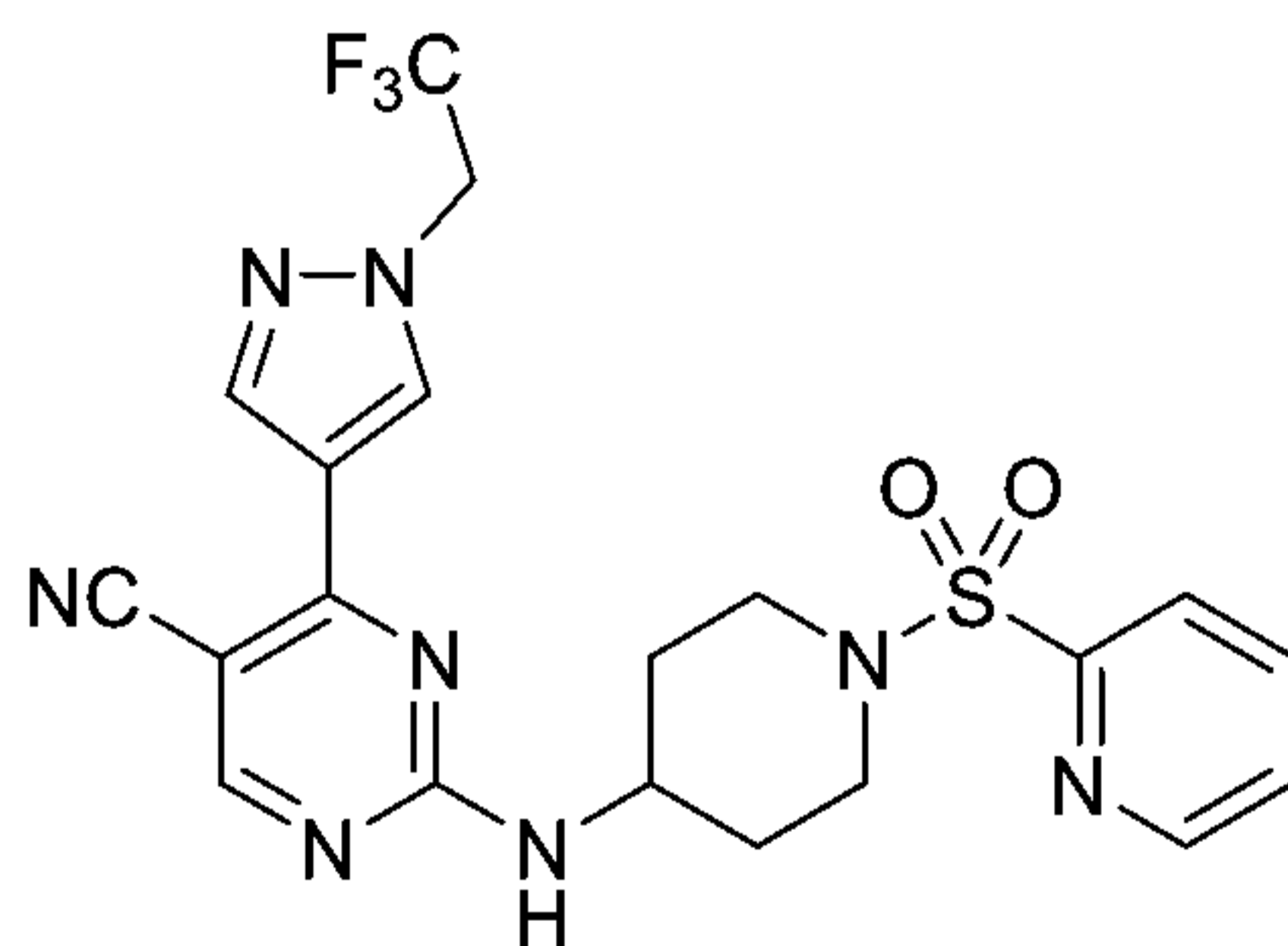


【0472】 於帶有攪拌棒之微波小瓶中，將4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體13, 2.2 g, 6.51 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(2.70 g, 9.77 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂加合物(0.531 g, 0.651 mmol)及碳酸鈉(4.14 g, 39.1 mmol)於乙腈(13.6 mL)及水(2.72 mL)中之混合物用氮吹掃且於微波反應器中在110°C下輻照2小時。在冷卻至室溫後，添加4莫耳濃度之HCl於二噁烷中之溶液(20 mL, 80 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著用MeOH (10 mL)稀釋該混合物且在室溫下再攪拌30分鐘。接著用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。棄掉有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₁₅H₁₇F₃N₇之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 352.1；實測值352.2。

步驟2 2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

【0473】 向2-(六氫吡啶-4-基胺基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈(307 mg, 0.87 mmol)於THF (5 mL)中之混合物添加1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯(0.235 g, 1.303 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(0.25 mL, 1.794 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物在真空中濃縮，且向粗製殘餘物添加乙腈、水及若干滴TFA，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)純化混合物。C₁₉H₂₁F₃N₉O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 496.1；實測值496.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 - 8.59 (m, 2H), 8.36 - 8.20 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (dd, *J* = 11.7, 5.4 Hz, 2H), 5.33 (p, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.96 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.70 (s, 0.4H), 8.69 (s, 0.6H), 8.64 (s, 0.6H), 8.61 (s, 0.4H), 8.33 (s, 0.6H), 8.28 - 8.20 (m, 1.4H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 3.96 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H)。

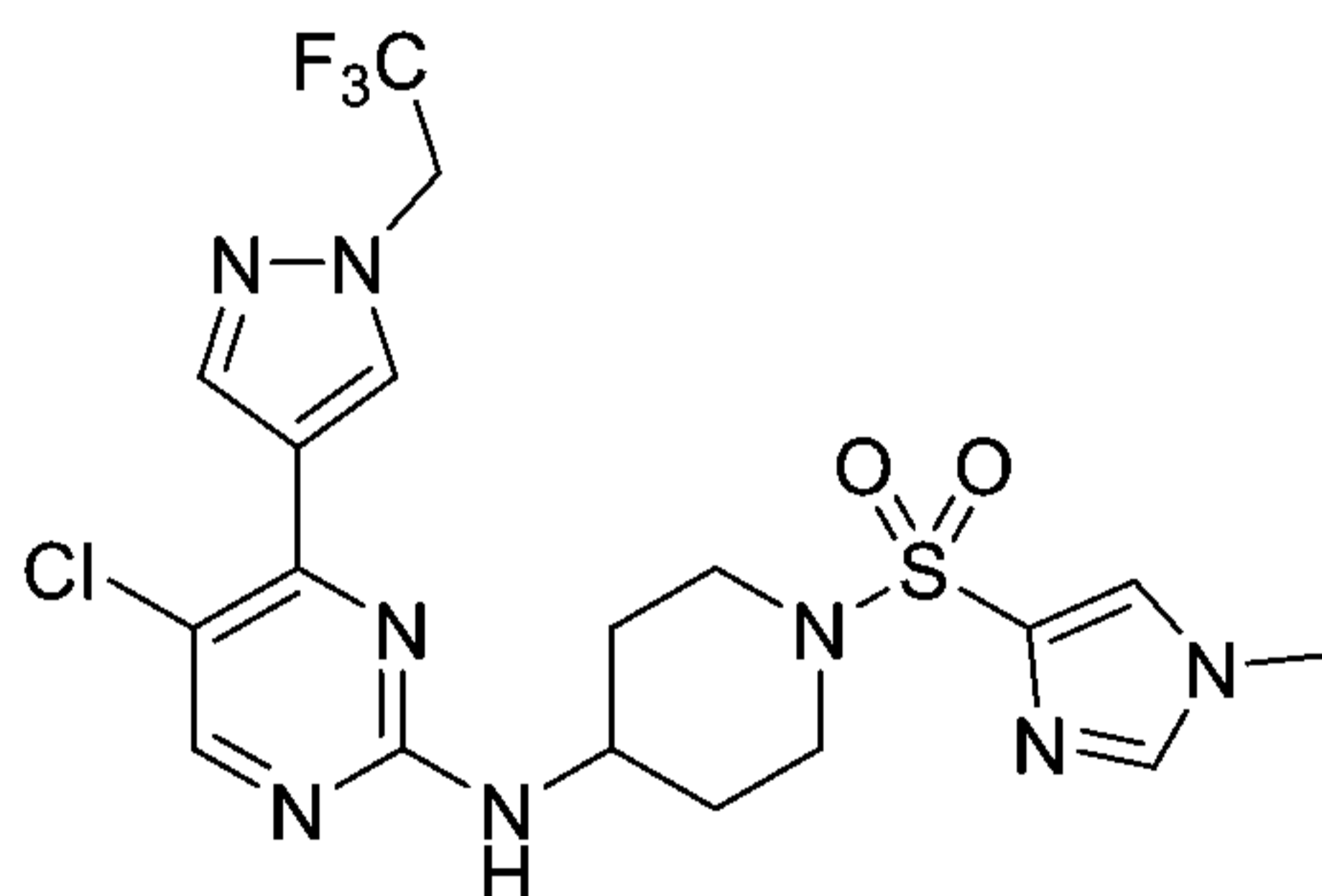
實例39. 2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈



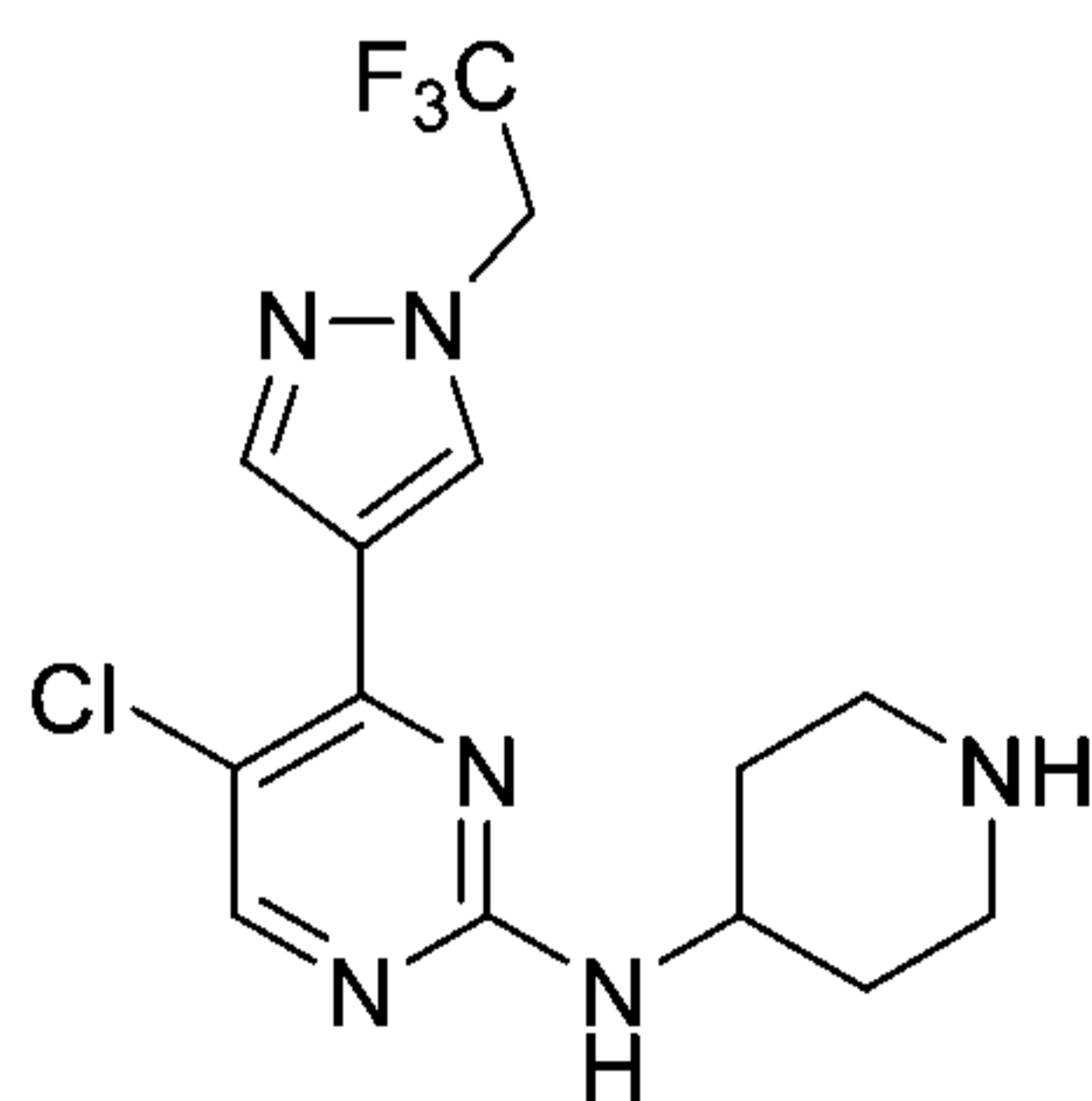
【0474】 此化合物係根據實例38中所闡述之程序，使用吡啶-2-磺醯氯代替1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₀H₂₀F₃N₈O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 493.1；實測值：493.1。¹H NMR (600

MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.72 - 8.59 (m, 2H), 8.28 (d, $J = 70.3$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.94 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J = 8.1, 4.3$ Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.61 - 1.49 (m, 2H)。由於存在旋轉異構物而校正： ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物混合物) δ 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.70 (s, 0.4H), 8.68 (s, 0.6H), 8.64 (s, 0.6H), 8.61 (s, 0.4H), 8.34 (s, 0.6H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.22 (s, 0.4H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 2H)。

實例40. 5-氯-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺



步驟1：5-氯-N-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺



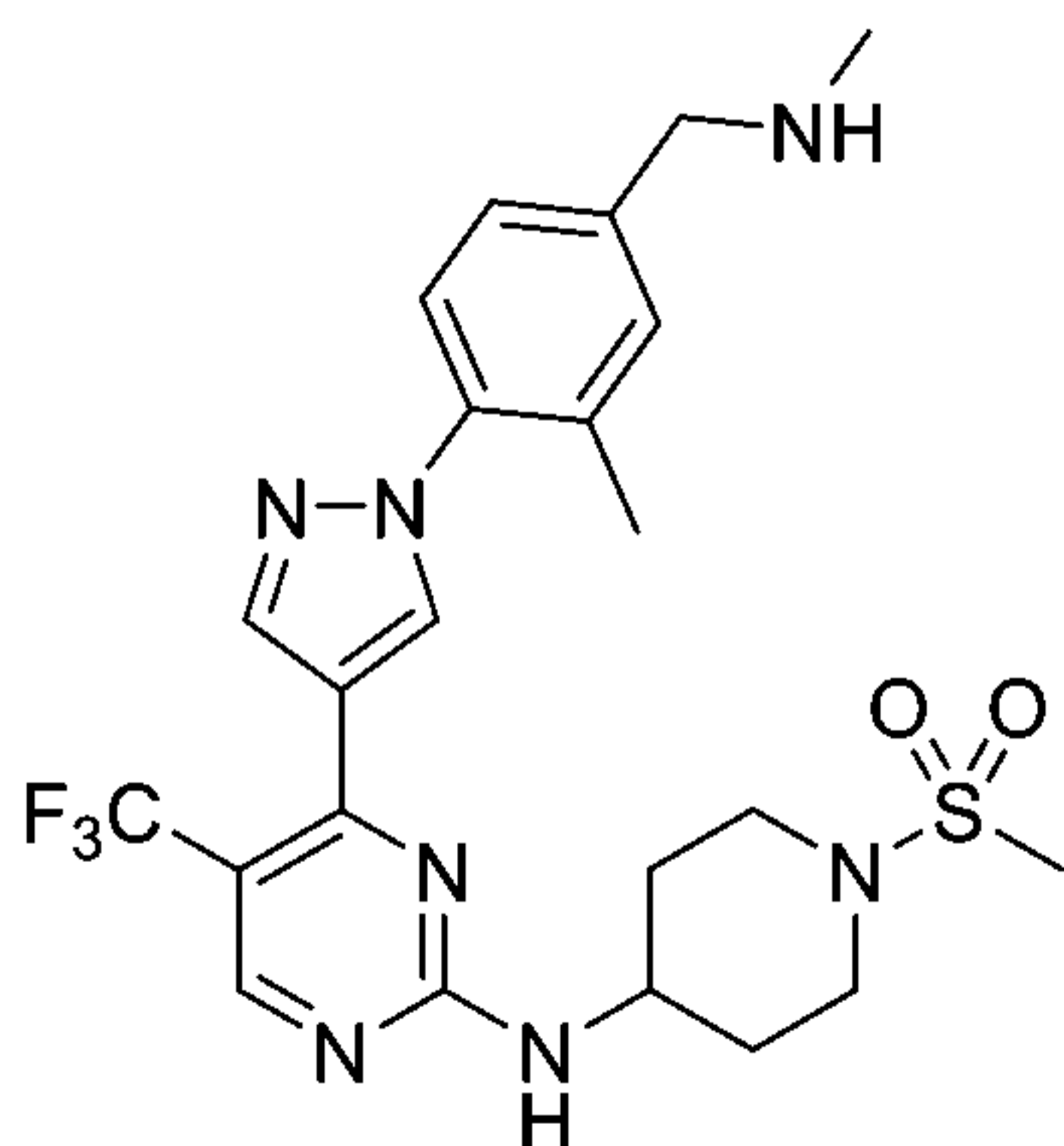
【0475】 將4-((4,5-二氯嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體14, 100 mg, 0.288 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(80 mg, 0.288 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂加合物(23.52 mg, 0.029 mmol)及碳酸鈉(122 mg, 1.152 mmol)於乙腈(1.2 mL)及水(0.24

mL)中之混合物用氮吹掃且在80°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(1 mL, 4 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著用MeOH (1 mL)稀釋該混合物且在室溫下再攪拌30分鐘。接著用水稀釋該混合物且用CH₂Cl₂萃取。棄掉有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性並用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₁₄H₁₇ClF₃N₆之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 361.1；實測值：361.2。

步驟2：5-氯-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

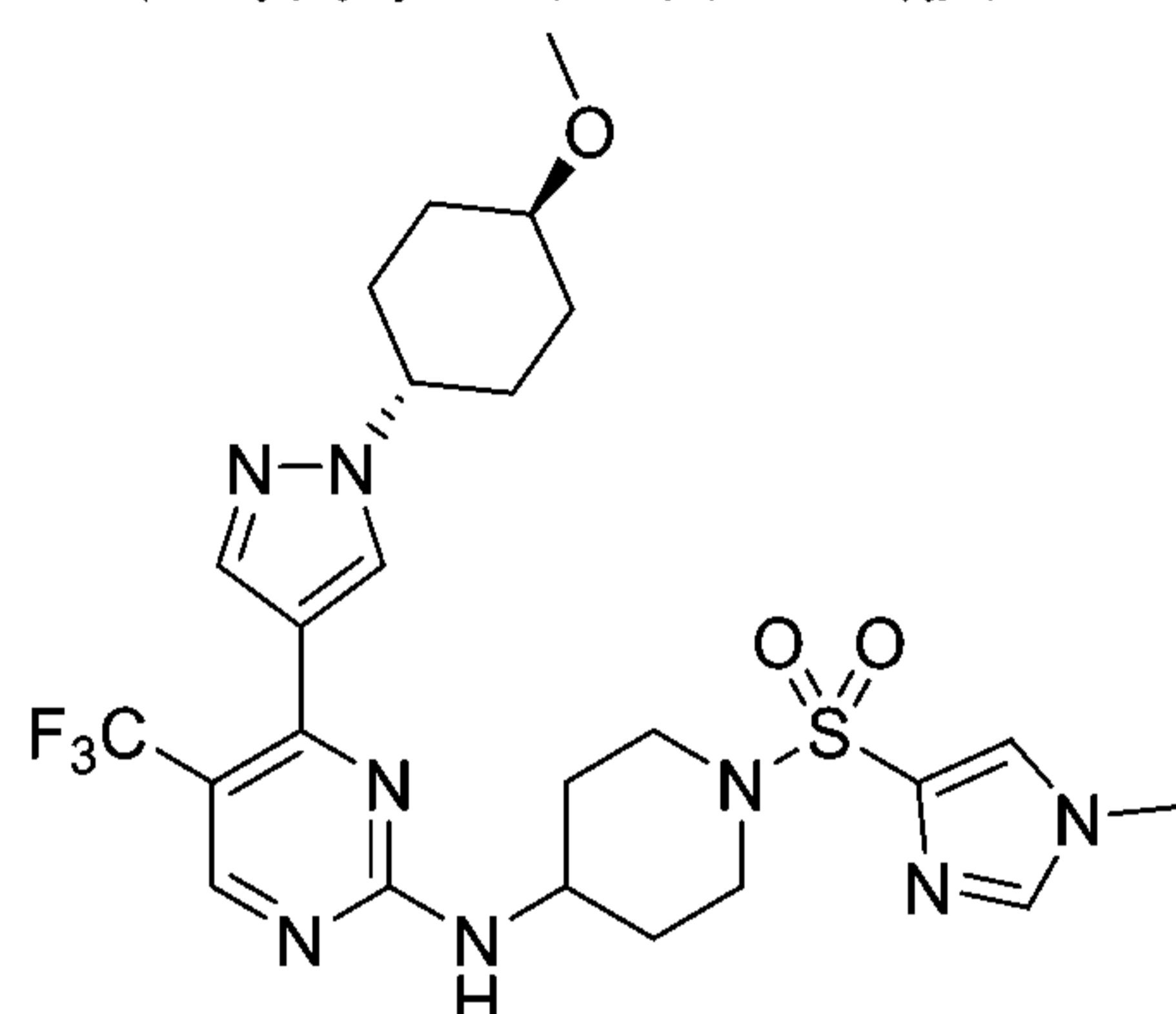
【0476】 向5-氯-N-(六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(來自步驟1)於THF (1.5 mL)中之混合物添加1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯(78 mg, 0.43 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(0.08 mL, 0.574 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著用乙腈、水及若干滴TFA稀釋反應混合物，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)純化混合物。C₁₈H₂₁ClF₃N₈O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 505.1；實測值505.1。

實例41. 4-(1-(2-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

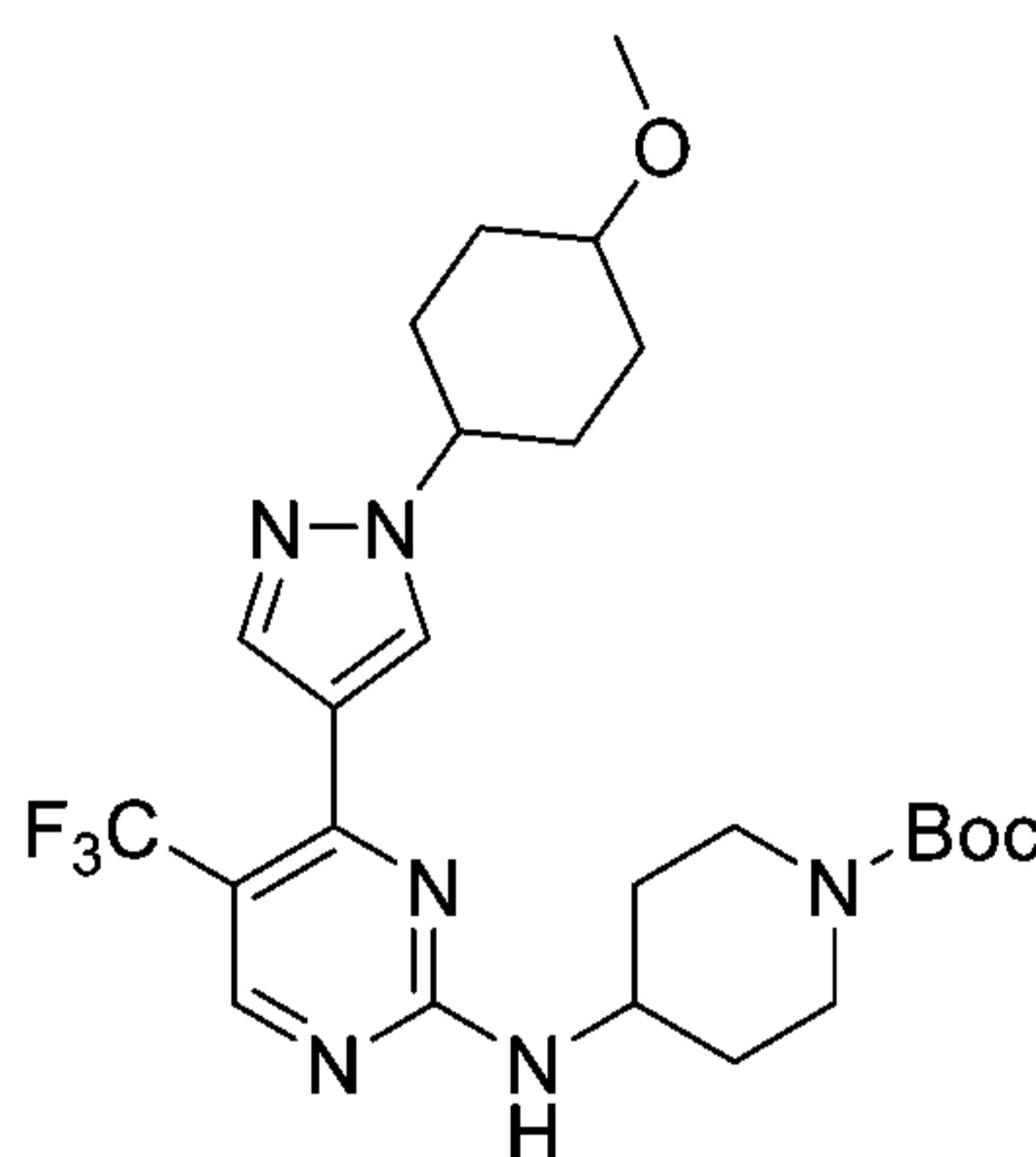


【0477】 此化合物係根據實例29中所闡述之程序，使用4-氟-3-甲基苯甲醛代替3-氯-4-氟苯甲醛作為起始材料來製備。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。
 $C_{23}H_{29}F_3N_7O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 524.2；實測值：524.1。

實例42. 4-(1-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



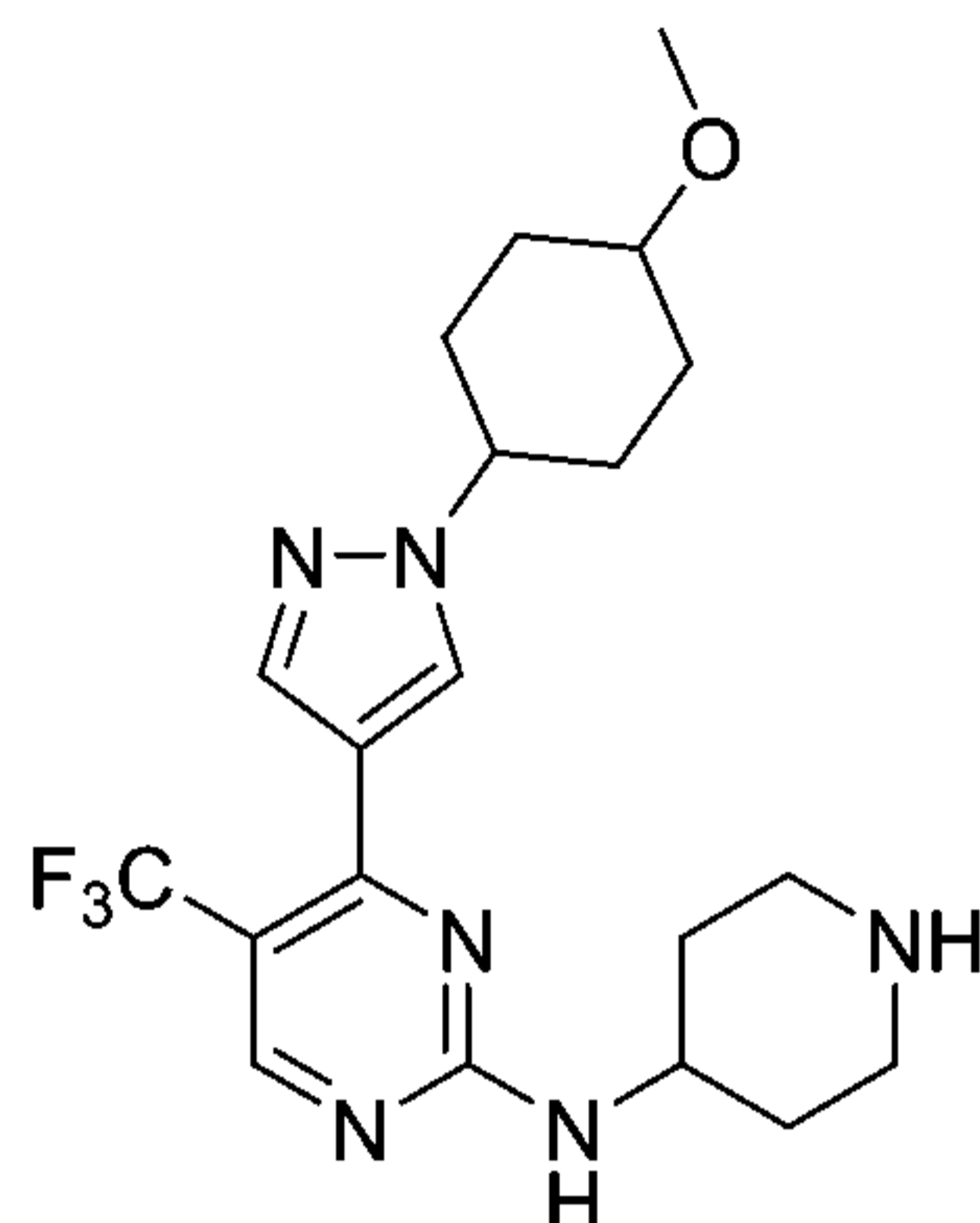
步驟1：4-((4-(1-(4-甲氧基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0478】 將4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體1，600 mg，1.58 mmol)、1-(4-甲氧基環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑(中間體19，482 mg，1.58 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂加合物(129 mg, 0.158 mmol)及碳酸鈉(1.00 g, 9.45 mmol)於乙腈(13.6 mL)及水(2.72 mL)中之混合物用氮吹掃且在80°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，接著用水稀釋該混合物且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。接著用鹽水洗滌合併之有機層，

經MgSO₄乾燥，濃縮，且經由急速管柱層析(Agela Flash Column Silica-CS，利用EtOAc/己烷梯度溶析)進行純化。C₂₅H₃₆F₃N₆O₃之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 525.3；實測值：525.2。

步驟2：4-(1-(4-甲氧基環己基)-1H-吡唑-4-基)-N-(六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



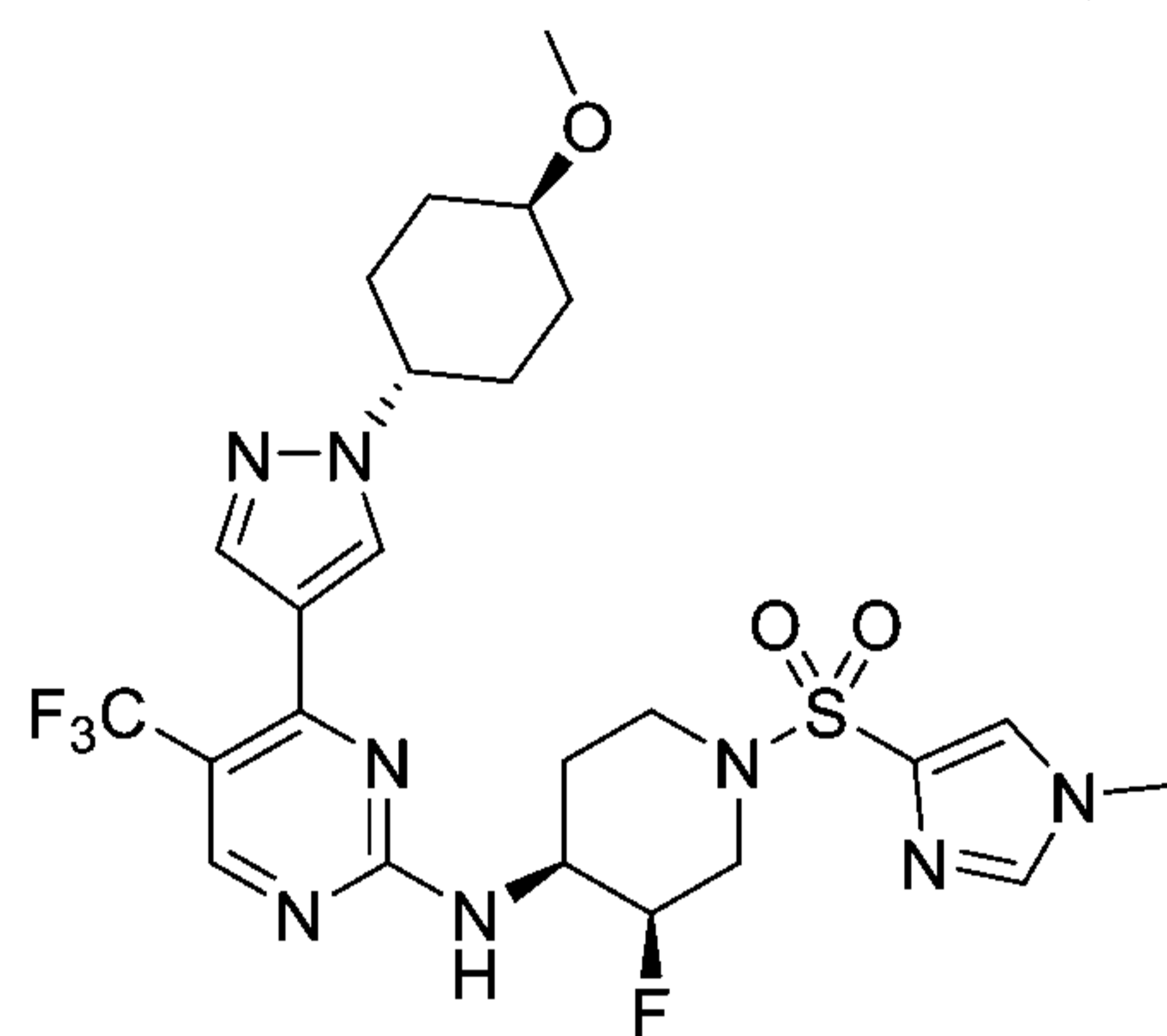
【0479】 向4-((4-(1-(4-甲氧基環己基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(來自步驟1)於THF (7.9 mL)中之混合物添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(7.9 mL, 31.6 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。棄掉有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₂₀H₂₈F₃N₆O之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 425.2；實測值：425.2。

步驟3：4-(1-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

【0480】 向4-(1-(4-甲氧基環己基)-1H-吡唑-4-基)-N-(六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(來自步驟2, 590 mg, 0.834 mmol)及1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯(226 mg, 1.25 mmol)於CH₂Cl₂ (25 mL)中之混合物添加三乙胺(349 μL, 2.50 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著將反應混合物濃縮，且利用製備型LCMS，自7.5分鐘之總運行時間收集滯留時間= 5.7分鐘之峰來純化殘餘物

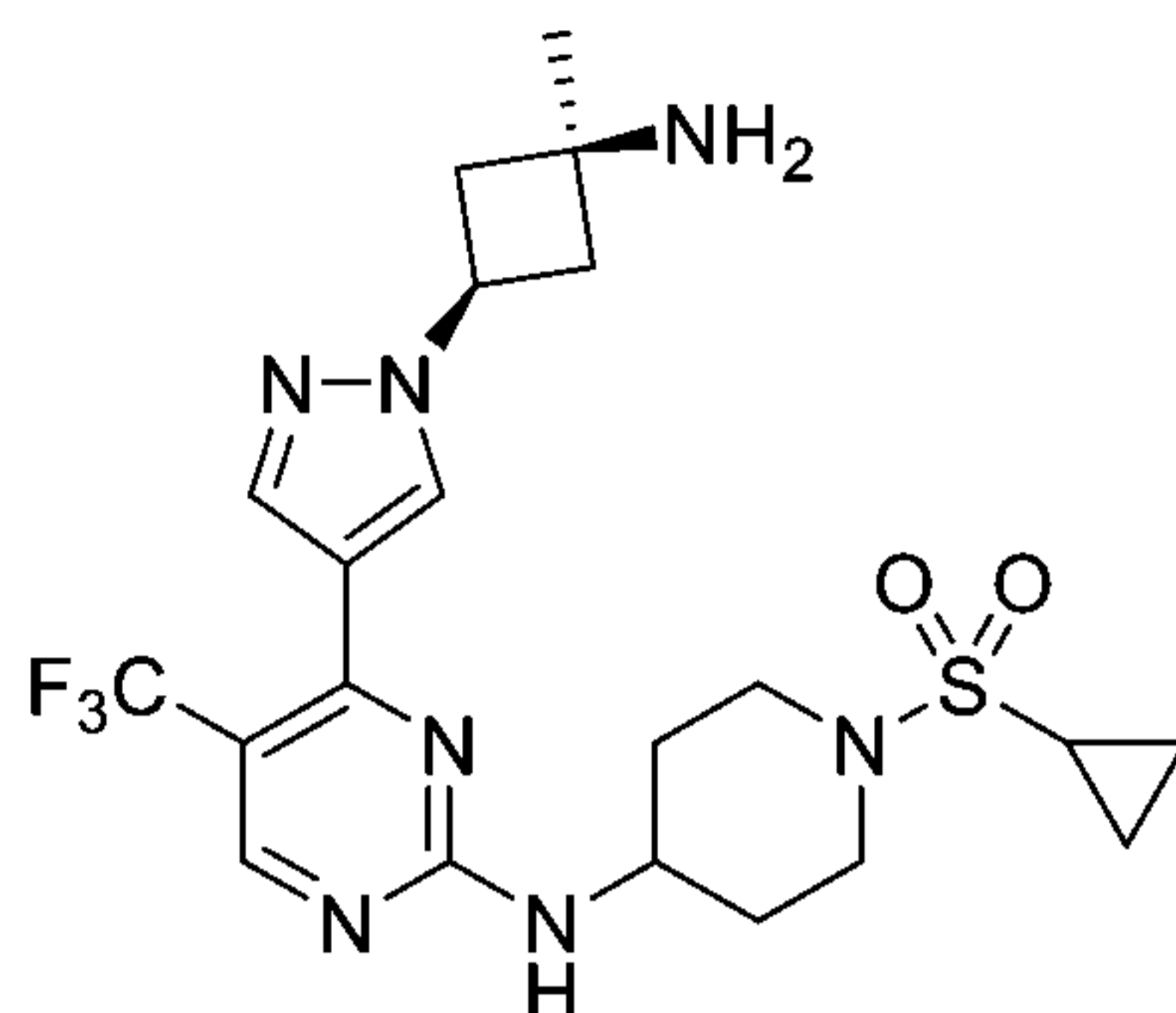
(Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之35%至50%乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)。C₂₄H₃₂F₃N₈O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 569.2；實測值：569.2。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.54 (s, 0.4H), 8.50 (s, 0.6H), 8.22 (s, 0.6H), 8.17 (s, 0.4H), 7.96 (s, 0.6H), 7.92 - 7.86 (m, 1.4H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 0.6H), 3.83 - 3.75 (m, 0.4H), 3.73 (s, 3H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H)。

實例 43. *N*-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-((反式)-4-甲氧基環己基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

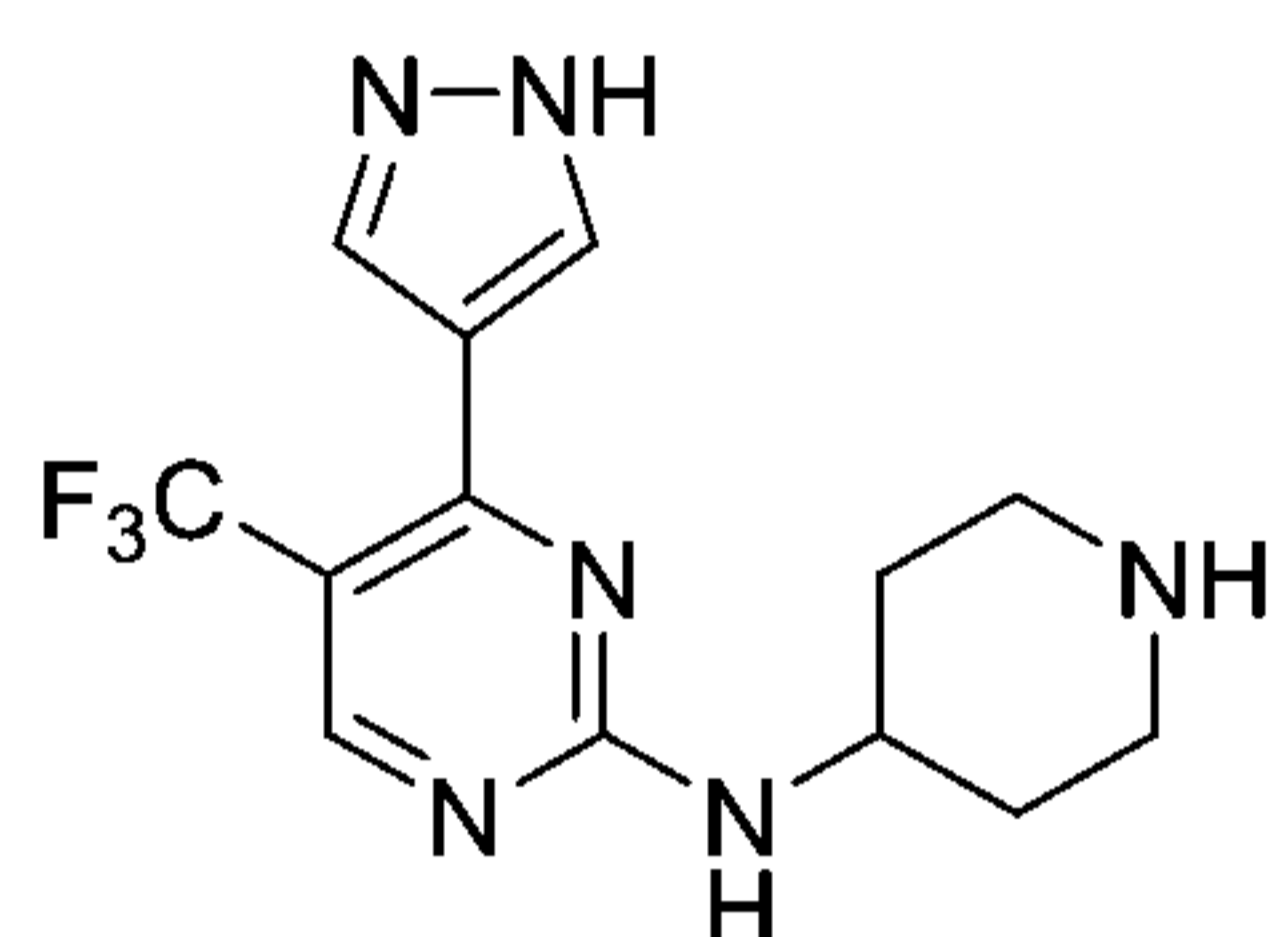


【0481】 此化合物係根據實例40中所闡述之程序，使用(3*R*,4*S*)-4-((4-氟-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體15)代替4-((4,5-二氯嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體14)且1-(4-甲氧基環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啶(中間體19)代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶作為起始材料來製備。利用製備型LCMS，自14.5分鐘之總運行時間收集滯留時間 = 9.5分鐘之峰進行純化(Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之31%至49%乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)。C₂₄H₃₁F₄N₈O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 587.2；實測值：587.2。

實例44. 4-(1-((1*s*,3*s*)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

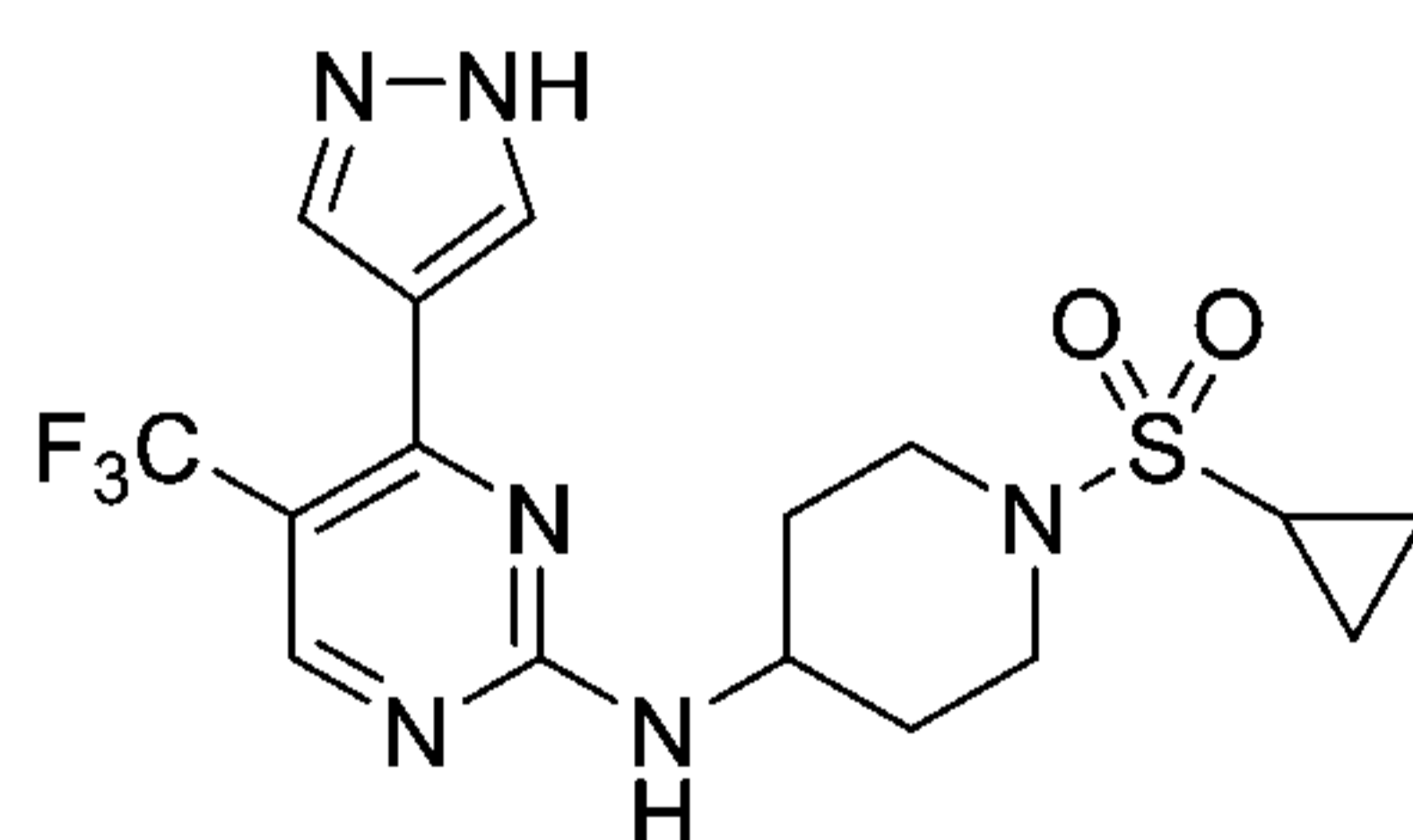


步驟1 : *N*-(六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0482】 向4-((4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體20, 60 mg, 0.146 mmol)於CH₂Cl₂ (0.5 mL)中之溶液添加TFA (0.2 mL)。30分鐘後, 將反應混合物濃縮, 得到呈相應TFA鹽形式之期望產物。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₁₃H₁₆F₃N₆之LCMS計算值(M+H)⁺ : m/z = 313.1 ; 實測值313.2。

步驟2 : *N*-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



【0483】 於帶有攪拌棒之1打蘭(dram)小瓶中, 將*N*-(六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺2,2,2-三氟乙酸鹽(來自步驟1, 50 mg, 0.12 mmol)溶解於CH₃CN (1 mL)中, 接著添加三乙胺(134 μL, 0.961 mmol)及環丙烷磺醯氯(22.5 mg, 0.160 mmol)。30分鐘後, 添加飽和NaHCO₃水溶液(3 mL)且用CH₂Cl₂ (3

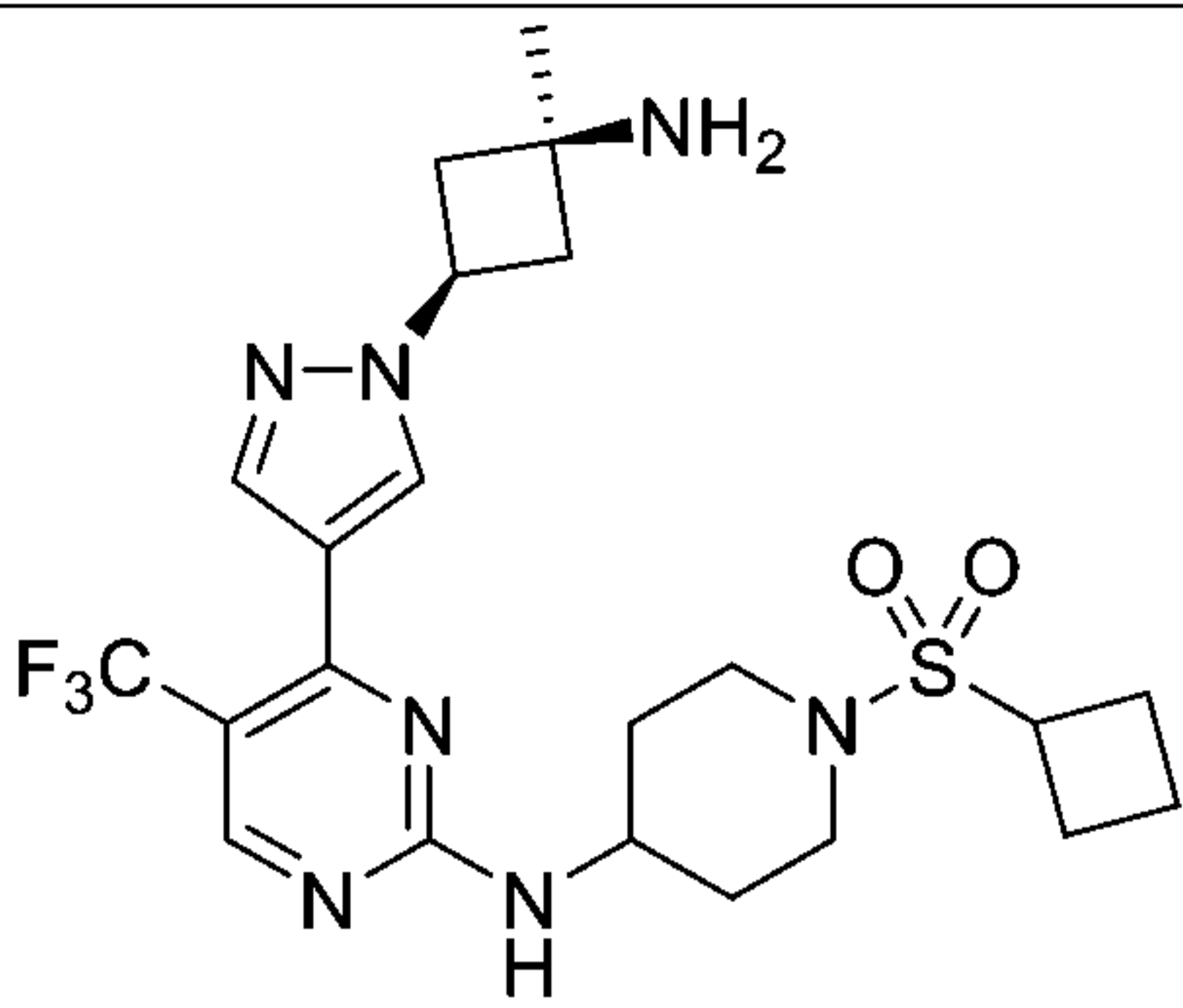
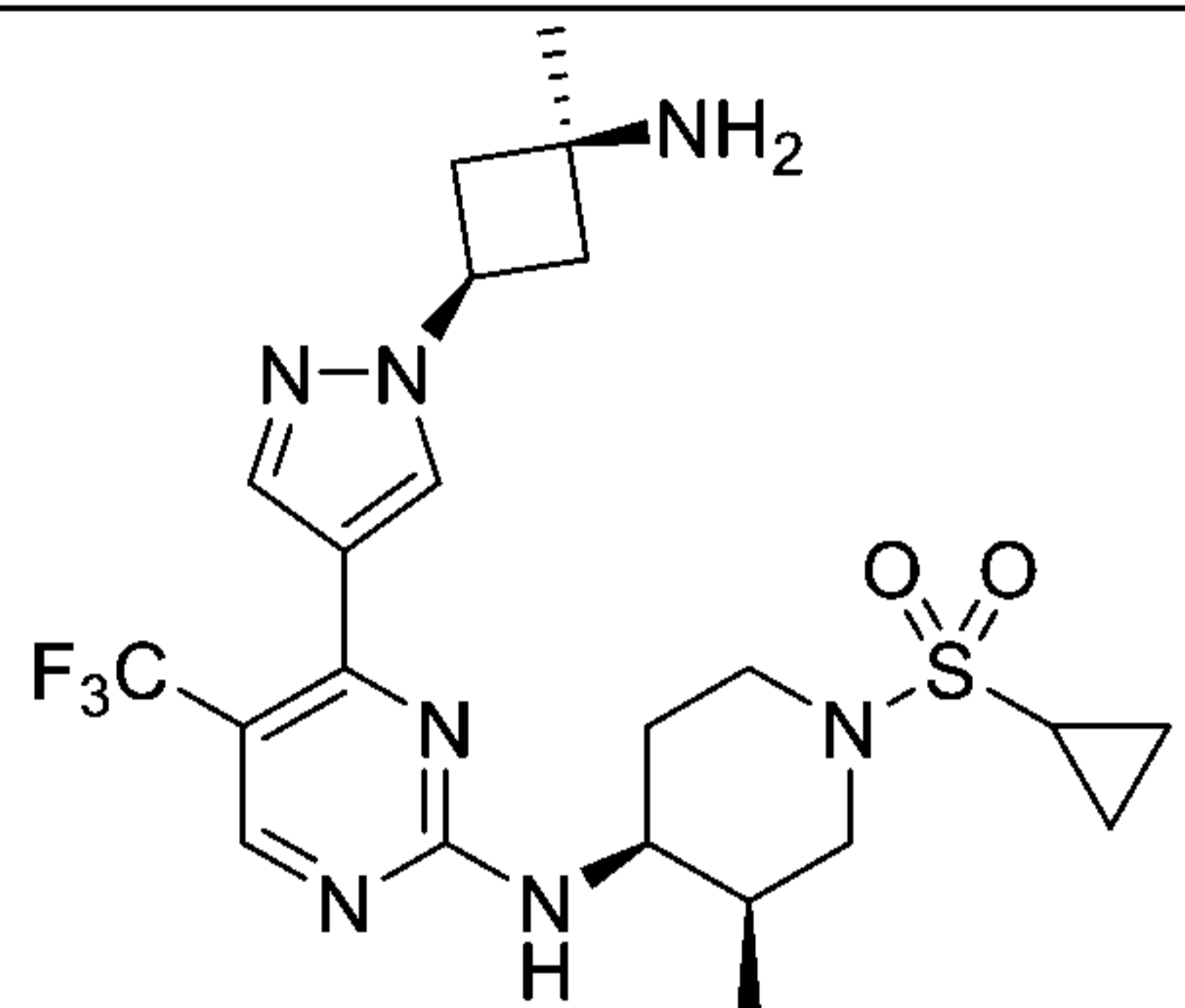
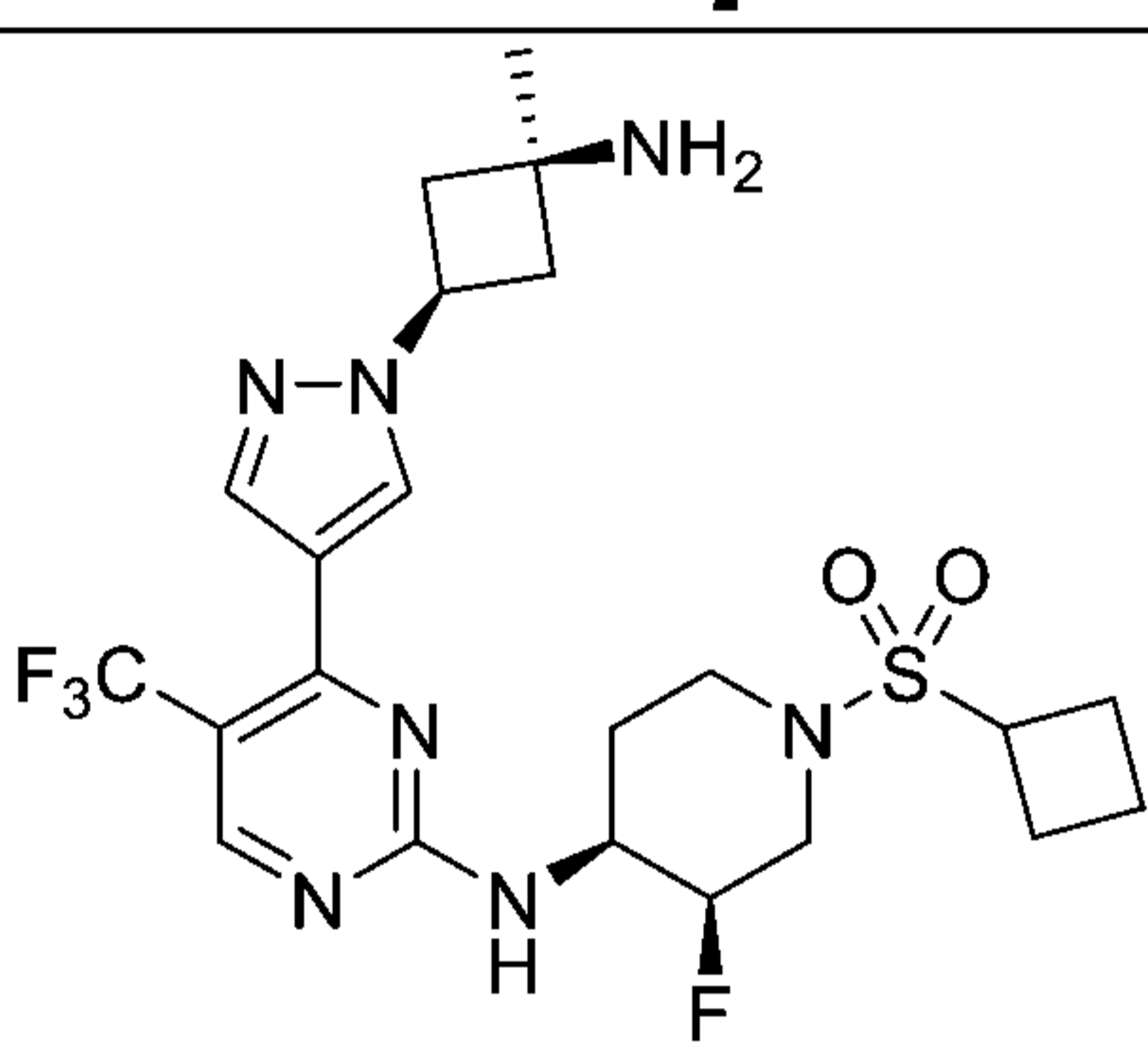
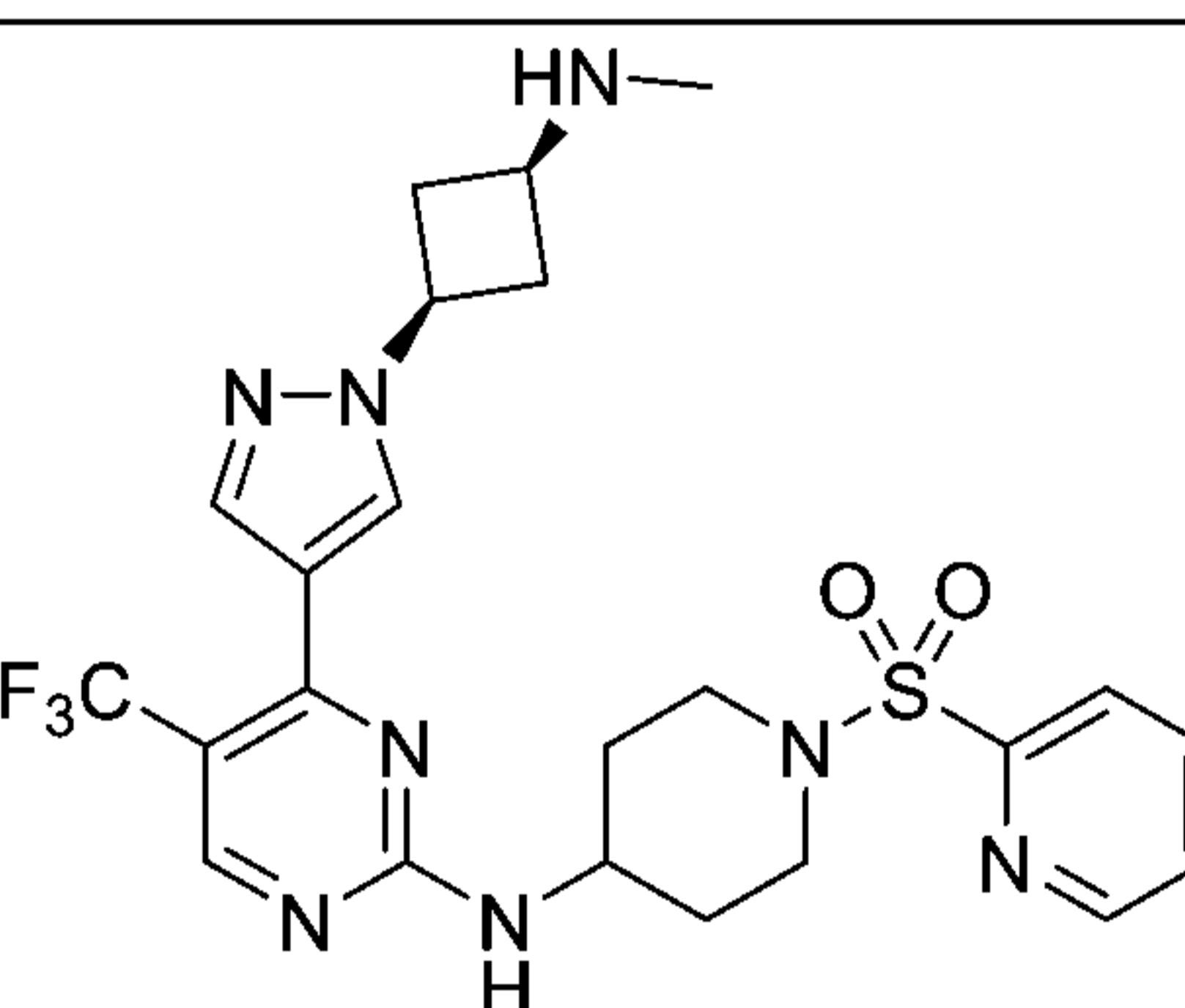
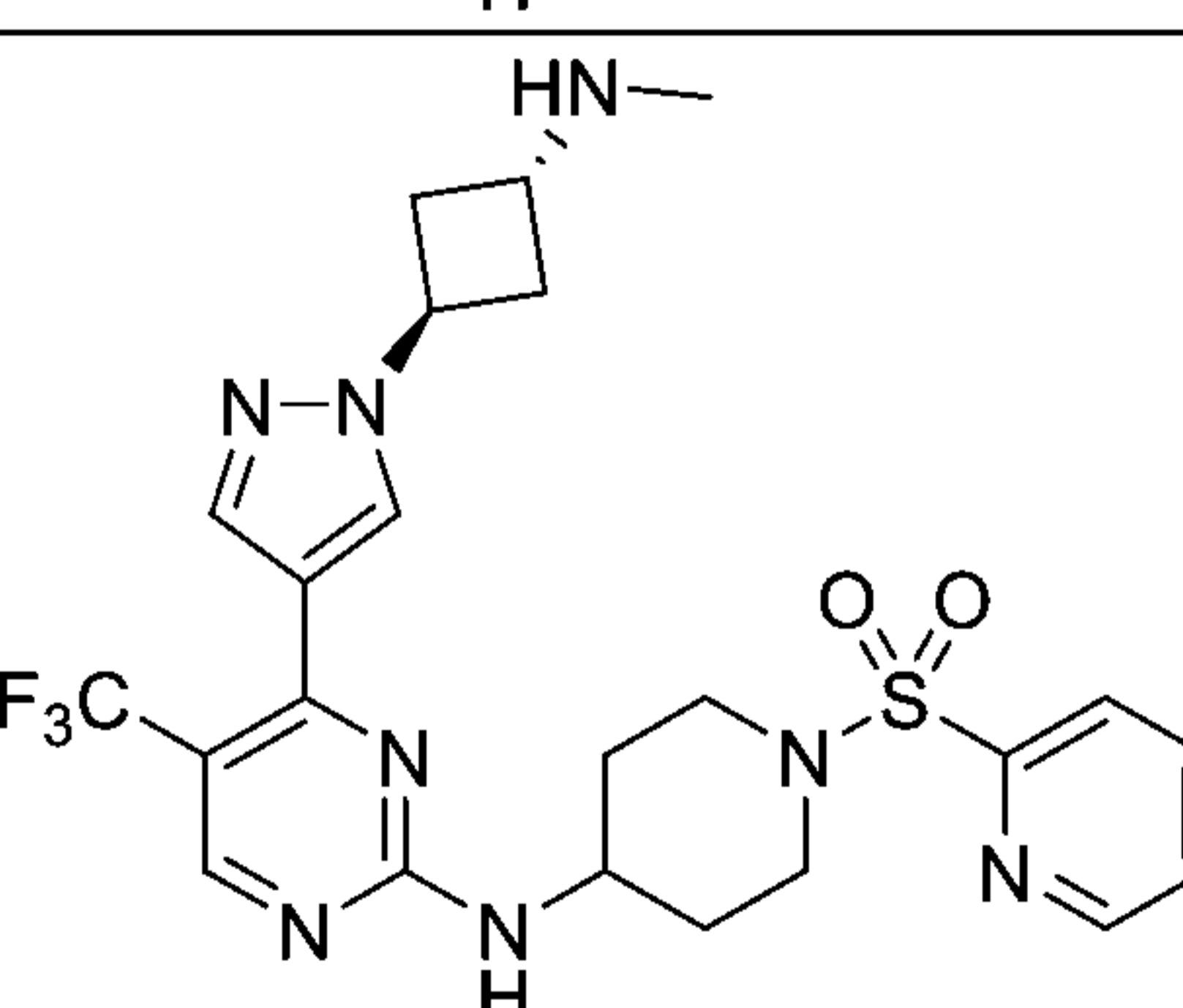
x 3 mL)萃取反應混合物。使合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 之LCMS計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 417.1$ ；實測值417.2。

步驟3：4-(1-((1*s*,3*s*)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

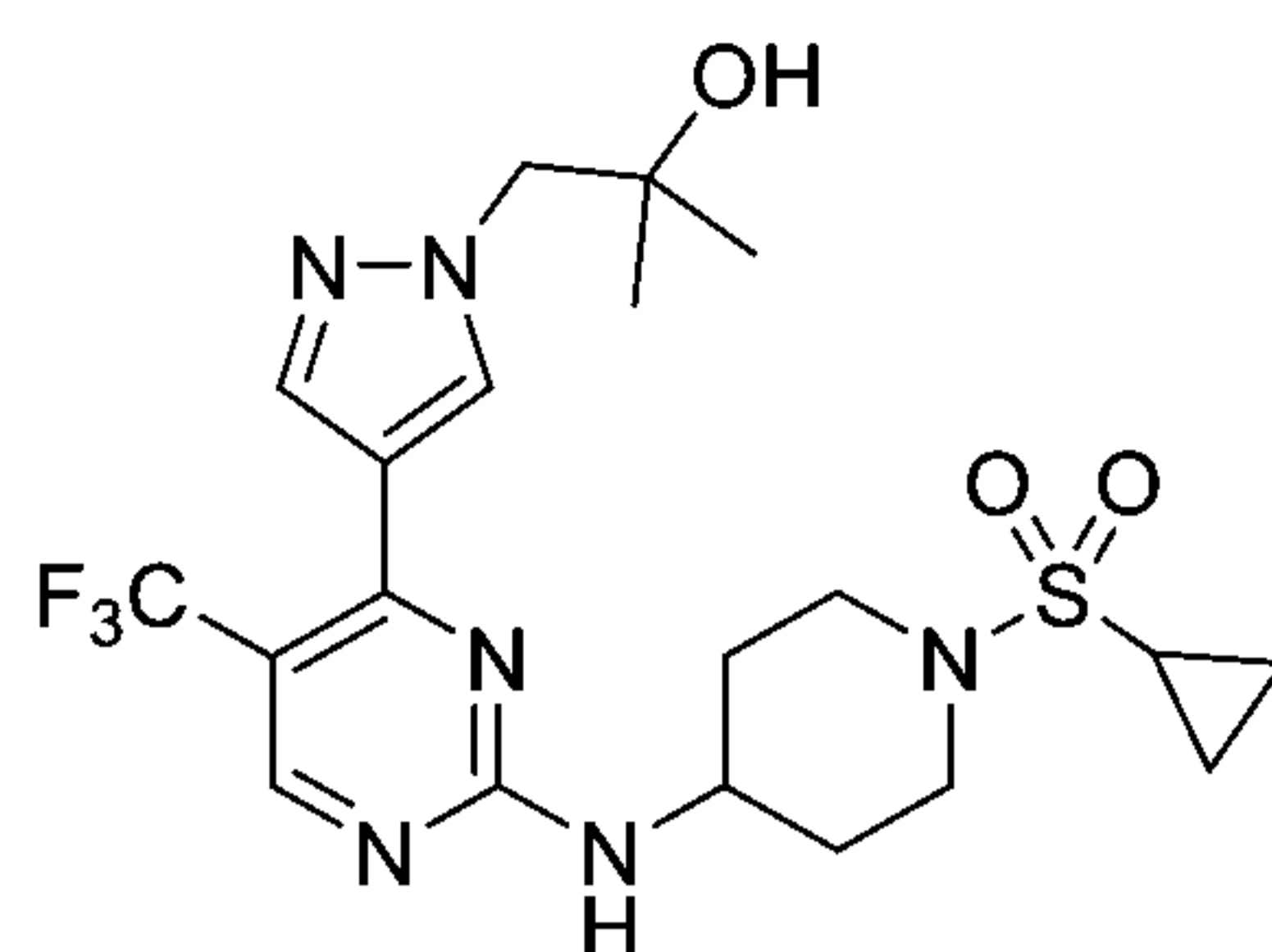
【0484】 向*N*-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(來自步驟2)於乙腈(1.0 mL)中之混合物添加 Cs_2CO_3 (104 mg, 0.320 mmol)及(1*r*,3*r*)-甲磺酸3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基環丁基酯(中間體22, 67.1 mg, 0.240 mmol)，且將反應混合物在 100°C 下攪拌12小時。在冷卻至室溫後，添加三氟乙酸(TFA) (0.5 mL)且將反應混合物攪拌3小時。接著用甲醇稀釋該反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 之LCMS計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 500.2$ ；實測值：500.2。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (旋轉異構物混合物) δ 8.60 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H), 8.31 (s, 0.5H), 8.29 (s, 0.5H), 8.25 (s, 3H), 8.06 (s, 0.5H), 8.03 - 7.92 (m, 1.5H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.04 - 0.97 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H)。

表 2. 表 2 中之化合物係根據實例 44 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

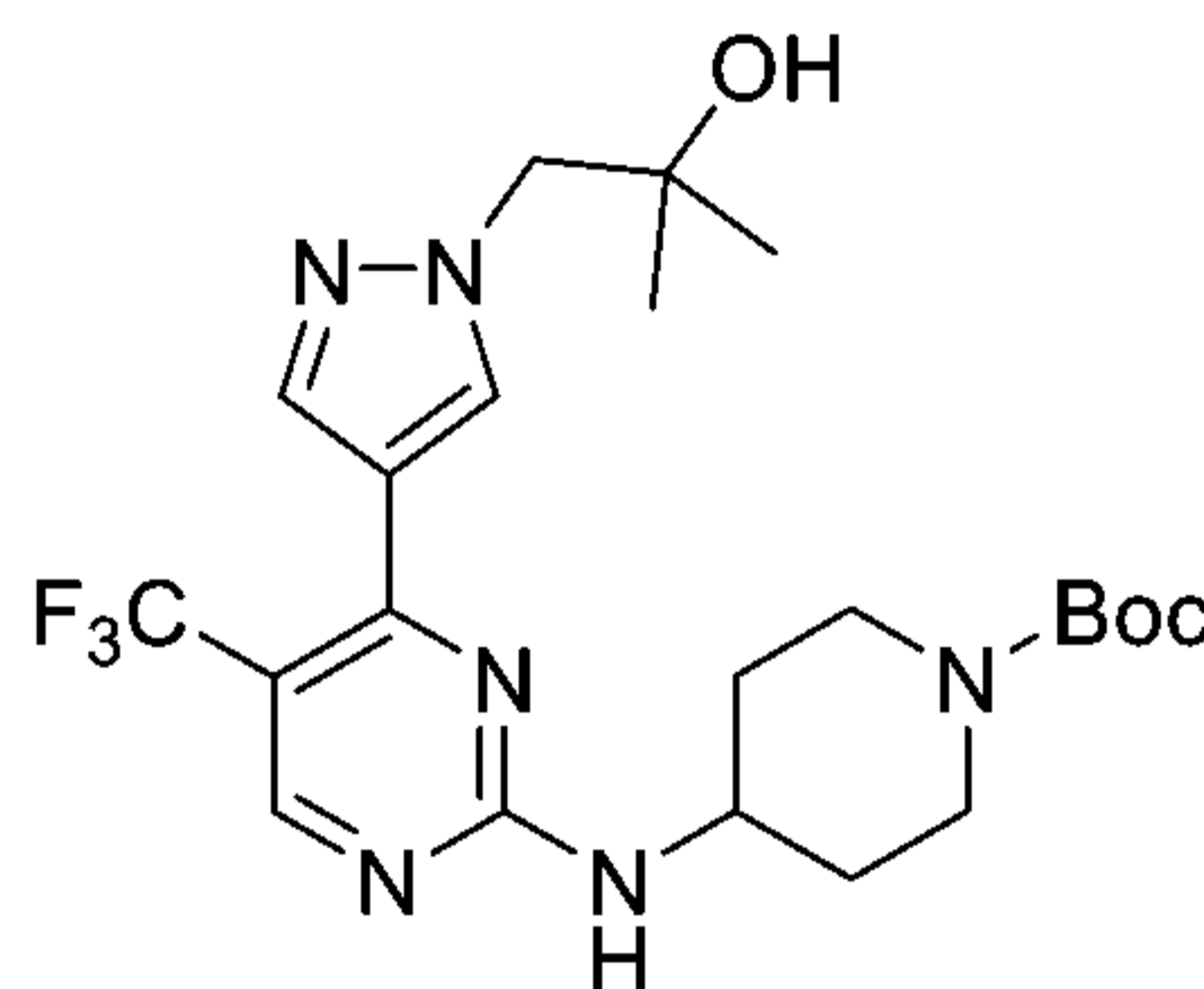
實例	名稱	結構	分析數據
45	4-(1-((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> -(1-(異丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值502.2

46	4-(1-((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(1-(環丁基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值514.2
47	4-(1-((1 <i>s</i> ,3 <i>r</i>)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環丙基磺醯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值514.2
48	4-(1-((1 <i>s</i> ,3 <i>r</i>)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環丁基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值532.2
49	4-(1-((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-(甲基胺基)環丁基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值537.2
50	4-(1-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(甲基胺基)環丁基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值537.2

實例51. 1-(4-(2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇

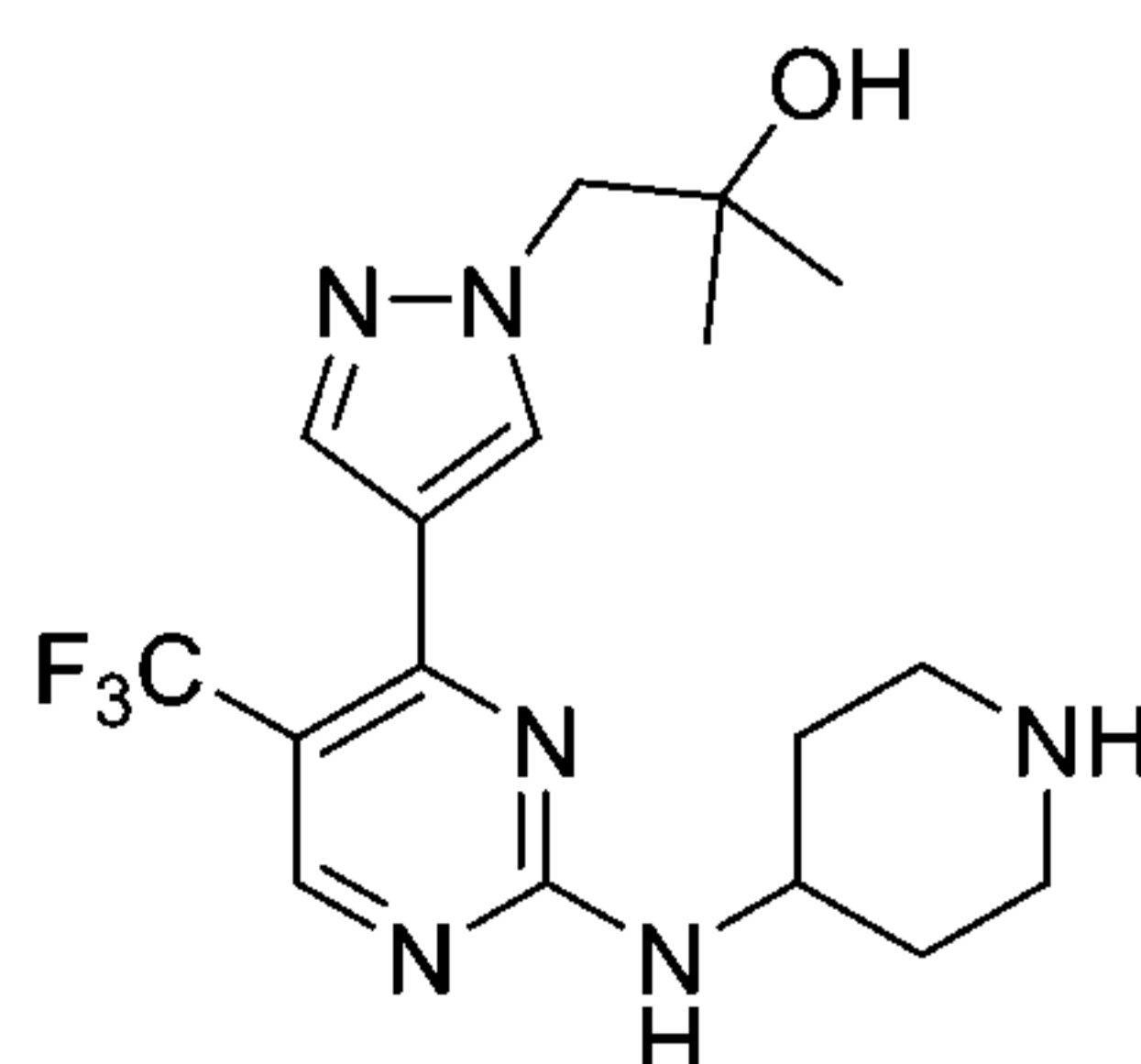


步驟1：4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0485】 將4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體1, 400 mg, 1.050 mmol)、2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(335 mg, 1.261 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(86 mg, 0.105 mmol)及碳酸鈉(445 mg, 4.20 mmol)於1,4-二噁烷(6.0 mL)及水(1.5 mL)中之混合物用氮吹掃且在100°C下攪拌2 h。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急速管柱層析(利用0%至10% MeOH/CH₂Cl₂梯度溶析)來純化殘餘物。C₂₂H₃₂F₃N₆O₃之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 485.2；實測值：485.3。

步驟2：2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇



第 216 頁(發明說明書)

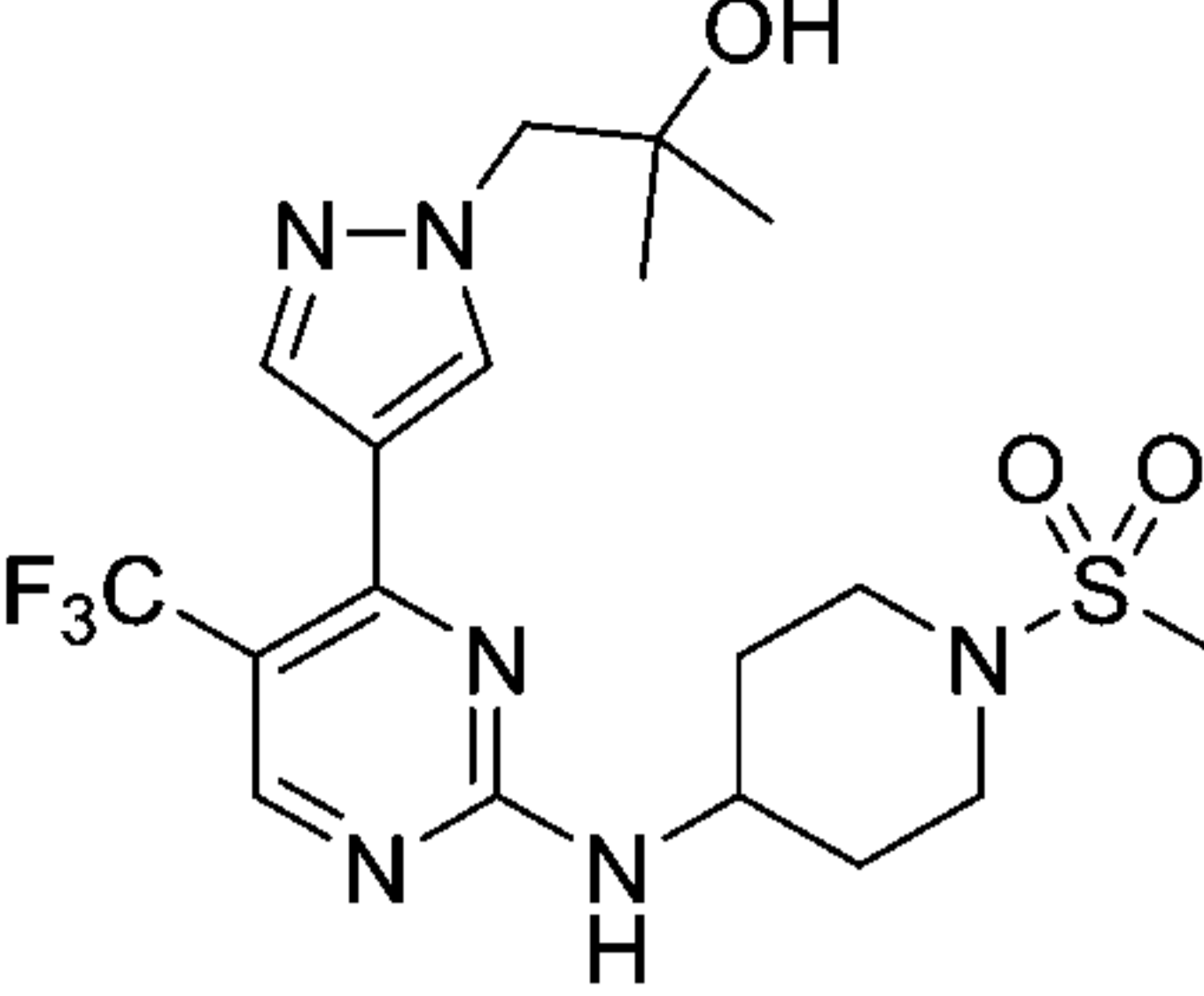
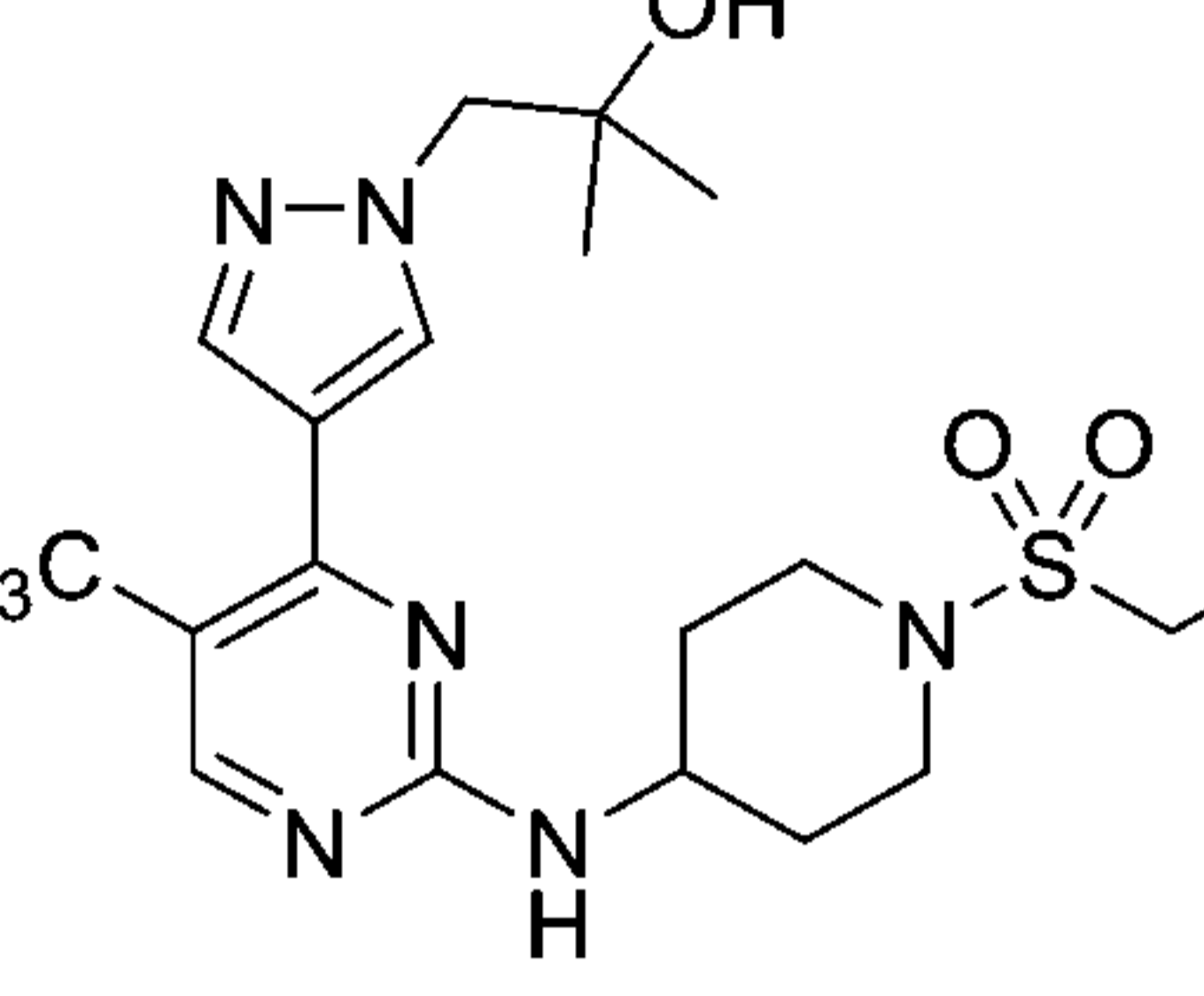
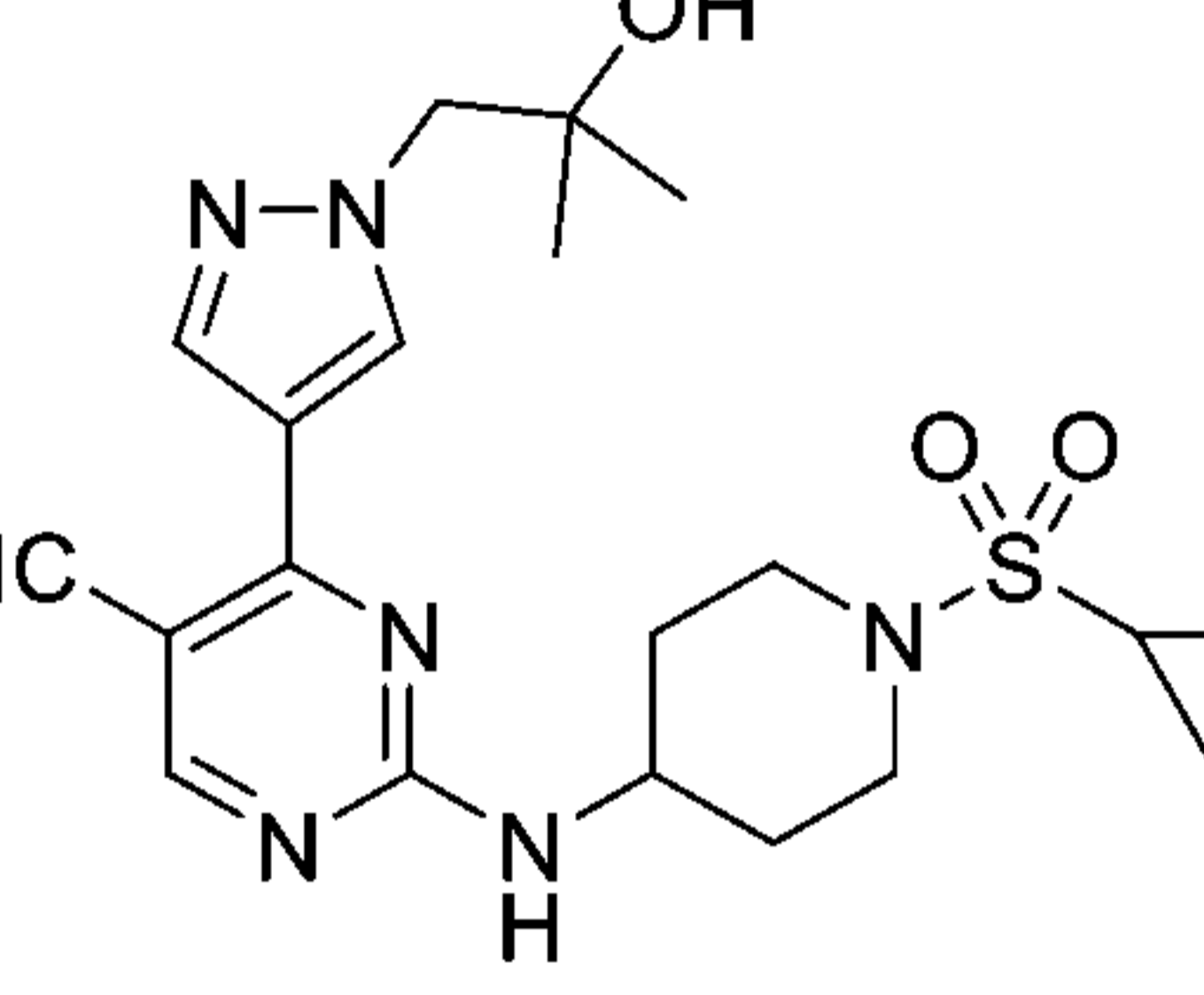
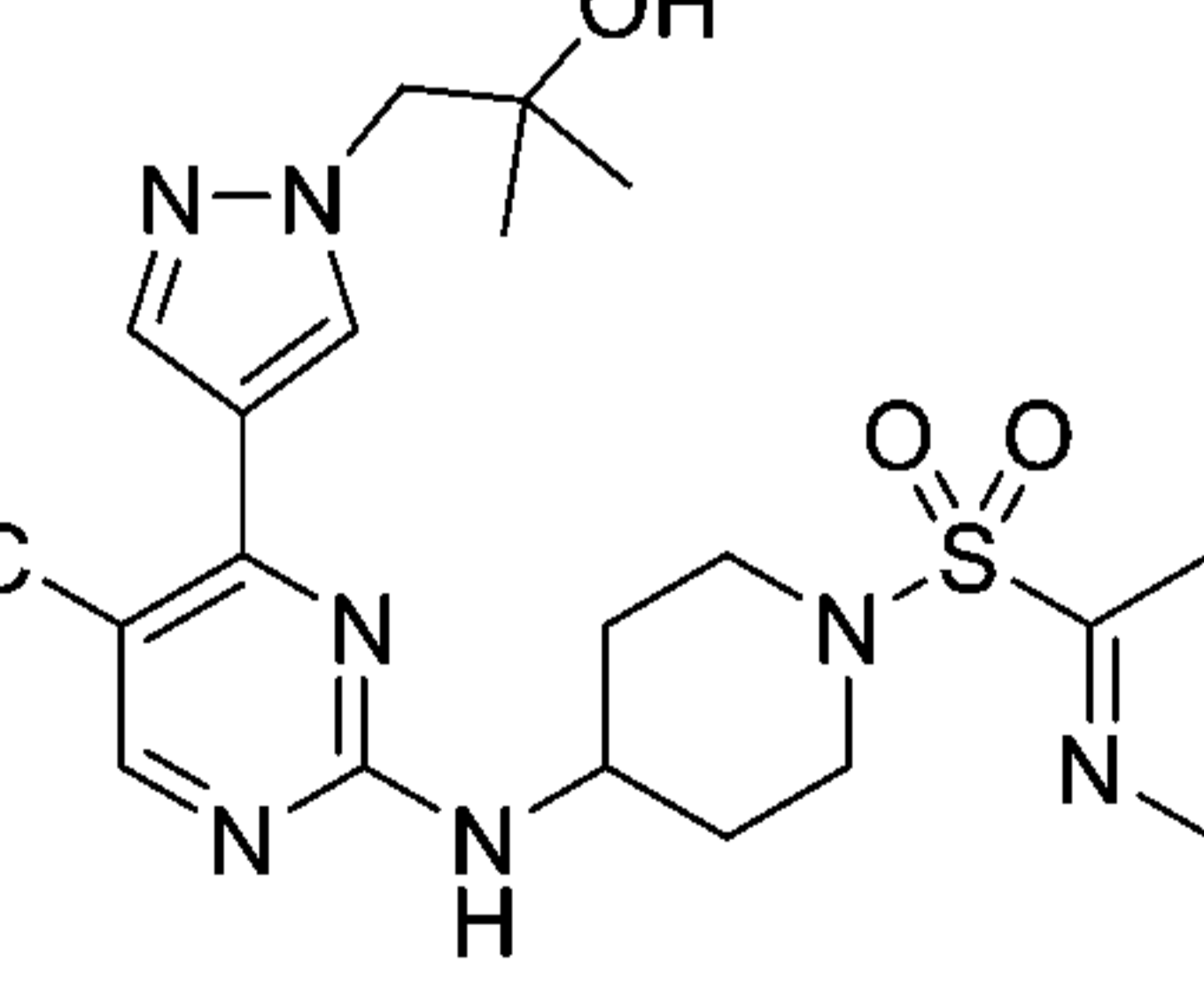
【0486】 向4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(來自步驟1, 1.0 g, 2.06 mmol)於CH₂Cl₂ (10.0 mL)及MeOH (0.5 mL)中之混合物添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(1.55 mL, 6.19 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌2小時以形成懸浮液。將固體過濾, 用CH₂Cl₂洗滌且乾燥, 得到呈鹽酸鹽形式之期望產物。C₁₇H₂₄F₃N₆O之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 385.2; 實測值: 385.2。

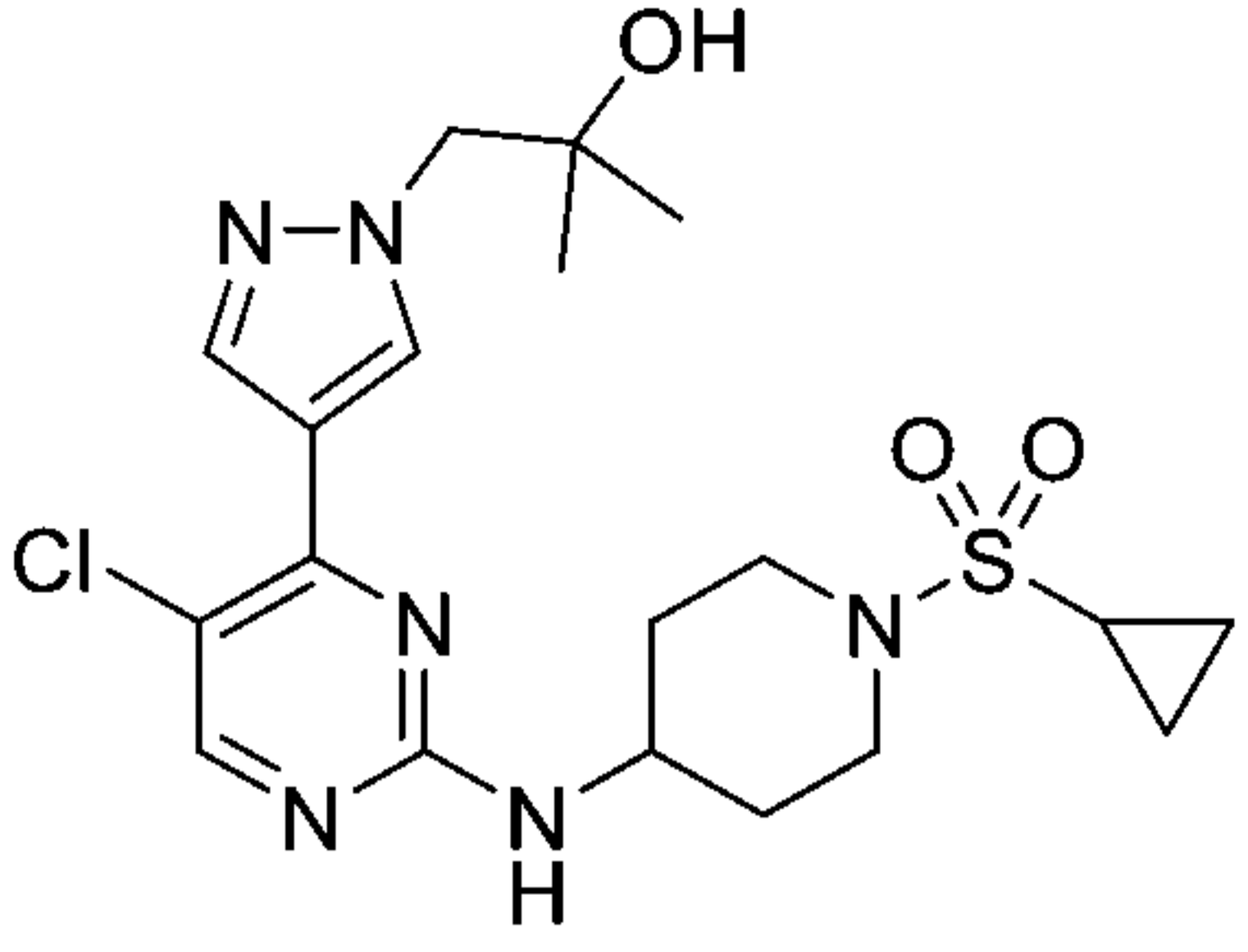
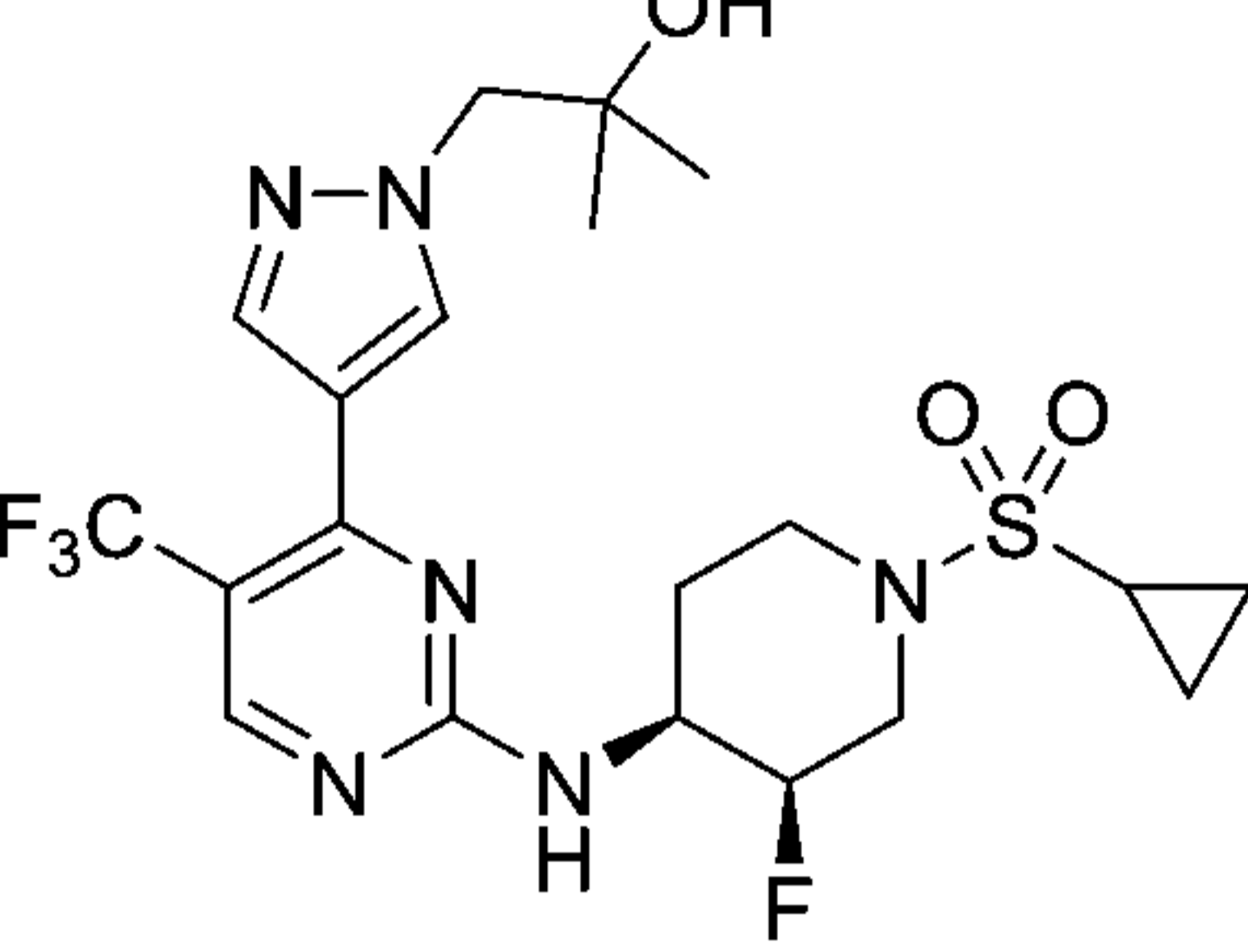
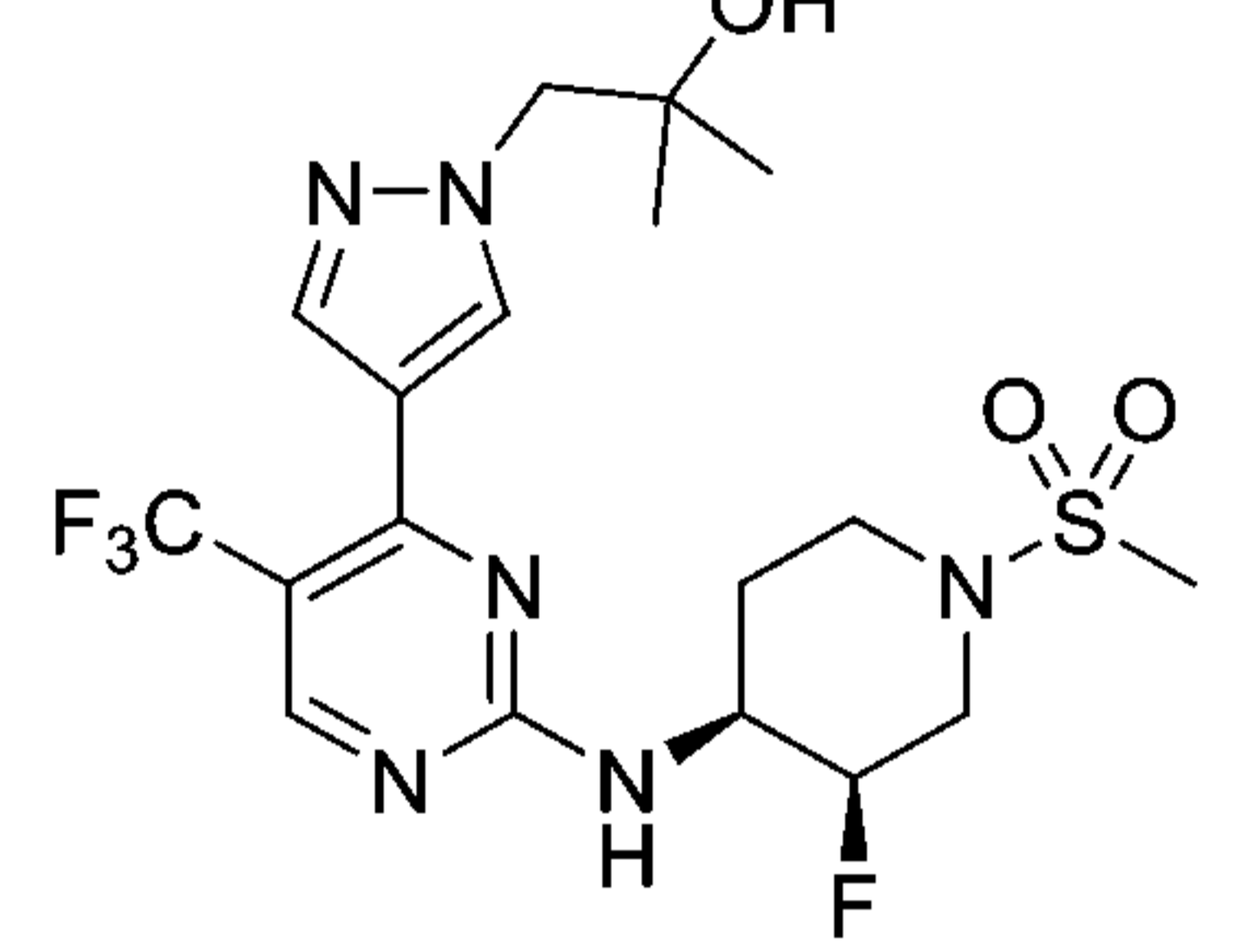
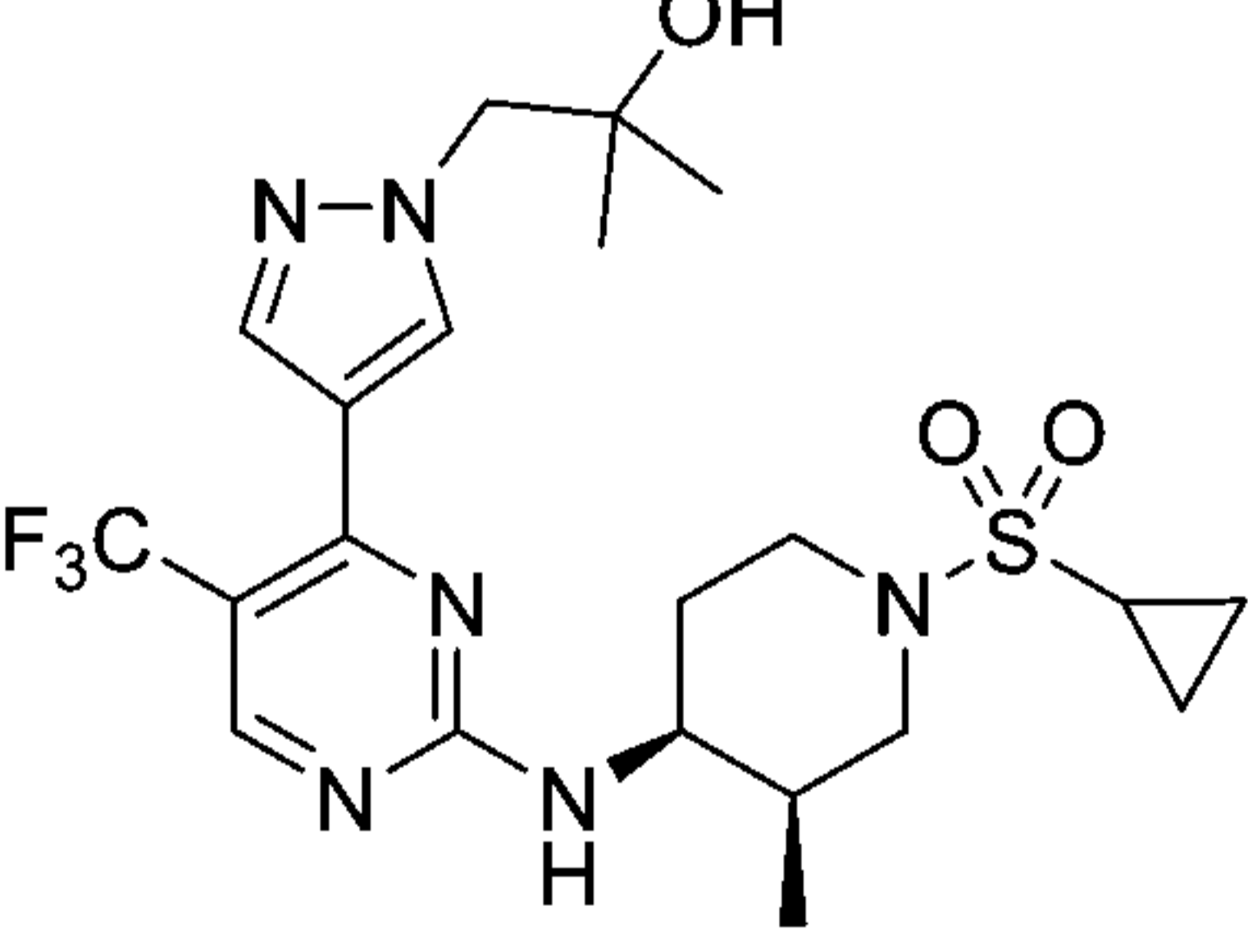
步驟3: 1-(4-(2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇

【0487】 在0°C下向2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(來自步驟2, 10 mg, 0.024 mmol)於CH₂Cl₂ (0.2 mL)中之混合物添加*N,N*-二異丙基乙胺(12.5 μL, 0.071 mmol), 隨後逐滴添加環丙烷磺醯氯(5.0 mg, 0.036 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。利用飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)來純化殘餘物。C₂₀H₂₈F₃N₆O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 489.2; 實測值: 489.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.58 (s, 0.5H), 8.53 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 8.18 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 0.5H), 4.11 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 - 0.90 (m, 4H)。

表 3. 表 3 中之化合物係根據實例 51 中所陳述之合成方案, 使用適當起始材料來製備。

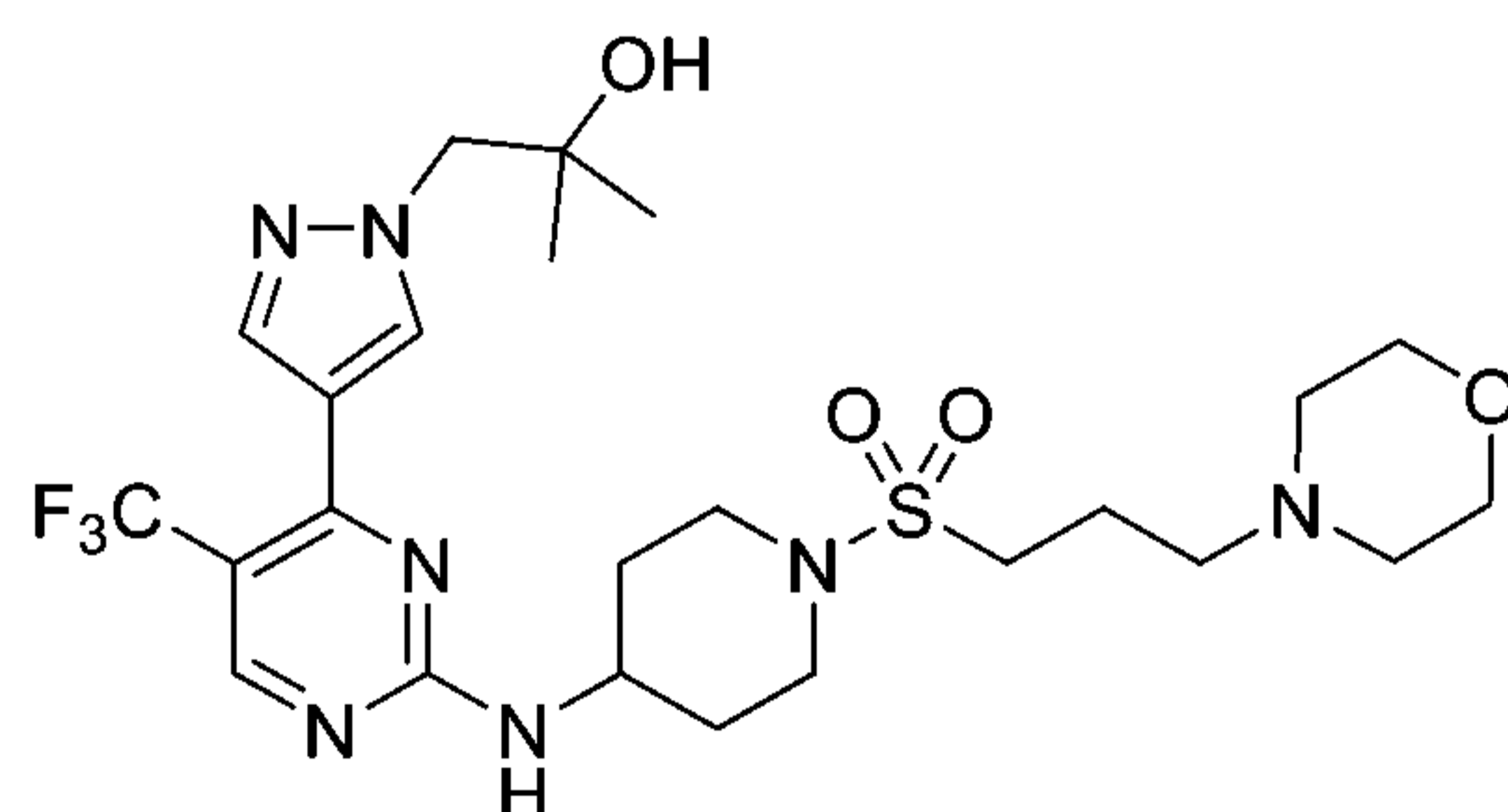
實例	名稱	結構	分析數據
----	----	----	------

52	2-甲基-1-(4-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS實測值：463.2
53	1-(4-(2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：477.2
54	2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS實測值：446.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.70 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 8.52 (s, 0.5H), 8.46 (s, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.5H), 4.13 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 0.5H), 4.02 - 3.94 (m, 0.5H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 4H)。
55	4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS實測值：483.2

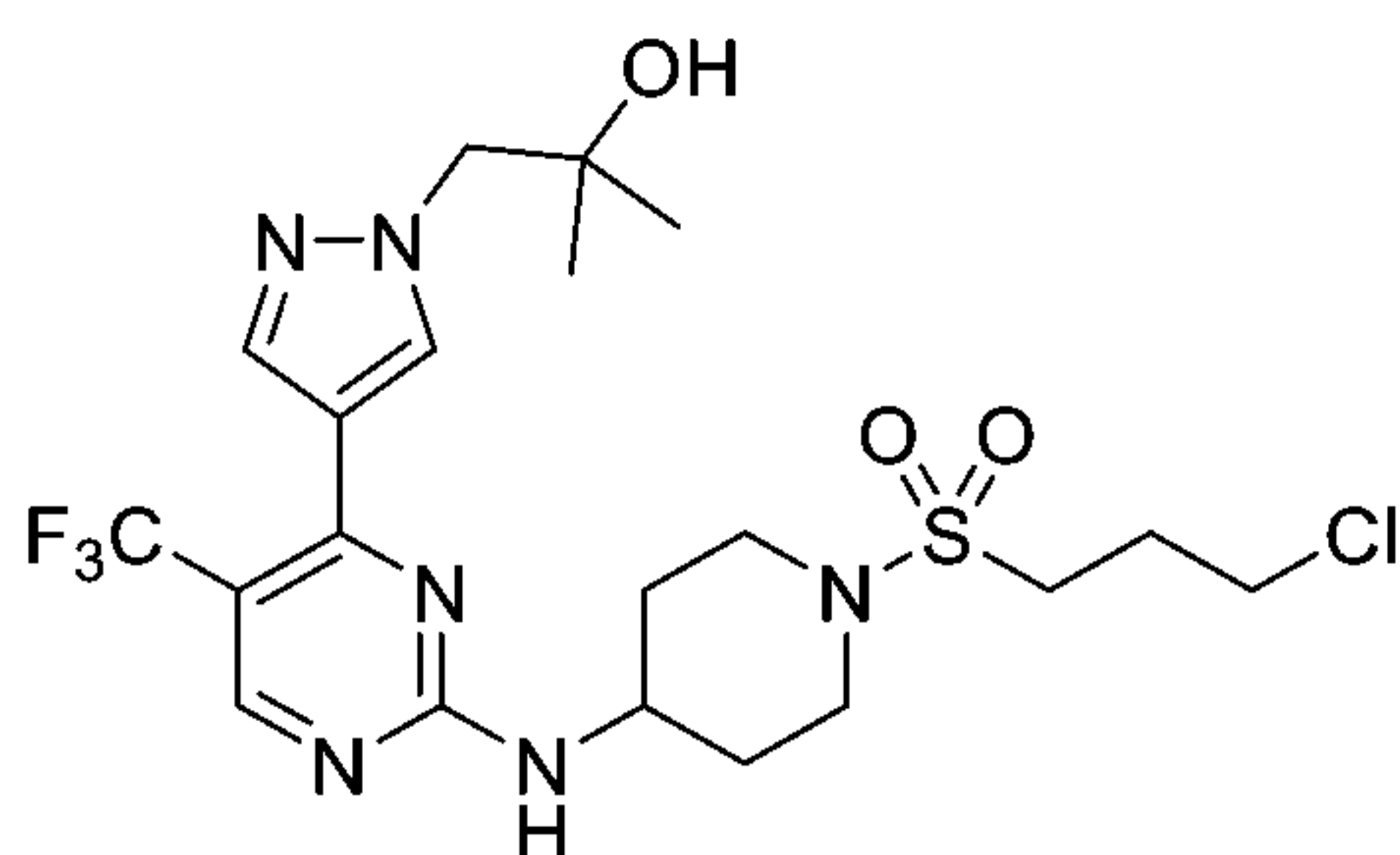
56	1-(4-(5-氯-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：455.2
57	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：507.2
58	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：481.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.59 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.21 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1.5H), 7.93 (s, 0.5H), 5.10 - 4.82 (m, 1H), 4.32 - 4.06 (m, 3H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.34 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.93 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.08 (s, 6H)。
59	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環丙基磺醯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：503.2

60	2- 甲 基 -1-(4-(2-(((3R,4S)-3 - 甲 基 -1-((1- 甲 基 -1H-吡啶-4-基)磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)-5-(三氟甲 基)嘧啶-4-基)-1H- 吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS實測值：543.2
61	2- 甲 基 -1-(4-(2-(((3R,4S)-3 - 甲 基 -1-((1- 甲 基 -1H-咪唑-4-基)磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)-5-(三氟甲 基)嘧啶-4-基)-1H- 吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS實測值：543.2
62	2- 甲 基 -1-(4-(2-(((3R,4S)-3 - 甲 基 -1-(吡啶-2-基 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)-5-(三 氟甲 基)嘧 啶 -4- 基)-1H-吡啶-1-基) 丙-2-醇		LCMS實測值：540.2

**實例63. 2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-嗎啉基丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟
甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇**



**步驟1：1-(4-(2-((1-((3-氯丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-
基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇**



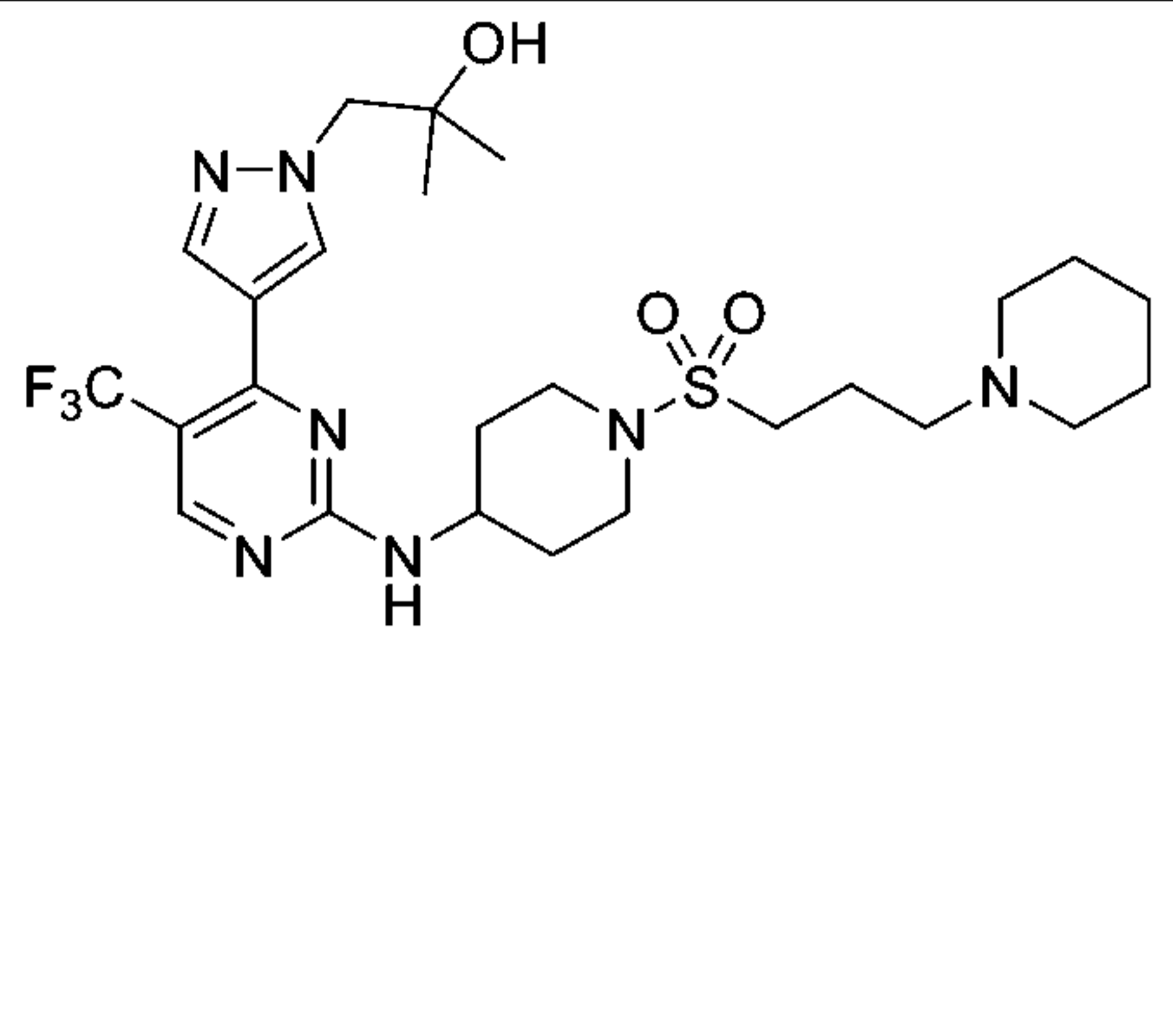
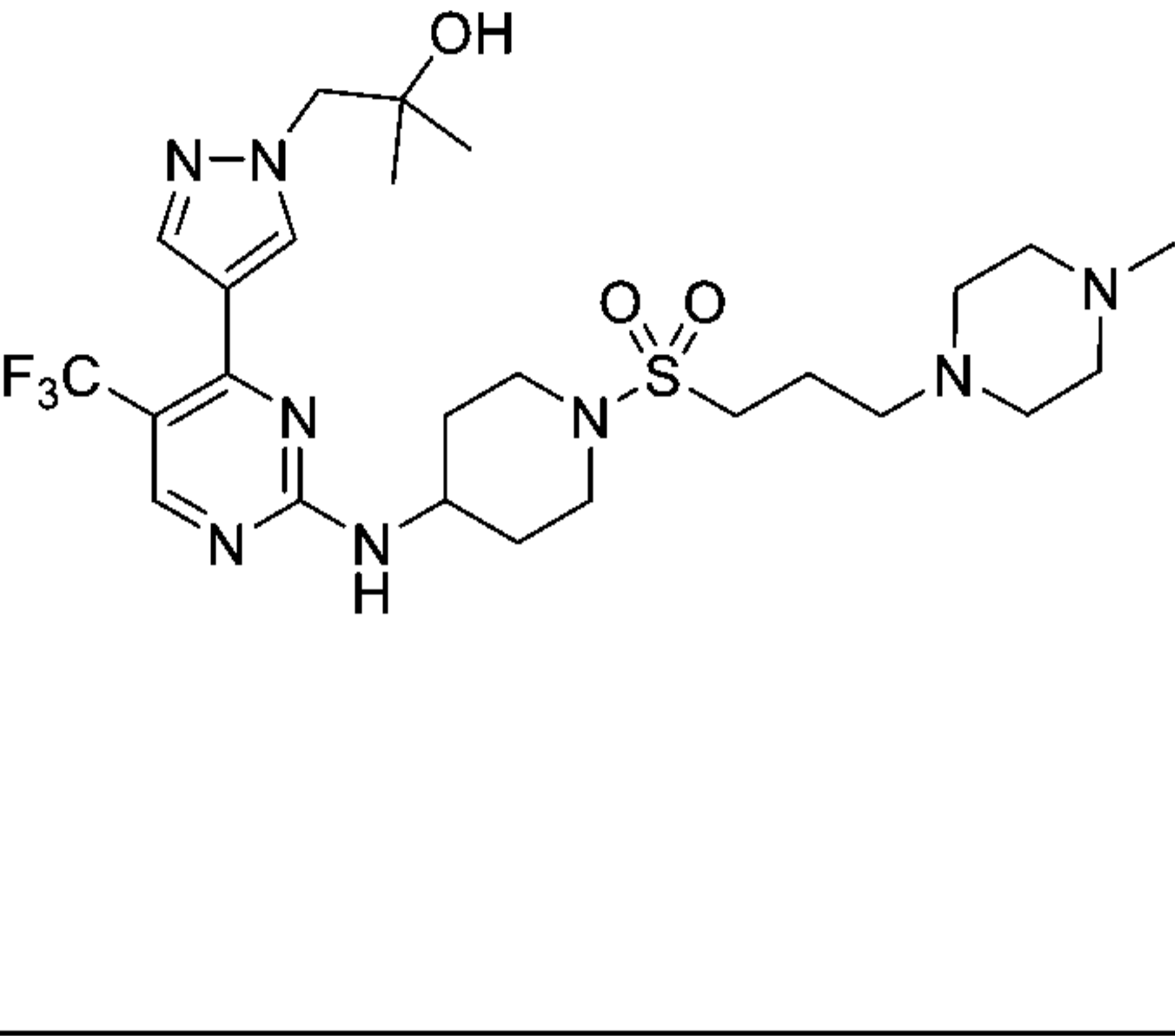
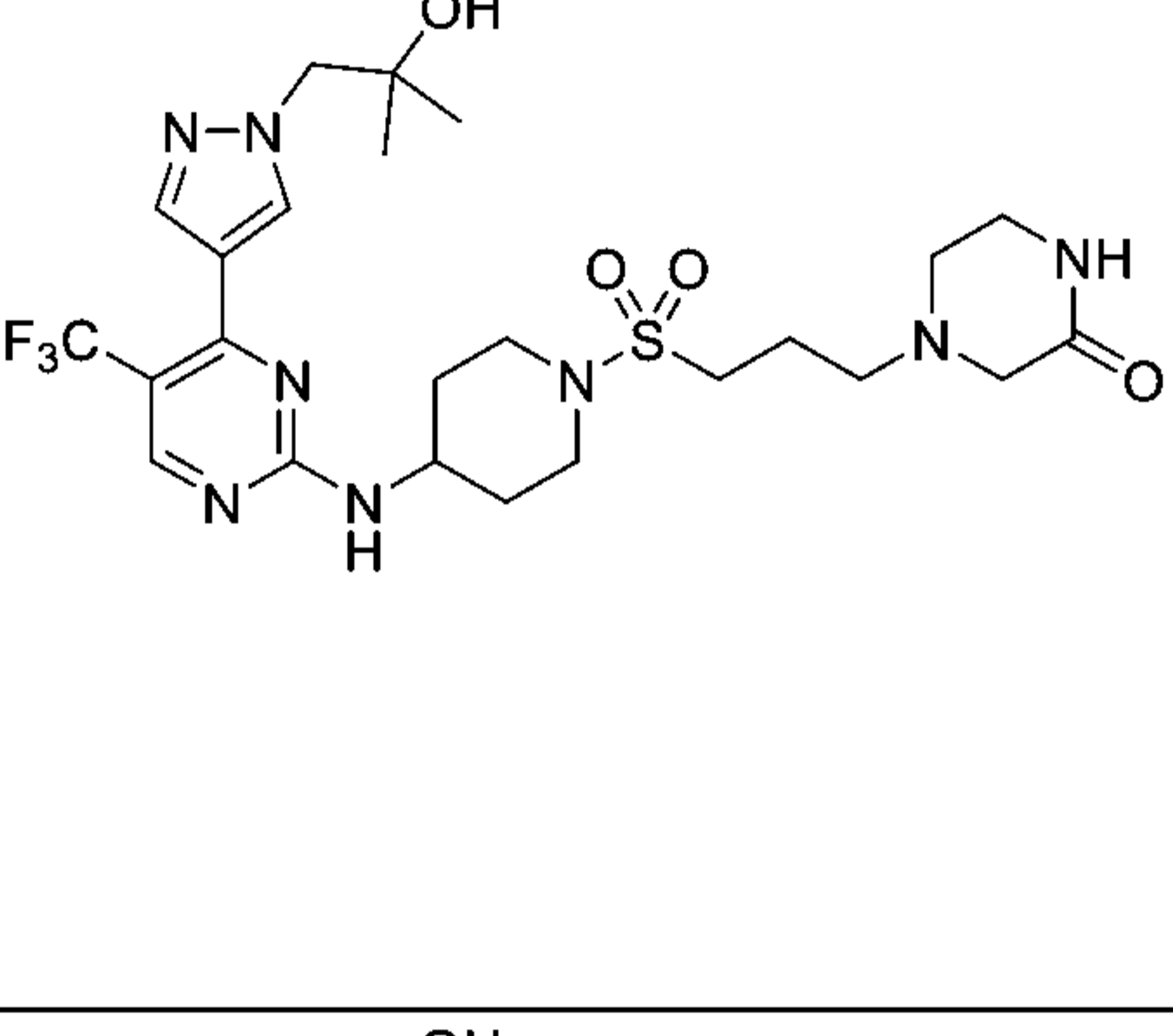
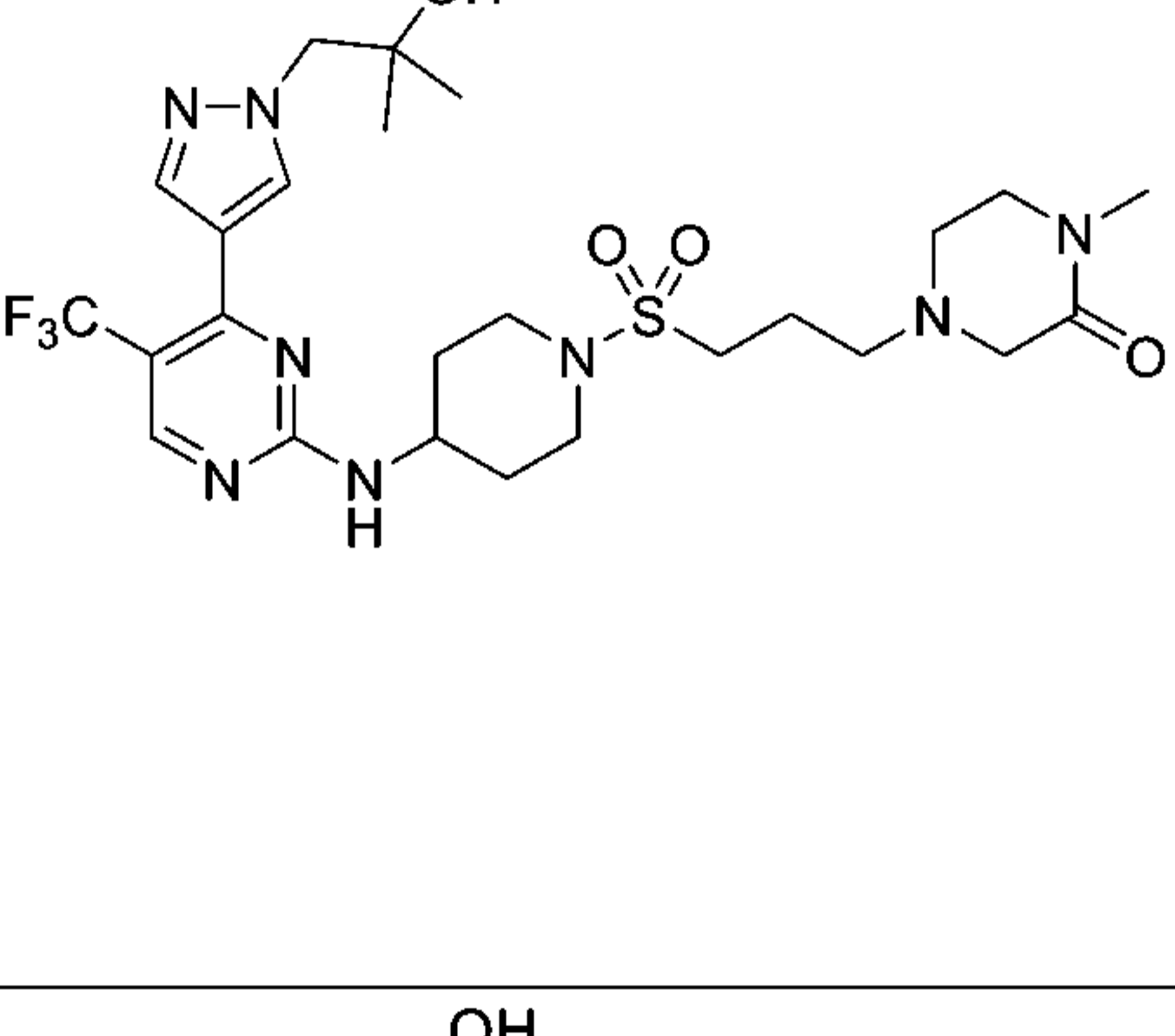
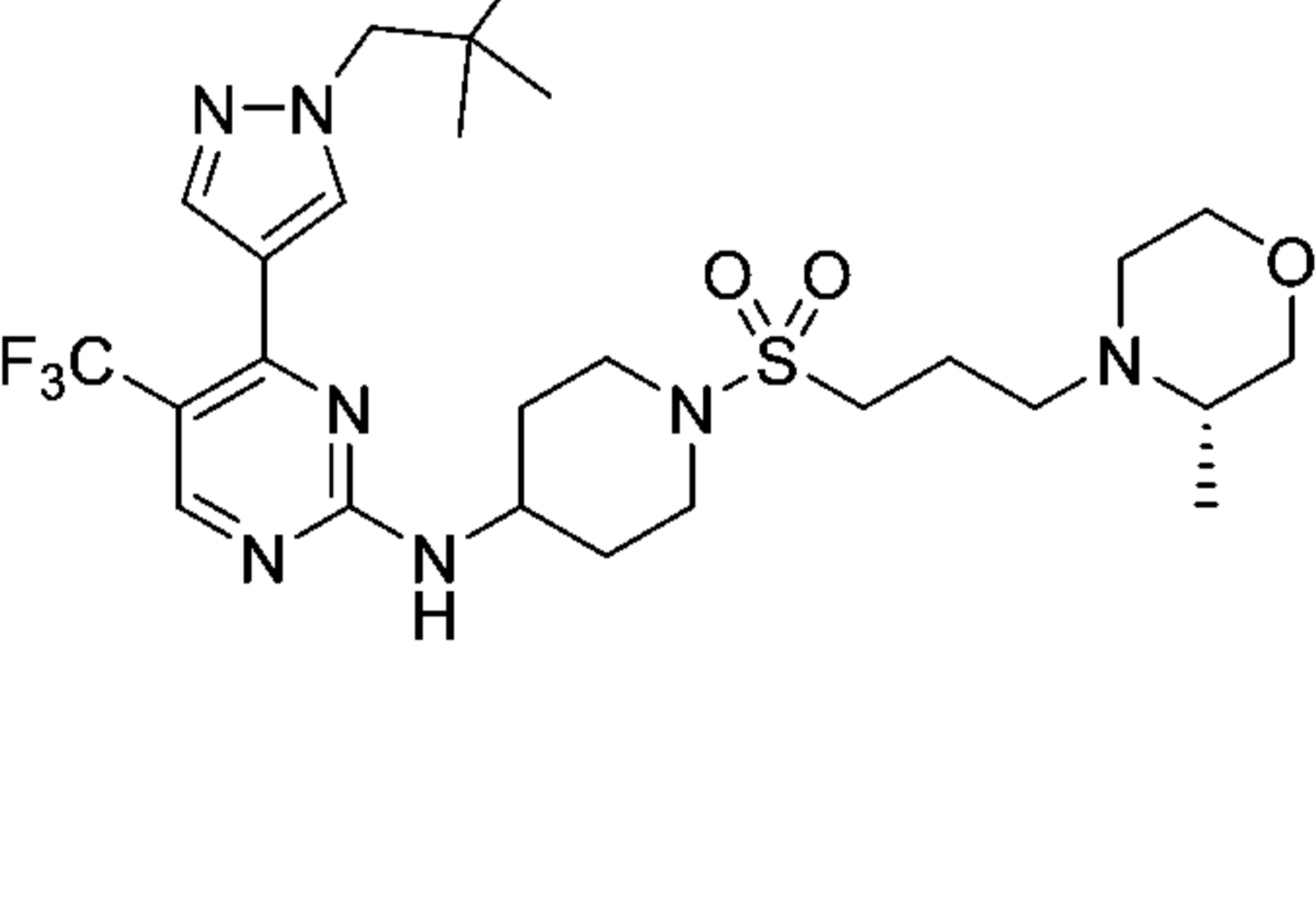
【0488】 在0°C下向2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(實例51, 步驟2, 200 mg, 0.475 mmol)於CH₂Cl₂ (2.4 mL)中之混合物添加*N,N*-二異丙基乙胺(249 μL, 1.426 mmol), 隨後逐滴添加3-氯丙烷-1-磺醯氯(126 mg, 0.713 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。利用飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。C₂₀H₂₉ClF₃N₆O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 525.2; 實測值: 525.2。

步驟2: 2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-嗎啉基丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇

【0489】 將1-(4-(2-((1-((3-氯丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(10 mg, 0.019 mmol)、嗎啉(5.0 mg, 0.057 mmol)、碳酸鉀(7.9 mg, 0.057 mmol)及碘化鉀(1.3 mg, 7.7 μmol)於乙腈(0.2 mL)中之混合物在100°C下攪拌3 h。在冷卻至室溫後, 用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。C₂₄H₃₇F₃N₇O₄S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 576.3; 實測值: 576.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.58 (s, 0.5H), 8.53 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 8.18 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 0.5H), 4.11 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.28 - 2.94 (m, 8H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

表 4. 表 4 中之化合物係根據實例 63 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

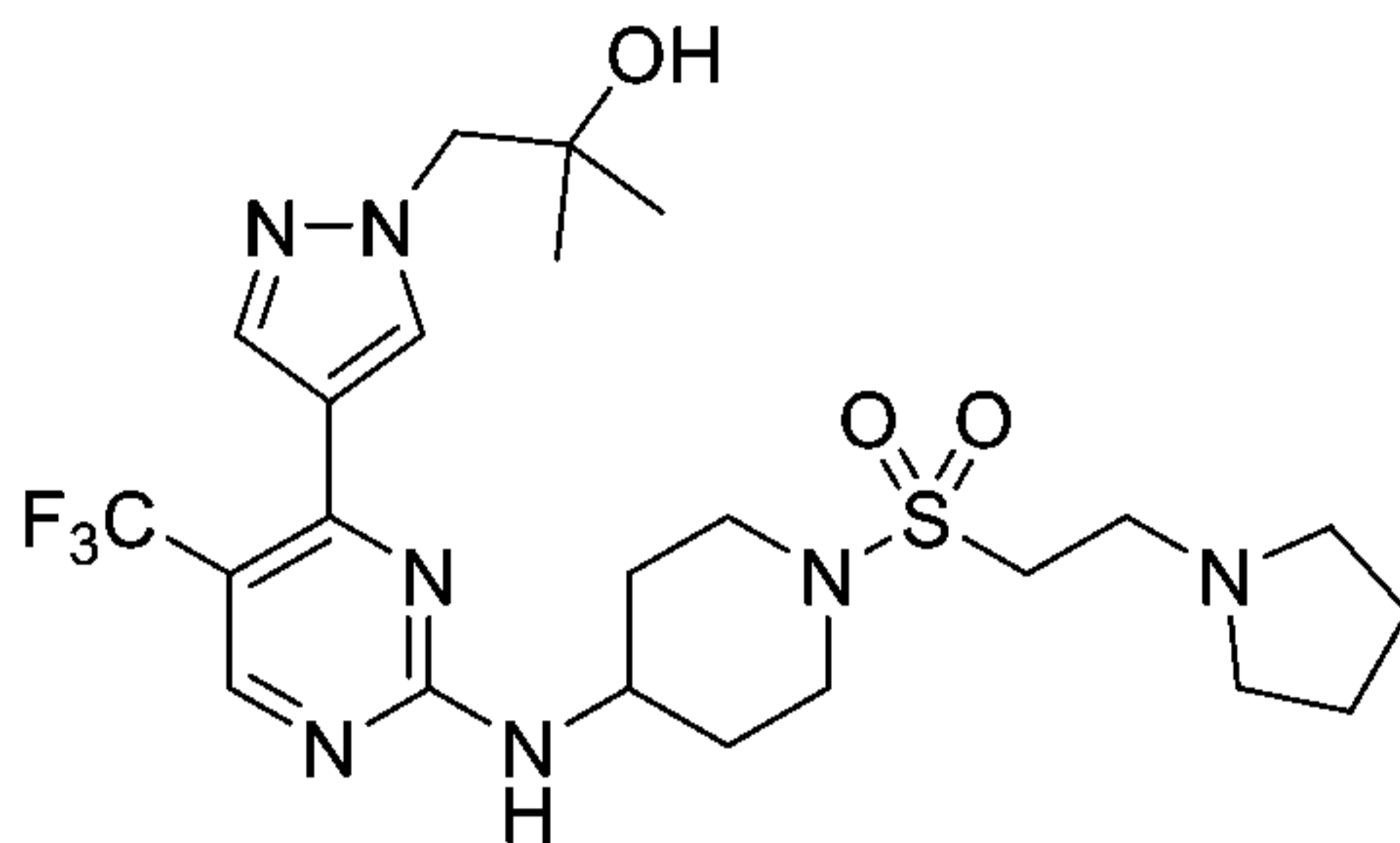
實例	名稱	結構	分析數據
64	1-(4-(2-((1-((3-(二乙基胺基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：562.3
65	1-(4-(2-((1-((3-(氮雜環丁-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：546.2
66	2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-(吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS實測值：560.3 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.58 (s, 0.5H), 8.53 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 8.18 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 0.5H), 4.10 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 4H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 2.12 - 1.93 (m, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.07 (s, 6H)。

67	2- 甲 基 -1-(4-(2-((1-((3-(六 氫吡啶-1-基)丙基) 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)-5-(三 氟甲基)嘧啶-4- 基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基) 丙-2-醇		LCMS實測值：574.3
68	2- 甲 基 -1-(4-(2-((1-((3-(4- 甲基六氫吡嗪-1- 基)丙基)磺醯基)六 氫吡啶-4-基)胺 基)-5-(三氟甲基)嘧 啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶 -1-基)丙-2-醇		LCMS實測值：589.3
69	4-(3-((4-((4-(1-(2- 羥基-2-甲基丙 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-5-(三氟甲基)嘧 啶-2-基)胺基)六氫 吡啶-1-基)磺醯基) 丙基)六氫吡嗪-2- 酮		LCMS實測值：589.3
70	4-(3-((4-((4-(1-(2- 羥基-2-甲基丙 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-5-(三氟甲基)嘧 啶-2-基)胺基)六氫 吡啶-1-基)磺醯基) 丙基)-1-甲基六氫 吡嗪-2-酮		LCMS實測值：603.3
71	(S)-2- 甲 基 -1-(4-(2-((1-((3-(3- 甲基嗎啶基)丙基) 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)-5-(三 氟甲基)嘧啶-4- 基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)		LCMS實測值：590.3

	丙-2-醇		
72	(R)-2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-(3-甲基嗎啉基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS實測值：590.3
73	1-(4-(2-((1-((3-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：602.3
74	(S)-1-(4-(2-((1-((3-(3-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：604.3
75	1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)六氫吡啶-4-醇		LCMS實測值：590.3
76	1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)六氫吡啶-4-醇		LCMS實測值：599.3

	丙基)六氫吡啶-4-甲腈		
77	1-(4-(2-((1-((3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：604.3
78	1-(4-(2-((1-((4-(二甲基胺基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：548.3
79	1-(4-(2-((1-((4-(二乙基胺基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS實測值：576.3
80	2-甲基-1-(4-(2-((1-((4-(吡咯啶-1-基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS實測值：574.3
81	2-甲基-1-(4-(2-((1-((4-(六氫吡啶-1-基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS實測值：588.3

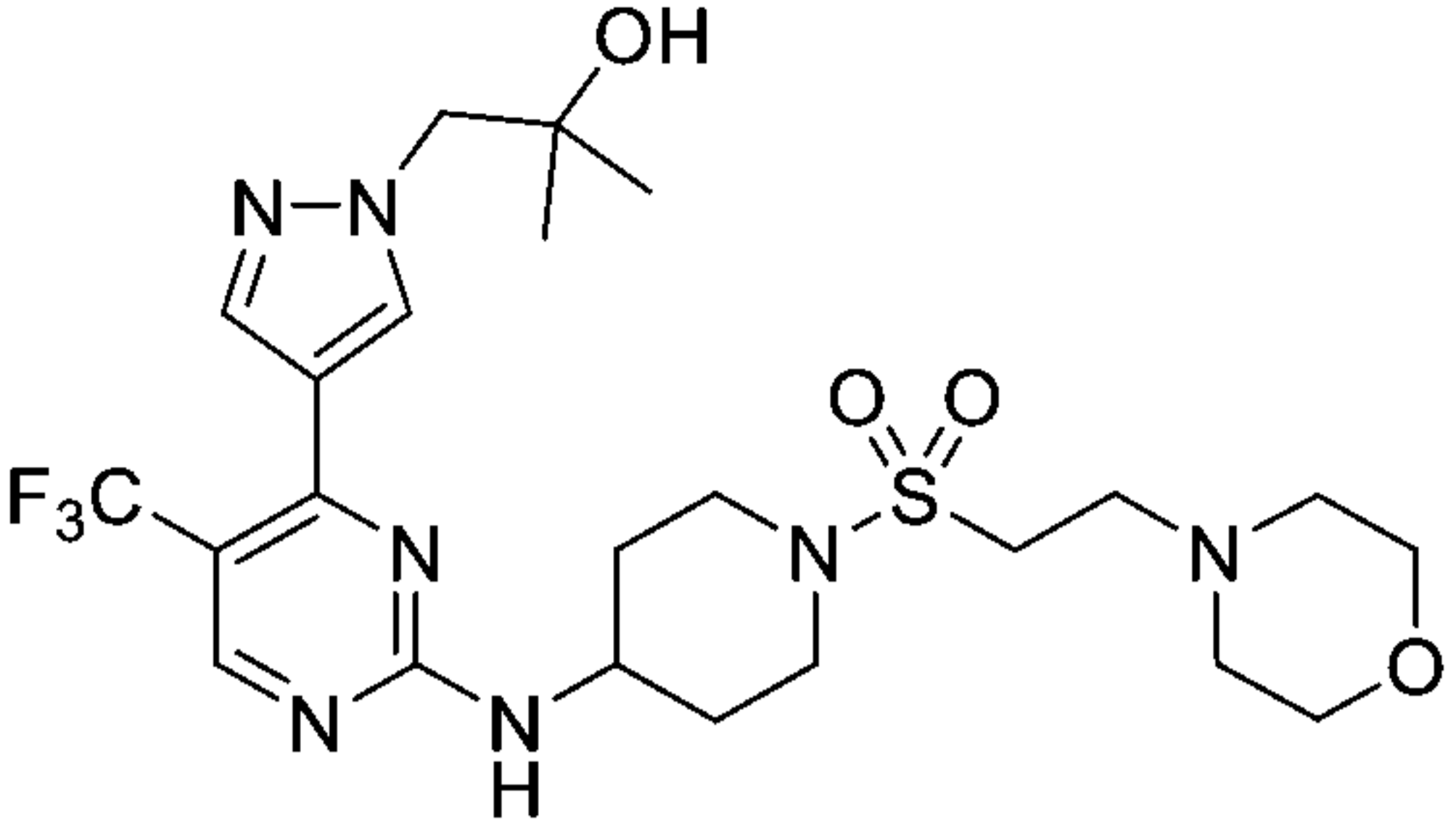
實例82. 2-甲基-1-(4-(2-((1-((2-(吡咯啉-1-基)乙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇



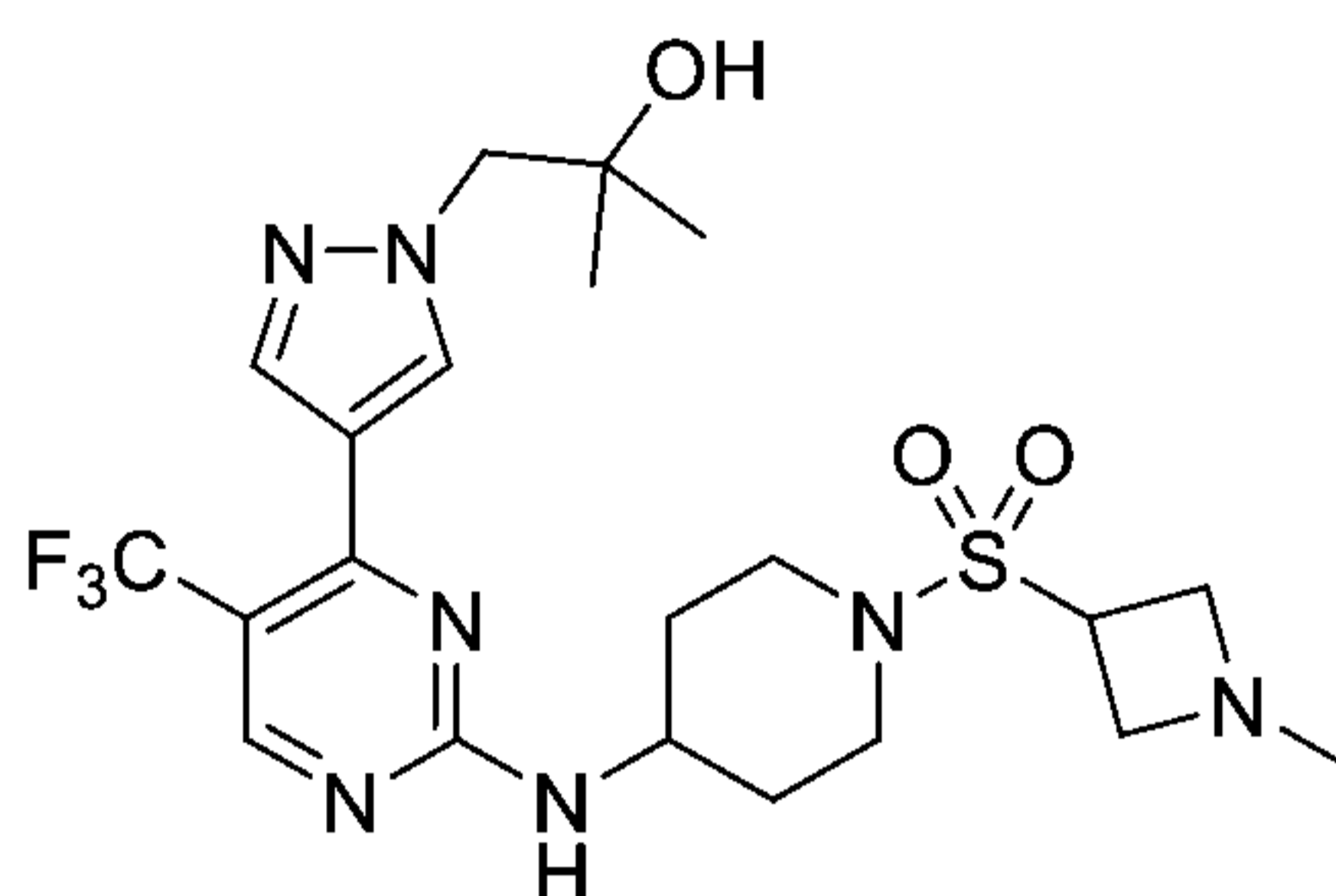
【0490】 在0°C下向2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(實例51, 步驟2, 20 mg, 0.048 mmol)於乙腈(0.24 mL)中之混合物添加*N,N*-二異丙基乙胺(24.9 μL, 0.143 mmol), 隨後逐滴添加2-氯乙烷-1-磺醯氯(11.62 mg, 0.071 mmol)。在室溫下攪拌1小時後, 添加吡咯啉(10.1 mg, 0.143 mmol)且將反應混合物在60°C下攪拌2小時。利用飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)來純化殘餘物。C₂₃H₃₅F₃N₇O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 546.2; 實測值: 546.2。

表 5. 表 5 中之化合物係根據實例 82 中所陳述之合成方案, 使用適當起始材料來製備。

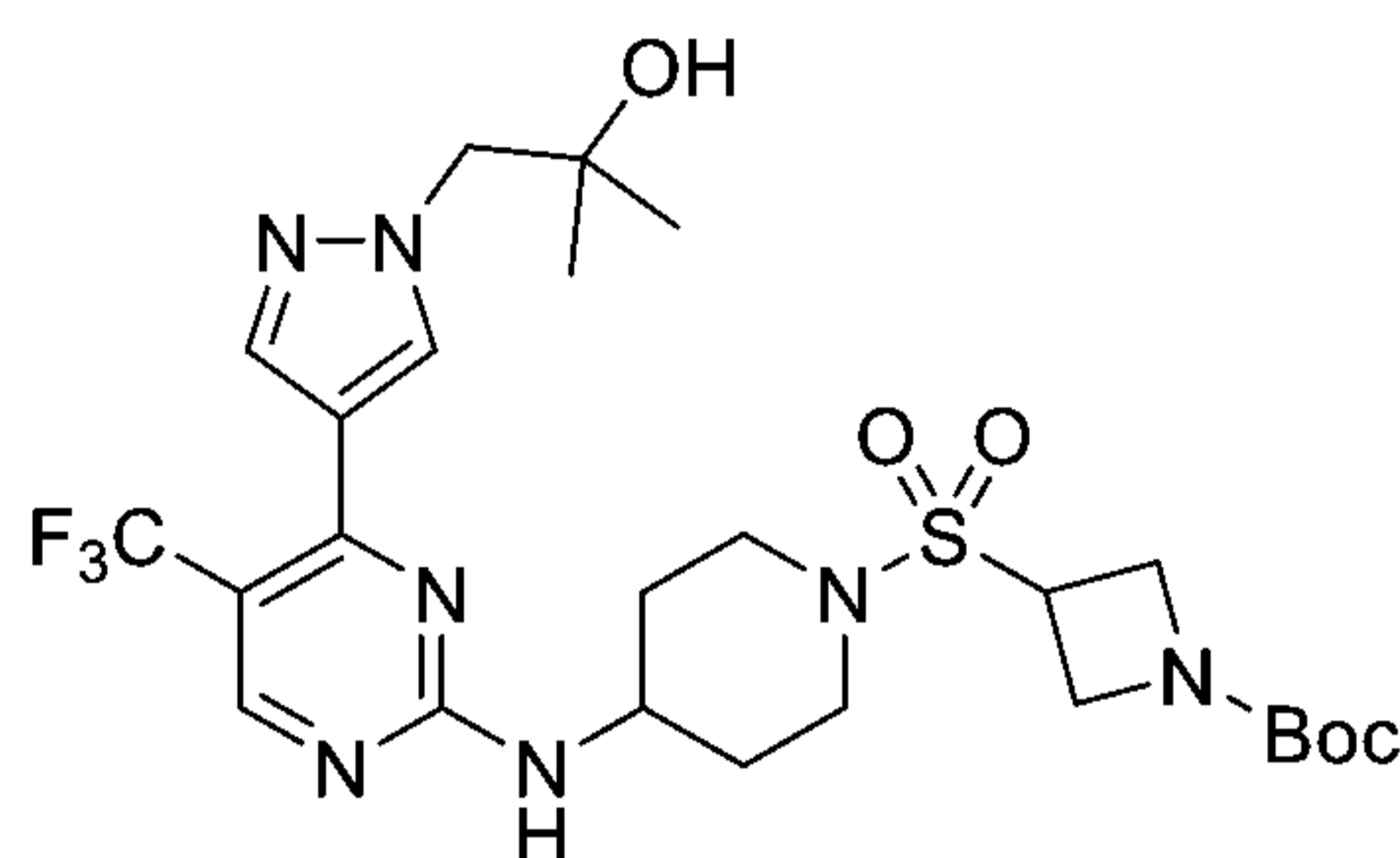
實例	名稱	結構	分析數據
83	1-(4-(2-((1-((2-(二甲基胺基)乙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值: 520.2

84	2-甲基-1-(4-(2-((1-((2-嗎啉基乙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇		LCMS 實測值： 562.2
----	---	--	--------------------

實例85. 2-甲基-1-(4-(2-((1-((1-甲基氮雜環丁-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇



步驟1：3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯



【0491】 在0°C下向2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(實例51, 步驟2, 100 mg, 0.238 mmol)於CH₂Cl₂ (1.2 mL)中之混合物添加*N,N*-二異丙基乙胺(124 μL, 0.713 mmol), 隨後逐滴添加3-(氯磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(72.9 mg, 0.285 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。利用飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。C₂₅H₃₇F₃N₇O₅S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 604.3; 實測值: 604.4。

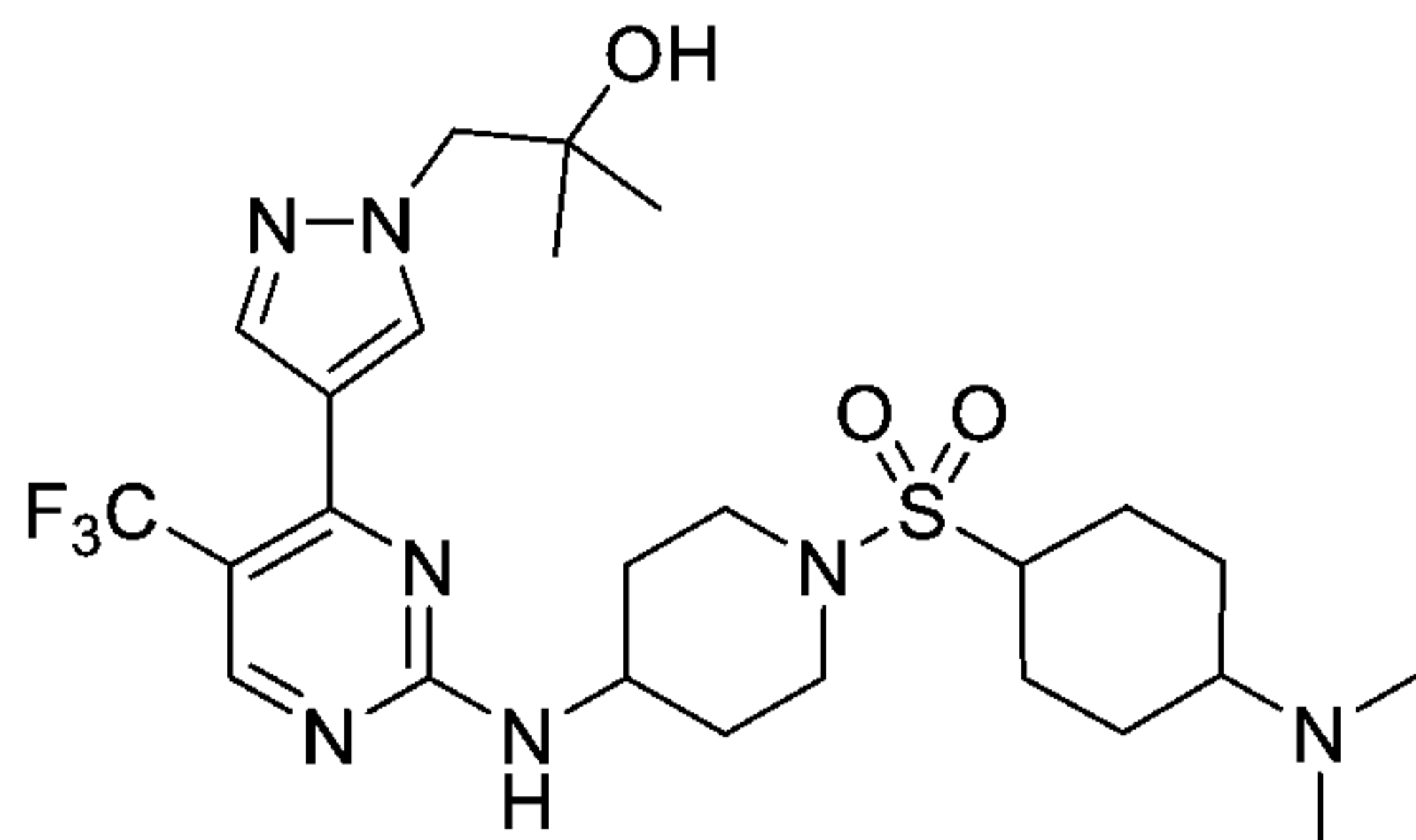
步驟2：2-甲基-1-(4-(2-((1-((1-甲基氮雜環丁-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇

【0492】 將3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(10 mg, 0.017 mmol)於CH₂Cl₂ (0.1 mL)及TFA (0.05 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物添加四氫呋喃(0.2 mL)及於H₂O中之37 wt%甲醛溶液(3.7 μL, 0.050 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10.5 mg, 0.050 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18 管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₁H₃₁F₃N₇O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 518.2；實測值：518.2。

表 6. 表 6 中之化合物係根據實例 85 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
86	(±)-2-甲基-1-(4-(2-((1-((1-甲基吡咯啶-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS 實測值： 532.2
87	2-甲基-1-(4-(2-((1-((1-甲基六氫吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇		LCMS 實測值： 546.2

實例88. 1-(4-(2-((1-((4-(二甲基氨基)環己基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇



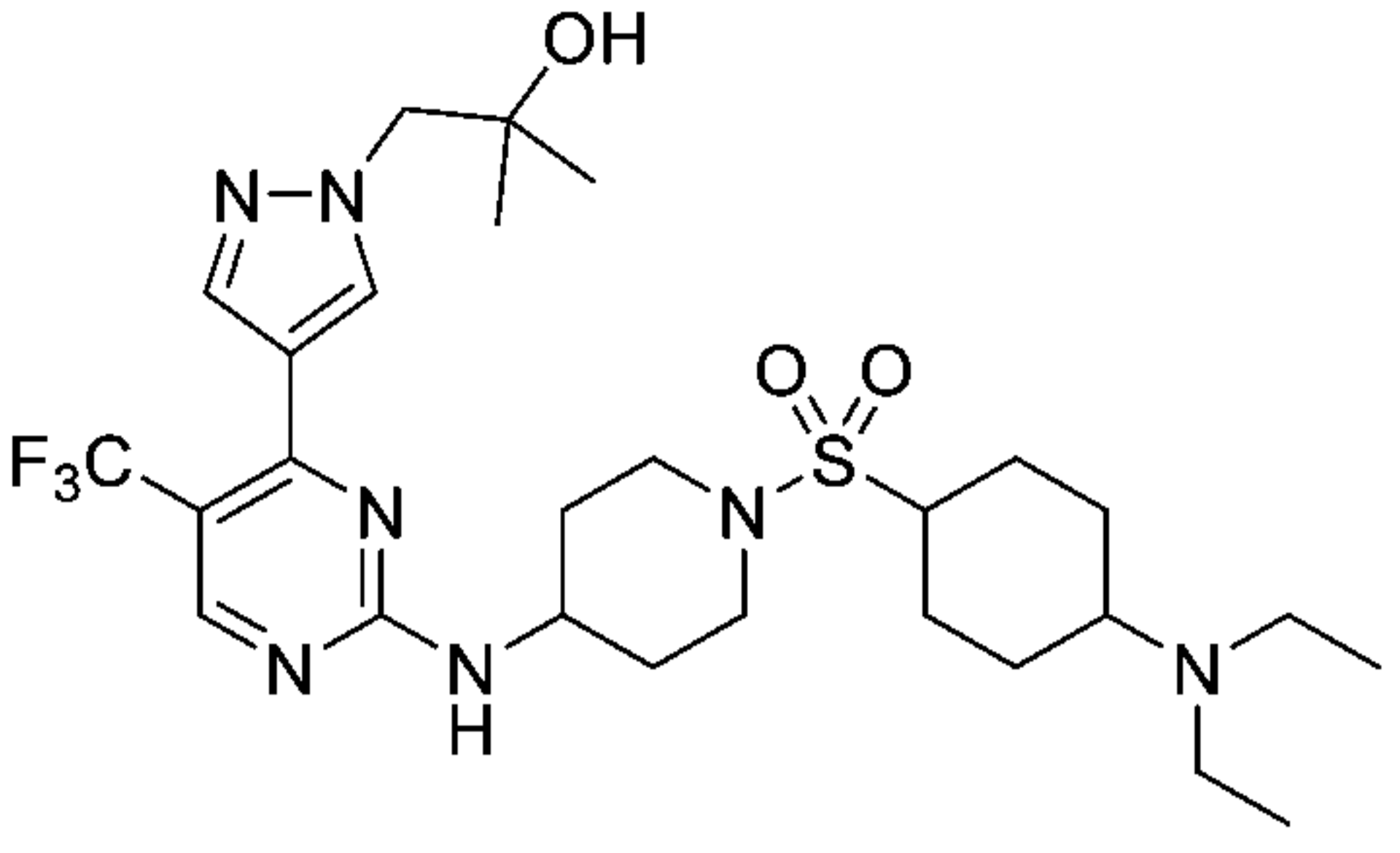
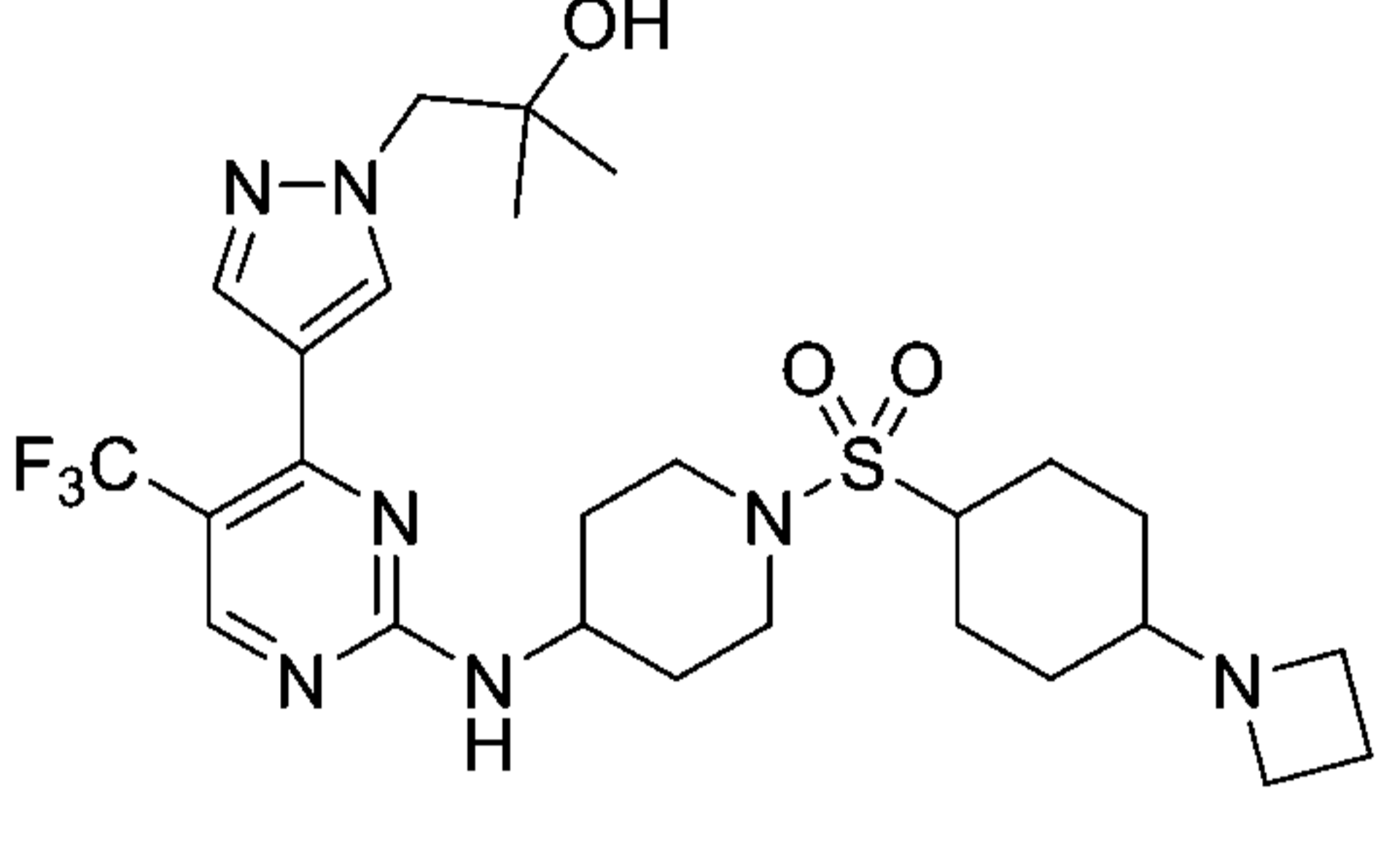
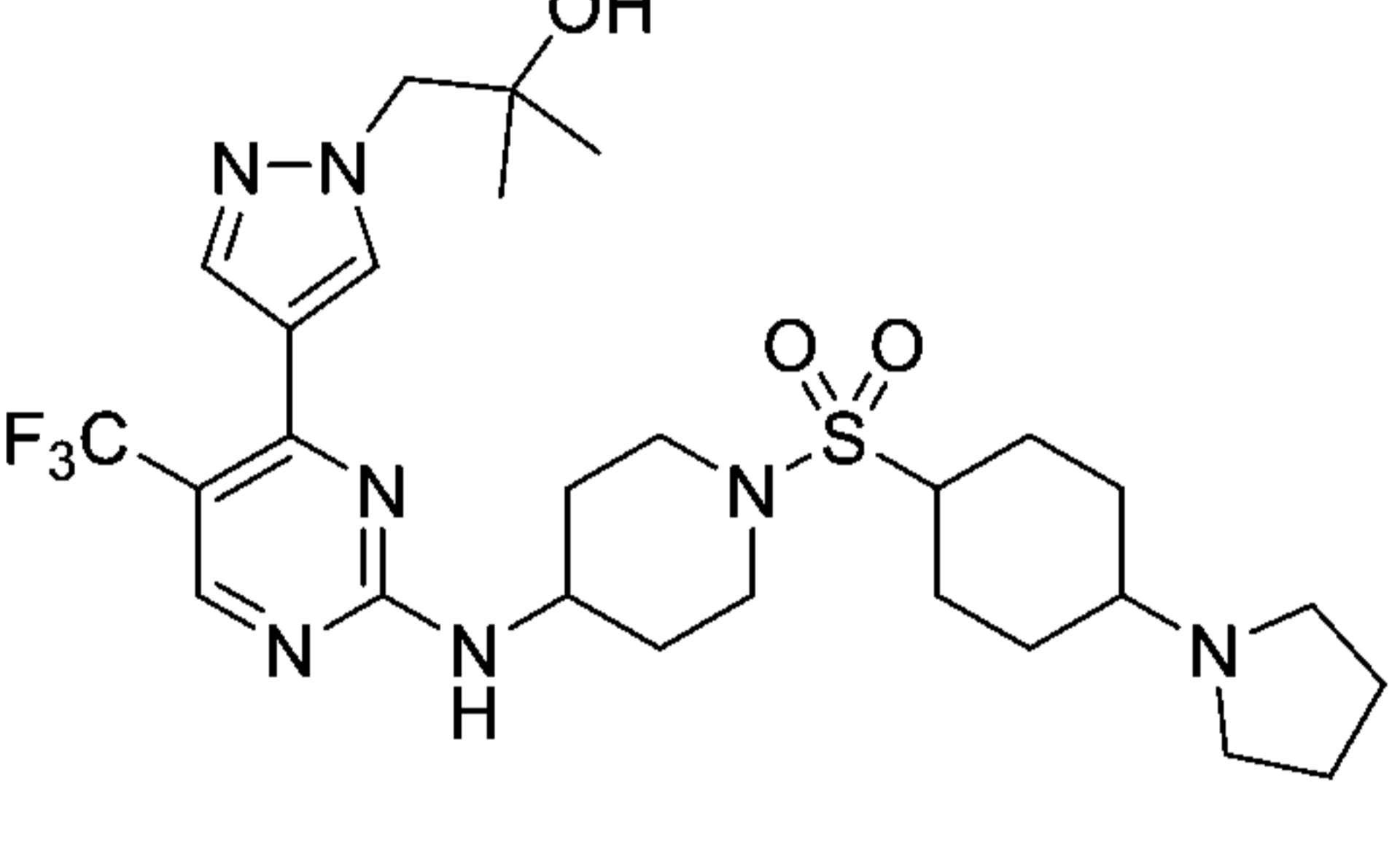
【0493】 在0°C下向2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(實例51, 步驟2, 20 mg, 0.048 mmol)於CH₂Cl₂ (0.4 mL)中之混合物添加*N,N*-二異丙基乙胺(24.9 μL, 0.143 mmol), 隨後逐滴添加4-側氧基環己烷-1-磺醯氯(11.2 mg, 0.057 mmol)。在室溫下攪拌1小時後, 將2.0 M 二甲胺於THF中之溶液(71.3 μL, 0.143 mmol)添加至反應混合物, 隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(30.2 mg, 0.143 mmol)。在室溫下攪拌2小時後, 用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 利用含有0.1% NH₄OH之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。

峰1: 分析型LC-MS (pH = 10, 乙腈/水+NH₄OH)上之滯留時間 $t_r = 1.14$ min, C₂₅H₃₉F₃N₇O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 574.3; 實測值: 574.3;

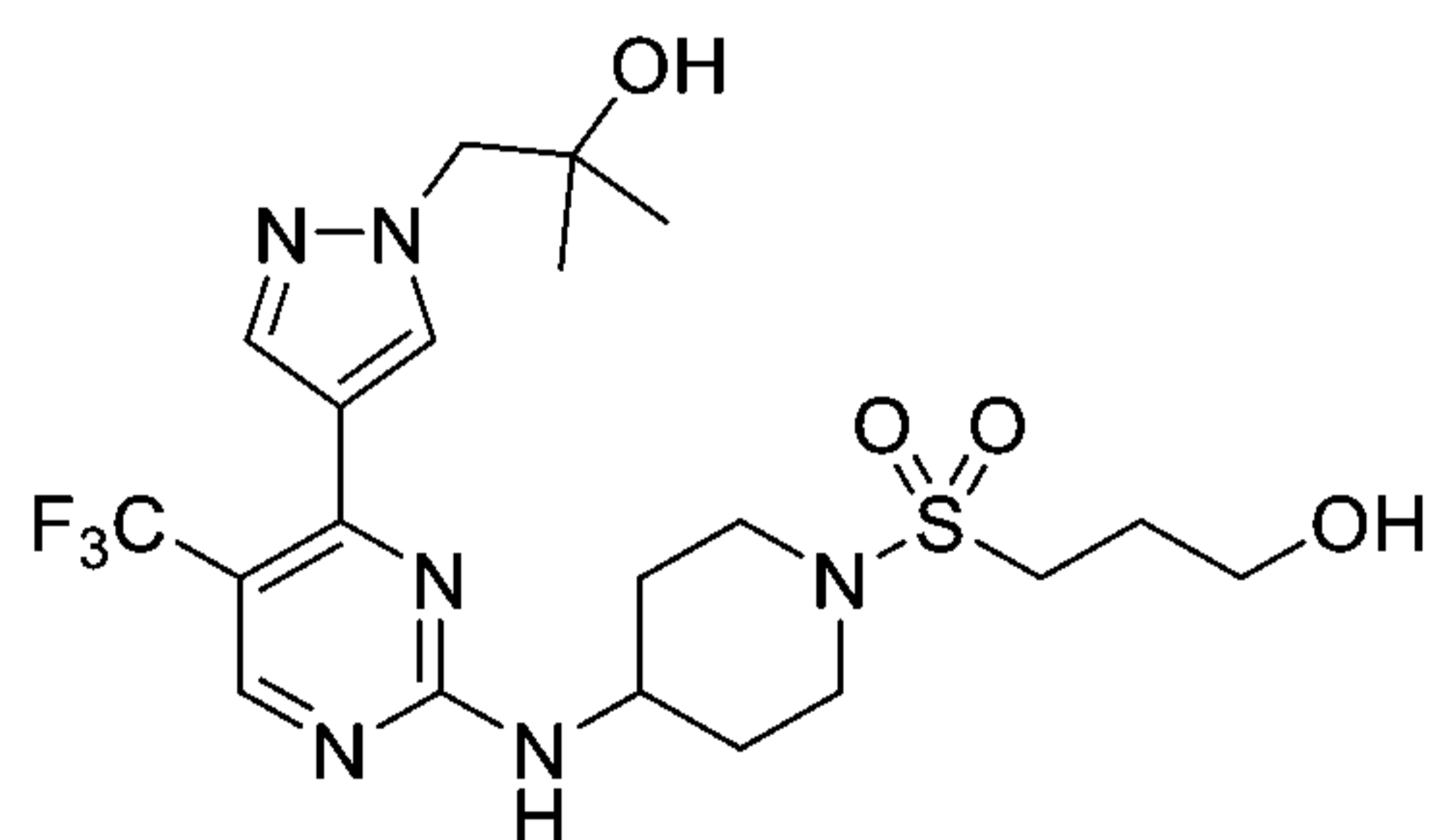
峰2: 分析型LC-MS (pH = 10, 乙腈/水+NH₄OH)上之滯留時間 $t_r = 1.21$ min, C₂₅H₃₉F₃N₇O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 574.3; 實測值: 574.3。

表 7. 表 7 中之化合物係根據實例 88 中所陳述之合成方案, 使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
----	----	----	------

89	1-(4-(2-((1-((4-(二乙基氨基)環己基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		峰1 ：分析型LCMS (pH = 10)上之滯留時間 $t_r = 1.46$ min LCMS實測值：602.3 峰2 ：分析型LCMS (pH = 10)上之滯留時間 $t_r = 1.52$ min LCMS實測值：602.3
90	1-(4-(2-((1-((4-(氮雜環丁-1-基)環己基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		峰1 ：分析型LCMS (pH = 10)上之滯留時間 $t_r = 1.28$ min LCMS實測值：586.3 峰2 ：分析型LCMS (pH = 10)上之滯留時間 $t_r = 1.42$ min LCMS實測值：586.3
91	2-甲基-1-(4-(2-((1-((4-(吡咯啶-1-基)環己基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)丙-2-醇		峰1 ：分析型LCMS (pH = 10)上之滯留時間 $t_r = 1.36$ min LCMS實測值：600.4 峰2 ：分析型LCMS (pH = 10)上之滯留時間 $t_r = 1.55$ min LCMS實測值：600.4

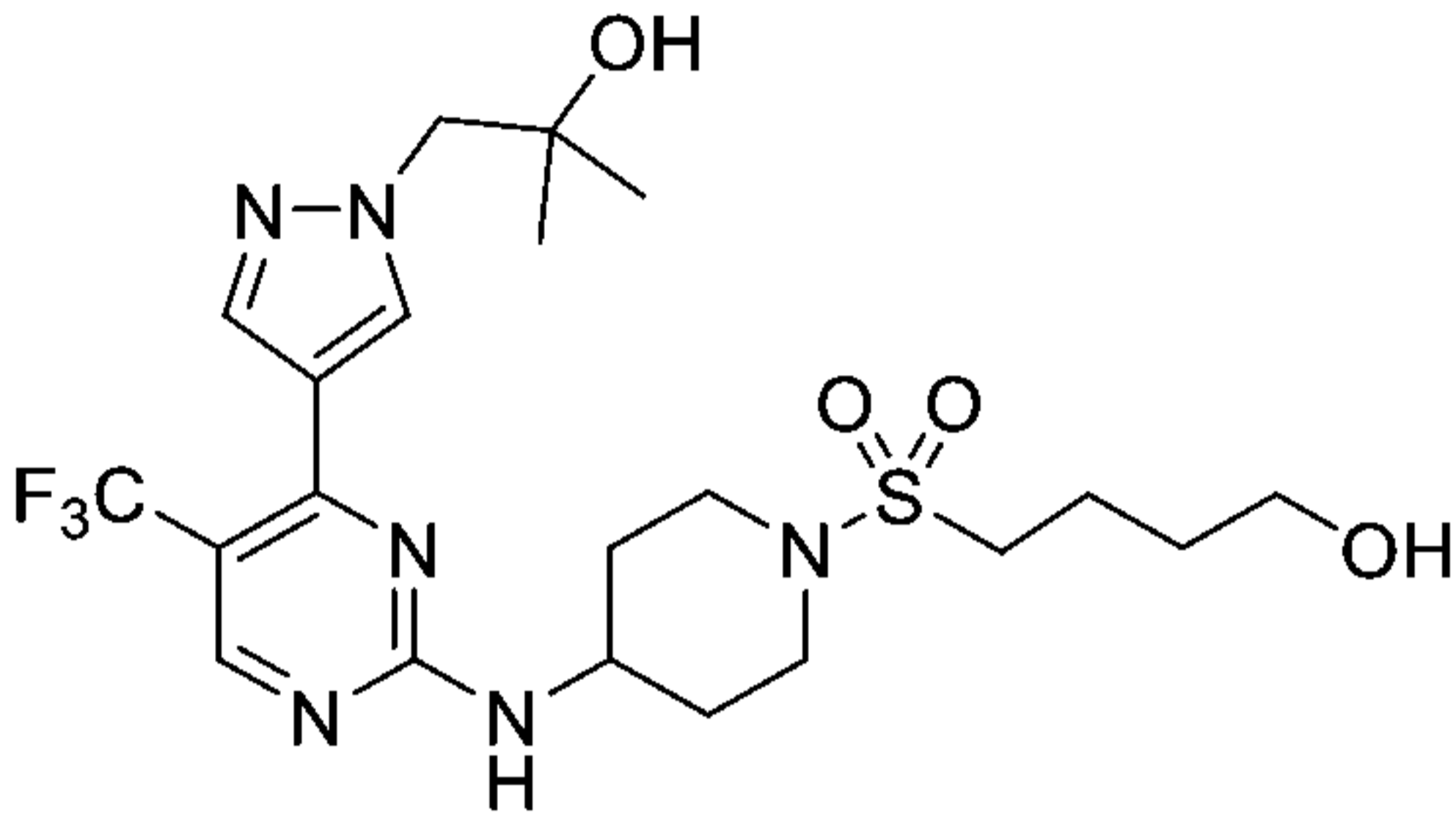
實例92. 3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙-1-醇



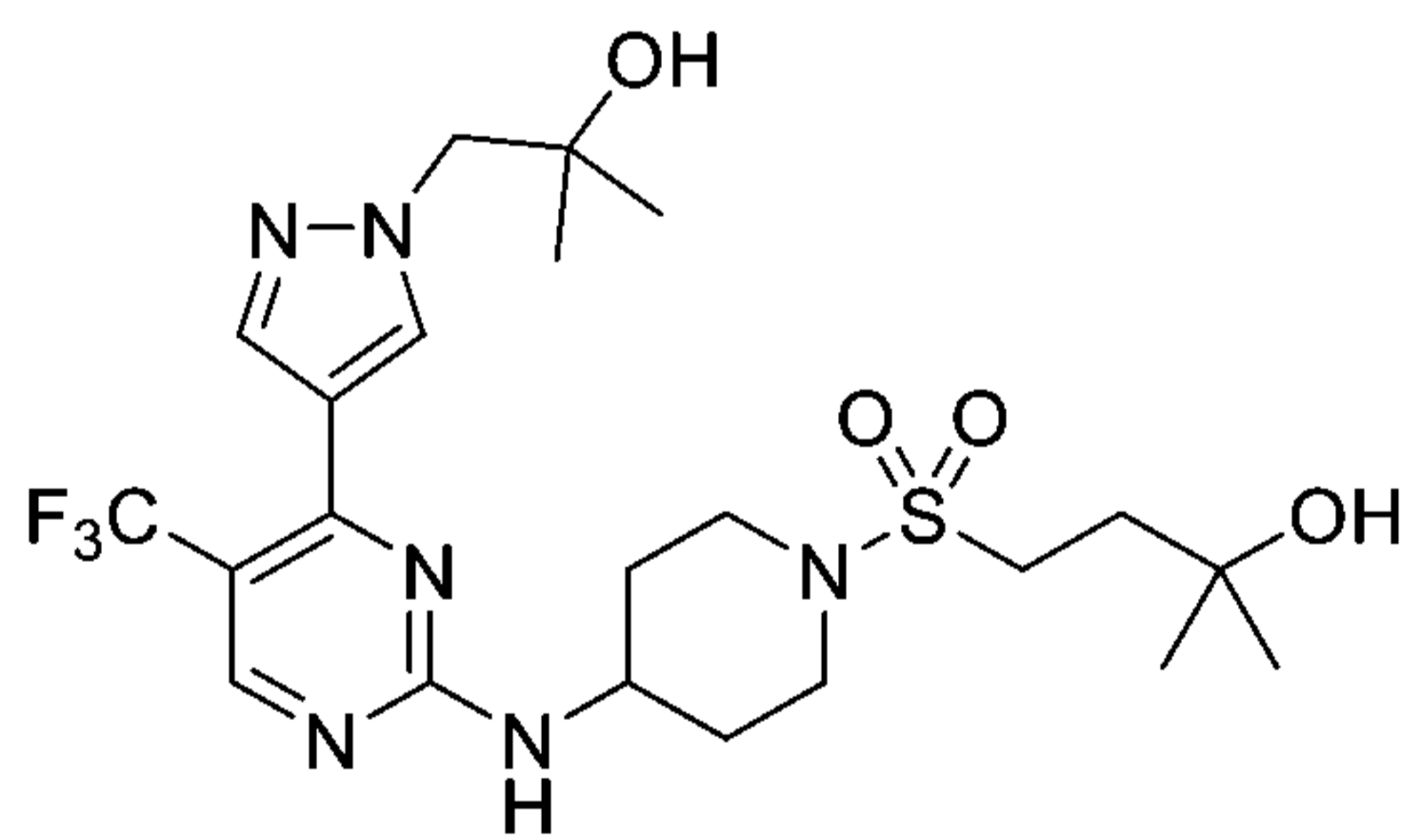
【0494】 在0°C下向2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(實例51, 步驟2, 10 mg, 0.024 mmol)於THF (0.24 mL)中之混合物添加*N,N*-二異丙基乙胺(12.5 μ L, 0.071 mmol), 隨後逐滴添加3-(氯

磺醯基)丙酸甲基酯(5.3 mg, 0.029 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，添加LiAlH₄ (於THF中之1.0 M溶液，71.3 μL，0.071 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，藉由小心地添加20% NaOH水溶液使反應淬滅。將懸浮液過濾且利用製備型LCMS (XBridge C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min) 純化濾液。C₂₀H₃₀F₃N₆O₄S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 507.2；實測值：507.2。

表 8. 表 8 中之化合物係根據實例 92 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
93	4-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丁-1-醇		LCMS 實測值：521.2

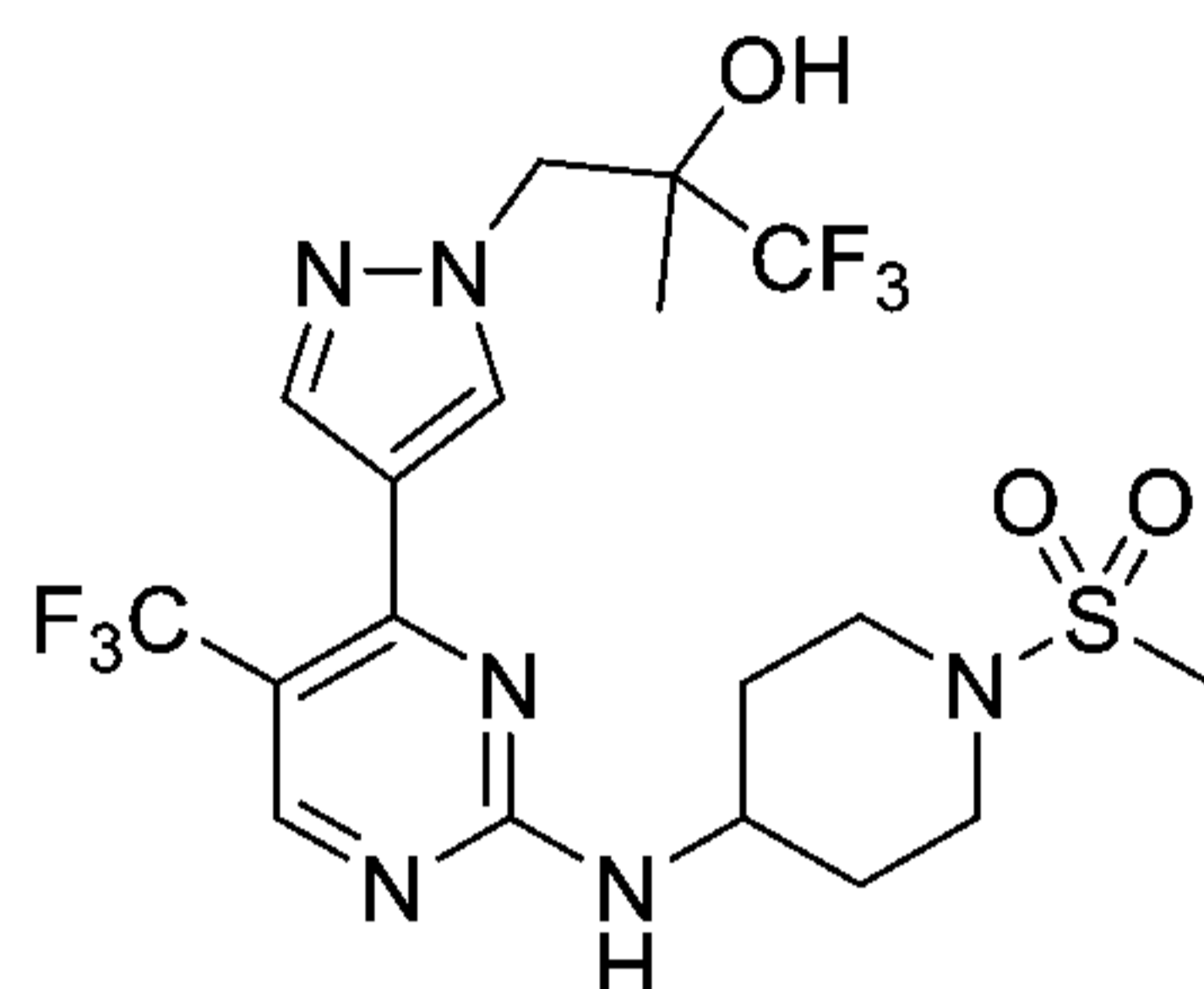
實例94. 4-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)-2-甲基丁-2-醇



【0495】 使2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(實例51，步驟2，10 mg，0.024 mmol)於THF (0.24 mL)中之混合物冷卻至0°C，之後添加*N,N*-二異丙基乙胺(12.5 μL, 0.071 mmol)，隨後逐滴添加3-(氯磺醯基)丙酸甲基酯(5.3 mg, 0.029 mmol)。接著使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。接著添加3莫耳濃度之甲基溴化鎂於Et₂O中之溶液(23.8 μL, 0.071 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著藉由小心地添加TFA (0.1

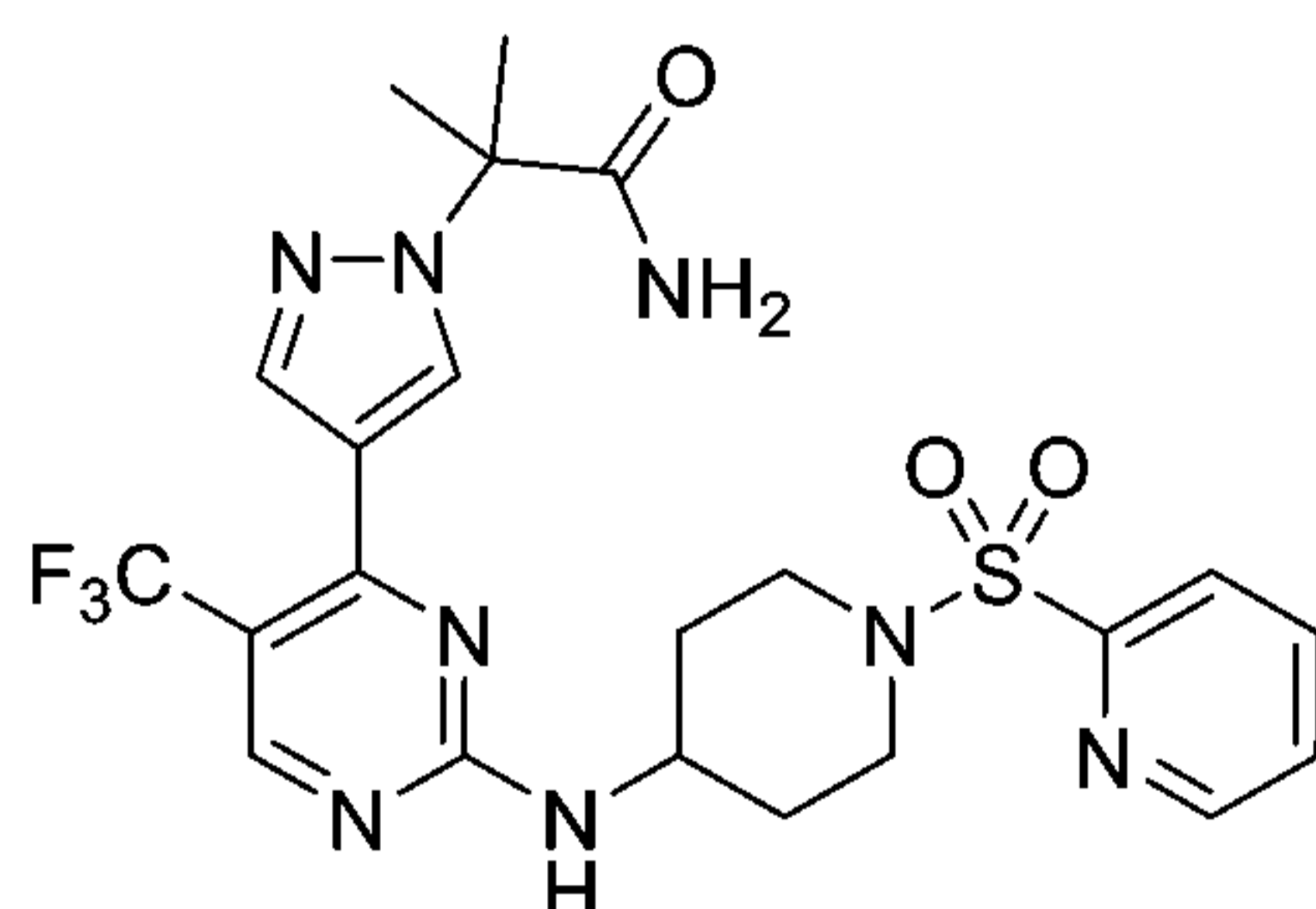
mL)使反應淬滅。接著用MeOH稀釋所得混合物且利用製備型LCMS (XBridge C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。
 $C_{22}H_{34}F_3N_6O_4S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 535.2；實測值：535.2。

實例95. (±)-1,1,1-三氟-2-甲基-3-(4-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

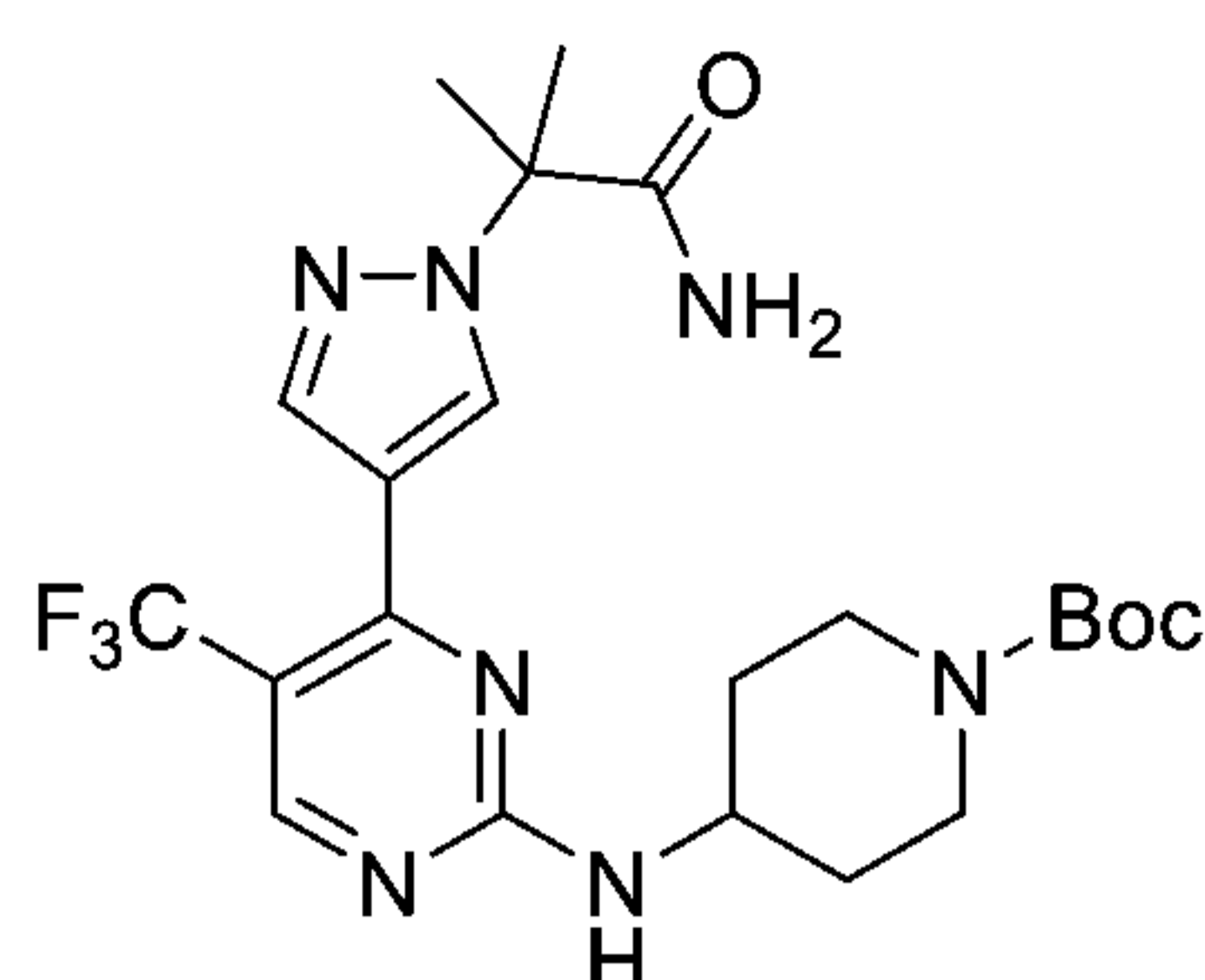


【0496】 將*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(中間體9, 10 mg, 0.026 mmol)、2-甲基-2-(三氟甲基)環氧乙烷(16.15 mg, 0.128 mmol)及碳酸銻(25.0 mg, 0.077 mmol)於乙腈(0.15 mL)中之混合物在90°C下攪拌3小時。在冷卻至室溫後，用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。 $C_{18}H_{23}F_6N_6O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 517.1；實測值：517.2。

實例96. 2-甲基-2-(4-(2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯胺



步驟1：4-((4-(1-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



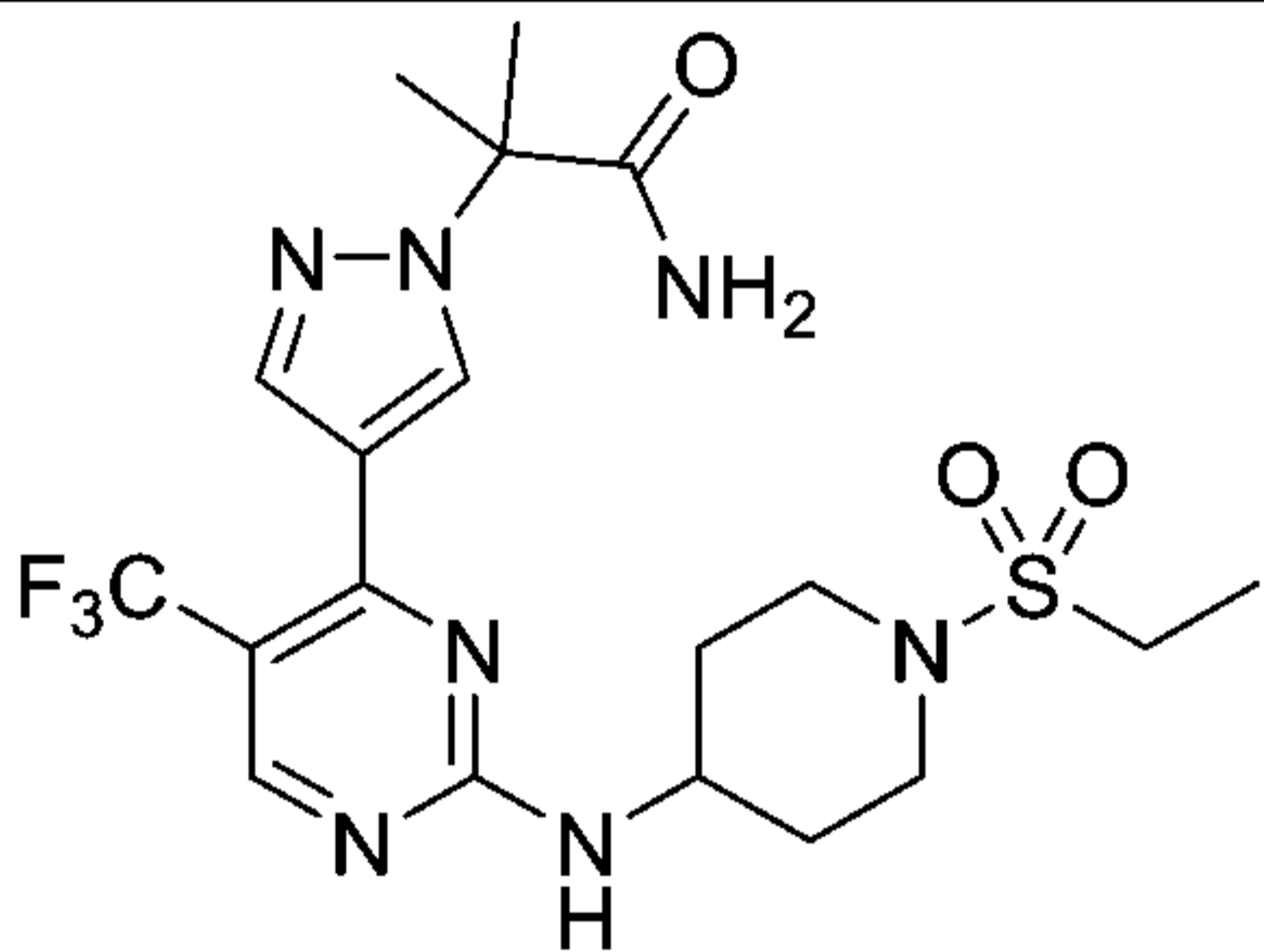
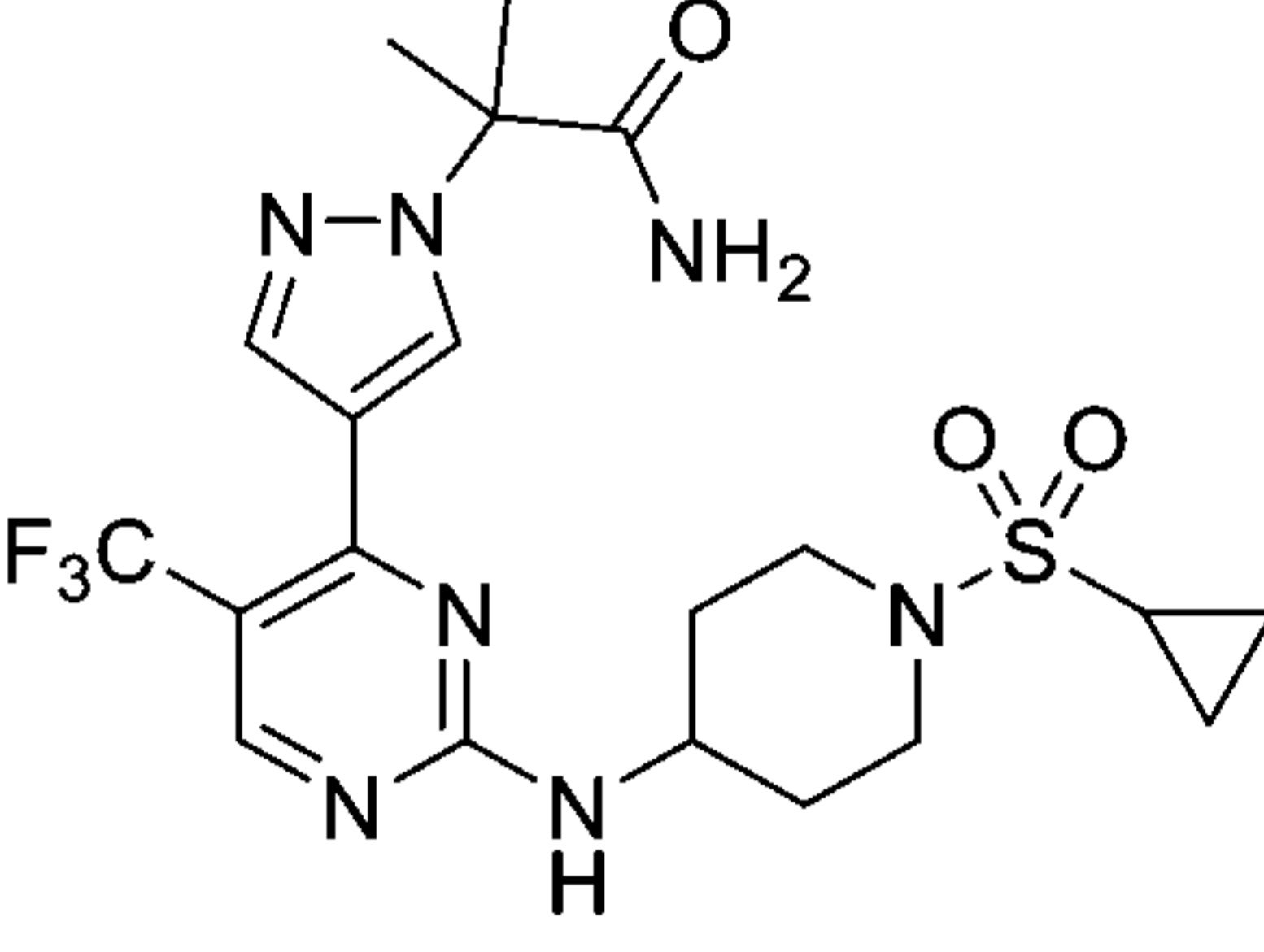
【0497】 將4-((4-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體20, 400 mg, 0.970 mmol)、2-溴-2-甲基丙醯胺(322 mg, 1.940 mmol)及碳酸銫(948 mg, 2.91 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之混合物在90°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急速管柱層析(利用0%至10% MeOH/CH₂Cl₂梯度溶析)來純化殘餘物。C₂₂H₃₁F₃N₇O₃之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 498.2；實測值：498.3。

步驟2：2-甲基-2-(4-(2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙醯胺

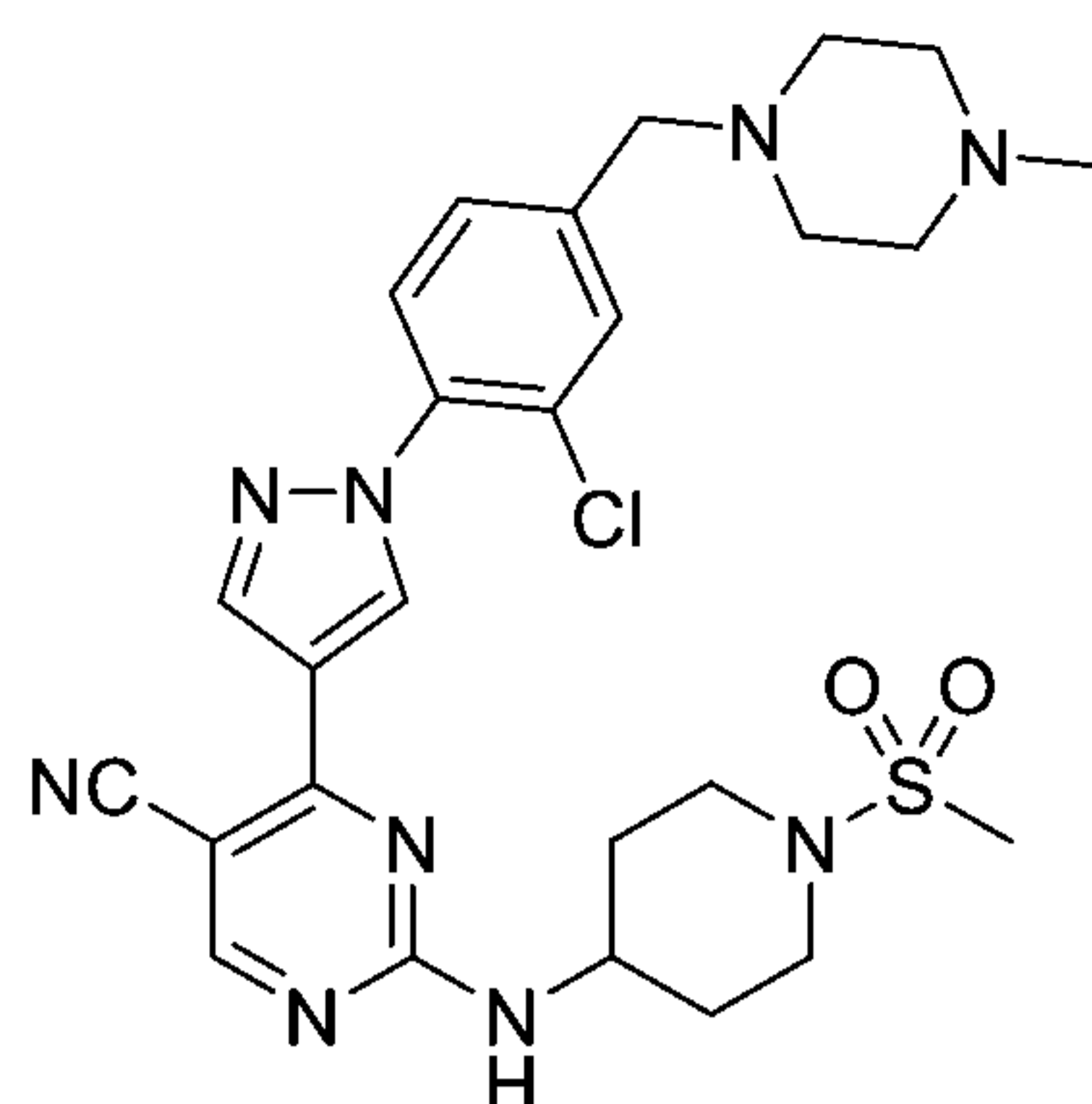
【0498】 向4-((4-(1-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(10 mg, 0.020 mmol)於THF (0.2 mL)中之混合物添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(15.1 μL, 0.060 mmol)，且將反應混合物在80°C下攪拌2小時。在冷卻至0°C後，將*N,N*-二異丙基乙胺(17.6 μL, 0.100 mmol)添加至反應混合物，隨後逐滴添加吡啶-2-磺醯氯(4.3 mg, 0.024 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。利用飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)來純化殘餘物。C₂₂H₂₆F₃N₈O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 539.2；實測值：539.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 0.5H), 8.52 (s, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 8.17 (s, 0.5H),

8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.00 (s, 0.5H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.90 (s, 0.5H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.94 (s, 0.5H), 3.88 (s, 0.5H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.62 - 1.47 (m, 2H)。

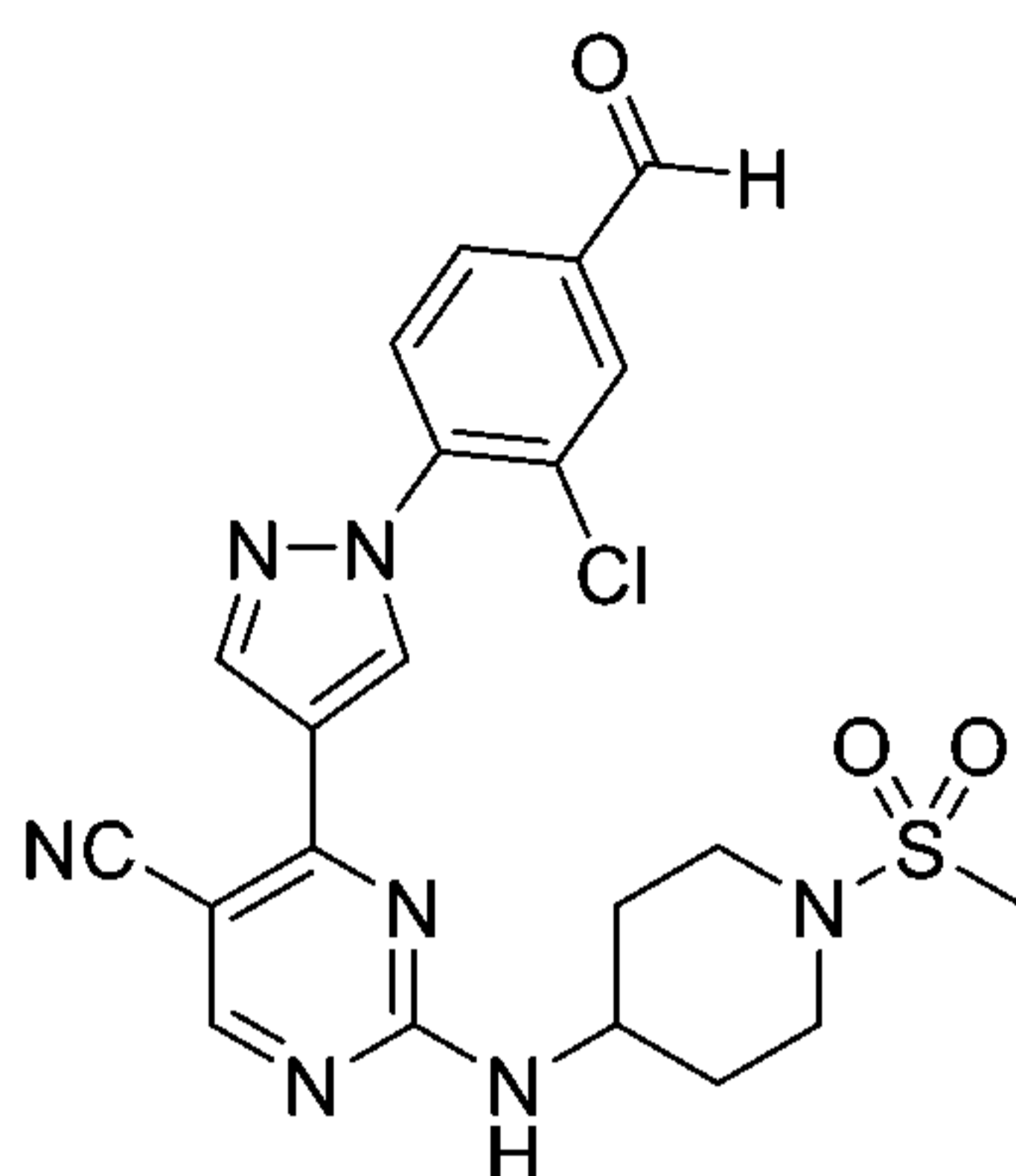
表 9. 表 9 中之化合物係根據實例 96 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
97	2-(4-(2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙醯胺		LCMS實測值：490.2
98	2-(4-(2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙醯胺		LCMS實測值：502.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.60 (s, 0.5H), 8.54 (s, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 8.04 (s, 0.5H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 0.5H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.00 (寬峰, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.17 - 2.80 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.06 - 0.88 (m, 4H)。

實例99. 4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



步驟1：4-(1-(2-氯-4-甲磺基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



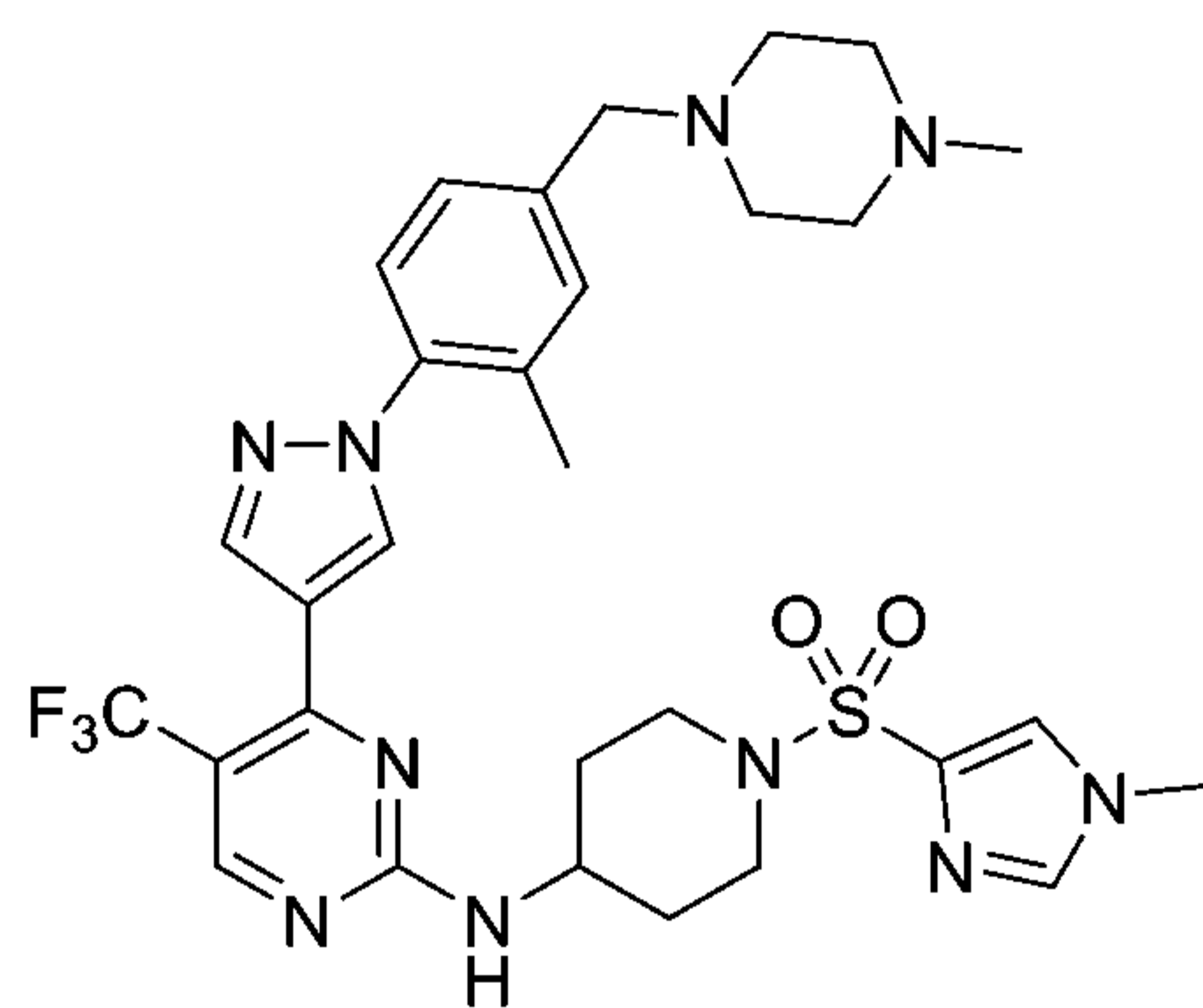
【0499】 將4-氯-2-((1-(甲基磺基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(中間體26, 1.263 g, 4.00 mmol)、3-氯-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯甲醛(中間體23, 1.995 g, 6.00 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ 加合物(0.327 g, 0.400 mmol)及碳酸鈉(1.060 g, 10.00 mmol)於CH₃CN (16.67 mL)及水(3.33 mL)中之混合物用氮吹掃且在80°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物且用EtOAc及CH₂Cl₂萃取。接著用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₂₁H₂₁ClN₇O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 486.1；實測值：486.1。

步驟2：4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

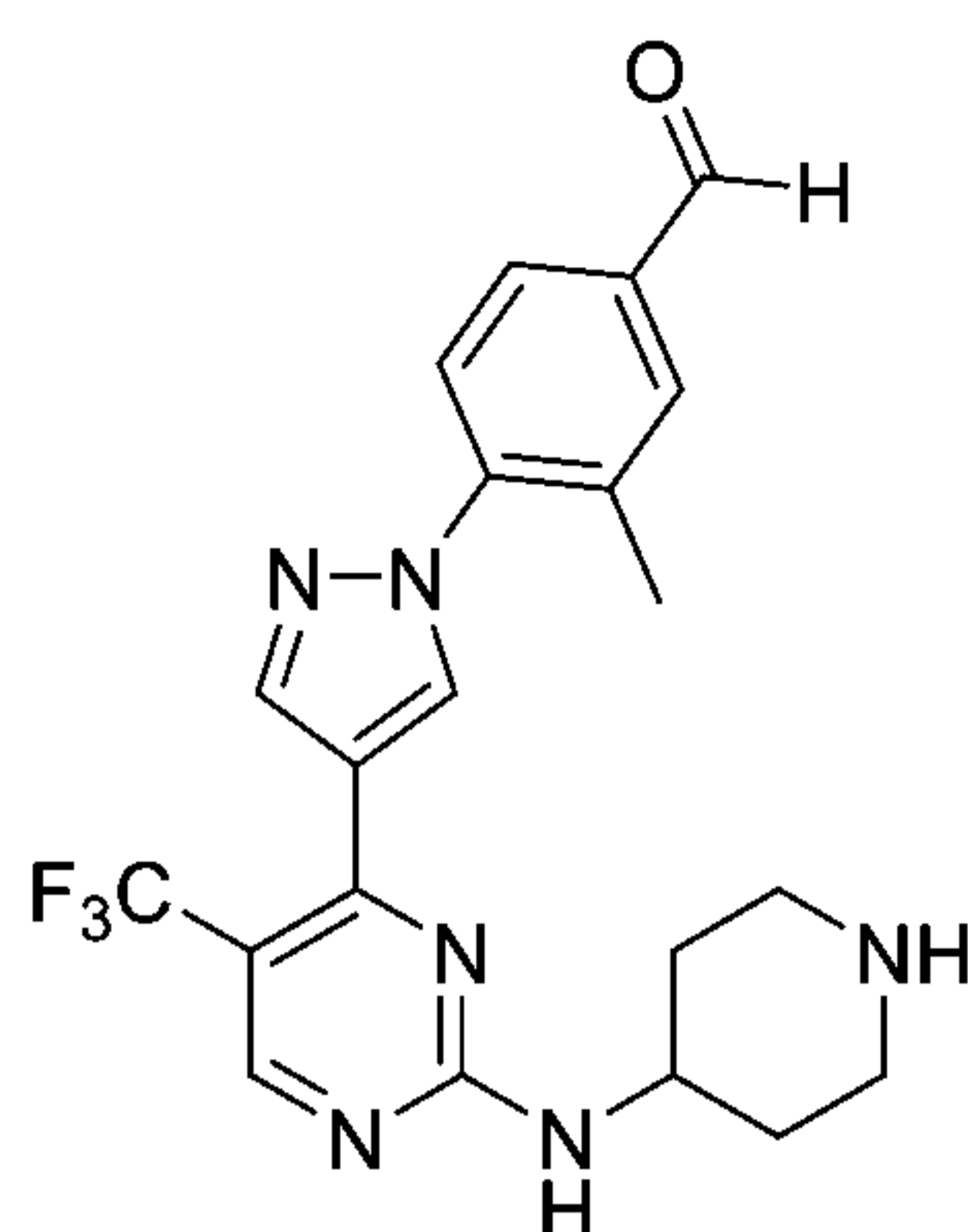
【0500】 向4-(1-(2-氯-4-甲磺基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(來自步驟1)於THF (20 mL)中之混合物添加1-甲基六

氫吡嗪(1.20 g, 12.0 mmol)，隨後逐滴添加TFA (2.0 mL)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌10分鐘。接著逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.695 g, 8.00 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。接著用乙腈及水稀釋反應混合物，且藉由製備型LCMS (XBridge C18管柱，利用含有0.1% NH₄OH之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。將含有期望產物之部分濃縮，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₆H₃₃ClN₉O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 570.2；實測值：570.3。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.85 (s, 0.6H), 8.78 (s, 0.8H), 8.70 (s, 0.6H), 8.52 (s, 0.6H), 8.39 (s, 0.4H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 0.6H), 4.05 - 3.94 (m, 0.4H), 3.70 (s, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 7H), 2.80 (s, 3H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 2H)。

實例100. *N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



步驟1：3-甲基-4-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲醛



【0501】 將4-((4-((4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲醛(中間體24, 750 mg, 2.403 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂加合物(131 mg, 0.160 mmol)及碳酸鈉(424 mg, 4.00 mmol)於CH₃CN (6.67 mL)及水(1.33 mL)中之混合物用氮吹掃且在80°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(8.0 mL, 32 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著用MeOH (4 mL)稀釋該混合物，且在室溫下再攪拌30分鐘。接著用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。棄掉有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₂₁H₂₂F₃N₆O之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 431.2；實測值：431.2。

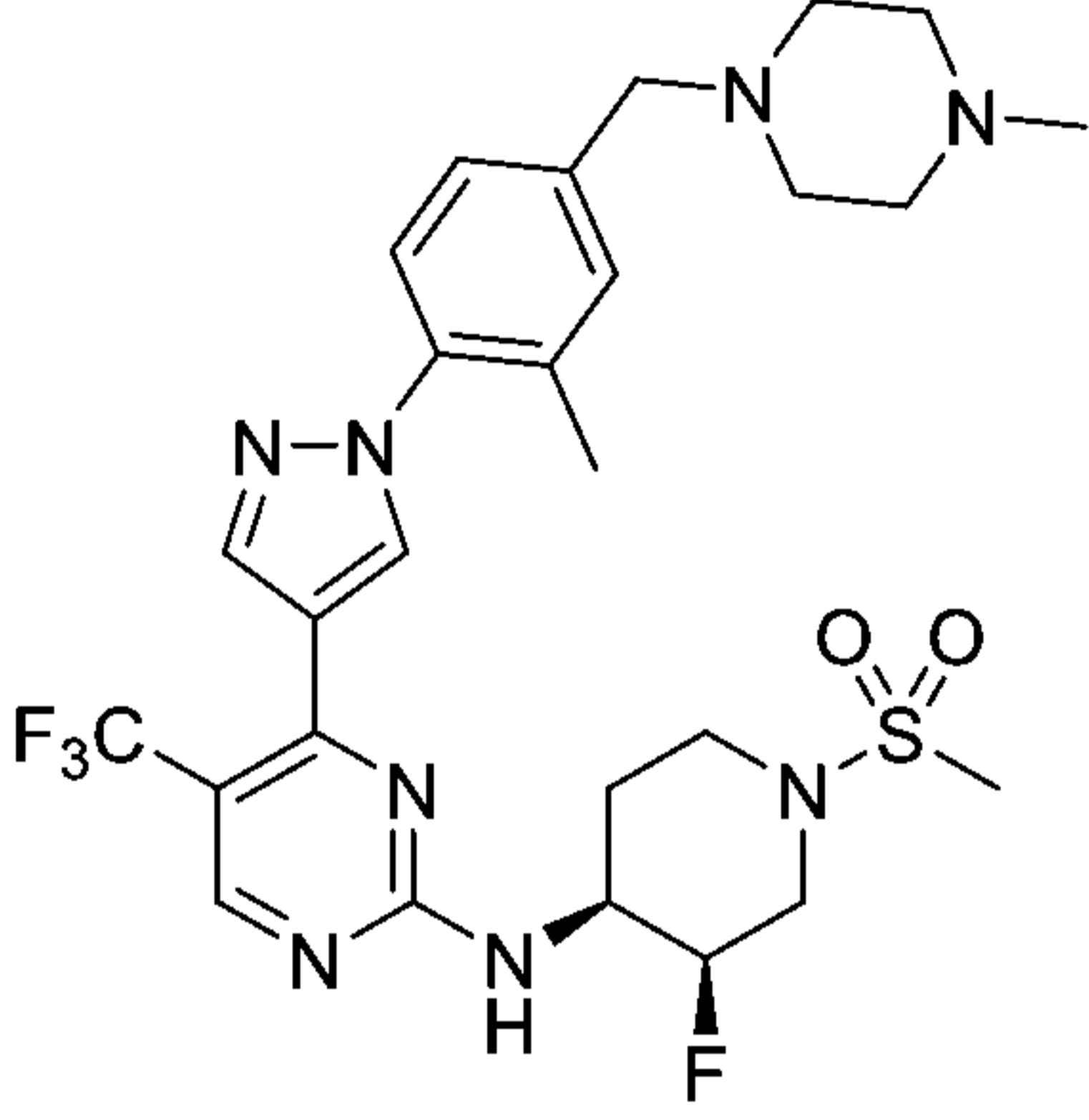
步驟2：N-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)咪啶-2-胺

【0502】 向3-甲基-4-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)咪啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲醛(來自步驟1)於THF (8 mL)中之混合物添加1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯(434 mg, 2.40 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(447 μL, 3.20 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，之後加熱至60°C持續30分鐘。在冷卻至室溫後，添加1-甲基六氫吡嗪(481 mg, 4.81 mmol)，隨後逐滴添加TFA (0.8 mL)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌10分鐘。接著逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(679 mg,

第 237 頁(發明說明書)

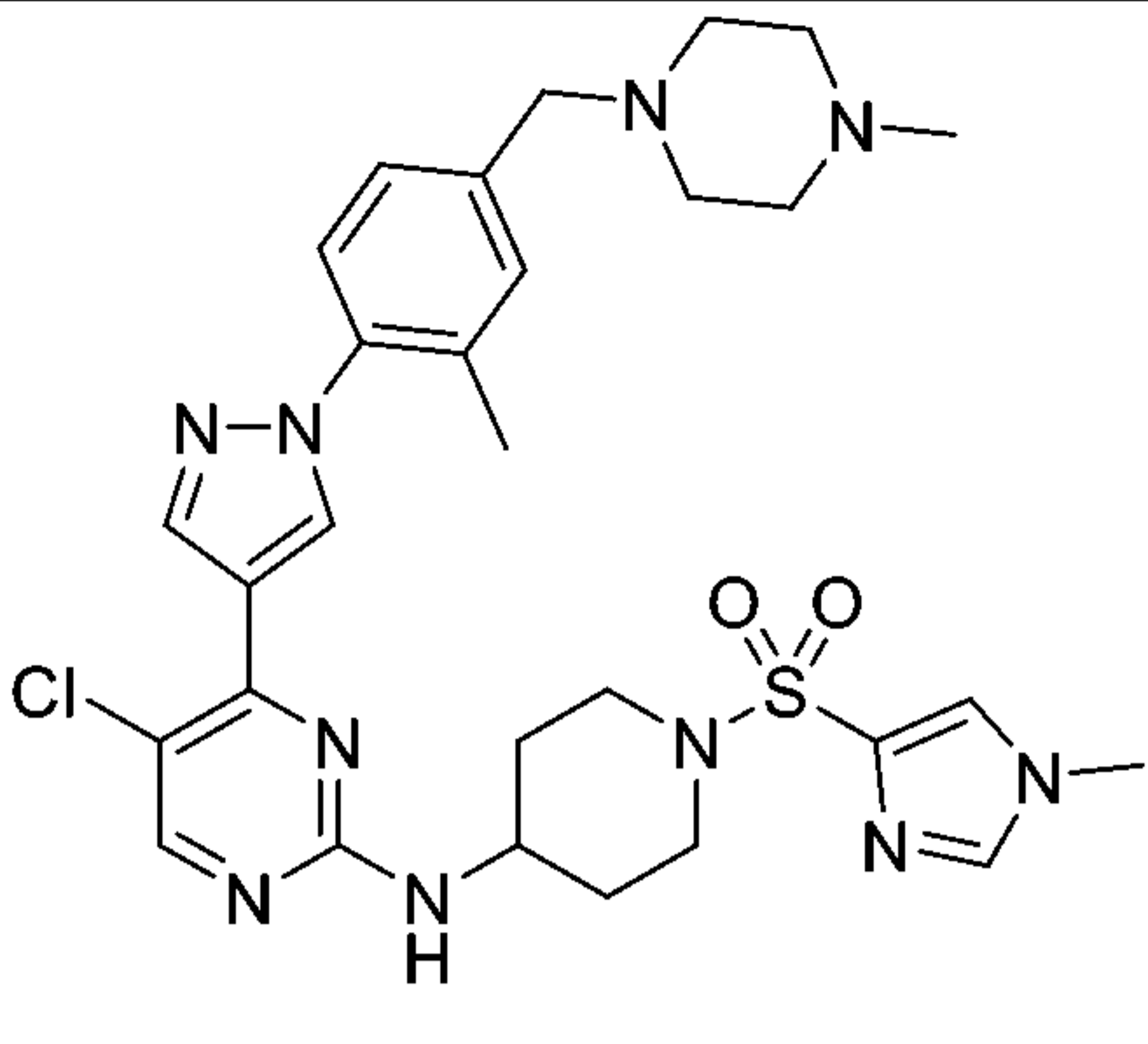
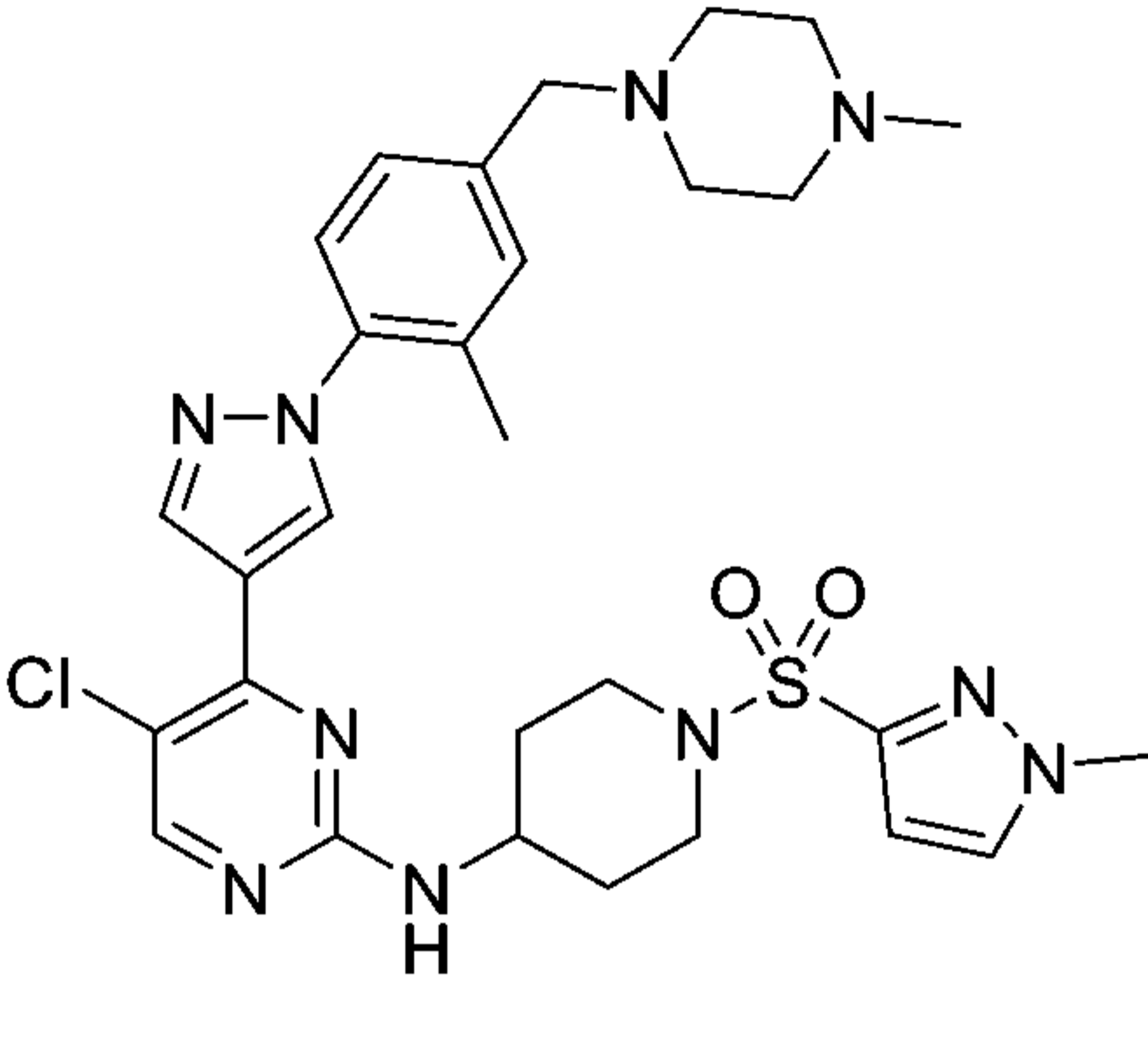
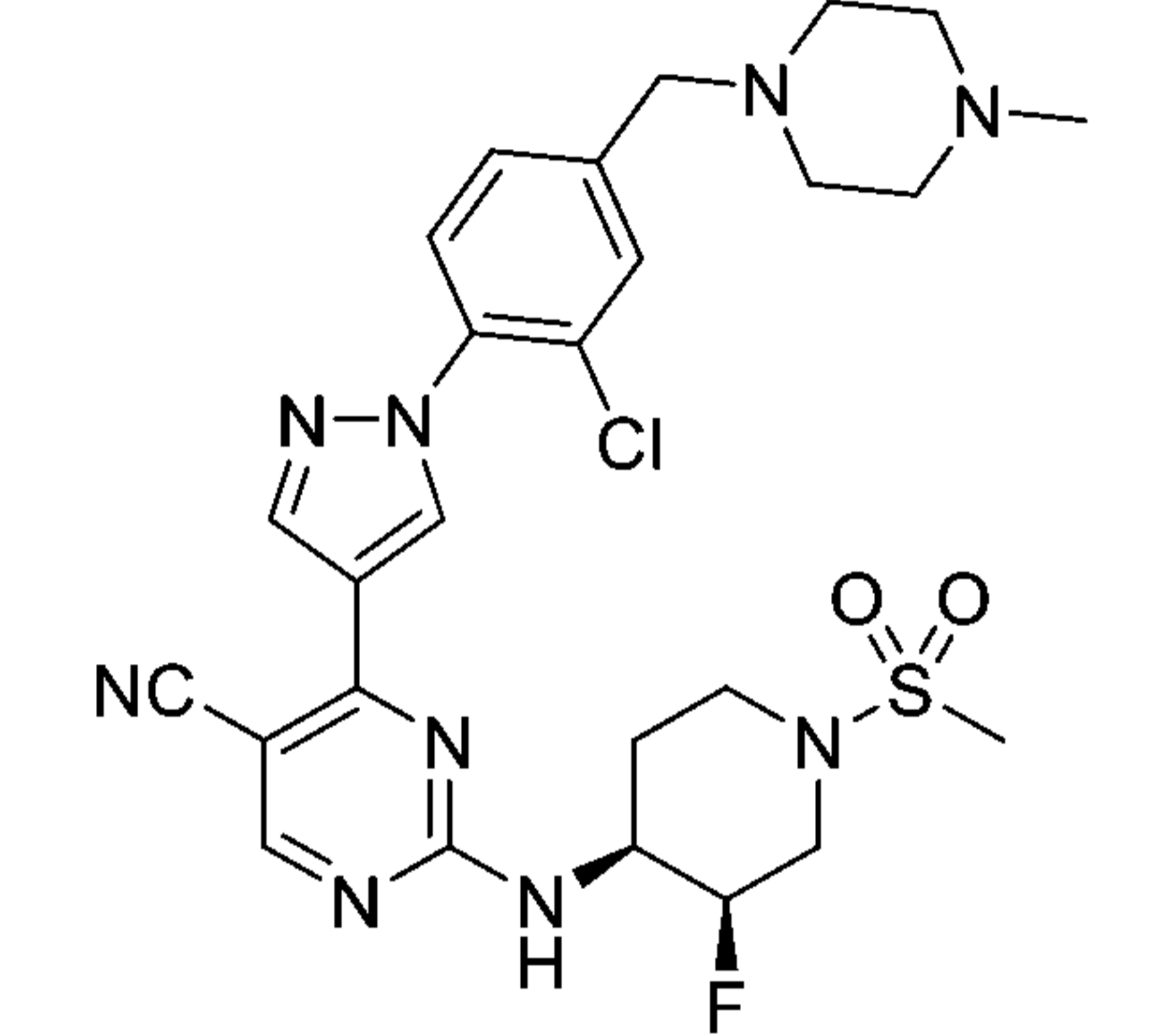
3.20 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。接著用乙腈及水稀釋反應混合物，且藉由製備型LCMS (XBridge C18管柱，利用含有0.1% NH₄OH之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。將含有期望產物之部分濃縮，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₃₀H₃₈F₃N₁₀O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺ : m/z = 659.3 ; 實測值 : 659.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.61 (s, 0.4H), 8.57 (s, 0.6H), 8.41 (s, 0.6H), 8.31 (s, 0.4H), 8.21 (s, 0.6H), 8.11 (s, 0.4H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 5H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H)。

表 10. 表 10 中之化合物係根據實例 100 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

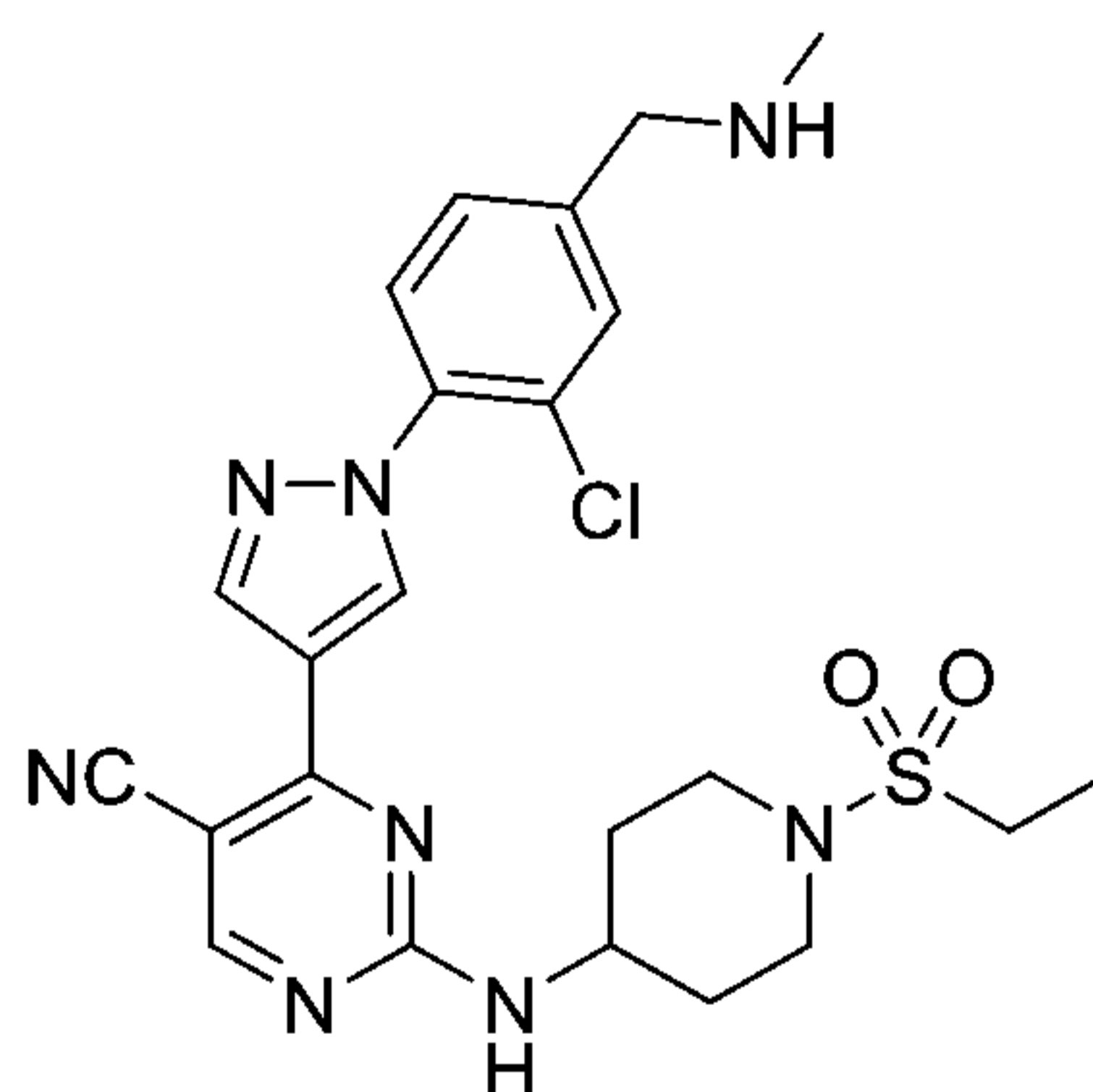
實例	名稱	結構	分析數據
101	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- 氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 611.3 ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.66 (s, 0.4H), 8.64 (s, 0.6H), 8.48 (s, 0.6H), 8.36 (s, 0.4H), 8.28 (s, 0.6H), 8.21 - 8.07 (m, 1.4H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (s, 0.6H), 7.36 (s, 0.4H), 5.08 - 4.87 (m, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 3H), 3.67 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.60 - 2.95 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.60 -

			2.40 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H)。
102	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- 氟-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 677.3
103	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- 氟-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 677.4
104	1-(4-(4-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- 氟-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-甲基苄基)六氫吡嗪-1-基)乙-1-酮		LCMS 實測值 705.4 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 0.6H), 8.40 (s, 0.4H), 8.31 (s, 0.6H), 8.17 (s, 0.4H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 0.6H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 0.4H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 5.06 - 4.84 (m, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 4H), 4.24 - 3.94 (m, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.48 - 3.31

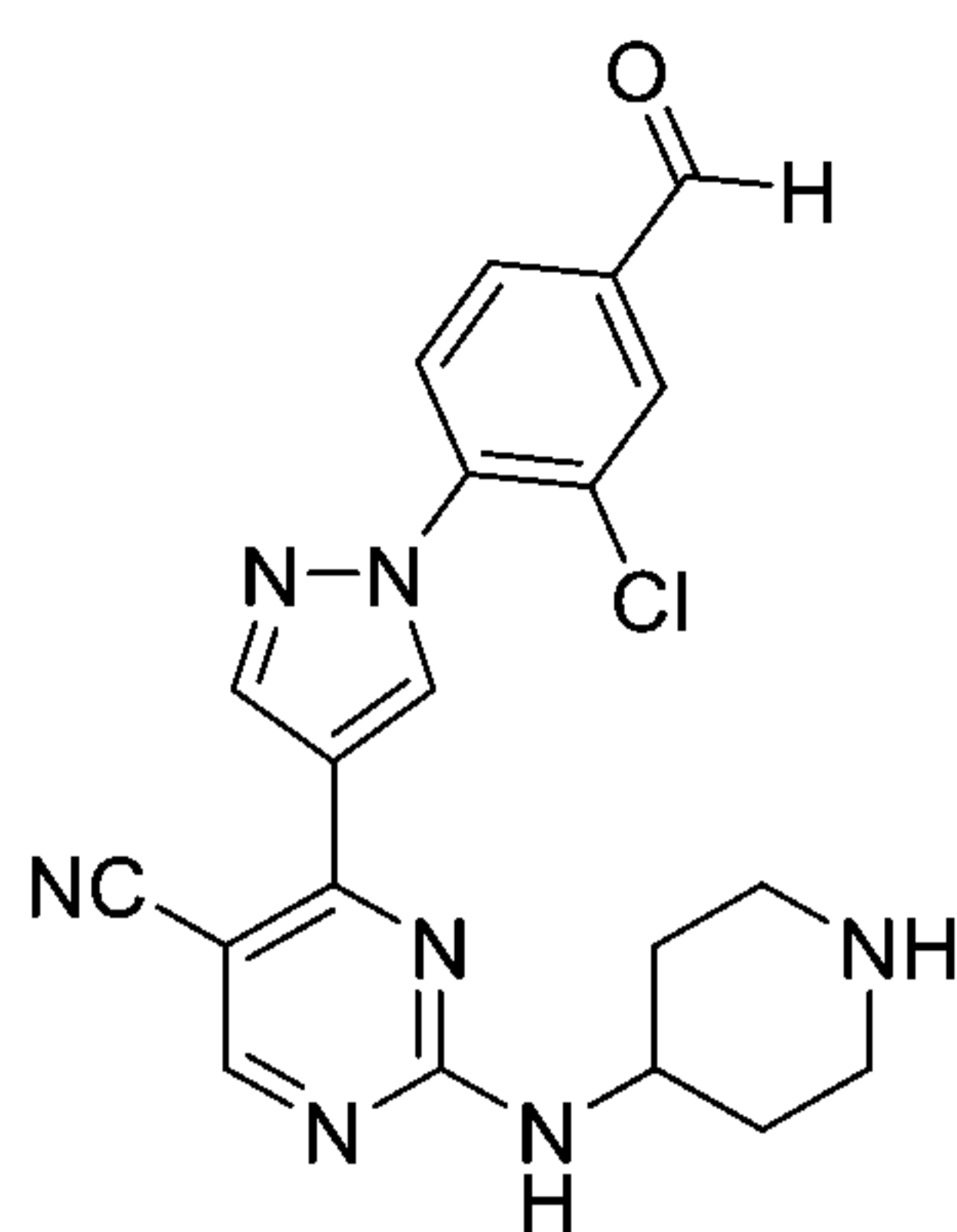
			(m, 2H), 3.18 - 2.81 (m, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H)。
105	1-(4-(3- 甲 基 -4-(4-(2-((1-((1- 甲 基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基) 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)-5-(三 氟 甲 基)嘧啶-4- 基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基) 苄基)六氫吡嗪-1- 基)乙-1-酮		LCMS 實測值 687.1
106	4-(1-(4-((二甲基胺 基)甲基)-2-甲基苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)- <i>N</i> -(1-((1- 甲 基 -1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 604.1
107	<i>N</i> -(1-((1- 甲 基-1 <i>H</i> - 咪唑-4-基)磺醯基) 六 氫 吡 啶 -4- 基)-4-(1-(2- 甲 基 -4-(嗎啉基甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 646.1
108	5- 氯 -4-(1-(2- 氯 -4-((4-甲基六氫吡 嗪-1-基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)- <i>N</i> -(1-((1- 甲 基 -1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 645.3

109	5-氯-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)六氢吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氢吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 625.3
110	5-氯-N-(1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)六氢吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氢吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 625.3
111	4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氢吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-3-氟-1-(甲基磺酰基)六氢吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 588.2

實例112. 4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(乙基磺酰基)六氢吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



步驟1 : 4-(1-(2-氯-4-甲磺基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(六氢吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲腈



【0503】 將4-((4-氯-5-氰基咪啞-2-基)胺基)六氫吡啞-1-甲酸第三丁基酯(中間體13, 1.351 g, 4.00 mmol)、3-氯-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡啞-1-基)苯甲醛(中間體23, 2.00 g, 6.01 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂加合物(0.327 g, 0.400 mmol)及碳酸鈉(1.06 g, 10.0 mmol)於CH₃CN (16.7 mL)及水(3.33 mL)中之混合物用氮吹掃且在80°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後, 添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(20.0 mL, 80.0 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著用MeOH (10 mL)稀釋該混合物且在室溫下再攪拌30分鐘。接著用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。棄掉有機層, 且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₂₀H₁₉ClN₇O之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 408.1; 實測值: 408.1。

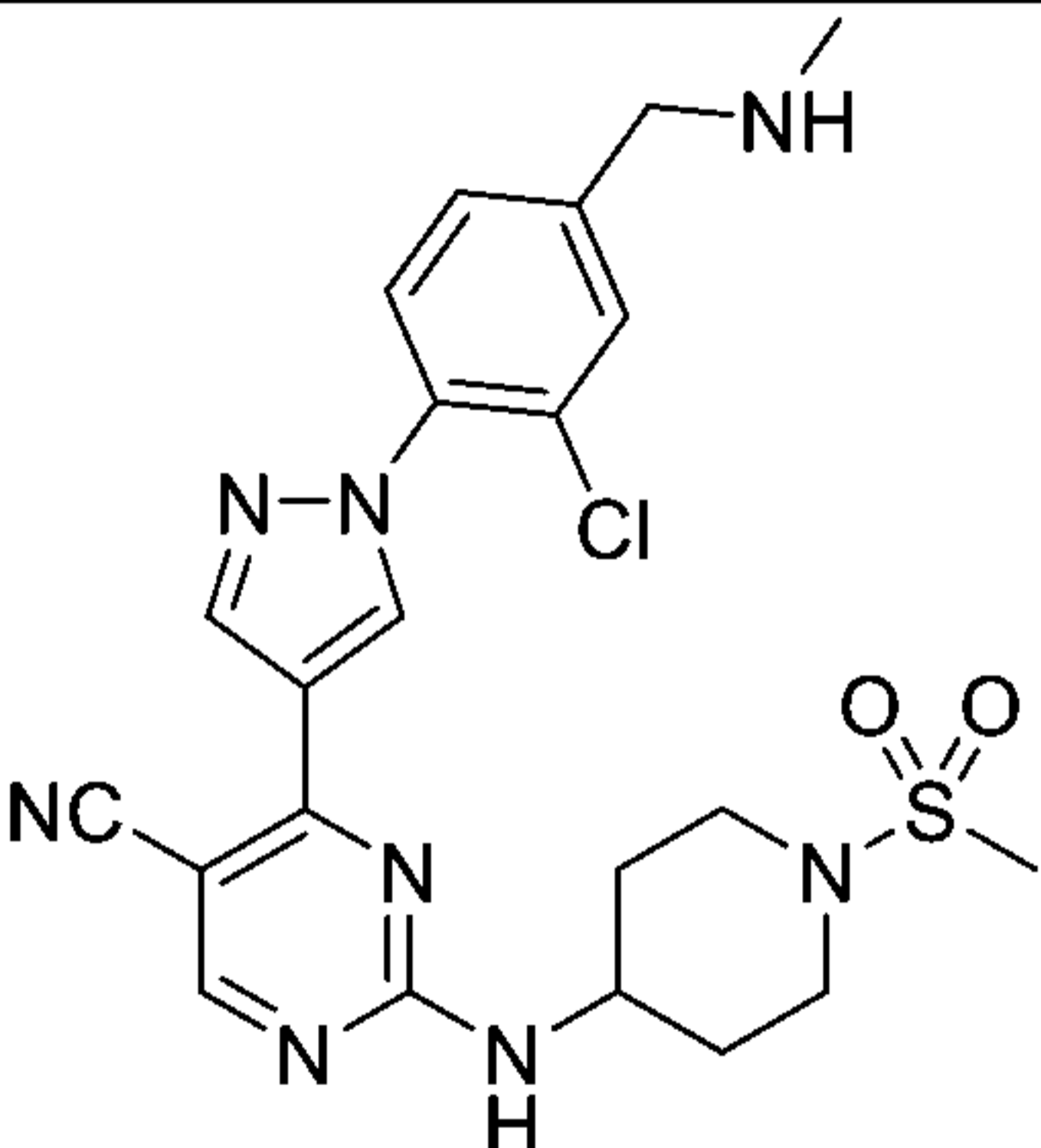
步驟2: 4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啞-4-基)-2-(六氫吡啞-4-基胺基)咪啞-5-甲脞

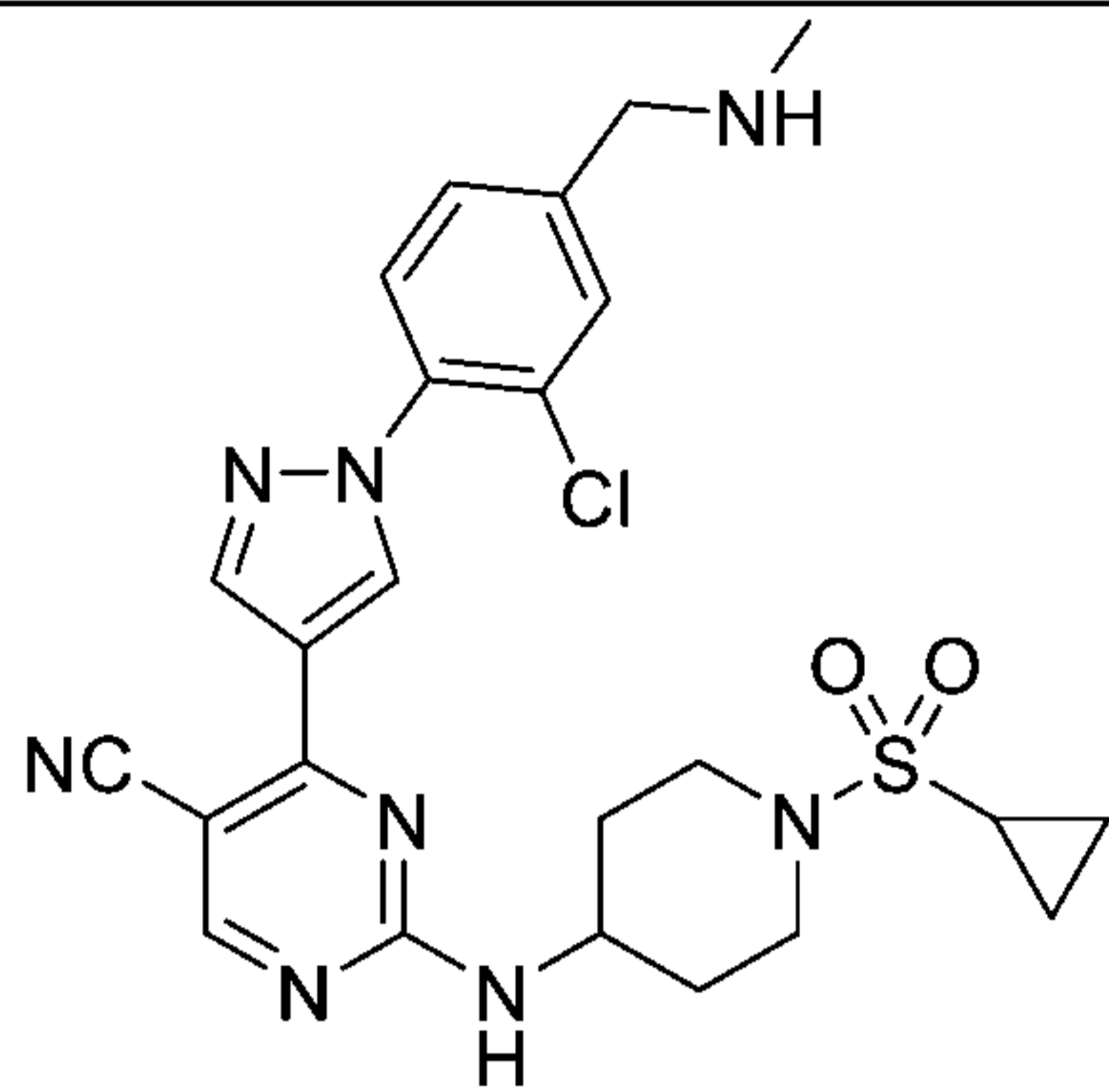
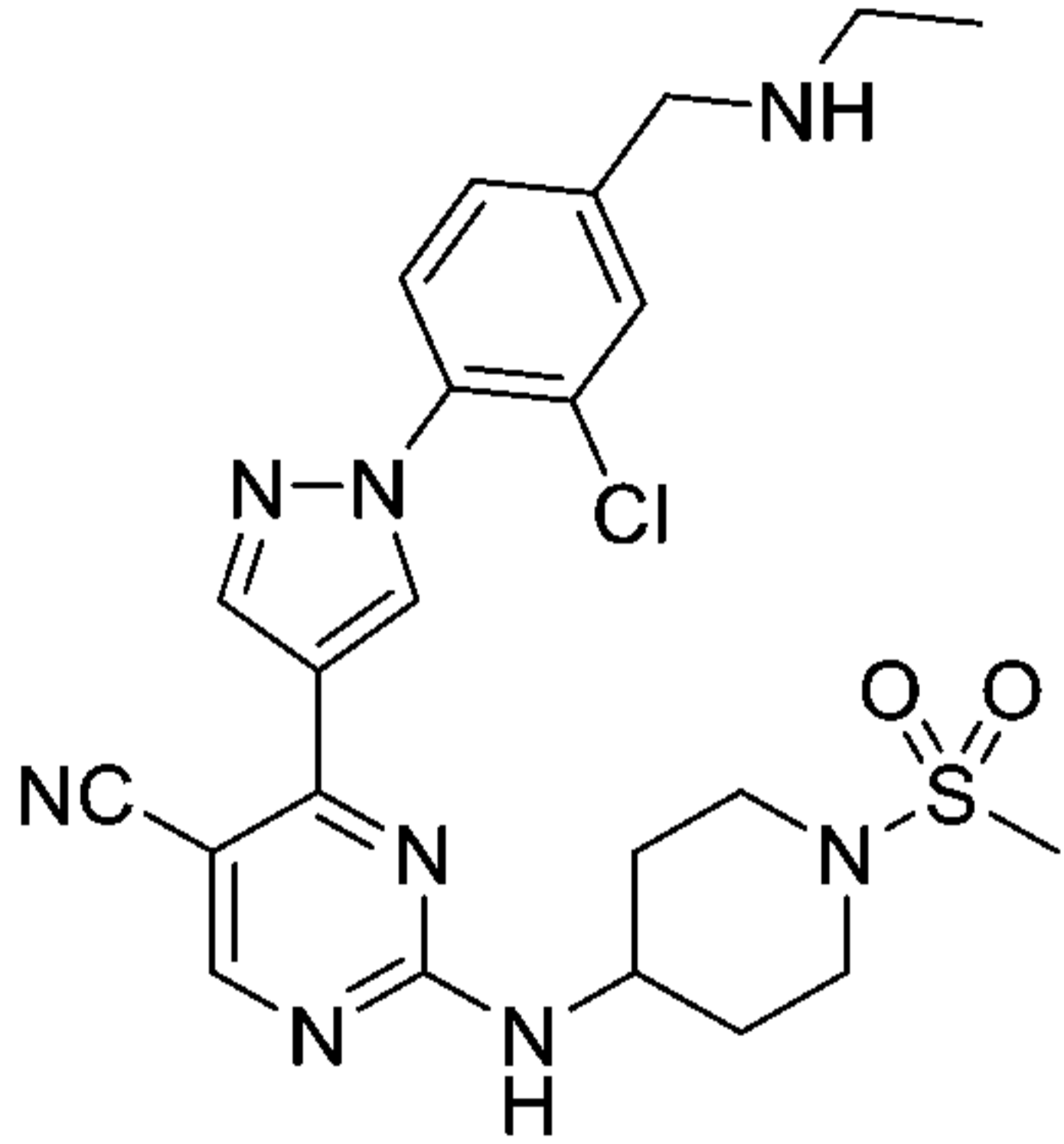
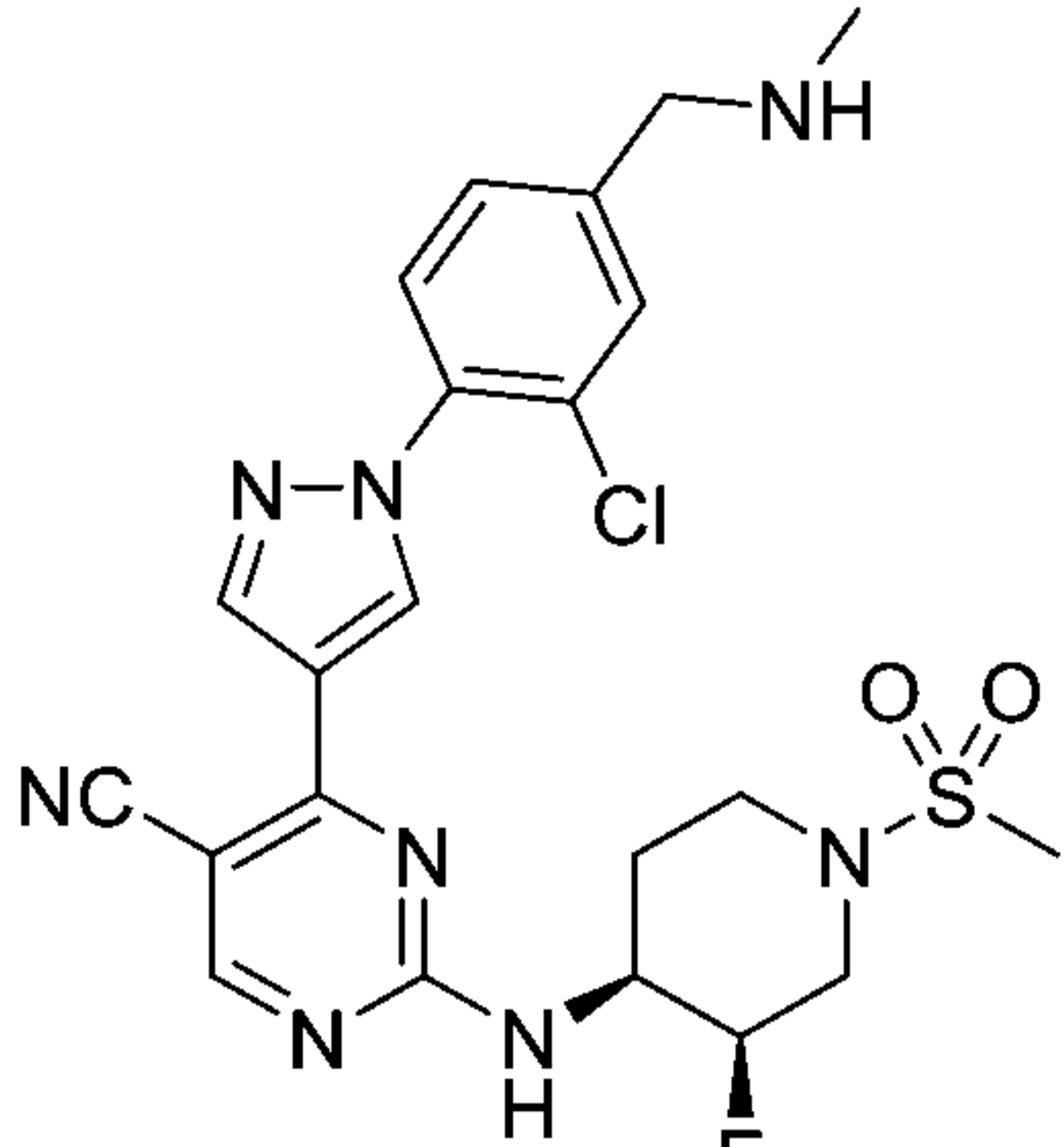
【0504】 向4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啞-4-基)-2-(六氫吡啞-4-基胺基)咪啞-5-甲脞(來自步驟1)於THF (20 mL)中之混合物添加乙磺醯氯(514 mg, 4.00 mmol), 隨後逐滴添加三乙胺(0.56 mL, 4.0 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著添加MeOH (20 mL), 隨後添加於EtOH中之33 wt%甲胺溶液(5 mL, 40 mmol), 且將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時, 之後加熱至70°C持續30分鐘。接著將反應混合物在真空中濃縮, 且向粗製殘餘物添加MeOH (20 mL)及THF

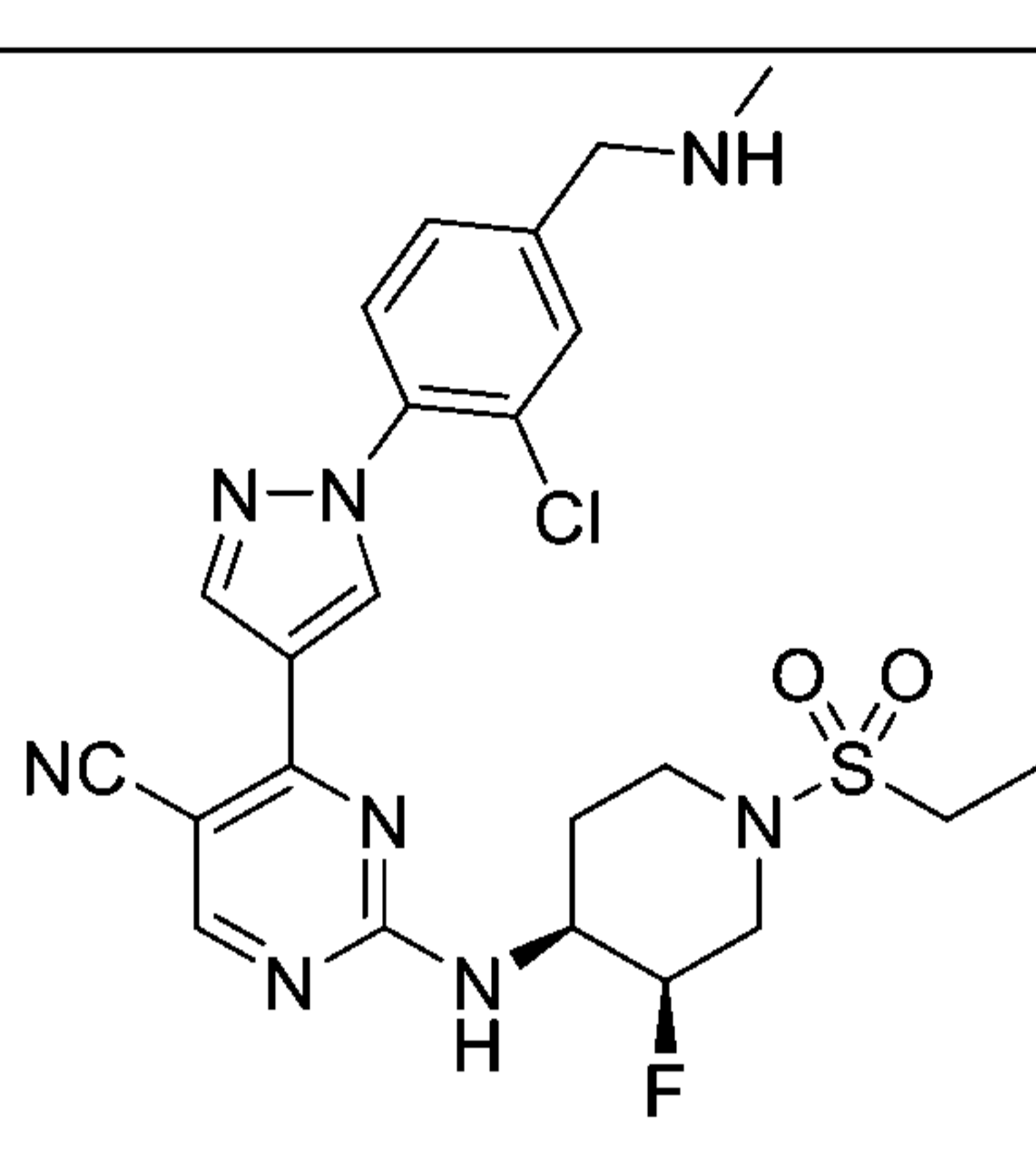
第 242 頁(發明說明書)

(20 mL)，隨後逐份添加硼氫化鈉(303 mg, 8.00 mmol)，接著將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。接著用乙腈、水及TFA (0.3 mL)稀釋反應混合物，且藉由製備型LCMS (XBridge C18管柱，利用含有0.1% NH₄OH之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。將含有期望產物之部分濃縮，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₃H₂₈ClN₈O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 515.2；實測值：515.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.99 - 8.87 (m, 2.6H), 8.84 (s, 0.4H), 8.78 (s, 0.4H), 8.70 (s, 0.6H), 8.54 (s, 0.6H), 8.41 (s, 0.4H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 0.6H), 4.07 - 3.97 (m, 0.4H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

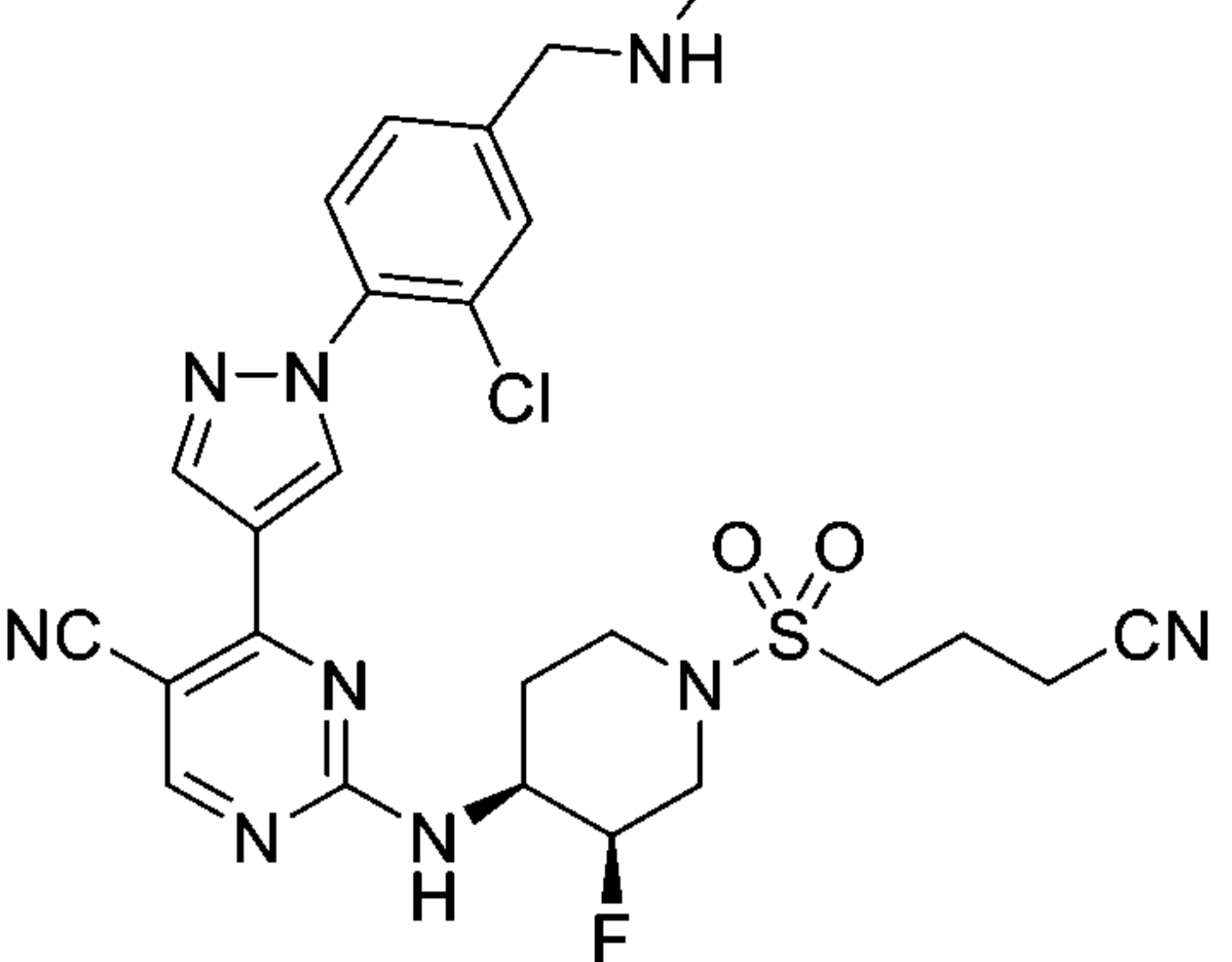
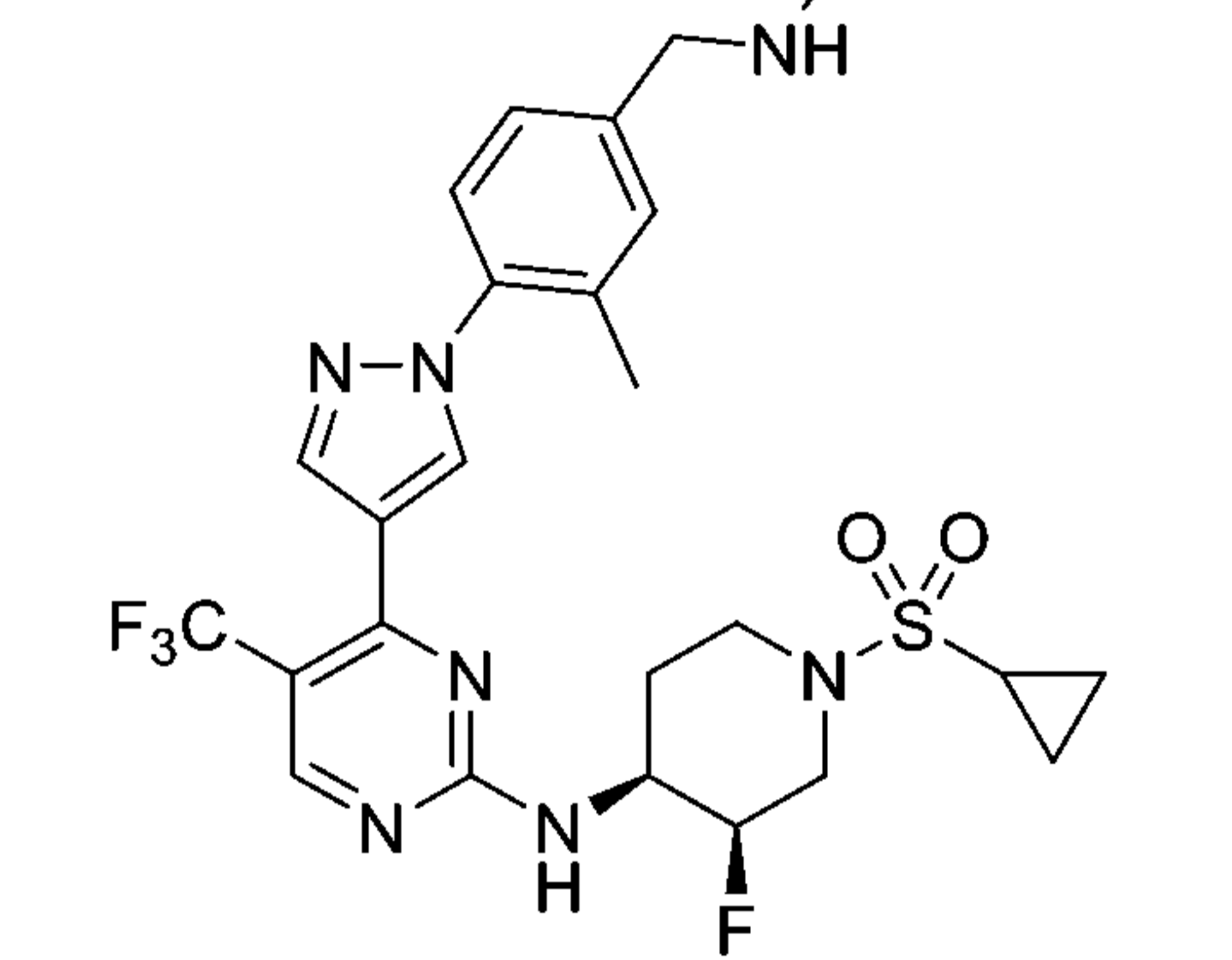
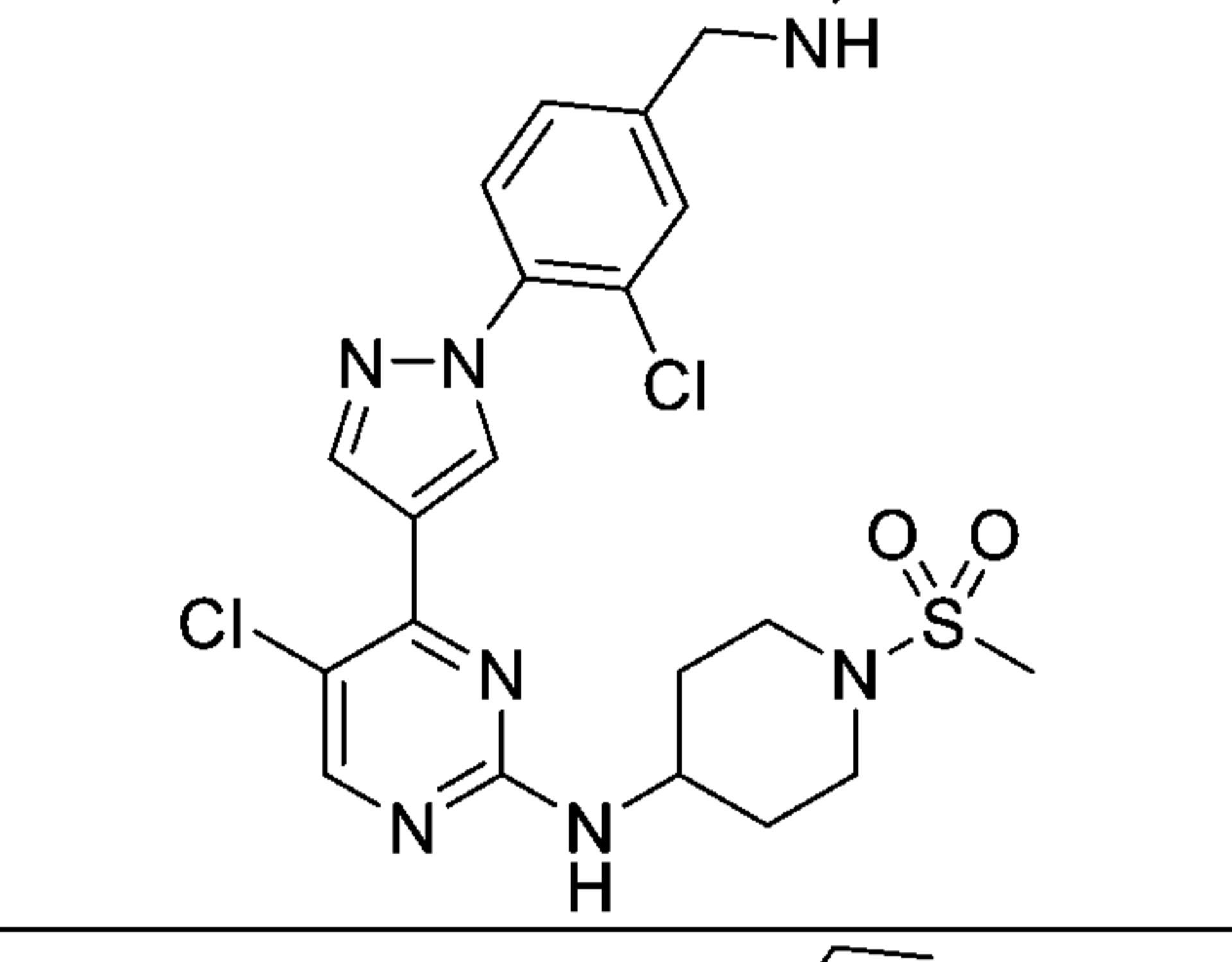
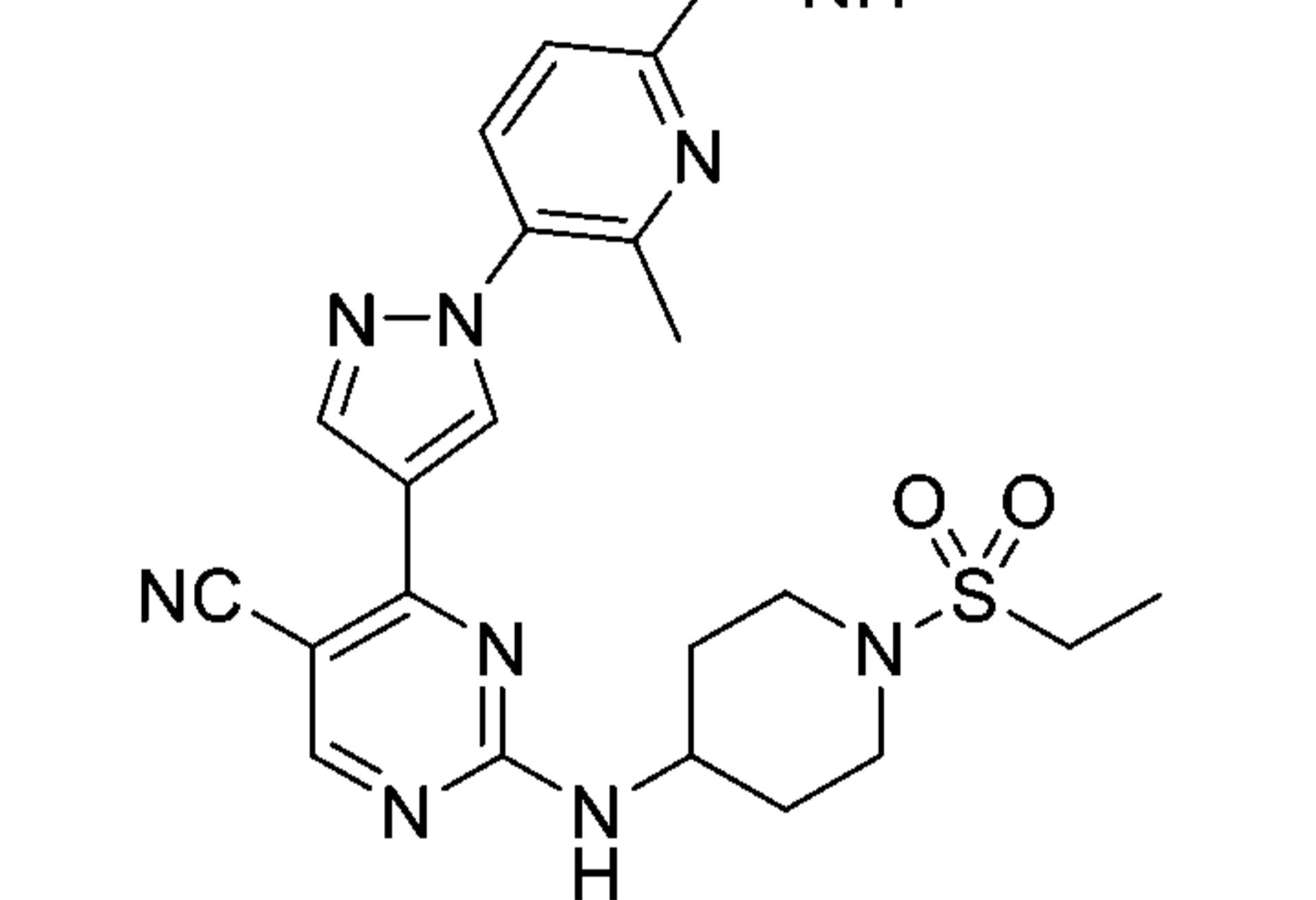
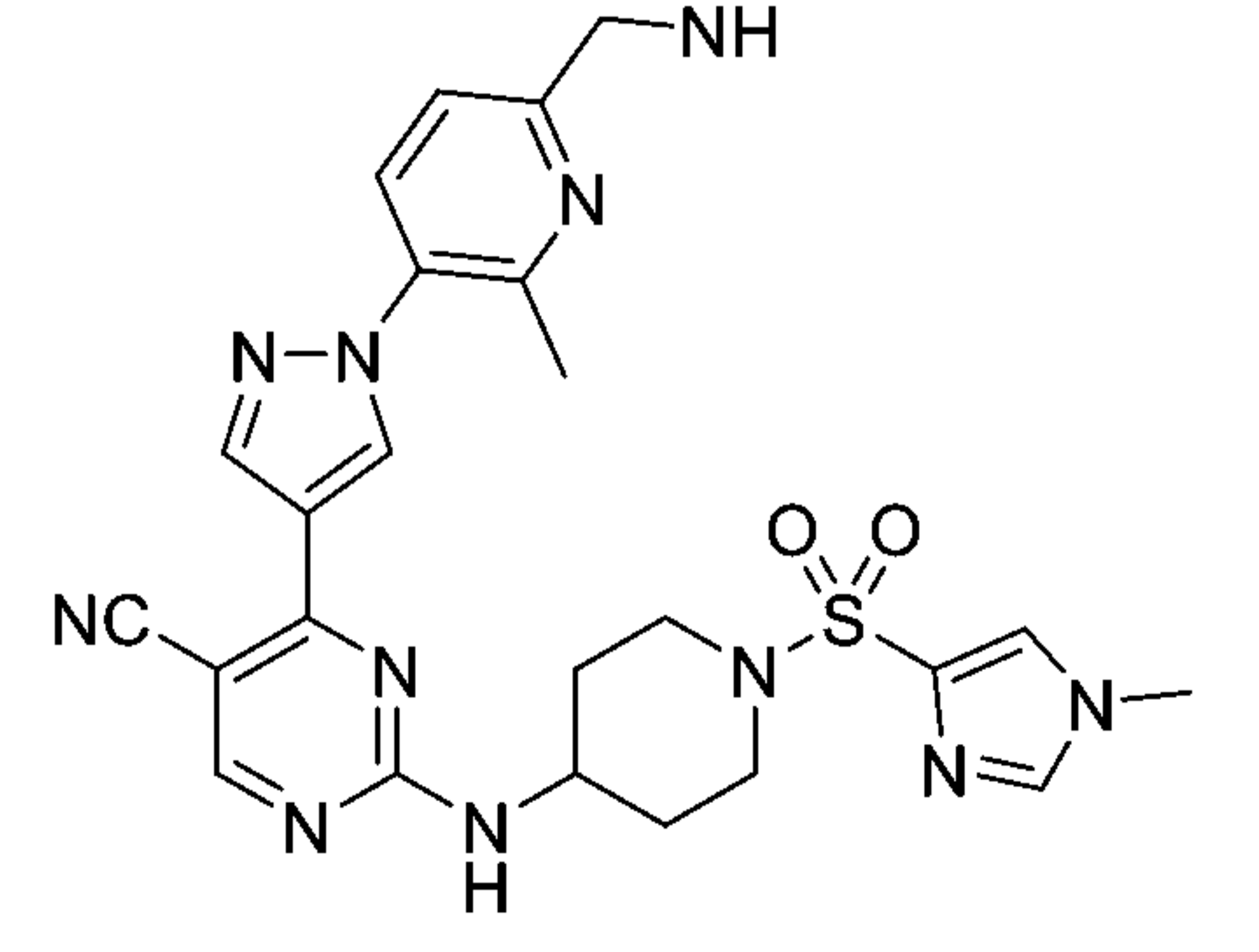
表 11. 表 11 中之化合物係根據實例 112 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

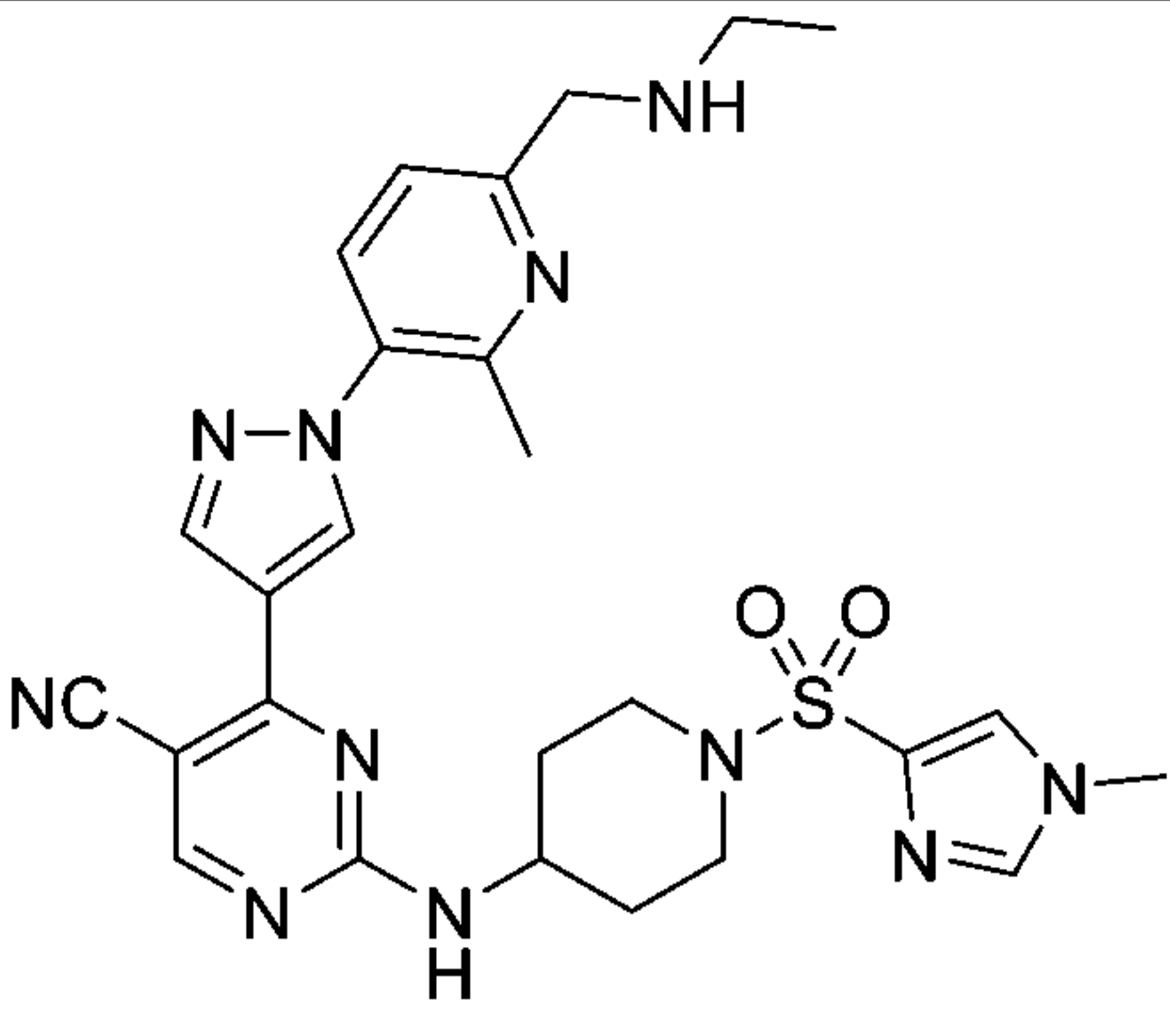
實例	名稱	結構	分析數據
113	4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 501.1 ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.96 - 8.86 (m, 2.6H), 8.84 (s, 0.4H), 8.79 (s, 0.4H), 8.71 (s, 0.6H), 8.53 (s, 0.6H), 8.41 (s, 0.4H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.16 - 3.95 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 5H), 2.65 - 2.59 (m,

			3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H)。
114	4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 527.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.99 - 8.86 (m, 2.6H), 8.84 (s, 0.4H), 8.79 (s, 0.4H), 8.70 (s, 0.6H), 8.55 (s, 0.6H), 8.41 (s, 0.4H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 0.6H), 4.07 - 3.96 (m, 0.4H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.04 - 0.90 (m, 4H)。
115	4-(1-(2-氯-4-((乙基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 515.1
116	4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-3-氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 519.1 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) (旋轉異構物混合物) δ 9.03 - 8.89 (m, 2.6H), 8.86 (s, 0.4H), 8.81 (s, 0.4H), 8.75 (s, 0.6H), 8.58 (s, 0.6H), 8.52 - 8.40 (m, 1.4H), 7.90 -

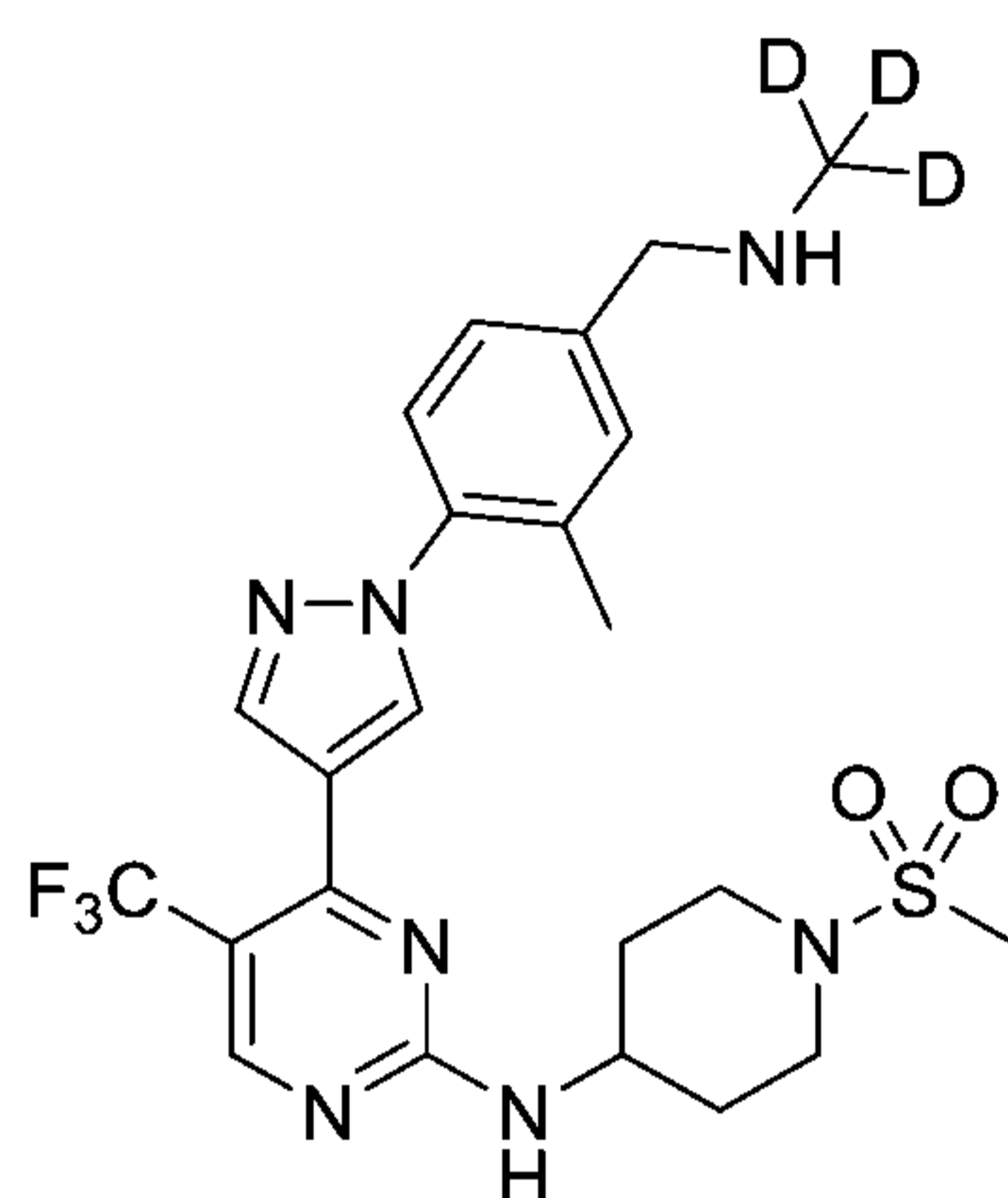
			7.87 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 3.5$ Hz, 0.4H), 7.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 0.6H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 1H), 4.38 - 4.15 (m, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.36 - 3.13 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.90 (m, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H)。
117	4-(1-(2-氯-4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-1-(乙基磺酰基)-3-氟六氢吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 533.3 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (旋轉異構物混合物) δ 9.02 - 8.90 (m, 2.6H), 8.86 (s, 0.4H), 8.81 (s, 0.4H), 8.76 (s, 0.6H), 8.59 (s, 0.6H), 8.50 - 8.39 (m, 1.4H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.4H), 7.81 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.6H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 4.40 - 4.16 (m, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.43 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

118	4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-3-氟-1-(丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 547.0
119	4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-3-氟-1-(異丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 547.0
120	4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 545.0
121	4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-1-(環丁基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 559.0

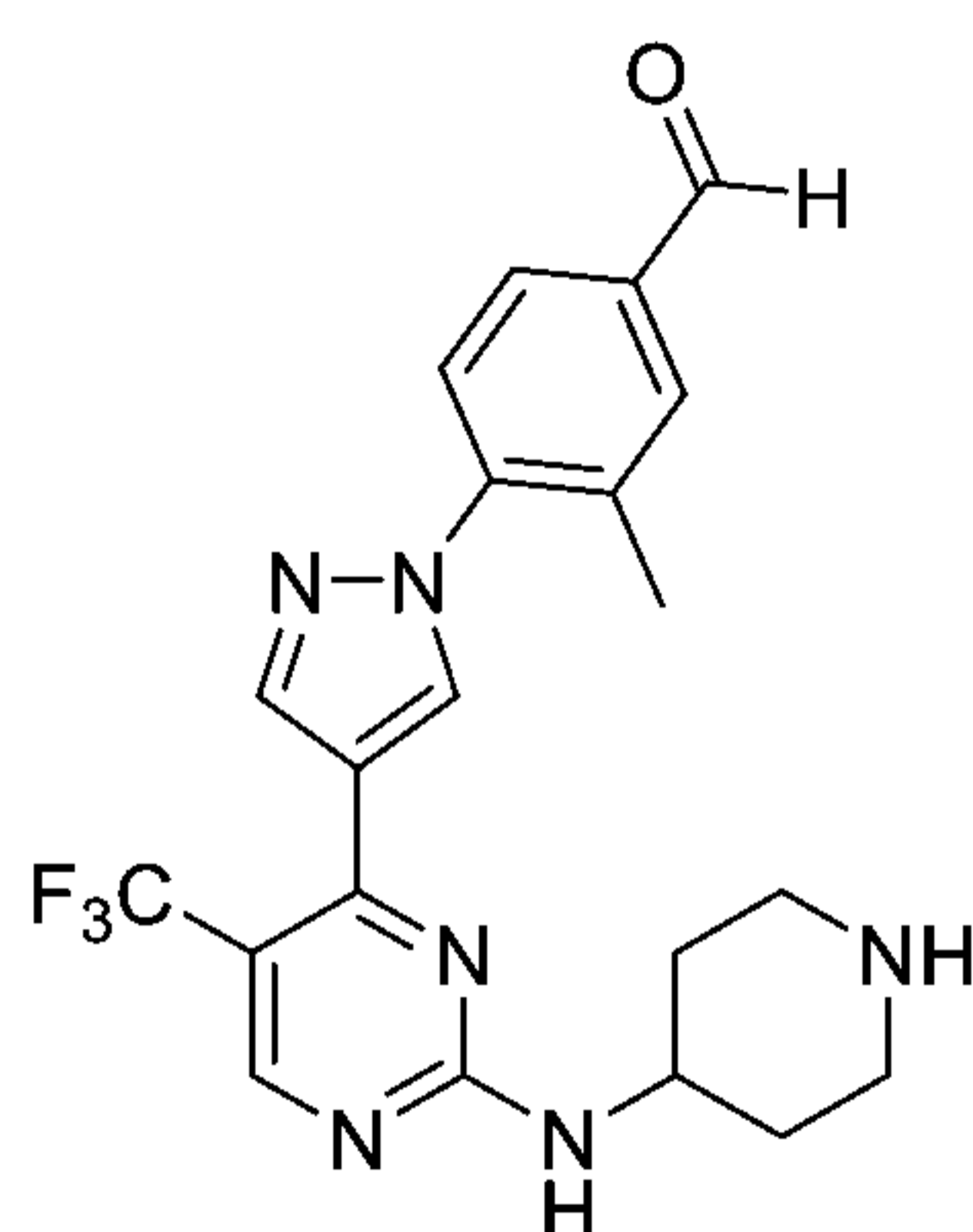
122	4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-1-((3-氰基丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 572.0
123	N-((3R,4S)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 568.2
124	5-氯-4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 510.1
125	4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 510.3
126	2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 548.3

127	4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 562.3
-----	--	--	----------------

實例128. 4-(1-(2-甲基-4-(((甲基-*d*₃)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



步驟1 : 3-甲基-4-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲醛



【0505】 將4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體1, 1.00 g, 2.63 mmol)、3-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲醛(中間體24, 0.984 g, 3.15 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂加合物(0.214 g, 0.263 mmol)及碳酸鈉(0.696 g, 6.57 mmol)於乙腈(11 mL)

及水(2.2 mL)中之混合物在80°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(13 mL, 52 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著用MeOH (6.5 mL)稀釋該混合物且在室溫下再攪拌30分鐘。接著用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。棄掉有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。接著使有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。C₂₁H₂₂F₃N₆O之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 431.2；實測值：431.2。

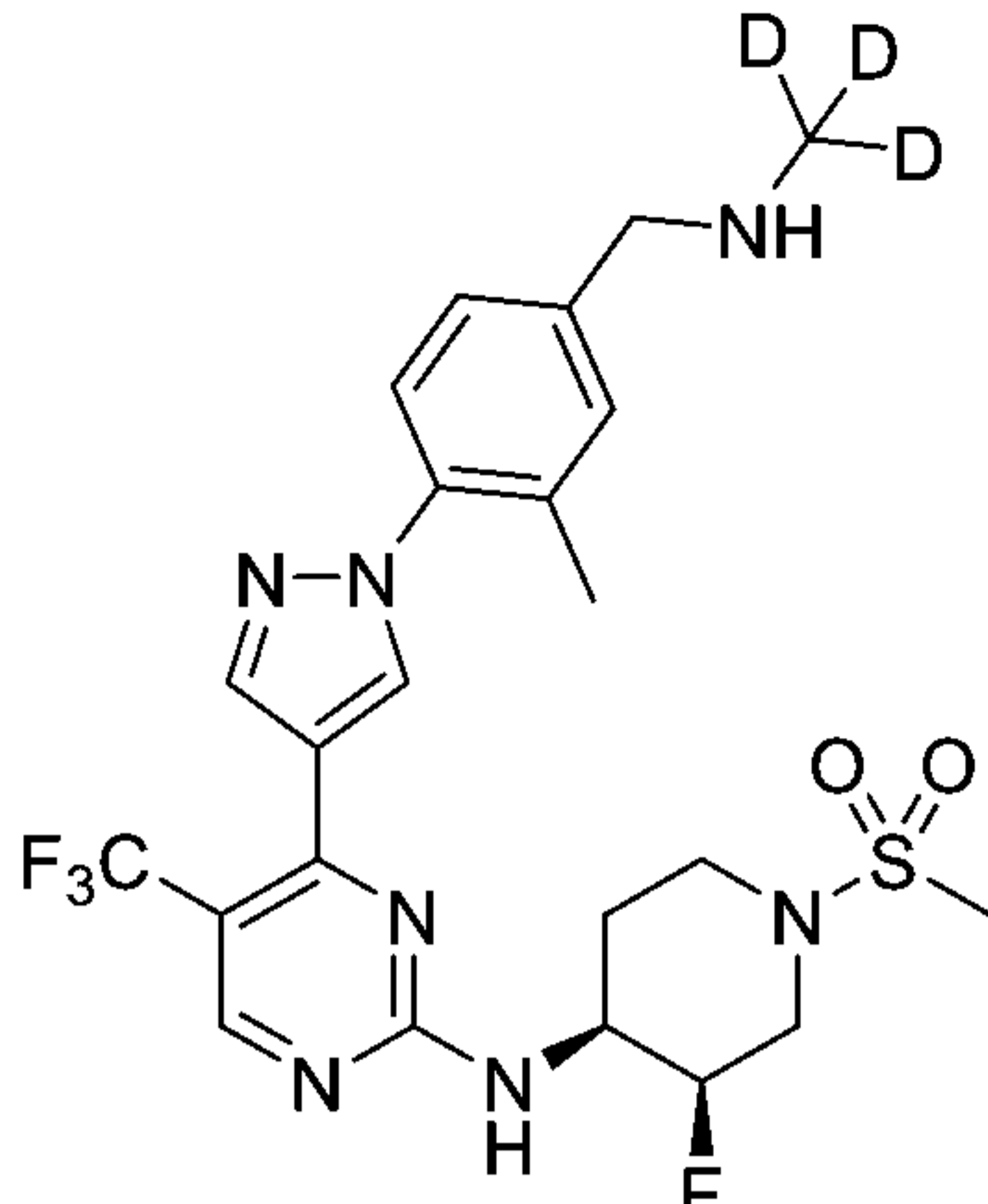
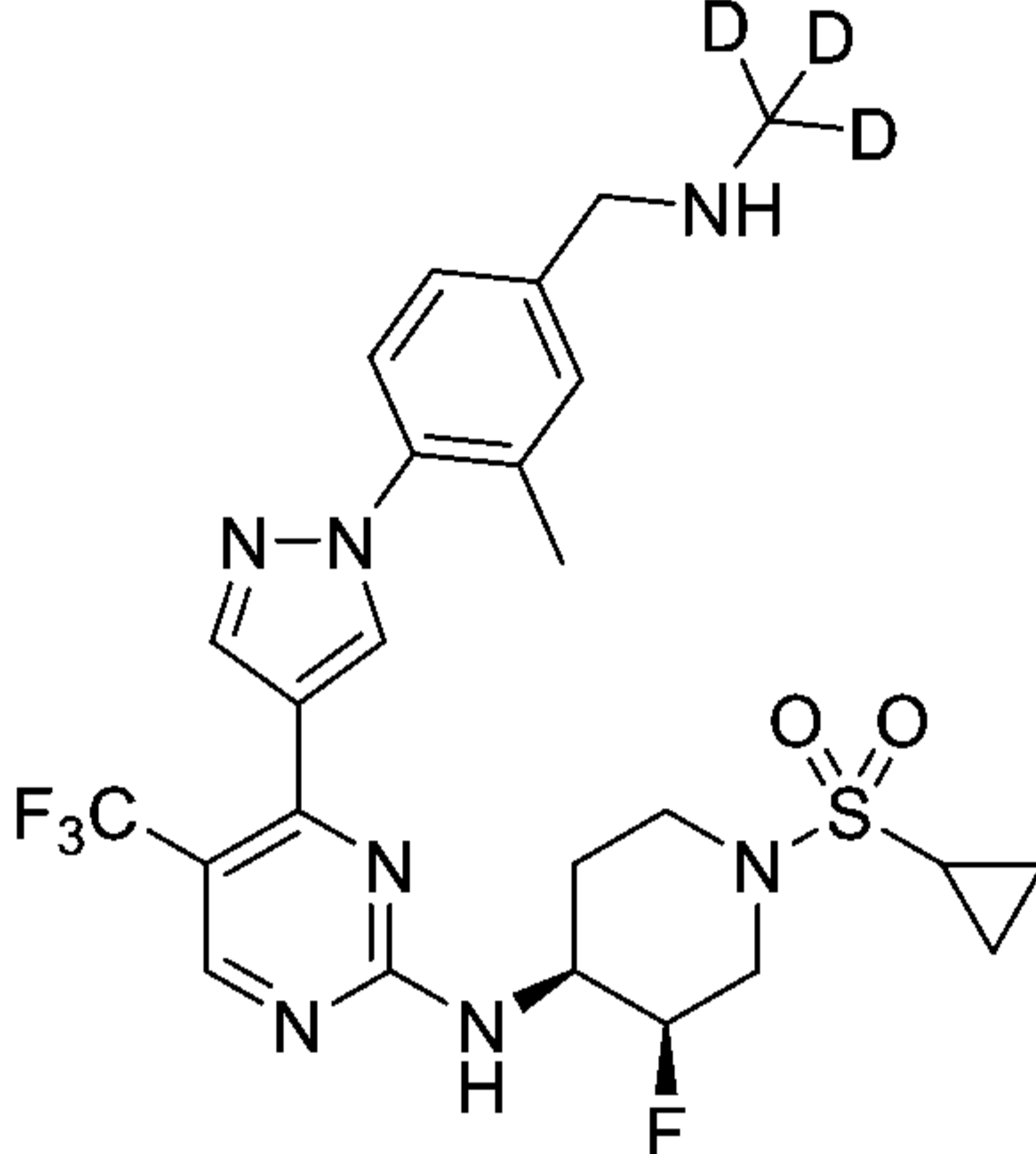
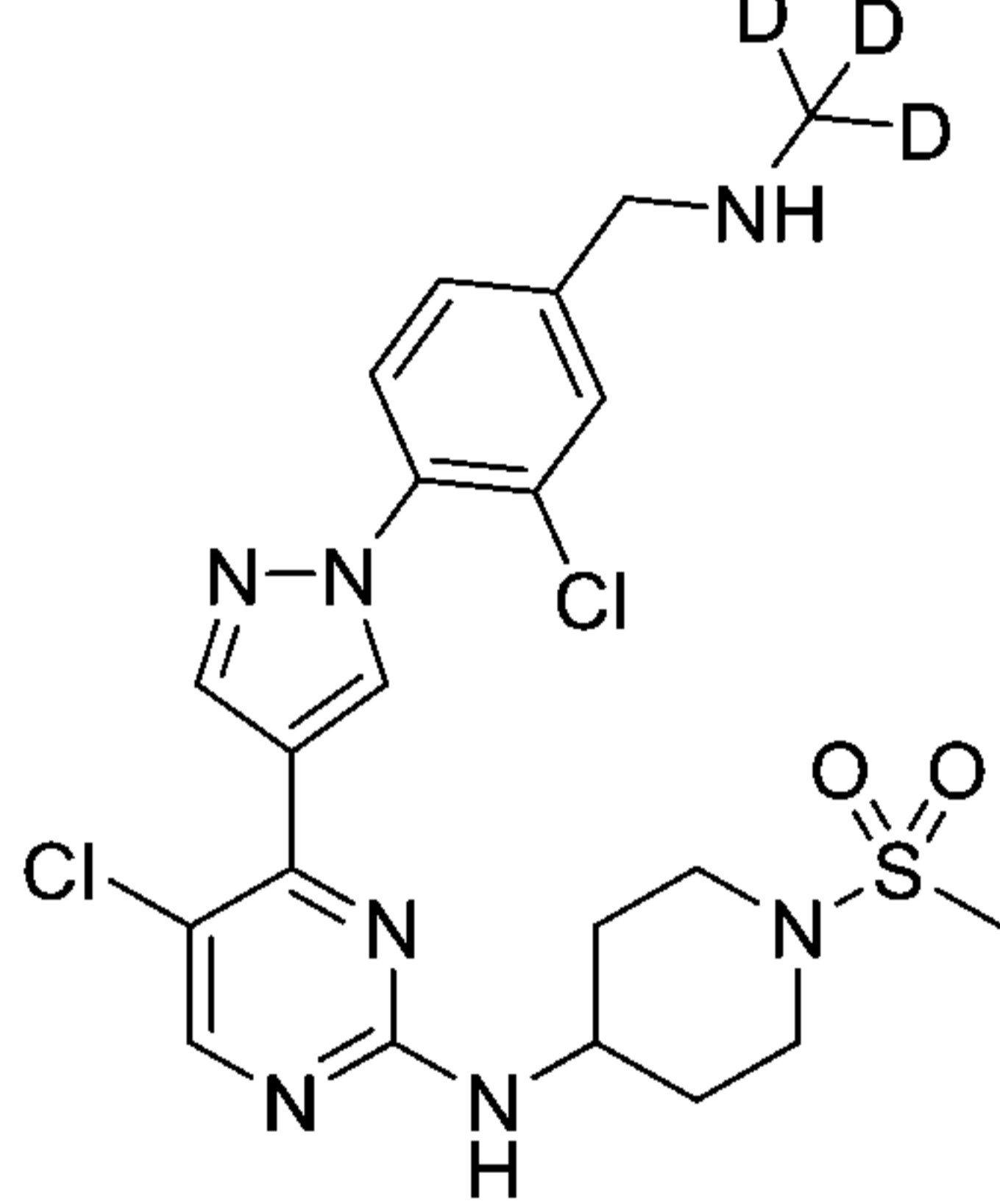
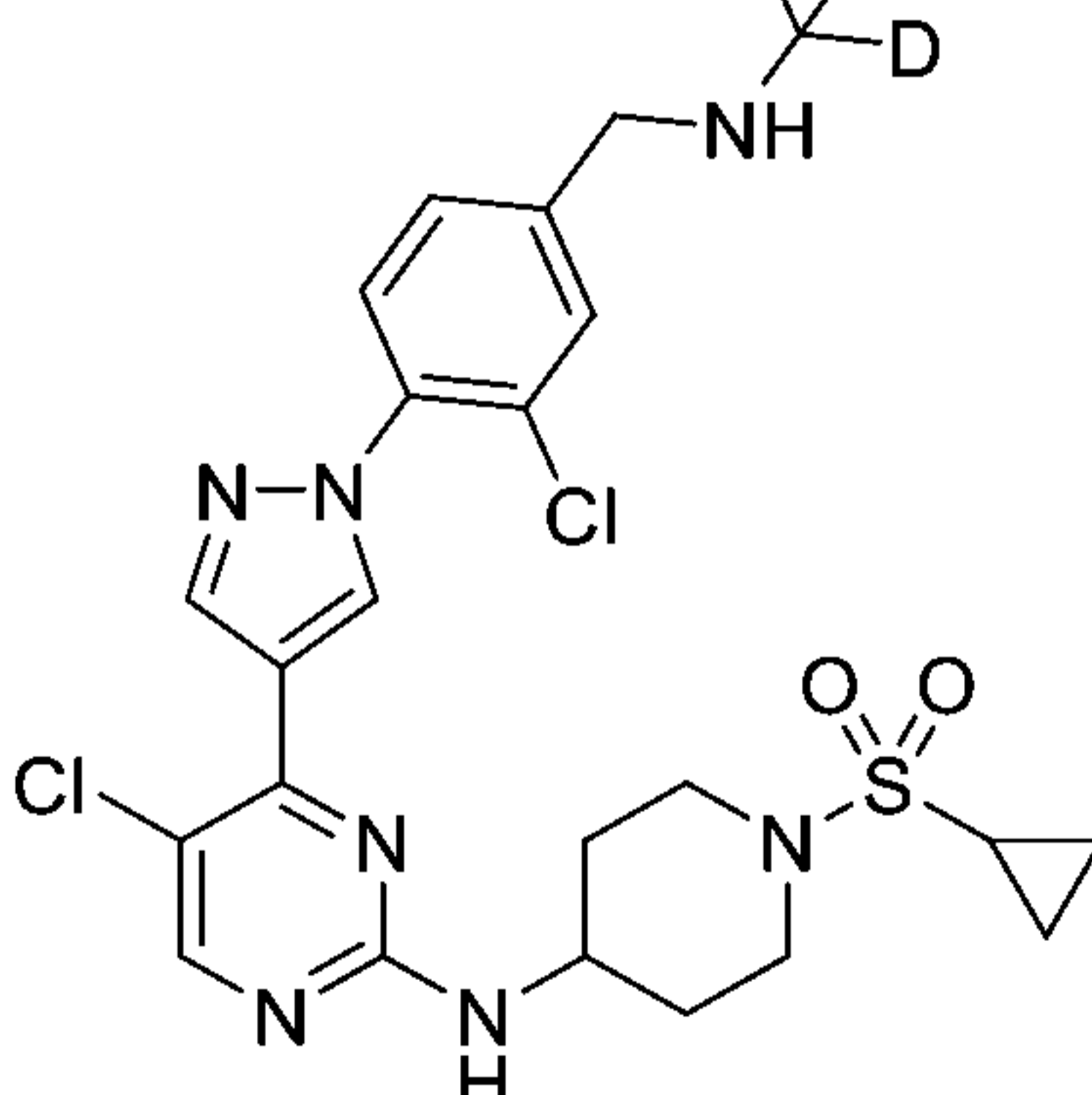
步驟2：4-(1-(2-甲基-4-(((甲基-d₃)胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

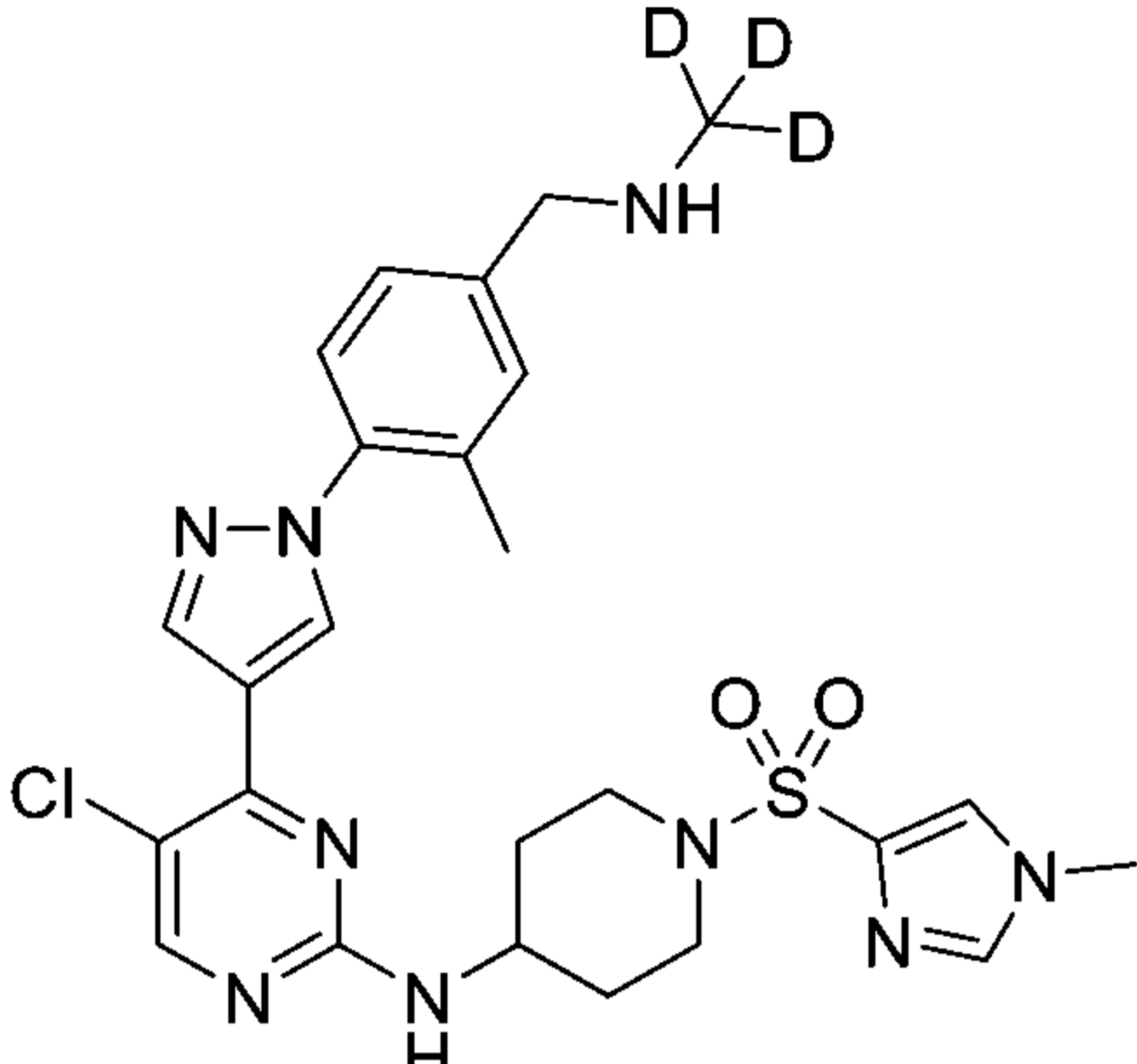
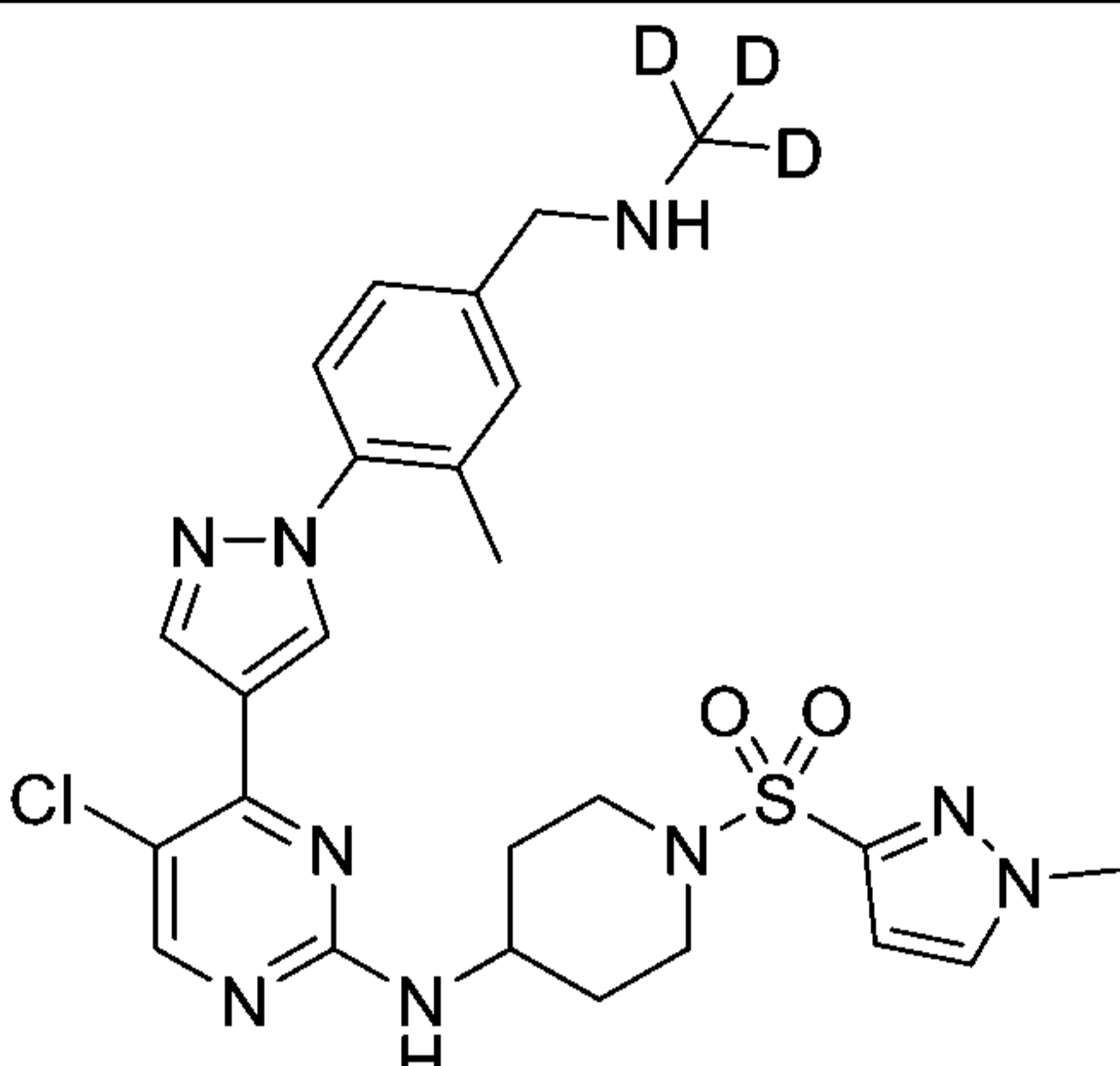
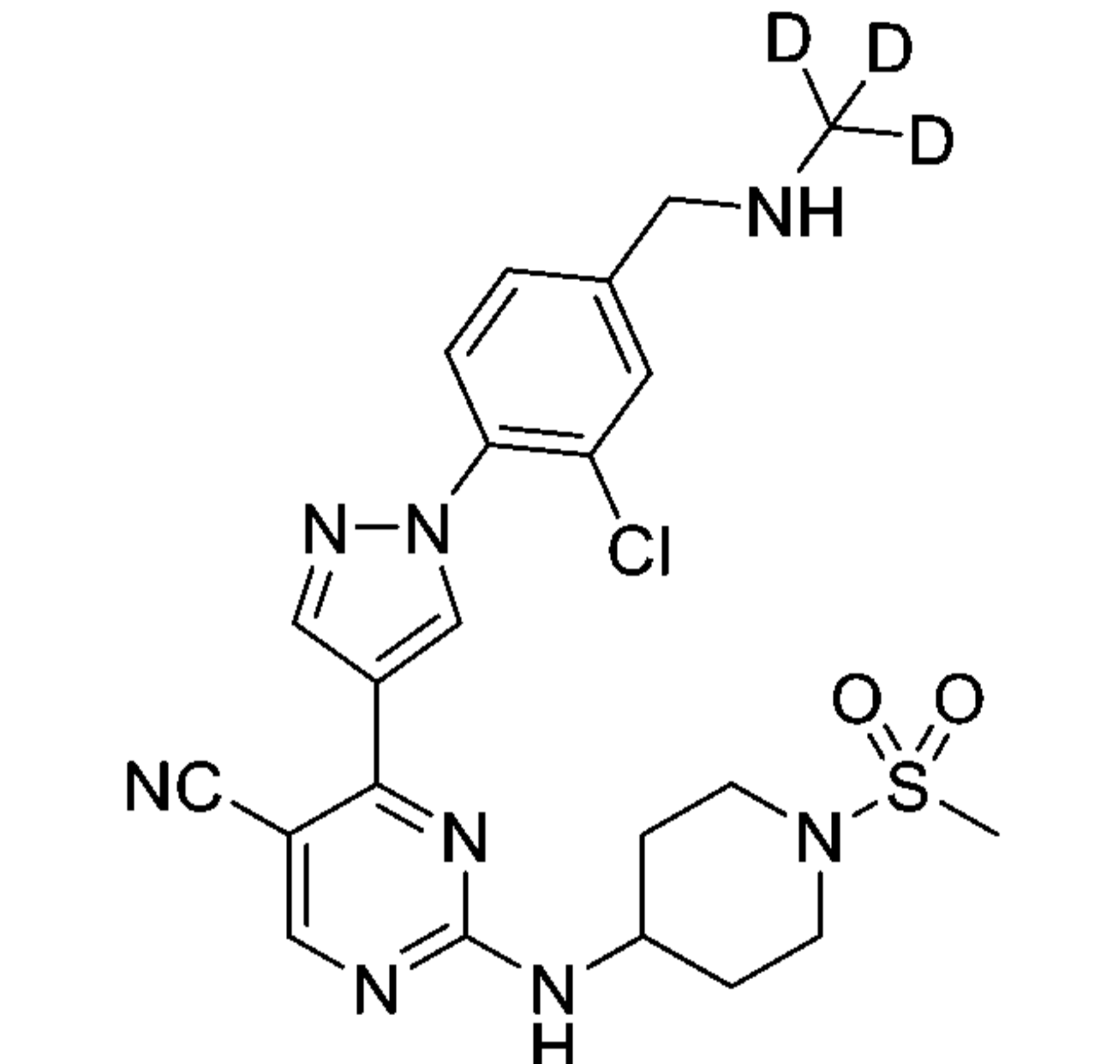
【0506】 向3-甲基-4-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)苯甲醛(來自步驟1)於THF (6.5 mL)中之混合物添加甲磺醯氯(0.3 mL, 3.9 mmol)及三乙胺(732 μL, 5.25 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著添加MeOH (6.5 mL)，隨後添加甲烷-d₃-胺鹽酸鹽(0.556 g, 7.88 mmol)及三乙胺(1.1 mL, 7.89 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，之後加熱至70°C持續30分鐘。接著將反應混合物在真空中濃縮，且向粗製殘餘物添加MeOH (6.5 mL)及THF (6.5 mL)，隨後逐份添加硼氫化鈉(0.199 g, 5.25 mmol)，接著將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。接著用乙腈、水及TFA (0.2 mL)稀釋反應混合物，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₃H₂₆D₃F₃N₇O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 527.2；實測值：527.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.84 (s, 2H), 8.66 (s, 0.4H), 8.60 (s, 0.6H), 8.47 (s, 0.6H), 8.38 (s, 0.4H), 8.25 (s, 0.6H), 8.14 (s, 0.4H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 0.6H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 0.6H), 4.03 - 3.94 (m,

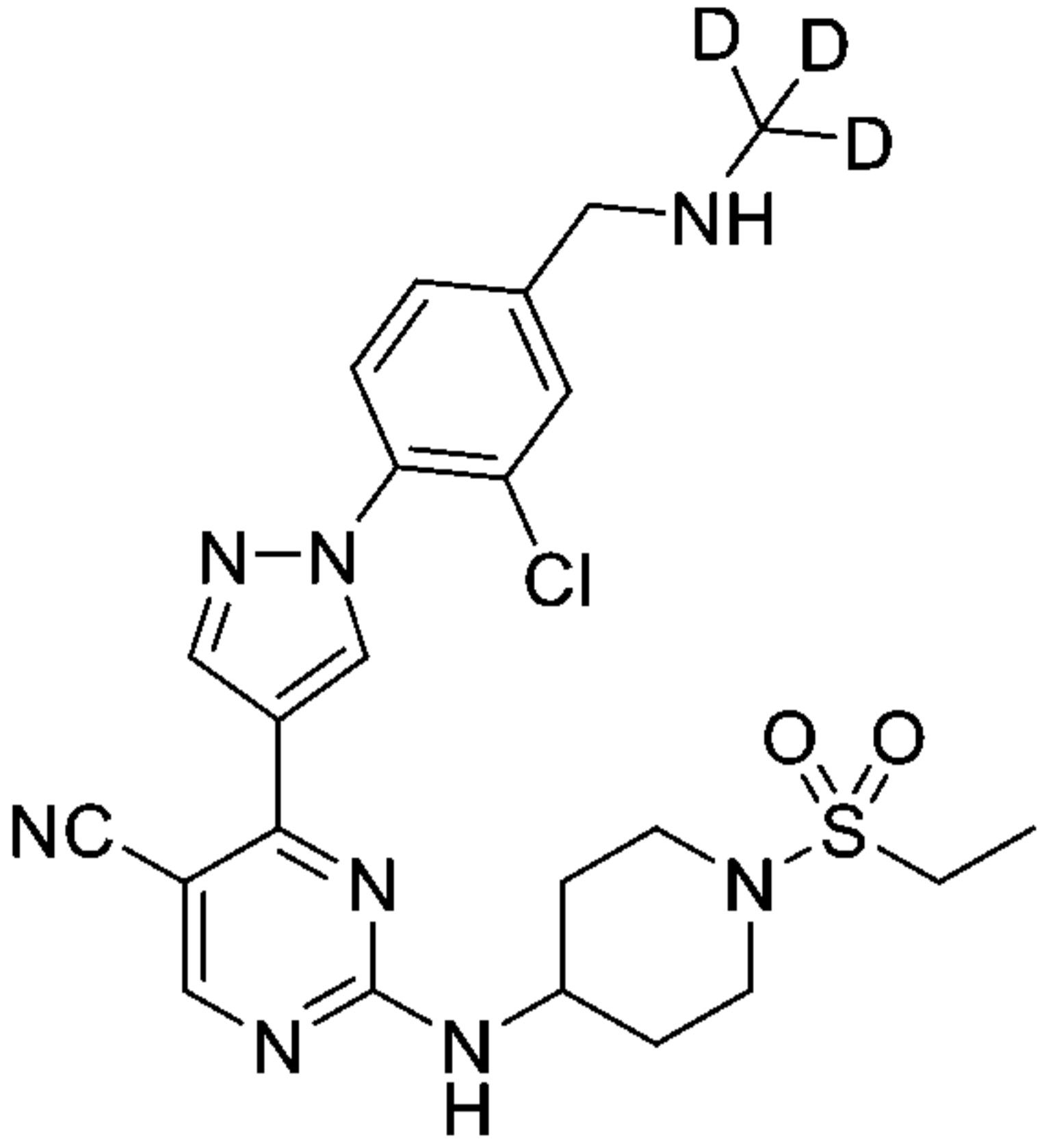
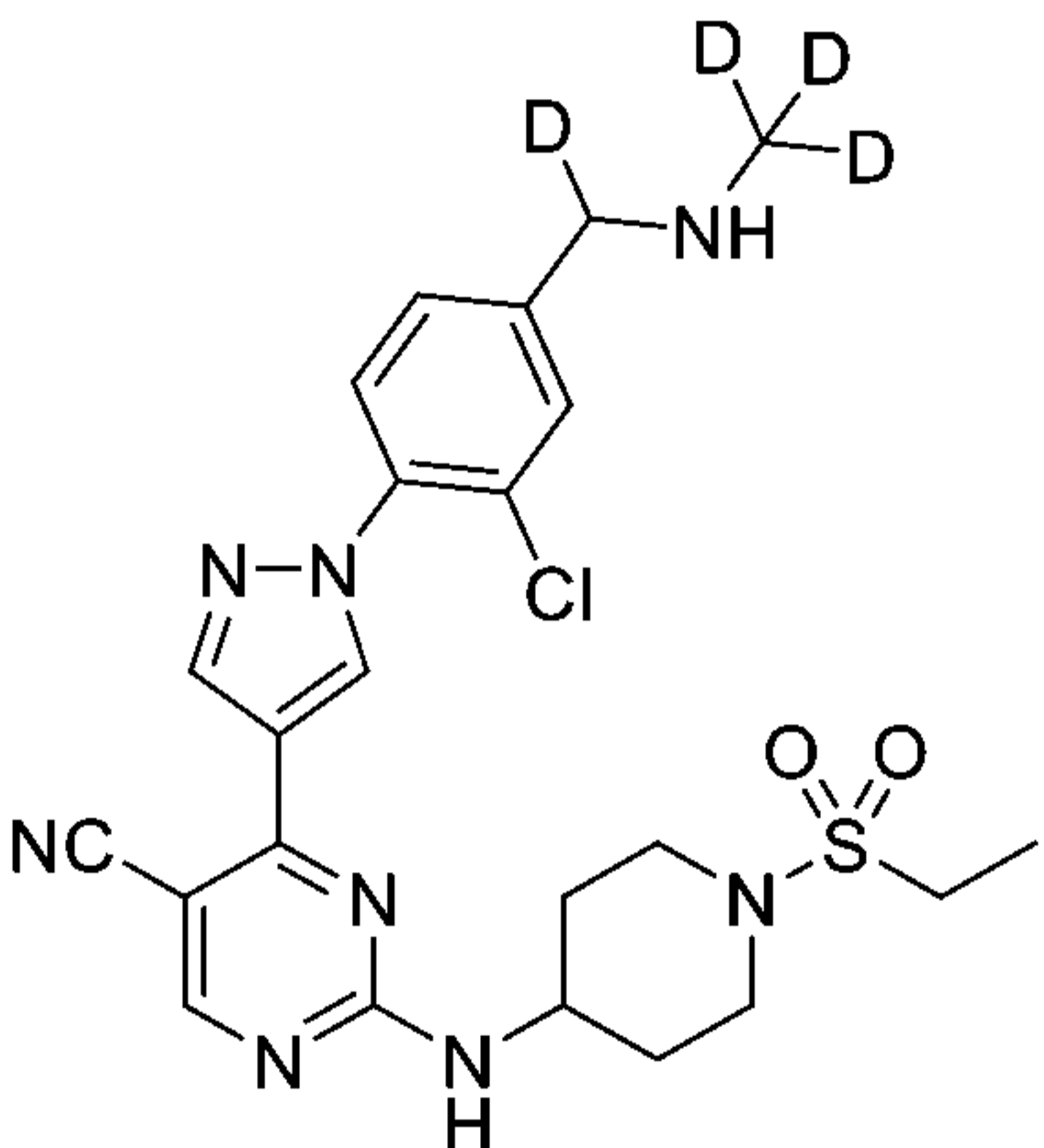
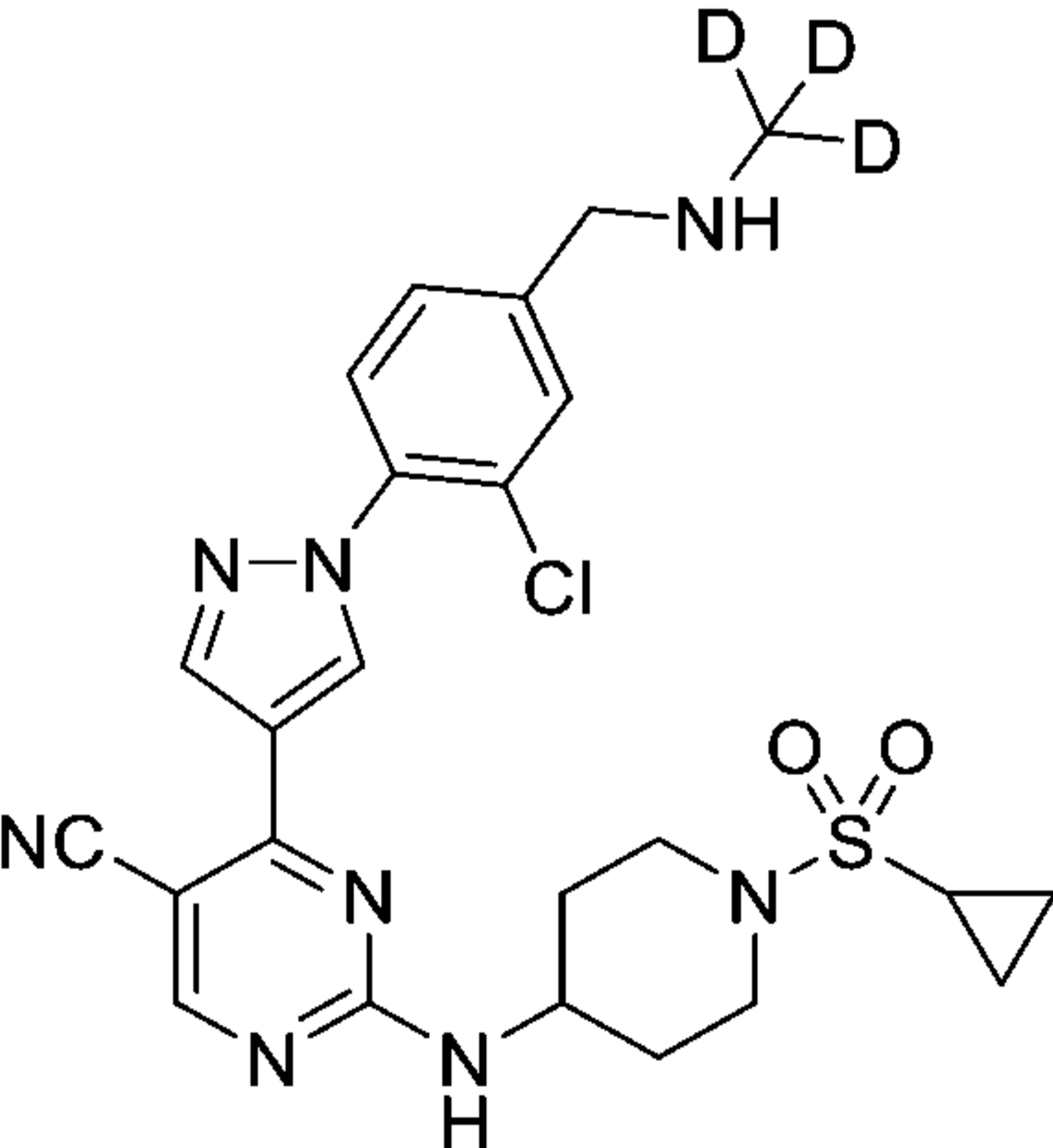
0.4H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 5H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H)。

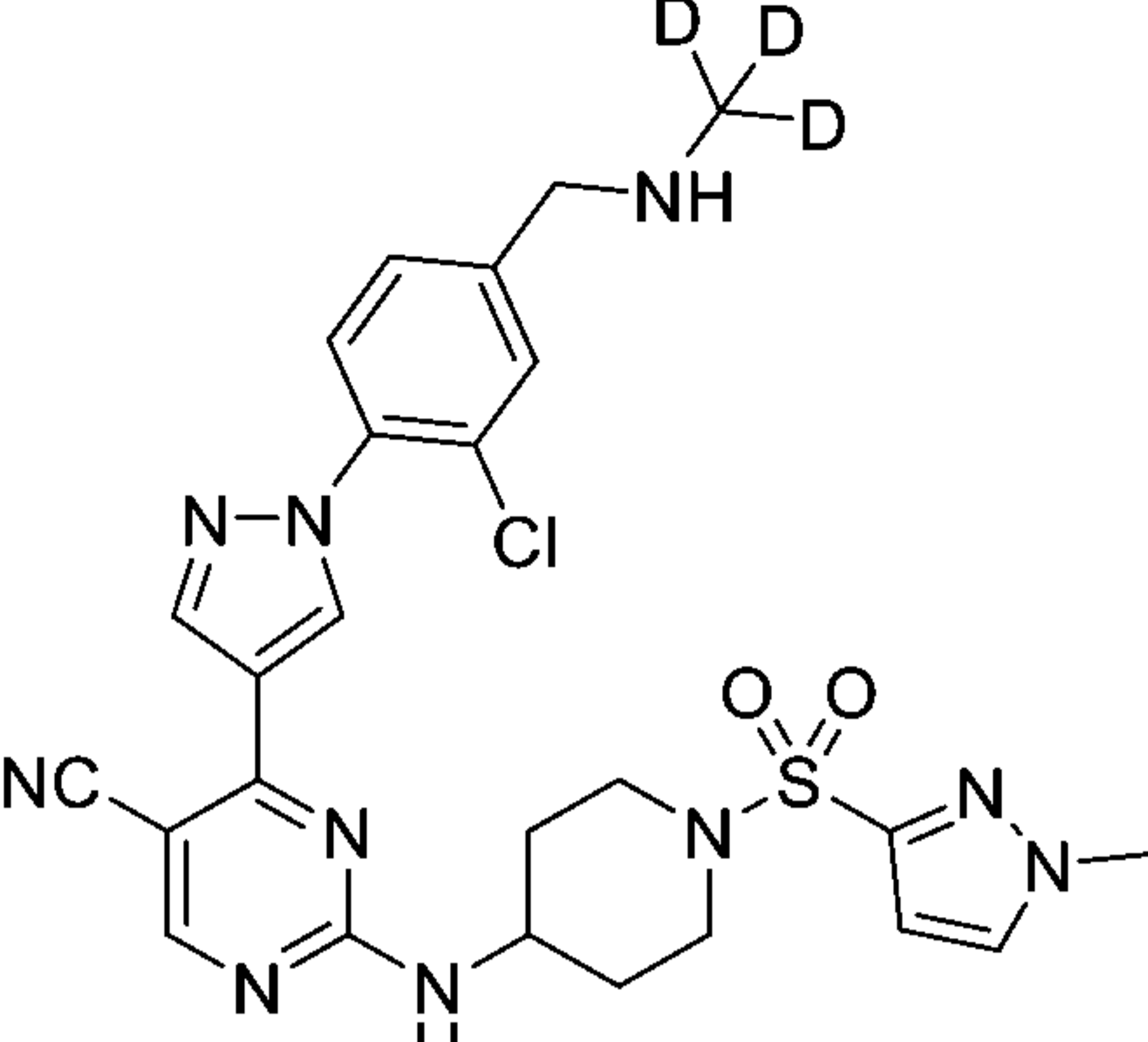
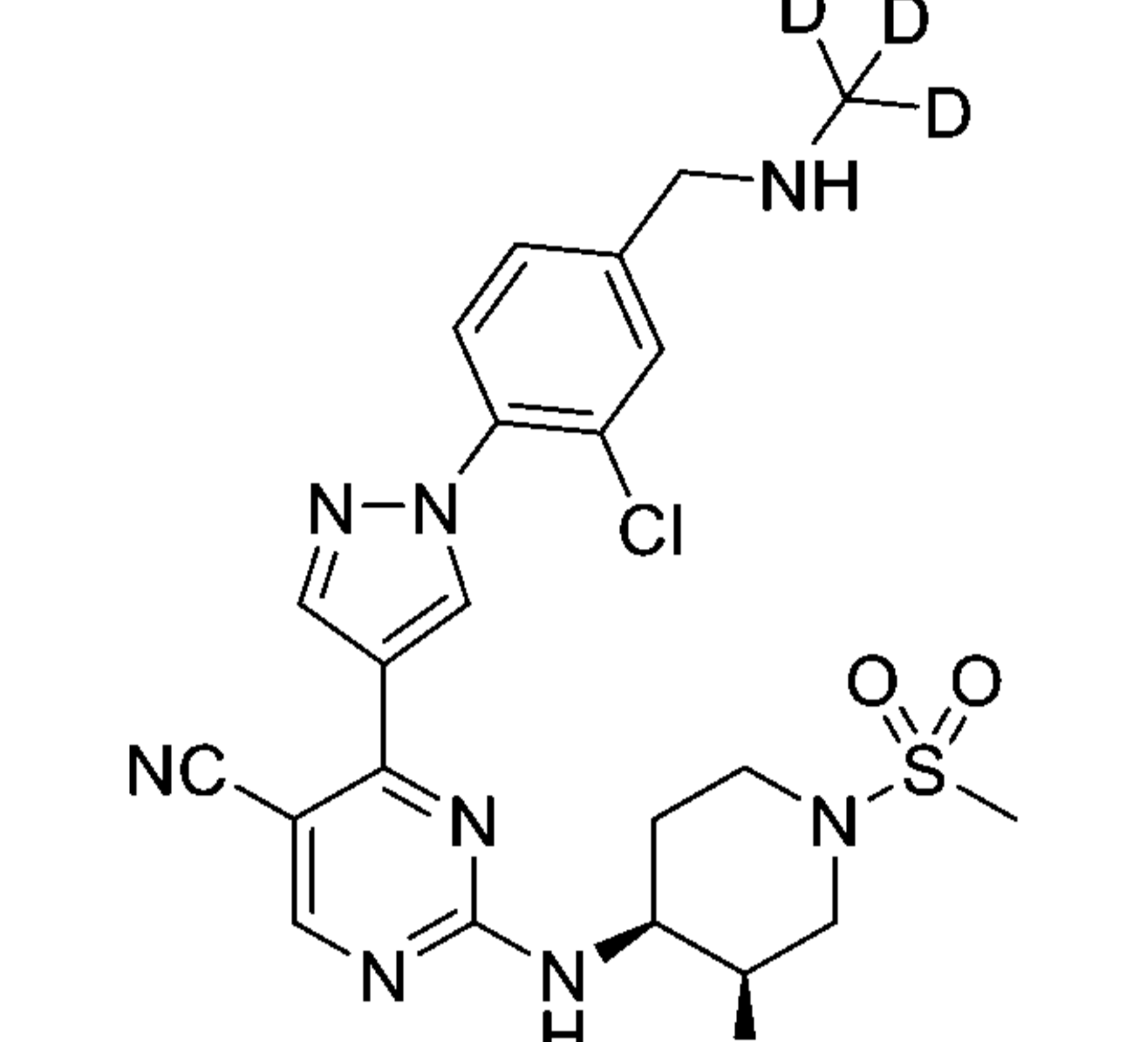
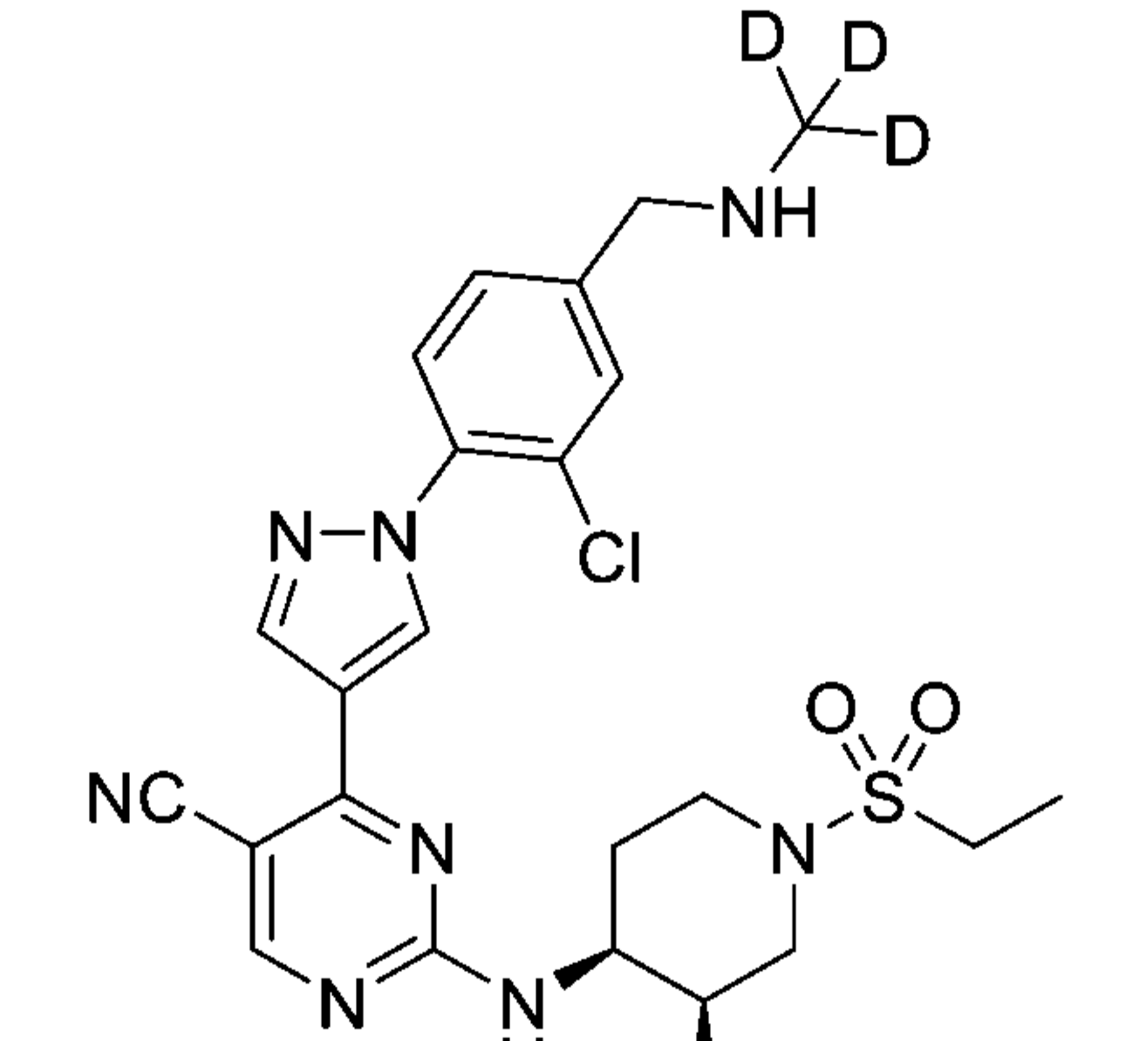
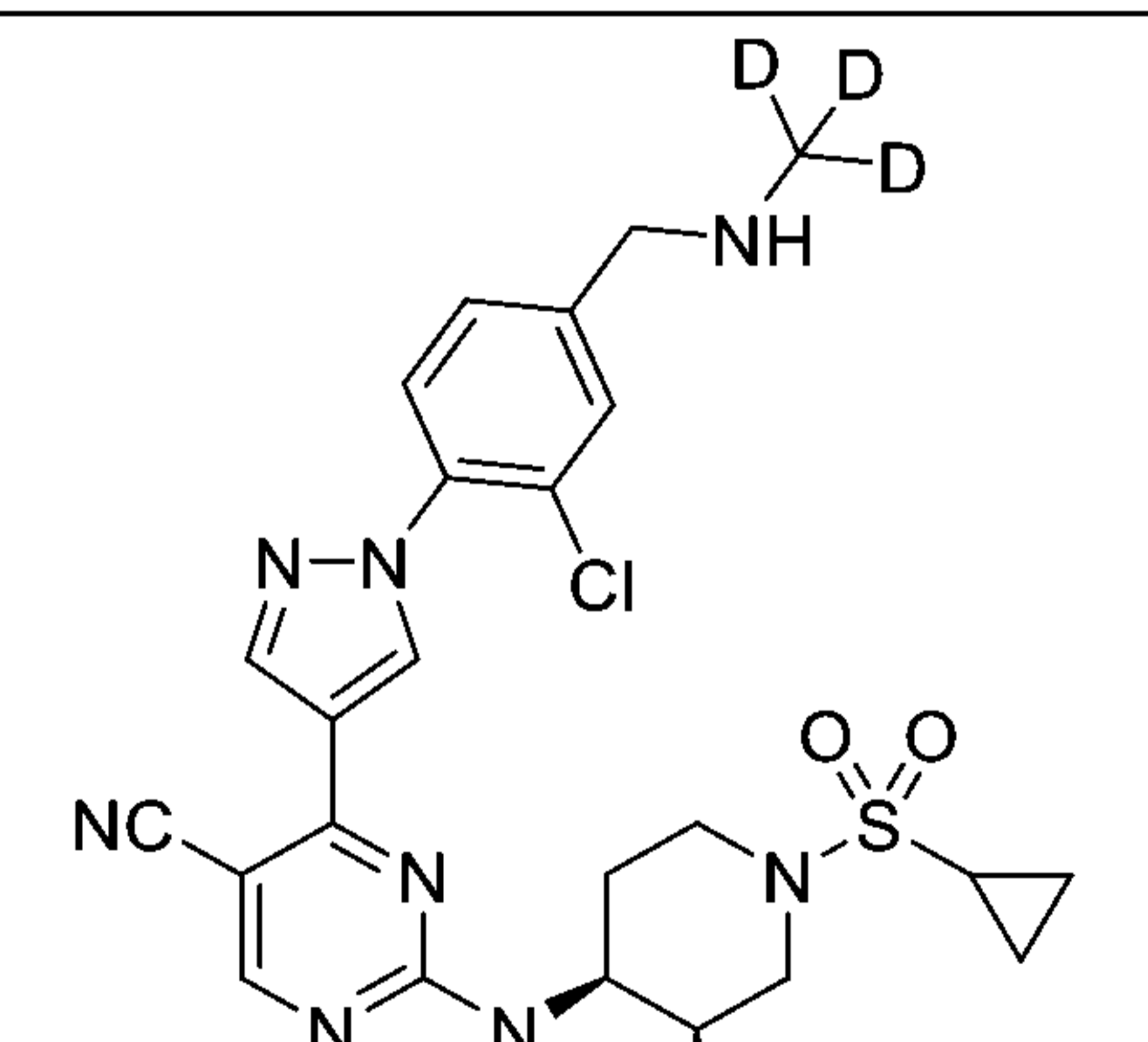
表 12. 表 12 中之化合物係根據實例 128 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

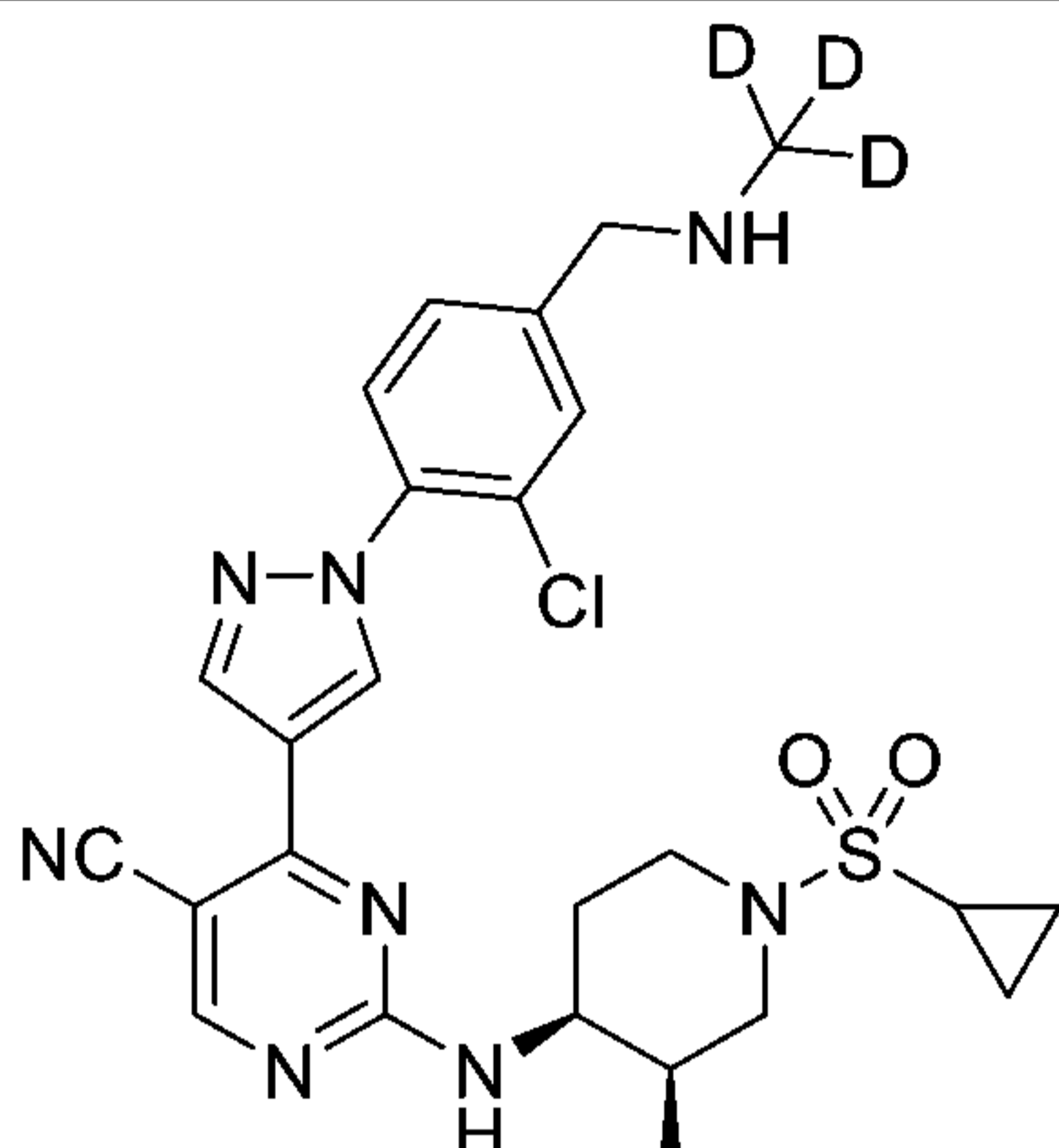
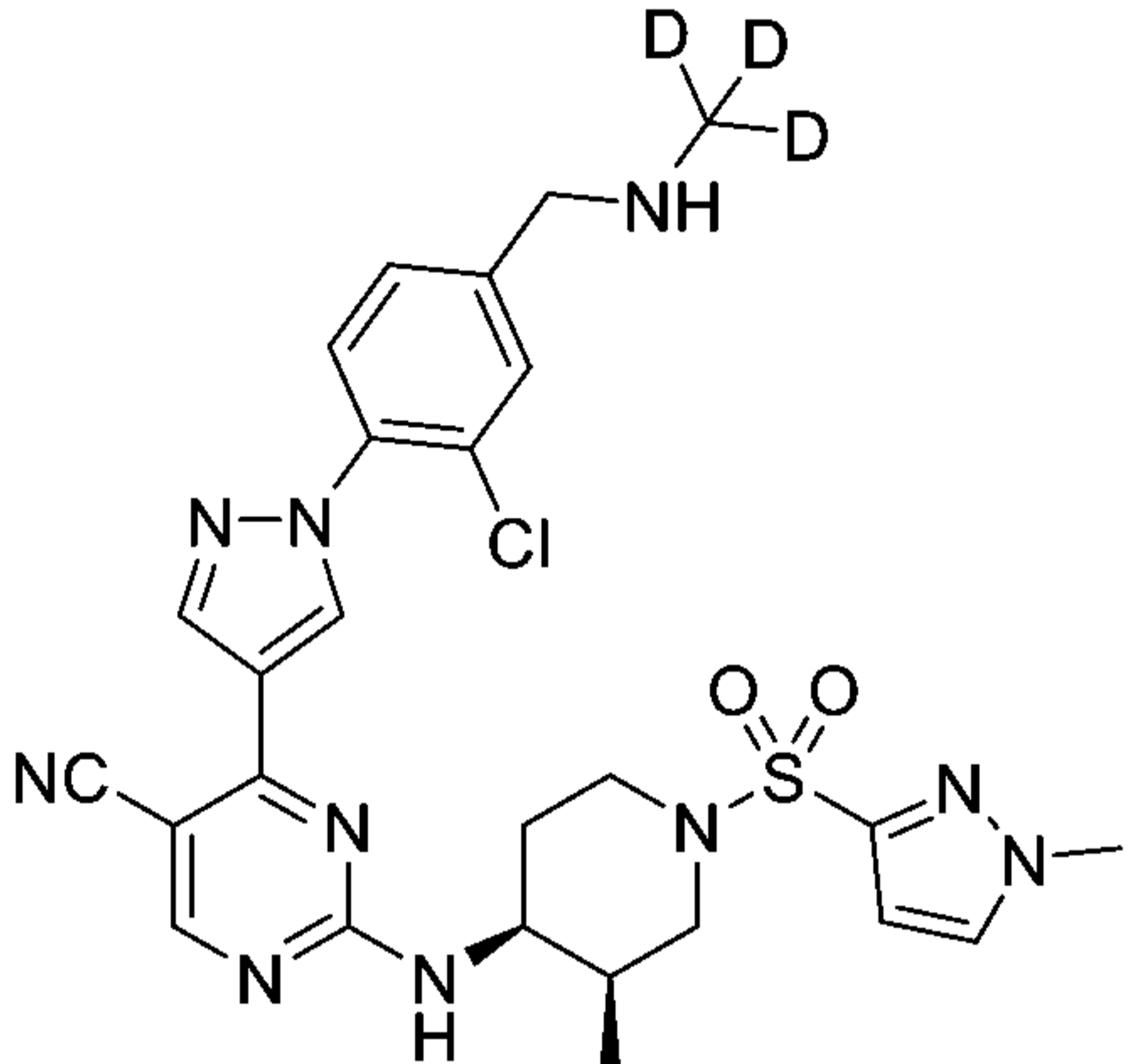
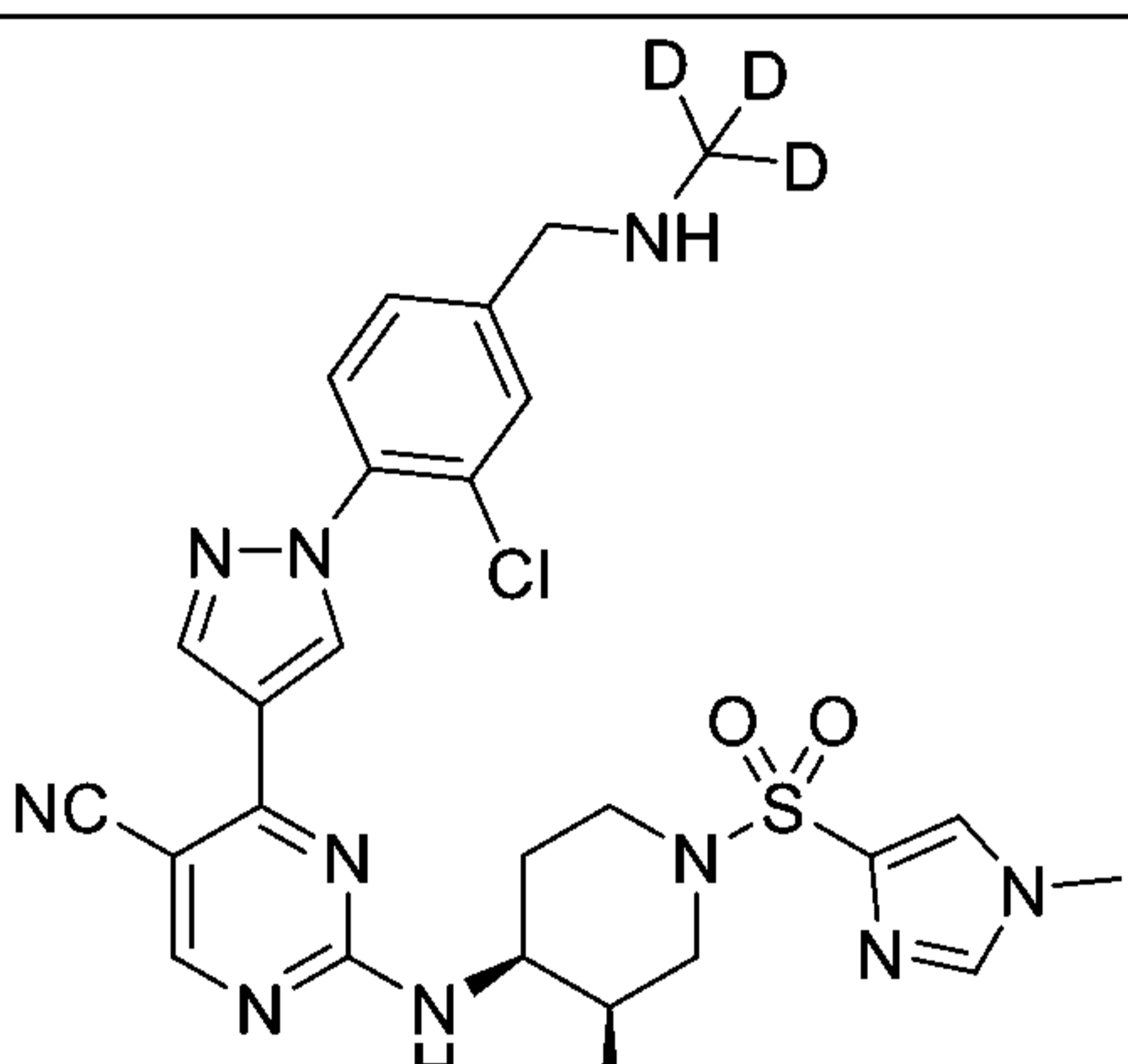
實例	名稱	結構	分析數據
129	<i>N</i> -(1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- <i>d</i> ₃)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 541.2
130	<i>N</i> -(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- <i>d</i> ₃)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 553.2
131	<i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- <i>d</i> ₃)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 593.3

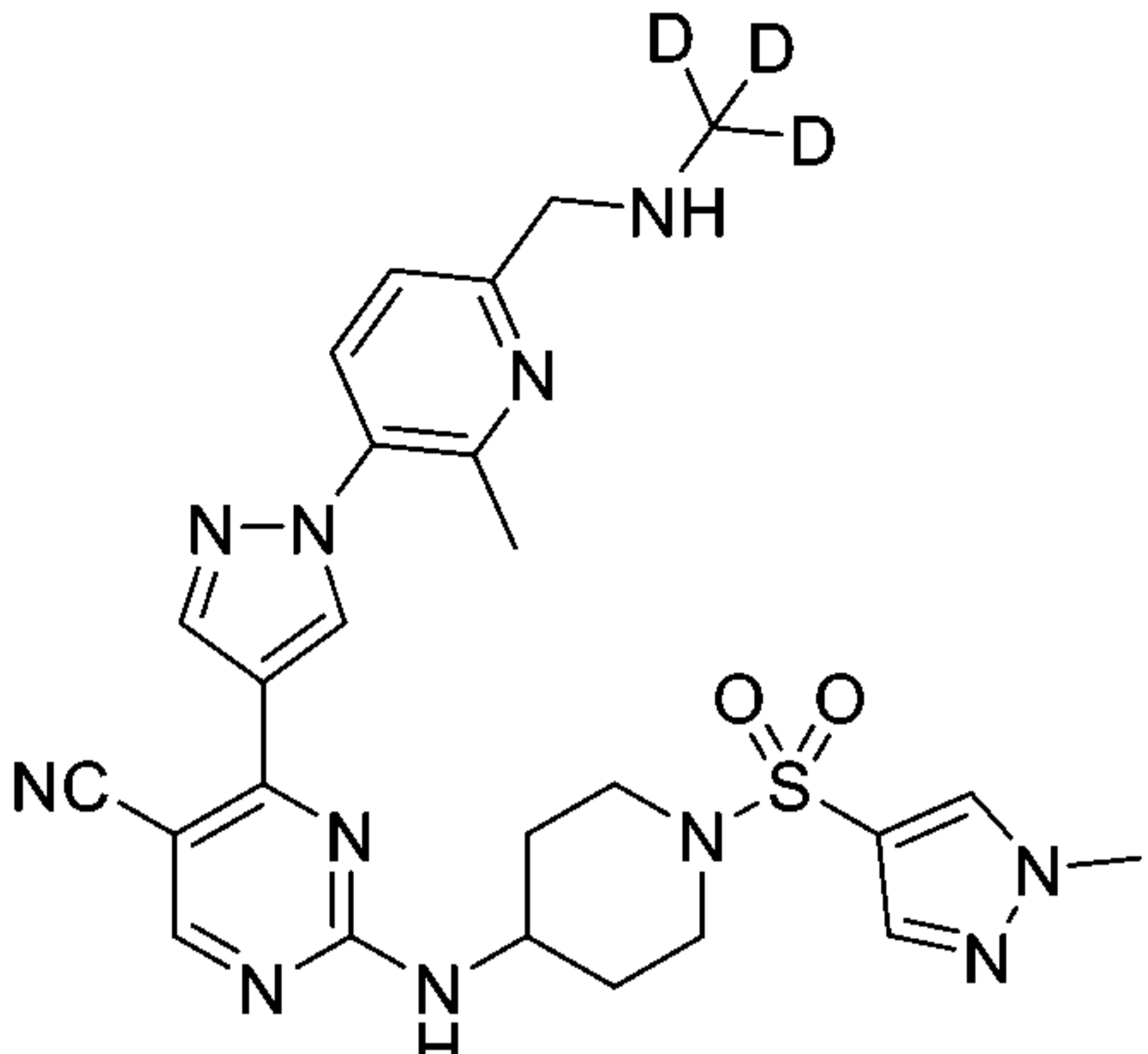
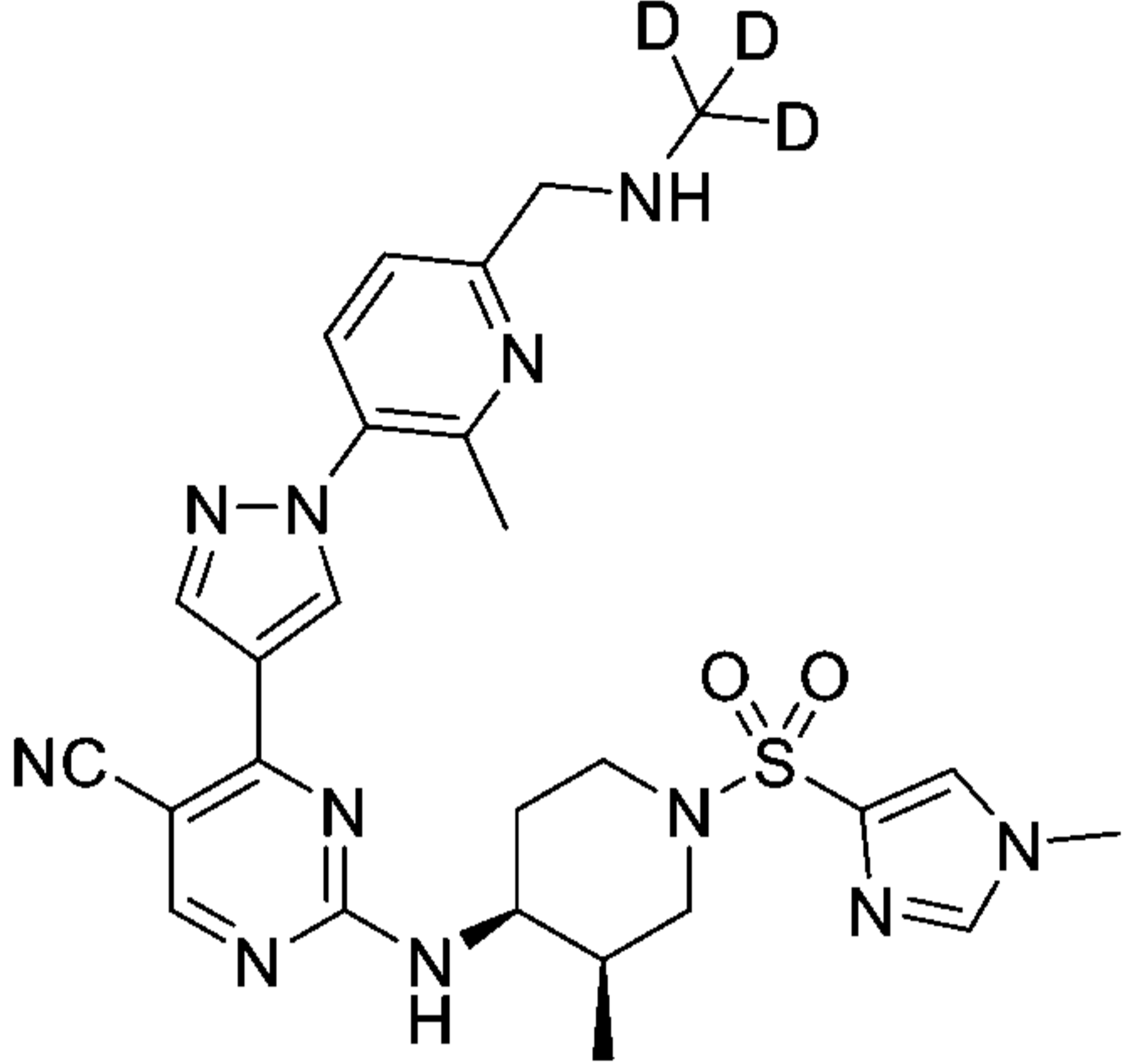
132	N-((3R,4S)-3- 氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基-d ₃)胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 545.3
133	N-((3R,4S)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基-d ₃)胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 571.3
134	5- 氯 -4-(1-(2- 氯-4-(((甲基-d ₃)胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 513.2
135	5- 氯 -4-(1-(2- 氯-4-(((甲基-d ₃)胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 539.2

136	5-氯-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基-d ₃)胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 559.2
137	5-氯-N-(1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基-d ₃)胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 559.2
138	4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d ₃)胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 504.2 ¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) (旋轉異構物混合物) δ 8.97 - 8.86 (m, 2.6H), 8.84 (s, 0.4H), 8.79 (s, 0.4H), 8.71 (s, 0.6H), 8.53 (s, 0.6H), 8.41 (s, 0.4H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.15 - 3.95 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 5H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H) 。

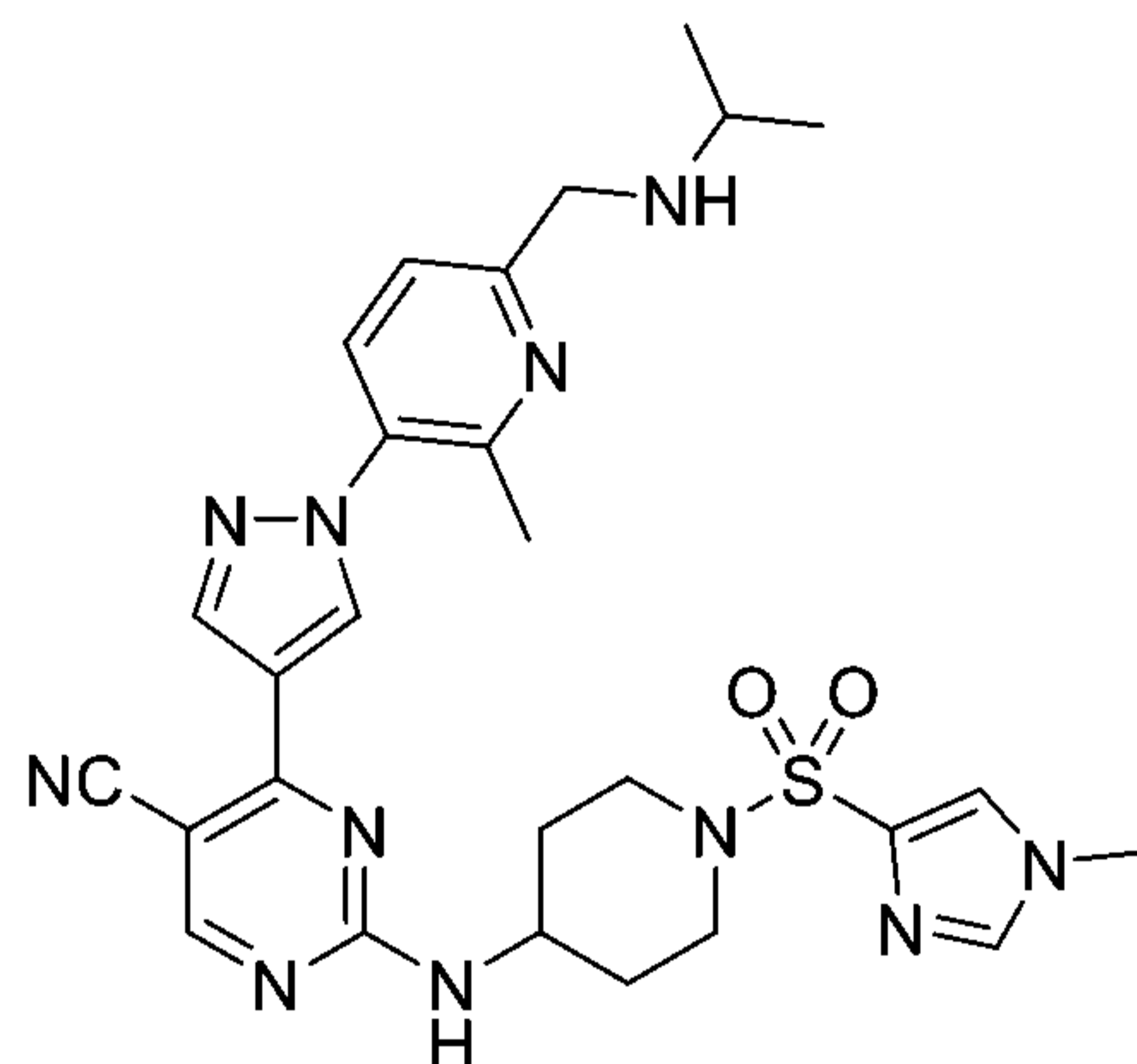
<p>139 4-(1-(2- 氯 -4-(((甲 基 -d_3) 胺 基) 甲 基) 苯 基) -1<i>H</i>- 吡 啶 -4- 基) -2-((1-(乙 基 磺 醯 基) 六 氫 吡 啶 -4- 基) 胺 基) 嘧 啶 -5- 甲 腈</p>		<p>LCMS 實測值 518.2 ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (旋轉異構物混合物) δ 8.99 - 8.88 (m, 2.6H), 8.84 (s, 0.4H), 8.78 (s, 0.4H), 8.70 (s, 0.6H), 8.54 (s, 0.6H), 8.41 (s, 0.4H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 0.6H), 4.07 - 3.97 (m, 0.4H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。</p>
<p>140 4-(1-(2- 氯 -4-(((甲 基 -d_3) 胺 基) 甲 基 -d) 苯 基) -1<i>H</i>- 吡 啶 -4- 基) -2-((1-(乙 基 磺 醯 基) 六 氫 吡 啶 -4- 基) 胺 基) 嘧 啶 -5- 甲 腈</p>		<p>LCMS 實測值 519.2</p>
<p>141 4-(1-(2- 氯 -4-(((甲 基 -d_3) 胺 基) 甲 基) 苯 基) -1<i>H</i>- 吡 啶 -4- 基) -2-((1-(環 丙 基 磺 醯 基) 六 氫 吡 啶 -4- 基) 胺 基) 嘧 啶 -5- 甲 腈</p>		<p>LCMS 實測值 530.2</p>

142	4-(1-(2- 氯 -4-(((甲 基 - d_3) 胺 基) 甲 基) 苯 基)-1 <i>H</i> -吡 啶 -4- 基)-2-((1-((1- 甲 基 -1 <i>H</i> -吡 啶 -3- 基) 磺 醯 基) 六 氫 吡 啶 -4- 基) 胺 基) 嘧 啶 -5- 甲 腈		LCMS 實測值 570.2
143	4-(1-(2- 氯 -4-(((甲 基 - d_3) 胺 基) 甲 基) 苯 基)-1 <i>H</i> -吡 啶 -4- 基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- 氟 -1-(甲 基 磺 醯 基) 六 氫 吡 啶 -4- 基) 胺 基) 嘧 啶 -5- 甲 腈		LCMS 實測值 522.2
144	4-(1-(2- 氯 -4-(((甲 基 - d_3) 胺 基) 甲 基) 苯 基)-1 <i>H</i> -吡 啶 -4- 基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(乙 基 磺 醯 基)-3- 氟 六 氫 吡 啶 -4- 基) 胺 基) 嘧 啶 -5- 甲 腈		LCMS 實測值 536.3
145	4-(1-(2- 氯 -4-(((甲 基 - d_3) 胺 基) 甲 基) 苯 基)-1 <i>H</i> -吡 啶 -4- 基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環 丙 基 磺 醯 基)-3- 氟 六 氫 吡 啶 -4- 基) 胺 基) 嘧 啶 -5- 甲 腈		LCMS 實測值 548.2 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物混合物) δ 8.98 - 8.85 (m, 3H), 8.81 (s, 0.4H), 8.75 (s, 0.6H), 8.60 (s, 0.6H), 8.50 - 8.39 (m, 1.4H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 5.07 - 4.83 (m, 1H), 4.40 - 4.18 (m, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m,

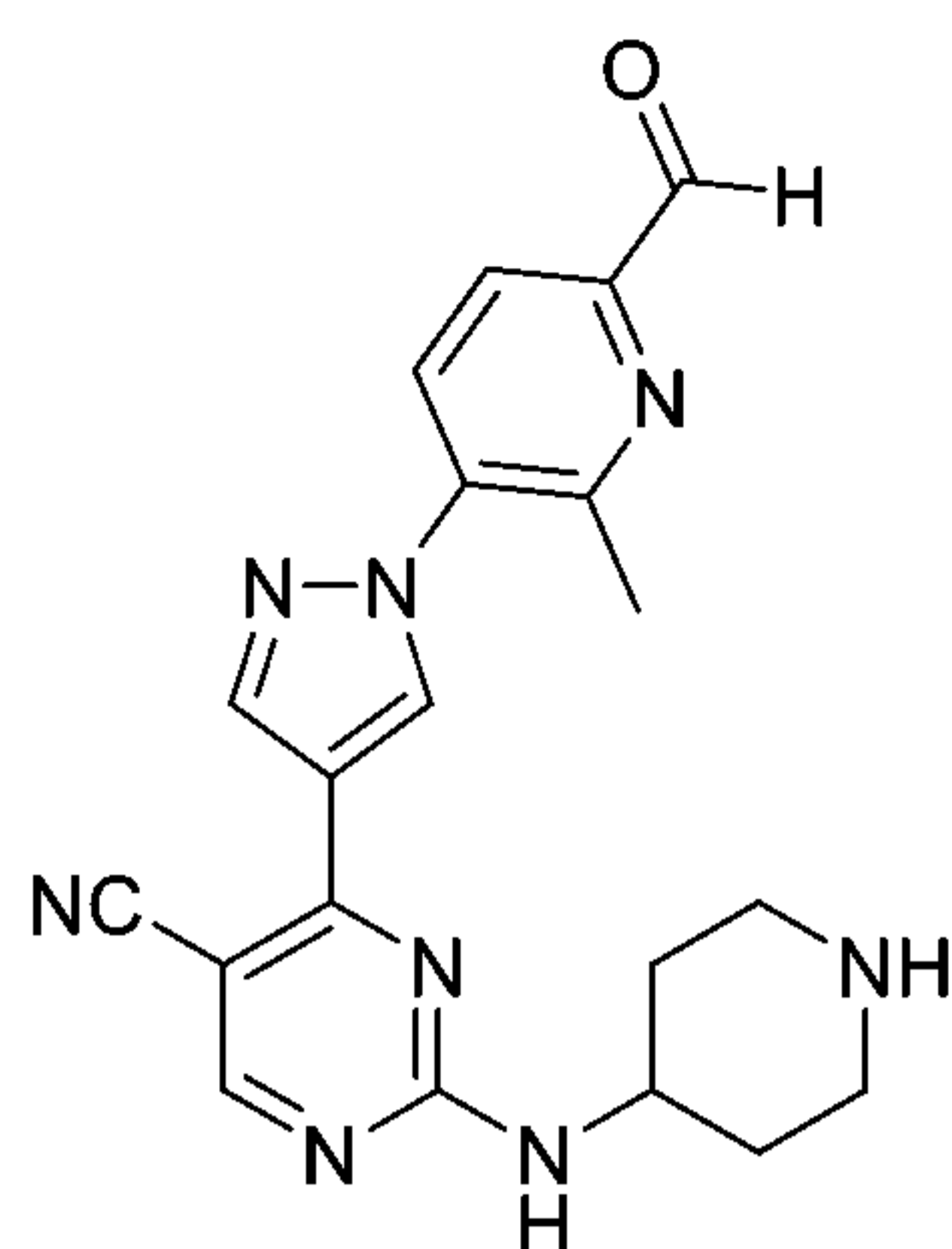
			1H), 3.44 - 3.21 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 4H)。
146	4-(1-(2-氯-4-(((甲基- <i>d</i> ₃)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環丙基磺醯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 544.2
147	4-(1-(2-氯-4-(((甲基- <i>d</i> ₃)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 584.3
148	4-(1-(2-氯-4-(((甲基- <i>d</i> ₃)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 584.3

149	2-((1-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-6-(((甲基- <i>d</i> ₃)胺基)甲基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 551.3
150	2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-6-(((甲基- <i>d</i> ₃)胺基)甲基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 565.3

實例151. 4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



步驟1 : 4-(1-(6-甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(六氫吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲腈



【0507】 將4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體13, 101 mg, 0.299 mmol)、6-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)吡啶甲醛(中間體25, 112 mg, 0.359 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂加合物(24.4 mg, 0.030 mmol)及碳酸鈉(79 mg, 0.747 mmol)於CH₃CN (1.25 mL)及水(0.25 mL)中之混合物用氮吹掃且在80°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(1.5 mL, 6.0 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著用MeOH (1 mL)稀釋該混合物且在室溫下再攪拌30分鐘。接著用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。棄掉有機層，且經由添加50%之NaOH水溶液使水層變為鹼性且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。接著使合併之有機相經MgSO₄乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料接著不經進一步純化即直接使用。
C₂₀H₂₁N₈O之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 389.2；實測值：389.1。

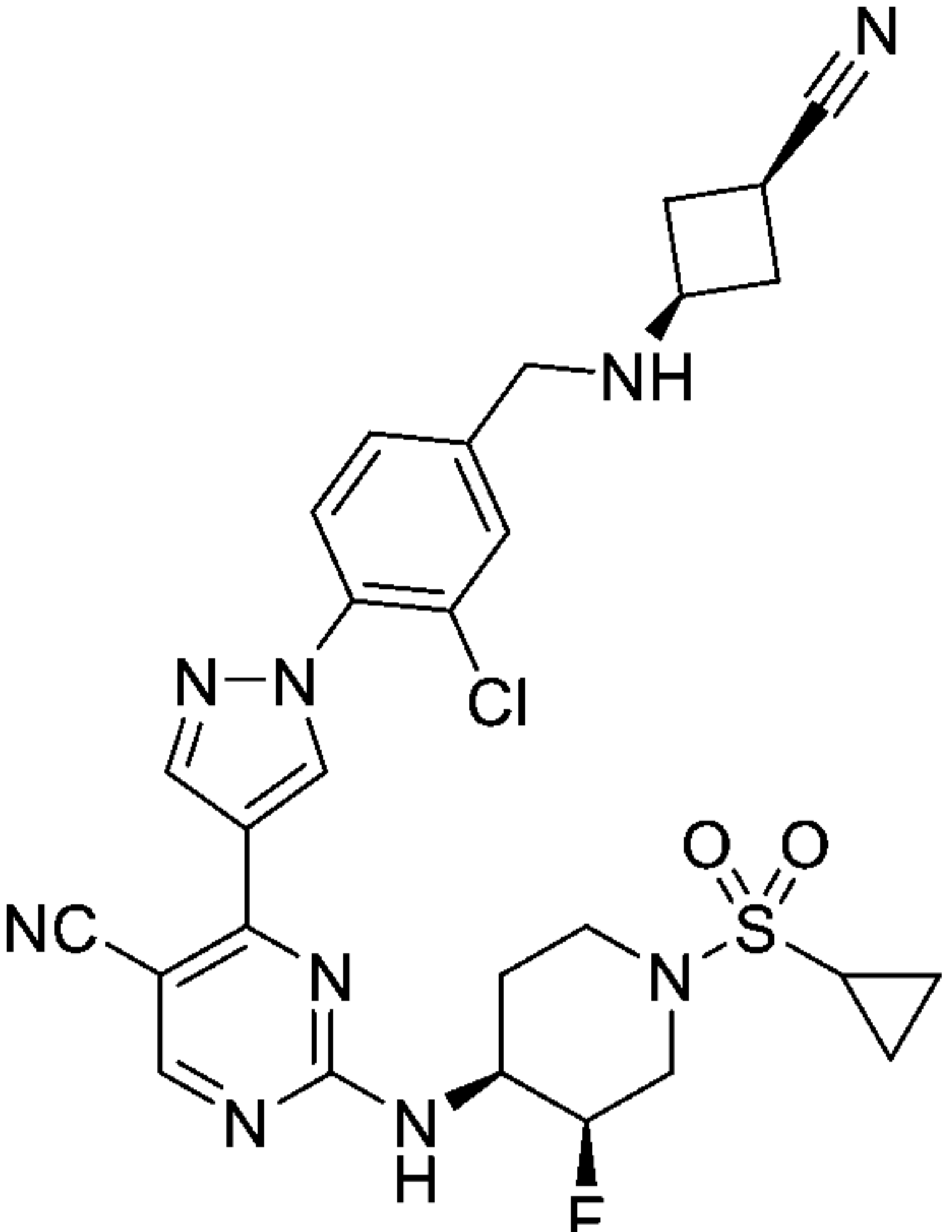
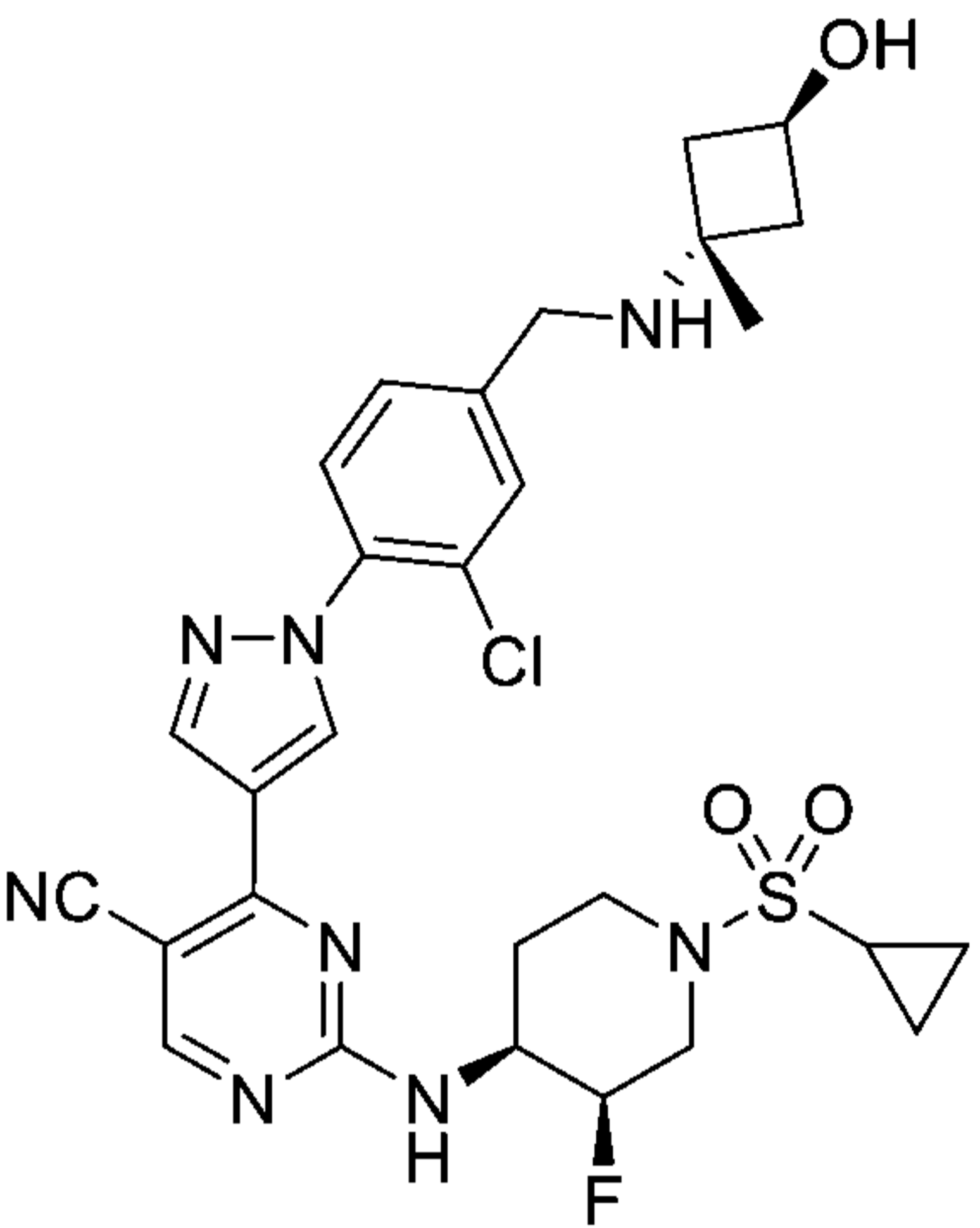
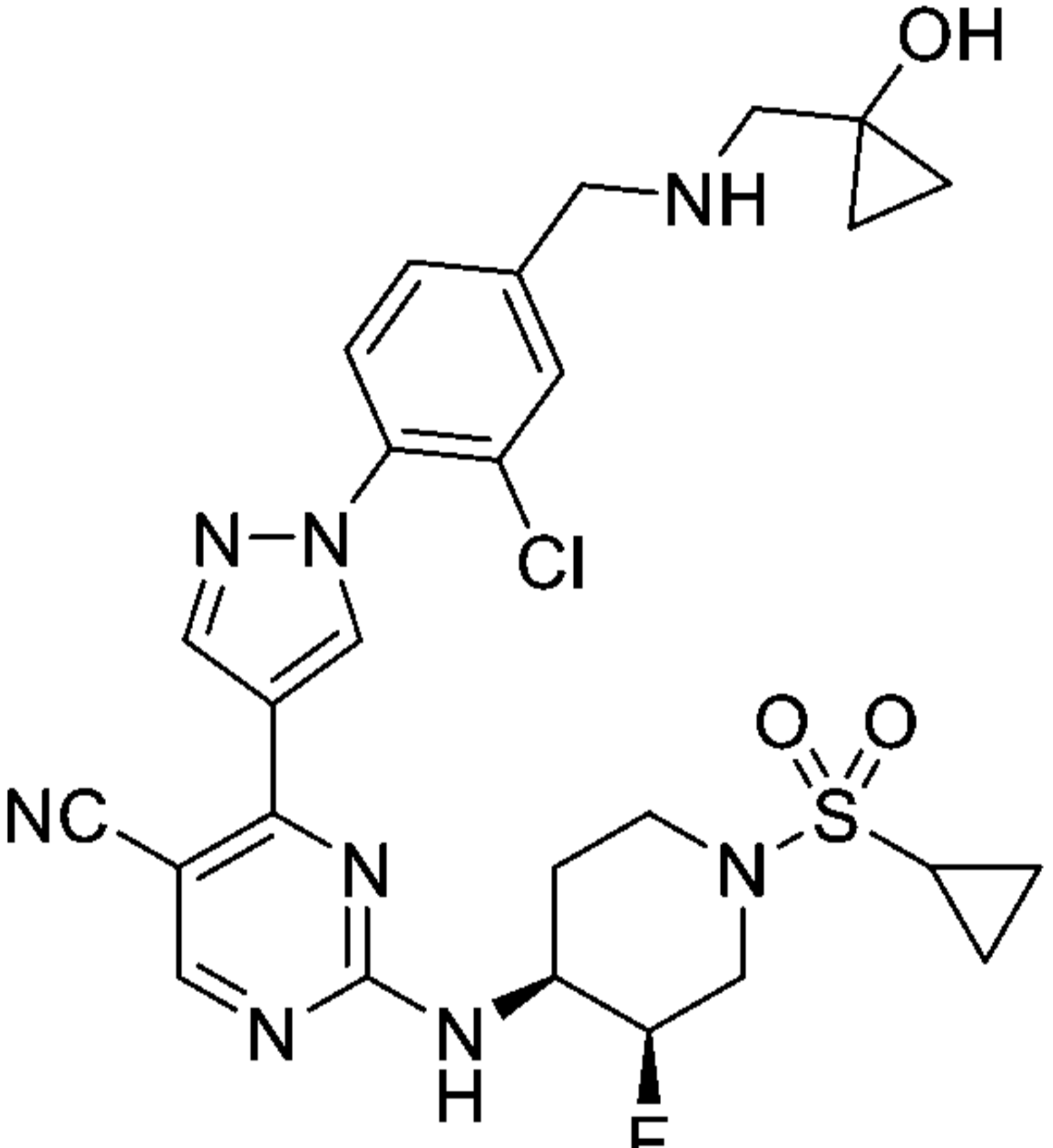
步驟2：4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

【0508】 向 4-(1-(6-甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(六氫吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲腈(來自步驟 1)於 THF (1.5 mL)中之混合物添加 1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯(81 mg, 0.45 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(83 μL, 0.60 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著添加 MeOH (1.5 mL)，隨後添加丙-2-胺(53 mg, 0.90 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時，之後加熱至 70°C持續

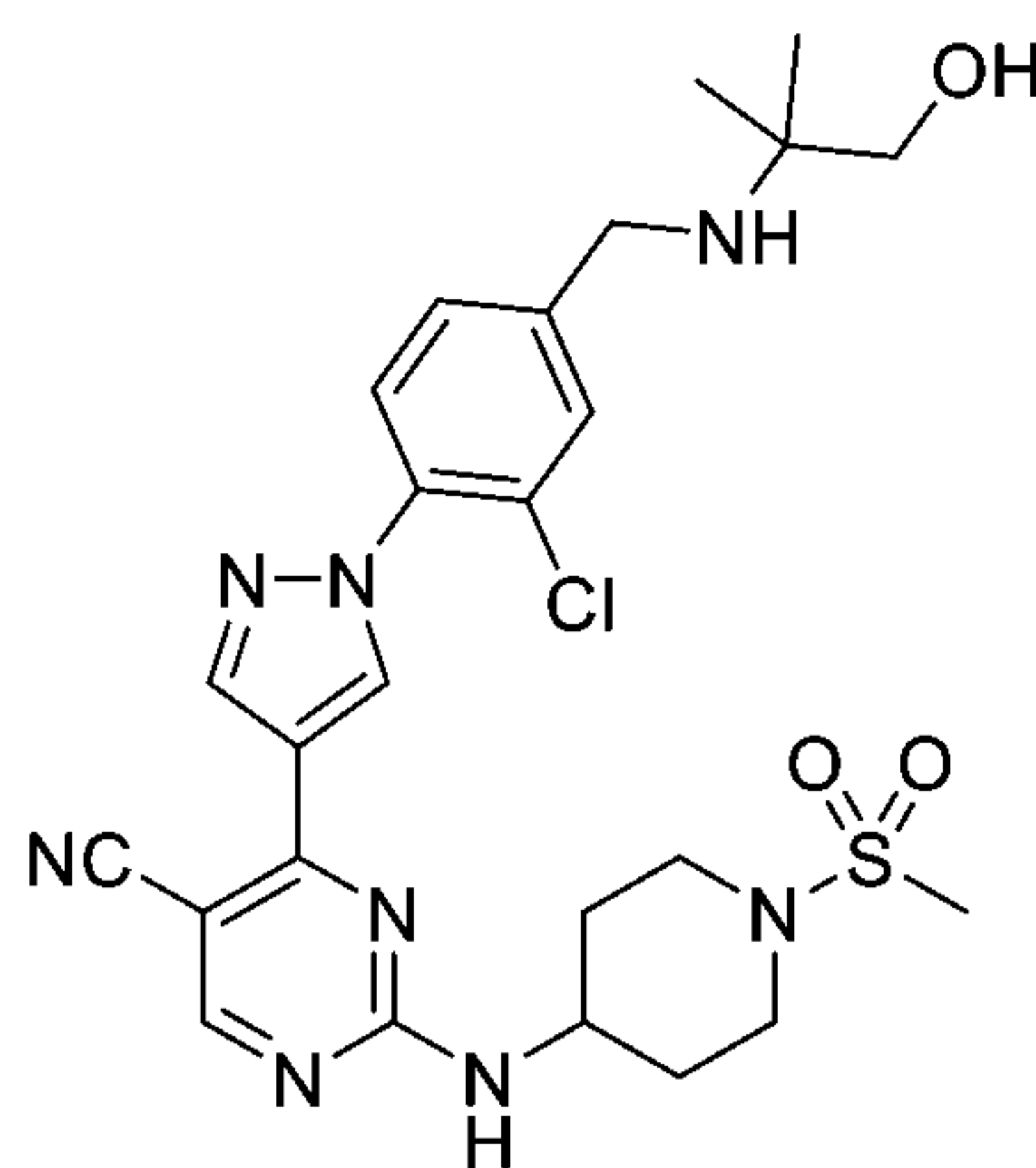
30 分鐘。接著將反應混合物在真空中濃縮，且向粗製殘餘物添加 MeOH (1.5 mL) 及 THF (1.5 mL)，隨後逐份添加硼氫化鈉(22.6 mg, 0.597 mmol)，接著將反應混合物在環境溫度下攪拌 30 分鐘。接著用乙腈、水及若干滴 TFA 稀釋反應混合物，且利用製備型 LCMS (Sunfire C18 管柱，利用含有 0.1% TFA 之乙腈/水梯度溶析，流量為 60 mL/min) 進行純化。 $C_{27}H_{34}N_{11}O_2S$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 576.3；實測值：576.3。

表 13. 表 13 中之化合物係根據實例 151 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
152	4-(1-(6-((第三丁基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 590.3
153	2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 536.3

154	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-氰基 環丁基)胺基)甲基) 苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環丙基磺醯基)-3- 氟六氫吡啶-4-基) 胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 610.0
155	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-羥基 -1-甲基環丁基)胺 基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環丙基磺醯基)-3- 氟六氫吡啶-4-基) 胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 615.0
156	4-(1-(2- 氯 -4-(((1- 羥基環丙基)甲基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(環丙基磺醯基)-3- 氟六氫吡啶-4-基) 胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 601.0

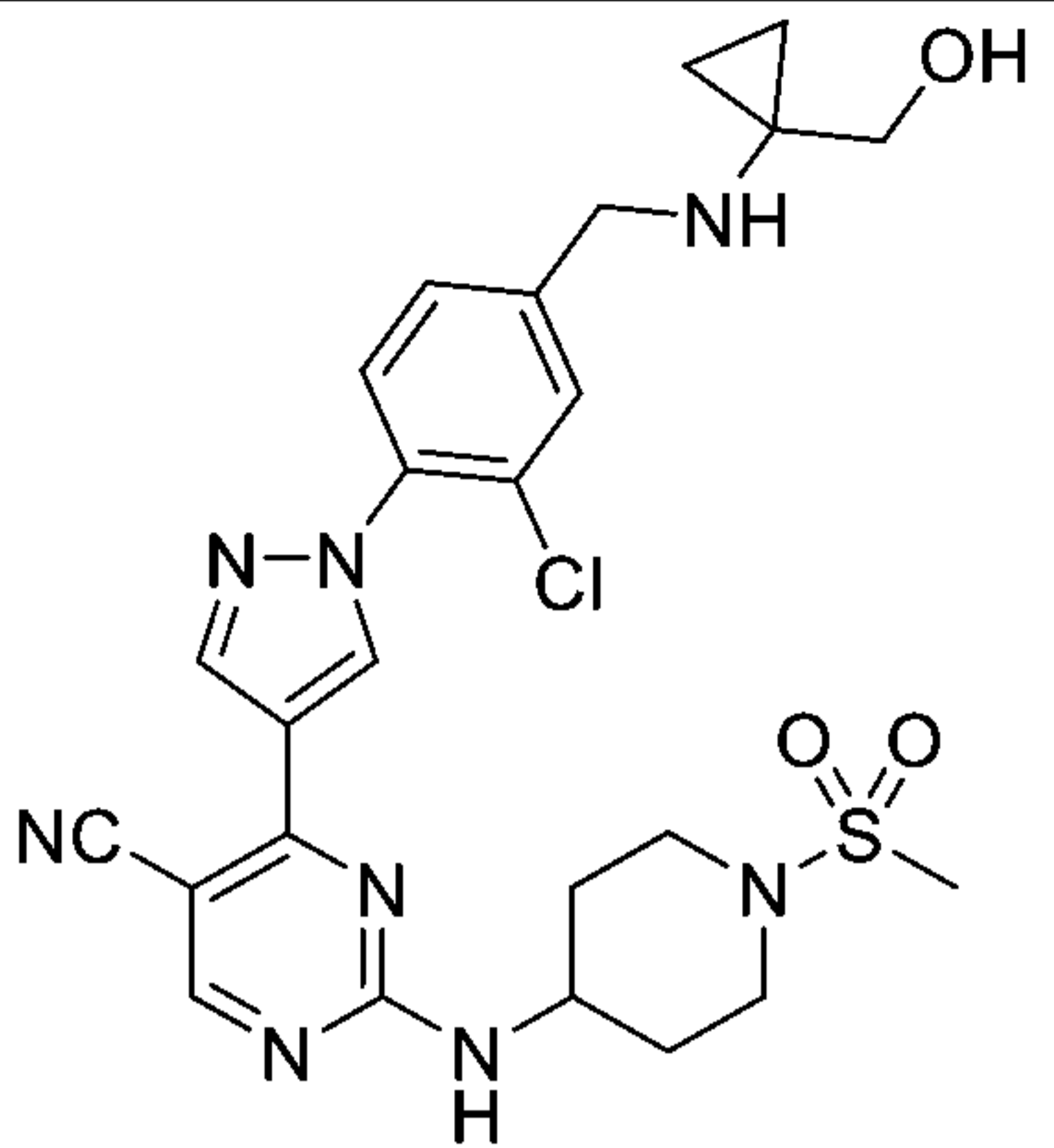
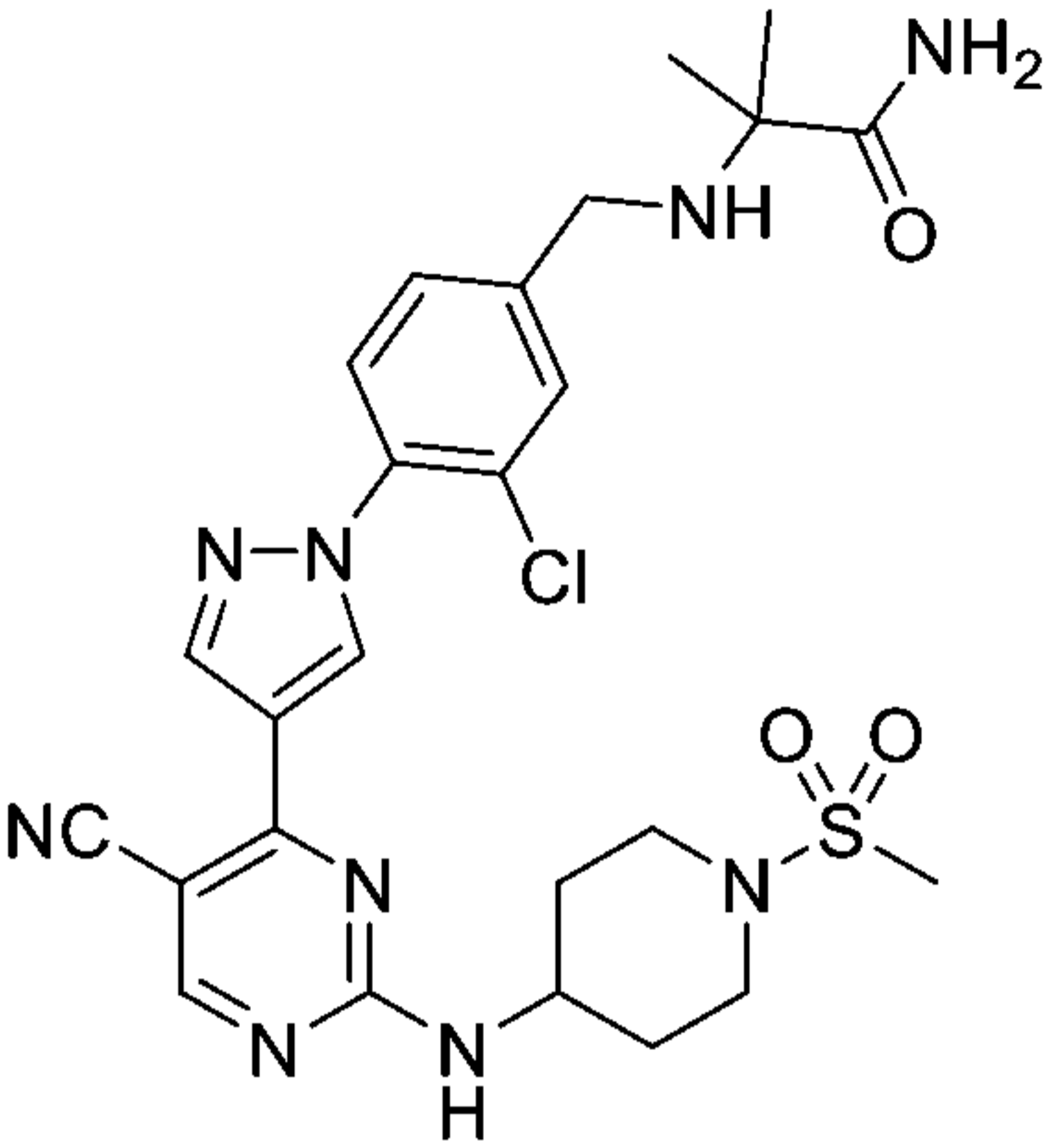
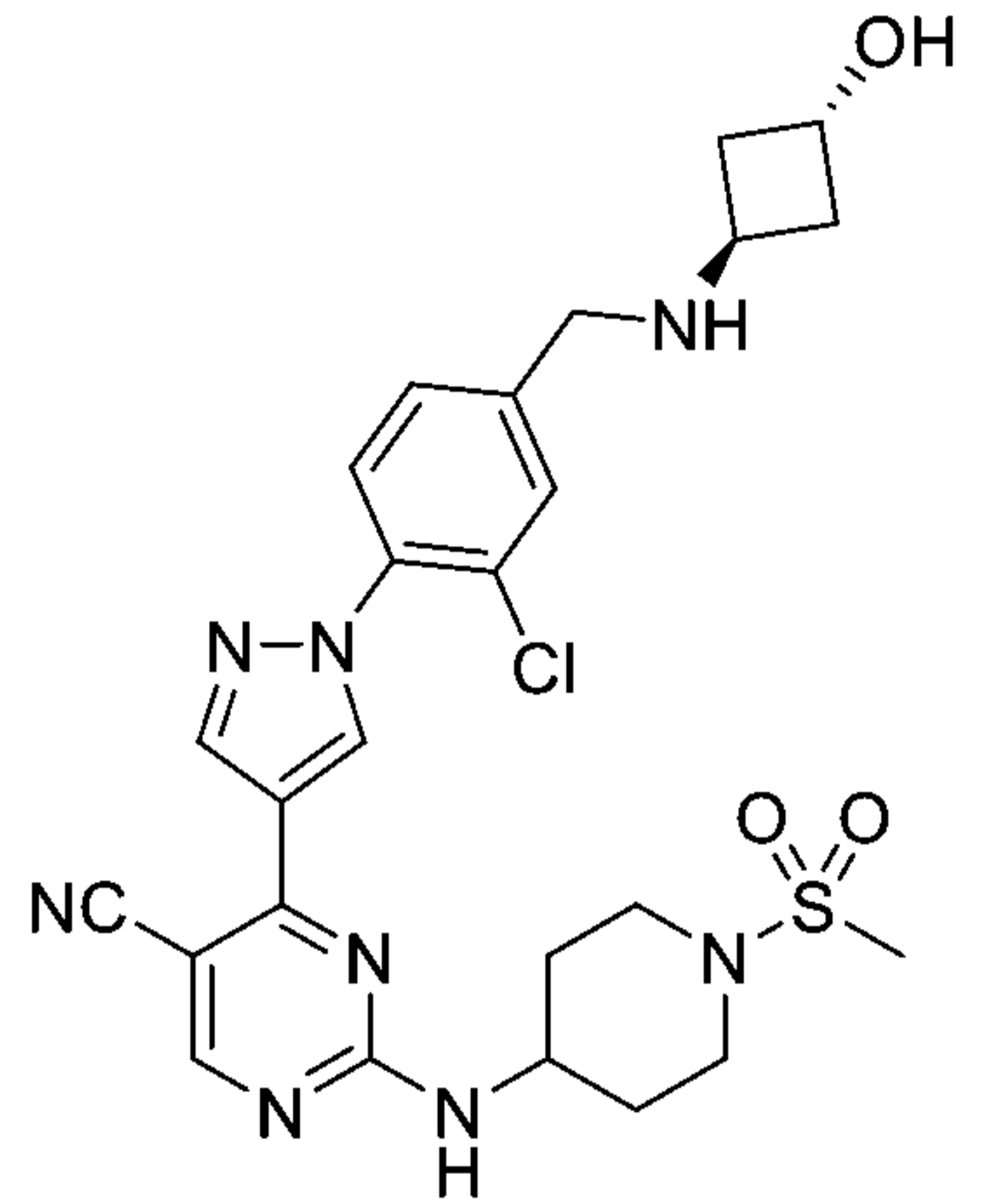
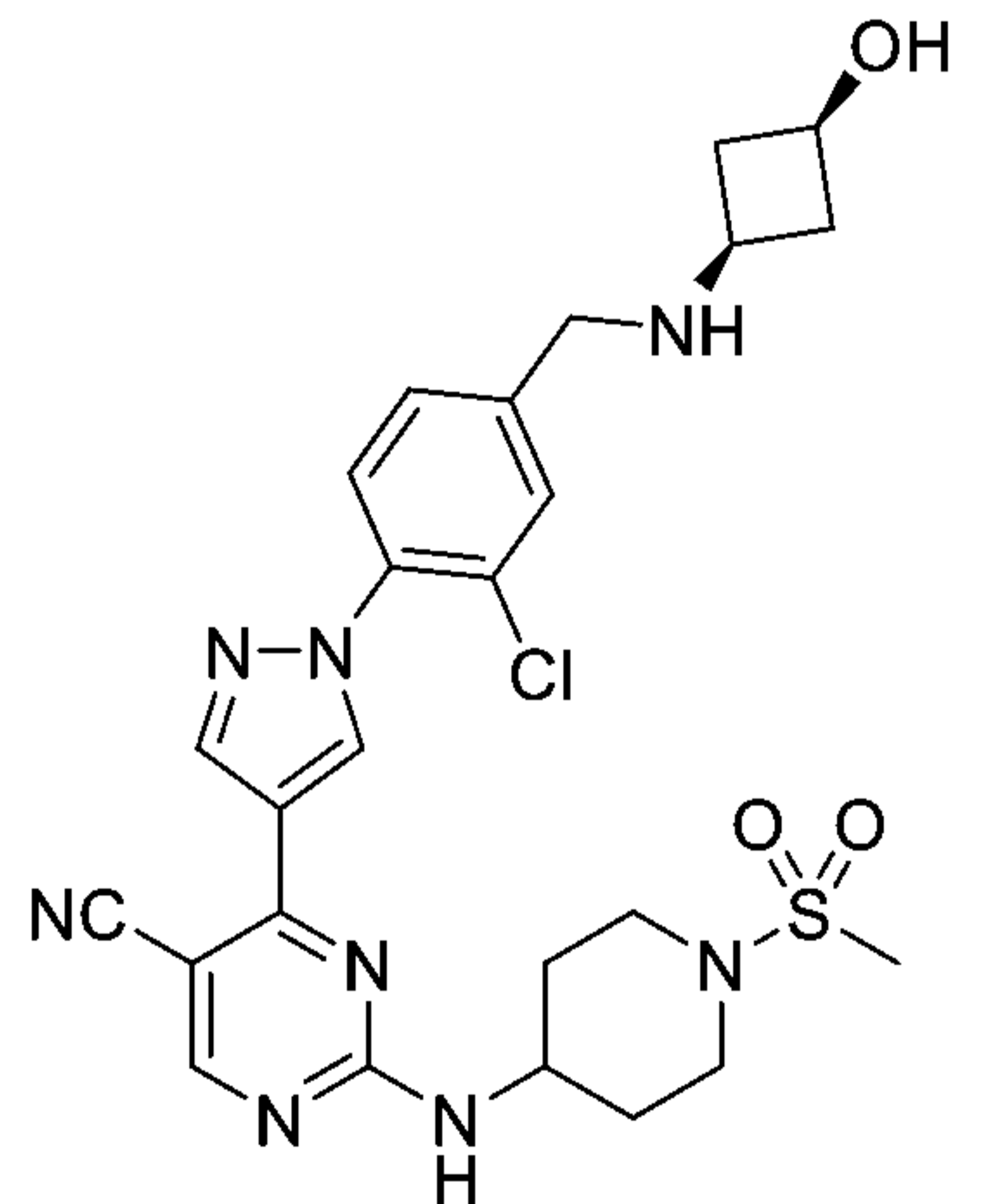
實例157. 4-(1-(2-氯-4-(((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

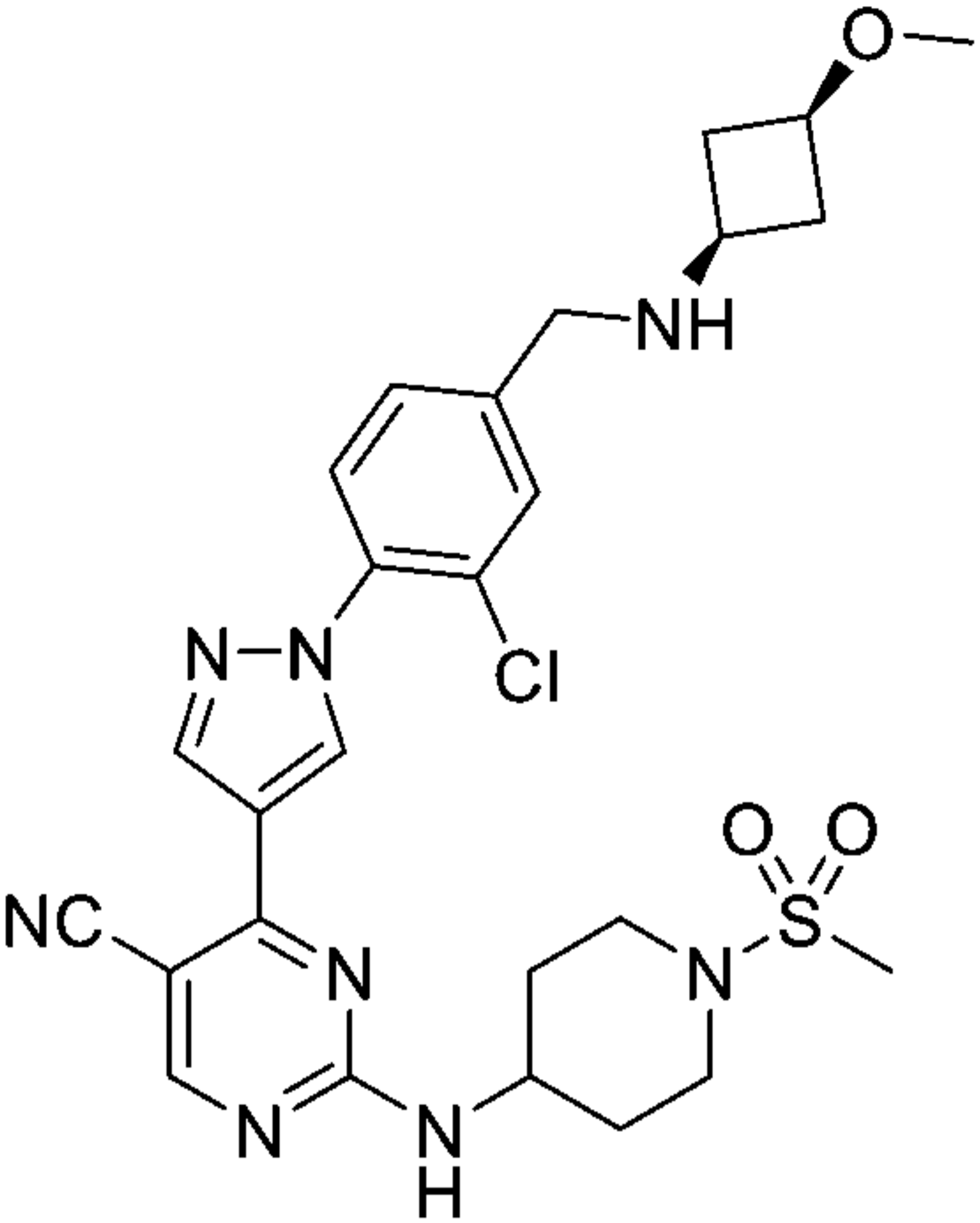
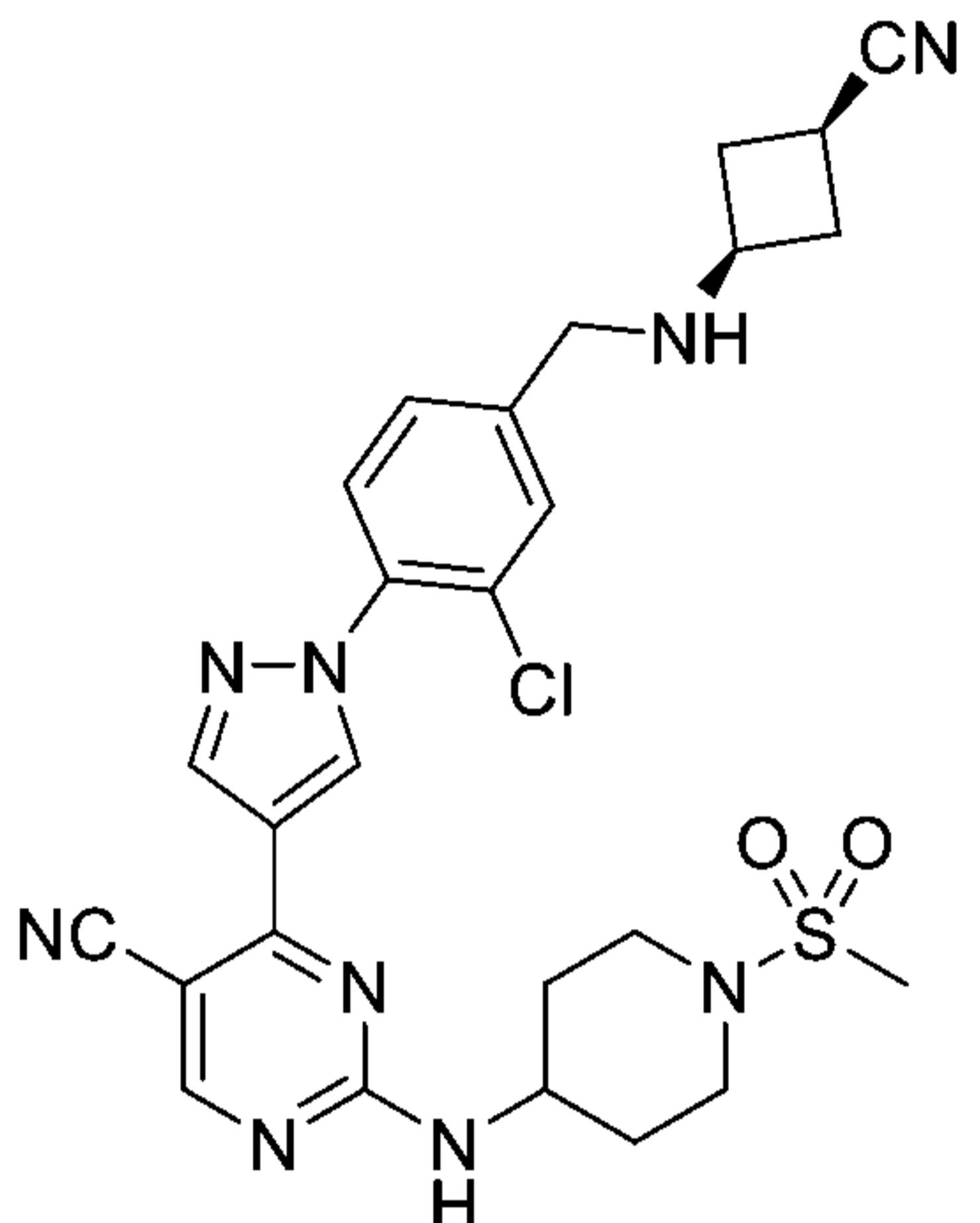


【0509】 向4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(實例99, 步驟1, 20 mg, 0.041 mmol)於CH₂Cl₂ (0.5 mL)中之混合物添加2-胺基-2-甲基丙-1-醇(11 mg, 0.12 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(14 μL, 0.08 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘, 之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(26.2 mg, 0.123 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物濃縮, 且向粗製殘餘物添加甲醇/水(5:1, v/v), 且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)來純化混合物。C₂₅H₃₂ClN₈O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 559.2; 實測值: 559.3。

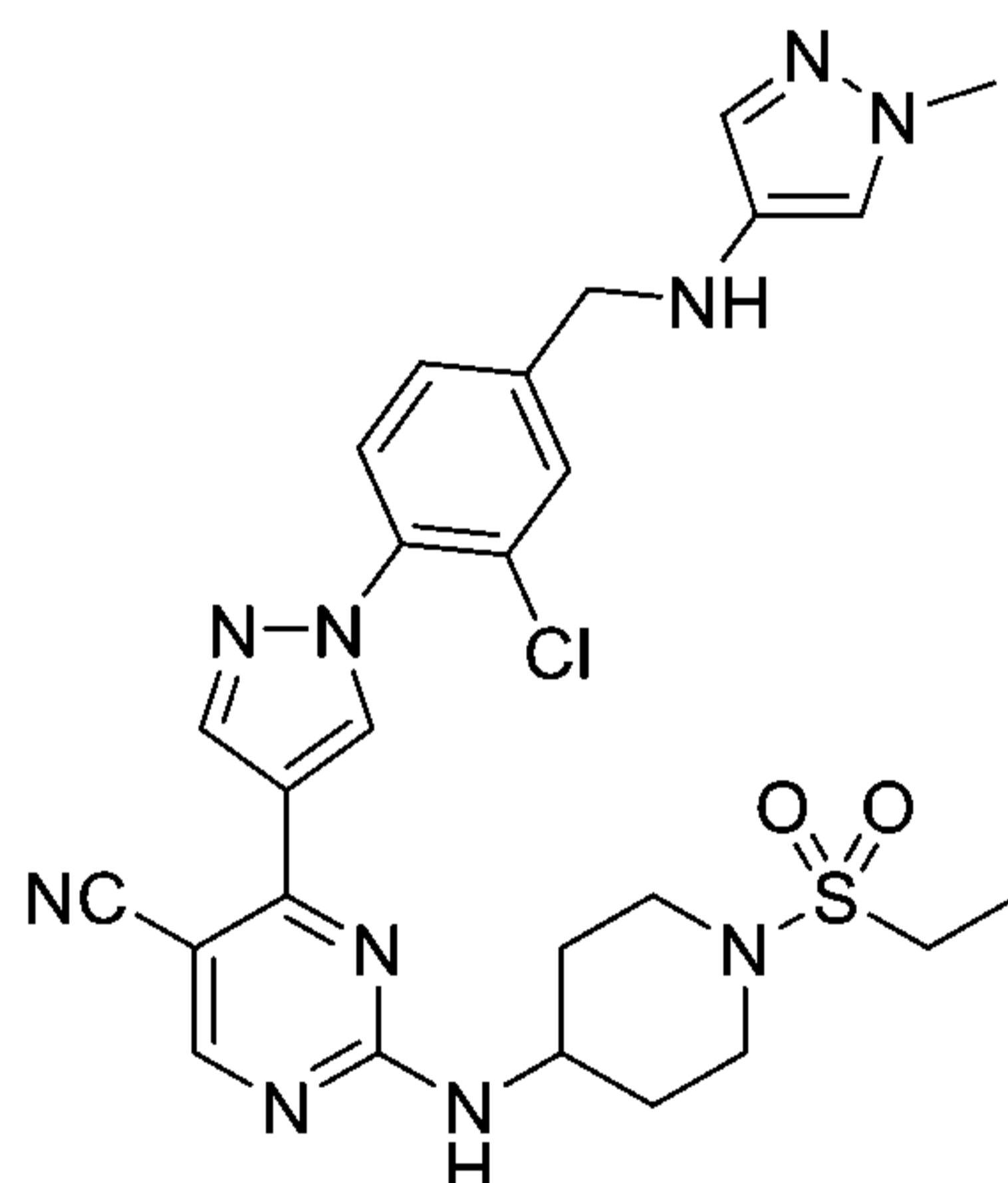
表 14. 表 14 中之化合物係根據實例 157 中所陳述之合成方案, 使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
158	4-(1-(2-氯-4-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-羥基-1-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 571.2

159	4-(1-(2- -4-(((1-(環丙基)胺基)甲基) 苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-2-((1-(基)胺基)噻啉-5-甲 腈		LCMS 實測值 557.3
160	2-((3-氯-4-(4-(5-氰 基-2-((1-(基)胺基)噻啉-4-基) 胺基)吡啉-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基) 苄基)胺基)-2-甲基 丙醯胺		LCMS 實測值 572.2
161	4-(1-(2- -4-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-羥基 環丁基)胺基)甲基) 苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-2-((1-(基)胺基)噻啉-5-甲 腈		LCMS 實測值 557.2
162	4-(1-(2- -4-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-羥基 環丁基)胺基)甲基) 苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-2-((1-(基)胺基)噻啉-5-甲 腈		LCMS 實測值 557.2

163	4-(1-(2- -4-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-甲氧 基環丁基)胺基)甲基 苯基)-1 <i>H</i> -吡唑 -4-基)-2-((1-(甲基 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 571.2
164	4-(1-(2- -4-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-氰基 環丁基)胺基)甲基) 苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5-甲 腈		LCMS 實測值 566.2

實例 165. 4-(1-(2-氯-4-(((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

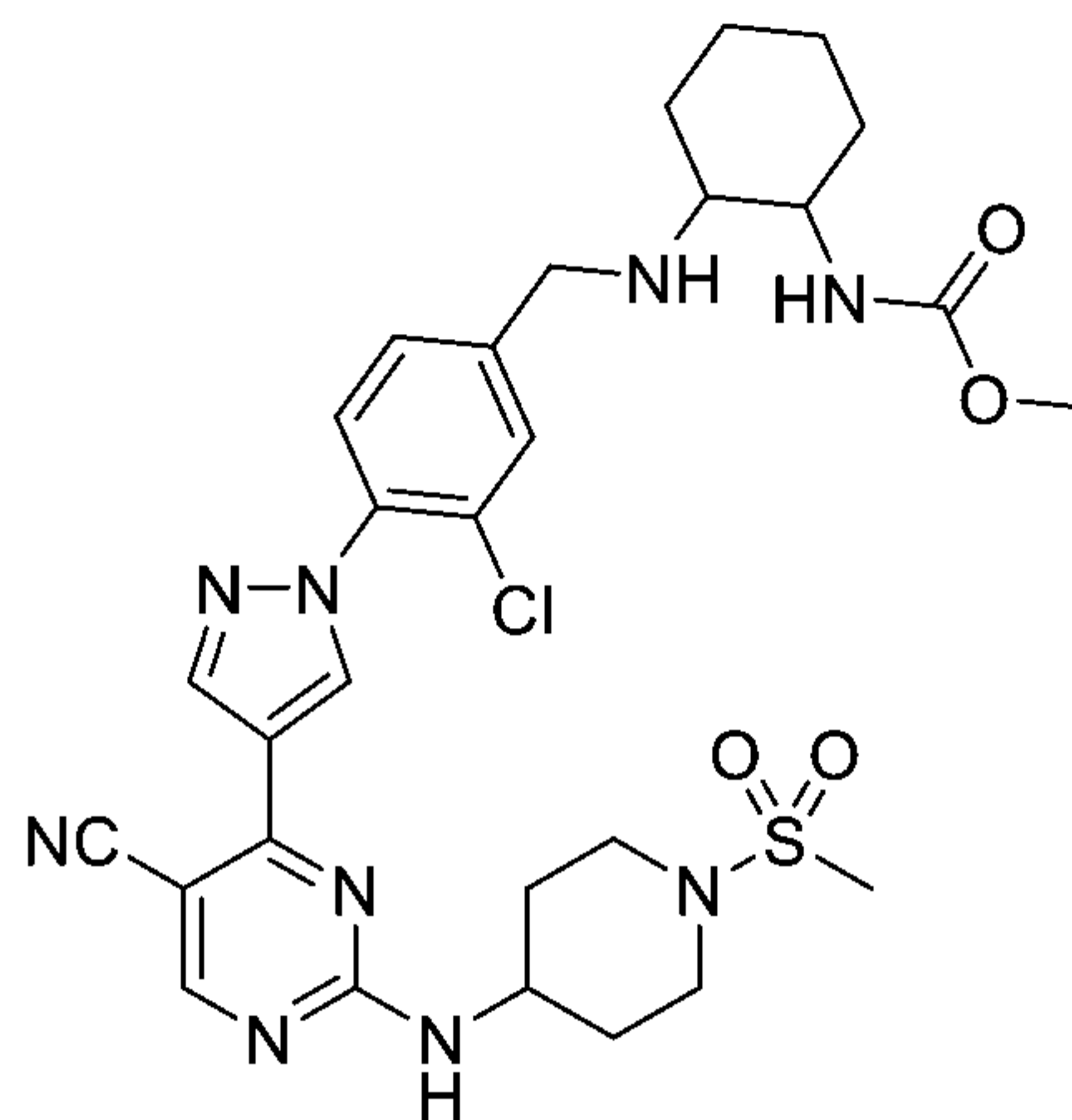


【0510】 向4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(中間體27, 15 mg, 0.030 mmol)及1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺(5.8 mg, 0.060 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之混合物添加TFA (0.5 mL), 且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘, 之後添加三乙基矽烷(0.5 mL, 3.13 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。接著將反應混合物濃縮, 且向粗製殘餘物添加甲

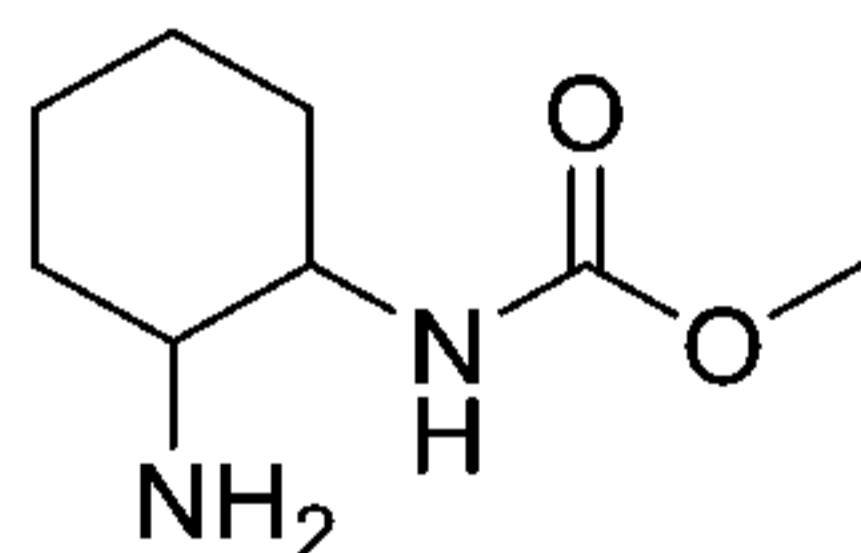
第 262 頁(發明說明書)

醇，且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)來純化混合物。 $C_{26}H_{30}ClN_{10}O_2S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：
m/z = 581.2；實測值：581.3。

實例166. (2-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)苄基)胺基)環己基)胺基甲酸甲基酯



步驟1：(2-胺基環己基)胺基甲酸甲基酯

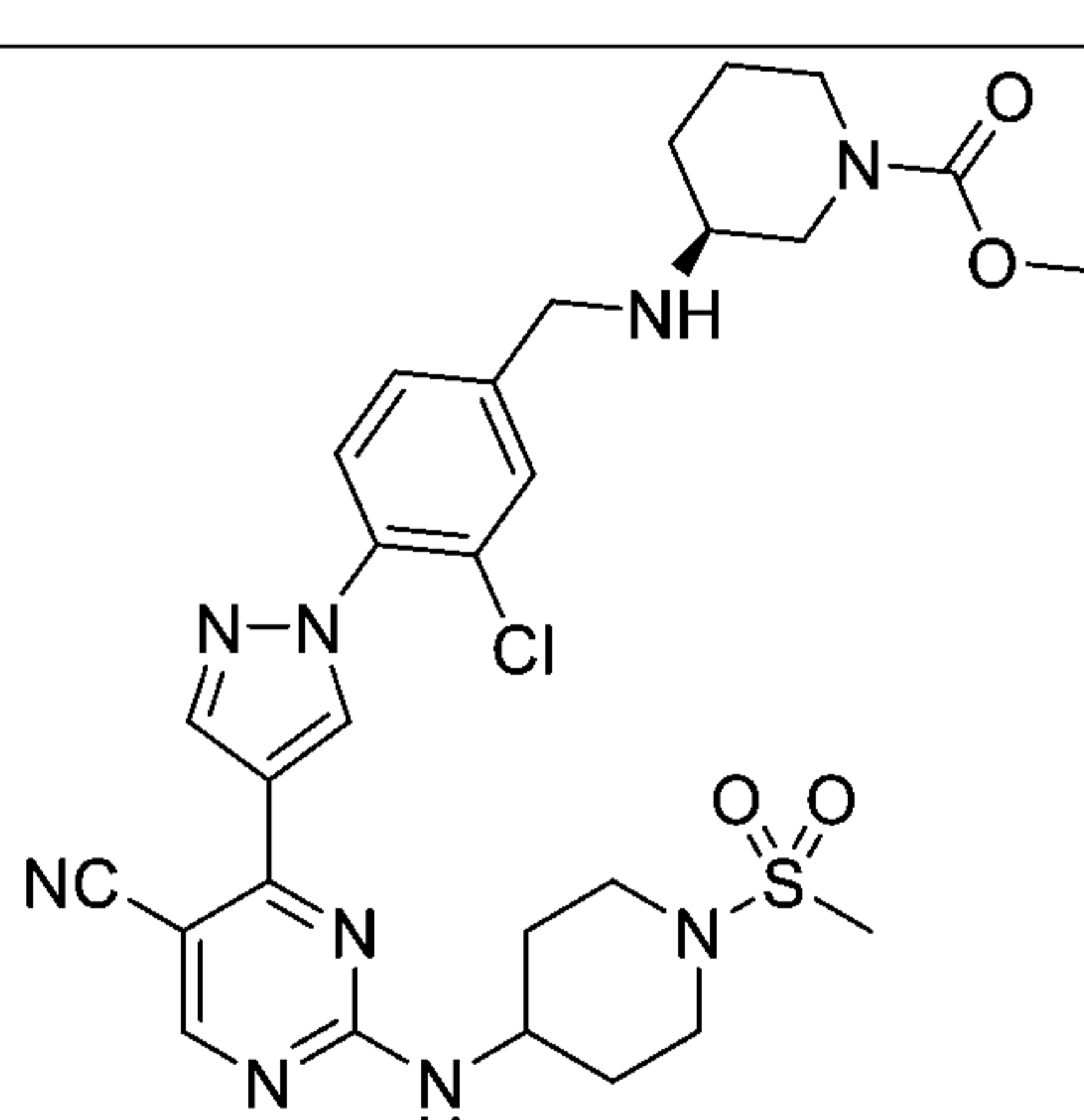
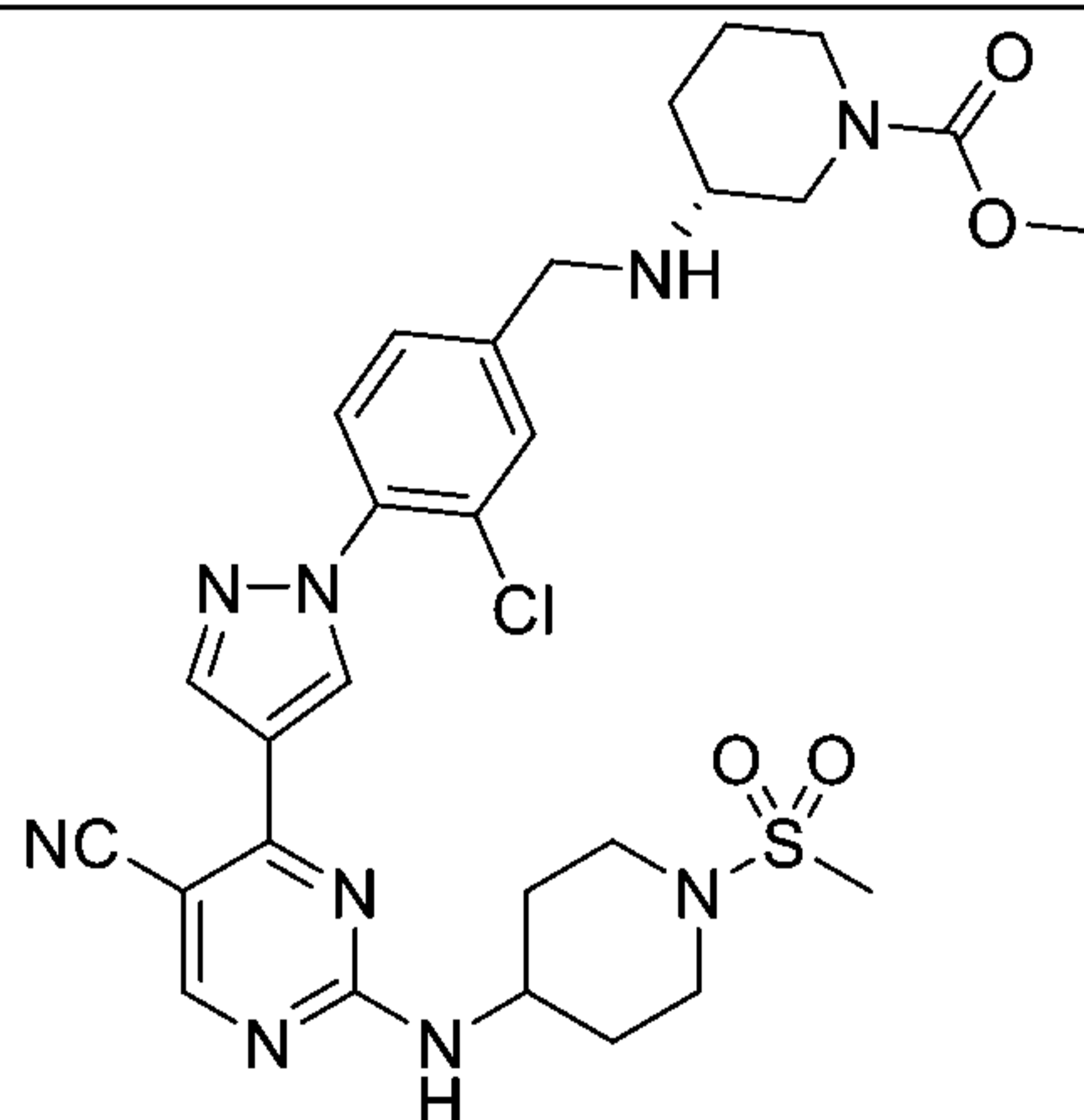


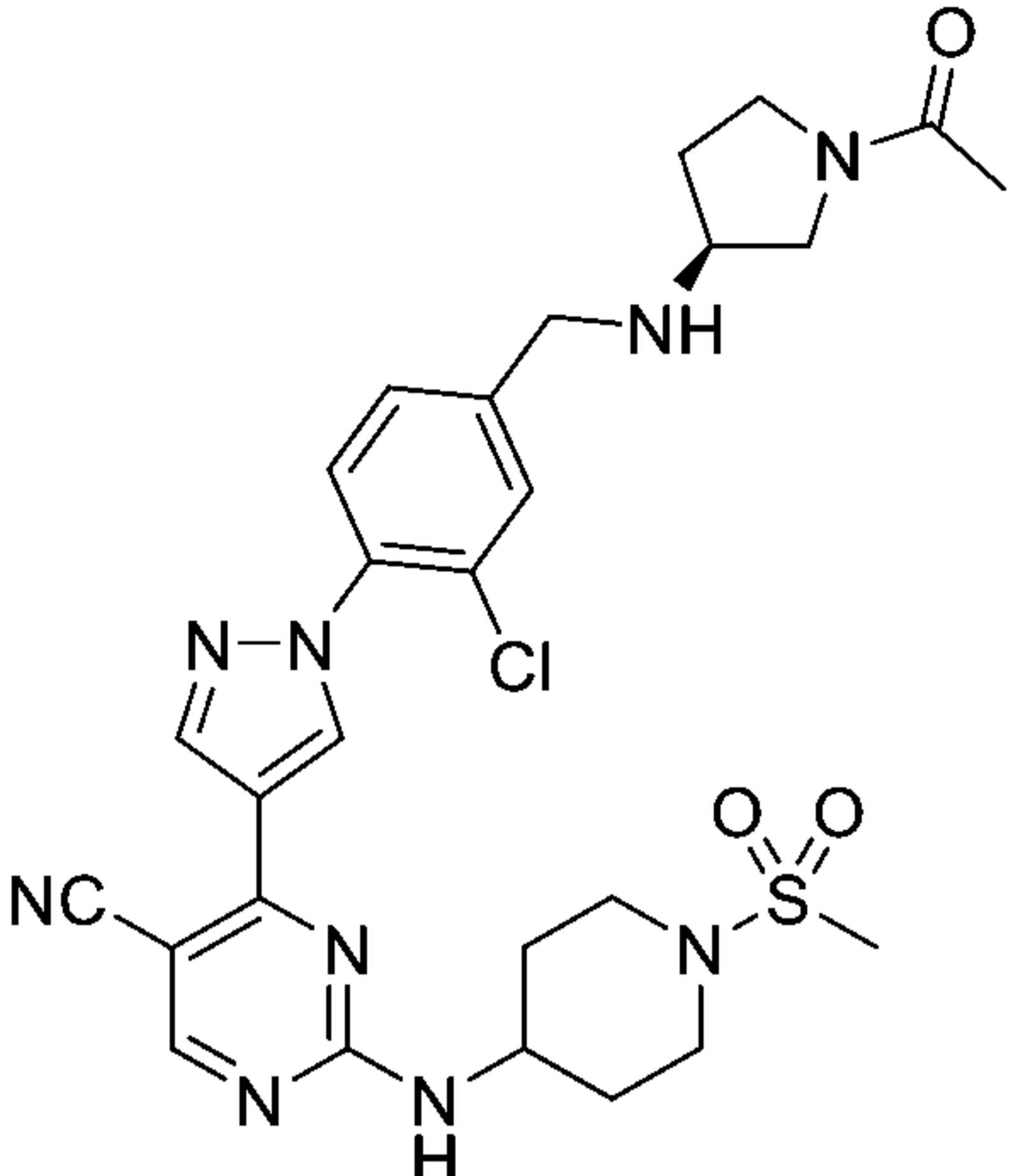
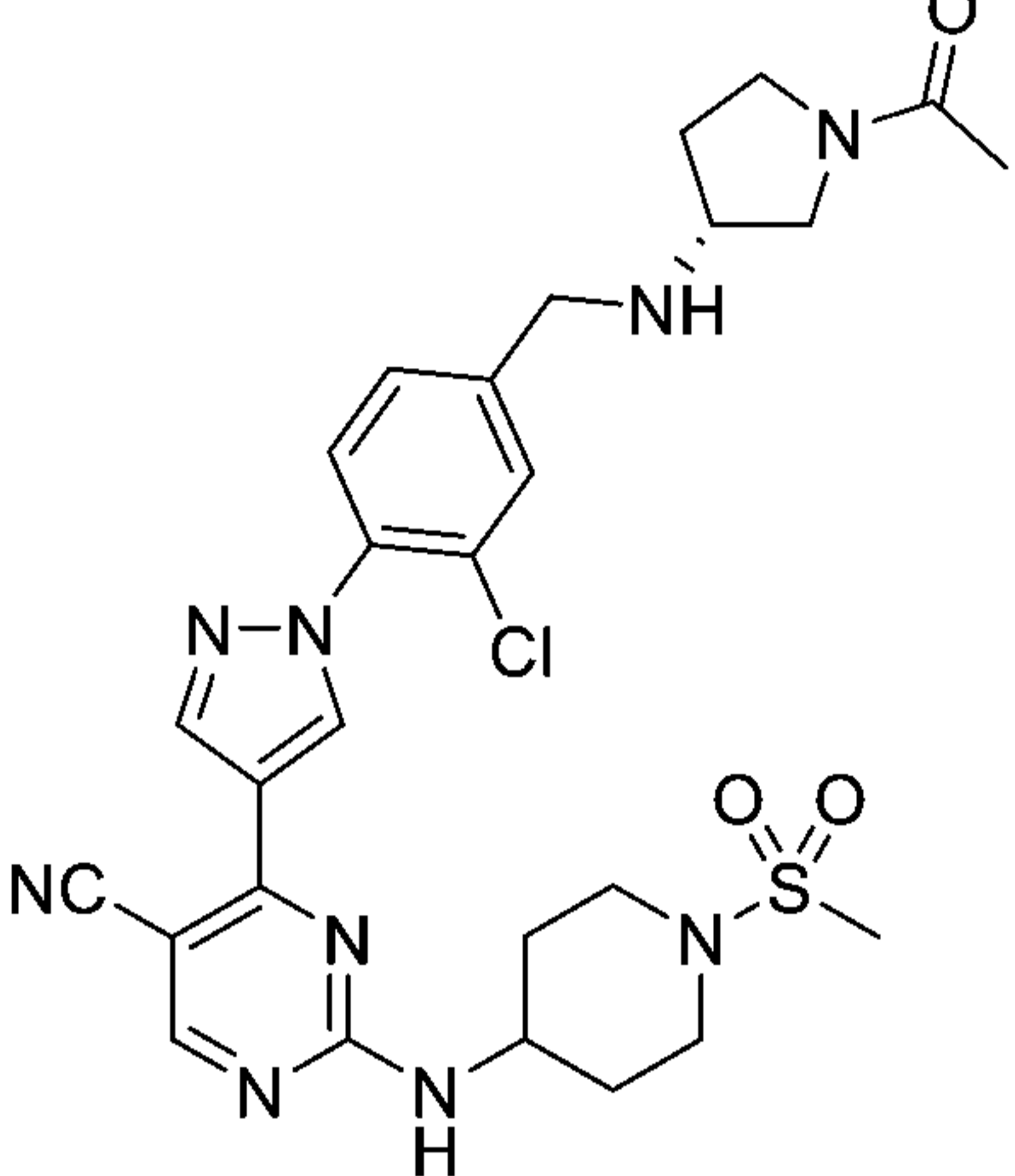
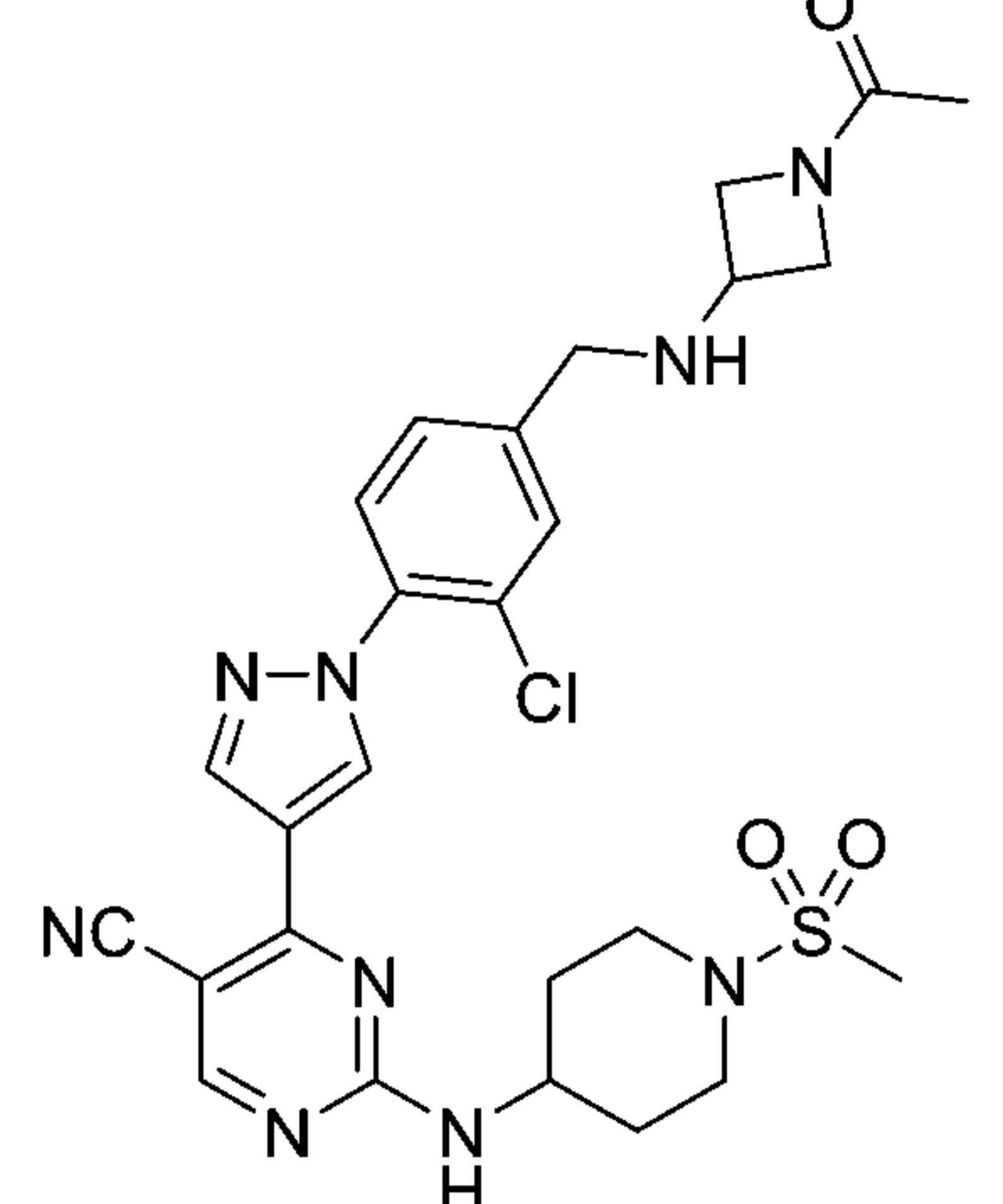
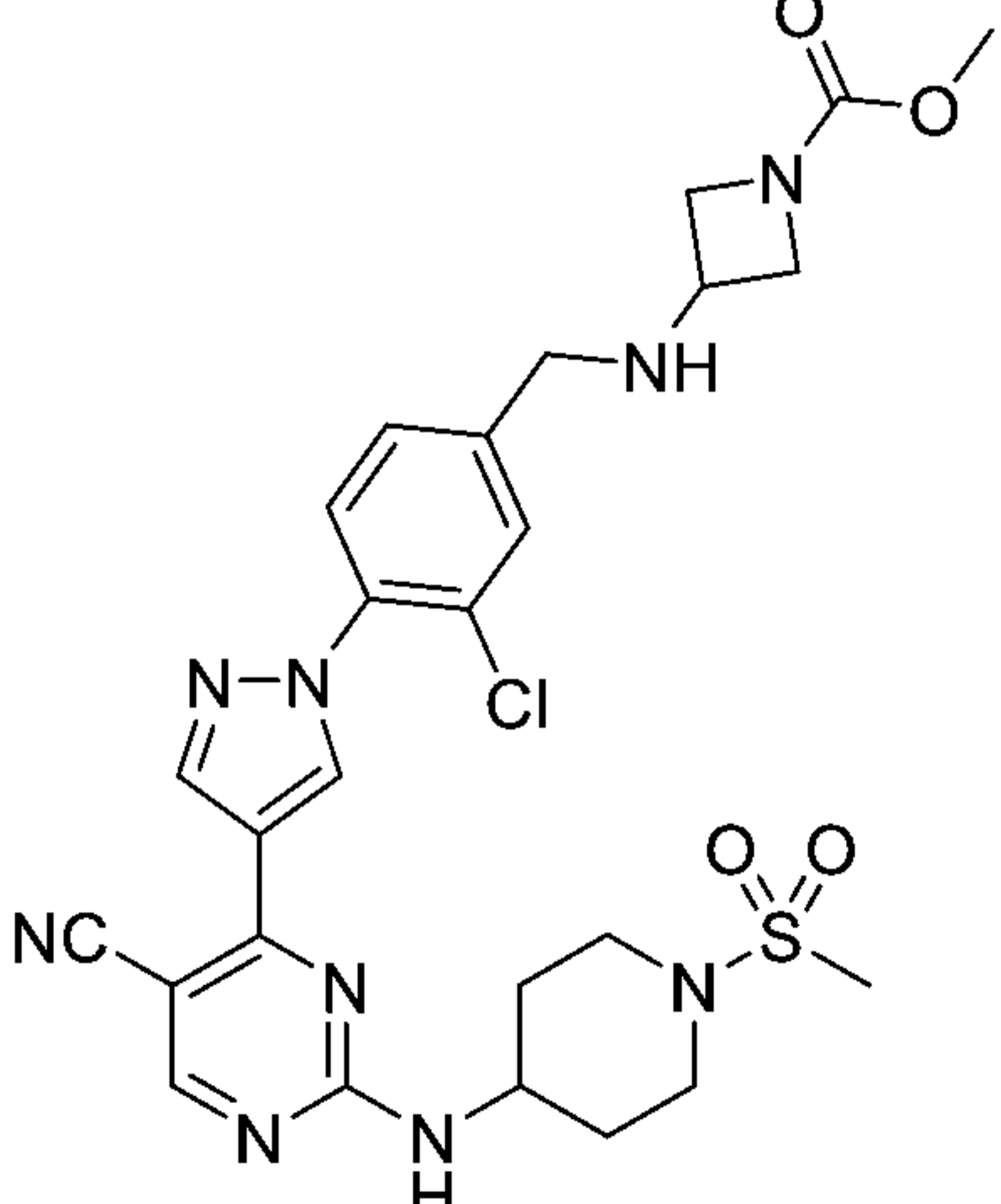
【0511】 向(2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.23 mmol)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之混合物添加氯甲酸甲酯(20 μL, 0.26 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(81 μL, 0.58 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物在真空中濃縮，且向殘餘物添加CH₂Cl₂/TFA之2:1混合物(2 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物在真空中濃縮，得到呈相應TFA鹽形式之(2-胺基環己基)胺基甲酸甲基酯。所獲得之粗製材料不經進一步純化即直接使用。
 $C_8H_{17}N_2O_2$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 173.1；實測值：173.2。

步驟2：(2-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)苄基)胺基)環己基)胺基甲酸甲基酯

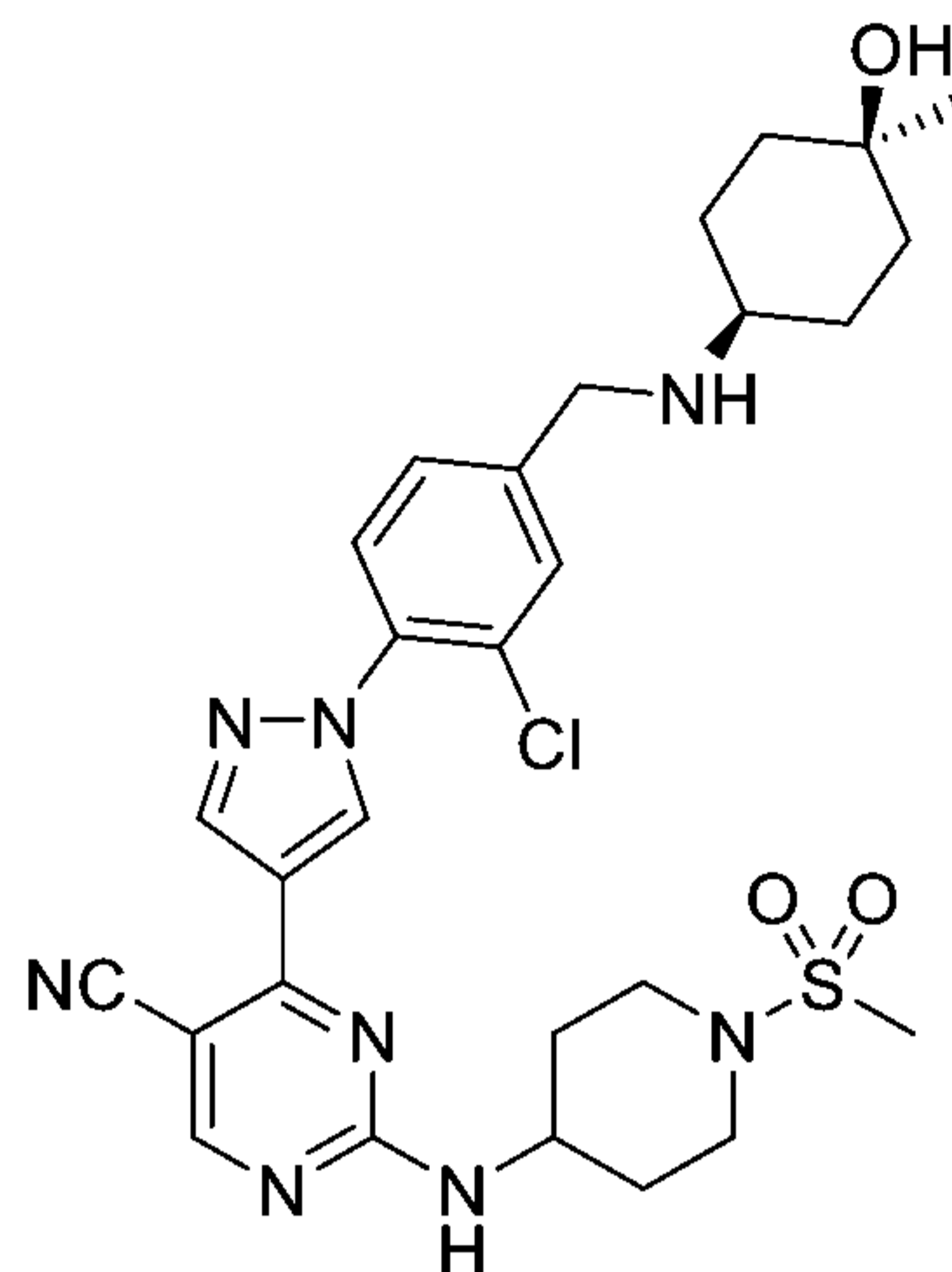
【0512】 向4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(實例99, 步驟1, 13 mg, 0.027 mmol)及(2-胺基環己基)胺基甲酸甲基酯2,2,2-三氟乙酸鹽(步驟1, 11.5 mg, 0.040 mmol)於MeOH (1 mL)中之混合物添加三乙胺(81 μ L, 0.58 mmol), 且將反應混合物在70°C下攪拌1小時。接著添加氰基硼氫化鈉(14.7 mg, 0.233 mmol), 且將反應混合物在70°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後, 接著用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。
 $C_{29}H_{37}ClN_9O_4S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 642.2; 實測值: 642.2。

表 15. 表 15 中之化合物係根據實例 166 中所陳述之合成方案, 使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
167	(<i>S</i>)-3-((3-氯-4-(4-(5-氰基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)苄基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸甲基酯		LCMS 實測值 628.4
168	(<i>R</i>)-3-((3-氯-4-(4-(5-氰基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)苄基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸甲基酯		LCMS 實測值 628.4

169	(S)-4-(1-(4-(((1-乙醯基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)-2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 598.3
170	(R)-4-(1-(4-(((1-乙醯基吡咯啉-3-基)胺基)甲基)-2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 598.3
171	4-(1-(4-(((1-乙醯基氮雜環丁-3-基)胺基)甲基)-2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 584.3
172	3-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苄基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯		LCMS 實測值 600.3

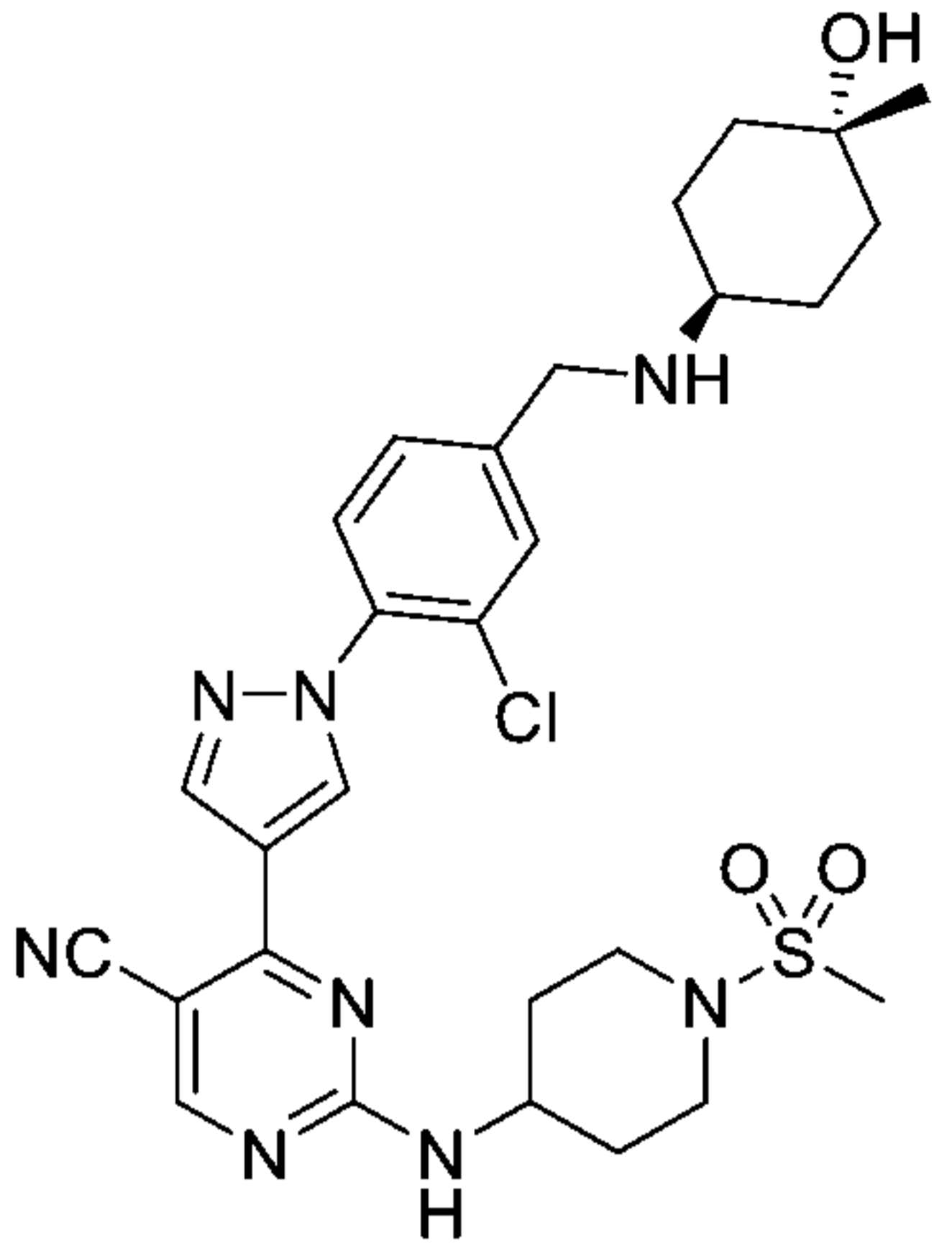
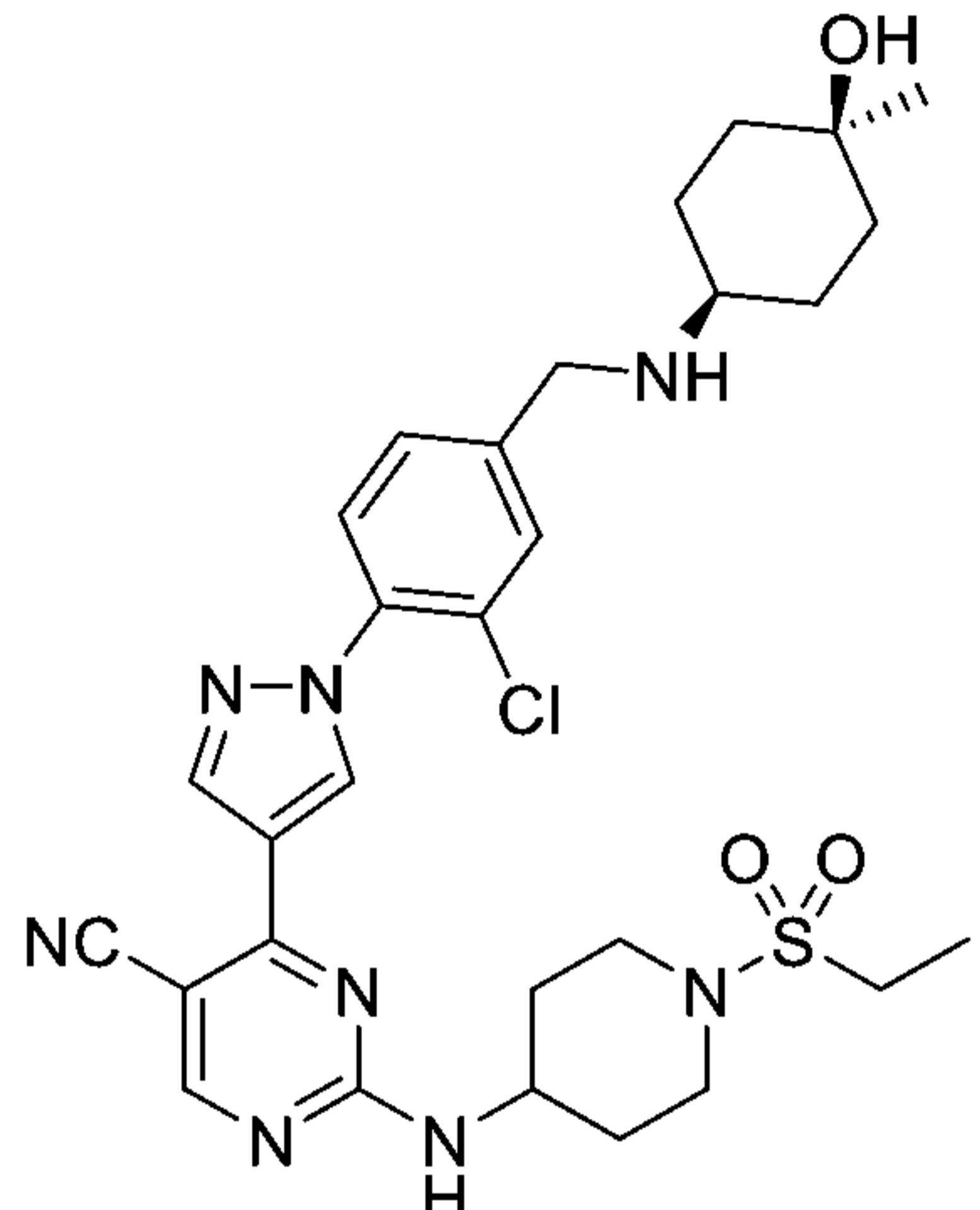
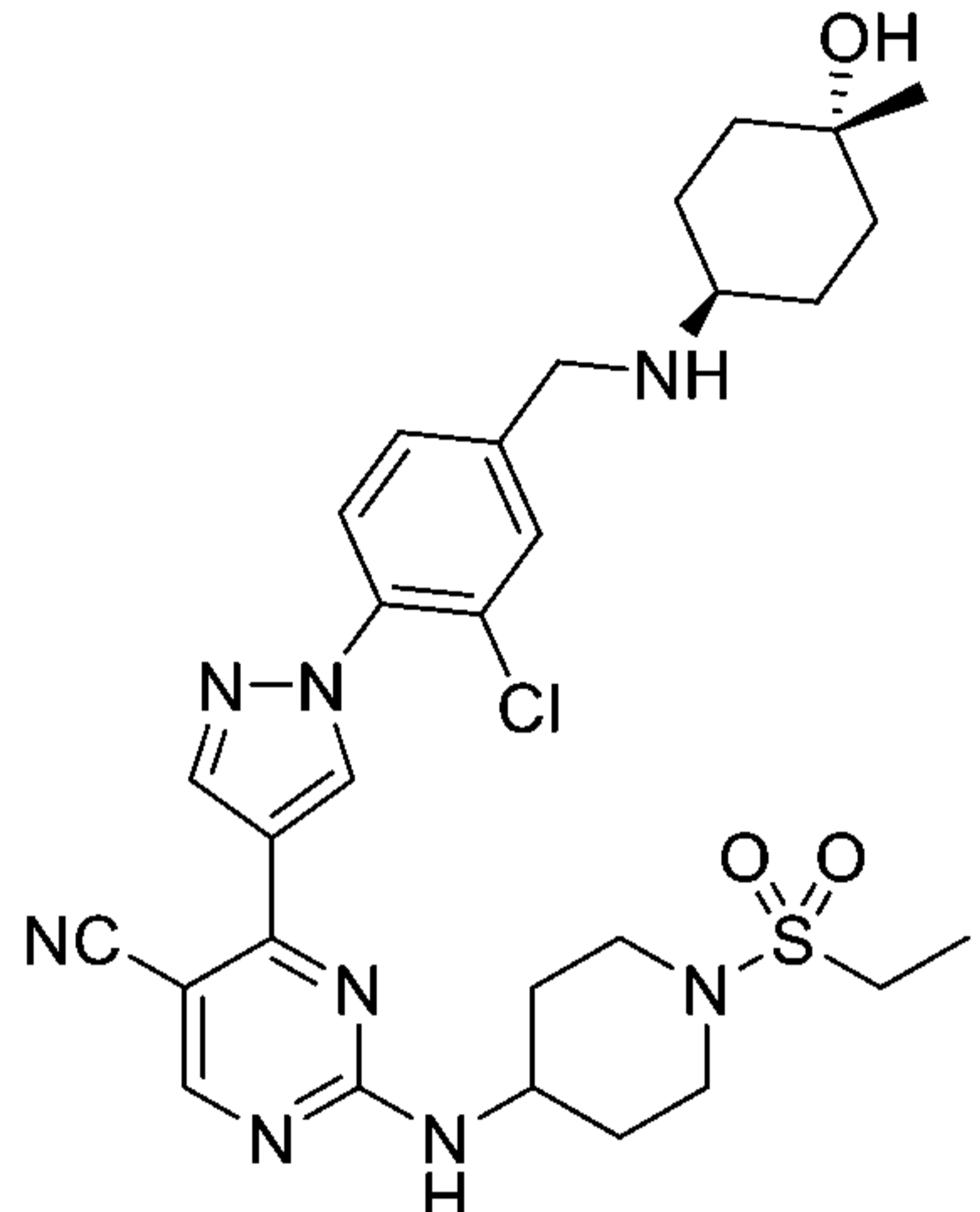
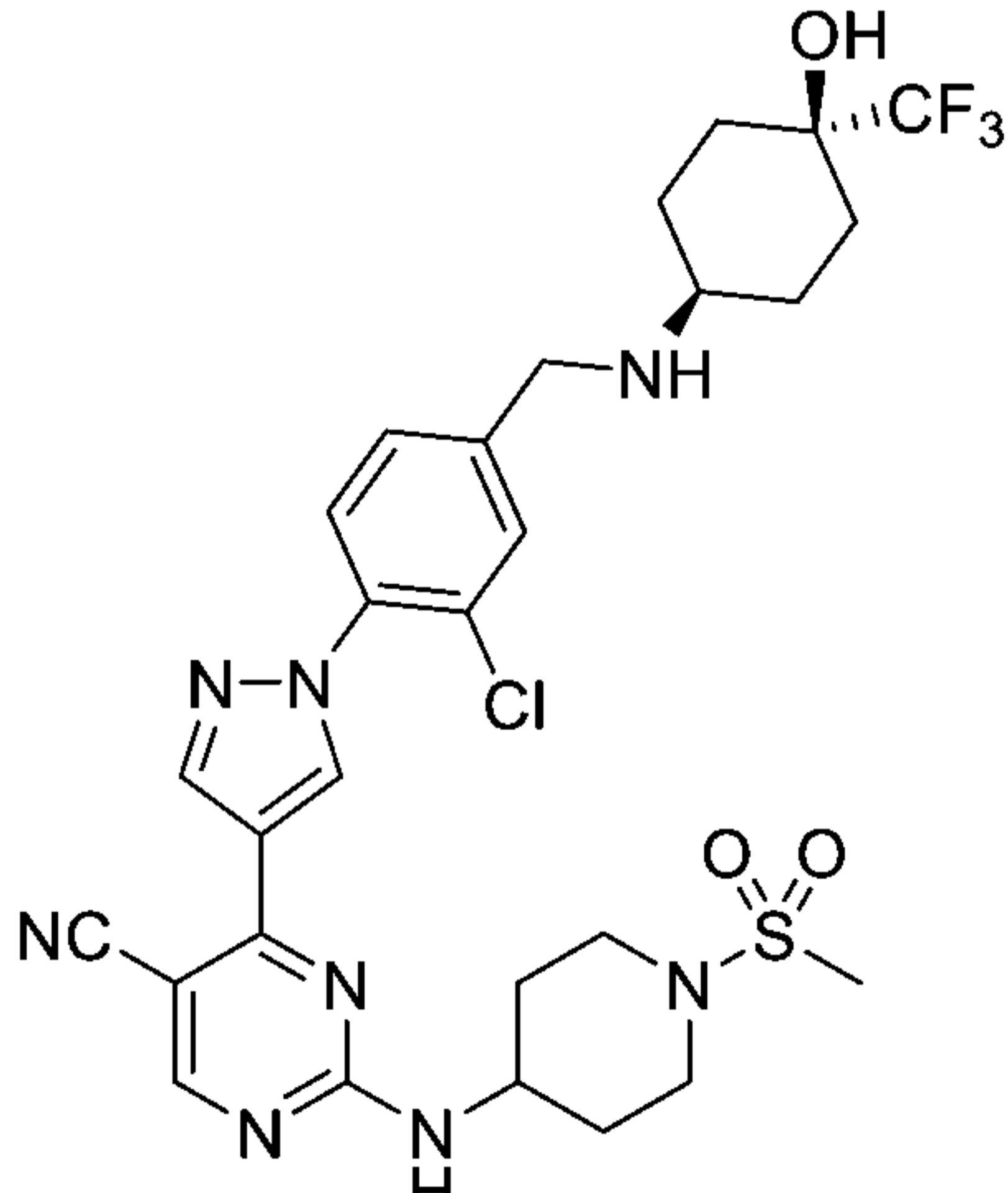
實例173. 4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

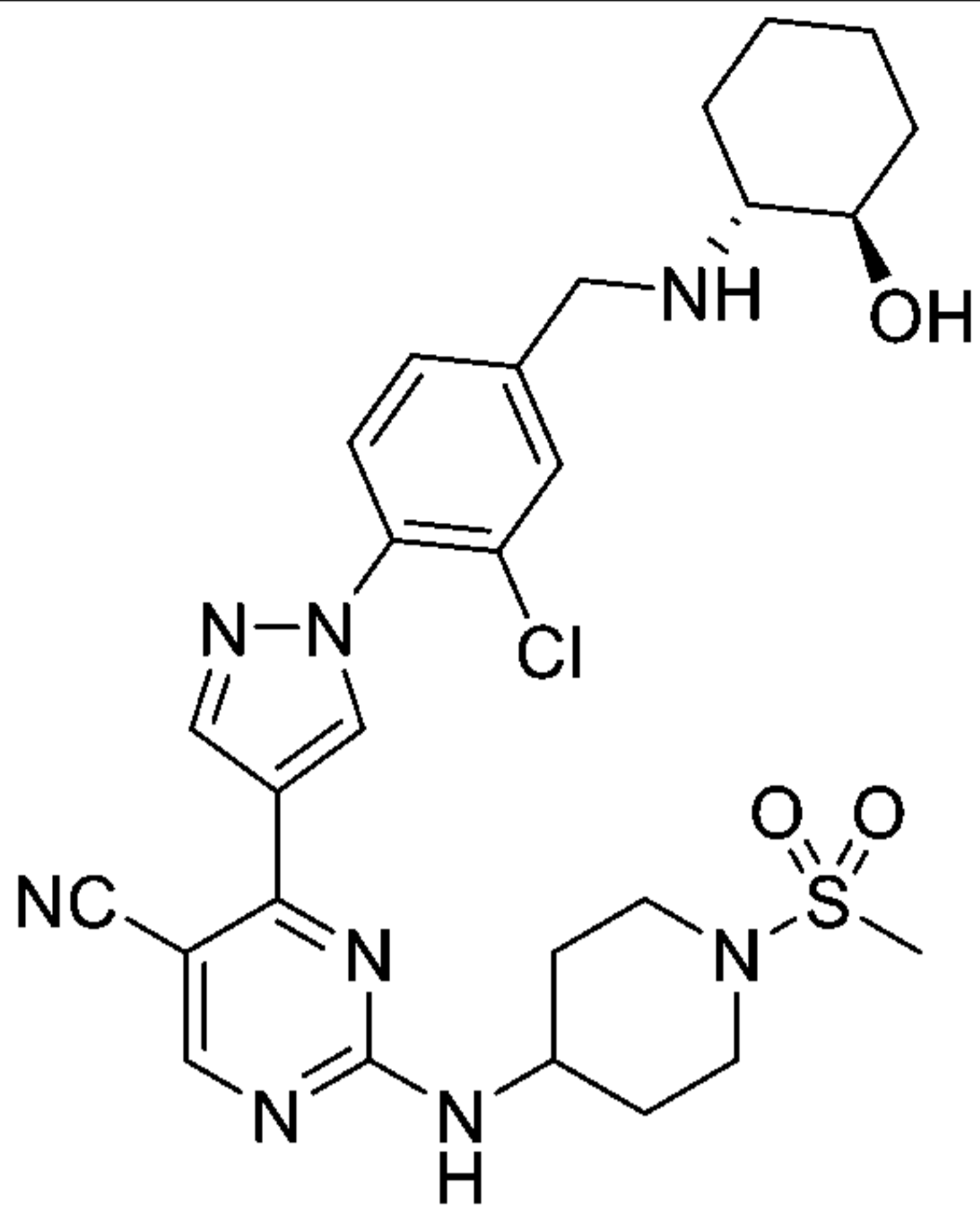
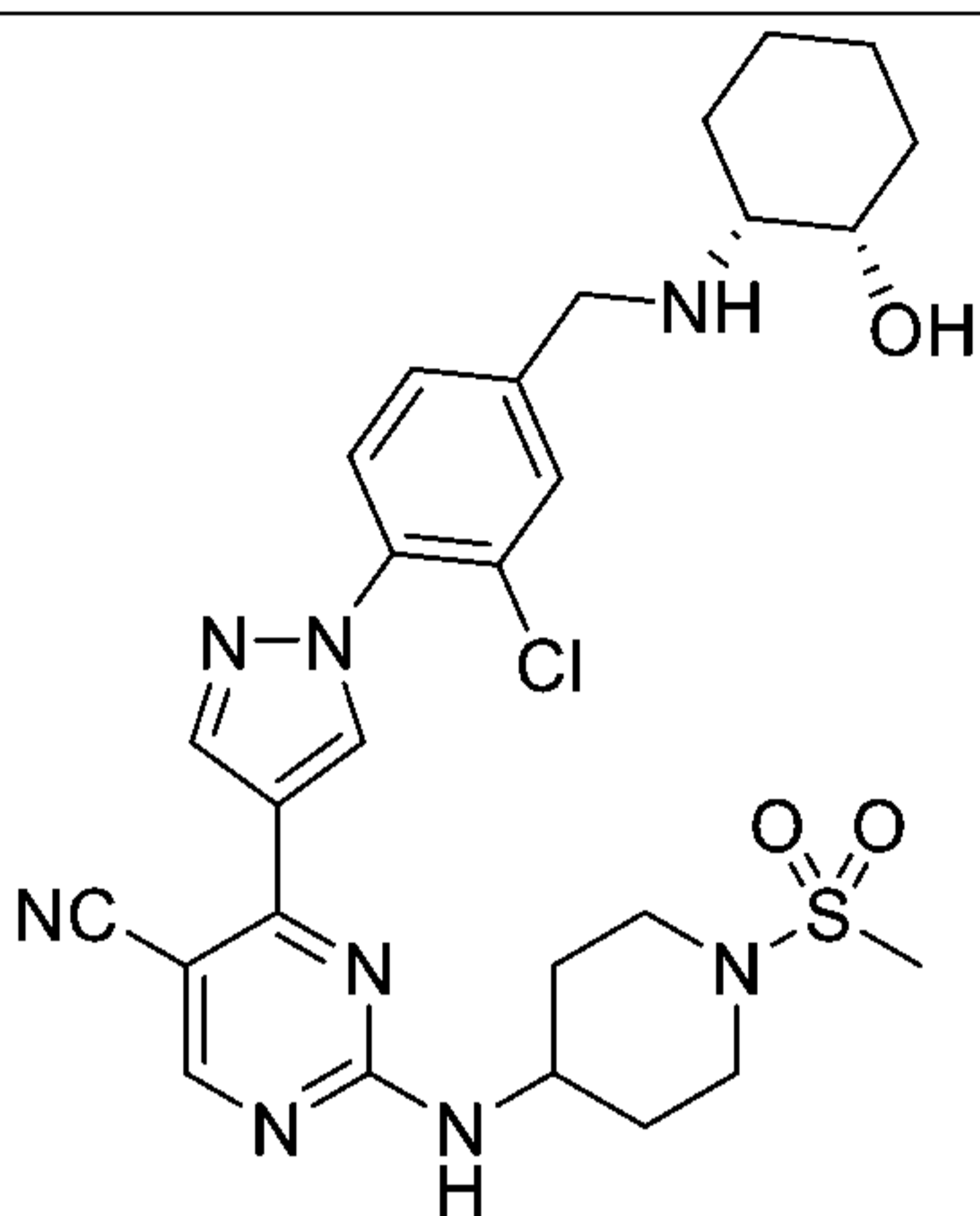
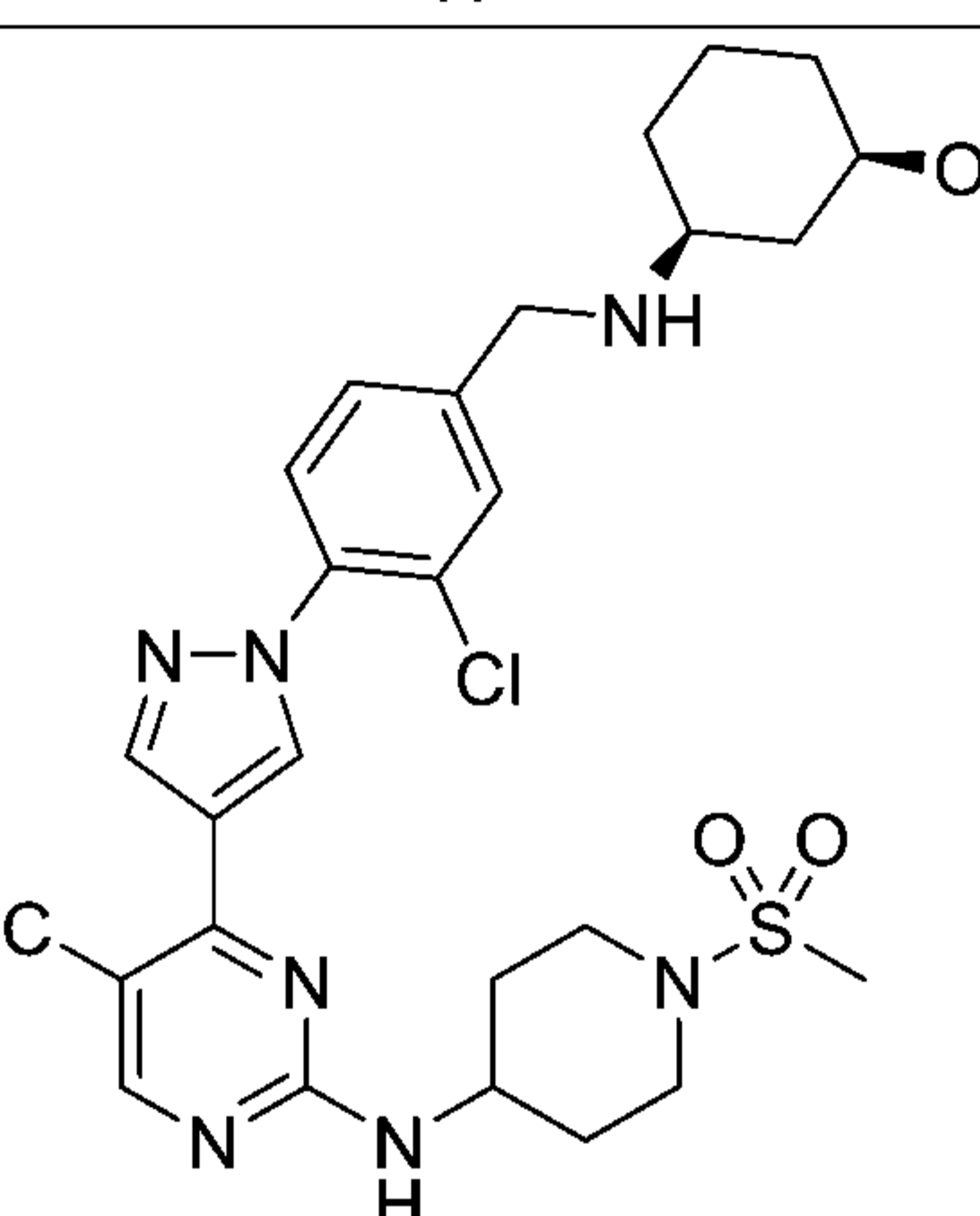
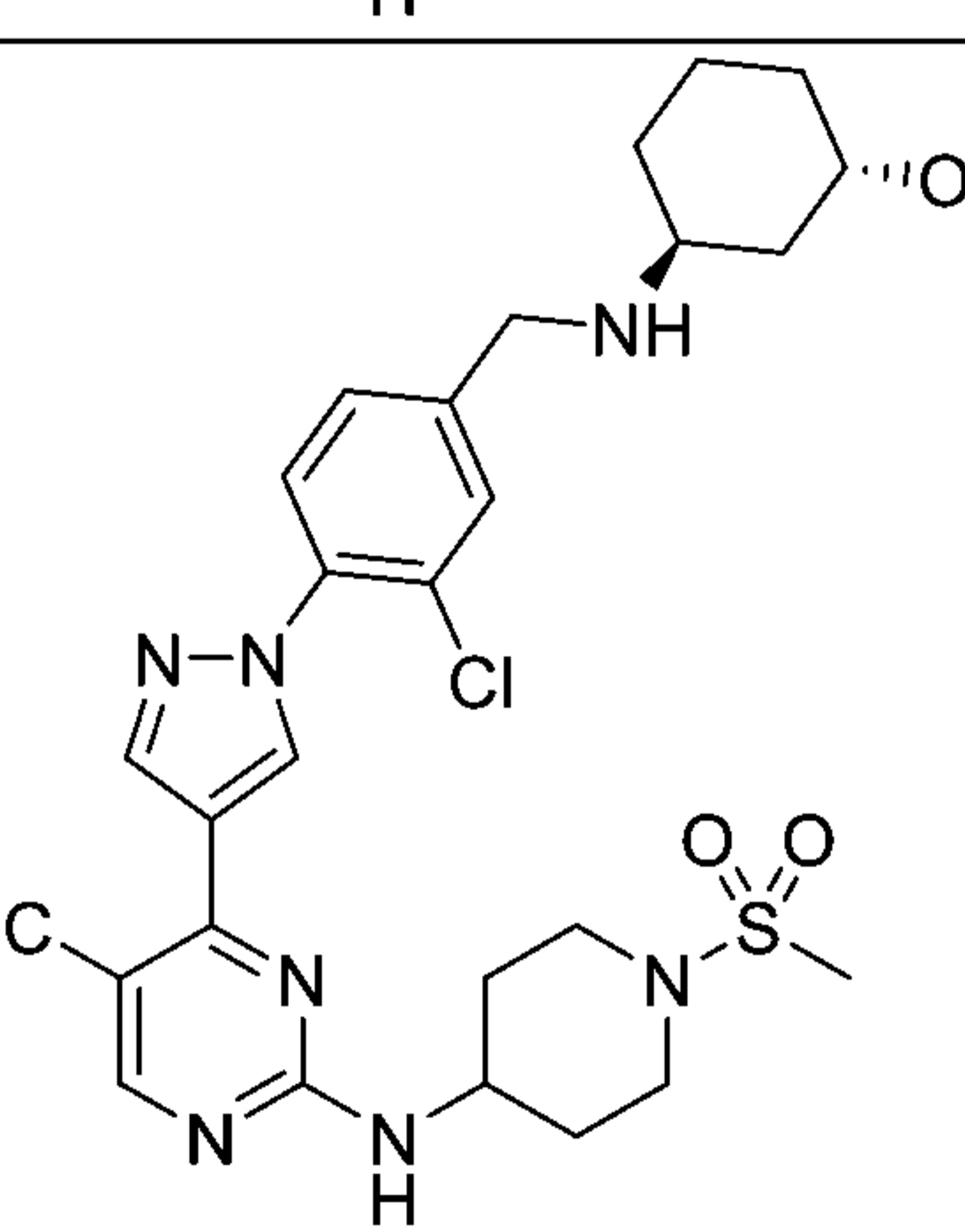


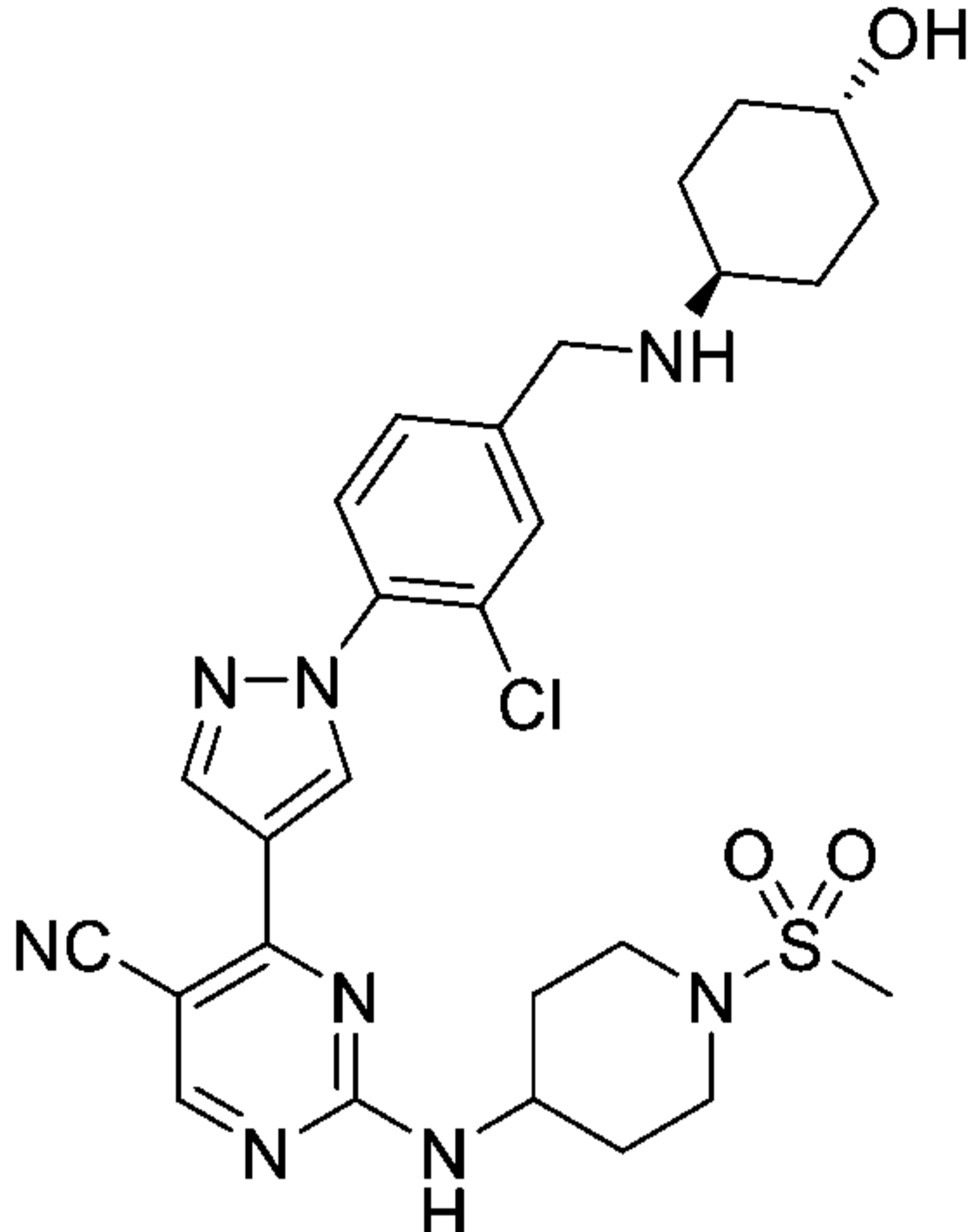
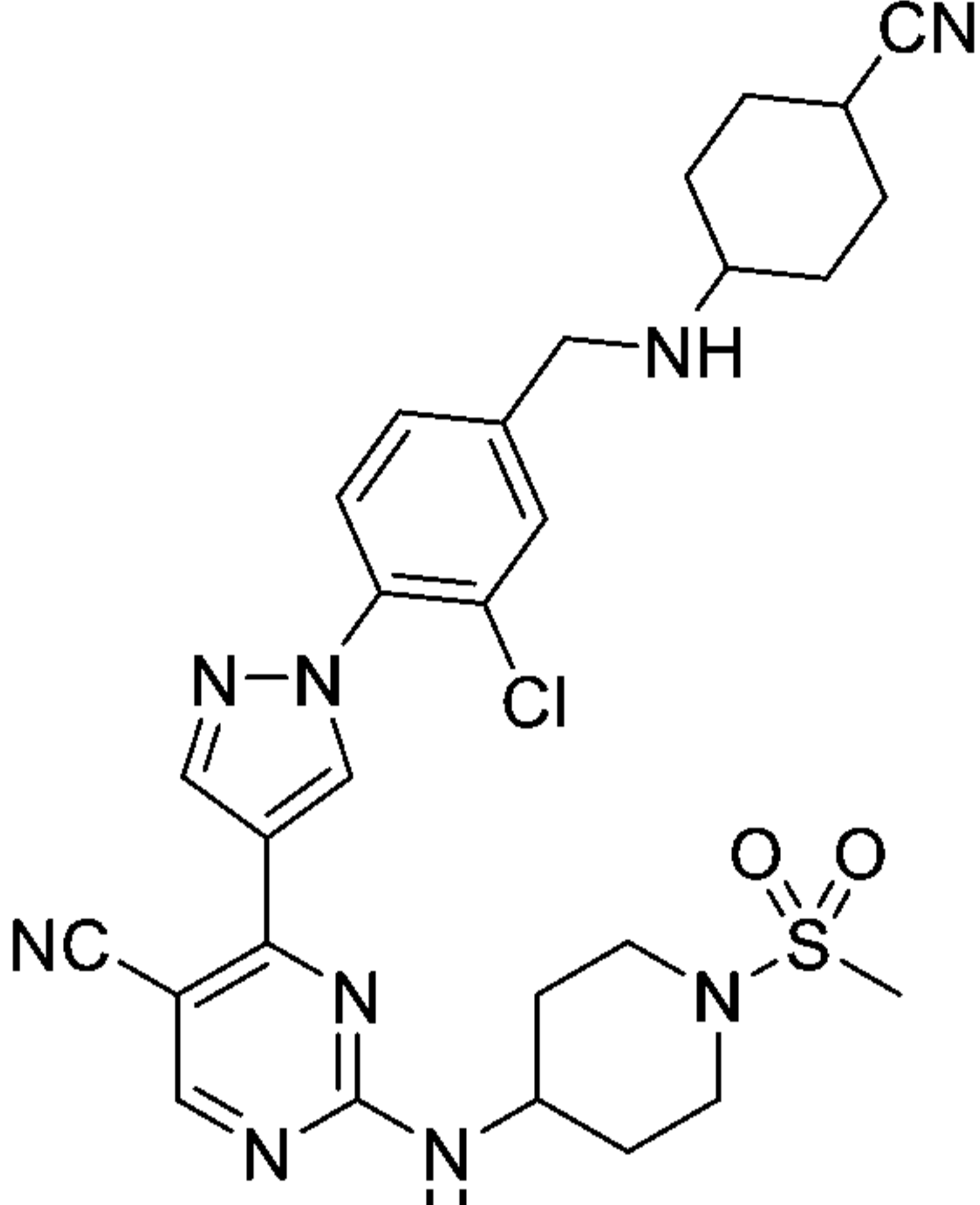
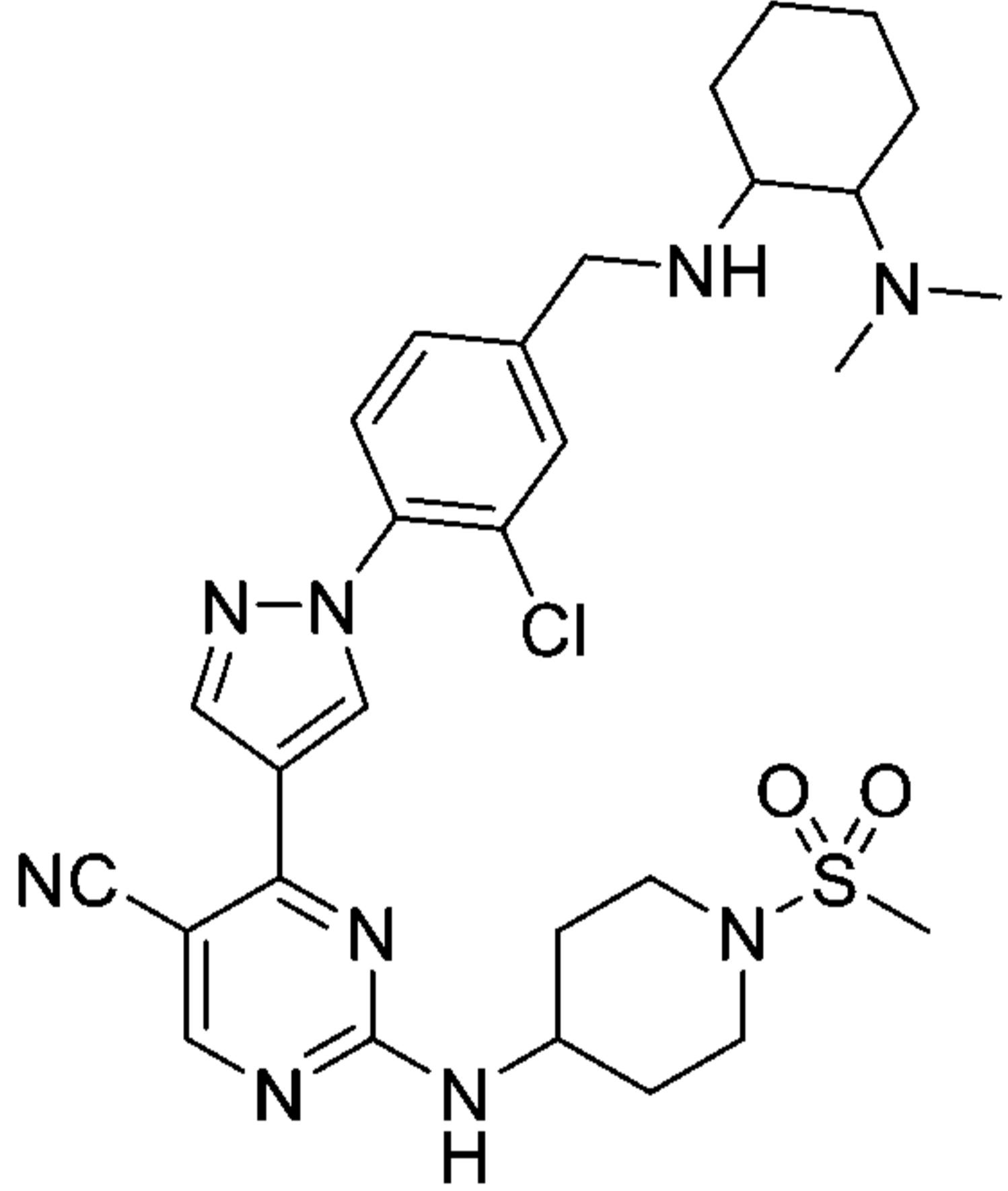
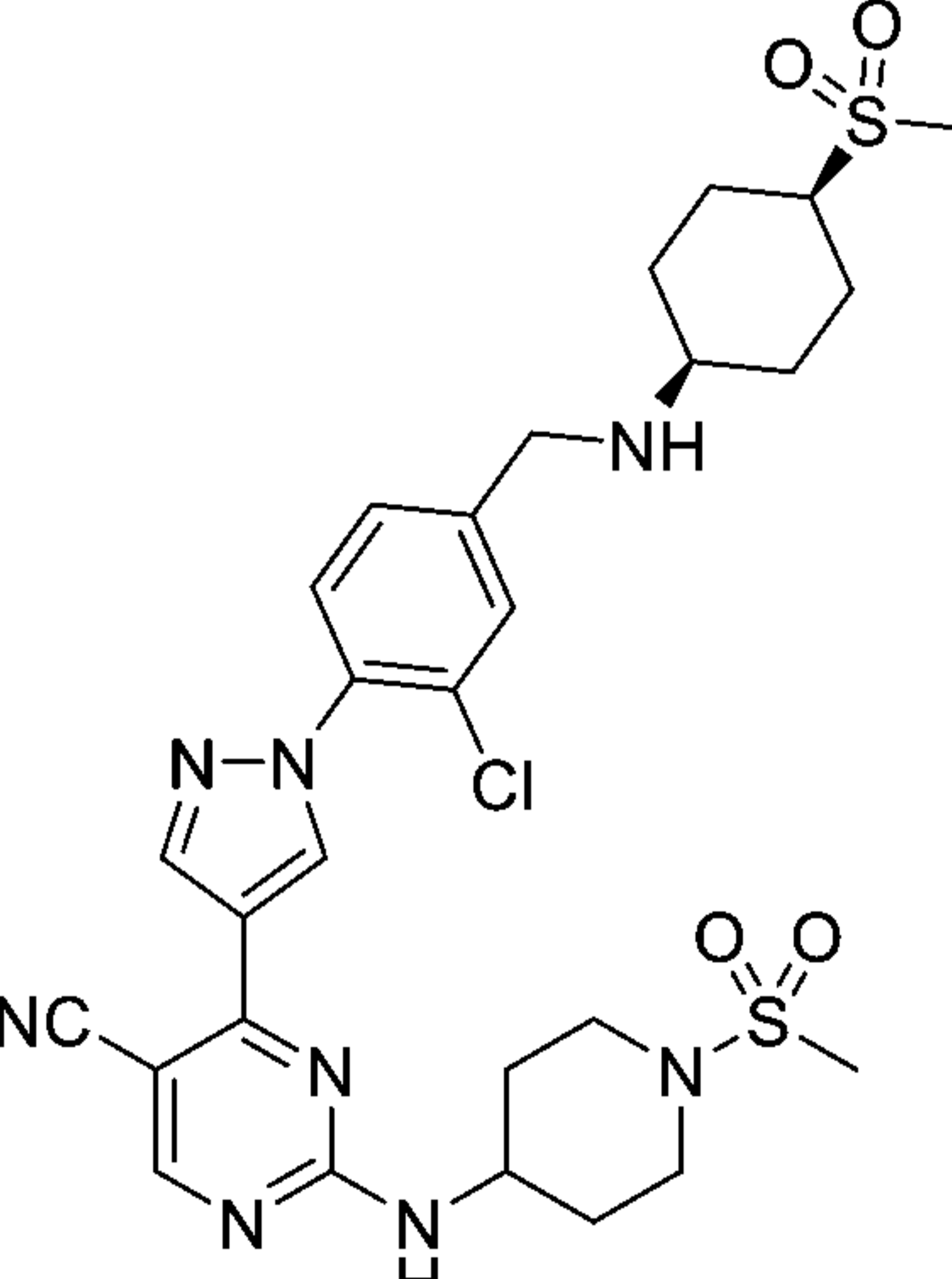
【0513】 向4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(實例99, 步驟1, 10 mg, 0.021 mmol)於甲醇(1 mL)中之混合物添加(1*s*,4*s*)-4-胺基-1-甲基環己-1-醇(4 mg, 0.03 mmol), 且將反應混合物在70°C下攪拌1小時。接著添加氰基硼氫化鈉(3.9 mg, 0.062 mmol), 且將反應混合物在70°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後, 接著用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)進行純化。C₂₈H₃₆ClN₈O₃S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 599.2; 實測值: 599.3。

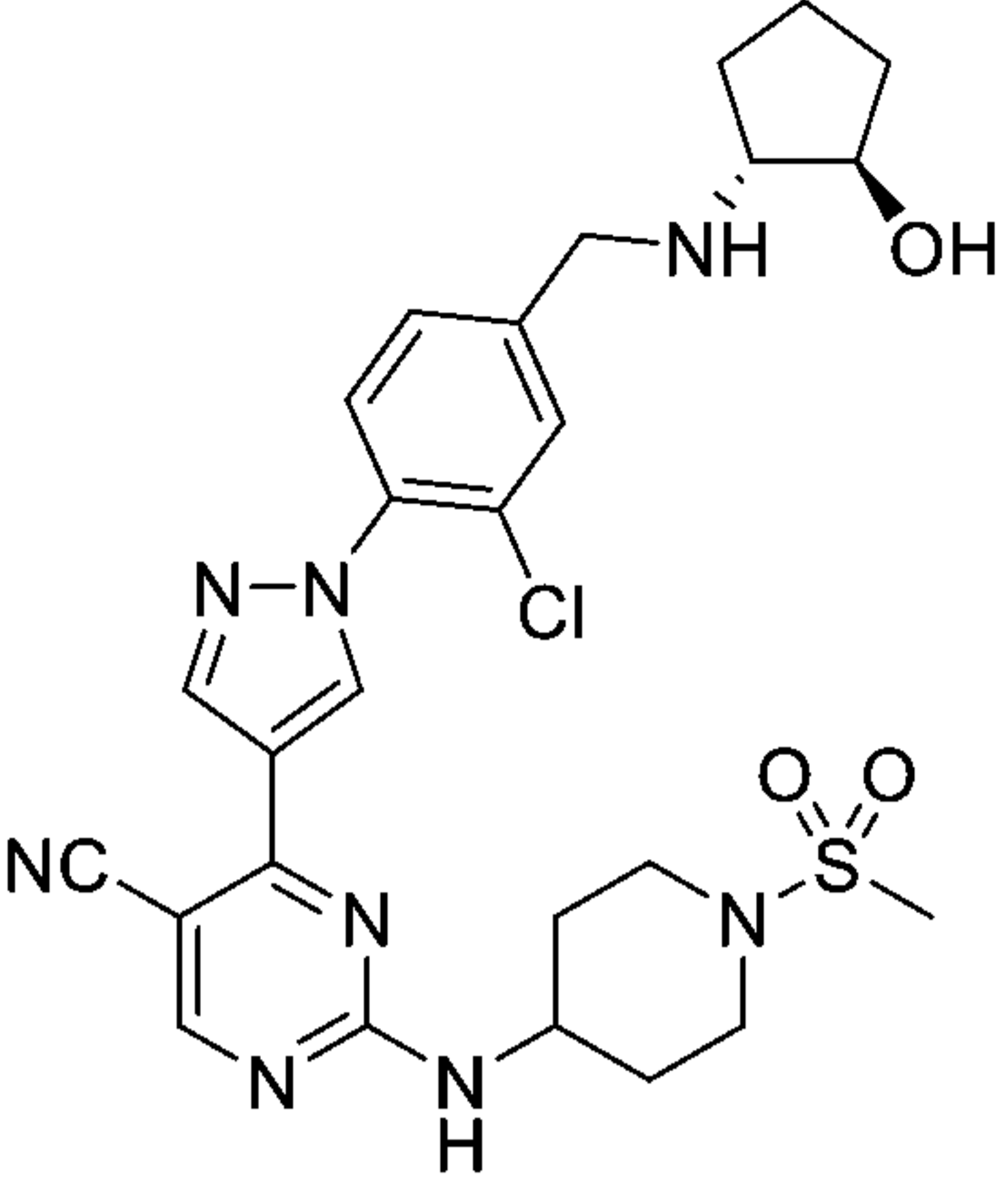
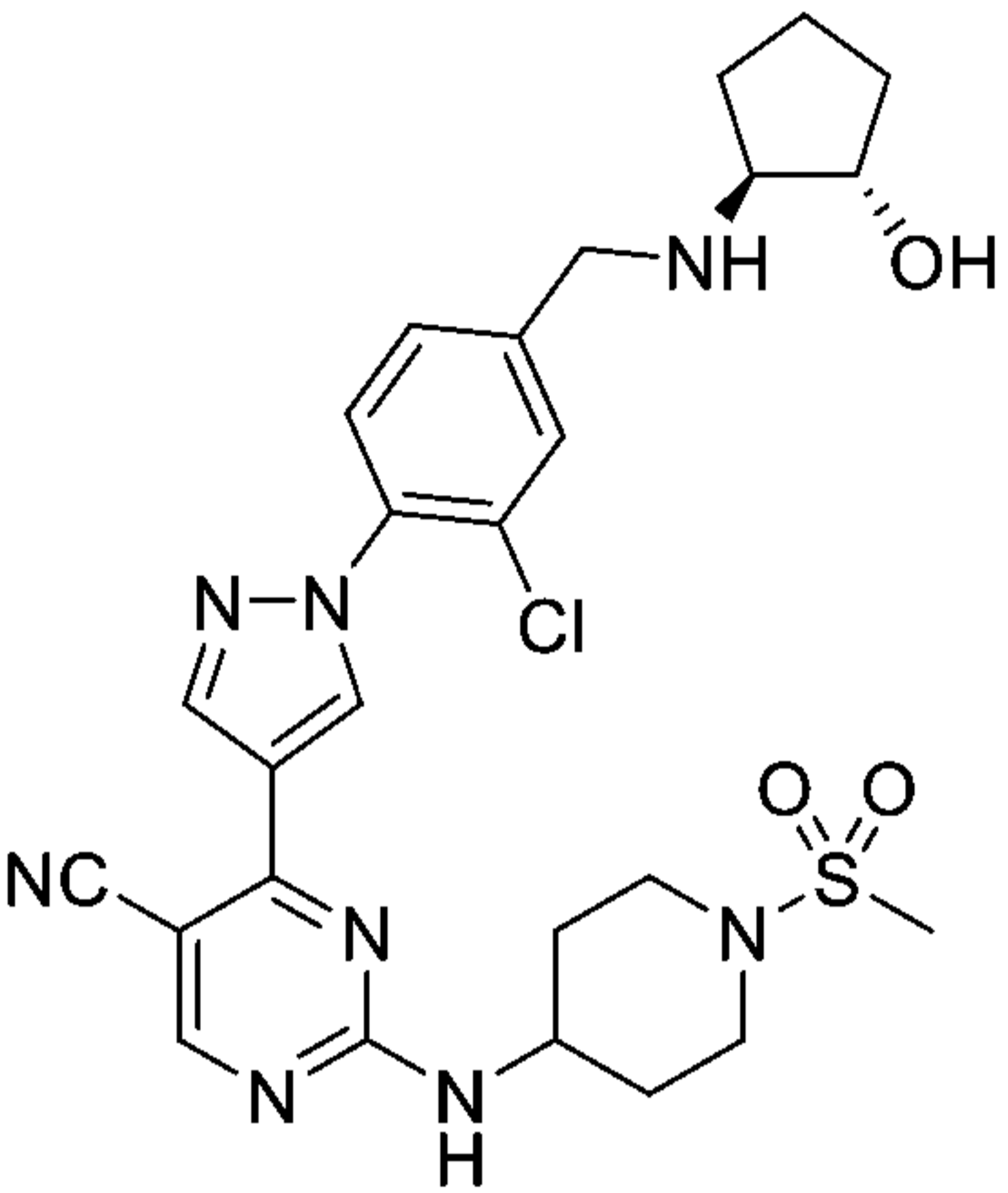
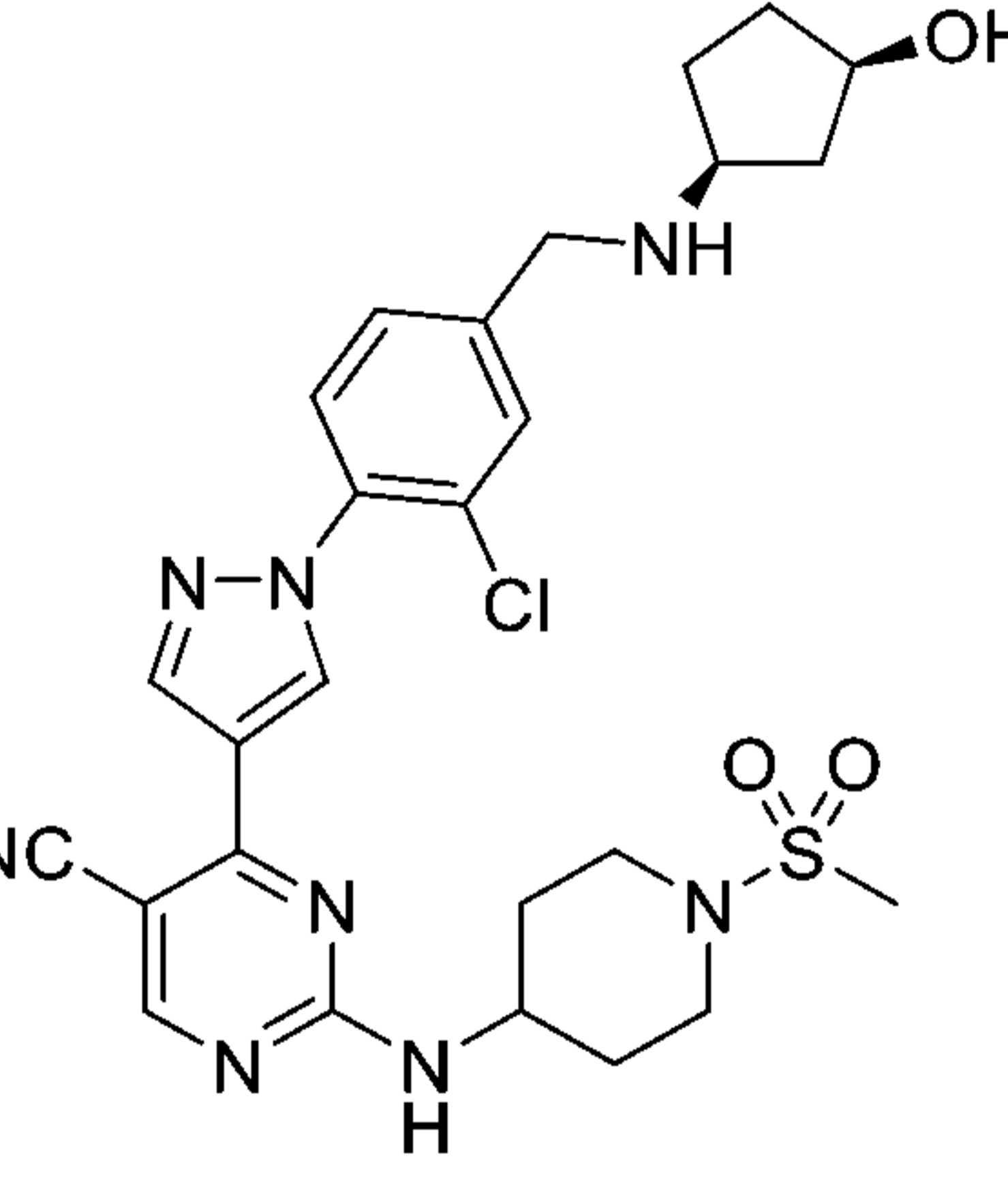
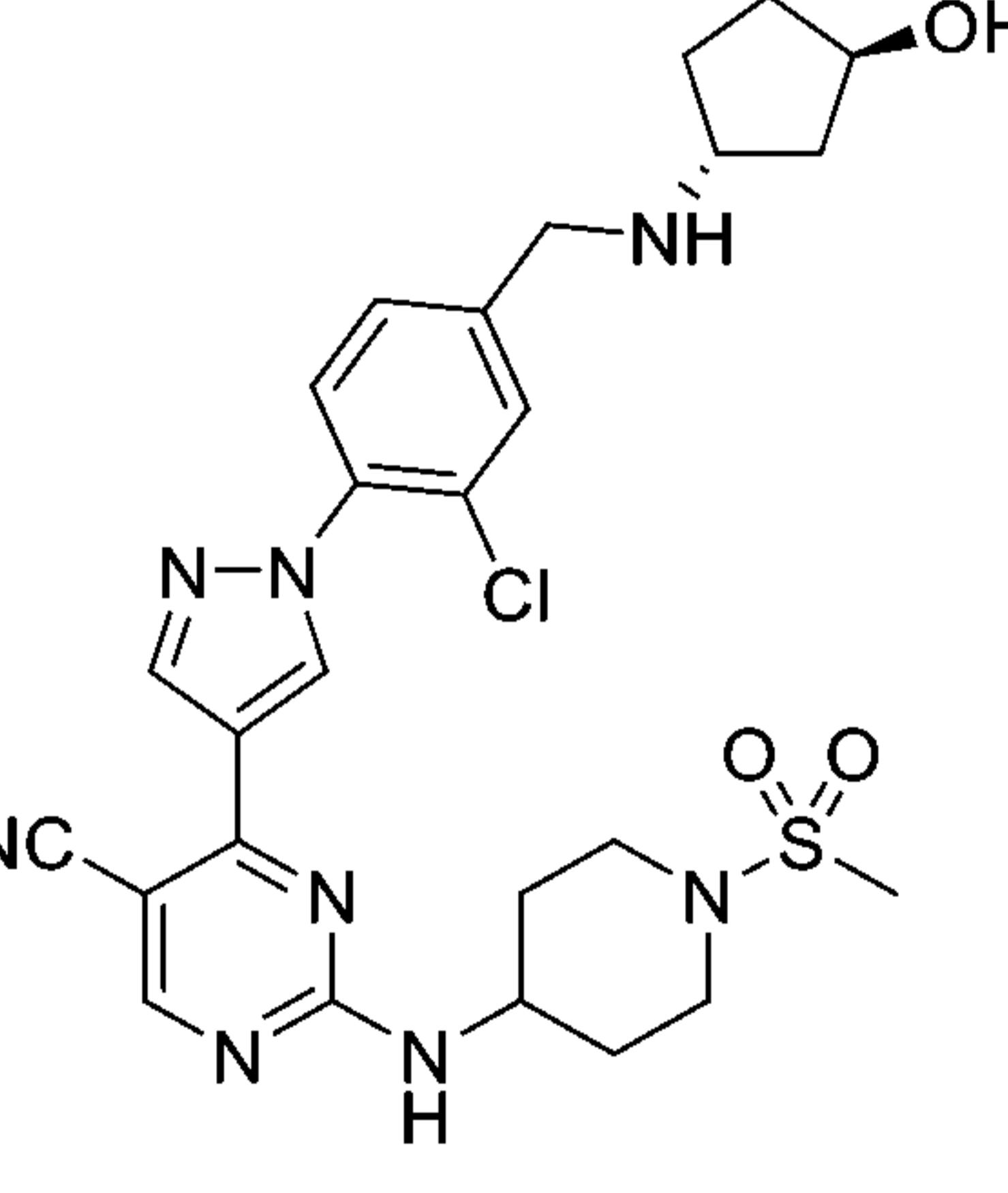
表 16. 表 16 中之化合物係根據實例 173 中所陳述之合成方案, 使用適當起始材料來製備。

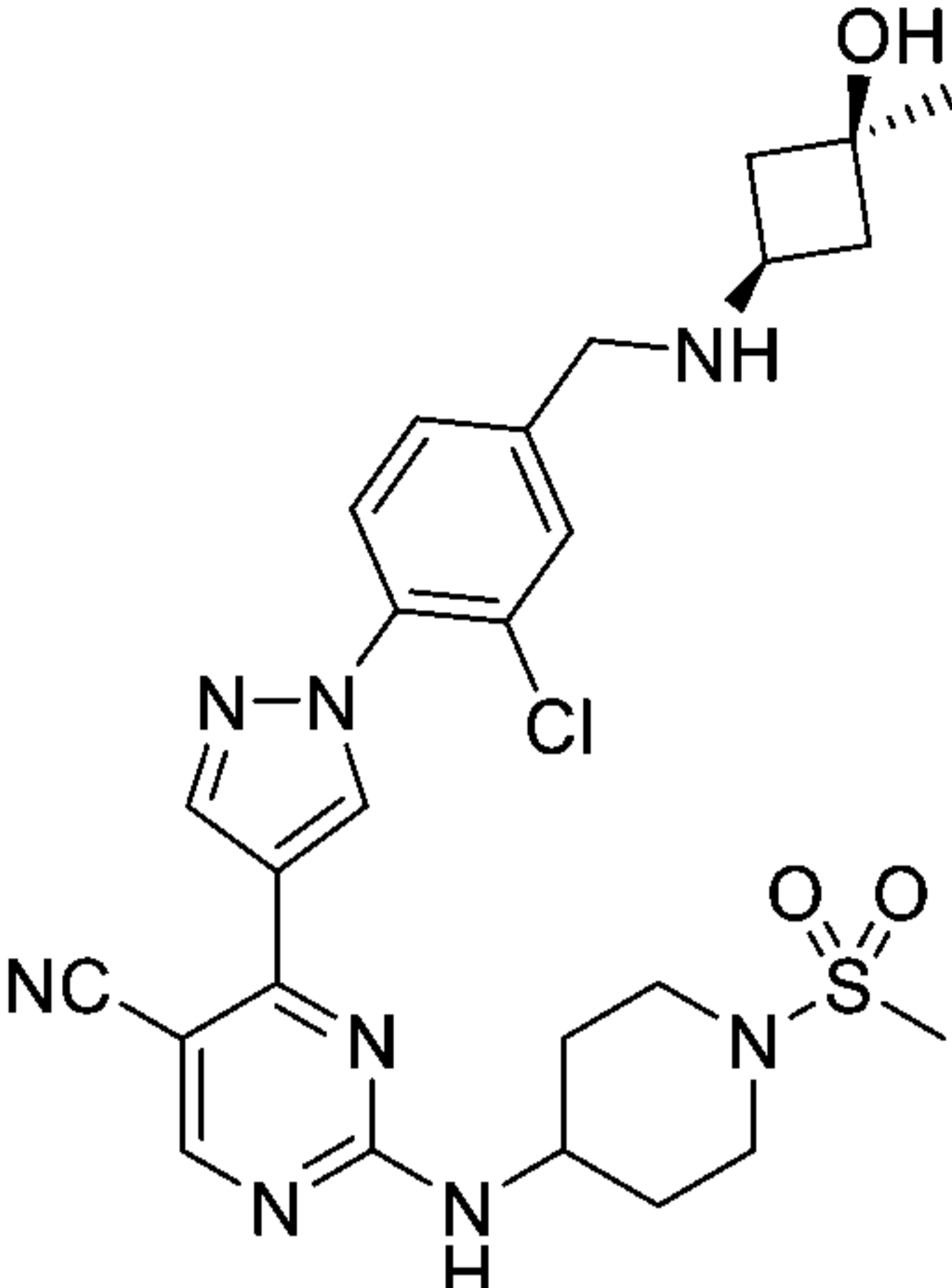
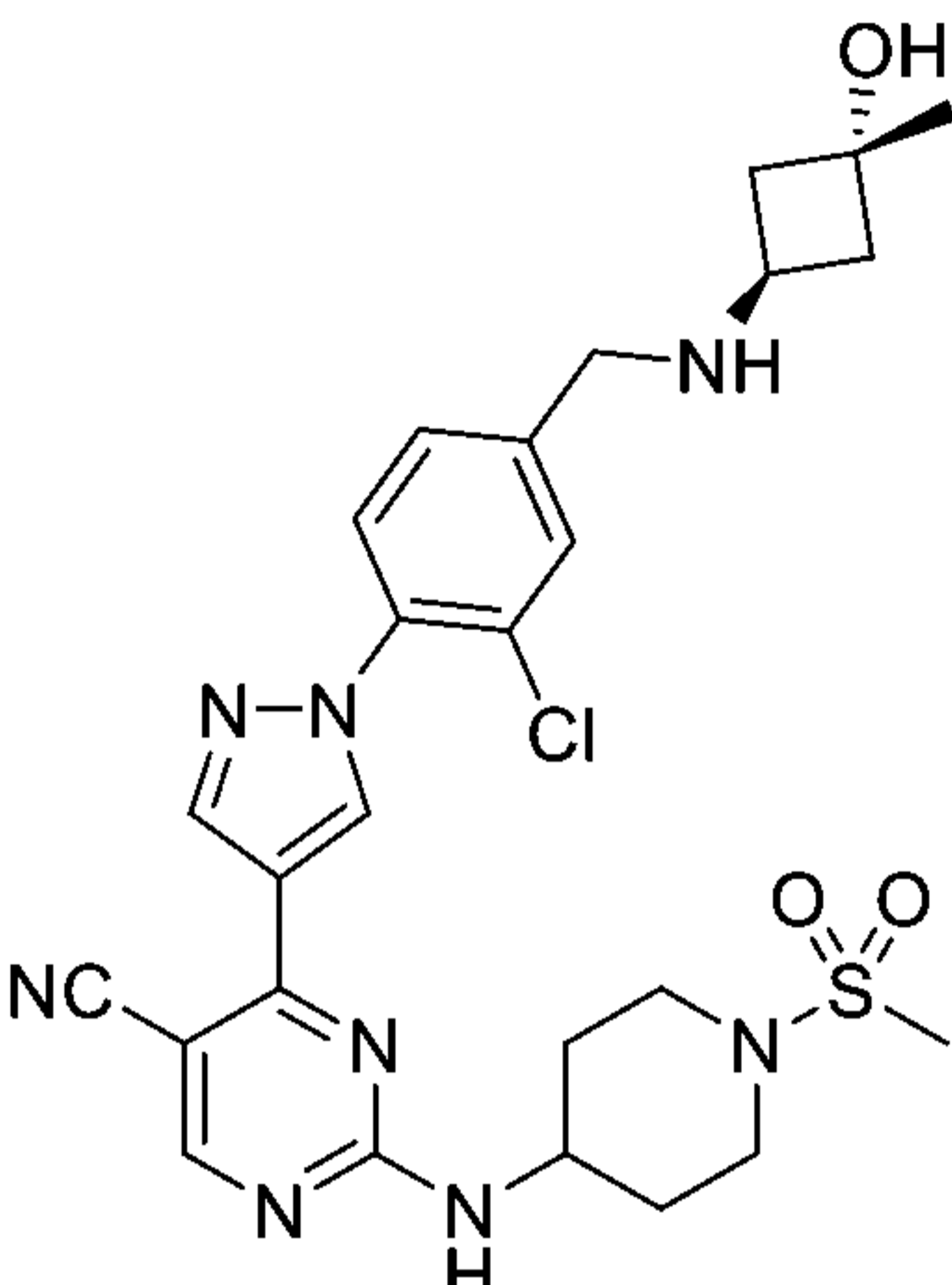
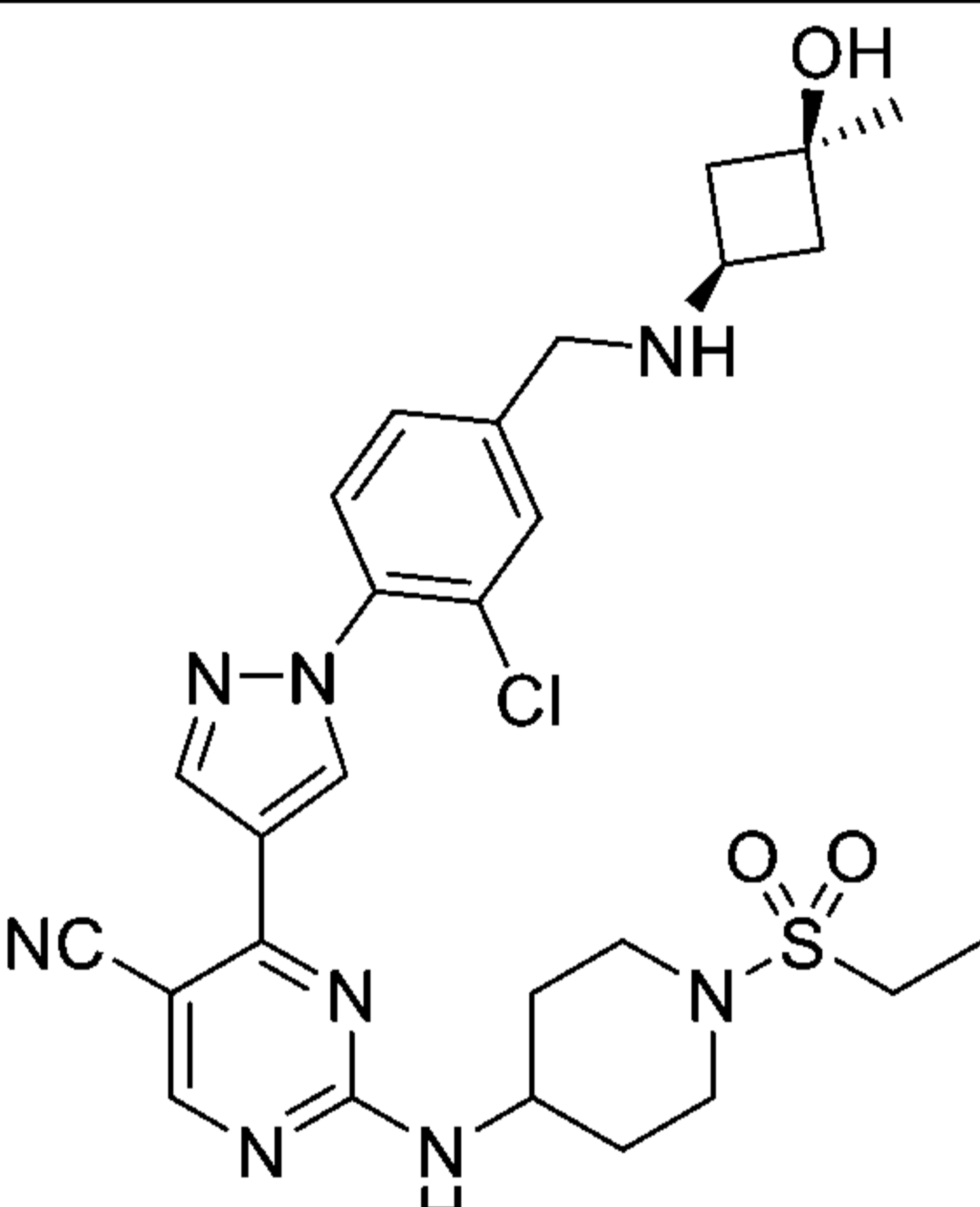
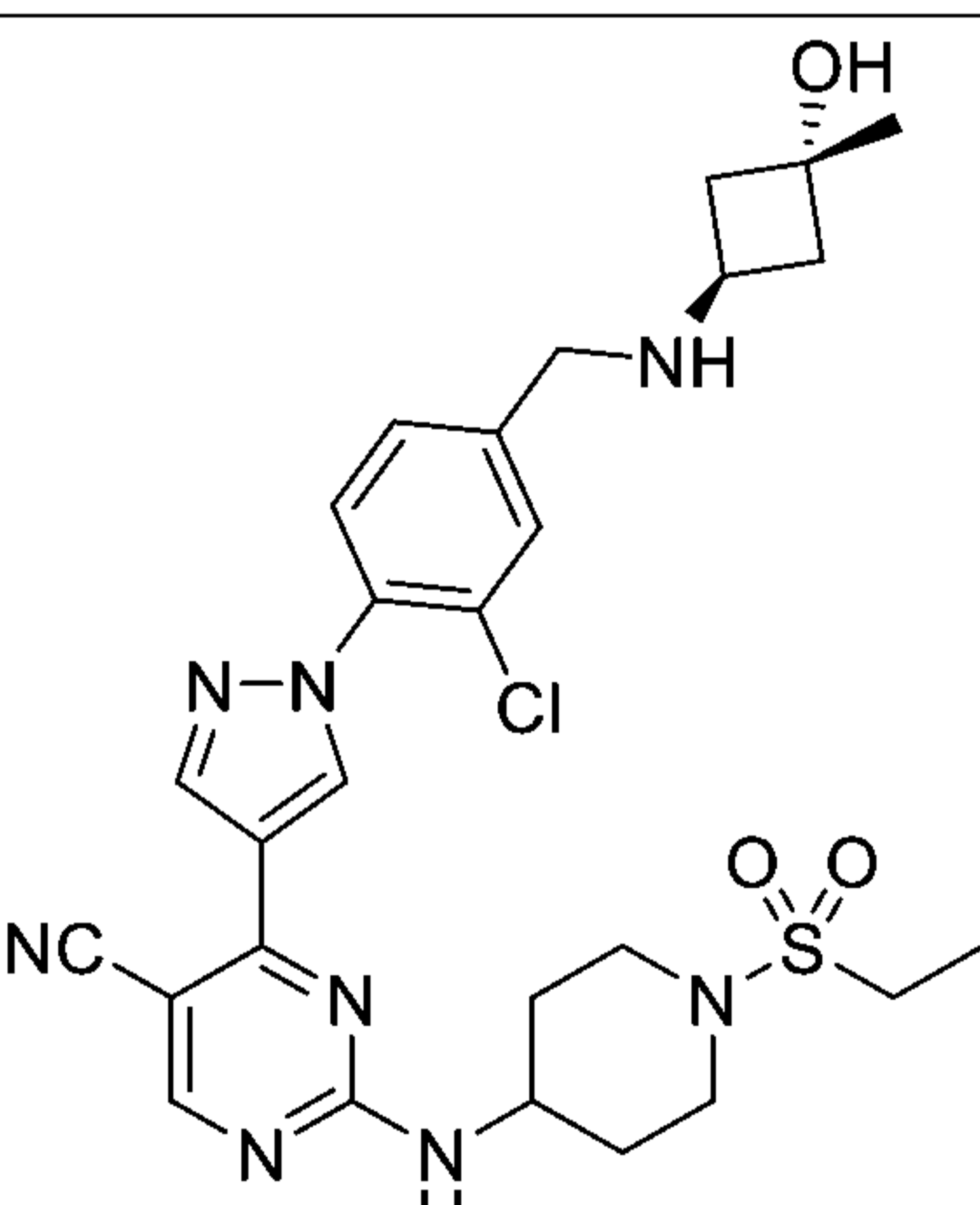
實例	名稱	結構	分析數據
----	----	----	------

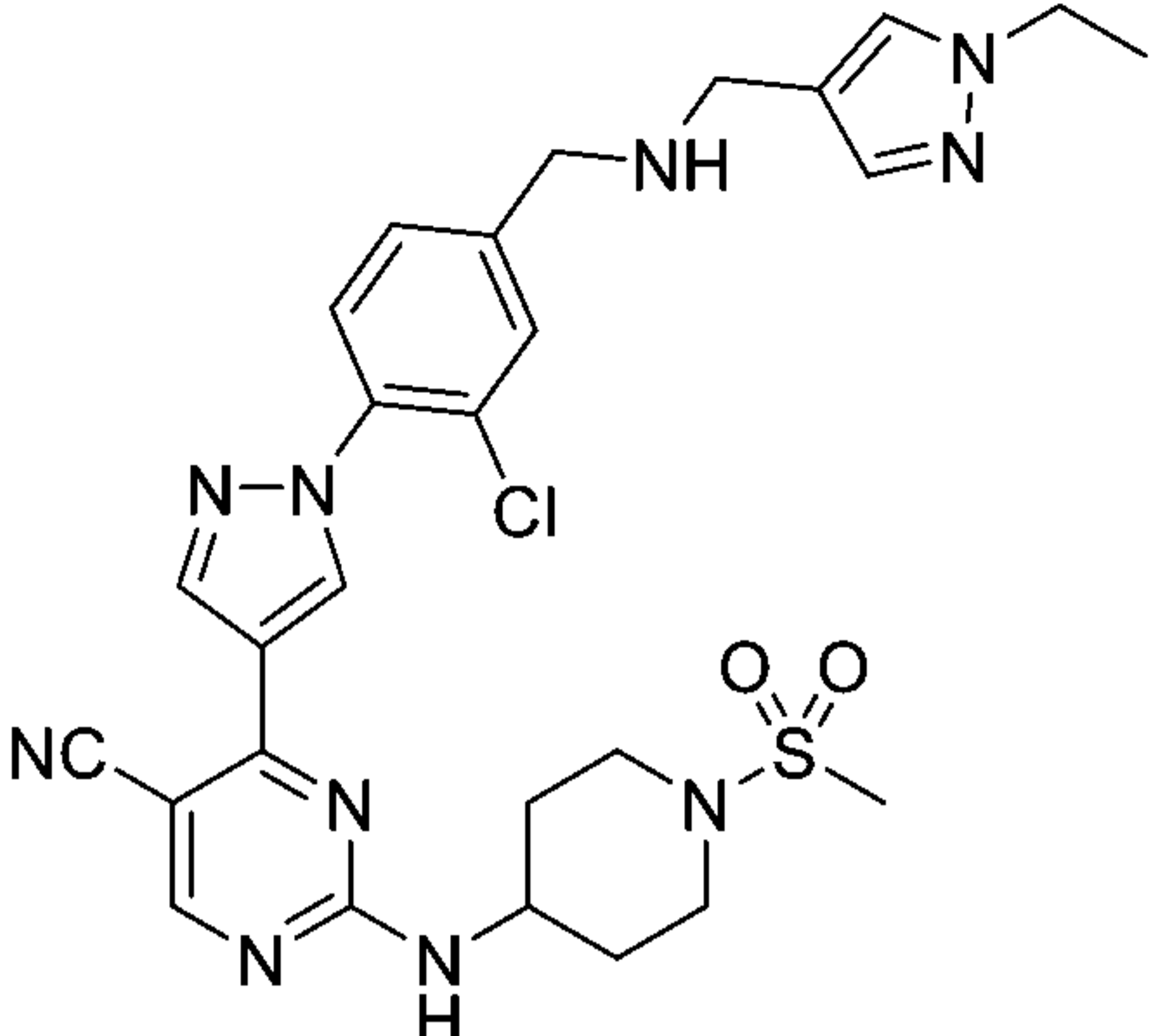
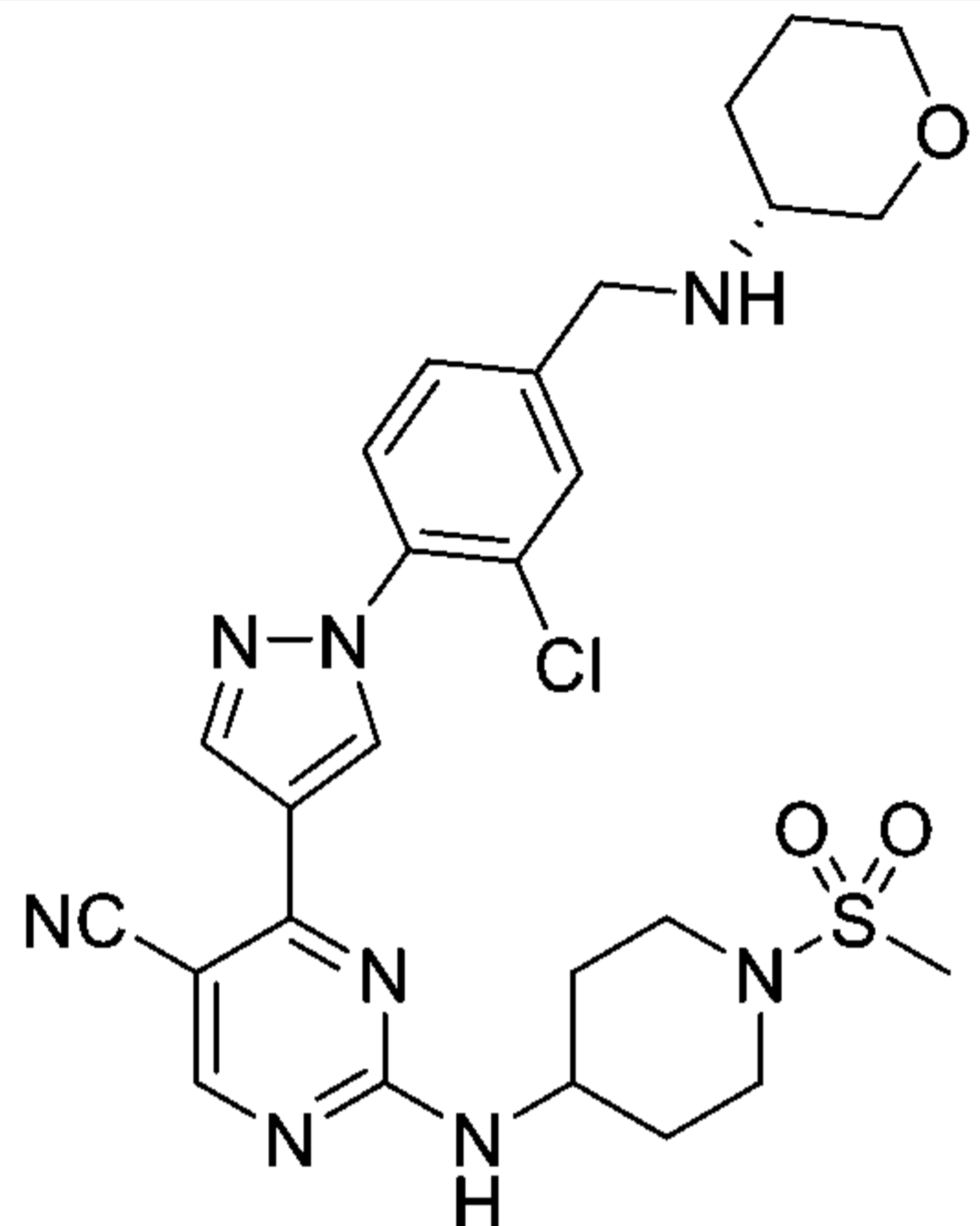
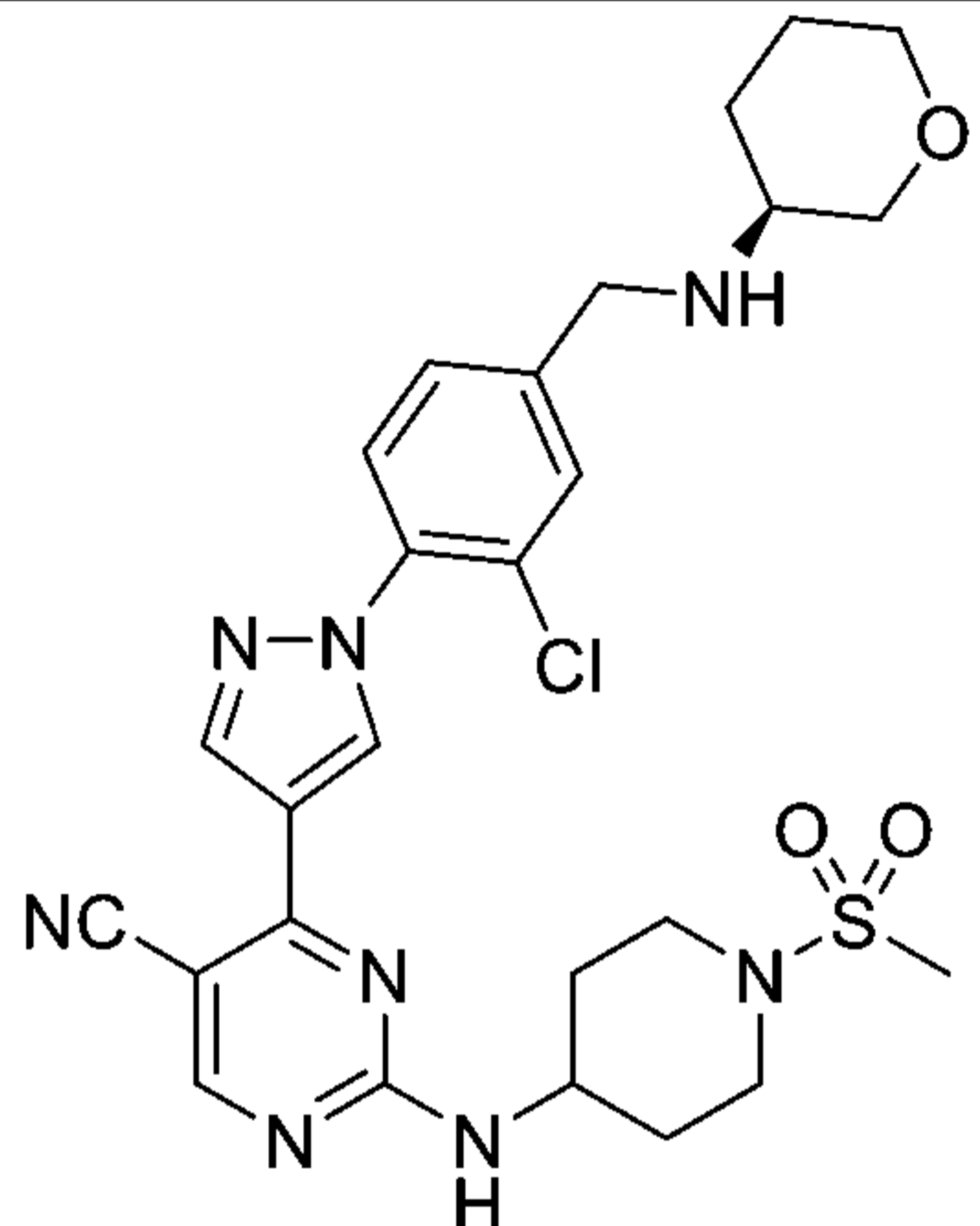
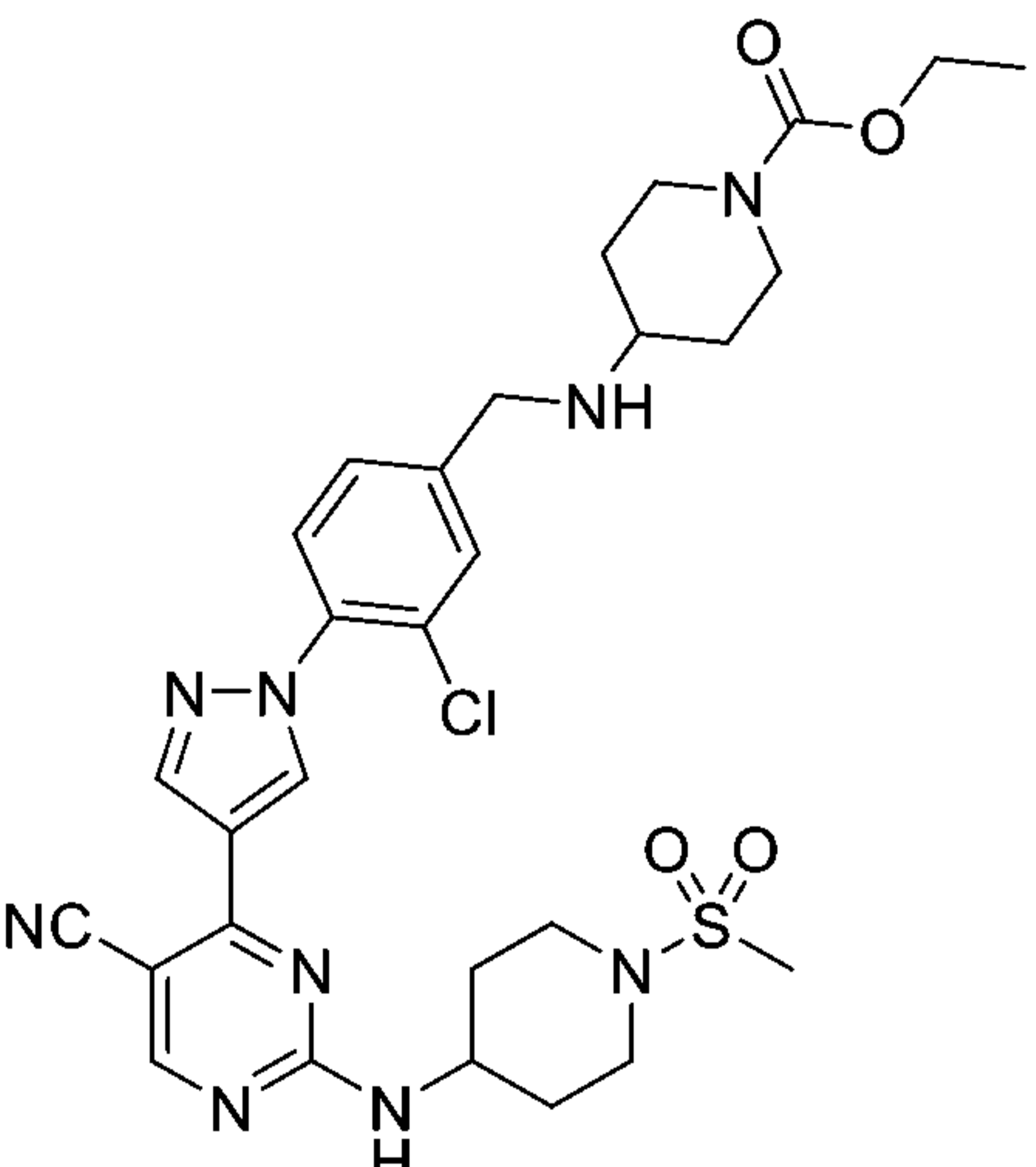
174	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4- 羥 基-4-甲基環己基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 599.3
175	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4- 羥 基-4-甲基環己基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(乙基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 613.3
176	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4- 羥 基-4-甲基環己基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(乙基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 613.3
177	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4- 羥 基-4-(三氟甲基) 環己基)胺基)甲 基)苯基)-1 <i>H</i> -吡 啶-4-基)-2-((1-(甲 基磺醯基)六氫吡 啶-4-基)胺基)嘧 啶-5-甲腈		LCMS 實測值 653.3

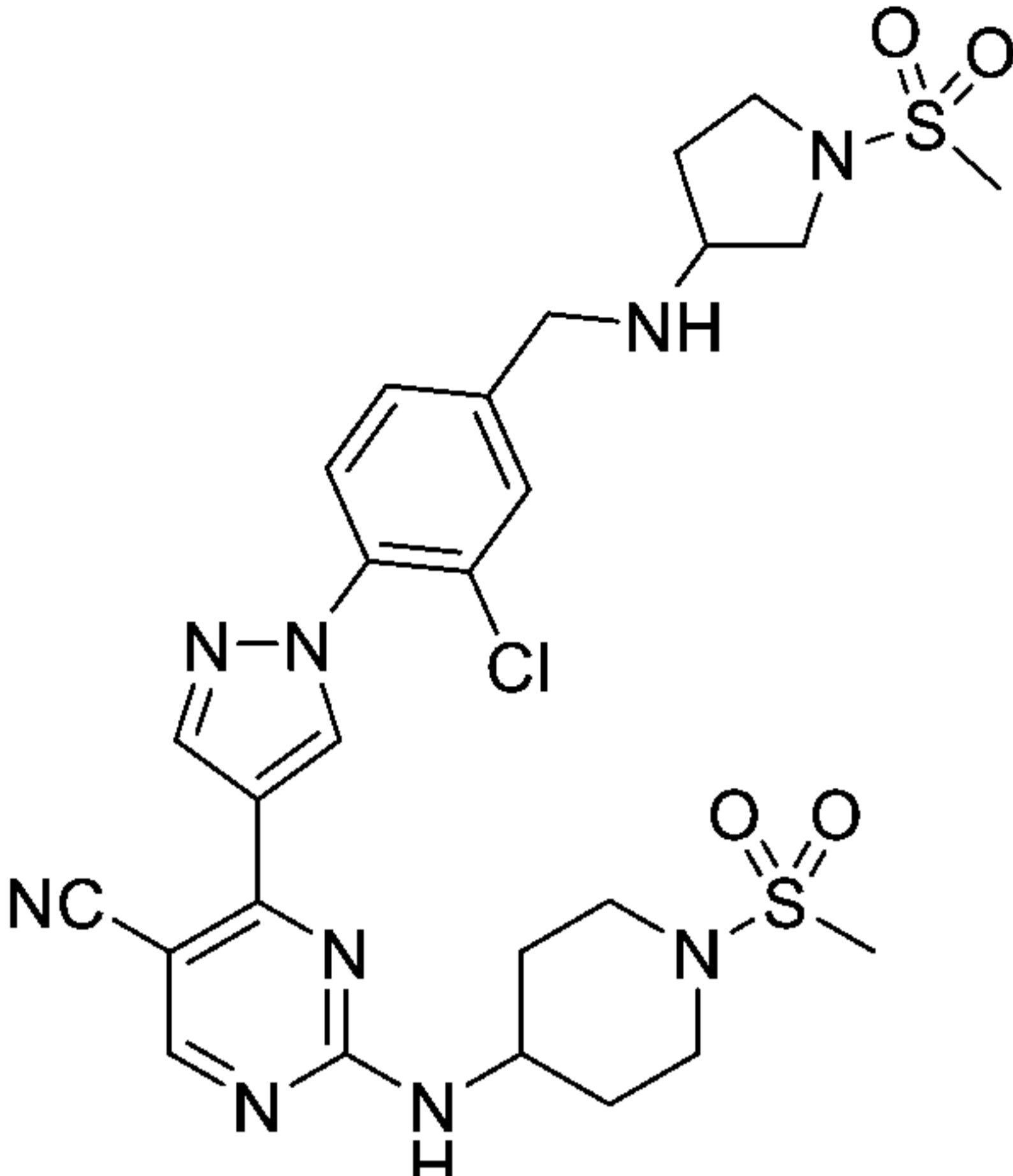
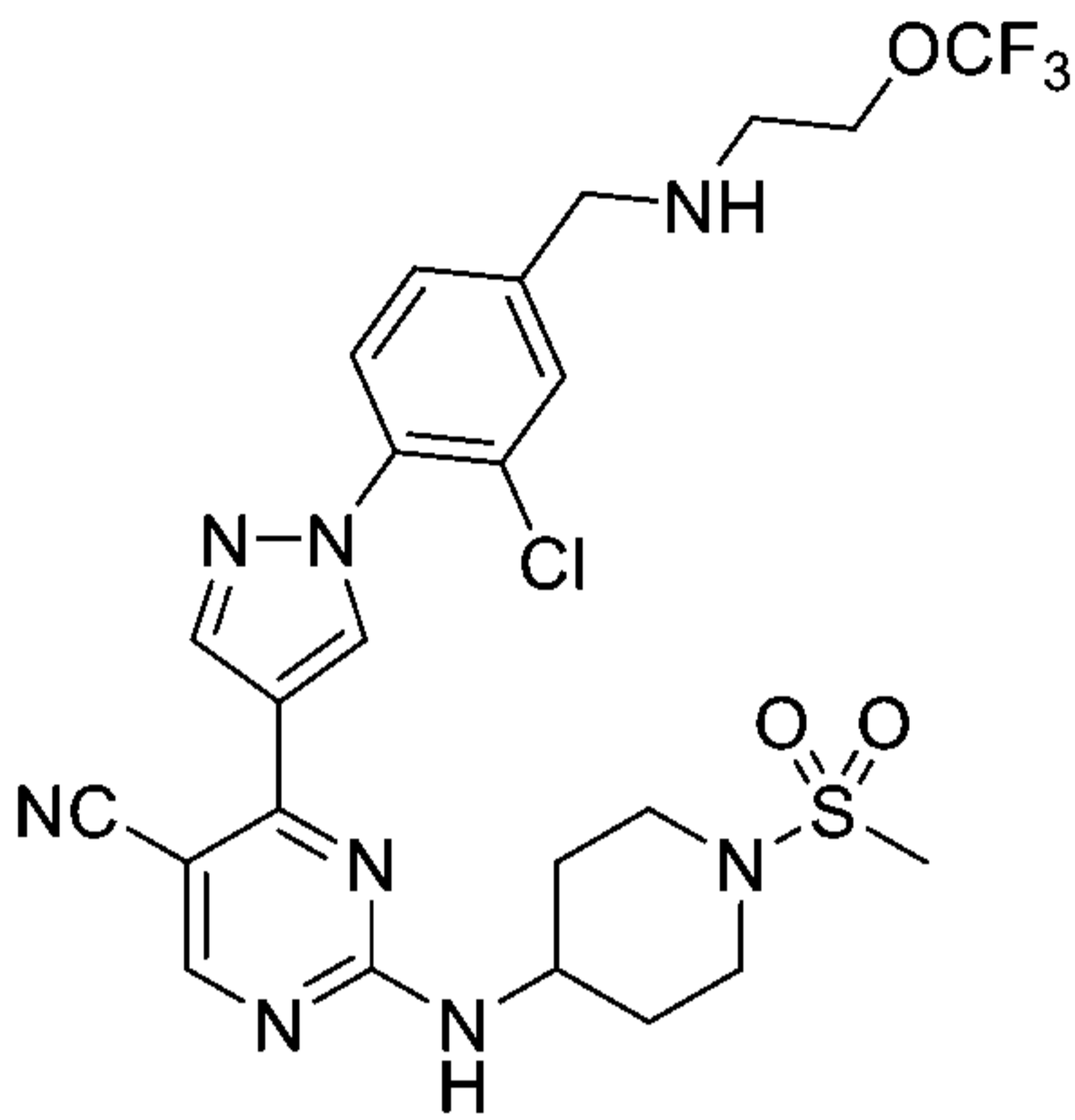
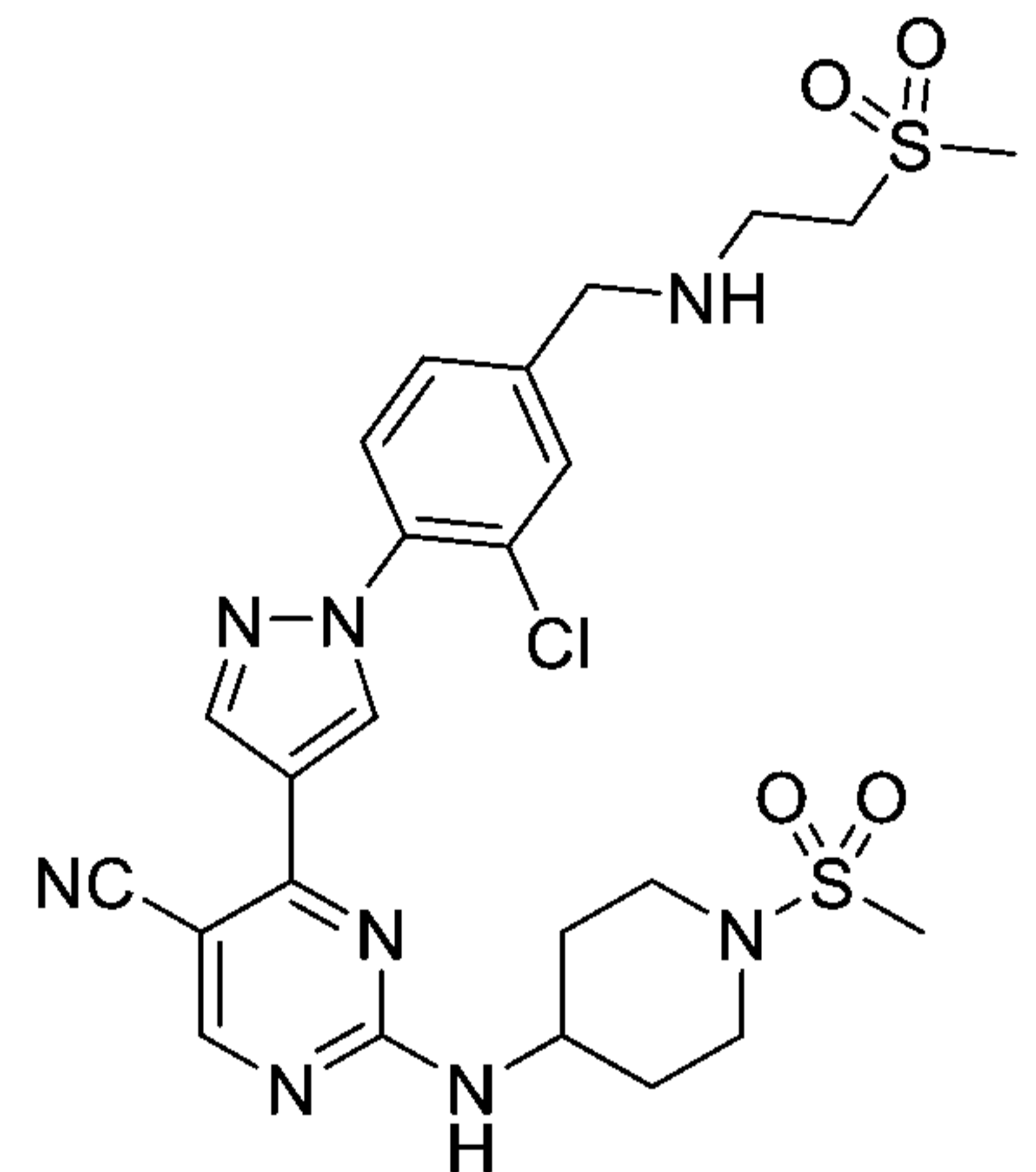
178	4-(1-(2- -4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2- 基環己基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 585.1
179	4-(1-(2- -4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2- 基環己基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 585.2
180	4-(1-(2- -4-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3- 基環己基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 585.3
181	4-(1-(2- -4-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3- 基環己基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 585.3

182	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4- 羥 基環己基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 585.2
183	4-(1-(2- 氯 -4-(((4- 氰基環己基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 594.2
184	4-(1-(2- 氯 -4-(((2-(二甲基胺 基)環己基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 612.3
185	4-(1-(2- 氯 -4-(((順式)-4-(甲 基磺醯基)環己 基)胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 647.3

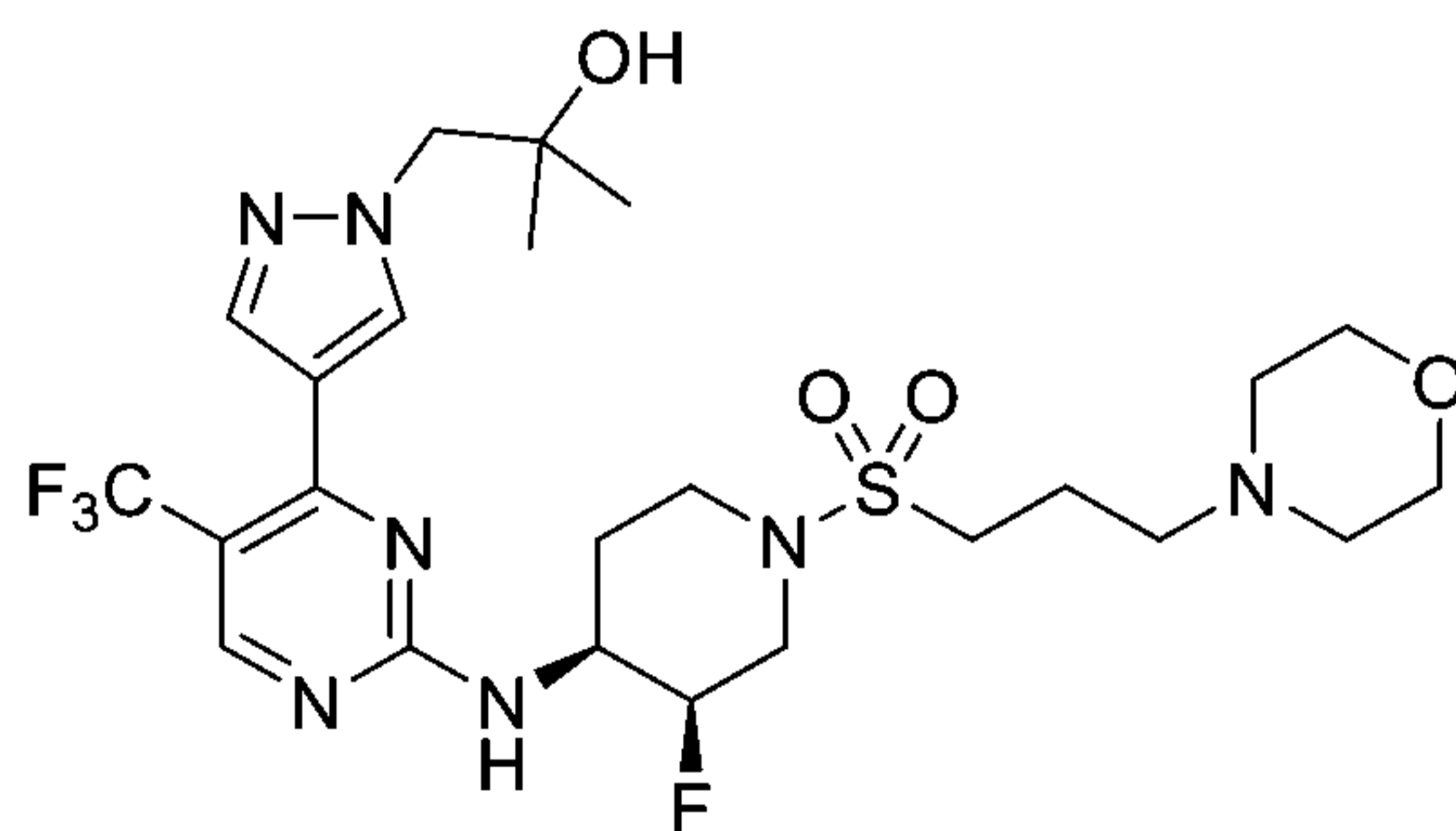
186	4-(1-(2- -4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2- 基環戊基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 571.3
187	4-(1-(2- -4-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2- 基環戊基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 571.3
188	4-(1-(2- -4-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3- 基環戊基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 571.3
189	4-(1-(2- -4-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3- 基環戊基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 571.3

190	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3- 羥 基-3-甲基環丁基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 571.3
191	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3- 羥 基-3-甲基環丁基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 571.3
192	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3- 羥 基-3-甲基環丁基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(乙基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 585.2
193	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3- 羥 基-3-甲基環丁基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(乙基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 585.2

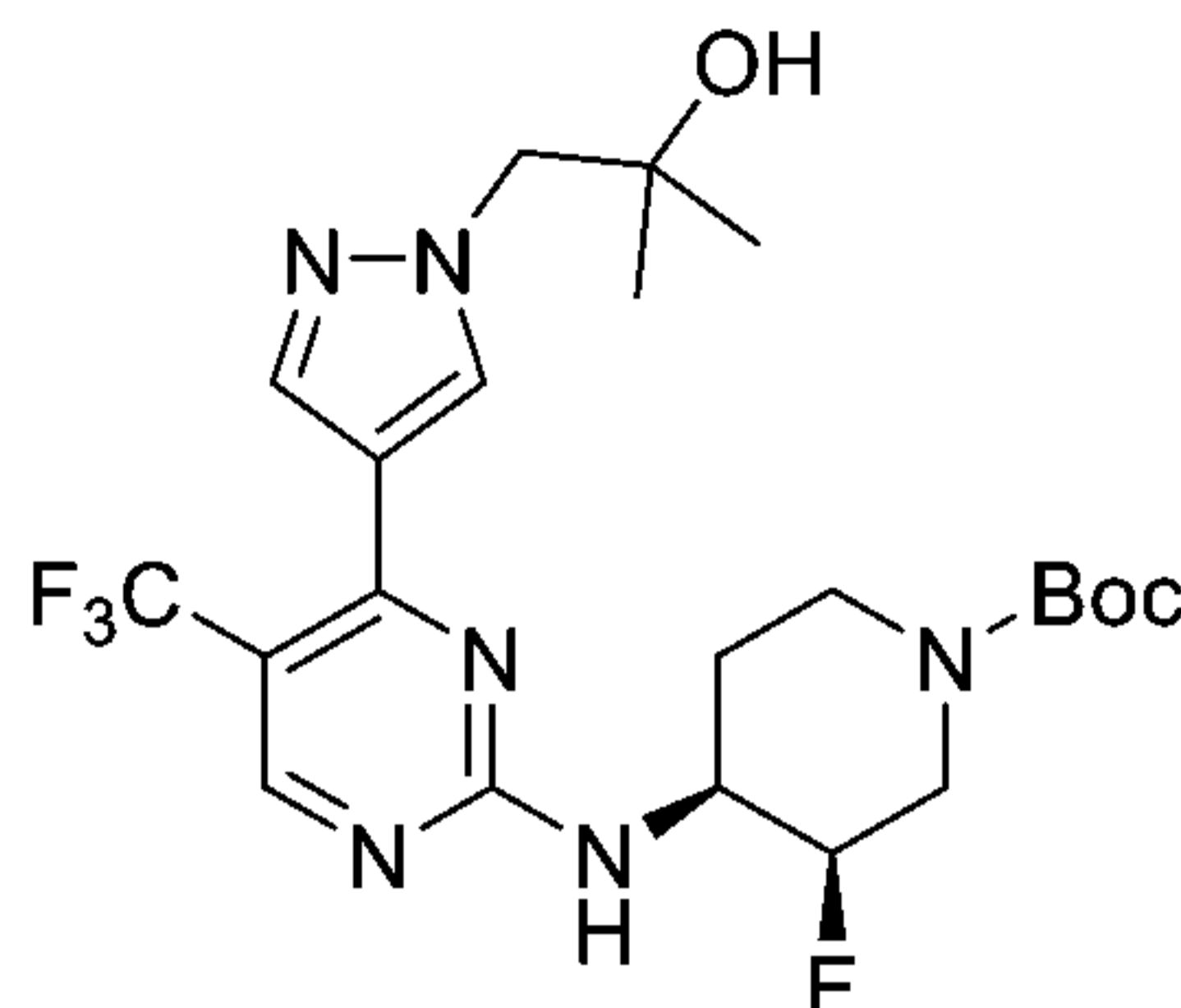
194	4-(1-(2-氯-4-(((1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 595.3
195	(<i>R</i>)-4-(1-(2-氯-4-(((四氫-2 <i>H</i> -吡喃-3-基)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 571.3
196	(<i>S</i>)-4-(1-(2-氯-4-(((四氫-2 <i>H</i> -吡喃-3-基)胺基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 571.3
197	4-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)苄基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸乙基酯		LCMS 實測值 642.2

198 (±)-4-(1-(2- 氯 -4-(((1-(甲基磺醯 基)吡咯啉-3-基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 634.2
199 4-(1-(2- 氯 -4-(((2-(三氟甲氧 基)乙基)胺基)甲 基)苯基)-1 <i>H</i> -吡 啶-4-基)-2-((1-(甲 基磺醯基)六氫吡 啶-4-基)胺基)嘧 啶-5-甲腈		LCMS 實測值 599.1
200 4-(1-(2- 氯 -4-(((2-(甲基磺醯 基)乙基)胺基)甲 基)苯基)-1 <i>H</i> -吡 啶-4-基)-2-((1-(甲 基磺醯基)六氫吡 啶-4-基)胺基)嘧 啶-5-甲腈		LCMS 實測值 593.1

實例201. 1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((3-嗎啉基丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇

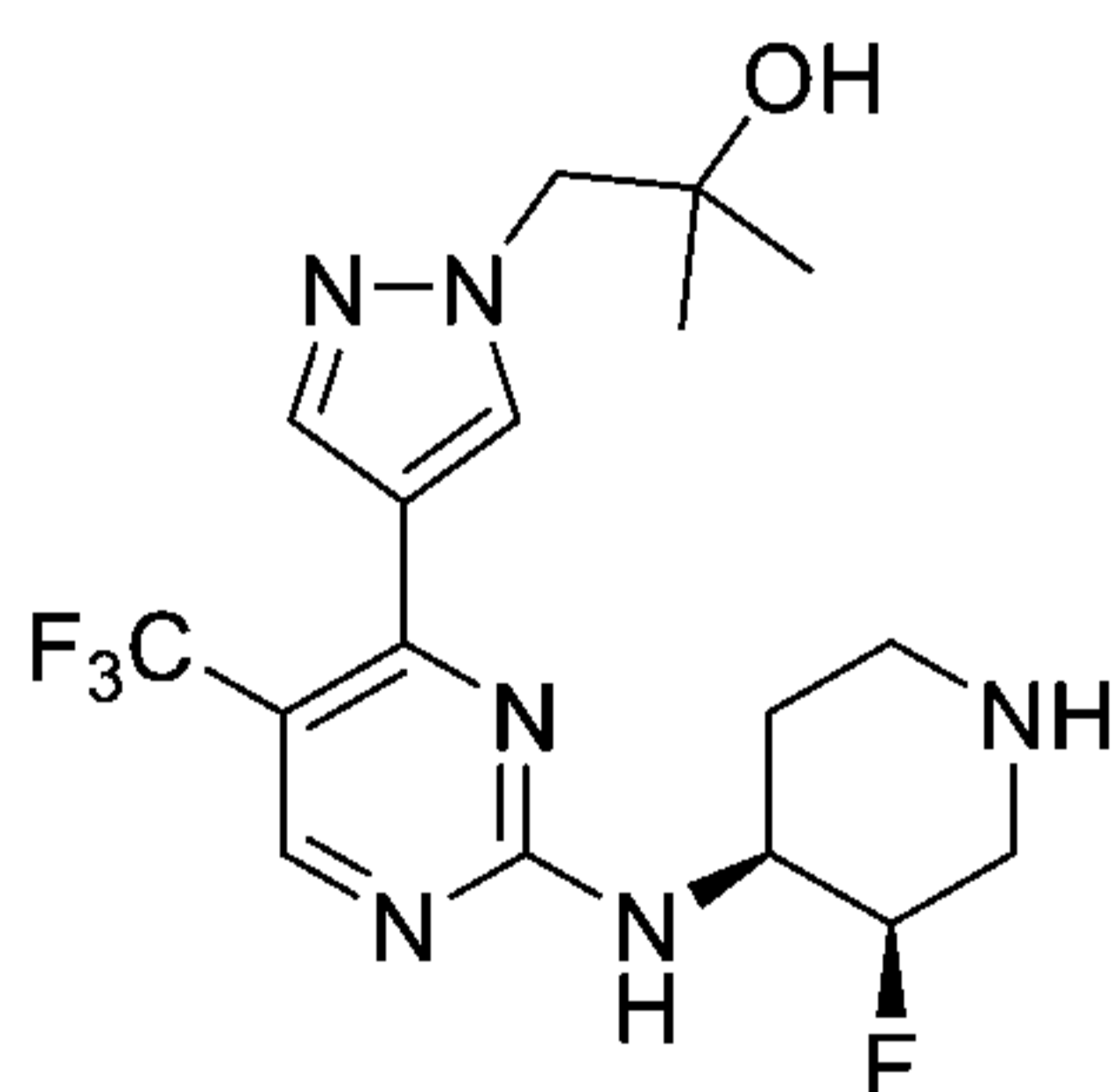


步驟1：(3R,4S)-3-氟-4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0514】 將(3R,4S)-4-((4-氟-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體15, 200 mg, 0.502 mmol)、2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(160 mg, 0.602 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(41 mg, 0.050 mmol)及碳酸鈉(213 mg, 2.006 mmol)於1,4-二噁烷(2.4 mL)及水(0.6 mL)中之混合物用氮吹掃且在100°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急速管柱層析(利用0%至10% MeOH/CH₂Cl₂梯度溶析)來純化殘餘物。C₂₂H₃₁F₄N₆O₃之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 503.2；實測值：503.2。

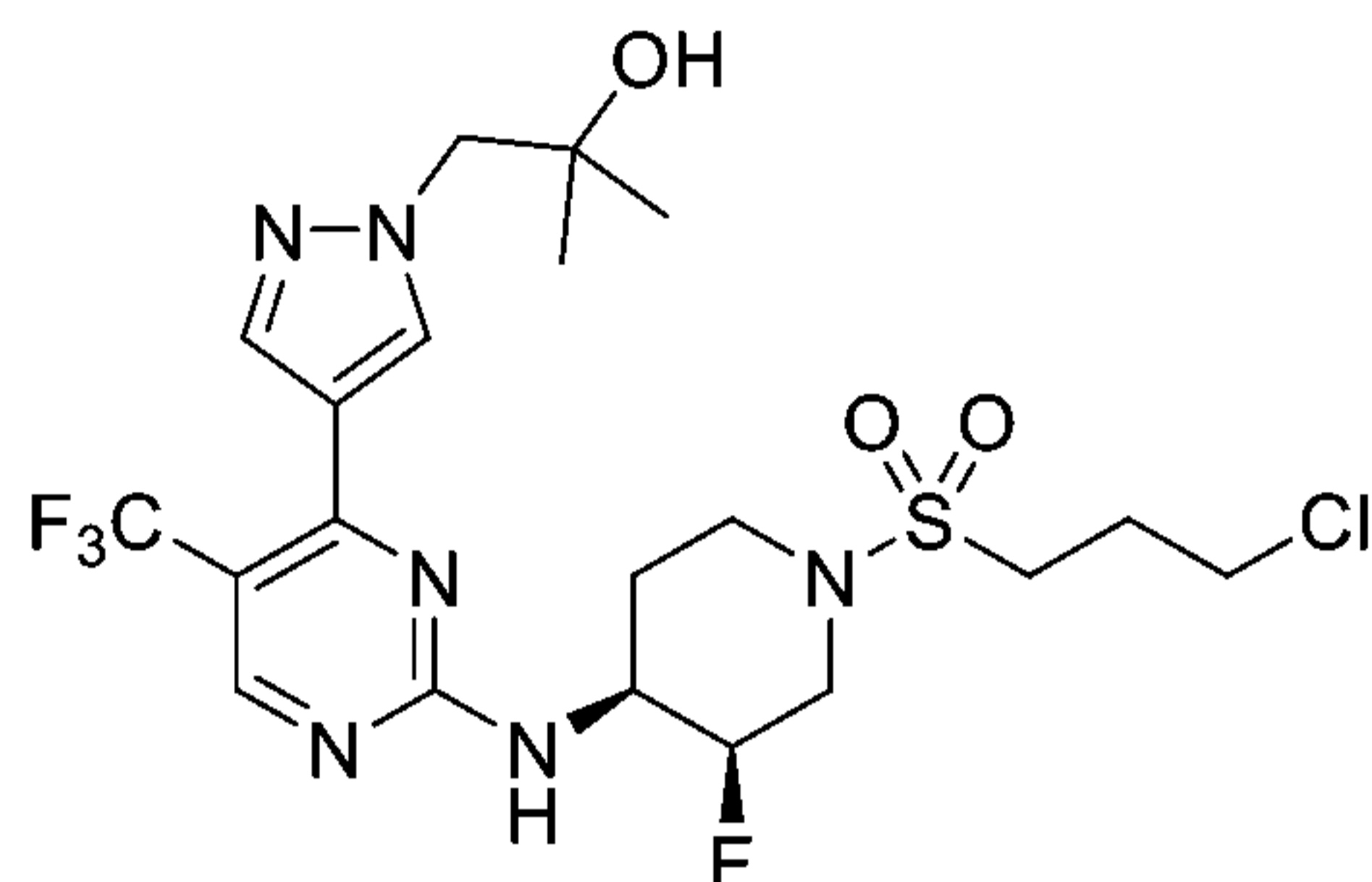
步驟2：1-(4-(2-(((3R,4S)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇



【0515】 向(3R,4S)-3-氟-4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(來自步驟1, 100 mg, 0.199 mmol)於CH₂Cl₂ (1.0 mL)及MeOH (0.05 mL)中之混合物添加4莫耳濃度之HCl於

1,4-二噁烷中之溶液(1.55 mL, 6.19 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，將反應混合物濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之期望產物。 $C_{17}H_{23}F_4N_6O$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：
m/z = 403.2；實測值：403.2。

步驟3：1-(4-(2-(((3R,4S)-1-((3-氯丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇



【0516】 在0°C下向1-(4-(2-(((3R,4S)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽(來自步驟2，100 mg，0.228 mmol)於CH₂Cl₂ (1.2 mL)中之混合物添加*N,N*-二異丙基乙胺(119 μL, 0.684 mmol)，隨後逐滴添加3-氯丙烷-1-磺醯氯(48.4 mg, 0.273 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。利用飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到期望產物。 $C_{20}H_{28}ClF_4N_6O_3S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 543.2；實測值：543.2。

步驟4：1-(4-(2-(((3R,4S)-3-氟-1-((3-嗎啉基丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇

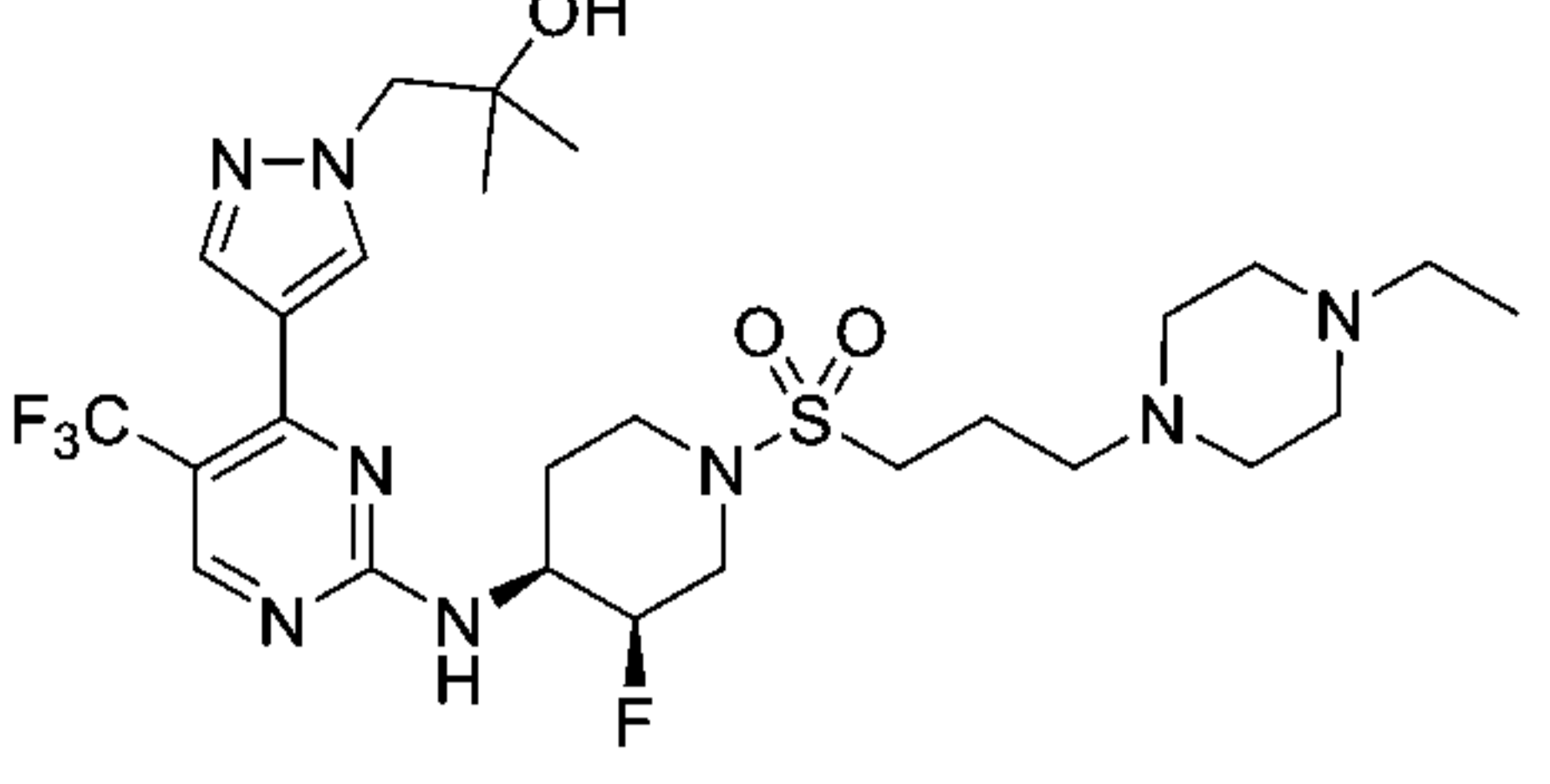
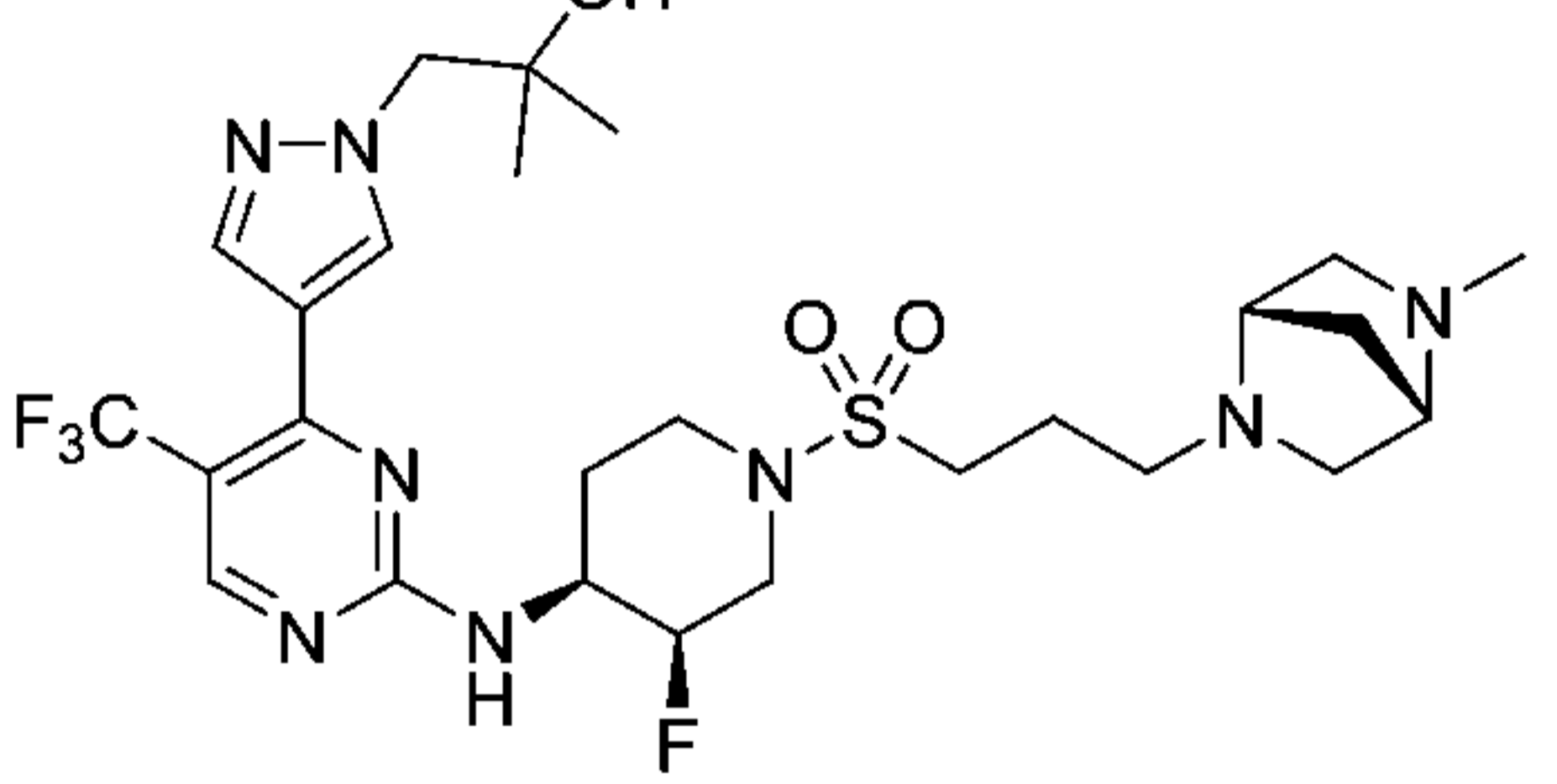
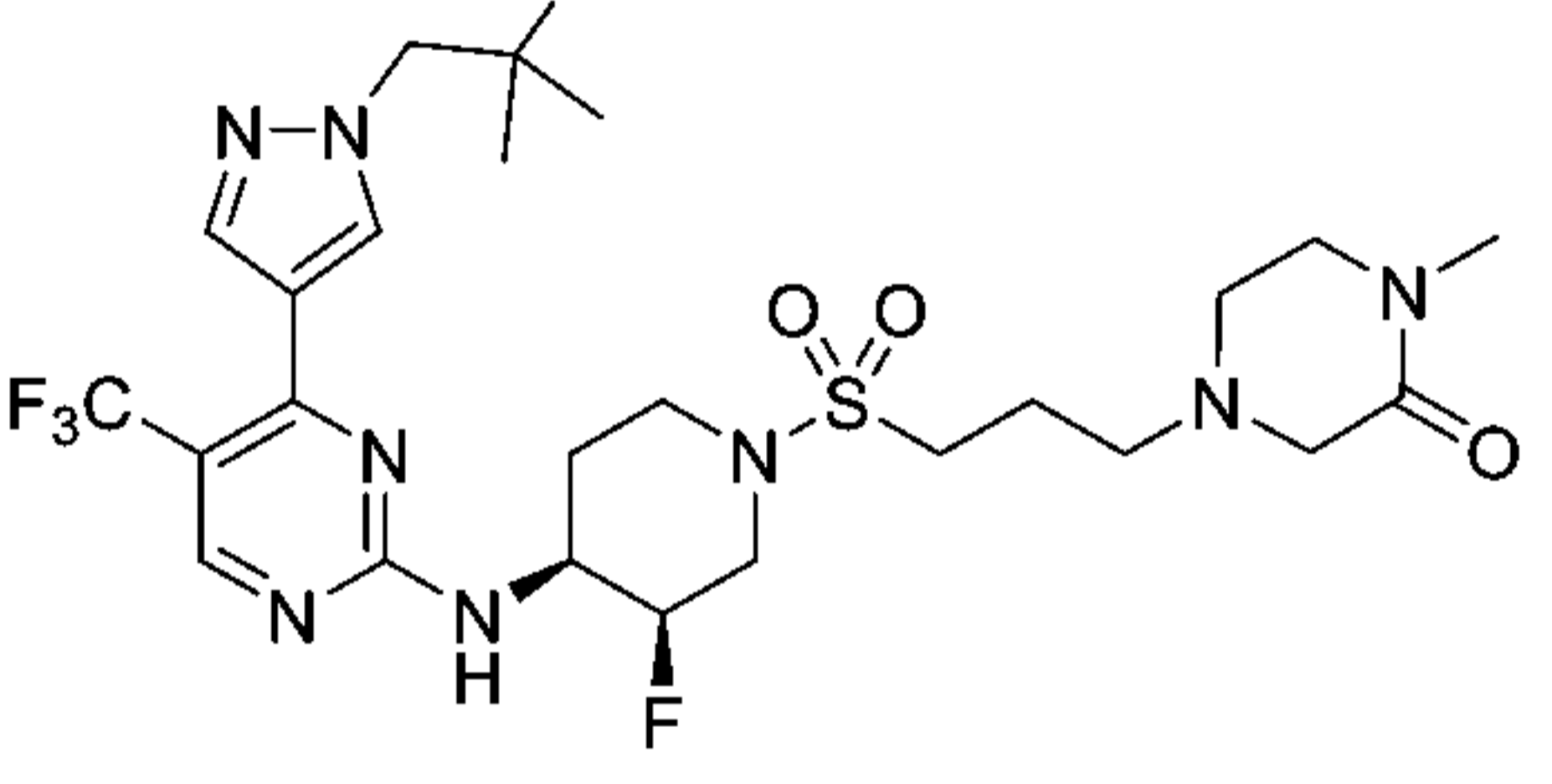
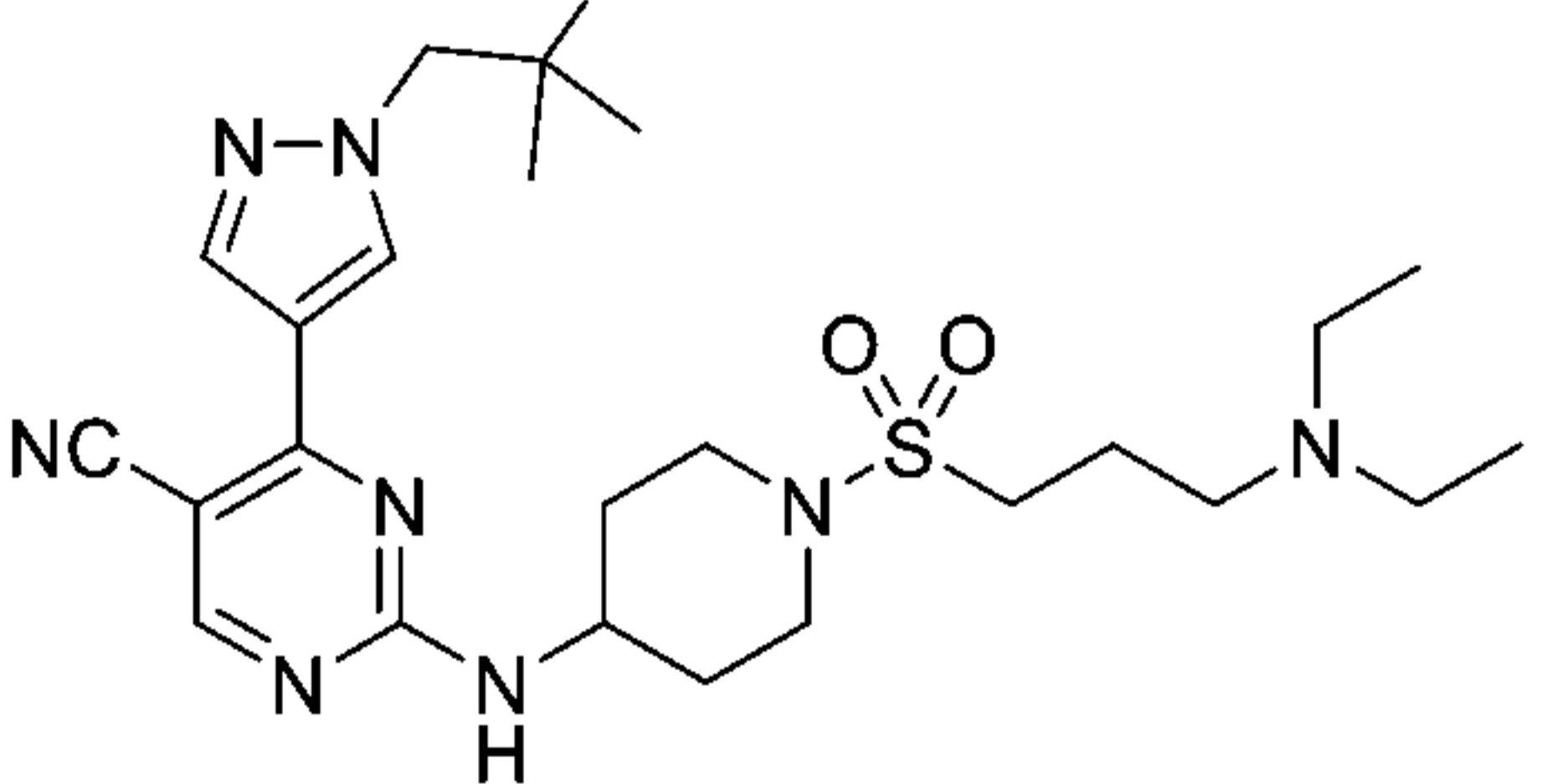
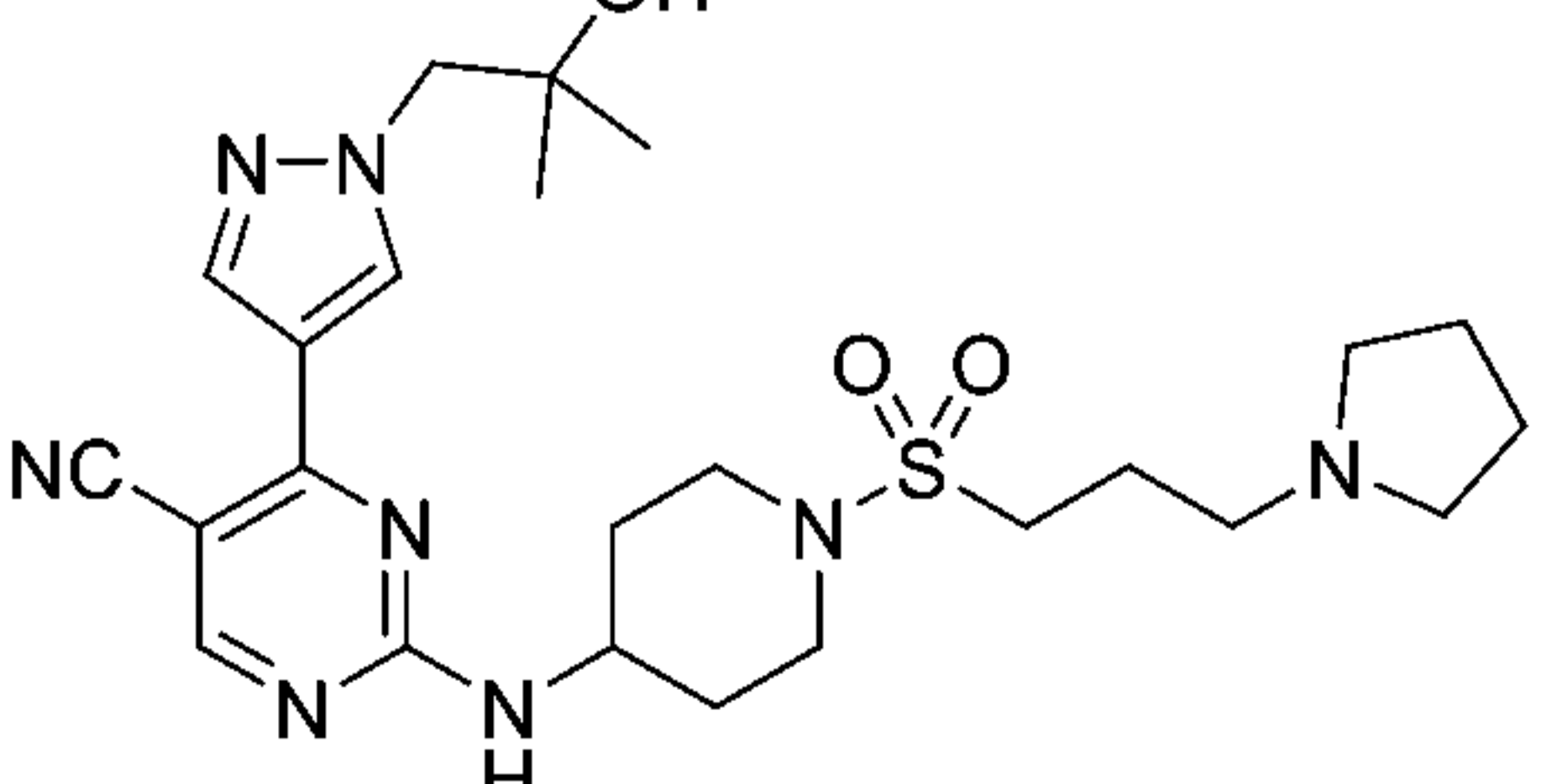
【0517】 將1-(4-(2-(((3R,4S)-1-((3-氯丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(來自步驟3，10 mg，0.018 mmol)、嗎啉(4.8 mg, 0.055 mmol)、碳酸鉀(7.6 mg, 0.055 mmol)及碘化鉀(1.3 mg, 7.37 μmol)於乙腈(0.2 mL)中之混合物在100°C下攪拌3小時。在冷卻至室溫後，用甲醇稀釋反應混合物且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1%

TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)進行純化。C₂₄H₃₆F₄N₇O₄S之LCMS計算值(M+H)⁺：m/z = 594.2；實測值：594.2。

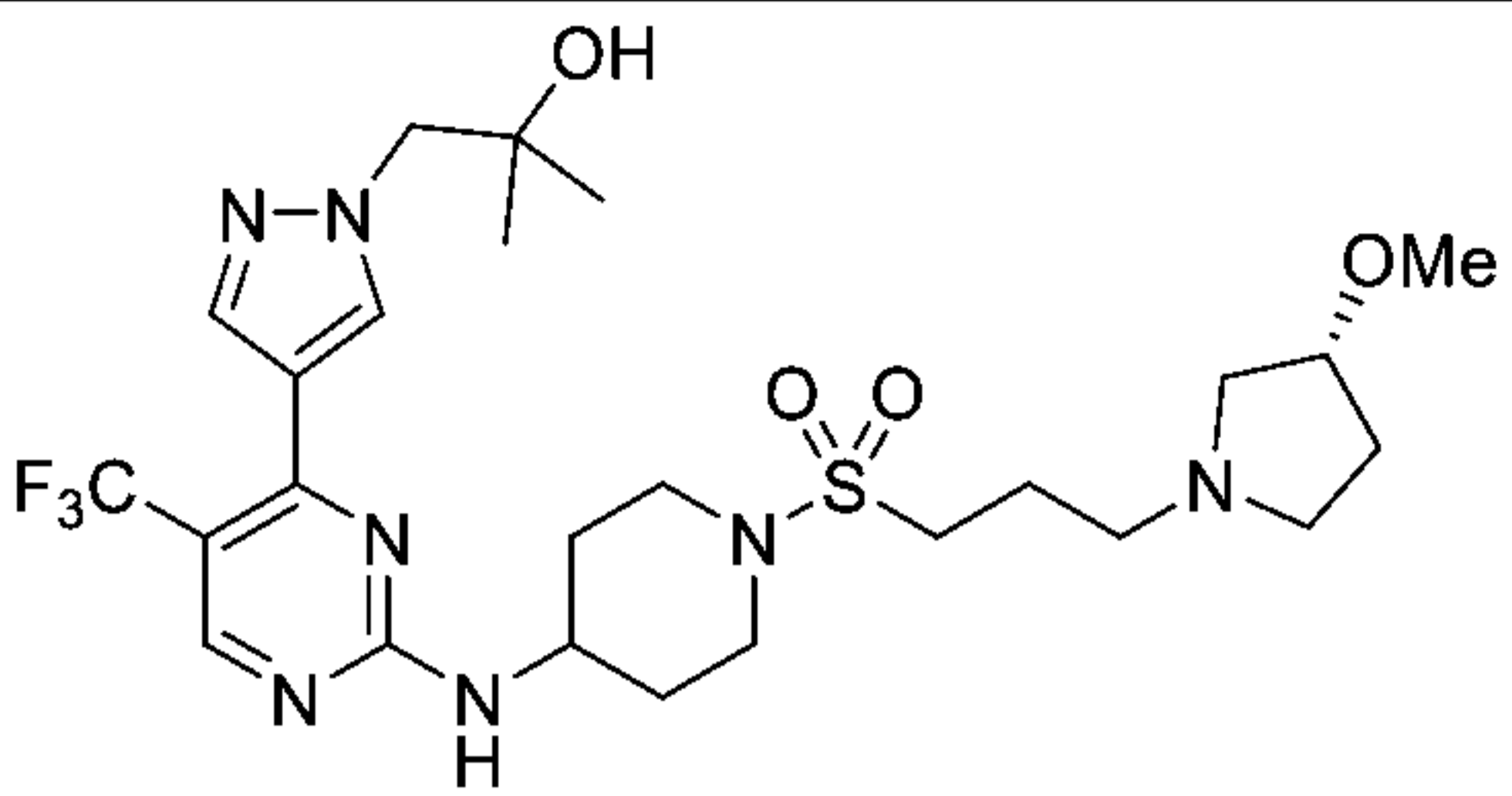
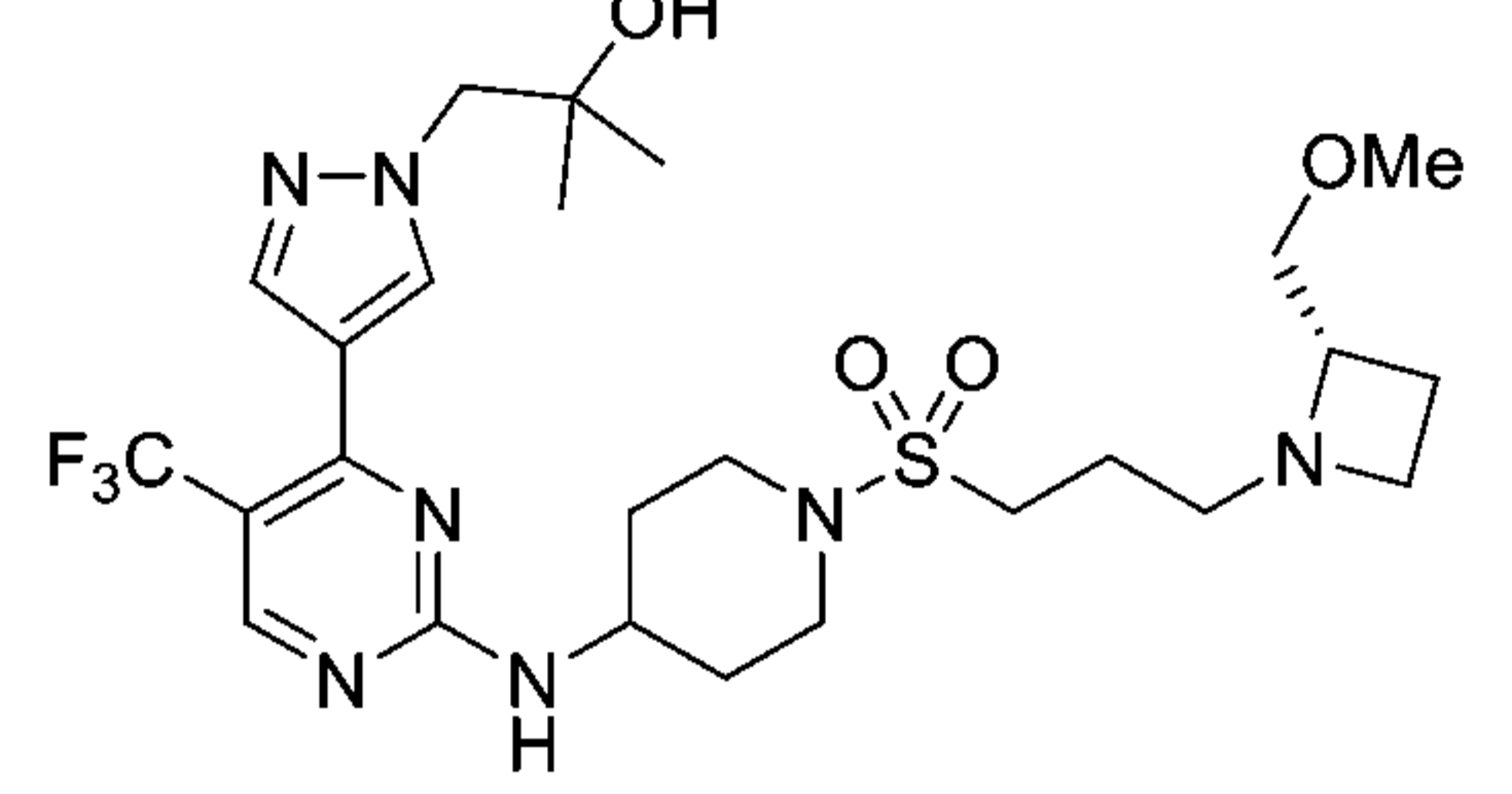
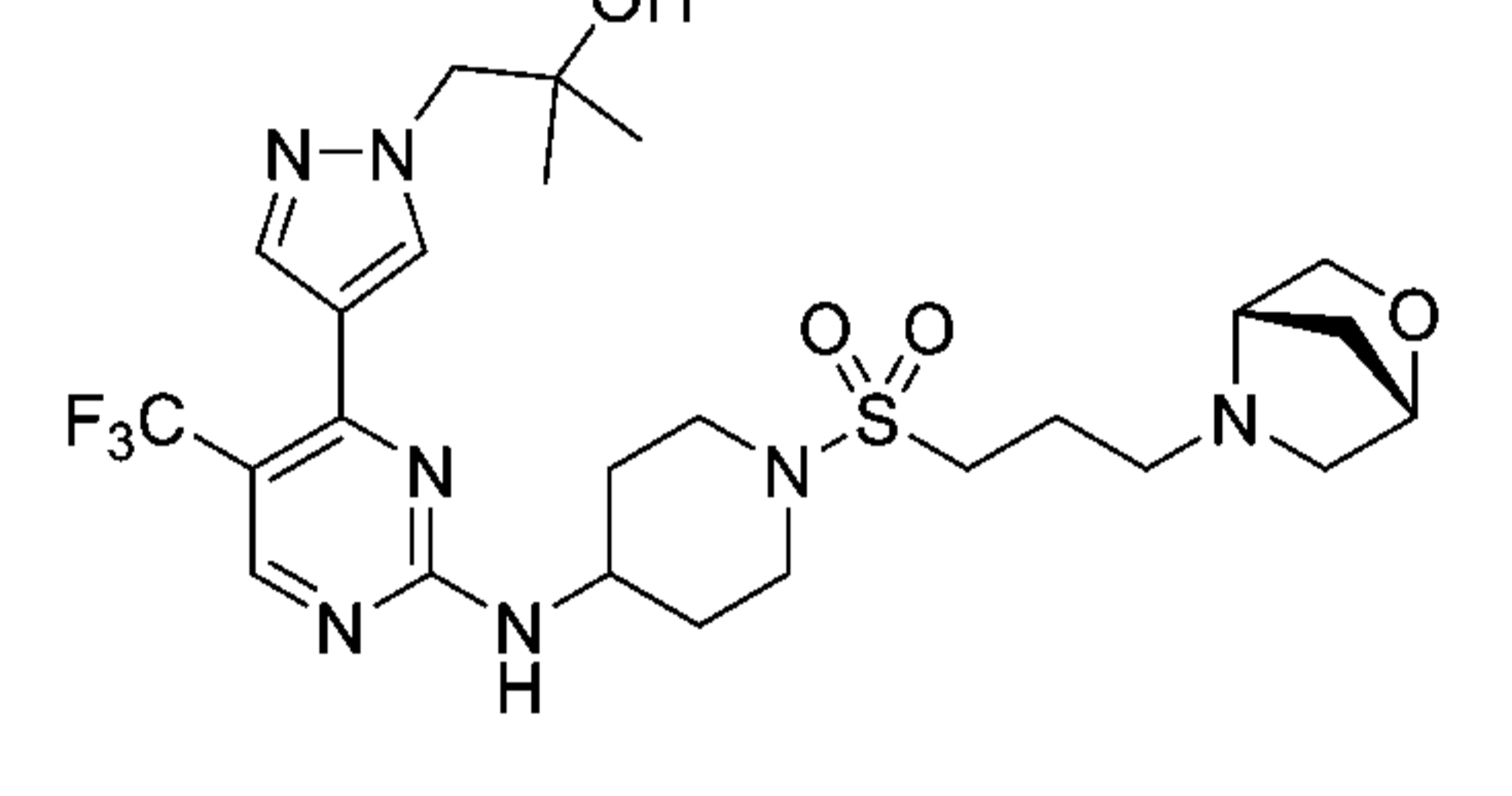
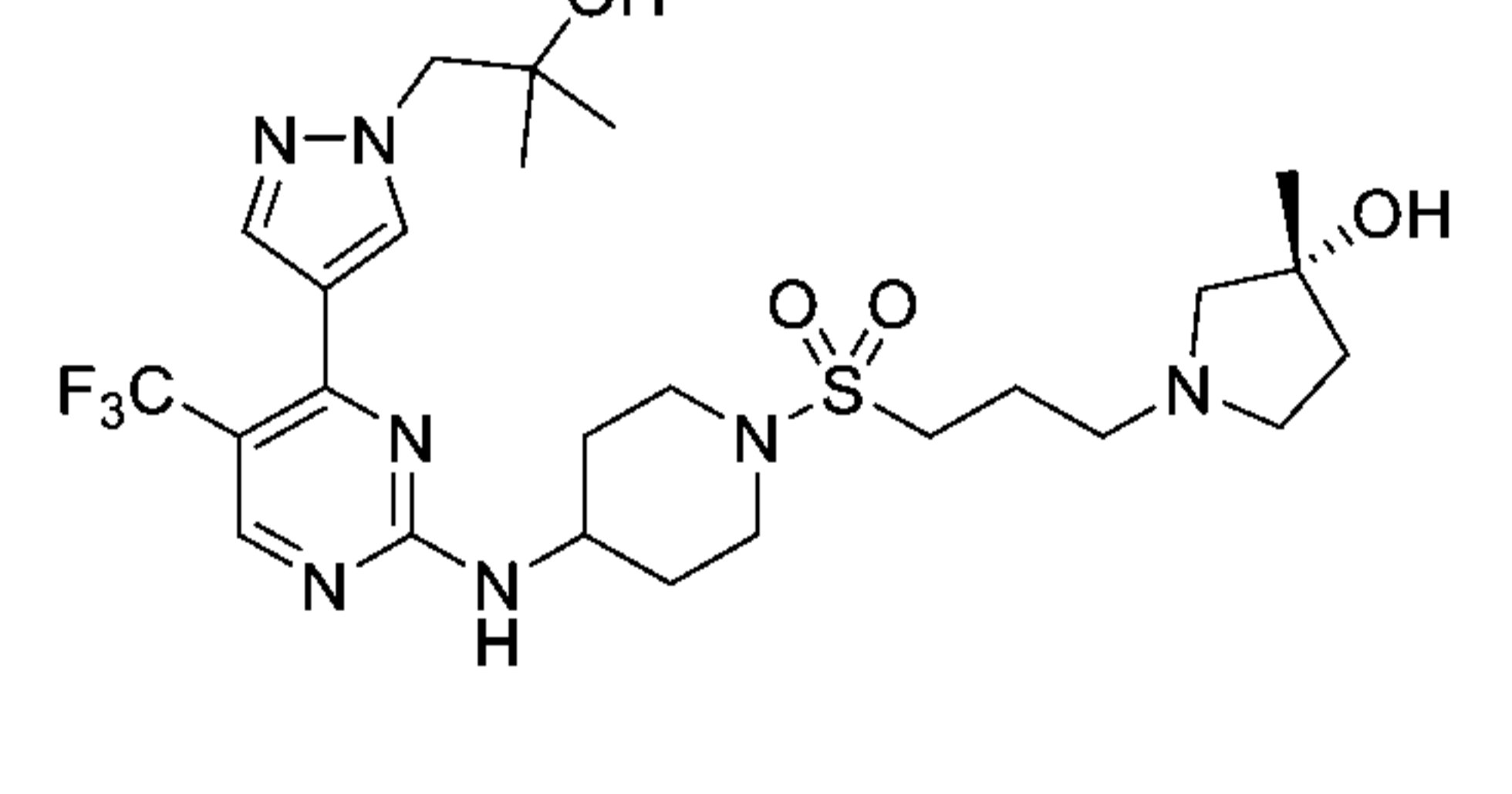
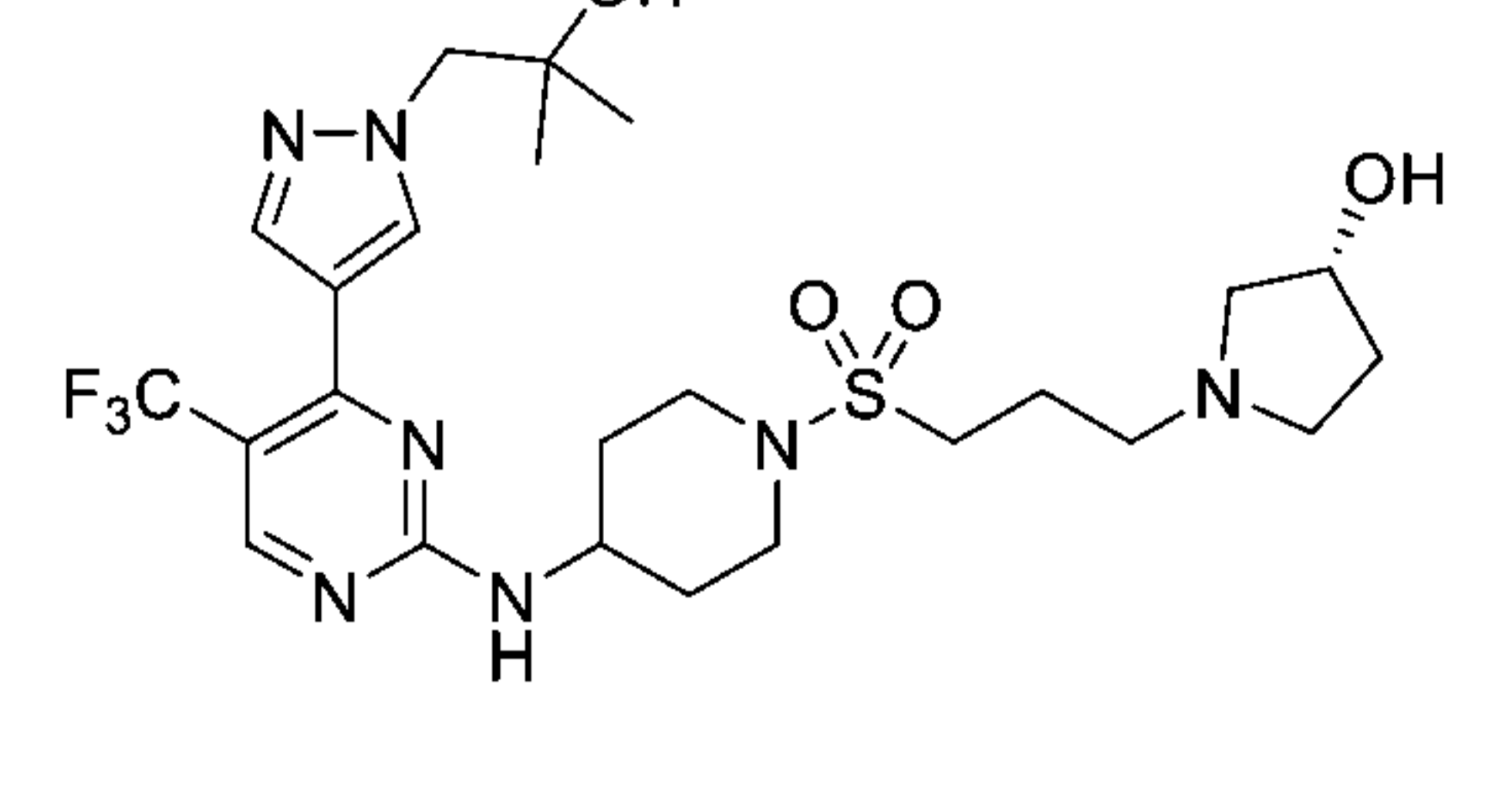
表 17. 表 17 中之化合物係根據實例 201 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

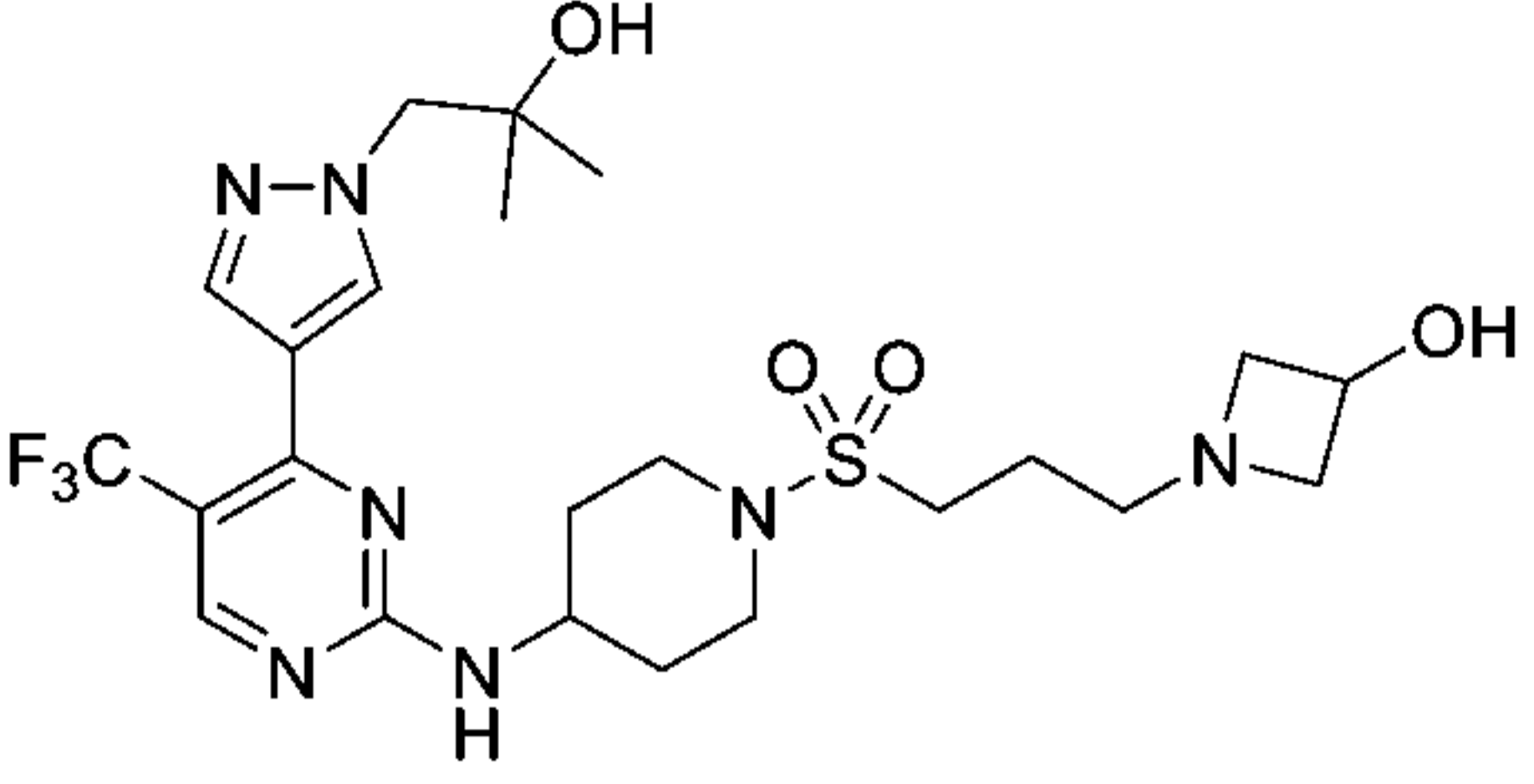
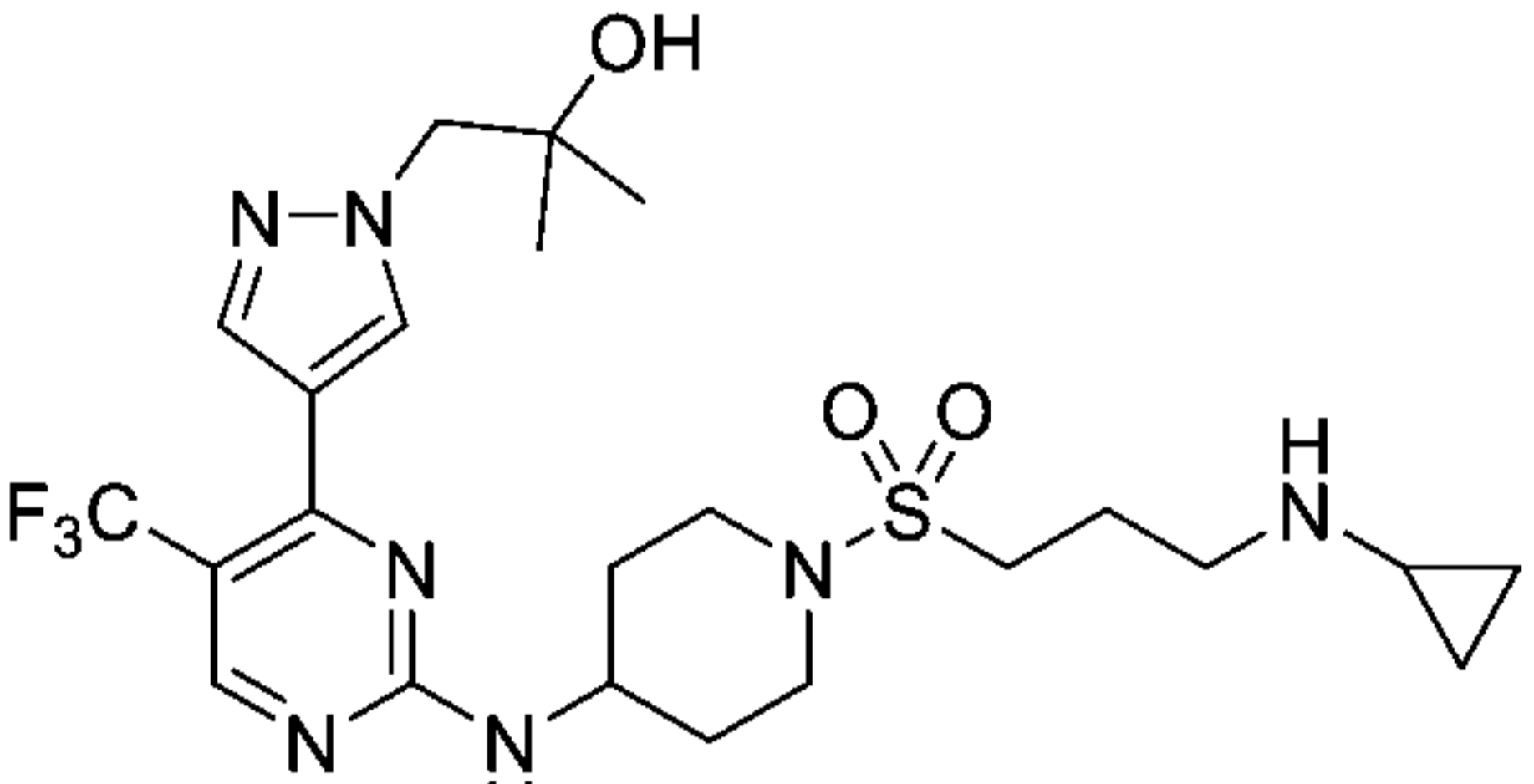
實例	名稱	結構	分析數據
202	1-(4-(2-(((3R,4S)-1-((3-(二乙基胺基)丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 580.3
203	1-(4-(2-(((3R,4S)-3-氟-1-((3-(吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 578.3
204	1-(4-(2-(((3R,4S)-3-氟-1-((3-(六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 592.3
205	1-(4-(2-(((3R,4S)-1-((3-(二甲基胺基)丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙		LCMS 實測值 552.2

	-2-醇		
206	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟-1-((3-((<i>R</i>)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 608.3
207	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟-1-((3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 622.3
208	1-(3-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟-4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)六氫吡啶-4-醇		LCMS 實測值 608.3
209	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟-1-((3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 607.3

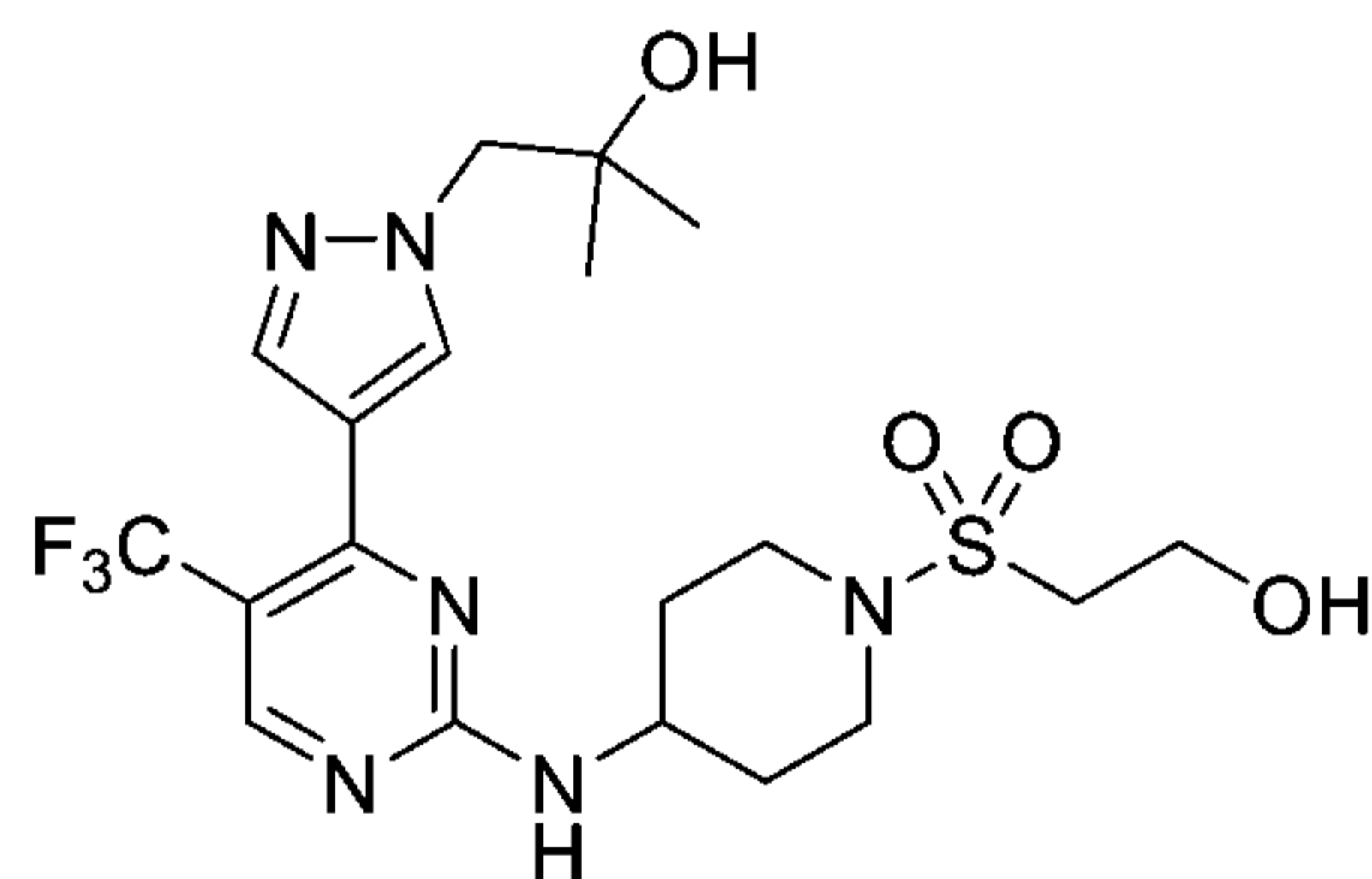
210	1-(4-(2-(((3R,4S)-1-((3-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 621.3
211	1-(4-(2-(((3R,4S)-3-氟-1-((3-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 619.3
212	4-(3-(((3R,4S)-3-氟-4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)-1-甲基六氫吡嗪-2-酮		LCMS 實測值 621.3
213	2-((1-((3-(二乙基胺基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 519.3
214	4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-((3-(吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-		LCMS 實測值 517.3

	基)胺基)嘧啶-5-甲腈		
215	4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-((3-(六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 531.3
216	2-((1-((4-(二乙基胺基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 533.3
217	4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-((4-(吡咯啶-1-基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 531.3
218	4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-((1-((4-(六氫吡啶-1-基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 545.3
219	(<i>S</i>)-1-(4-(2-((1-((3-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 590.3

220	(R)-1-(4-(2-((1-((3-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 590.3
221	(S)-1-(4-(2-((1-((3-(2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 590.3
222	1-(4-(2-((1-((3-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 588.3
223	(R)-1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)-3-甲基吡咯啉-3-醇		LCMS 實測值 590.3
224	(R)-1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)-3-甲基吡啶-3-醇		LCMS 實測值 576.3

	基)丙基)吡咯啉-3-醇		
225	1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)氮雜環丁-3-醇		LCMS 實測值 562.3
226	1-(4-(2-((1-((3-(環丙基胺基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇		LCMS 實測值 546.2

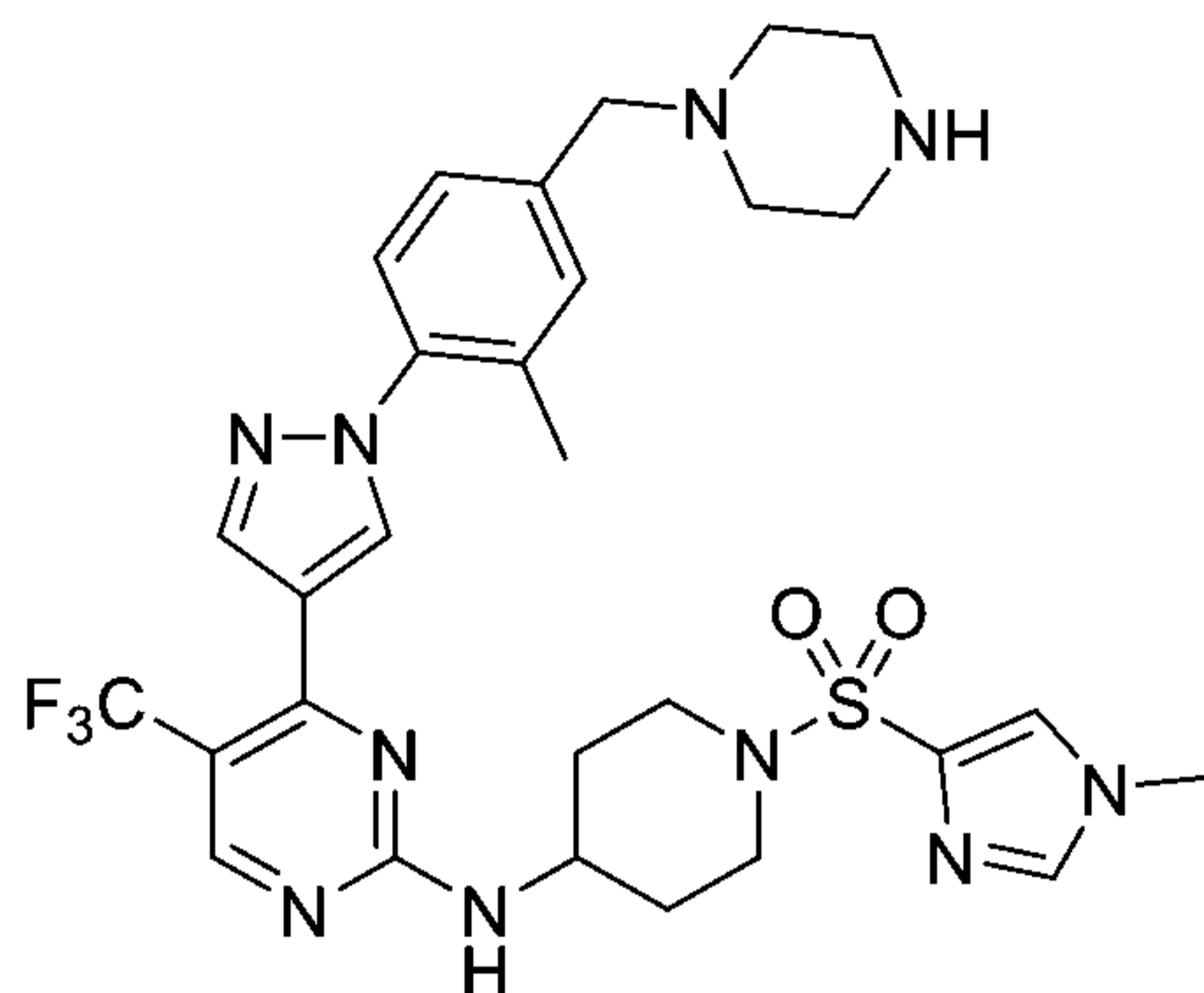
實例227. 1-(4-(2-((1-((2-羥基乙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇



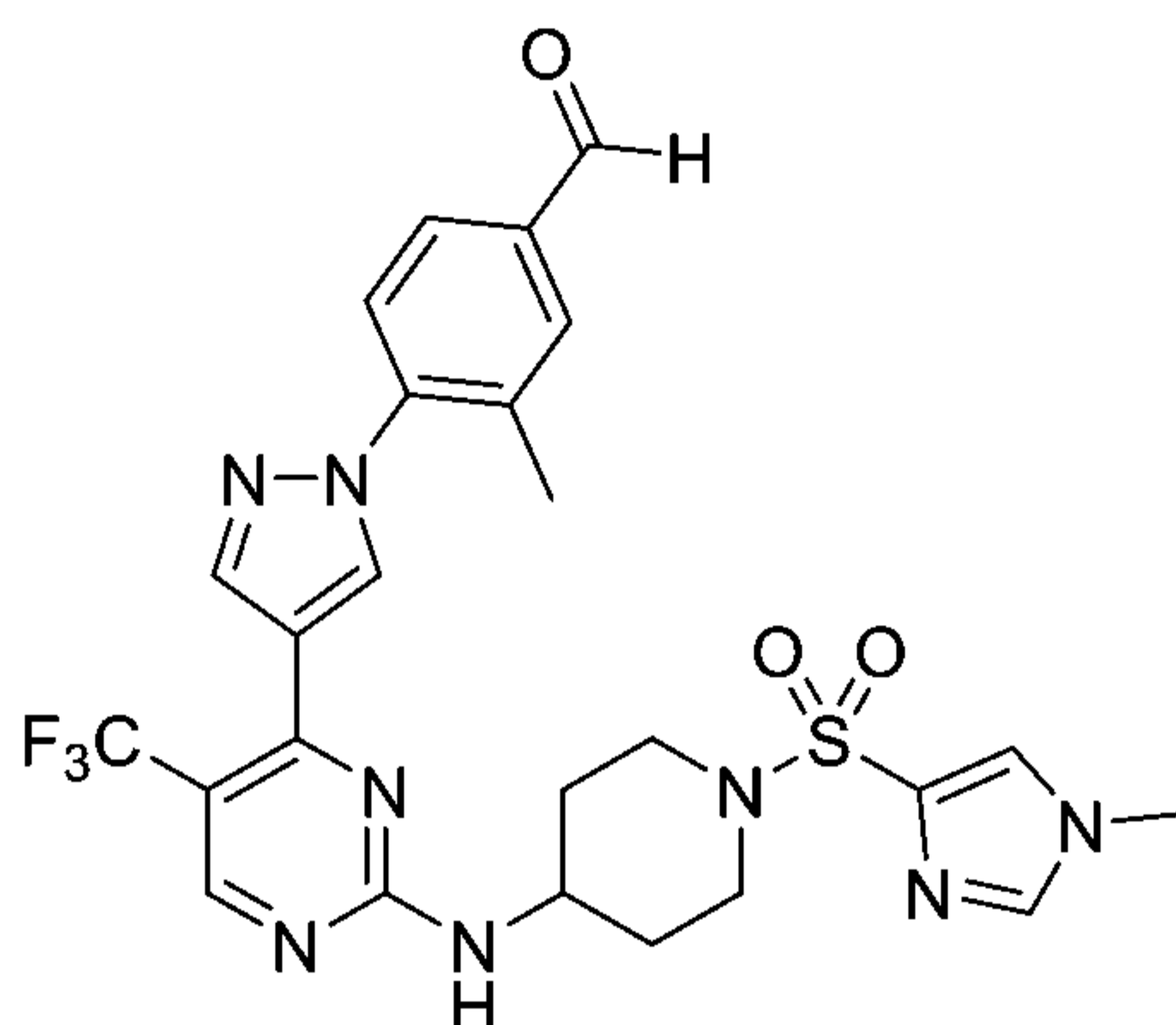
【0518】 在0°C下向2-甲基-1-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(實例51, 步驟2, 20 mg, 0.048 mmol)於CH₂Cl₂ (0.24 mL)中之混合物添加*N,N*-二異丙基乙胺(24.9 μL, 0.143 mmol), 隨後逐滴添加2-甲氧基乙烷-1-磺醯氯(7.54 mg, 0.048 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。接著將反應混合物冷卻至-78°C, 且利用於CH₂Cl₂中之1.0 M三溴化硼溶液(95 μL, 0.095 mmol)處理。在-78°C下攪拌1小時後, 利用飽和NaHCO₃水溶液使反應淬滅且用CH₂Cl₂萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下

濃縮。利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱，利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析，流量為60 mL/min)來純化殘餘物。 $C_{19}H_{28}F_3N_6O_4S$ 之LCMS計算值(M+H)⁺：
m/z = 493.2；實測值：493.2。

實例228. N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(六氫吡嗪-1-基甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



步驟1：3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)苯甲醛



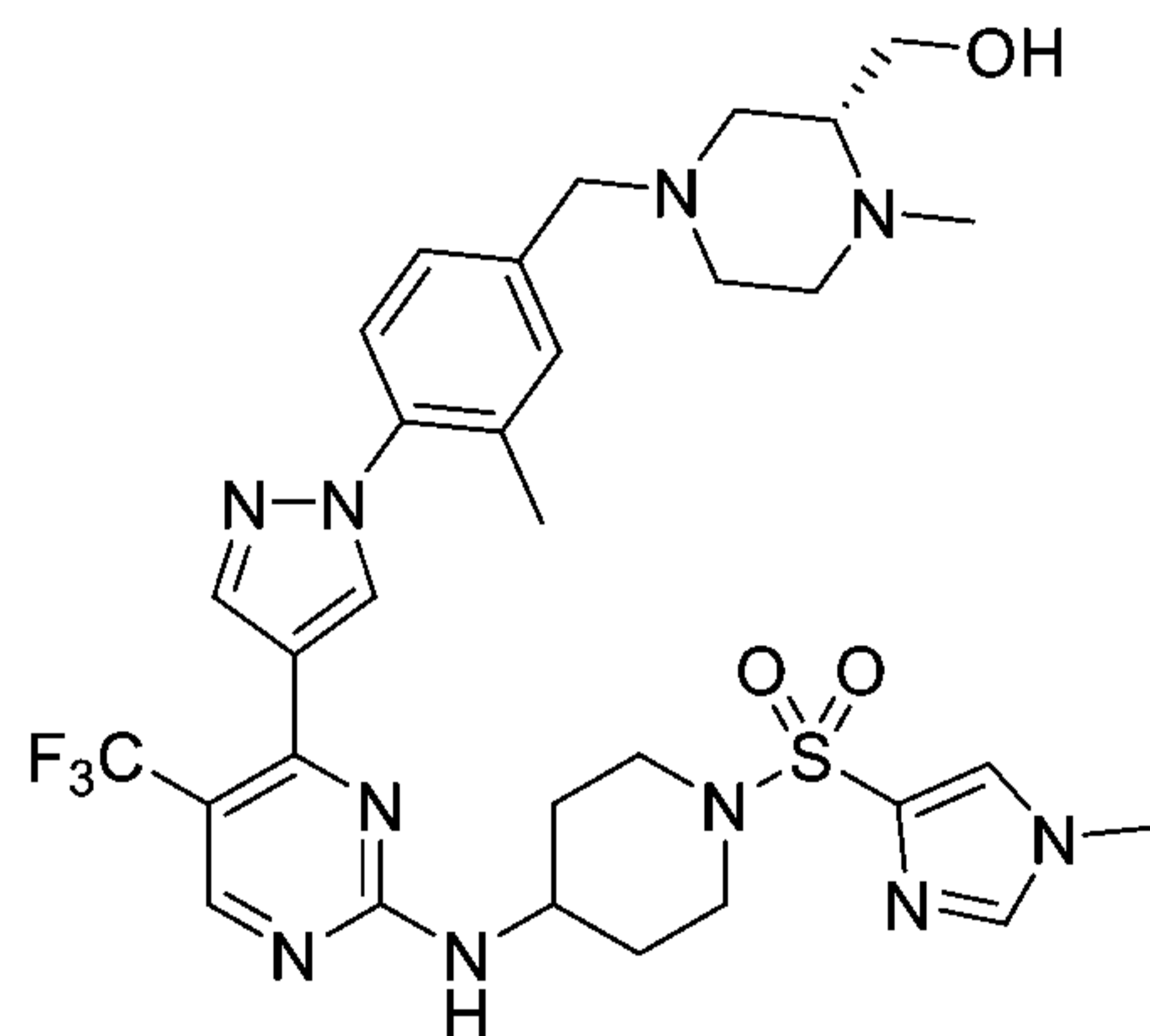
【0519】 向 3-甲基-4-(4-(2-(六氫吡啶-4-基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)苯甲醛(實例 100，步驟 1，406 mg，0.942 mmol)於 THF (4.71 mL)中之混合物添加 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯(255 mg, 1.41 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(263 μ L, 1.89 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時，之後加熱至 60°C 持續 30 分鐘。在冷卻至室溫後，接著用水稀釋該反應混合物且用 CH_2Cl_2 及 EtOAc 萃取。接著使合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。所獲得之粗製材料

不經進一步純化即直接使用。 $C_{25}H_{26}F_3N_8O_3S$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 575.2$;
實測值: 575.0。

步驟2: *N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(六氫吡嗪-1-基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

【0520】 向 3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲醛(來自步驟 1, 23 mg, 0.040 mmol)於 THF (0.2 mL)中之混合物添加六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(22.4 mg, 0.120 mmol), 隨後逐滴添加 TFA (20 μ L), 且將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘, 之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(17 mg, 0.080 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著添加 4 莫耳濃度之 HCl 於二噁烷中之溶液(200 μ L, 0.80 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時, 之後加熱至 60°C 持續 30 分鐘。在冷卻至室溫後, 接著用甲醇及水稀釋反應混合物且利用製備型 LCMS (Sunfire C18 管柱, 利用含有 0.1% TFA 之乙腈/水梯度溶析, 流量為 60 mL/min)進行純化。
 $C_{29}H_{36}F_3N_{10}O_2S$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 645.3$; 實測值: 645.2。

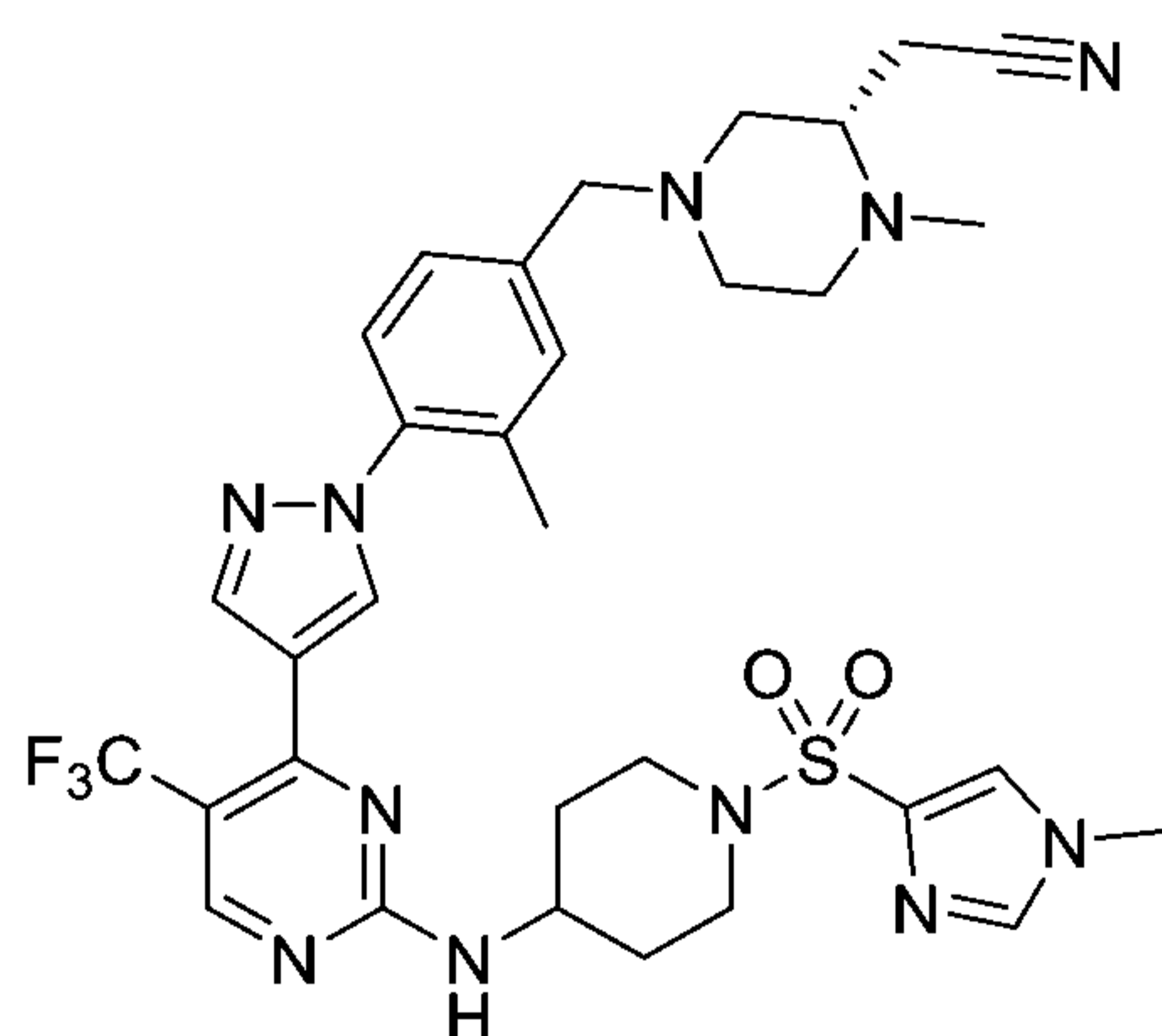
實例229. (*R*)-(1-甲基-4-(3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)苄基)六氫吡嗪-2-基)甲醇



【0521】 向 3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲醛(實例228, 步驟 1, 23 mg,

0.040 mmol)於 THF (0.2 mL)中之混合物添加(*R*)-2-(羥基甲基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(26.0 mg, 0.120 mmol)，隨後逐滴添加 TFA (20 μ L)，且將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(17 mg, 0.080 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著添加 4 莫耳濃度之 HCl 於二噁烷中之溶液(200 μ L, 0.80 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，之後加熱至 60°C 持續 30 分鐘。在冷卻至室溫後，將反應混合物在真空中濃縮，且向粗製殘餘物添加 THF (0.2 mL)、37% 甲醛水溶液(30 μ L, 0.40 mmol)及 AcOH (0.1 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.97 mg, 0.080 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。接著用甲醇及水稀釋反應混合物，且利用製備型 LCMS (Sunfire C18 管柱，利用含有 0.1% TFA 之乙腈/水梯度溶析，流量為 60 mL/min)進行純化。 $C_{31}H_{40}F_3N_{10}O_3S$ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺ : m/z = 689.3；實測值：689.5。

實例230. (*S*)-2-(1-甲基-4-(3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)六氫吡嗪-2-基)乙腈

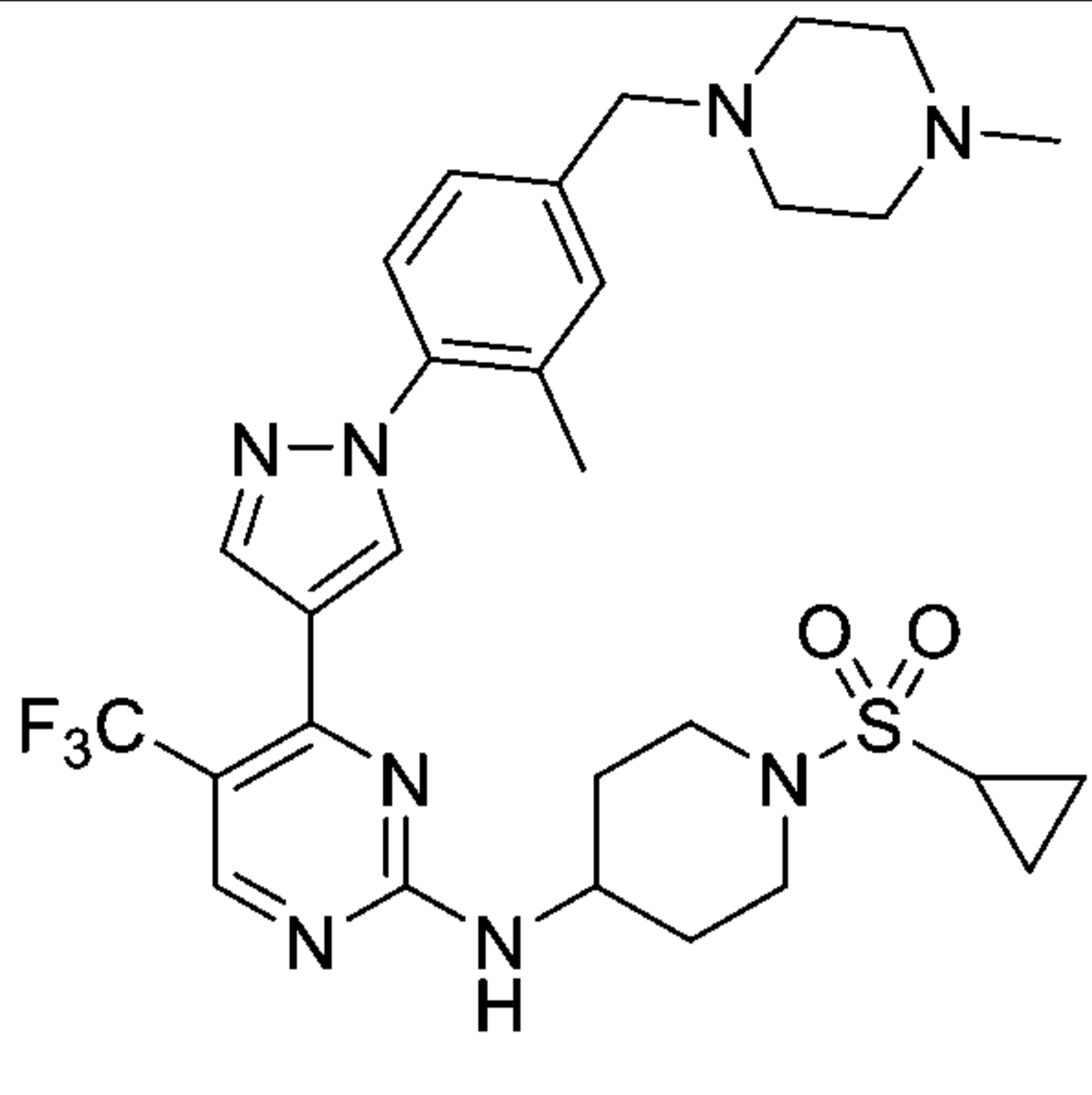
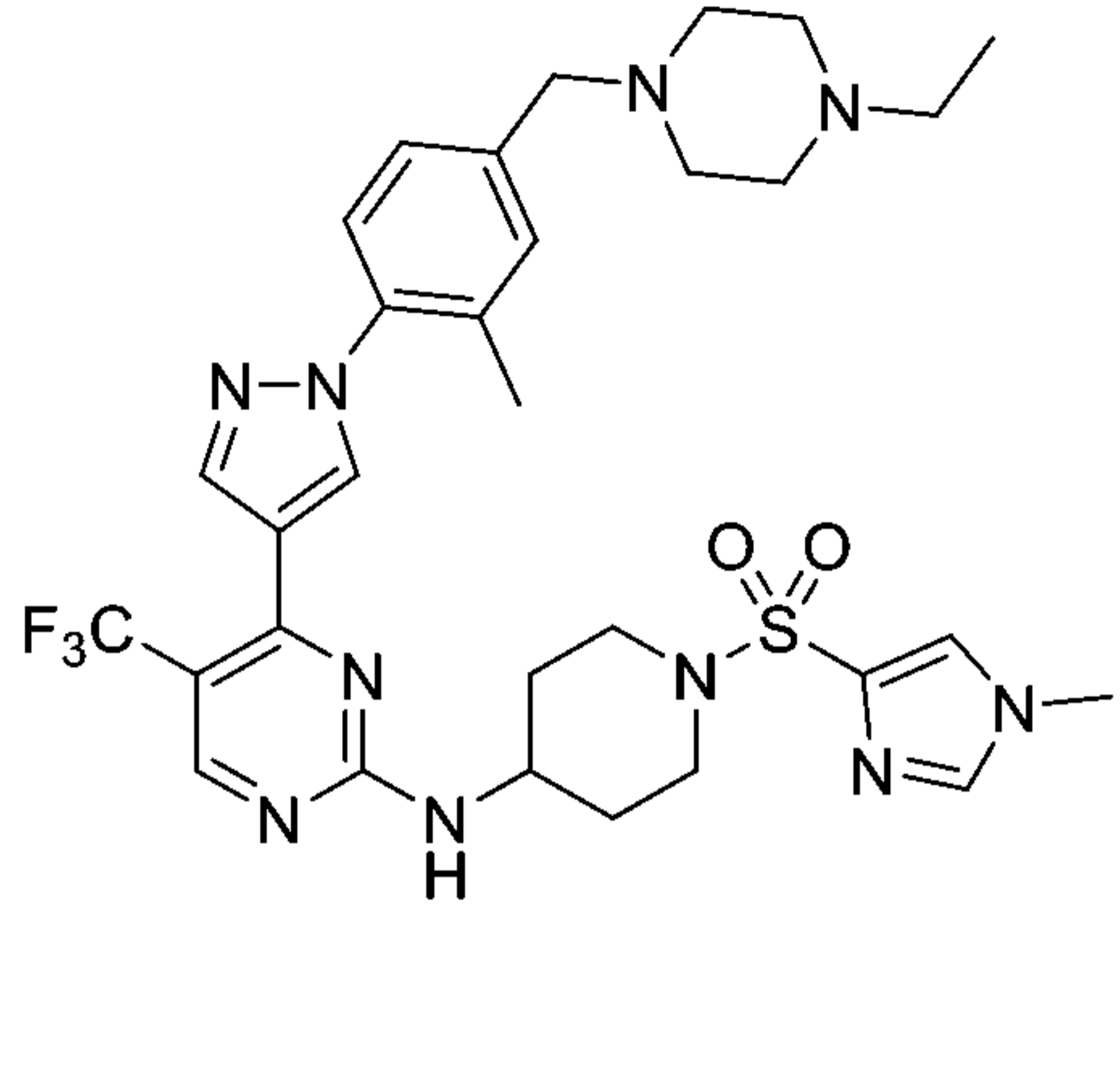
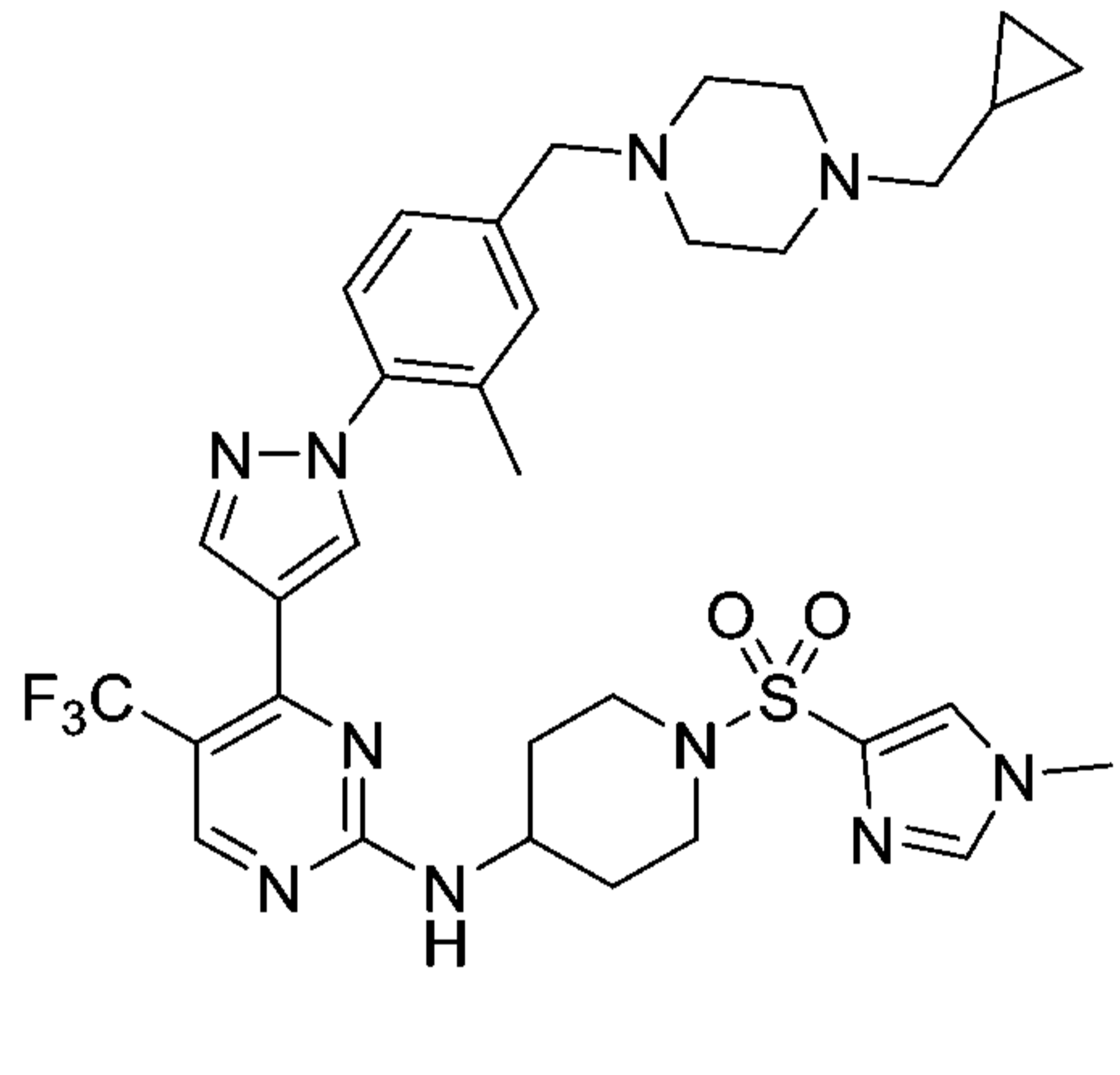
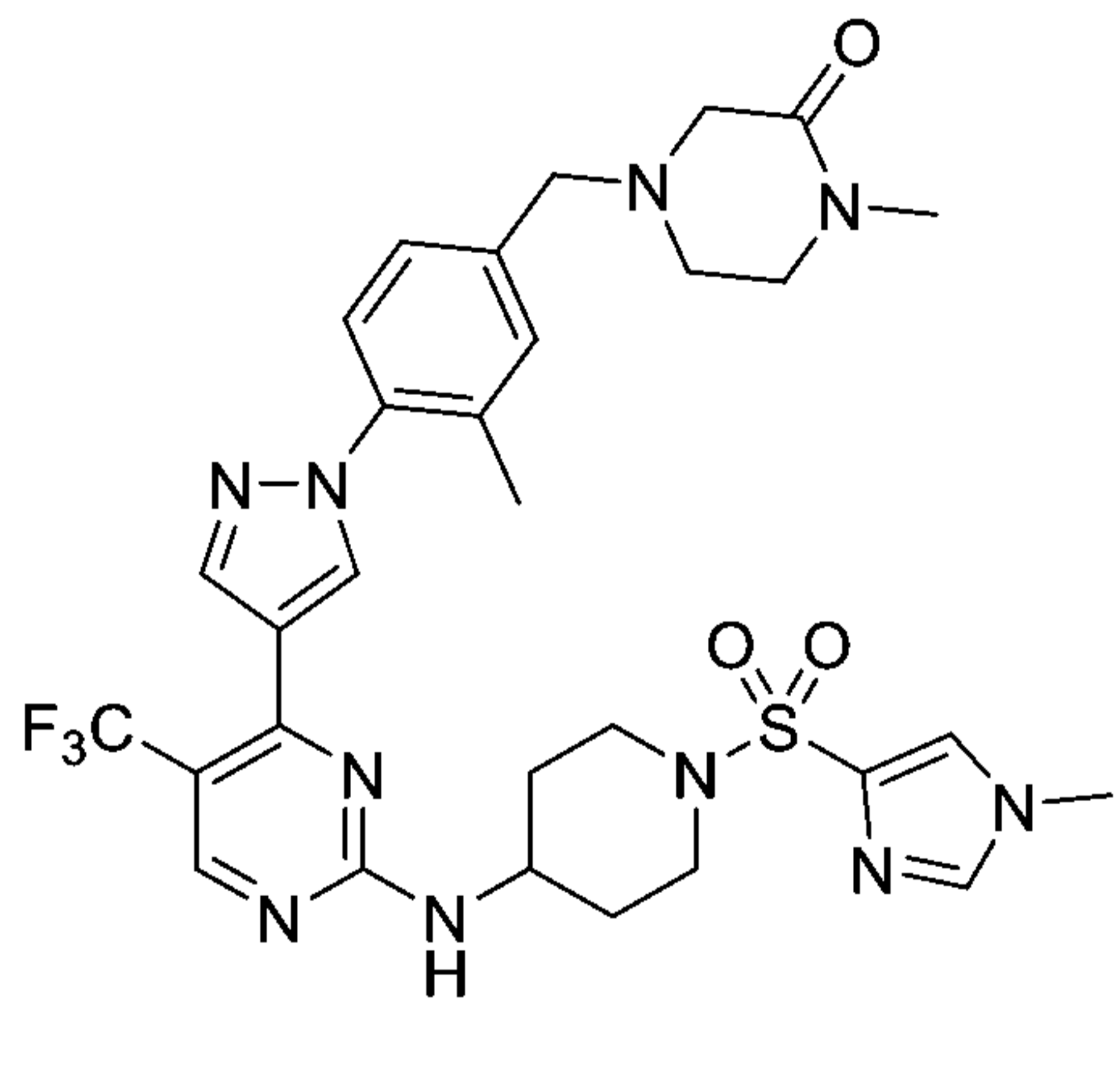


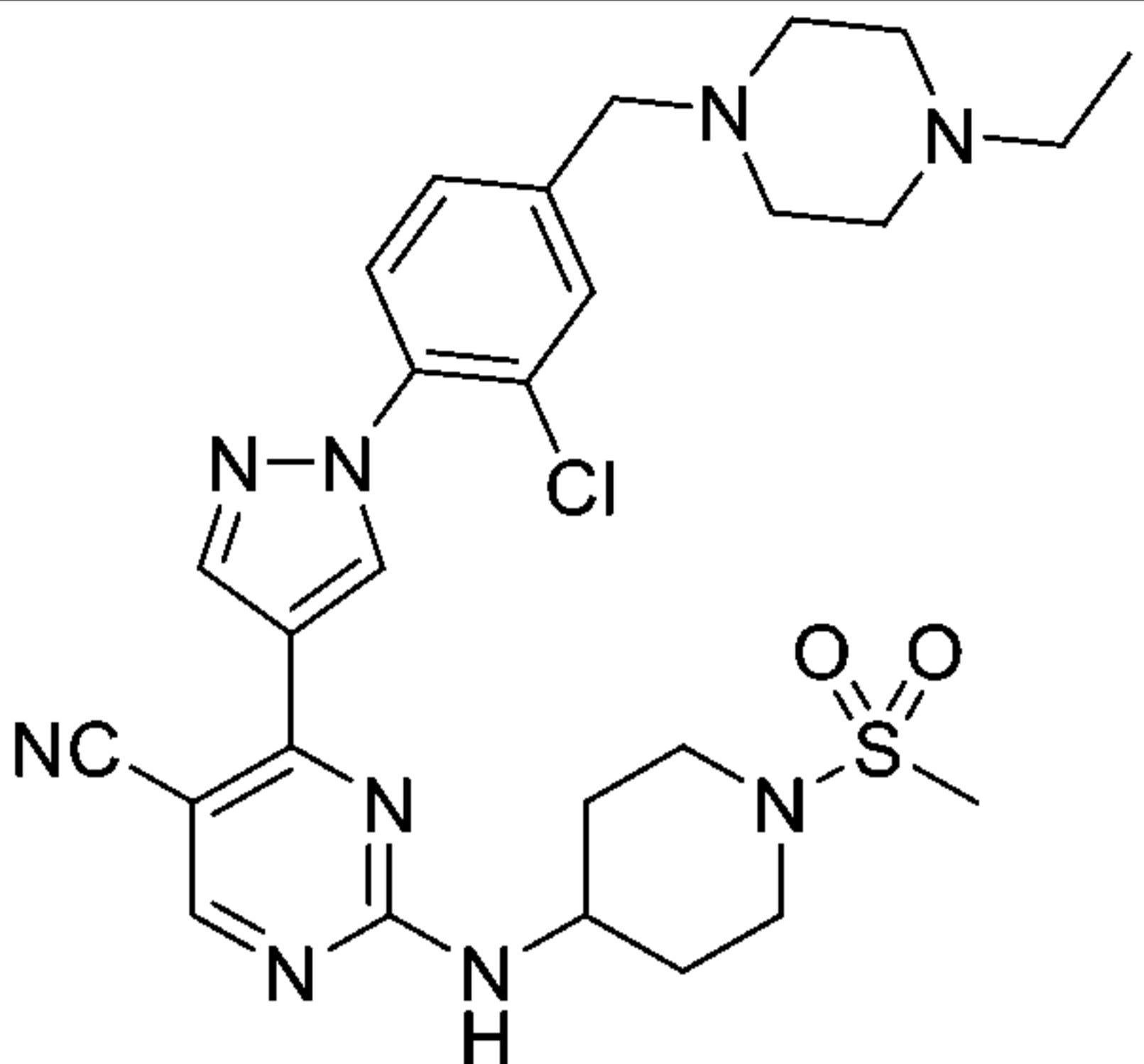
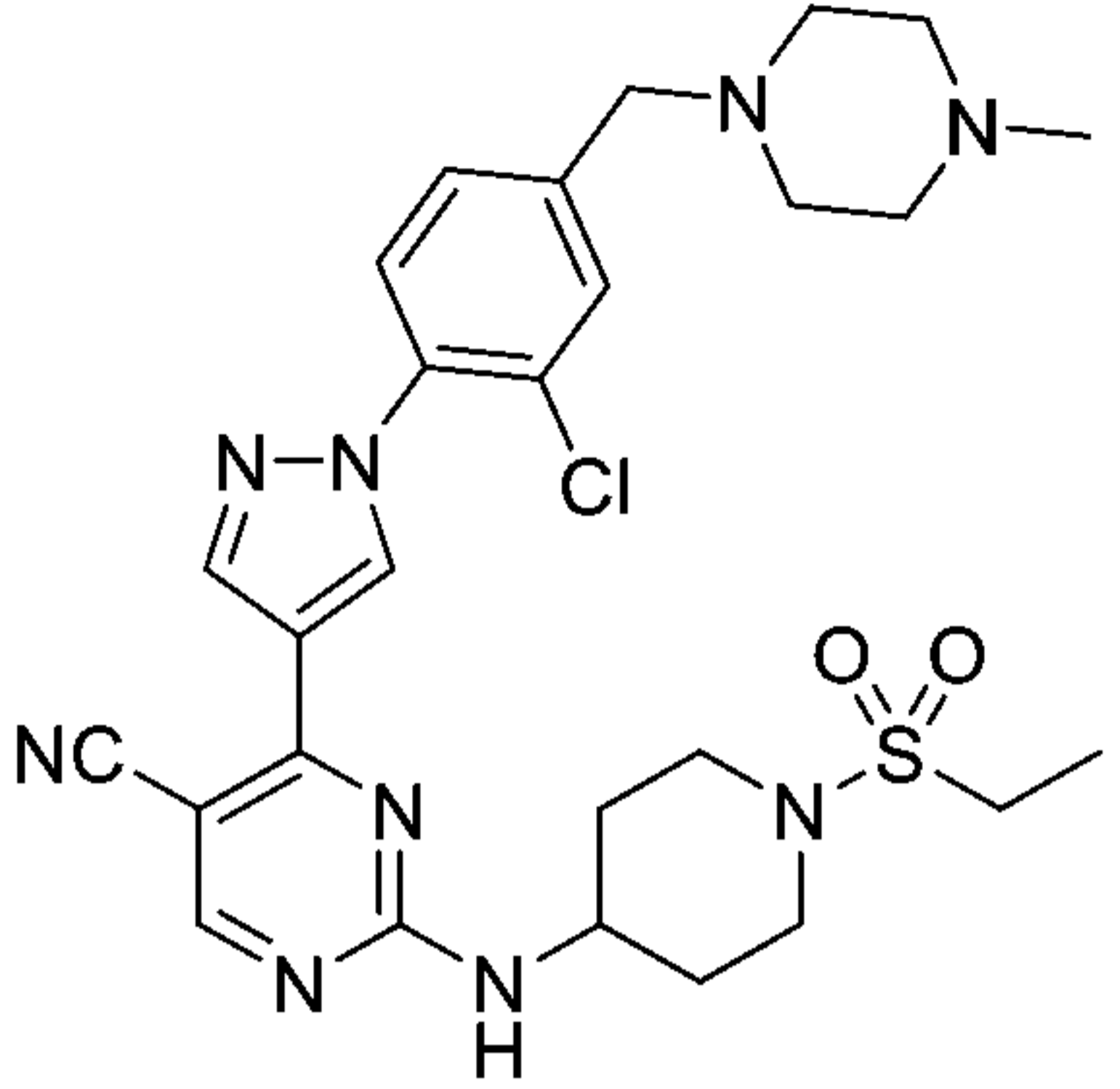
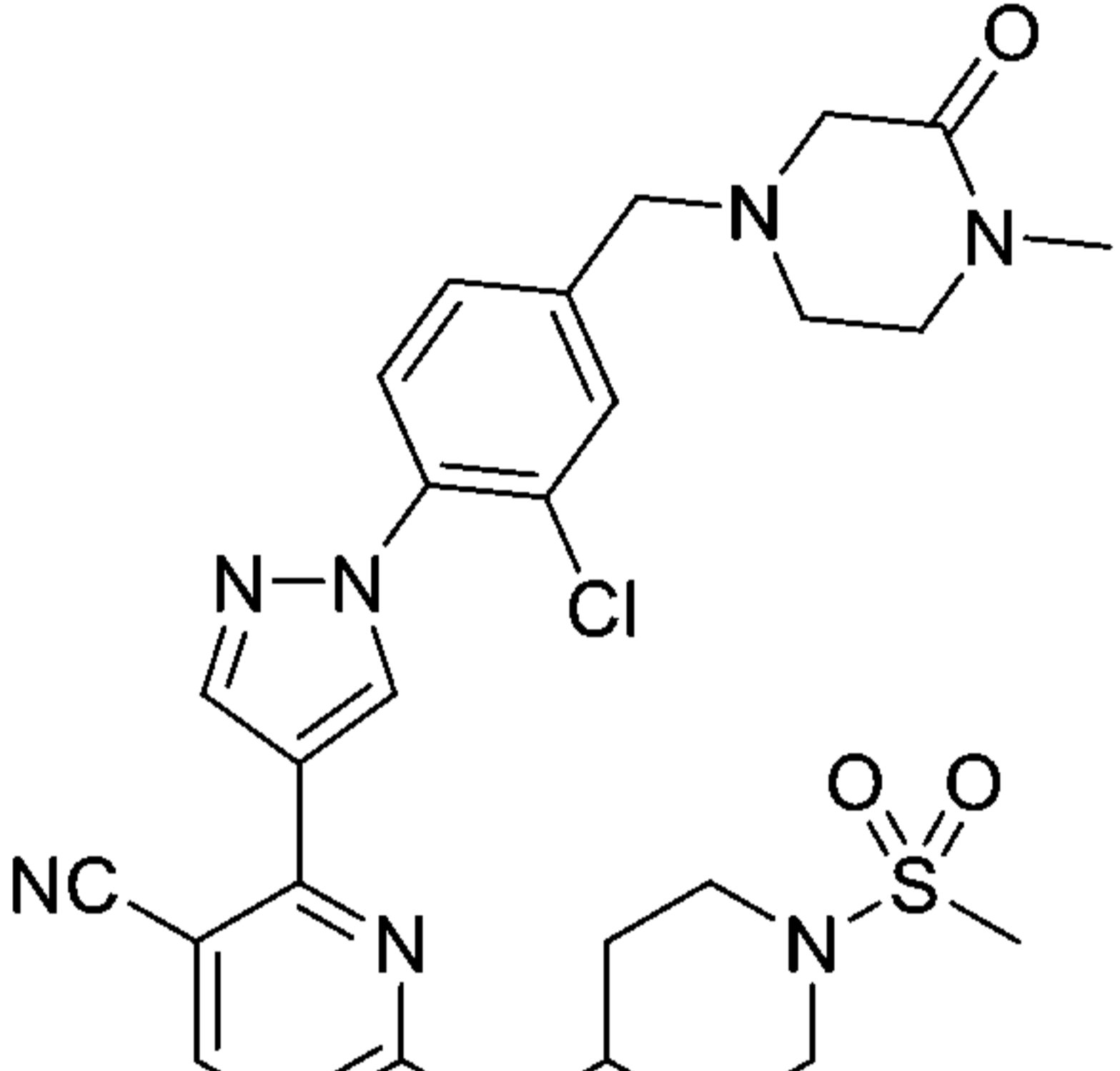
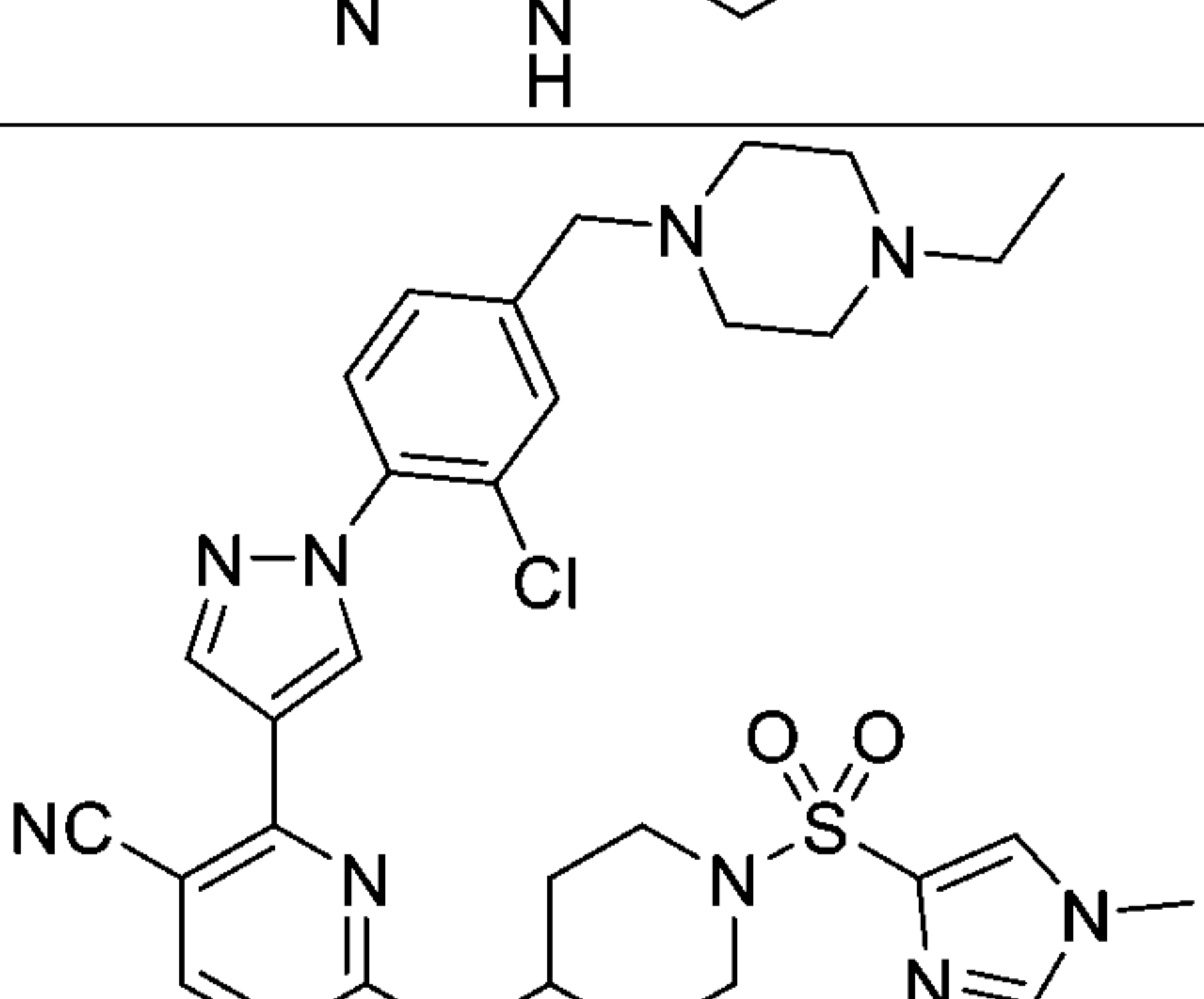
【0522】 此化合物係根據實例 229 中所闡述之程序，使用(*S*)-2-(羥基甲基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯代替(*R*)-2-(羥基甲基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯作

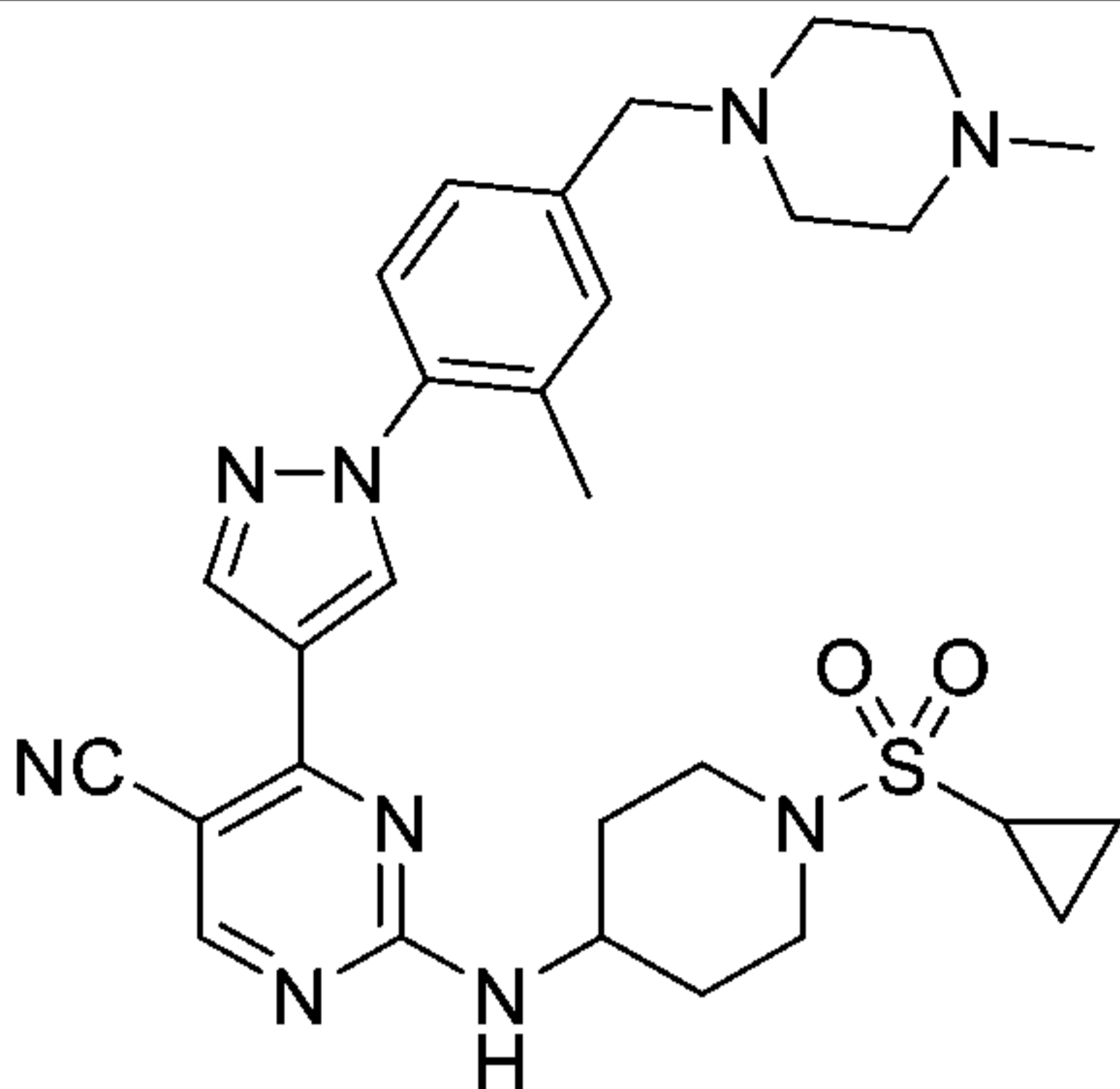
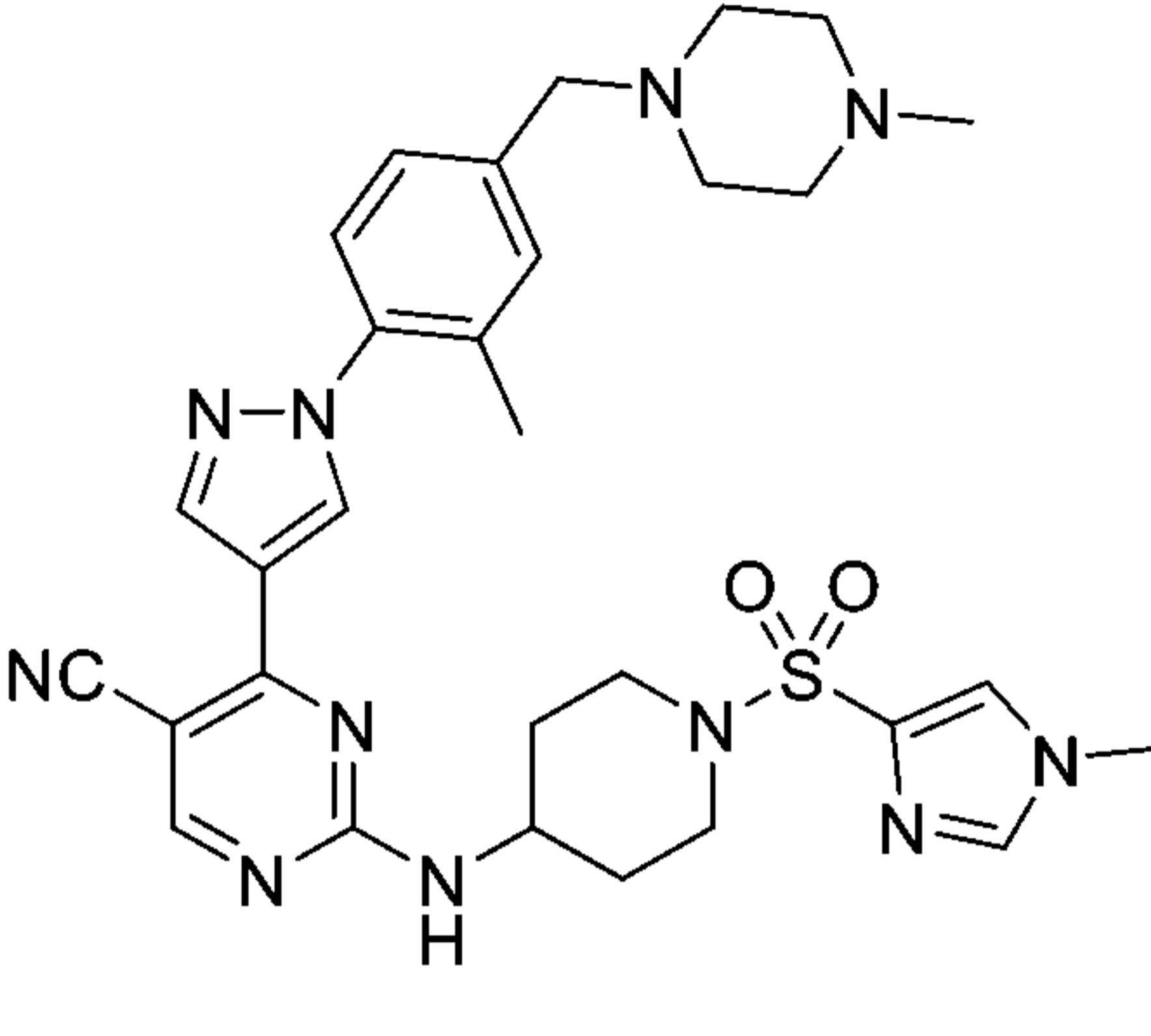
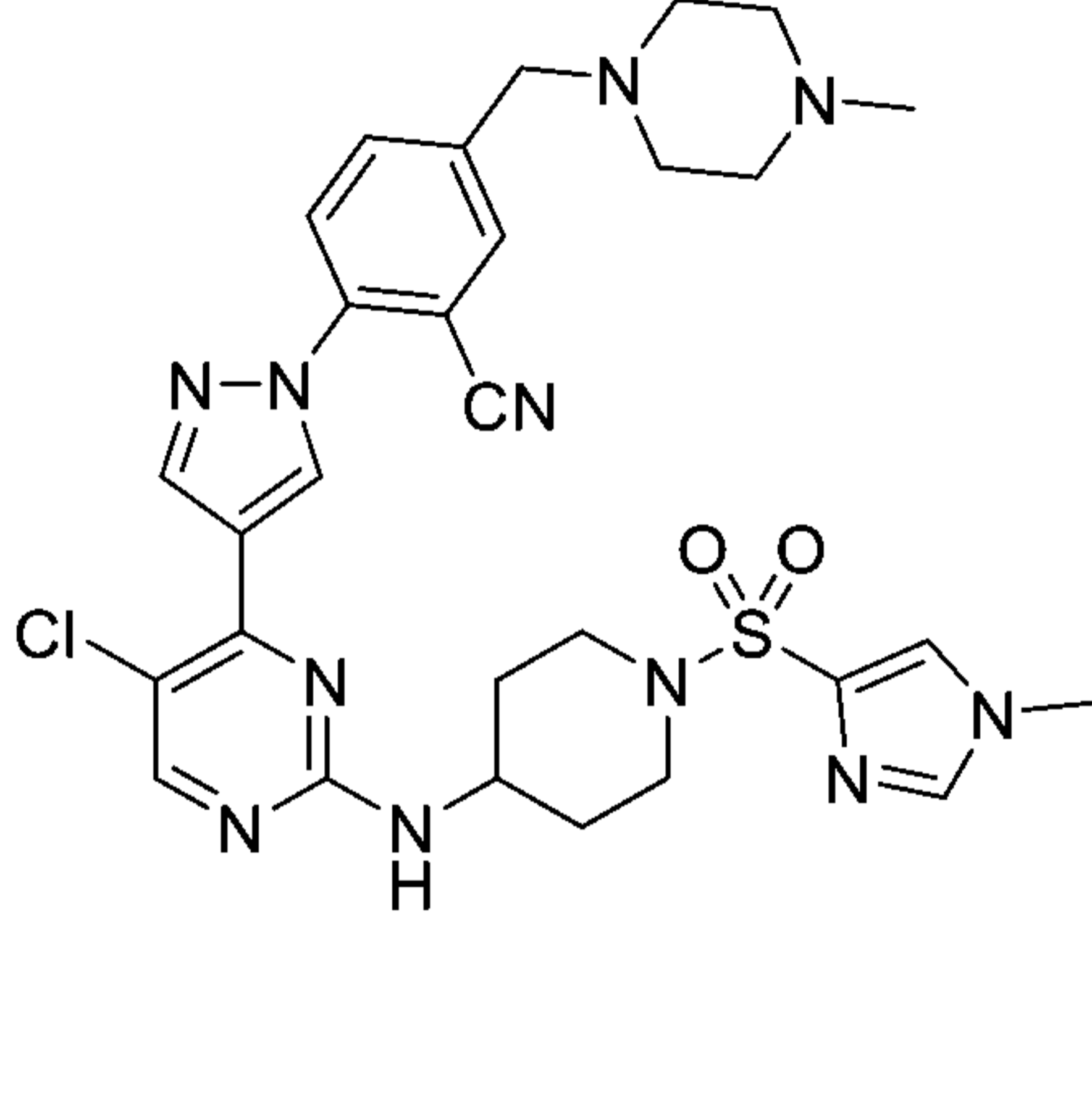
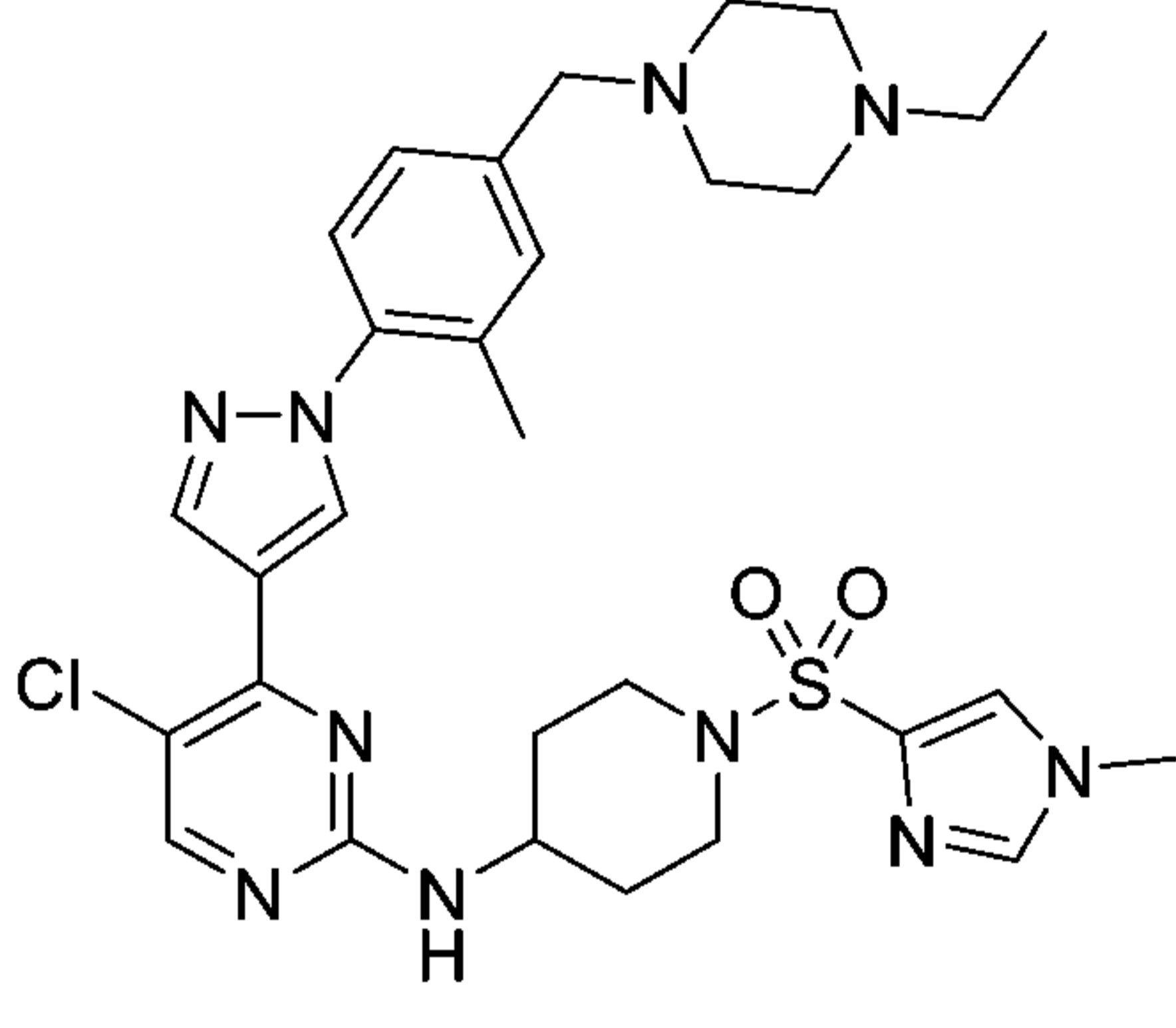
為起始材料來製備。C₃₂H₃₉F₃N₁₁O₂S 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ : m/z = 698.3 ; 實測值 : 698.4。

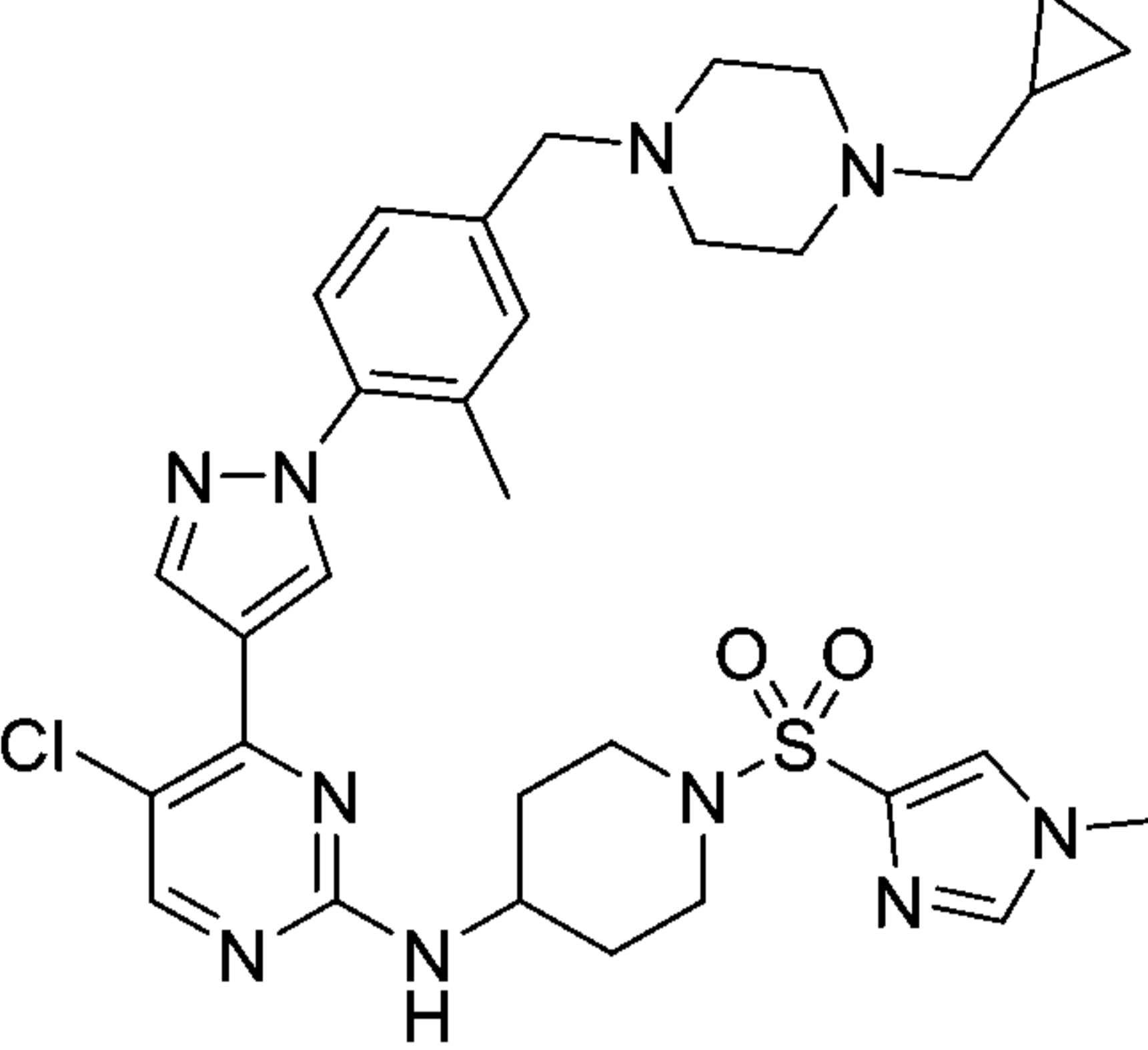
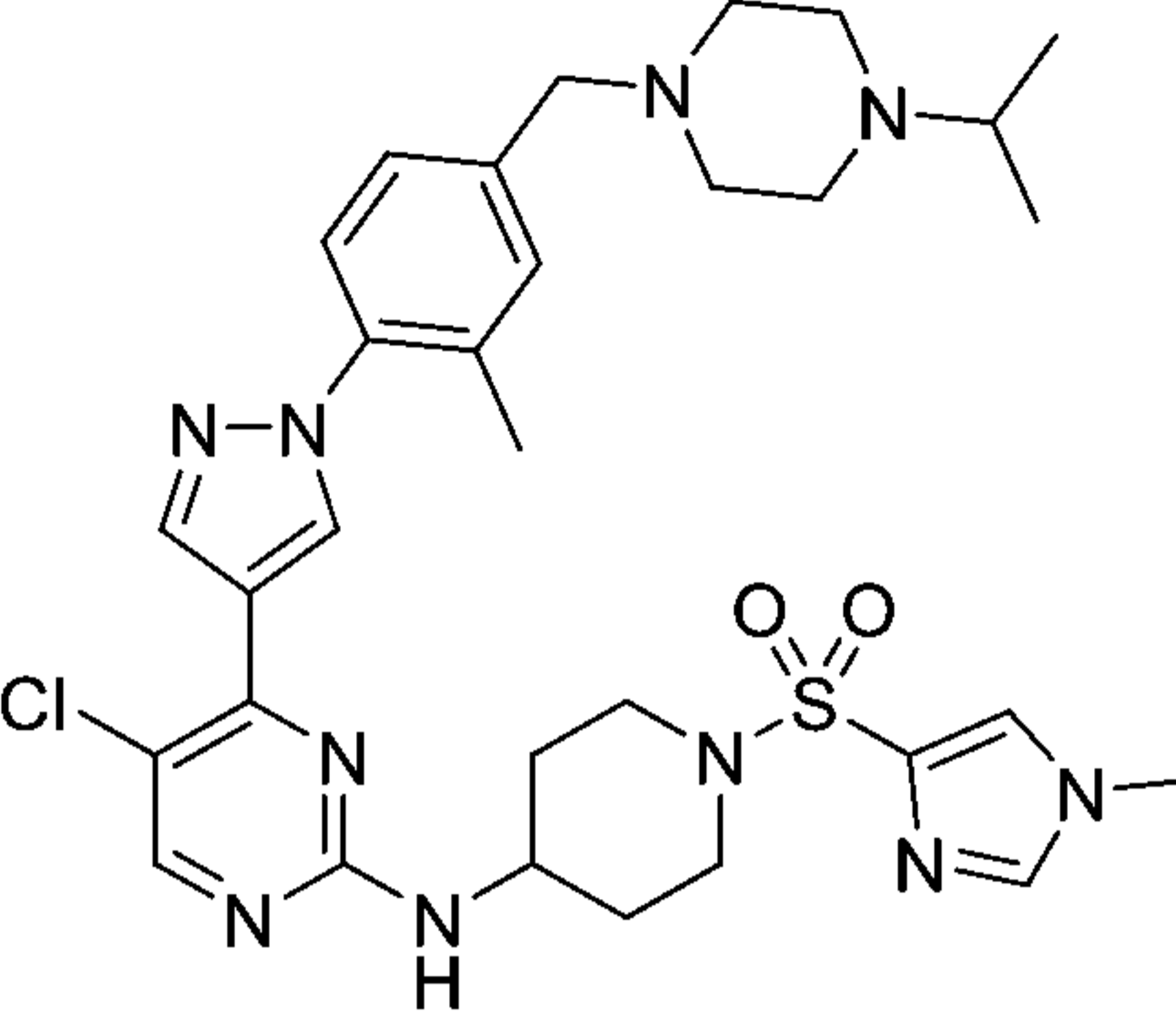
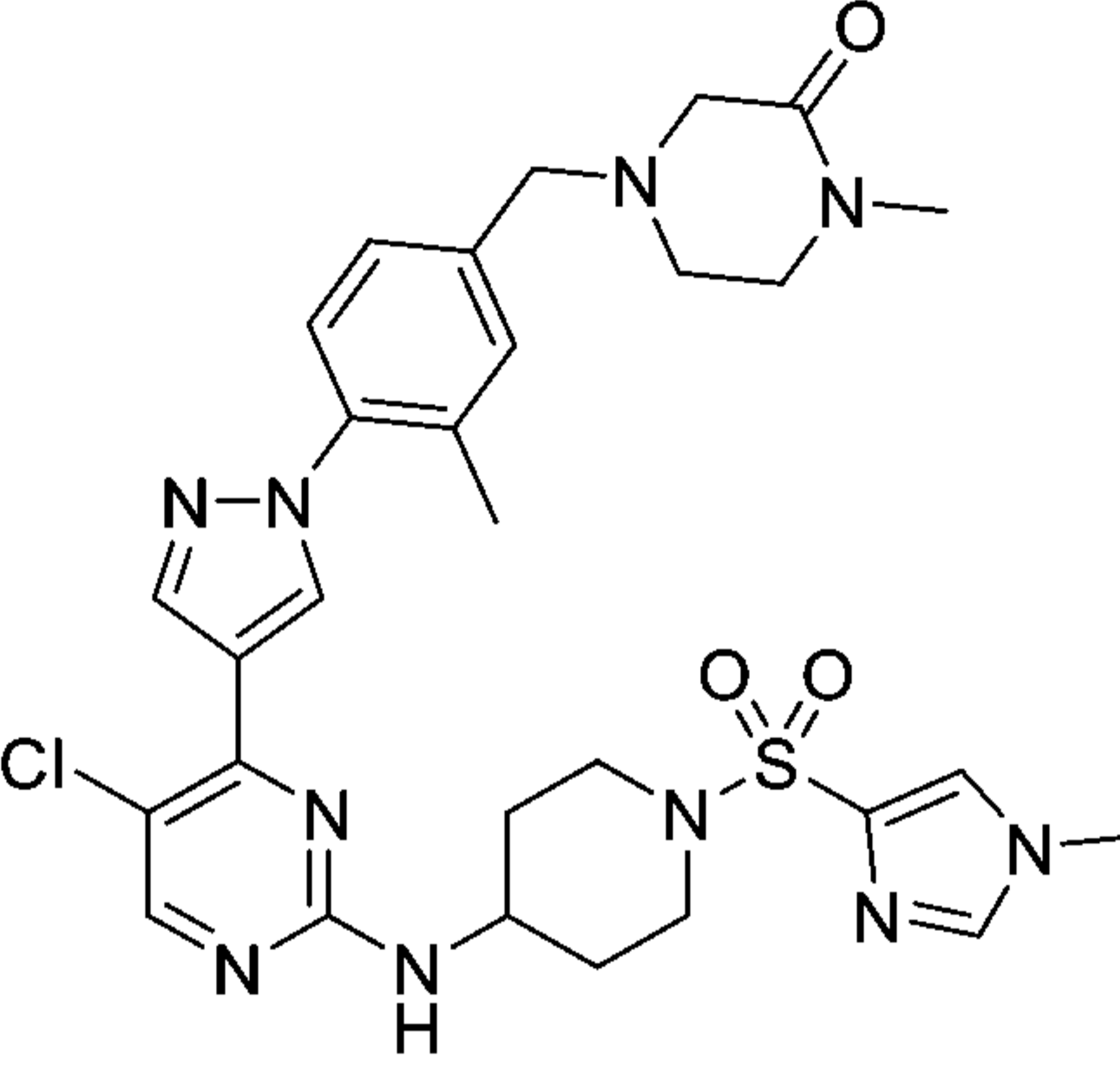
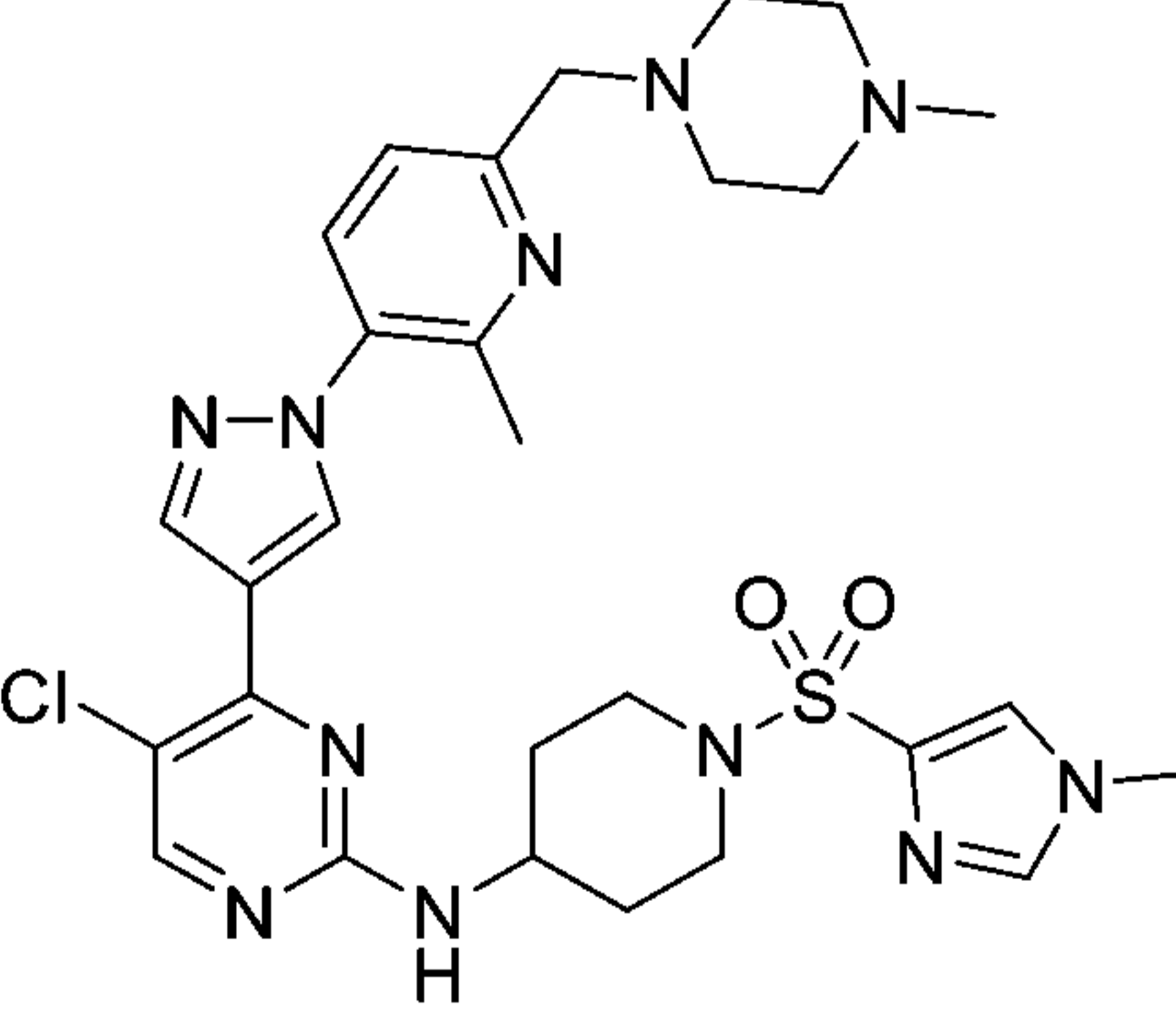
表 18. 表 18 中之化合物係根據**實例 100** 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

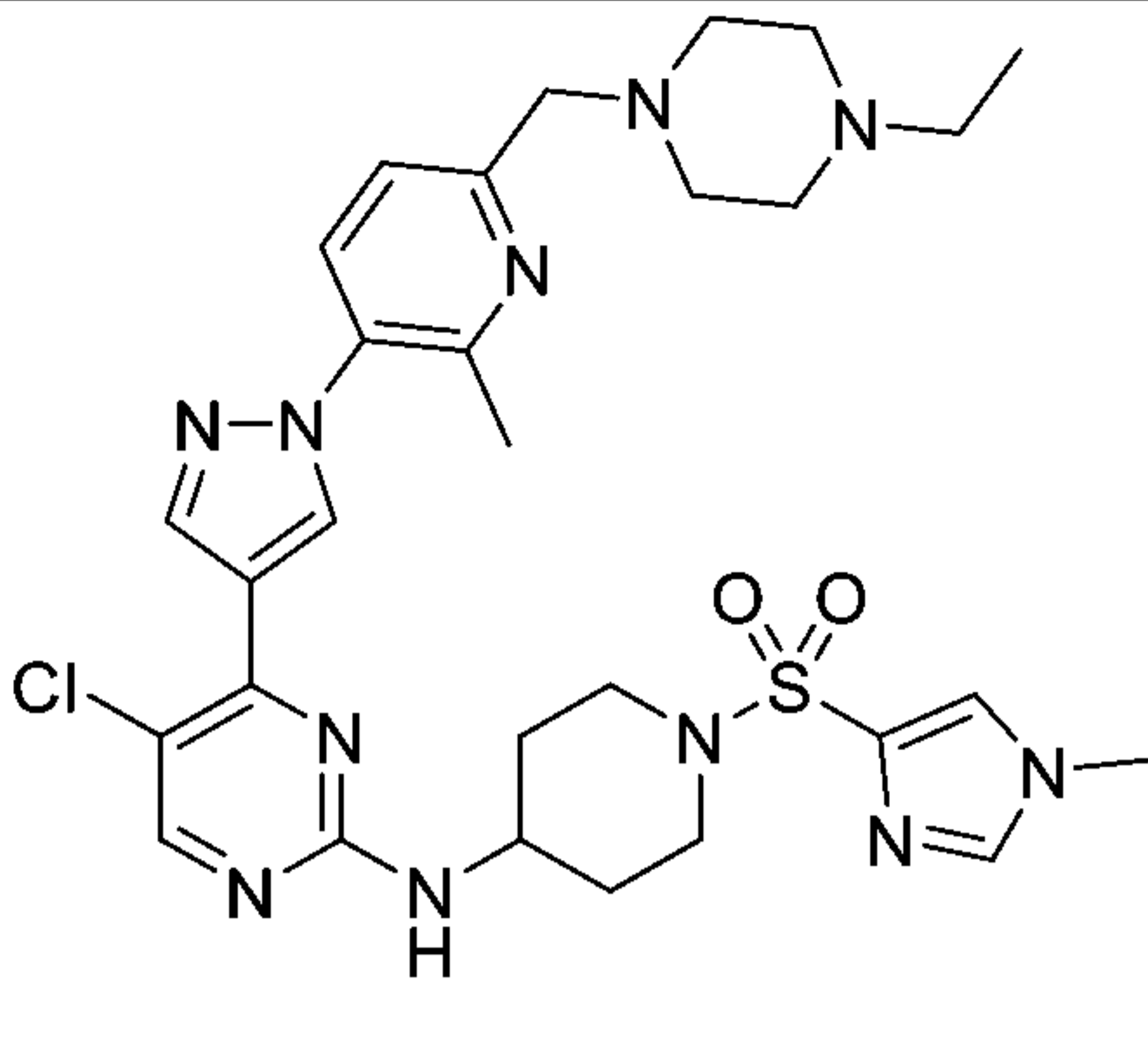
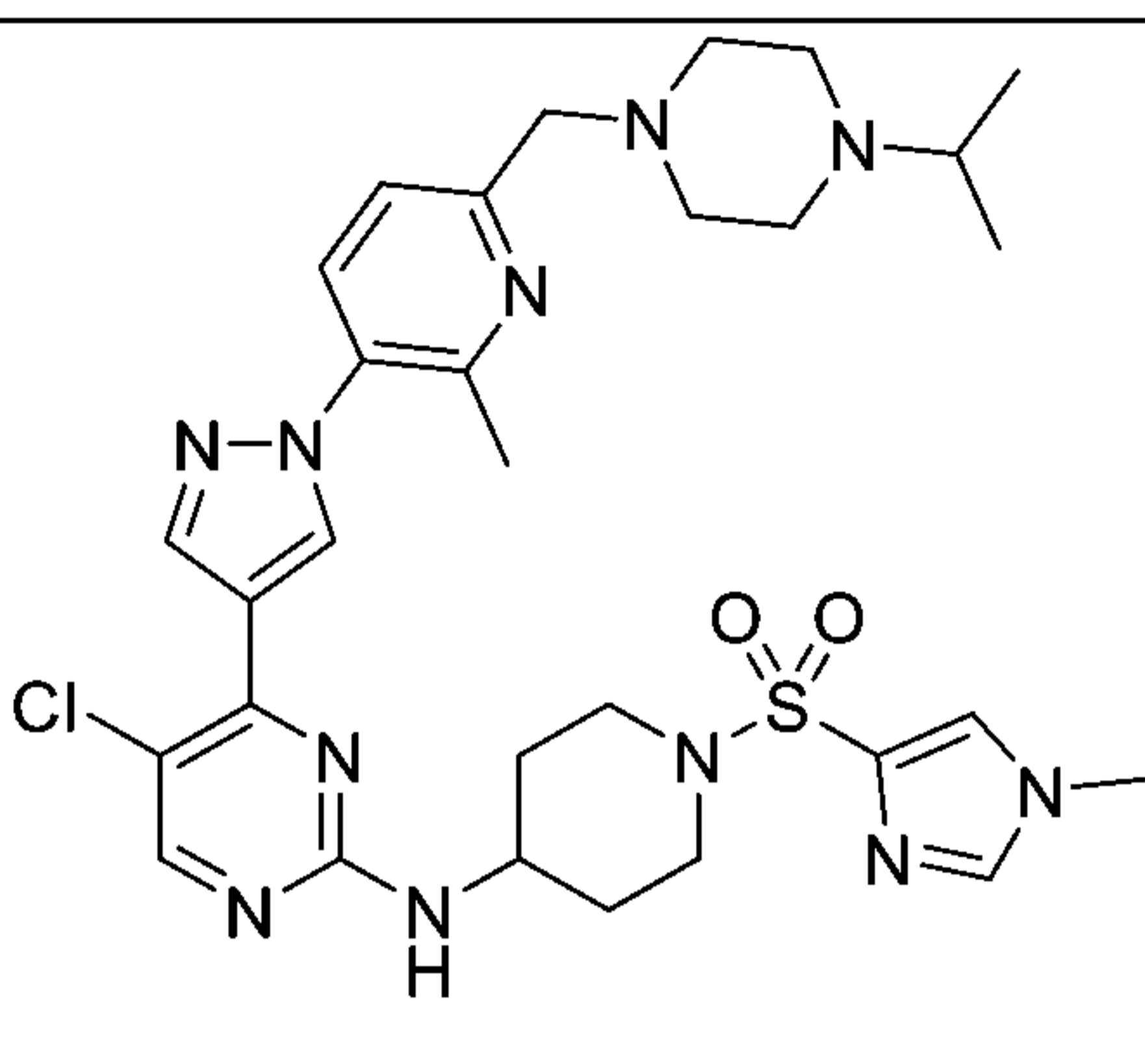
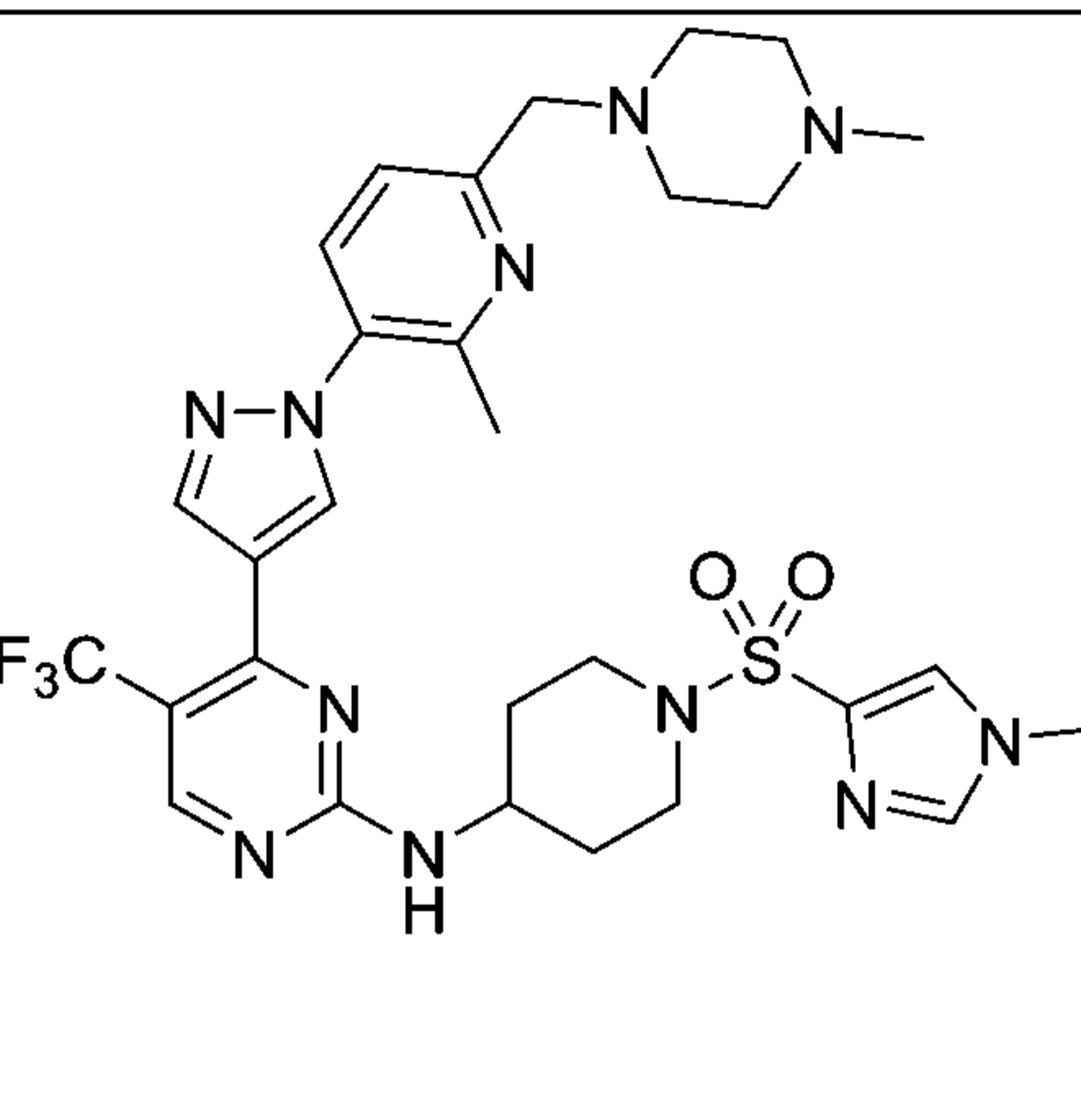
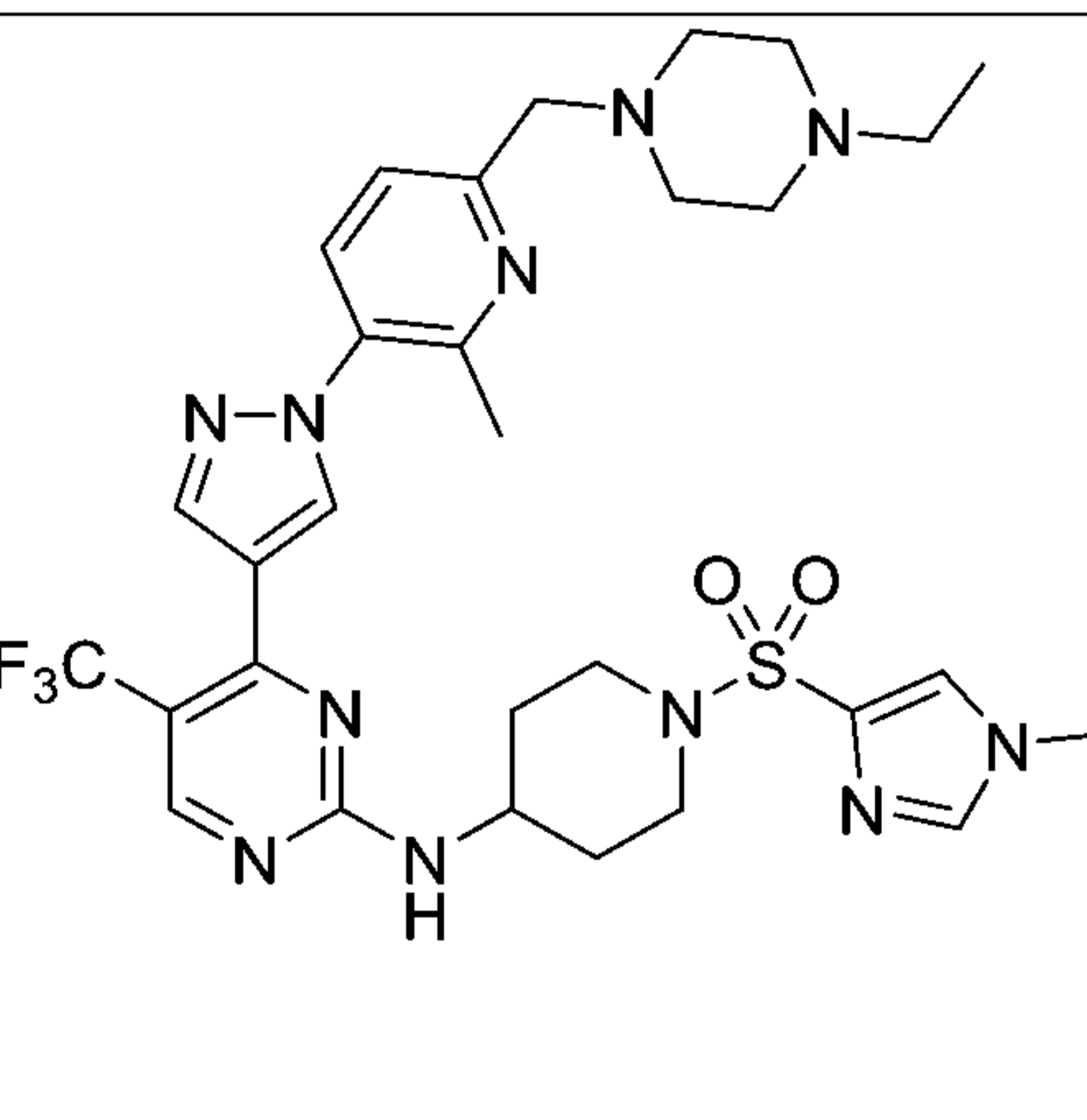
實例	名稱	結構	分析數據
231	4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 593.3
232	4-(1-(4-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 607.3
233	N-(1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 607.4

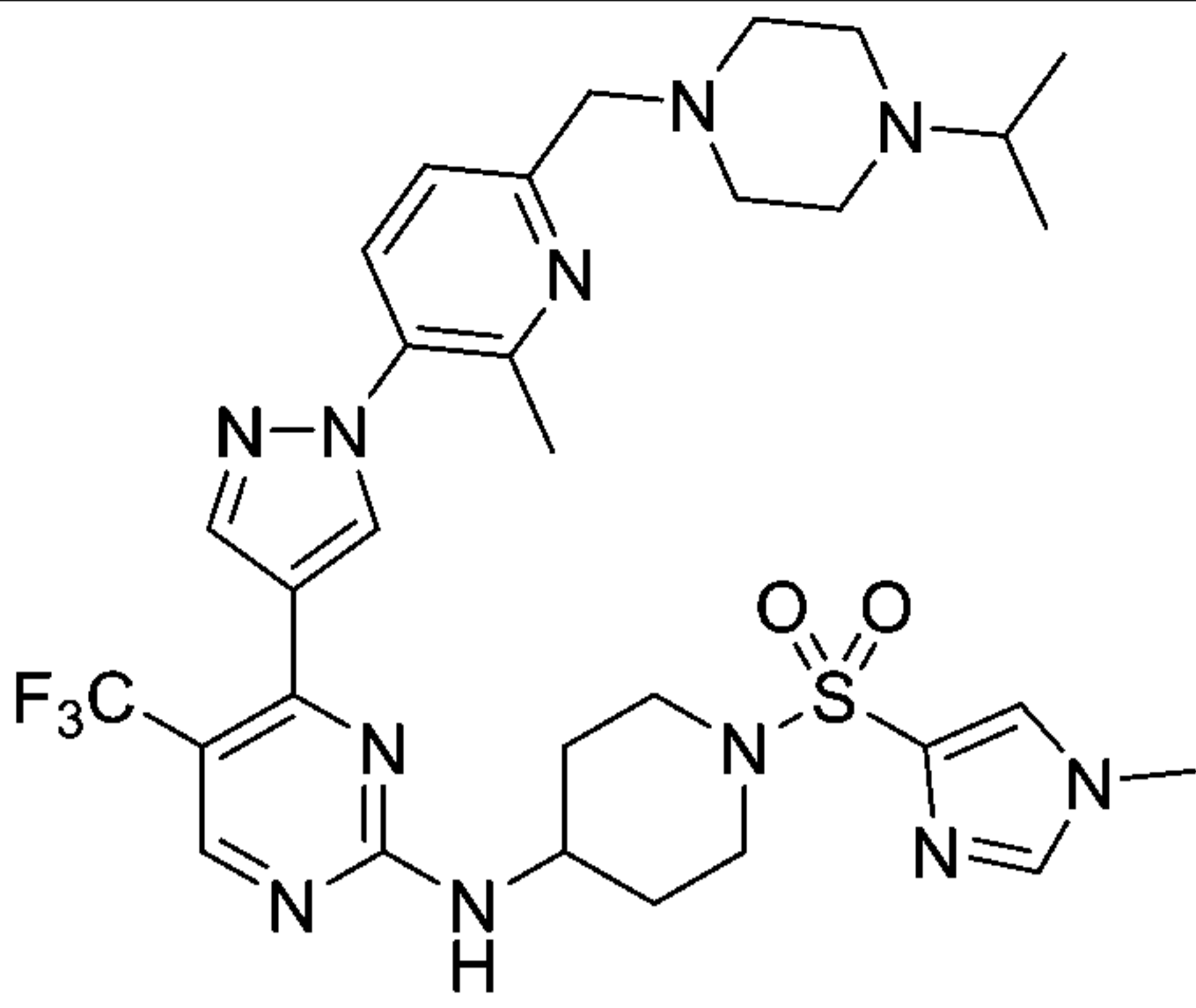
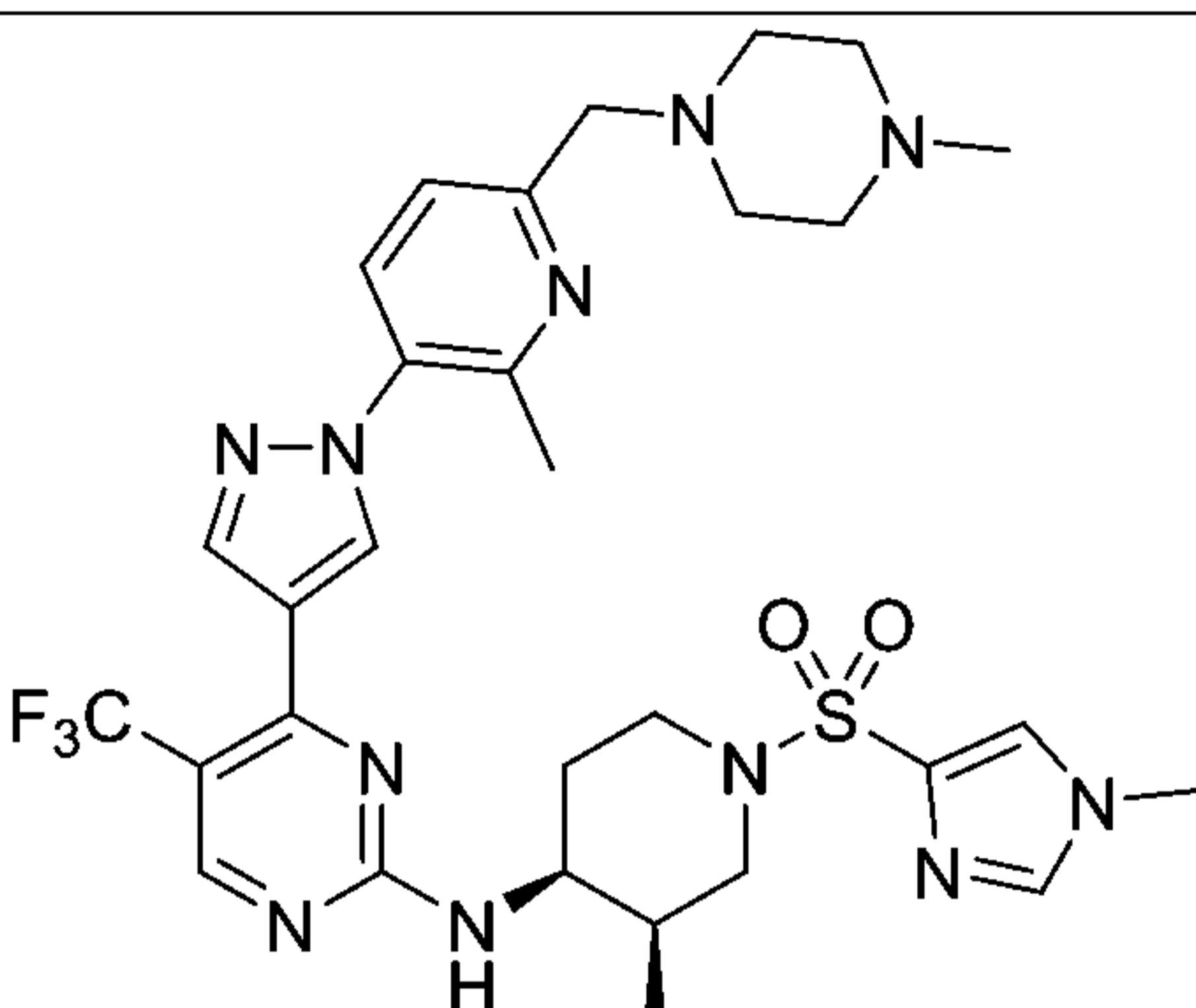
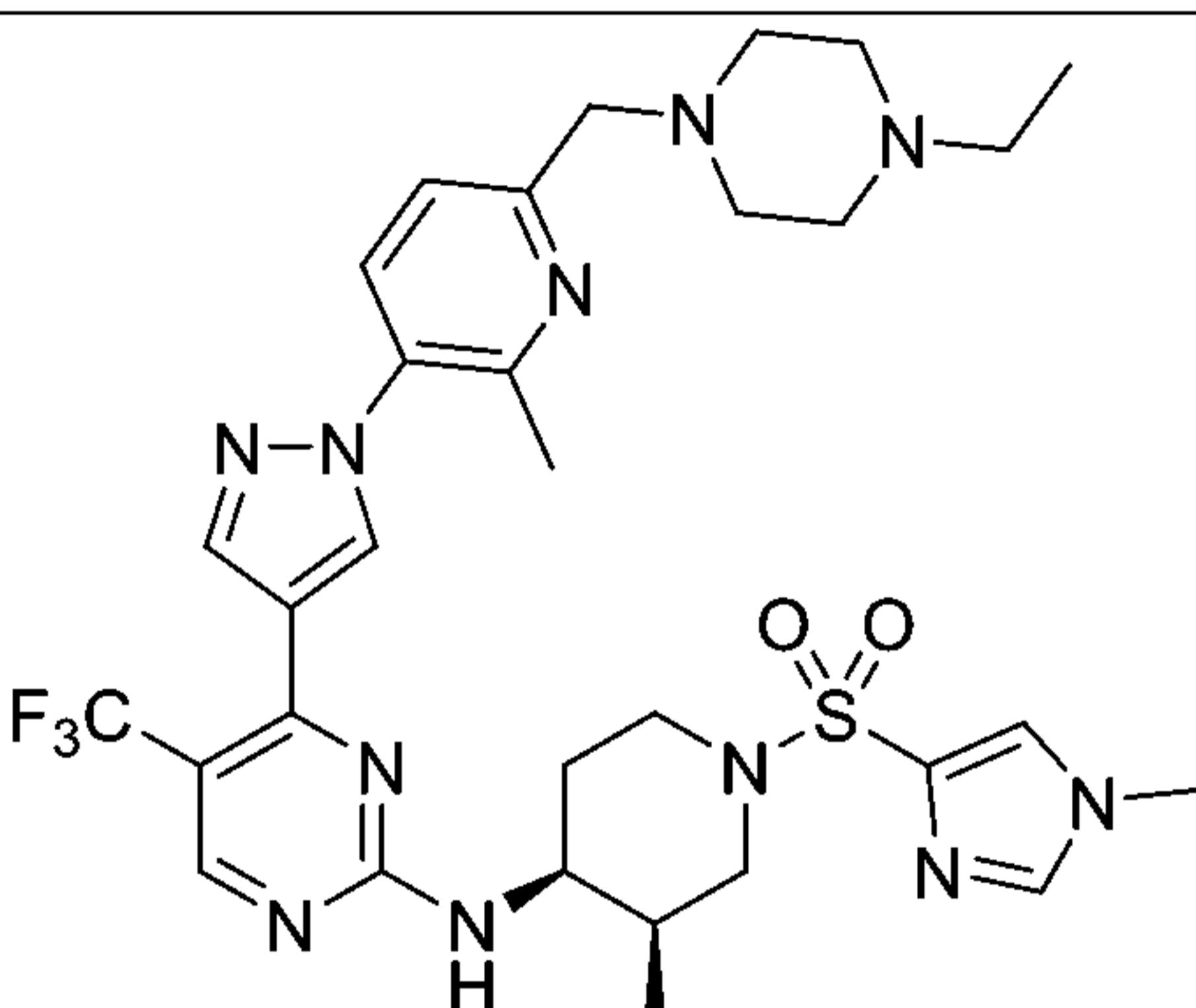
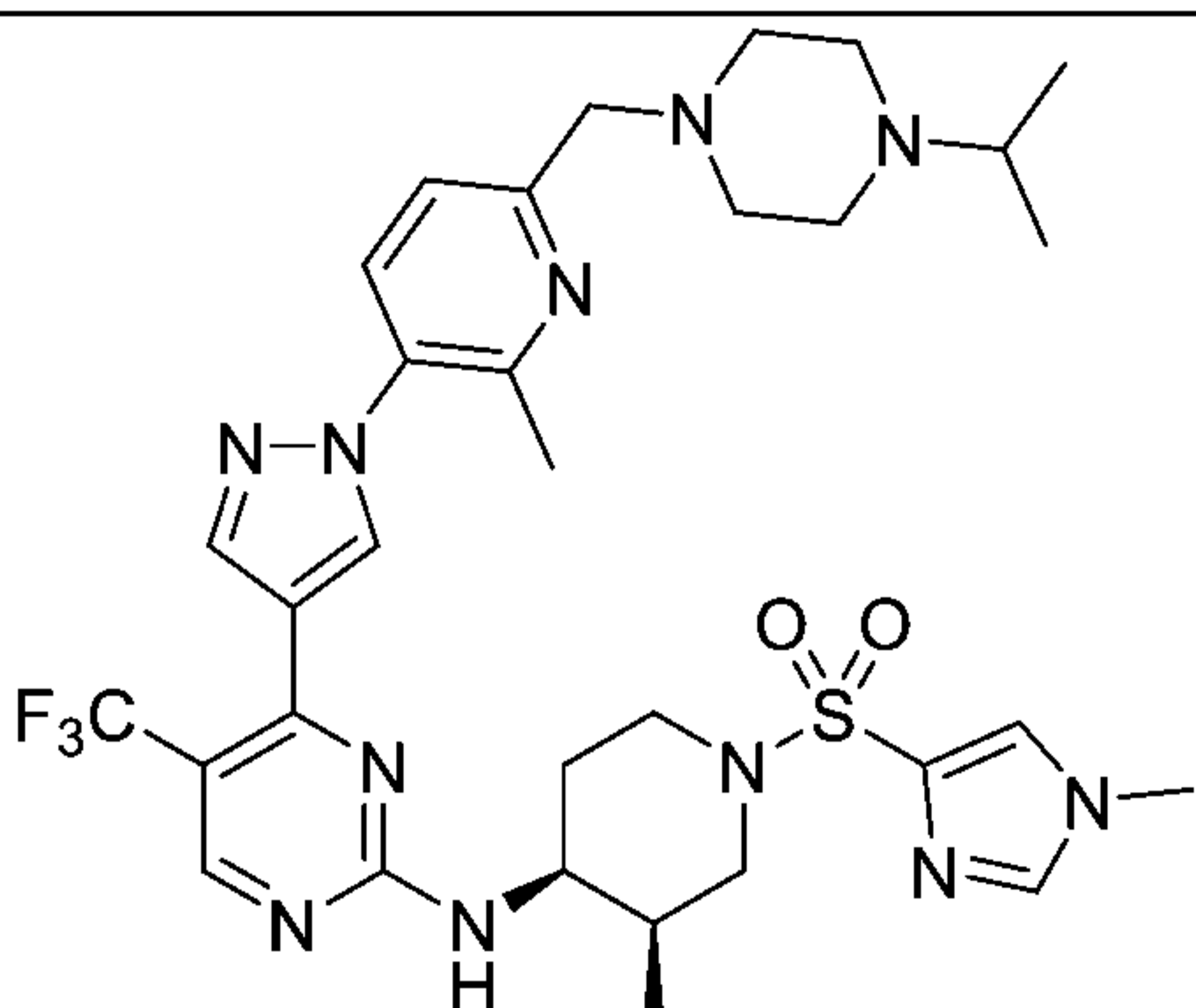
234	N-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 619.4
235	4-(1-(4-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苄基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 673.4
236	4-(1-(4-((4-(環丙基甲基)六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苄基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 699.4
237	1-甲基-4-(3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)苄基)六氫吡嗪-2-酮		LCMS 實測值 673.3

238	4-(1-(2-氯-4-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 584.3
239	4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 584.3
240	4-(1-(2-氯-4-((4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 584.2
241	4-(1-(2-氯-4-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 650.3

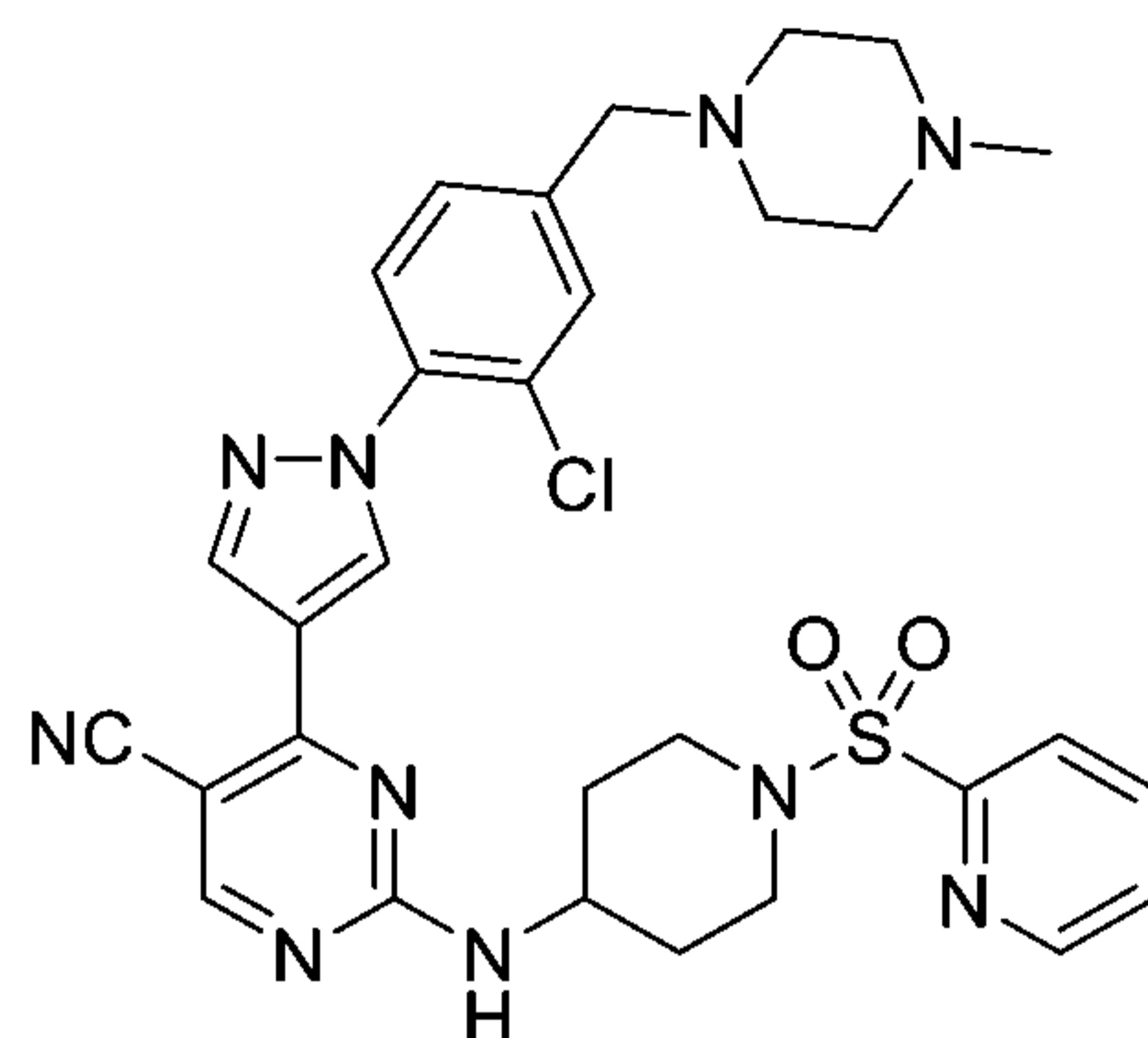
242	2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 576.3
243	2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 616.4
244	2-(4-(5-氯-2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-5-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯甲腈		LCMS 實測值 636.4
245	5-氯-4-(1-(4-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 639.3

246	5-氯-4-(1-(4-((4-(環丙基甲基)六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苄基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 665.3
247	5-氯-4-(1-(4-((4-異丙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苄基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 653.2
248	4-(4-(4-(5-氯-2-((1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-甲基苄基)-1-甲基六氫吡嗪-2-酮		LCMS 實測值 639.3
249	5-氯- <i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 626.2

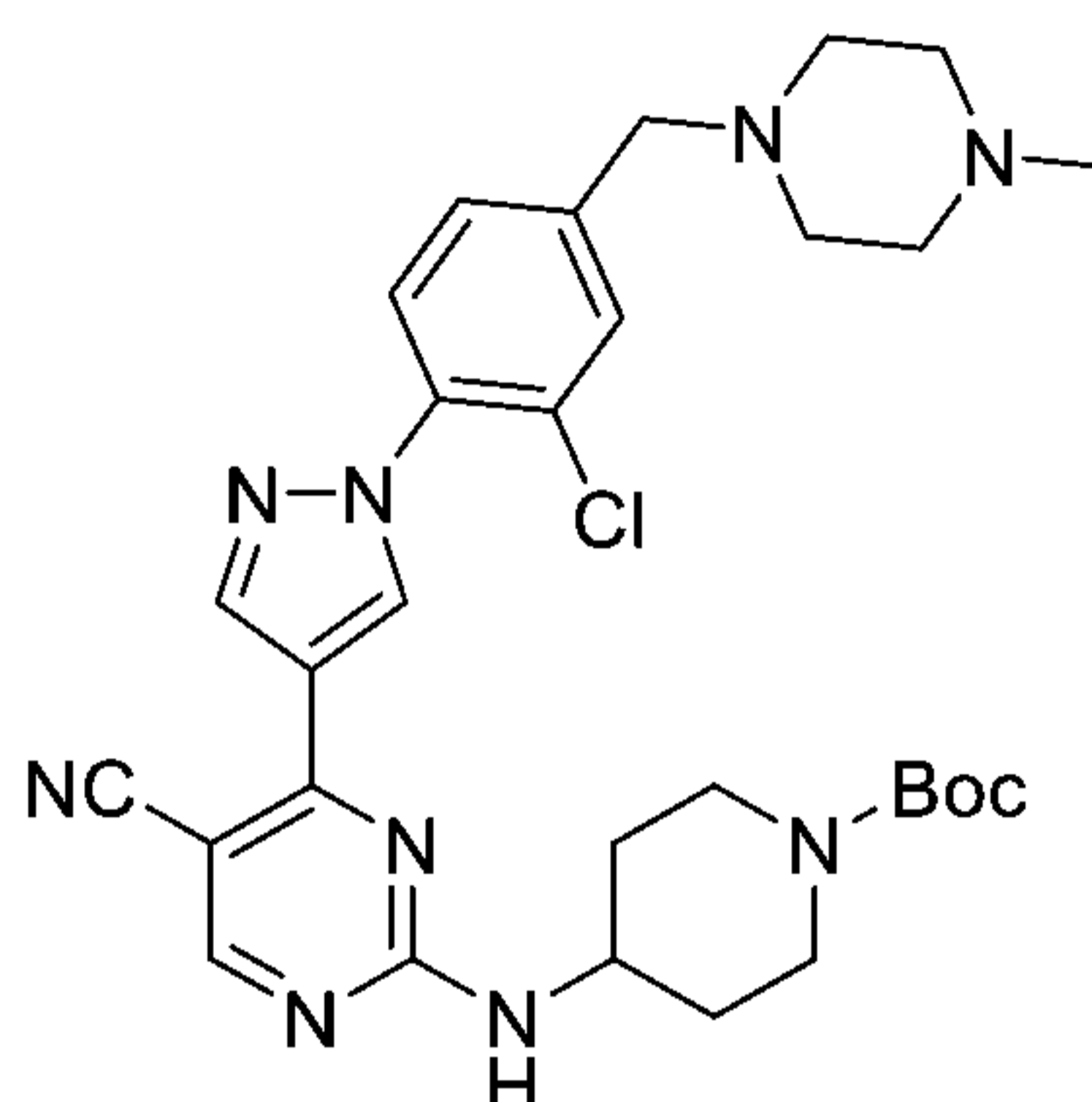
250	5-氯-4-(1-(6-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 640.3
251	5-氯-4-(1-(6-((4-異丙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 654.3
252	<i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 660.3
253	4-(1-(6-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 674.3

254	4-(1-(6-((4-異丙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> -(1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 688.4
255	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 674.3
256	4-(1-(6-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 688.4
257	4-(1-(6-((4-異丙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-1-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 702.3

實例258. 4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



步驟1 : 4-((4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



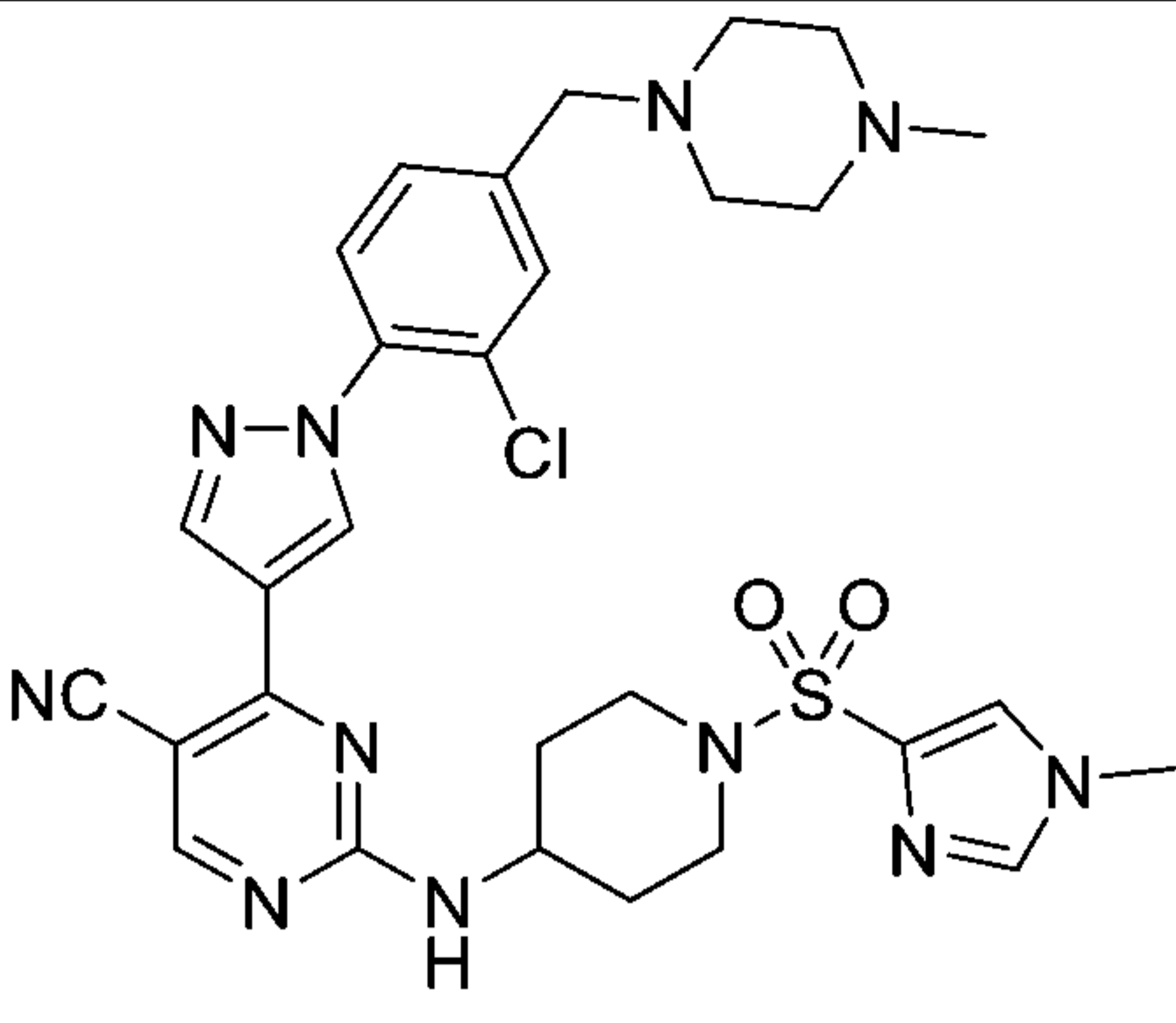
【0523】 向4-((4-(1-(2-氯-4-甲醯基苯基)-1H-吡啶-4-基)-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體34, 100 mg, 0.197 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.5 mL)中之混合物添加1-甲基六氫吡嗪(39.4 mg, 0.394 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(68.8 μ L, 0.395 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘, 之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(125 mg, 0.591 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物濃縮, 且接著藉由矽膠急速管柱層析(利用0%至10% MeOH/CH₂Cl₂梯度溶析)來純化粗製殘餘物。C₃₀H₃₉ClN₉O₂之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 592.3; 實測值592.2。

步驟2 : 4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈

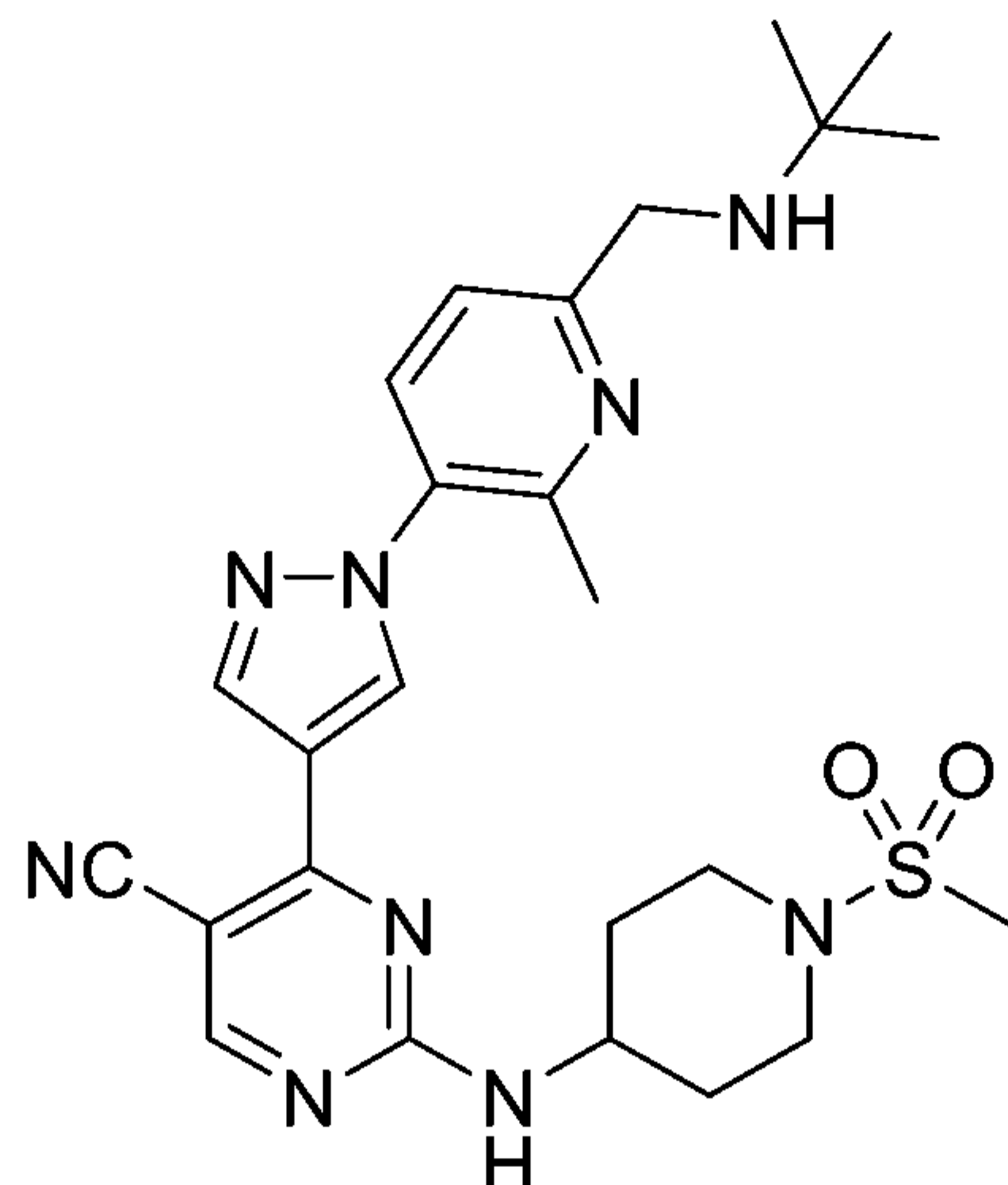
【0524】 向4-((4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(來自步驟1, 20 mg, 0.034 mmol)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之混合物添加4莫耳濃度之HCl於1,4-二噁烷中之溶液(33.8 μL, 0.135 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將該混合物濃縮, 且向殘餘物添加CH₂Cl₂ (2 mL), 隨後添加吡啶-2-磺醯氯(12 mg, 0.068 mmol)及三乙胺(14 μL, 0.10 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。接著將反應混合物濃縮, 且向粗製殘餘物添加甲醇/水(5:1, v/v), 且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)來純化混合物。C₃₀H₃₄ClN₁₀O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 633.2; 實測值633.2。

表 19. 表 19 中之化合物係根據實例 258 中所陳述之合成方案, 使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
259	4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 596.3
260	4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-2-((1-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 636.2

261	4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 636.2
-----	---	--	-------------------

實例 262. 4-(1-(6-((第三丁基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈



【0525】 向4-(1-(6-甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(中間體33, 20 mg, 0.043 mmol)於CH₂Cl₂ (0.5 mL)中之混合物添加2-甲基丙-2-胺(9.4 mg, 0.13 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(15 μL, 0.086 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘, 之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(27.3 mg, 0.129 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物濃縮, 且向粗製殘餘物添加甲醇/水(5:1, v/v), 且利用製備型LCMS (Sunfire C18管柱, 利用含有0.1% TFA之乙腈/水梯度溶析, 流量為60 mL/min)來純化混合物。C₂₅H₃₄N₉O₂S之LCMS計算值(M+H)⁺: m/z = 524.3; 實測值: 524.3。

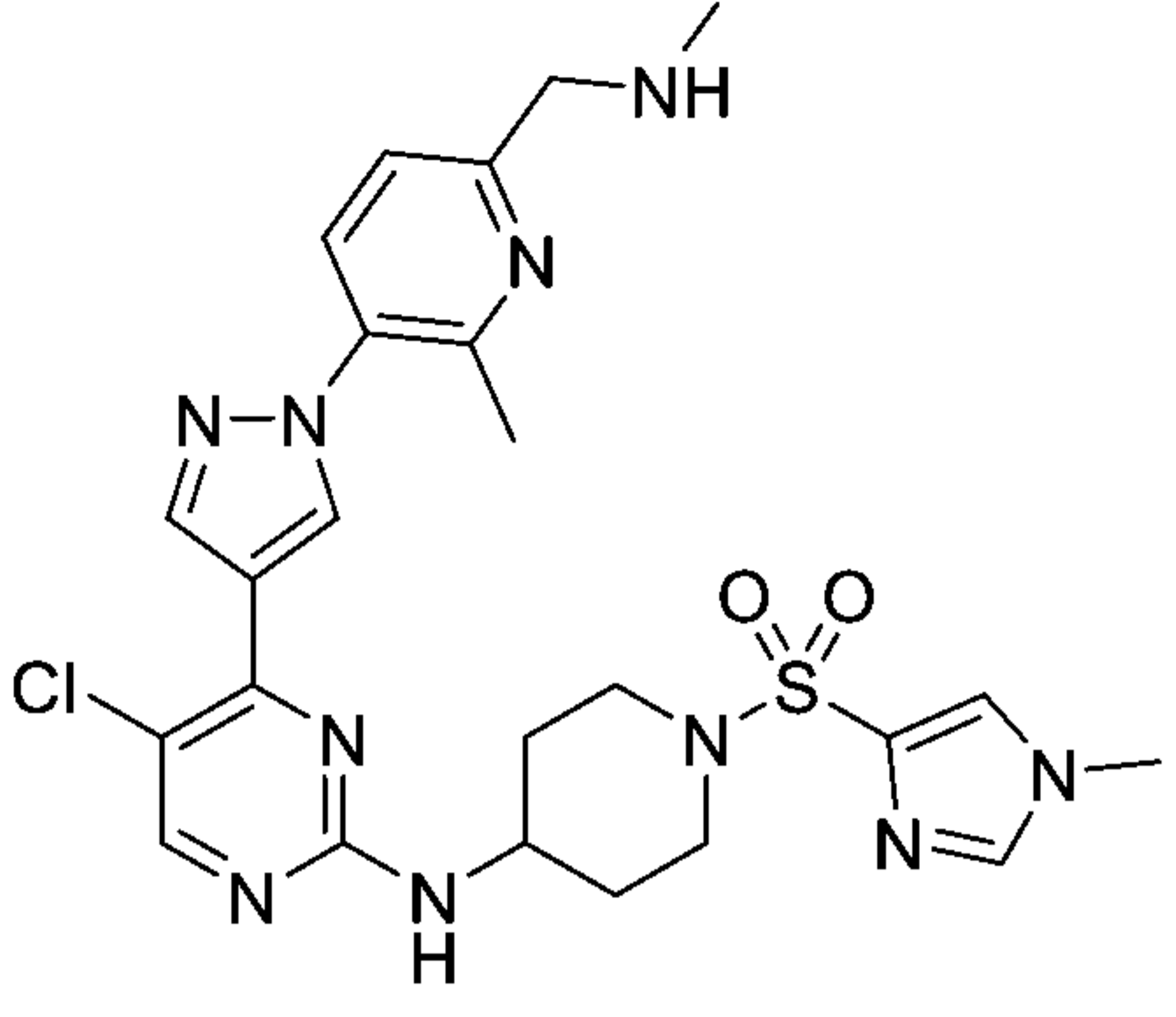
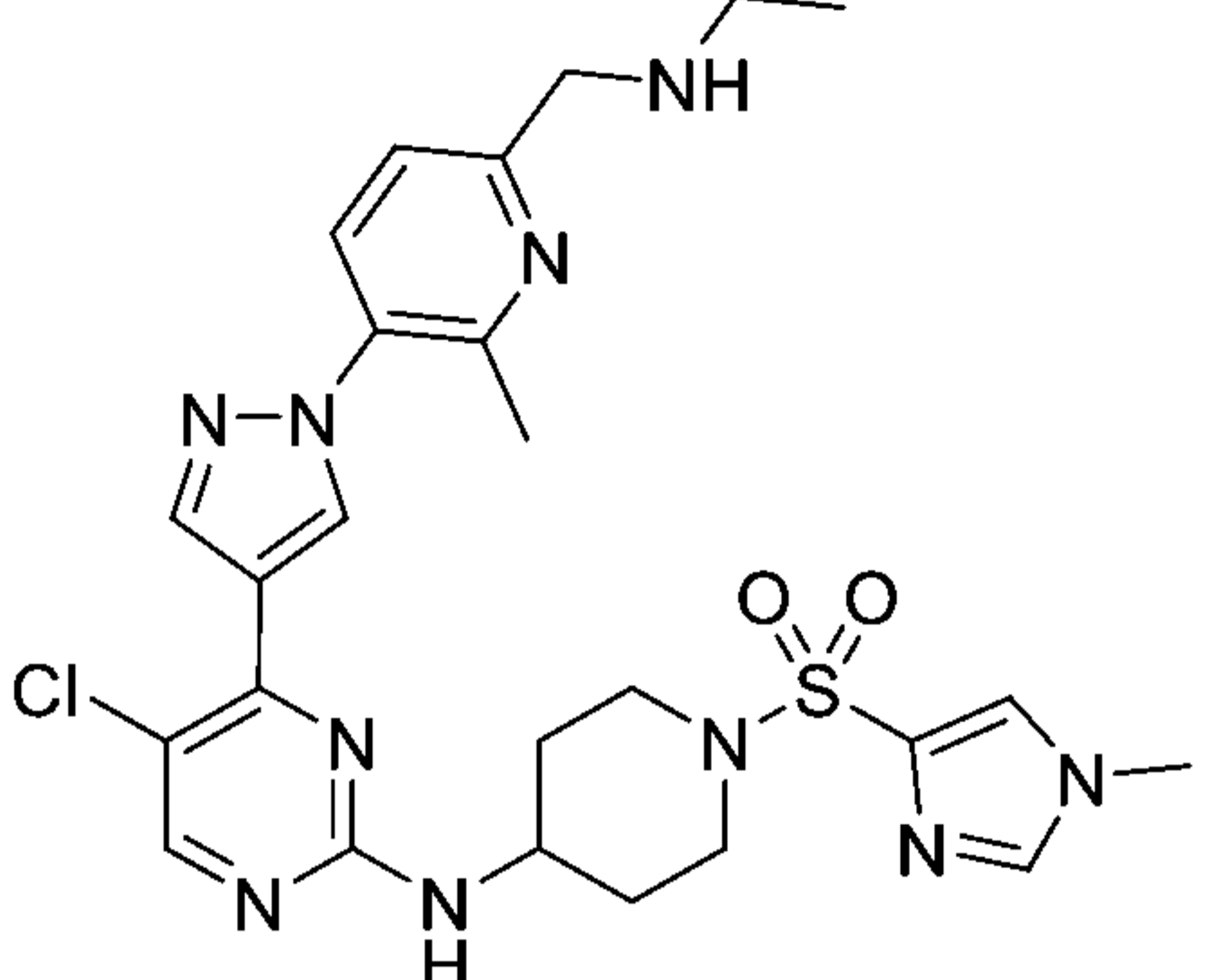
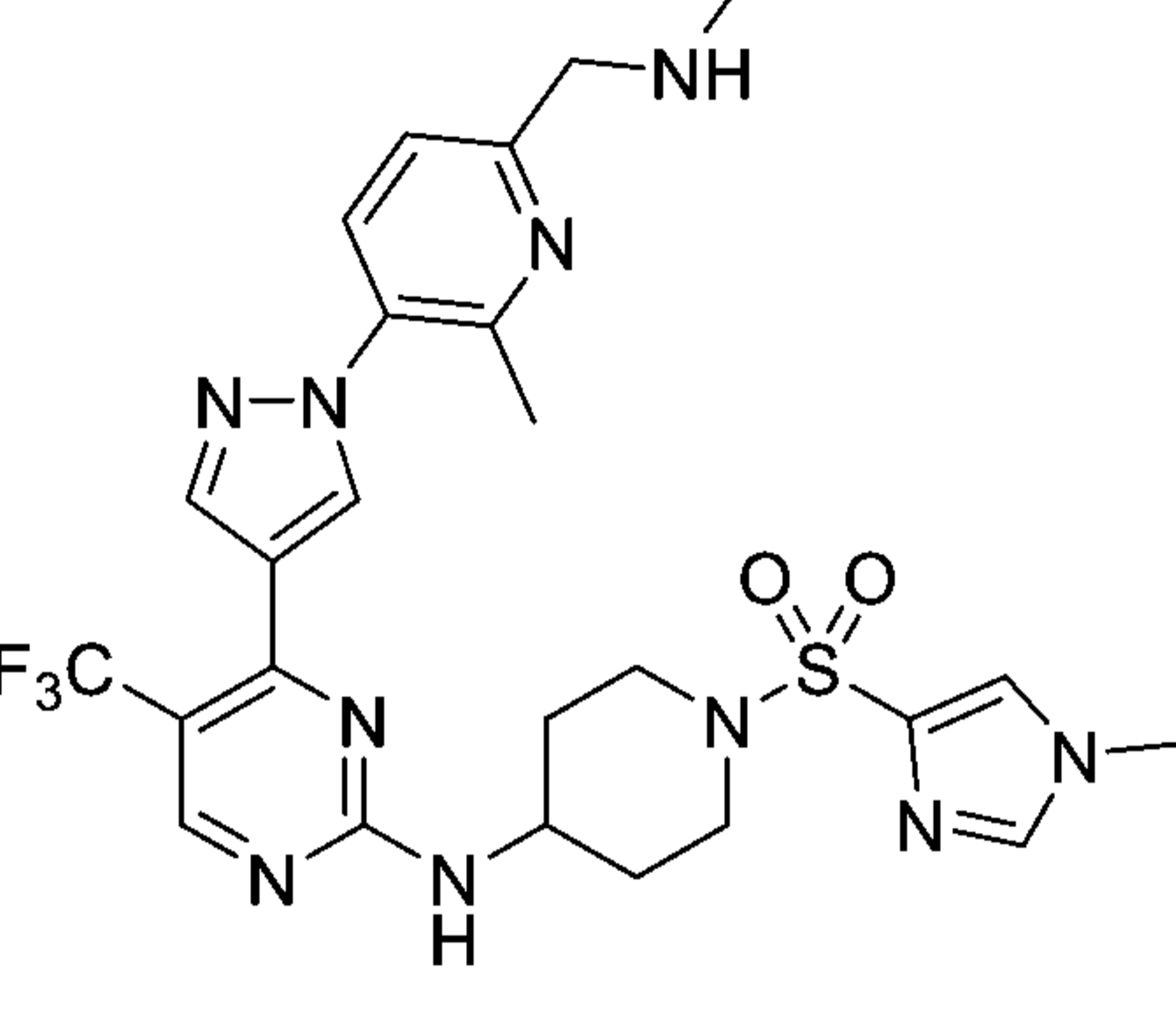
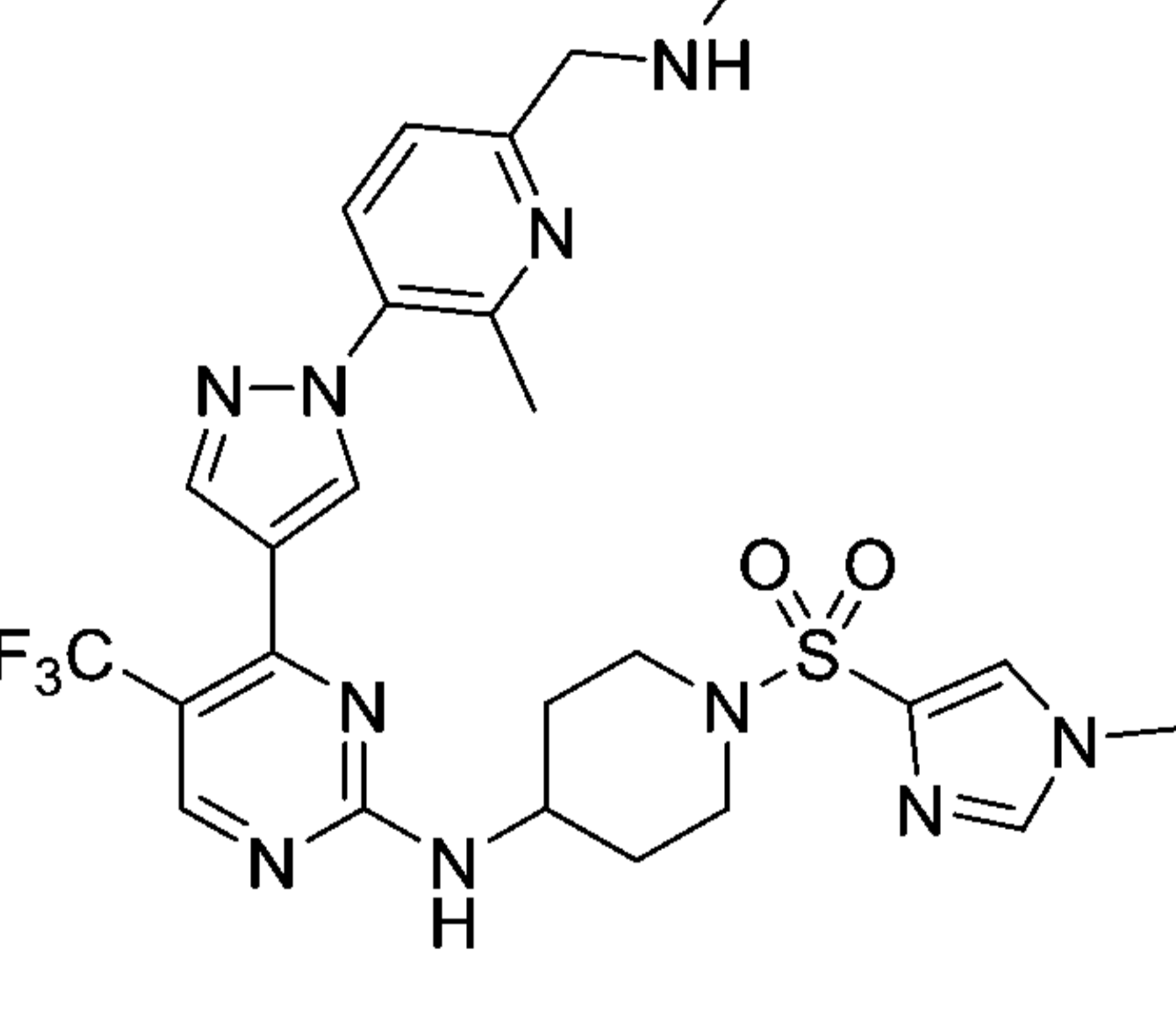
表 20. 表 20 中之化合物係根據實例 262 中所陳述之合成方案, 使用適當起始材料來製備。

實	名稱	結構	分析數據
---	----	----	------

例			
263	4-(1-(6-(((2-環丙基丙-2-基)胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 550.3
264	2-(((5-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-甲基丙醯胺		LCMS 實測值 553.2
265	4-(1-(6-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-羥基-1-甲基環丁基)胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 552.2

表 21. 表 21 中之化合物係根據實例 112 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
----	----	----	------

266	5-氯-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 557.2
267	5-氯-4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 571.2
268	N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 591.2
269	4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 605.2

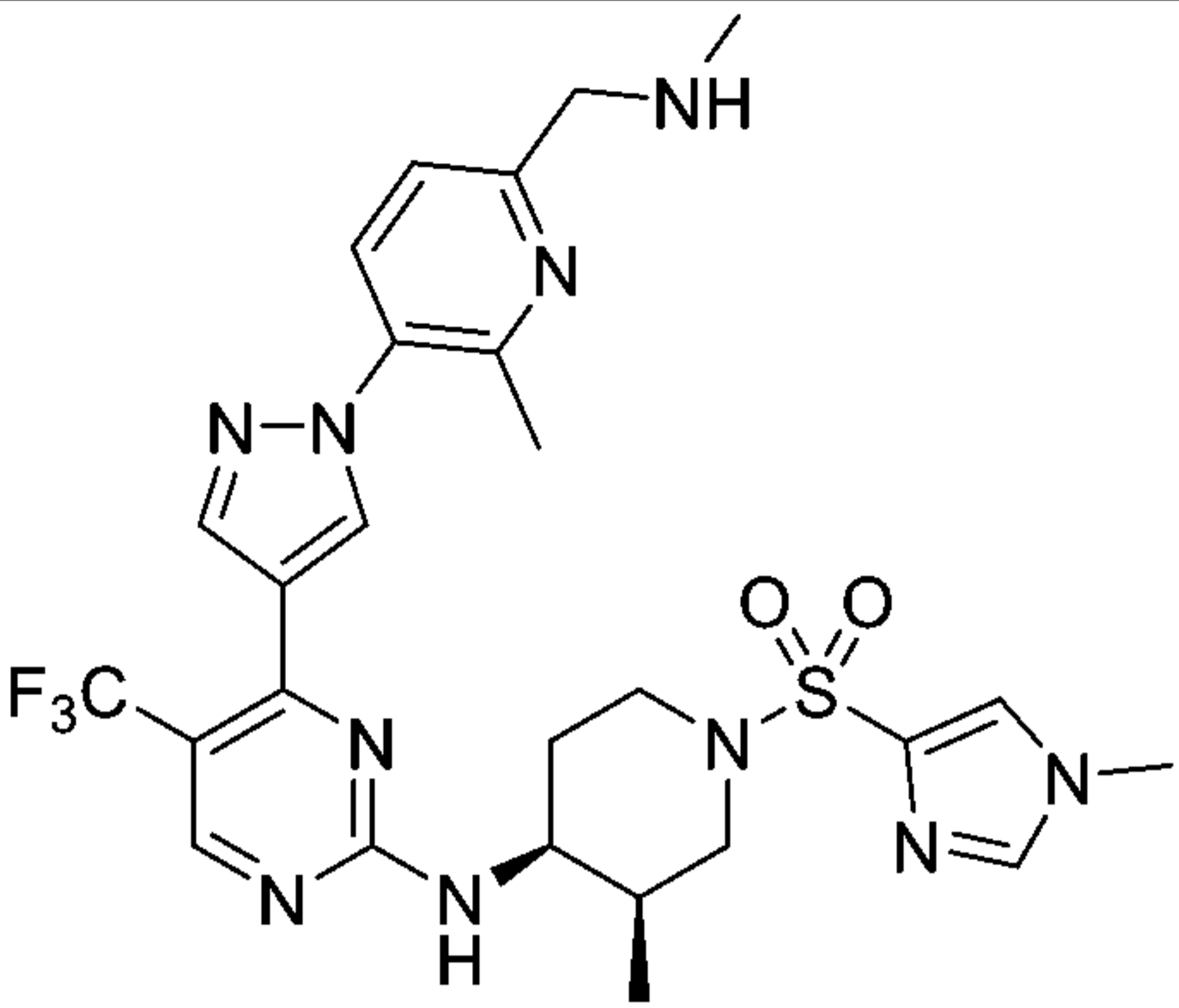
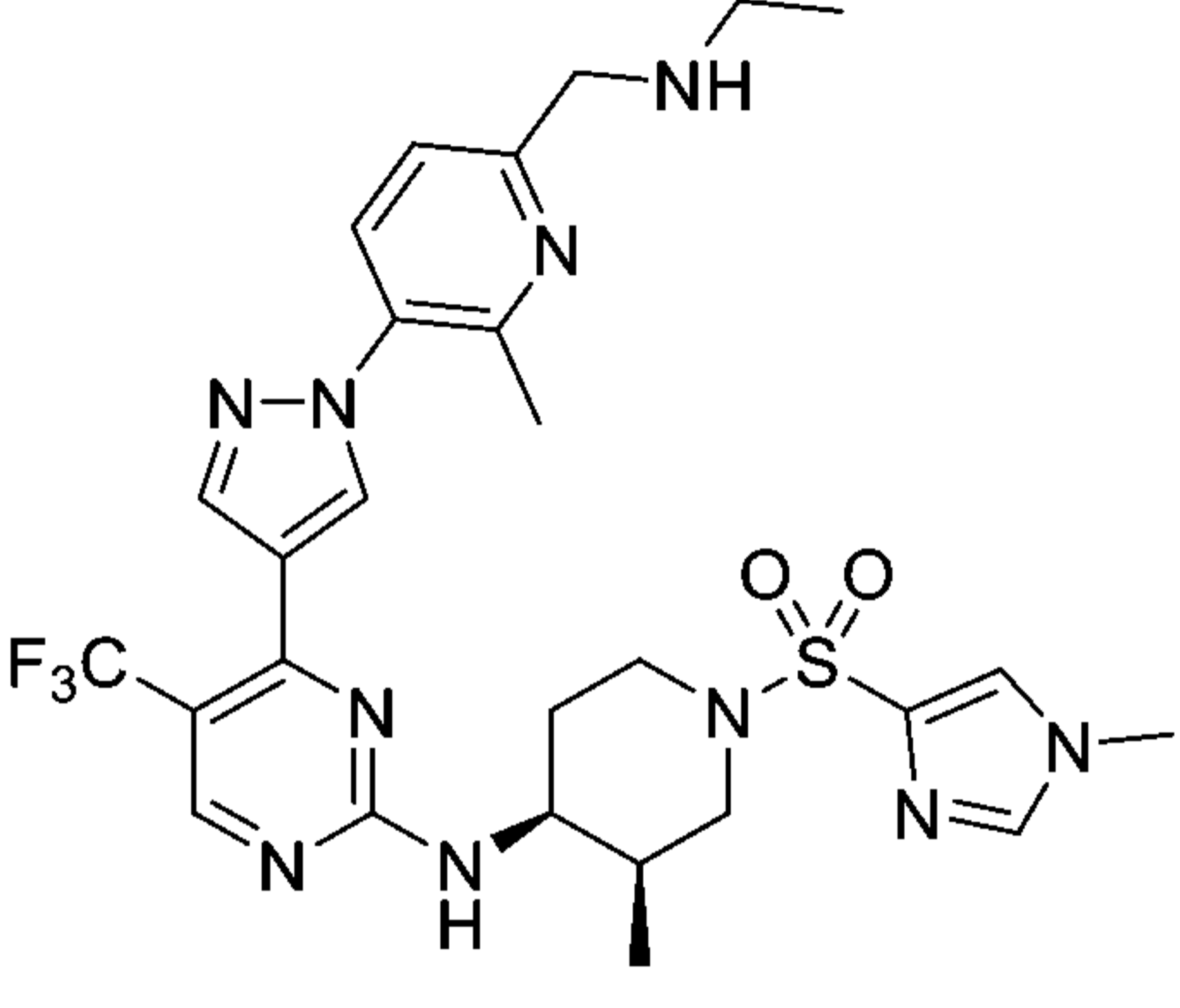
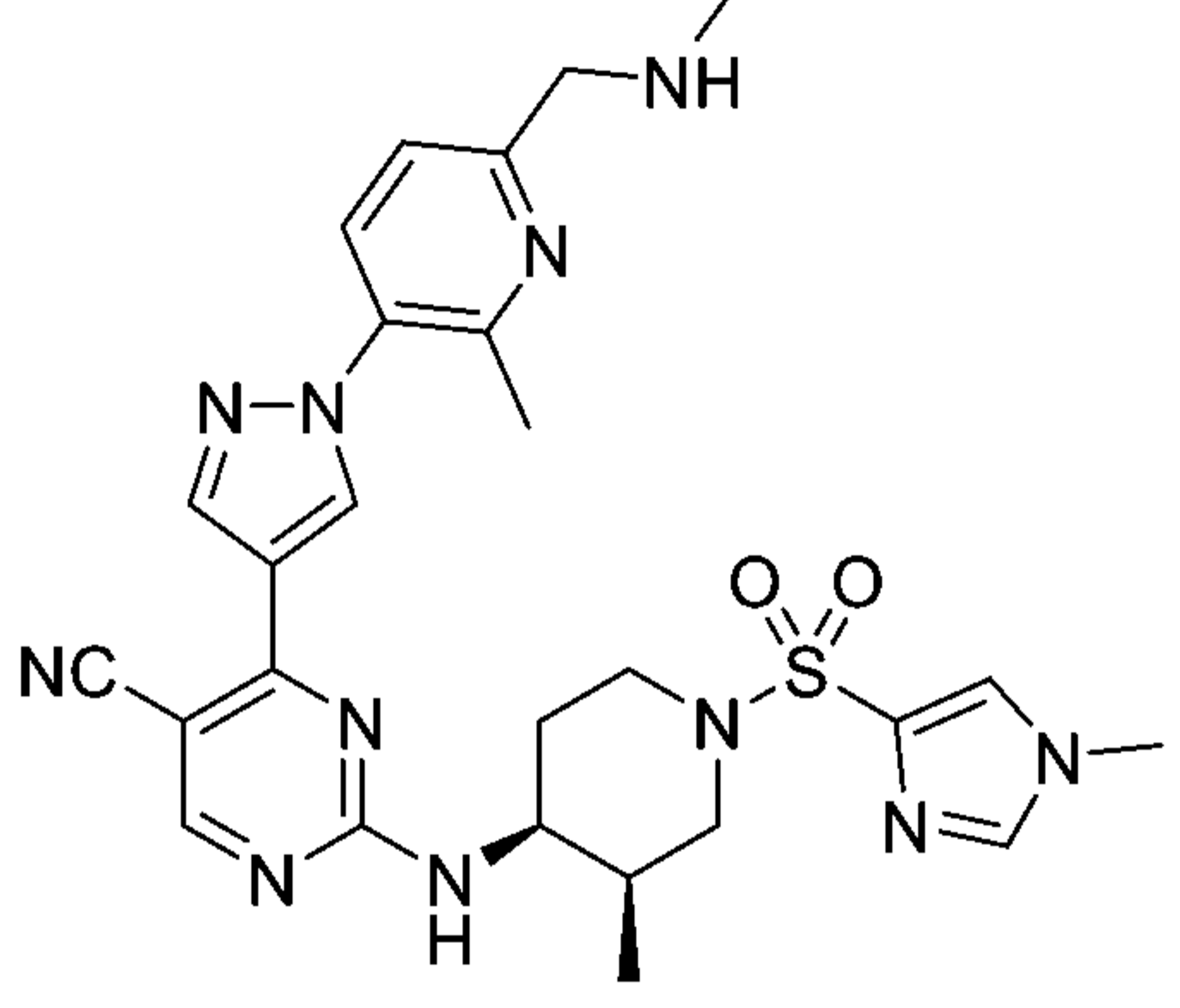
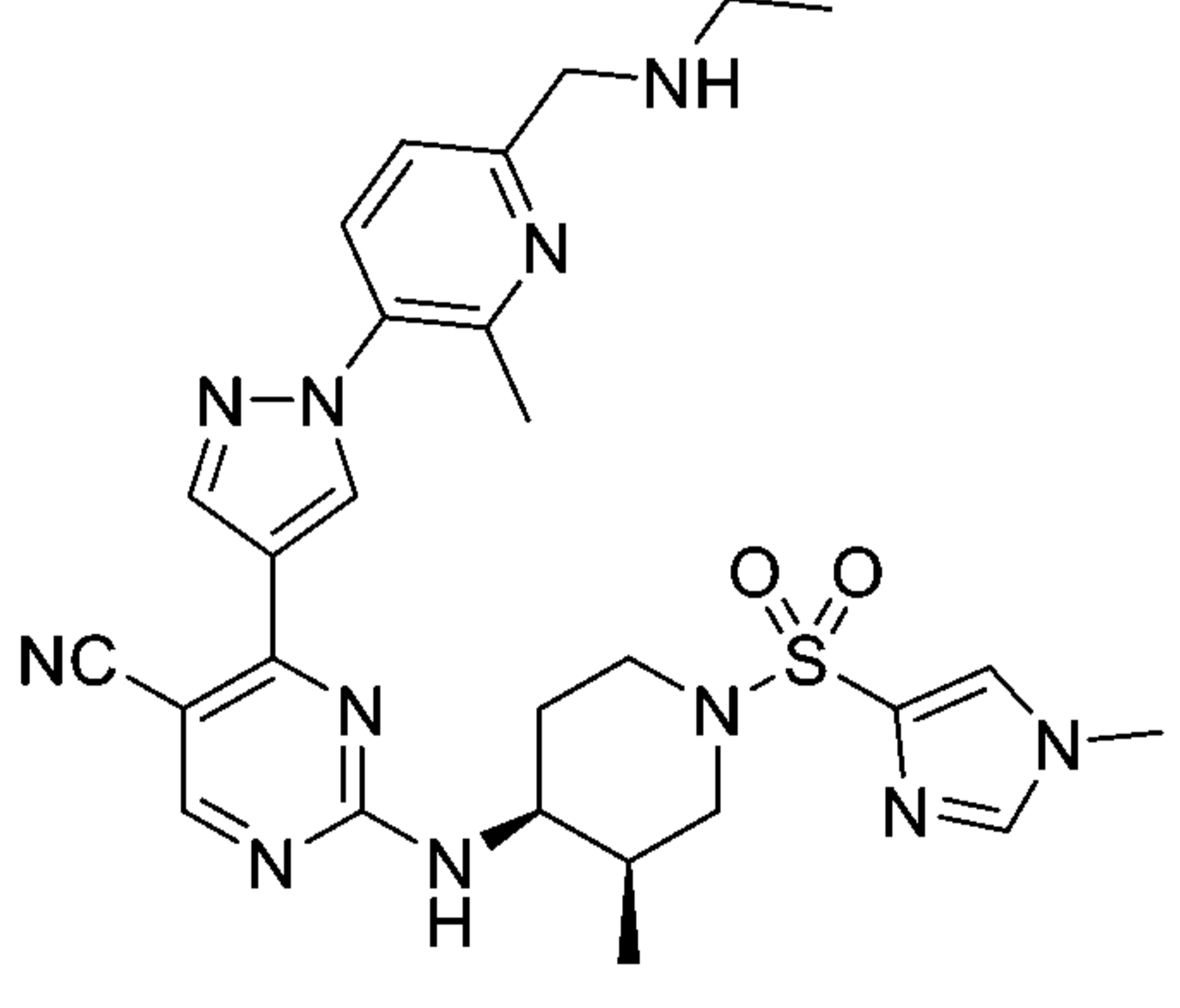
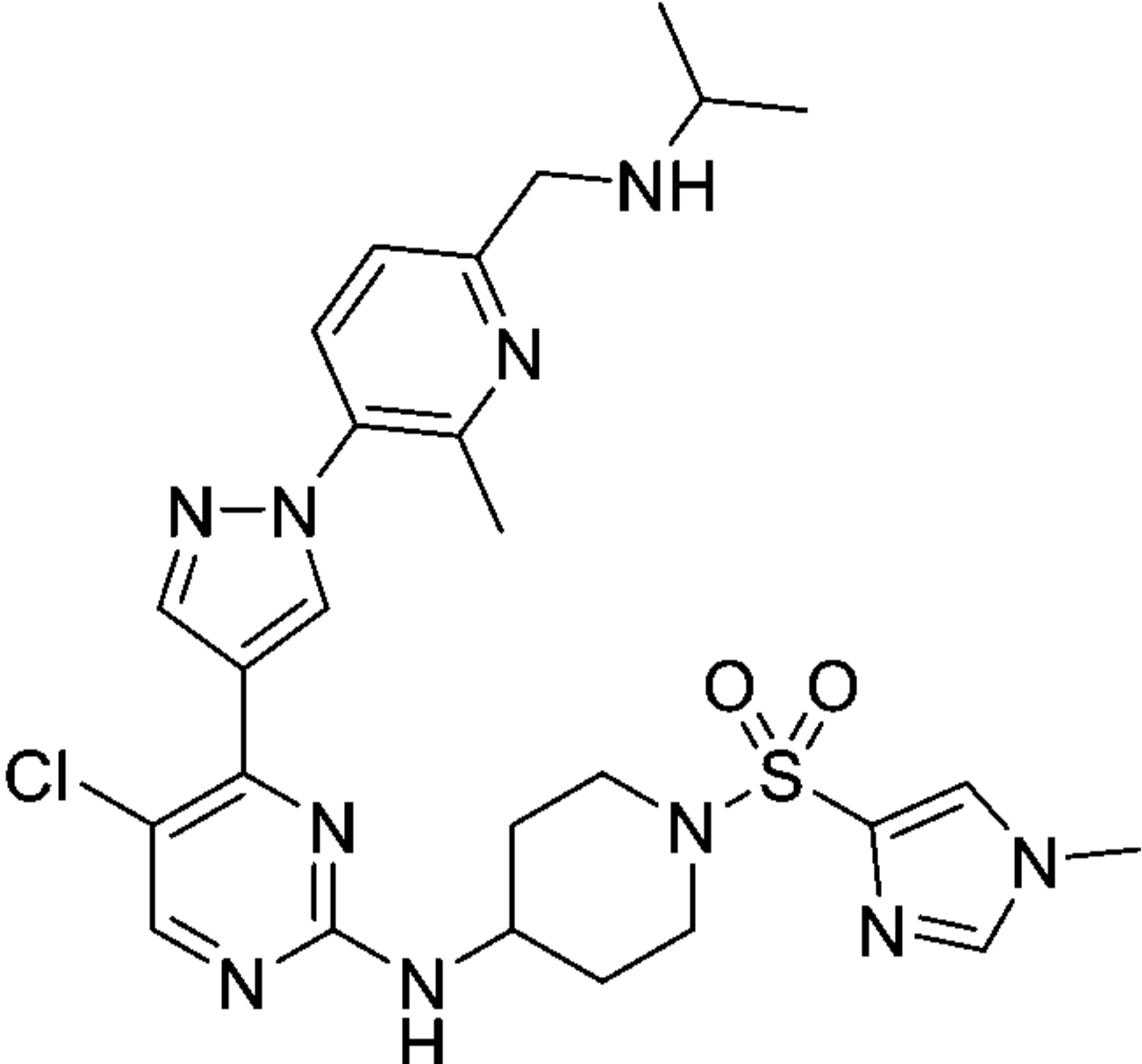
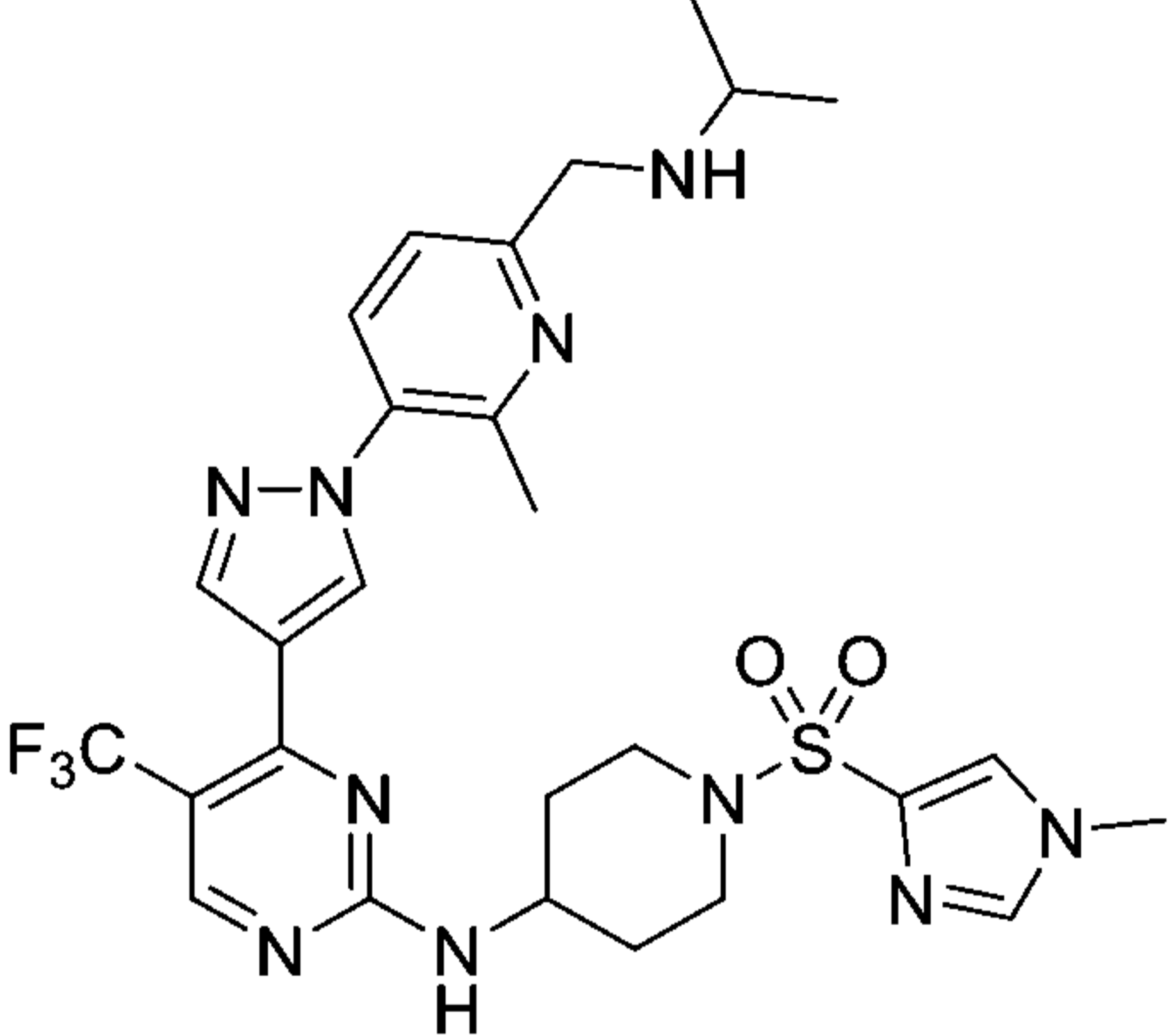
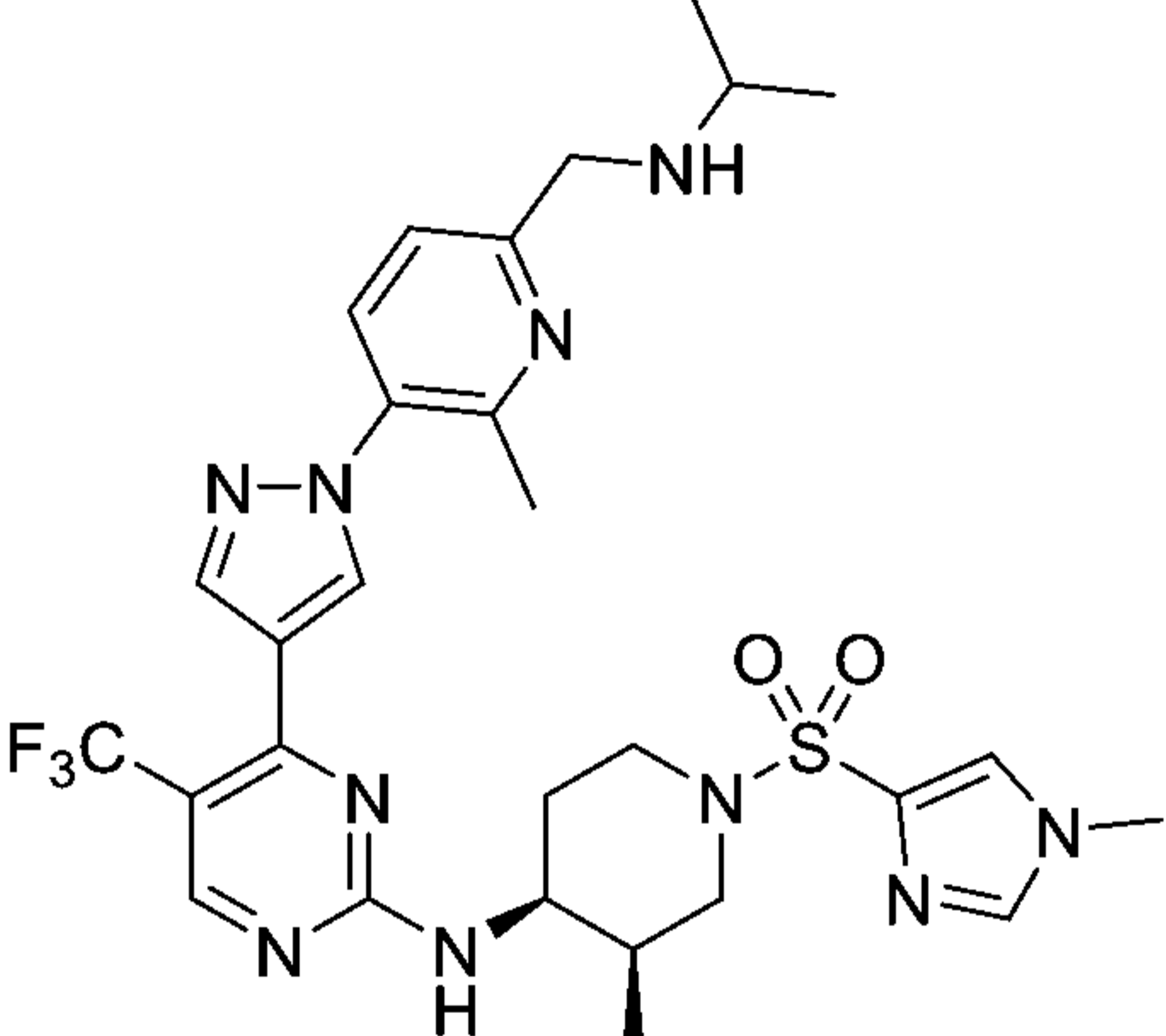
270	N-((3R,4S)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 605.2
271	4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 619.3
272	2-(((3R,4S)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 562.3
273	4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-2-(((3R,4S)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 576.3

表 22. 表 22 中之化合物係根據實例 151 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
274	5-氯-4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 585.2
275	4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 619.3
276	4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-((3R,4S)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺		LCMS 實測值 633.3

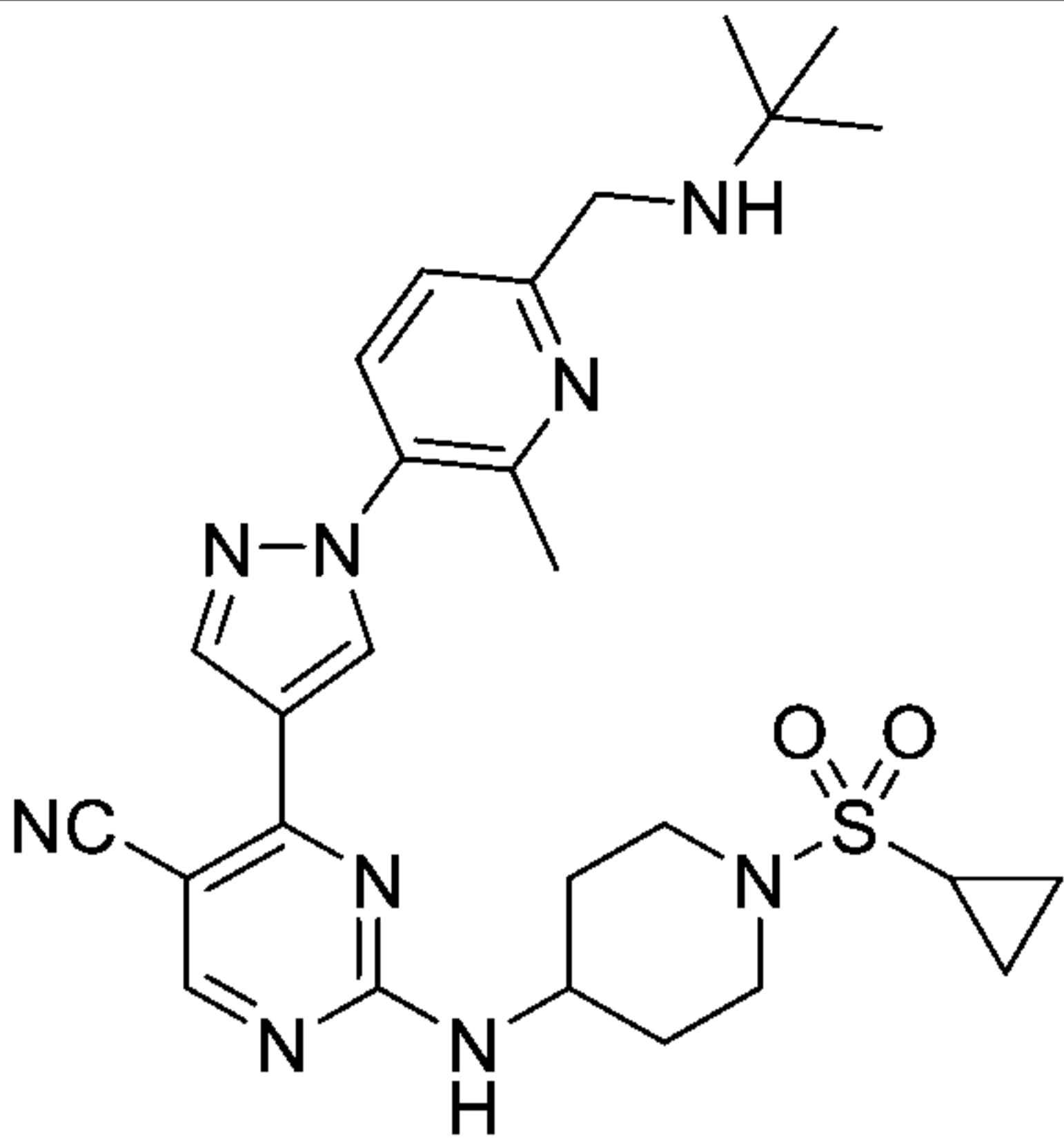
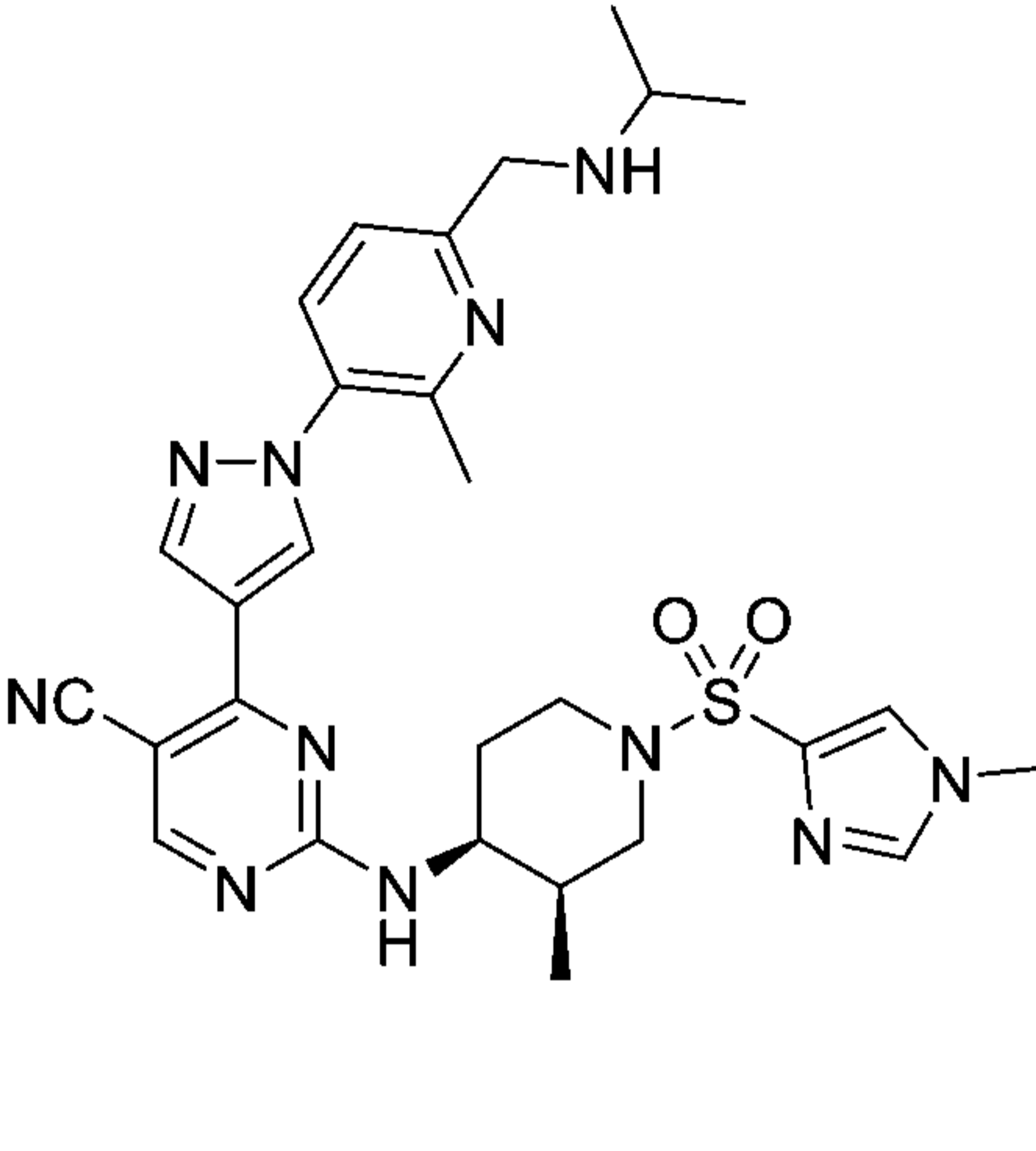
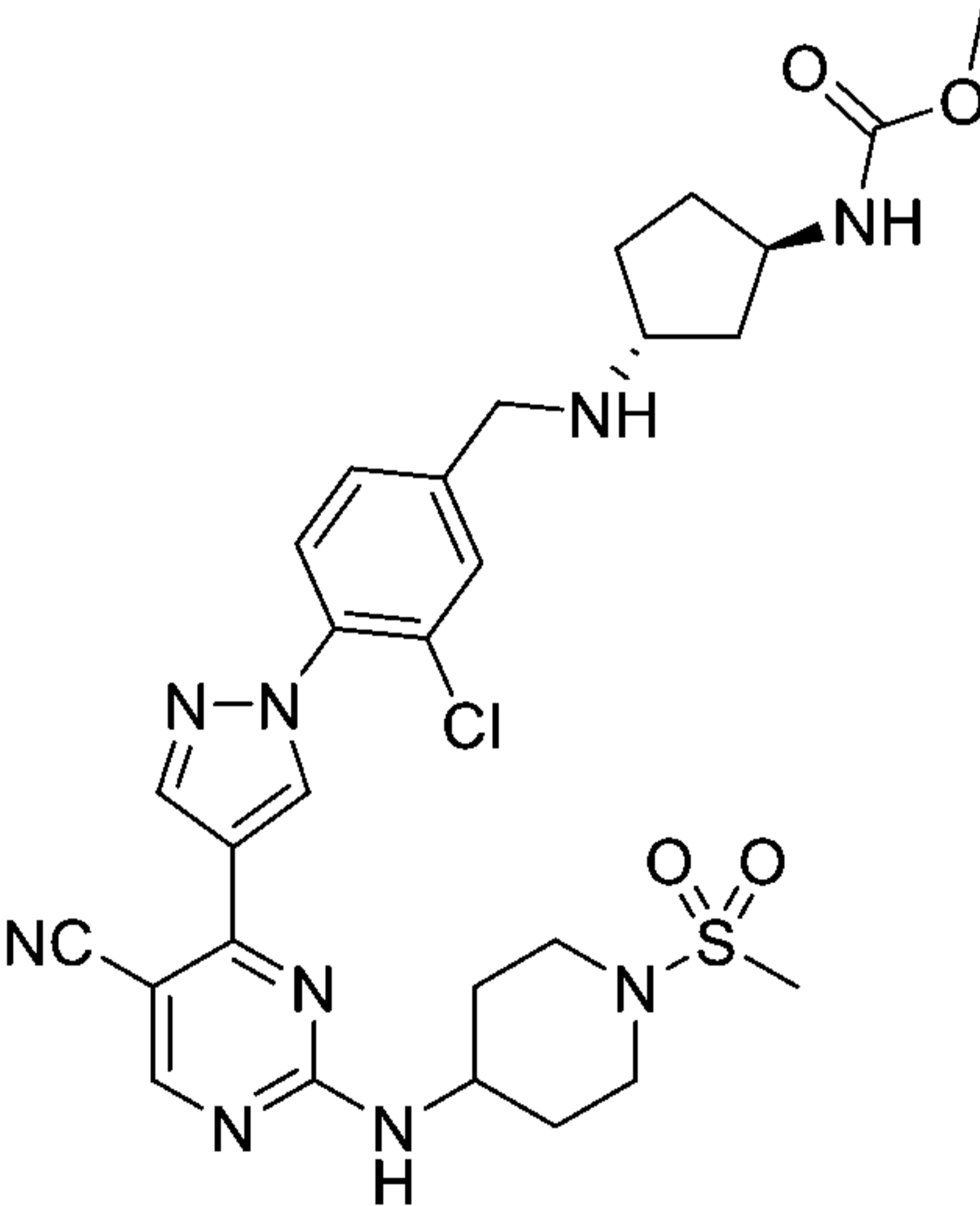
277	4-(1-(6-((第三丁基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 550.3
278	4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(((3R,4S)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 590.3

表 23. 表 23 中之化合物係根據實例 166 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
279	((1R,3R)-3-((3-氯-4-(4-(5-氰基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苄基)胺基)環戊基)胺基甲酸甲基酯		LCMS 實測值 628.2

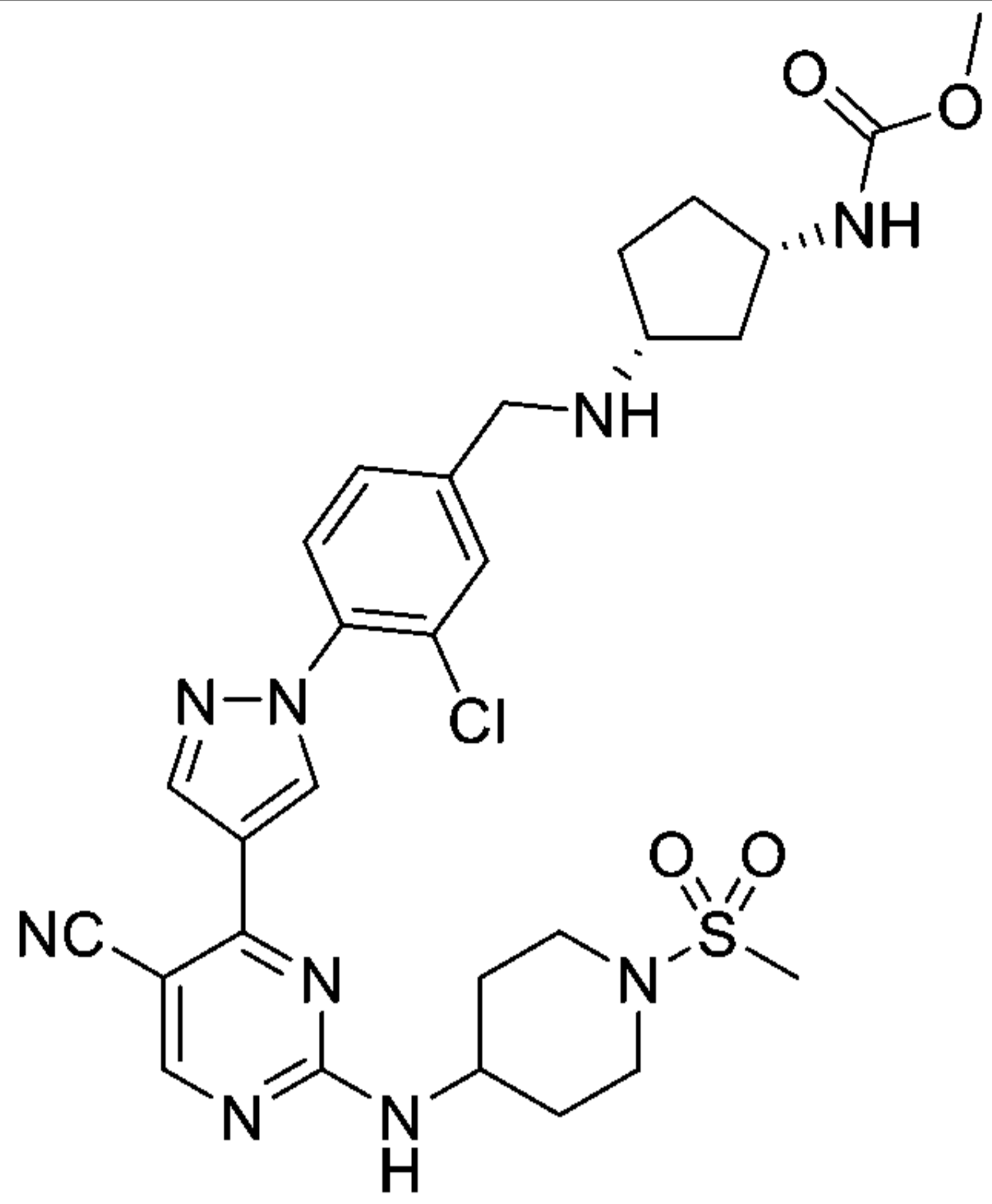
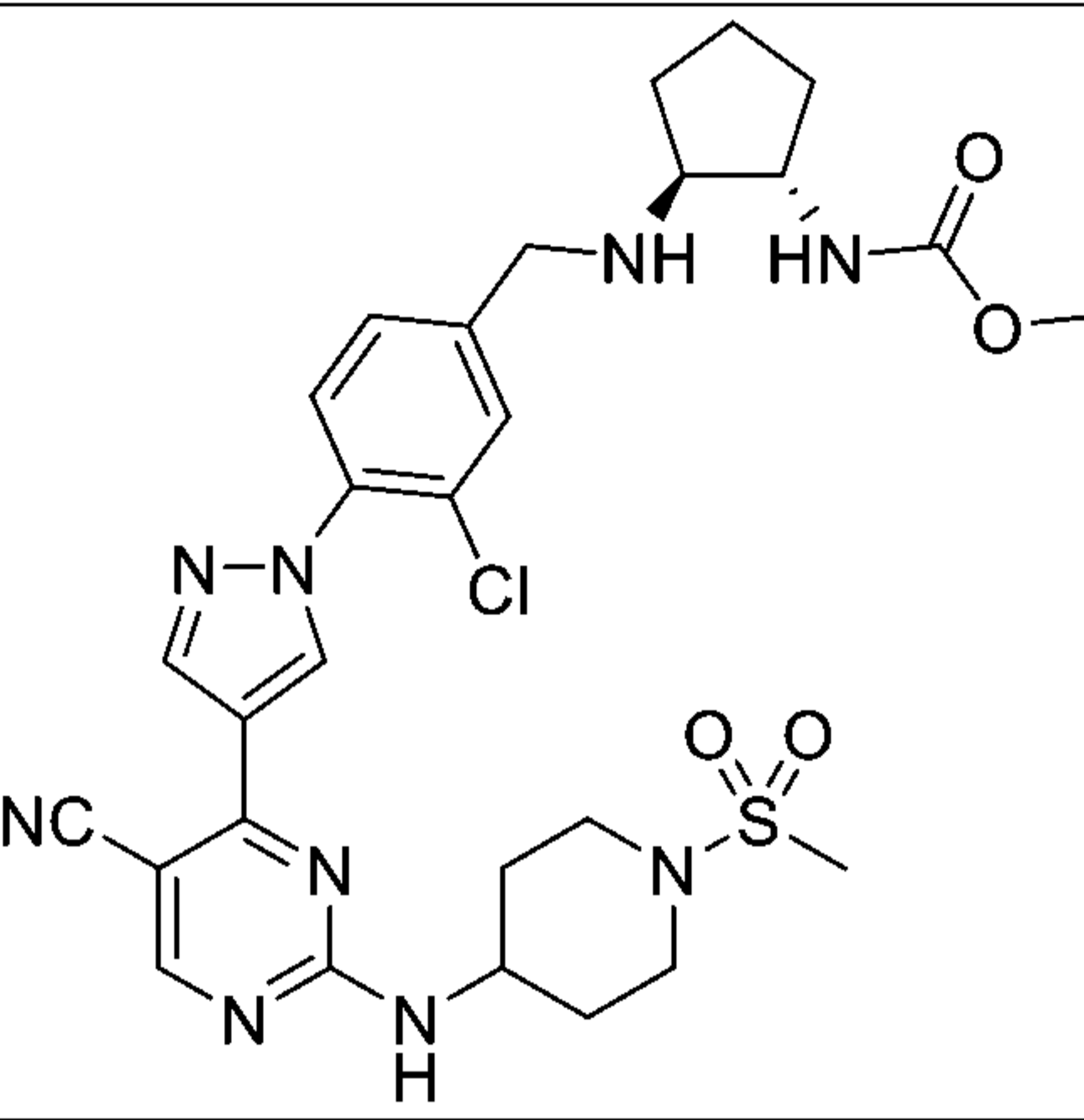
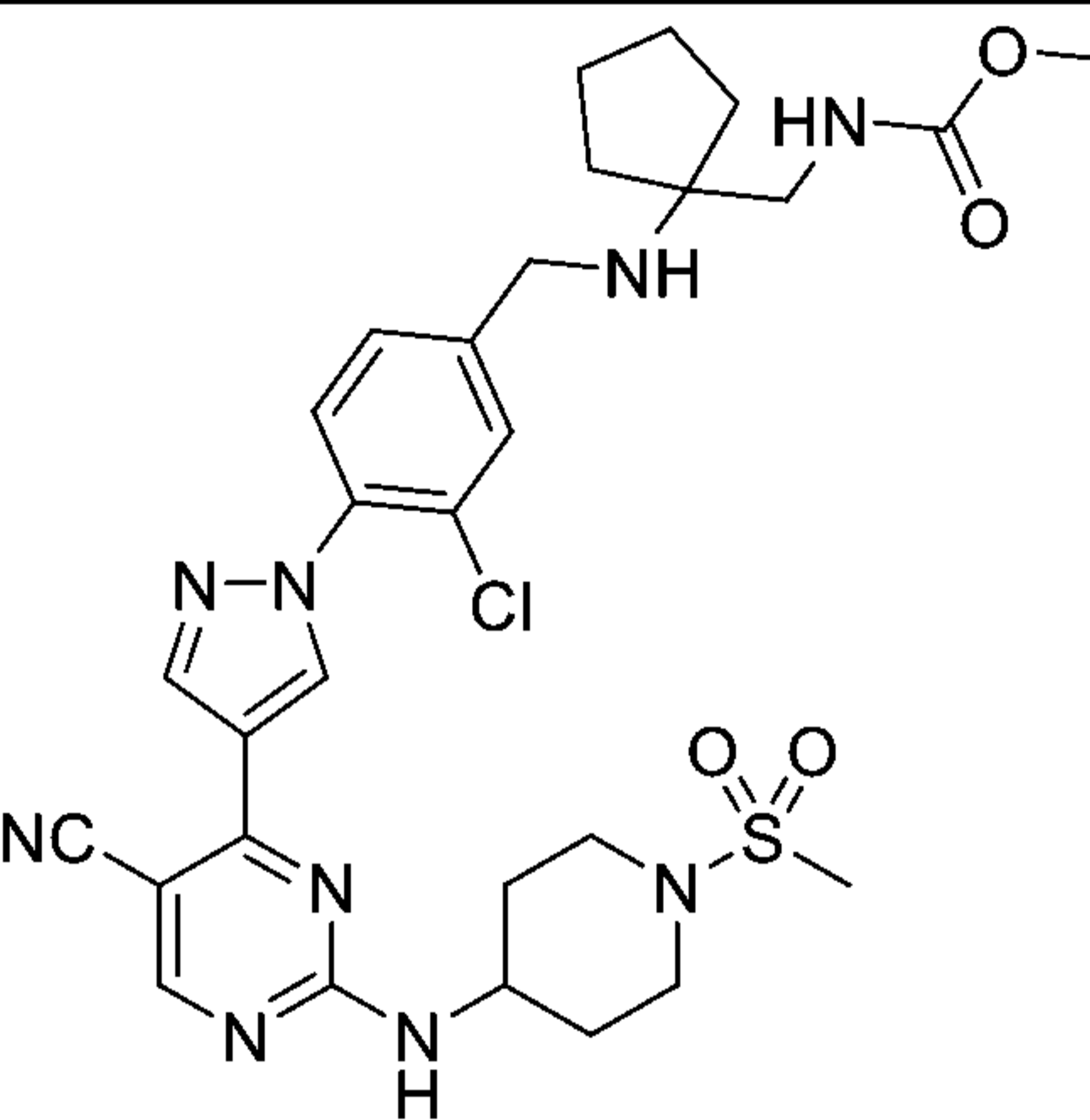
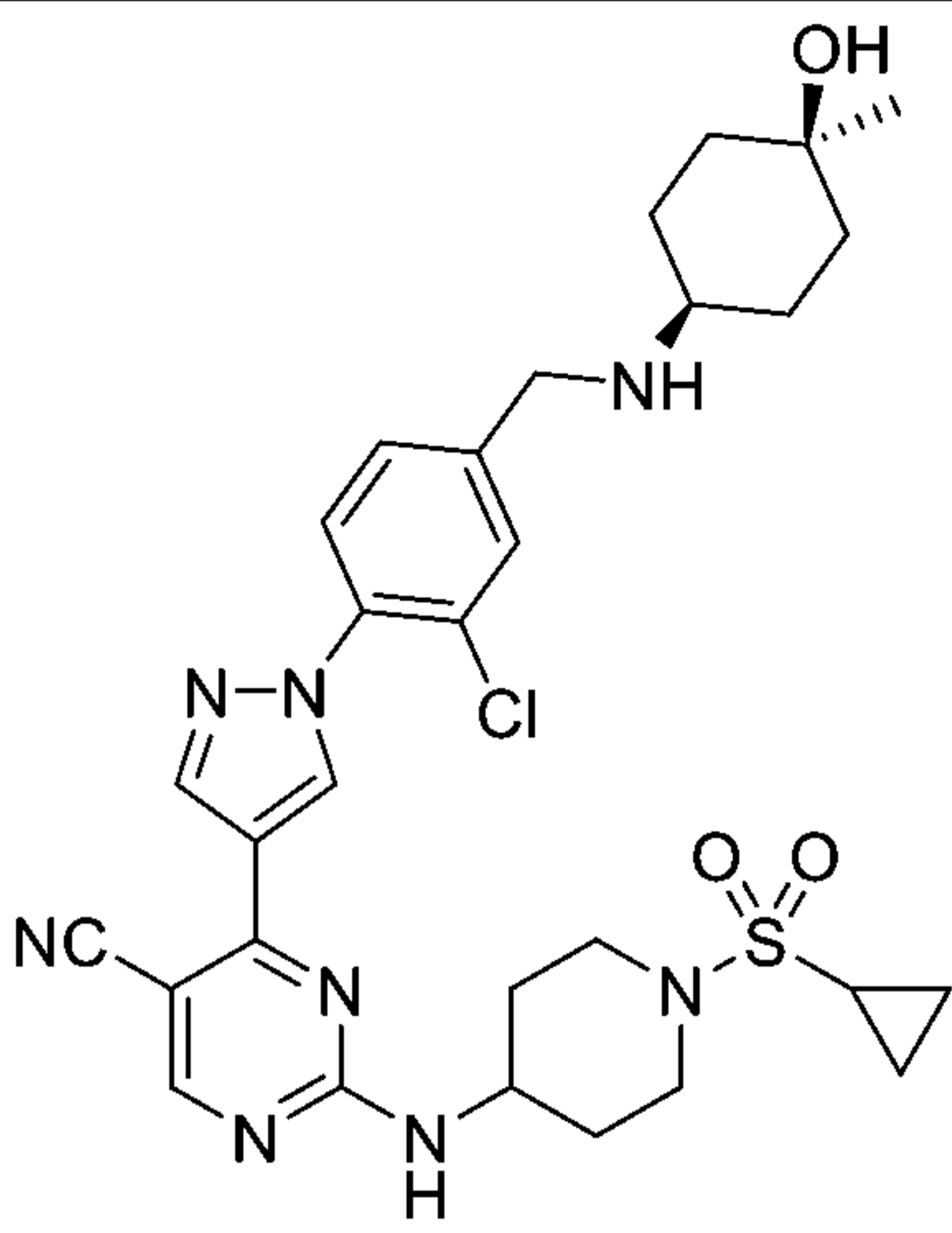
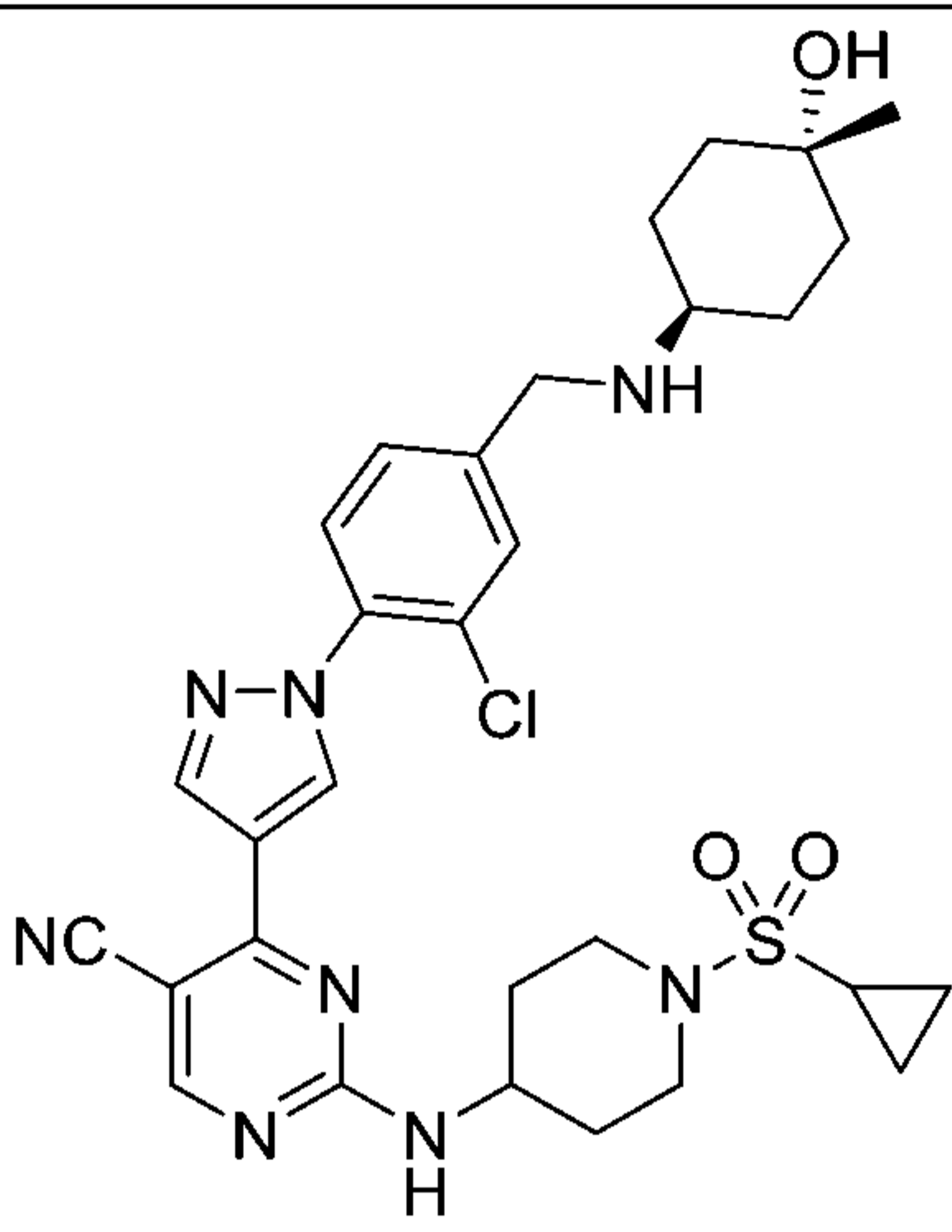
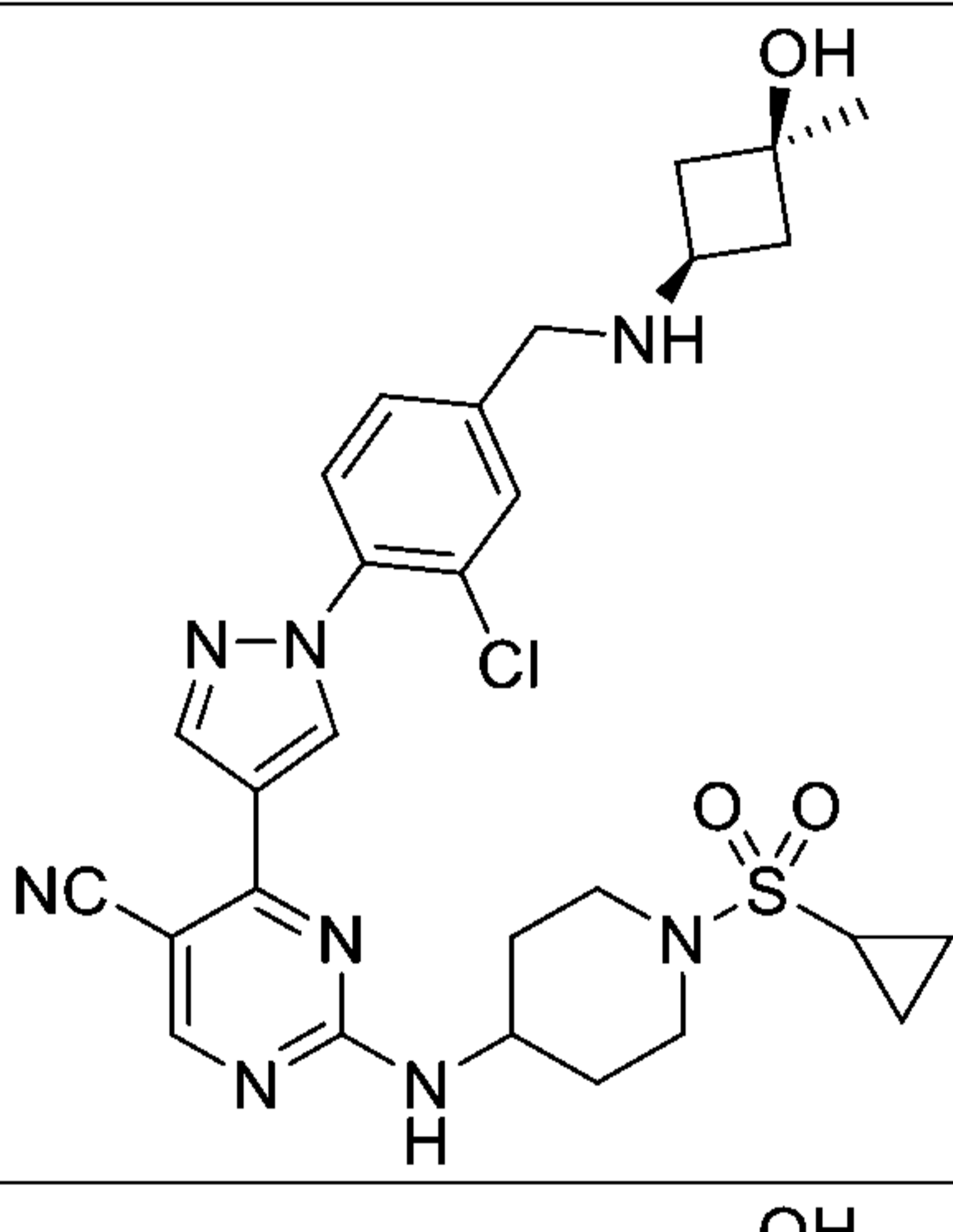
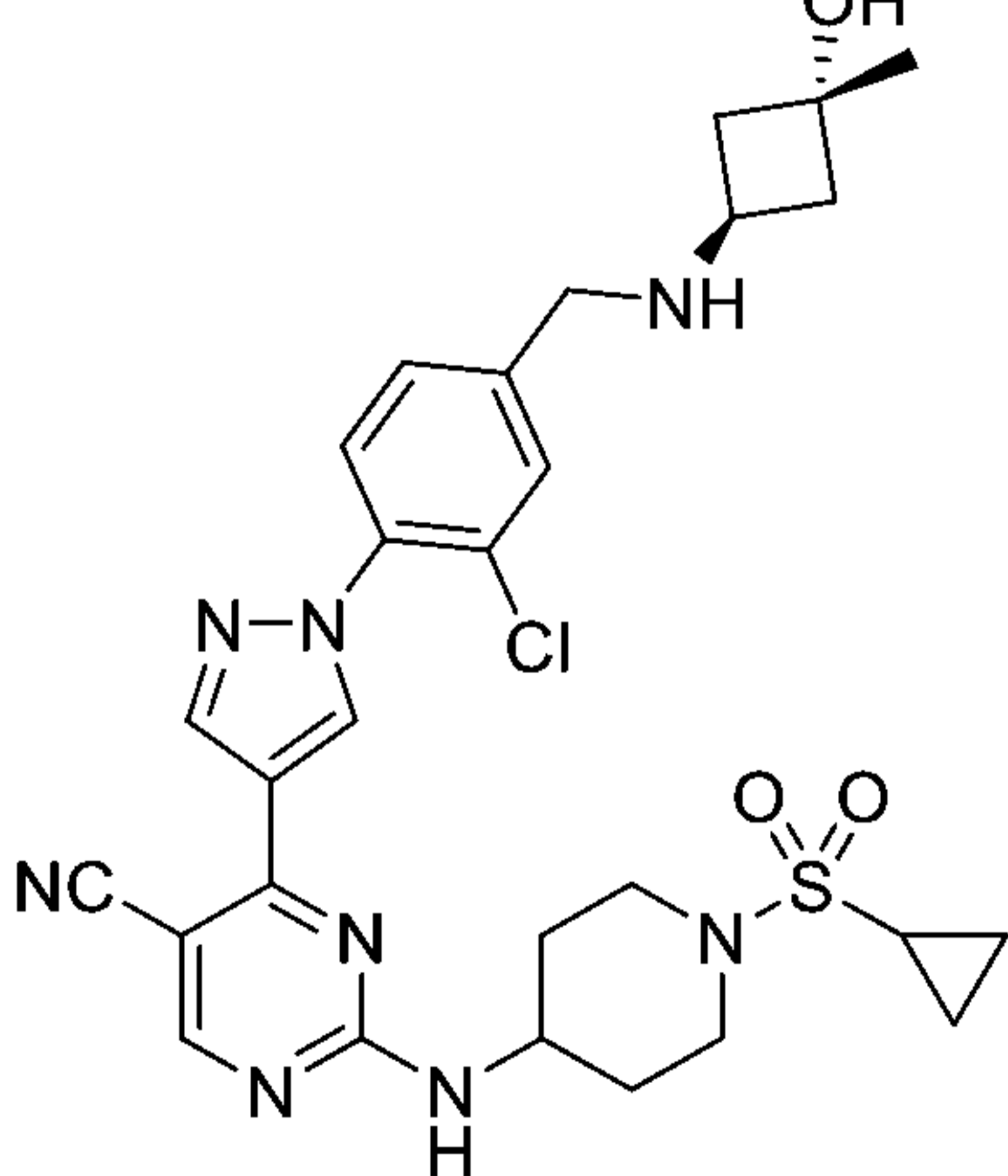
280	((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)苄基)胺基)環戊基)胺基甲酸甲基酯		LCMS 實測值 628.2
281	((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)苄基)胺基)環戊基)胺基甲酸甲基酯		LCMS 實測值 628.3
282	((1-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)苄基)胺基)環戊基)甲基)胺基甲酸甲基酯		LCMS 實測值 642.3

表 24. 表 24 中之化合物係根據實例 173 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
----	----	----	------

283	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4- 羥 基-4-甲基環己基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(環丙基 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)嘧啶 -5-甲腈		LCMS 實測值 625.3
284	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4- 羥 基-4-甲基環己基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(環丙基 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)嘧啶 -5-甲腈		LCMS 實測值 625.3
285	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3- 羥 基-3-甲基環丁基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(環丙基 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)嘧啶 -5-甲腈		LCMS 實測值 597.3
286	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3- 羥 基-3-甲基環丁基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(環丙基 磺醯基)六氫吡啶 -4-基)胺基)嘧啶 -5-甲腈		LCMS 實測值 597.3

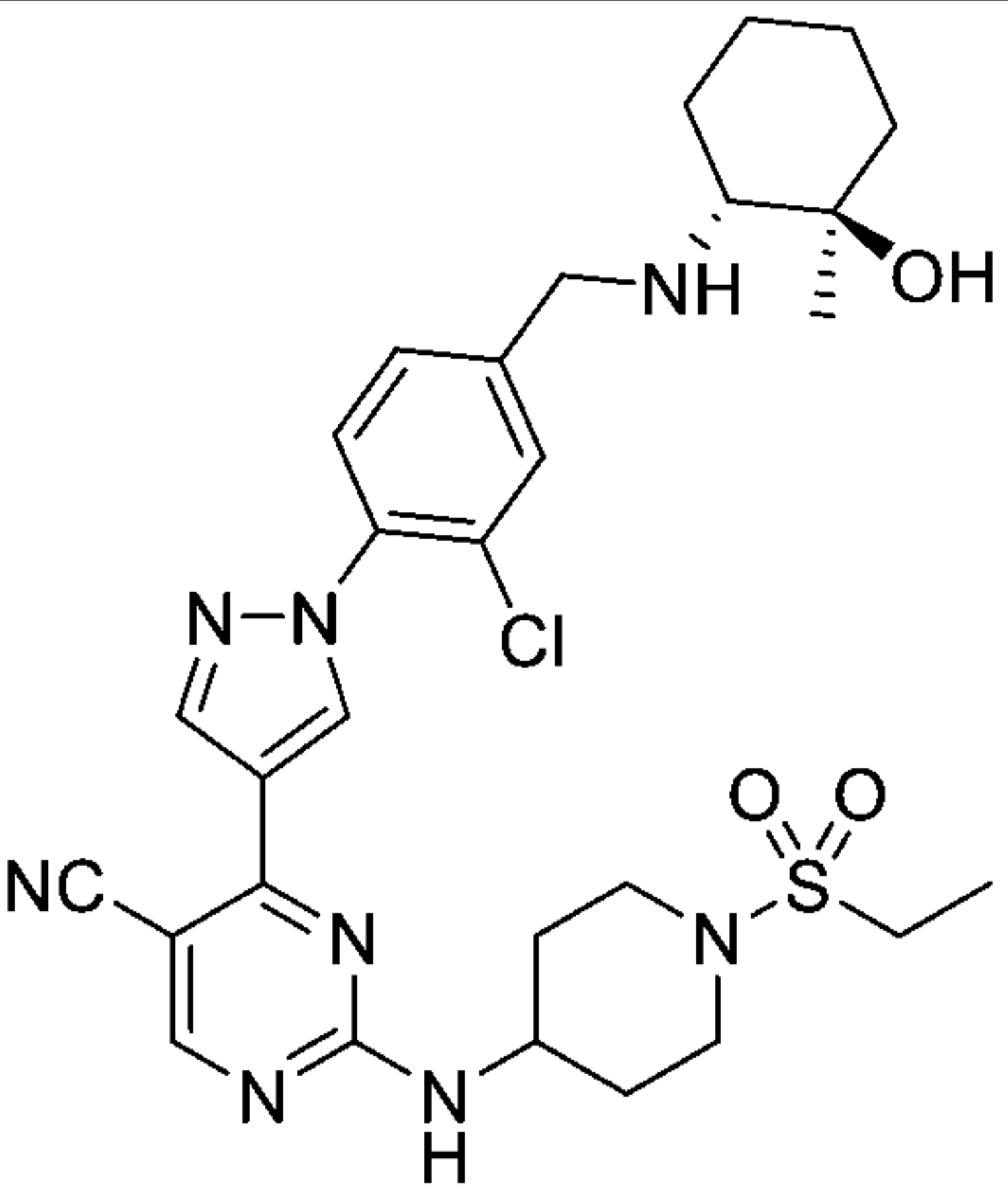
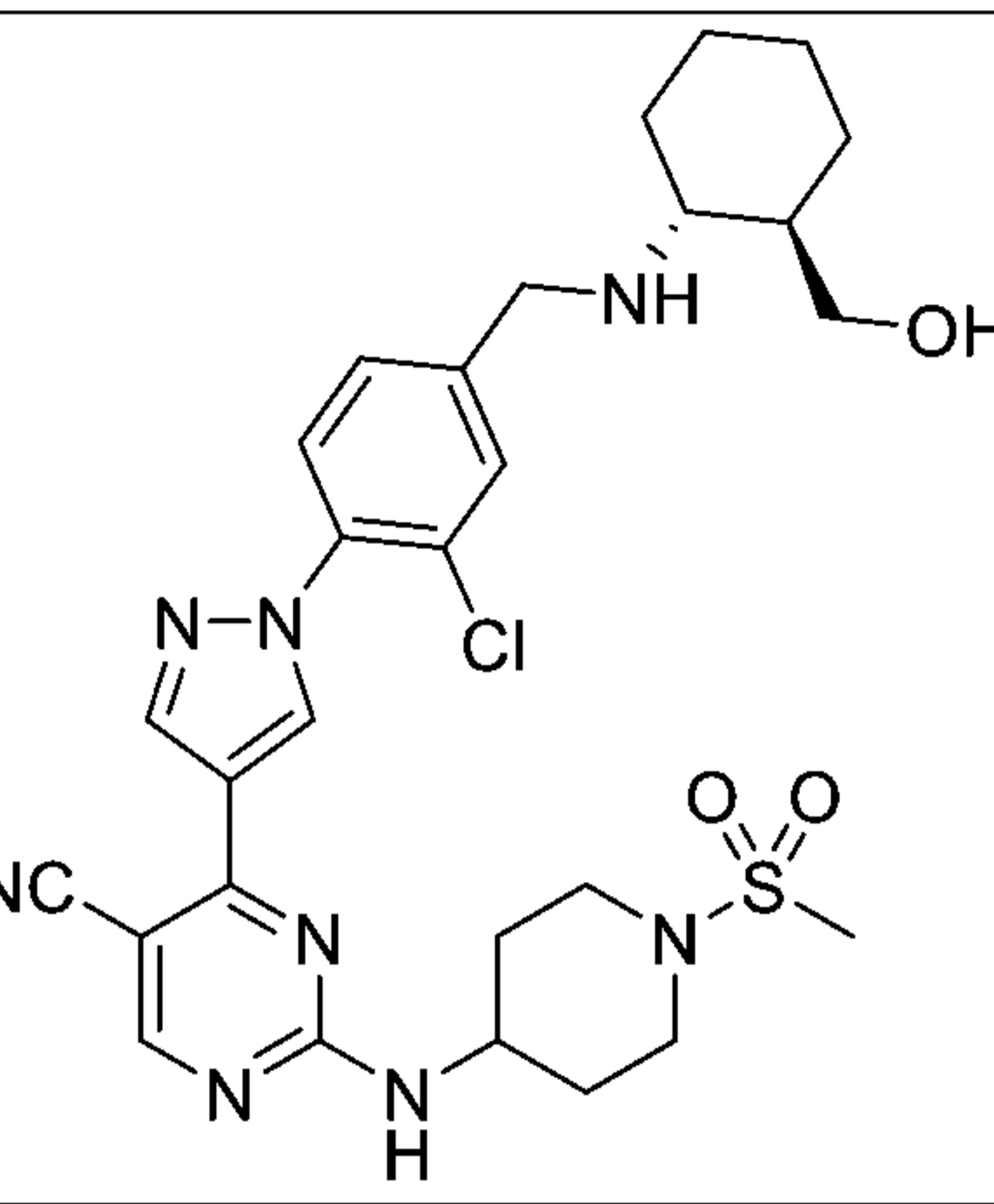
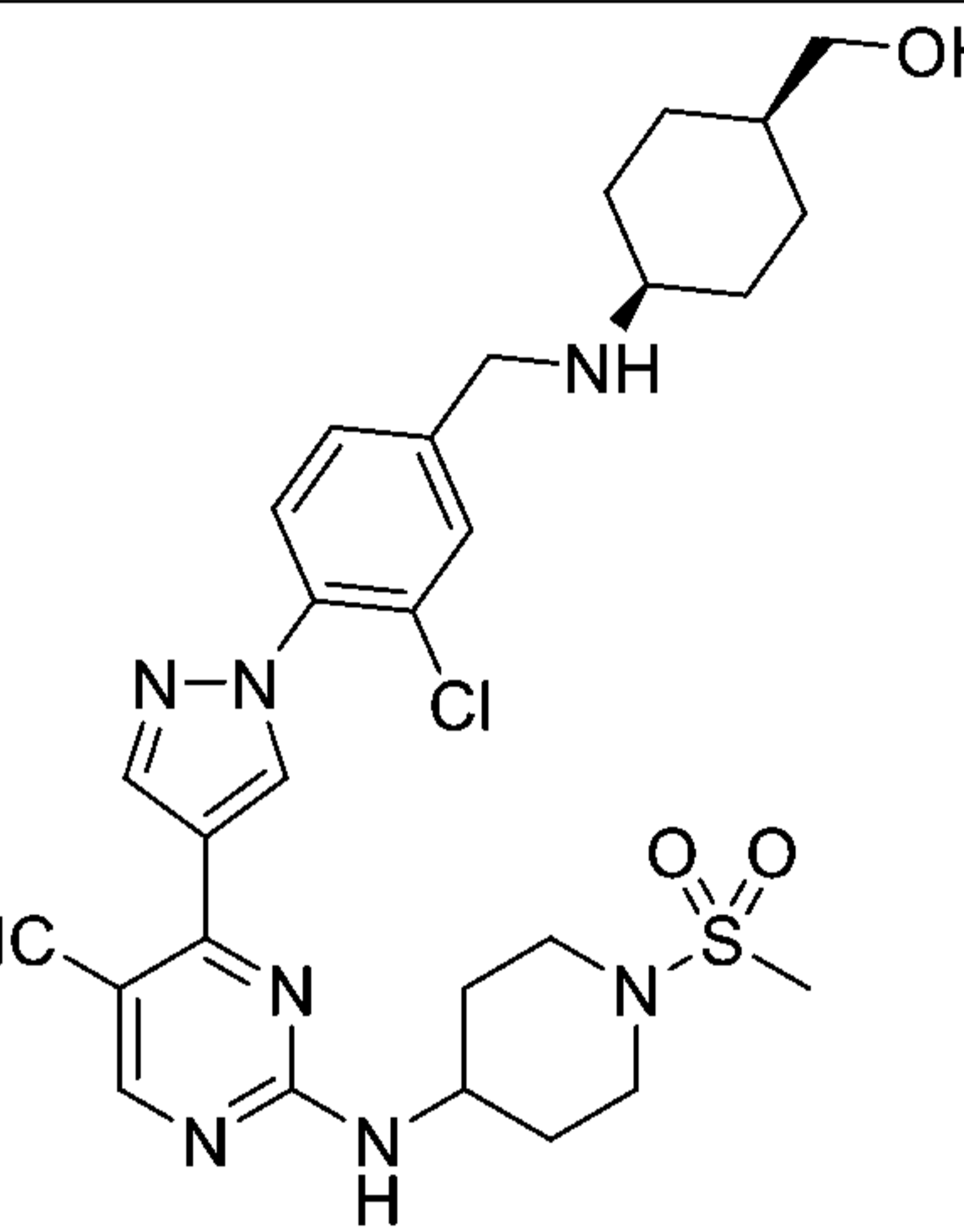
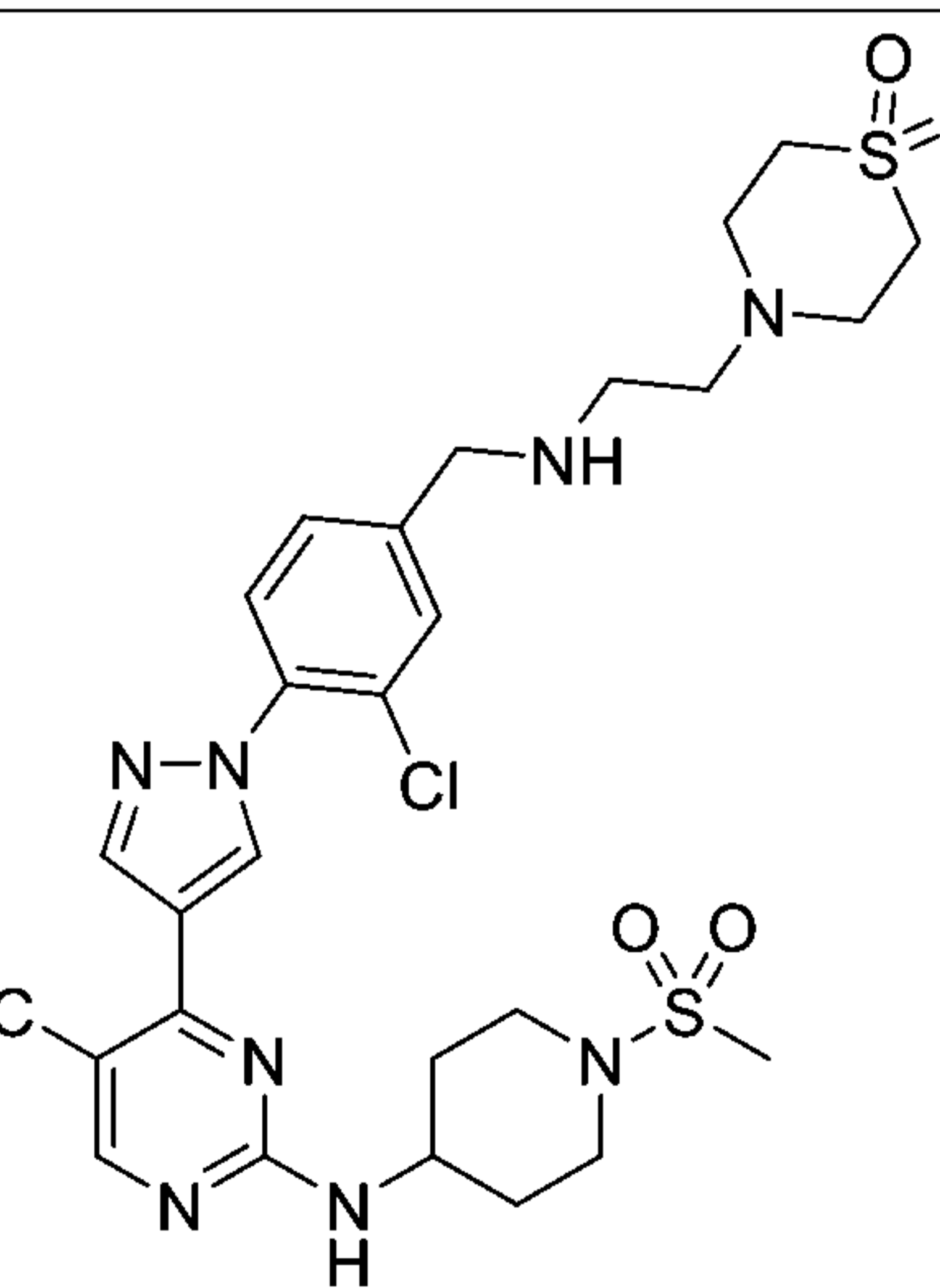
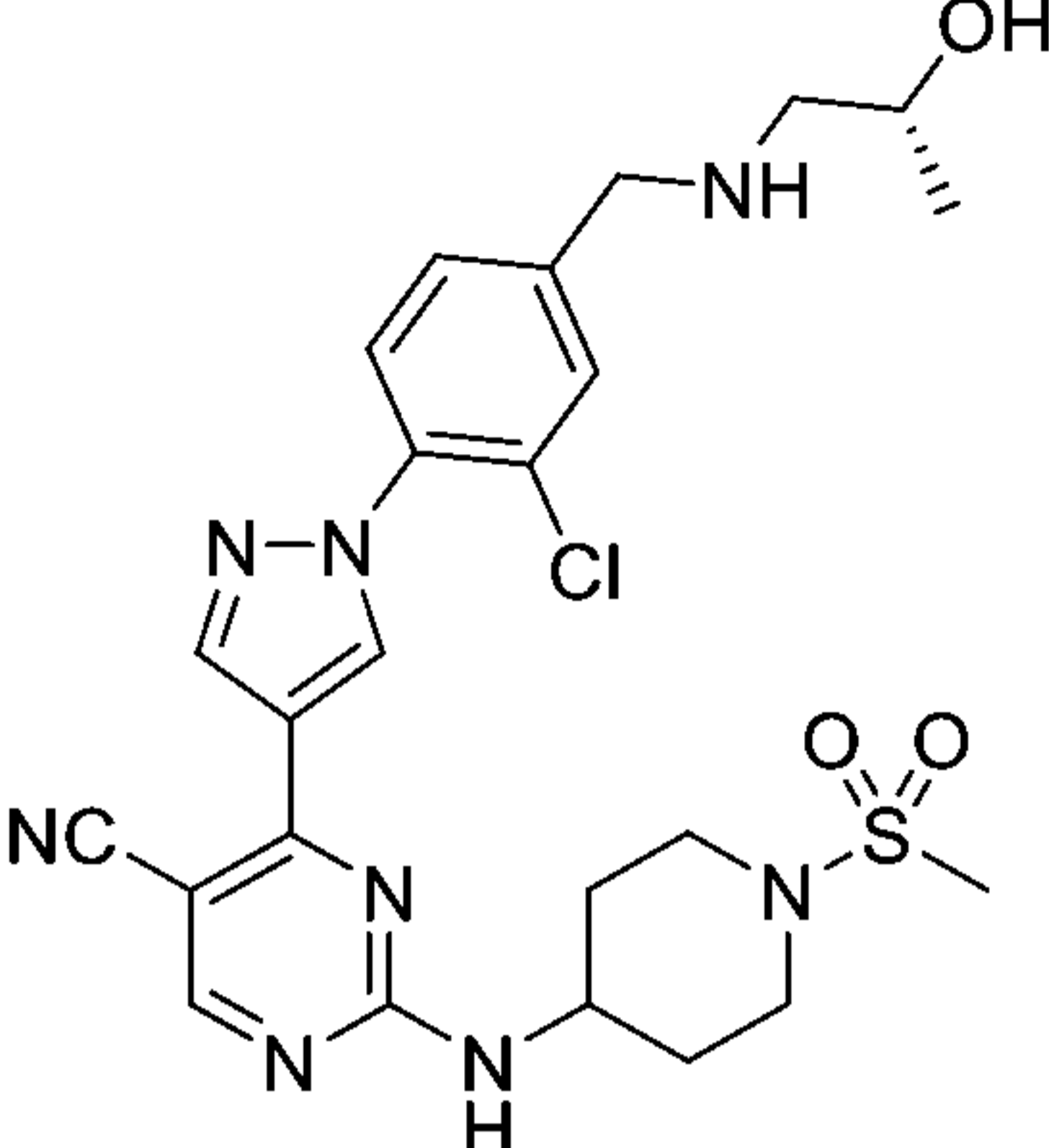
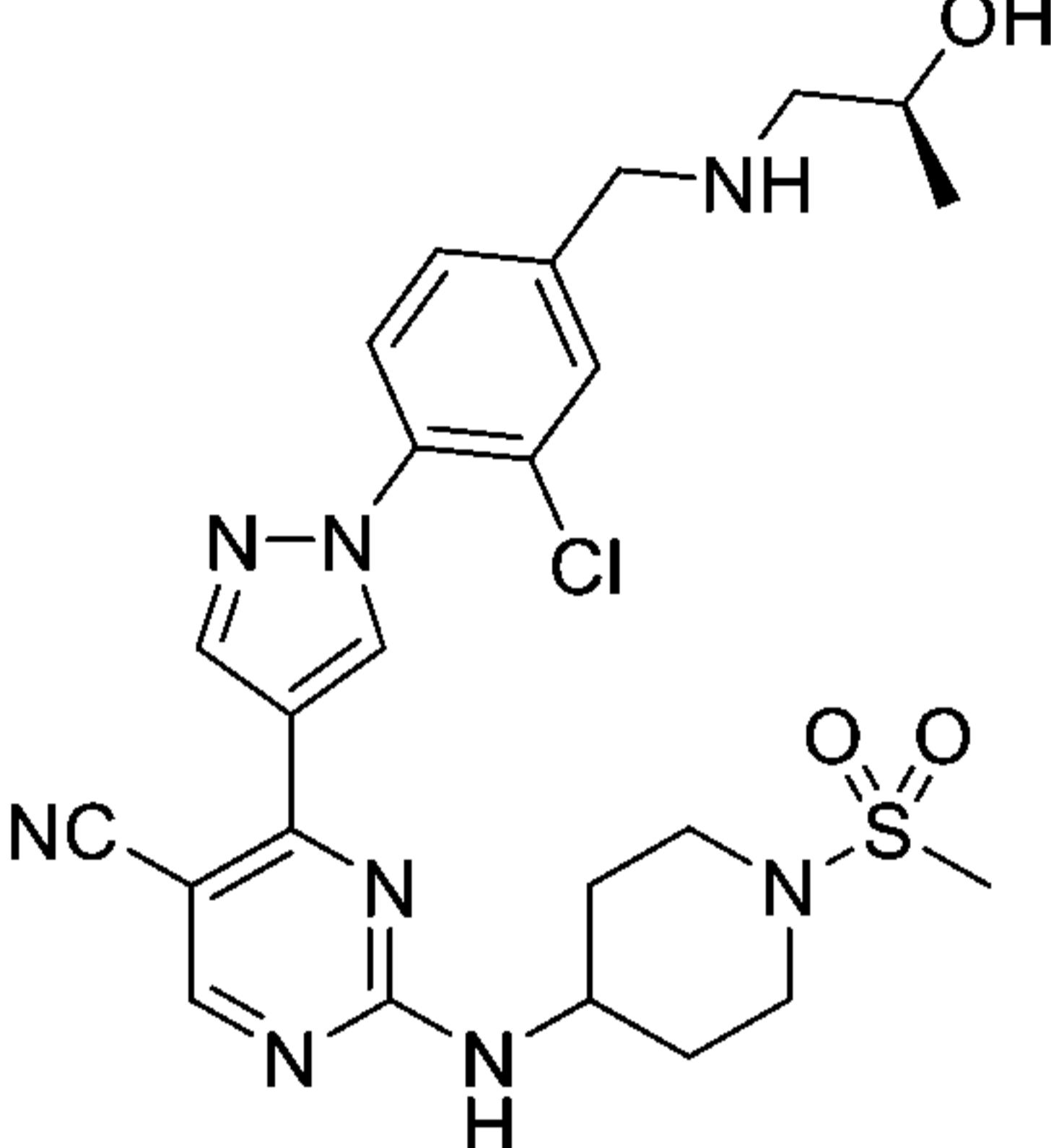
287	(±)-4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>r</i> ,2 <i>r</i>)-2- 羥 基-2-甲基環己基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(乙基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 613.3
288	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2- 羥 基環己基)胺基) 甲基)苯基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 599.2
289	4-(1-(2- 氯 -4-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(羥 基甲基)環己基) 胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 599.2
290	4-(1-(2- 氯 -4-(((2-(1,1- 二側 氧基硫嗎啉基)乙 基)胺基)甲基)苯 基)-1 <i>H</i> -吡啶-4- 基)-2-((1-(甲基磺 醯基)六氫吡啶-4- 基)胺基)嘧啶-5- 甲腈		LCMS 實測值 648.2

表 25. 表 25 中之化合物係根據實例 157 中所陳述之合成方案，使用適當起始材料來製備。

實例	名稱	結構	分析數據
291	(R)-4-(1-(2-氯-4-(((2-羥基丙基)胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 545.2
292	(S)-4-(1-(2-氯-4-(((2-羥基丙基)胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈		LCMS 實測值 545.2

實例 A1. CDK2/週期蛋白 E1 HTRF 酶活性分析

【0526】 CDK2/週期蛋白 E1 酶活性分析利用全長人類 CDK2，其在桿狀病毒表現系統(Carna 產品編號 04-165)中與 FLAG-週期蛋白 E1 共表現為 N 末端帶 GST 標籤之蛋白質。分析係在白色 384 孔聚苯乙烯板中以 8 μ L 之最終反應體積進行。將 CDK2/週期蛋白 E1 (0.25 nM)與化合物(40 nL，於 DMSO 中連續稀釋)一起在 ATP (50 μ M 或 1 mM)及 50 nM 經 ULight™標記之 eIF4E 結合蛋白 1 (THR37/46)肽(PerkinElmer)存在下於分析緩衝液(含有 50 mM HEPES pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM MgCl₂、2 mM DTT、0.05mg/ml BSA 及 0.01% Tween 20)中在室溫下培育 60 分鐘。藉由添加 EDTA 及經鎊標記之抗磷酸化 4E-BP1 抗體(PerkinElmer) (最終濃度分別為 15 mM 及 1.5 nM)使反應終止。在室溫下 1 小時

後，在 PHERAstar FS 讀板儀(BMG Labtech)上讀取 HTRF 信號。利用 IDBS XLFit 及 GraphPad Prism 5.0 軟體使用三參數或四參數劑量反應曲線來分析數據以確定每一化合物之 IC_{50} 。在實例 A1 之分析中，在 1 mM ATP 下針對各實例量測之 IC_{50} 數據示於表 1 中。

表 1

實例	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	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+

第 305 頁(發明說明書)

77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88 (峰 1)	+
88 (峰 2)	+
89 (峰 1)	+
89 (峰 2)	+
90 (峰 1)	+
90 (峰 2)	+
91 (峰 1)	+
91 (峰 2)	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+

115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+

158	+
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168	+
169	+
170	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+

201	+
202	+
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+

244	+
245	+
246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+

287	+
288	+
289	+
290	+
291	+
292	+

+係指 ≤ 50 nM

++係指 >50 nM 至 200 nM

+++係指 >200 nM 至 500 nM

++++係指 >500 nM 至 1000 nM

實例 A2. JAK 抑制活性分析

【0527】 根據 Park 等人, *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104 中所闡述之以下活體外分析, 測試本文化合物對 JAK 靶標之抑制活性。使用桿狀病毒在昆蟲細胞中表現具有 N 末端 His 標籤之人類 JAK1 (a.a. 837-1142)、Jak2 (a.a. 828-1132)及 Jak3 (a.a. 781-1124)之催化結構域且進行純化。藉由量測生物素化肽之磷酸化來分析 JAK1 及 JAK2 之催化活性。藉由均相時間解析螢光(HTRF)來偵測磷酸化肽。在具有或沒有測試化合物(11 點稀釋)、JAK 酶、500 nM 肽、三磷酸腺苷(ATP; 1 mM)及 2.0%二甲亞砜(DMSO)之情形下於分析緩衝液(50 mM Tris (pH 7.8)緩衝液、100 mM NaCl、5 mM DTT 及 0.1 mg/mL (0.01%) BSA)中進行每一酶反應。肽受質(生物素-EQEDEPEGDYFEWLE)係由 Biosource International 定製合成。反應在室溫下進行 1 小時, 且接著利用 10 μ L 於分析緩衝液中之 45 mM EDTA、200 nM SA-APC、4 nM Eu-Py20 (Perkin Elmer, Boston, MA)終止。在室溫下培育 30 分鐘後, 在 PheraStar 讀板儀上量測 HTRF 信號。將 50%抑制濃度(IC₅₀)計算為抑制 50%之螢光信號所需之化合物濃度。

【0528】 發現在 1 mM ATP 下，實例 1、10 至 11、23 至 39、41、44、51、54、96、99、113 及 138 之化合物對 JAK1 及 JAK2 之 $IC_{50} \geq 10,000$ nM；且發現在 1 mM ATP 下，實例 42 之化合物對 JAK1 及 JAK2 之 $IC_{50} \geq 5,000$ nM。

實例 B1. 卵巢癌及子宮內膜癌細胞株中週期蛋白 E1 之表徵

【0529】 在各種卵巢癌及子宮內膜癌細胞株中評估週期蛋白 E1 (「CCNE1」) 基因(圖 1A 及圖 1B)。CCNE1 在 COV318、OVCAR3 卵巢、Fu-OV1 及 KLE 細胞中擴增，該等細胞各自按拷貝數(拷貝數(「CN」) > 2)展現 CCNE1 功能獲得(圖 1A)。相比之下，CCNE1 在 COV504、OV56 或 Igrov1 細胞中無擴增，該等細胞各自展現該基因之中性拷貝(2)或功能喪失($CN \leq 2$)。CN 係自布羅德研究所癌細胞株百科全書(「CCLE」)資料庫獲得(Barretina 等人，*Nature*, 2012. 483(7391): 第 603-7 頁，其係以全文引用的方式併入本文中)。

【0530】 對來自 COV318、OVCAR3_卵巢、Fu-OV1、KLE、COV504、OV56 及 Igrov1 細胞之蛋白質樣品實施西方墨點分析以評估 CCNE1 蛋白水準。與具有該基因之中性拷貝或功能喪失之細胞株($CN \leq 2$ ；亦即 COV504、OV56 及 Igrov1 細胞)相比，CCNE1 蛋白水準在按拷貝數具有 CCNE1 功能獲得之細胞株($CN > 2$ ；亦即 COV318、OVCAR3 卵巢、Fu-OV1 及 KLE 細胞)中更高。

實例 B2. 藉由 siRNA 引起之 CDK2 減弱抑制 CCNE1 擴增之人類癌細胞株之增殖，但不抑制 CCNE1 無擴增之人類癌細胞株之增殖

【0531】 評估 CDK2 減弱在 CCNE1 擴增細胞株與 CCNE1 無擴增細胞株中之效應。利用對照(「ctrl」)或 CDK2 特異性小干擾 RNA (「siRNA」)(「CDK2 siRNA-1」及「CDK2 siRNA-2」)處理 CCNE1 擴增細胞株(Fu-OV1 及 KLE)或 CCNE1 無擴增細胞株(COV504 及 Igrov1) (圖 2A 及圖 2B 以及圖 3A 及圖 3B)。在經 siRNA 轉染後 72 小時，收穫細胞且藉由螢光活化細胞分選(「FACS」)使其經受細胞週

期分析(圖 2A 及圖 3A)。藉由西方墨點確認 CDK2 之減弱(圖 2B 及圖 3B)。CDK2 減弱抑制 CCNE1 擴增細胞株之增殖，但不抑制 CCNE1 無擴增細胞株之增殖(圖 2A 及圖 3A)。

【0532】 在其他 CCNE1 擴增細胞株(COV318、OVCAR3、Fu-OV1 及 KLE) 及 CCNE1 無擴增細胞株(COV504、OV56 及 Igrov1)中實施類似實驗(圖 4)。在 CCNE1 擴增細胞株中，與利用對照 siRNA 處理相比，利用 CDK2 特異性 siRNA 處理後三天處於 S 期之細胞百分比顯著降低(圖 4)。與圖 2A 及圖 3A 之結果一致，在 CCNE1 無擴增細胞株中，與利用對照 siRNA 處理相比，利用 CDK2 特異性 siRNA 處理後三天處於 S 期之細胞百分比沒有顯著差異(圖 4)。

實例 B3. CDK4/6 抑制後 CCNE1 擴增及 CCNE 無擴增細胞株之增殖

【0533】 評估 CDK4/6 抑制在 CCNE1 擴增細胞株與 CCNE1 無擴增細胞株中之效應。利用二甲亞砜(「DMSO」)對照或漸增濃度之 CDK4/6 抑制劑帕博西尼處理 CCNE1 擴增細胞(OVCAR3)或 CCNE1 無擴增細胞(COV504) (圖 5)。在利用 DMSO 或帕博西尼處理後 16 小時，收穫細胞且藉由 FACS 使其經受細胞週期分析(圖 5)。CDK4/6 抑制在 CCNE1 無擴增細胞中導致對增殖之劑量依賴性抑制，但在 CCNE1 擴增細胞中則無此情形(圖 5)。

【0534】 在更大組之 CCNE1 擴增細胞株(COV318 及 OVCAR3)及 CCNE1 無擴增細胞株(COV504、OV56 及 Igrov1)中實施類似實驗(圖 6)。在 CCNE1 無擴增細胞株中，與利用 DMSO 處理相比，利用帕博西尼處理後 16 小時處於 S 期之細胞百分比以劑量依賴性方式降低(圖 6)。與圖 5 之結果一致，在 CCNE1 擴增細胞株中，與利用 DMSO 處理相比，利用帕博西尼處理後 16 小時處於 S 期之細胞百分比沒有顯著差異(圖 6)。

實例 B4. CDK2 減弱在 CCNE1 擴增細胞株中阻斷 Rb 在 S780 處之磷酸化，但在 CCNE1 無擴增細胞株中則不阻斷

【0535】 評估 CDK2 減弱在 CCNE1 擴增細胞株與 CCNE1 無擴增細胞株中對 Rb 在 SEQ ID NO:3 之 Ser-780 (「S780」)處之磷酸化之效應。利用對照或 CDK2 特異性 siRNA 處理 CCNE1 擴增細胞株(COV318、Fu-OV1 及 KLE)或 CCNE1 無擴增細胞株(COV504、OV56 及 Igrov1) (圖 7A 及圖 7B)。在經 siRNA 轉染後 72 小時，收穫細胞且提取總蛋白質並藉由西方墨點進行分析。藉由西方墨點確認 CDK2 之減弱。CDK2 減弱在 CCNE1 擴增細胞株中阻斷 Rb 在 S780 處之磷酸化(圖 7A)，但在 CCNE1 無擴增細胞株中則不阻斷(圖 7B)。

實例 B5. 帕博西尼在 CCNE1 無擴增細胞株中阻斷 Rb 在 S780 處之磷酸化，但在 CCNE1 擴增細胞株中則不阻斷

【0536】 評估 CDK4/6 抑制在 CCNE1 擴增細胞株與 CCNE1 無擴增細胞株中對 Rb 在 S780 處之磷酸化之效應。利用 DMSO 或各種劑量之帕博西尼處理 CCNE1 擴增細胞株(OVCAR3 及 COV318)或 CCNE1 無擴增細胞株(COV504 及 OV56) (圖 8A 及圖 8B)。在處理後 1 小時或 15 小時，收穫細胞且提取總蛋白質並藉由西方墨點進行分析(圖 8)。帕博西尼處理在 CCNE1 無擴增細胞株中阻斷 Rb 在 S780 處之磷酸化(圖 8B)，但在 CCNE1 擴增細胞株中則不阻斷(圖 8A)。

實例 B6. dTAG 對 CDK2 之降解降低 Rb 在 S780 處之磷酸化

【0537】 為進一步確認 CDK2 減弱在 CCNE1 擴增細胞中降低 Rb 在 S780 處之磷酸化(參見實例 B4)，使用 dTAG 系統降解 CDK2 且評估 S780 磷酸化 Rb 之水準(Erb 等人，*Nature*, 2017, 543(7644):270-274，其係以全文引用的方式併入本文中)。簡言之，藉由慢病毒轉導 Cas9 構築體，使 OVCAR3 細胞經改造以表現 Cas9。接著藉由慢病毒轉導 CDK2- FKBP12F36V-HA 表現構築體，使

OVCAR3-Cas9 細胞經改造以表現 CDK2-FKBP12F36V-HA 融合蛋白。接下來，為使該細胞株經改造以使內源性 CDK2 去活化，利用 CDK2 sgRNA (「CDK2-gRNA」)轉導 OVCAR3 (Cas9, CDK2-FKBP12F36V-HA)細胞；利用非靶向 sgRNA (「對照-gRNA」；Cellecta) 轉導之 OVCAR3 (Cas9, CDK2-FKBP12F36V-HA)細胞用作對照細胞株。

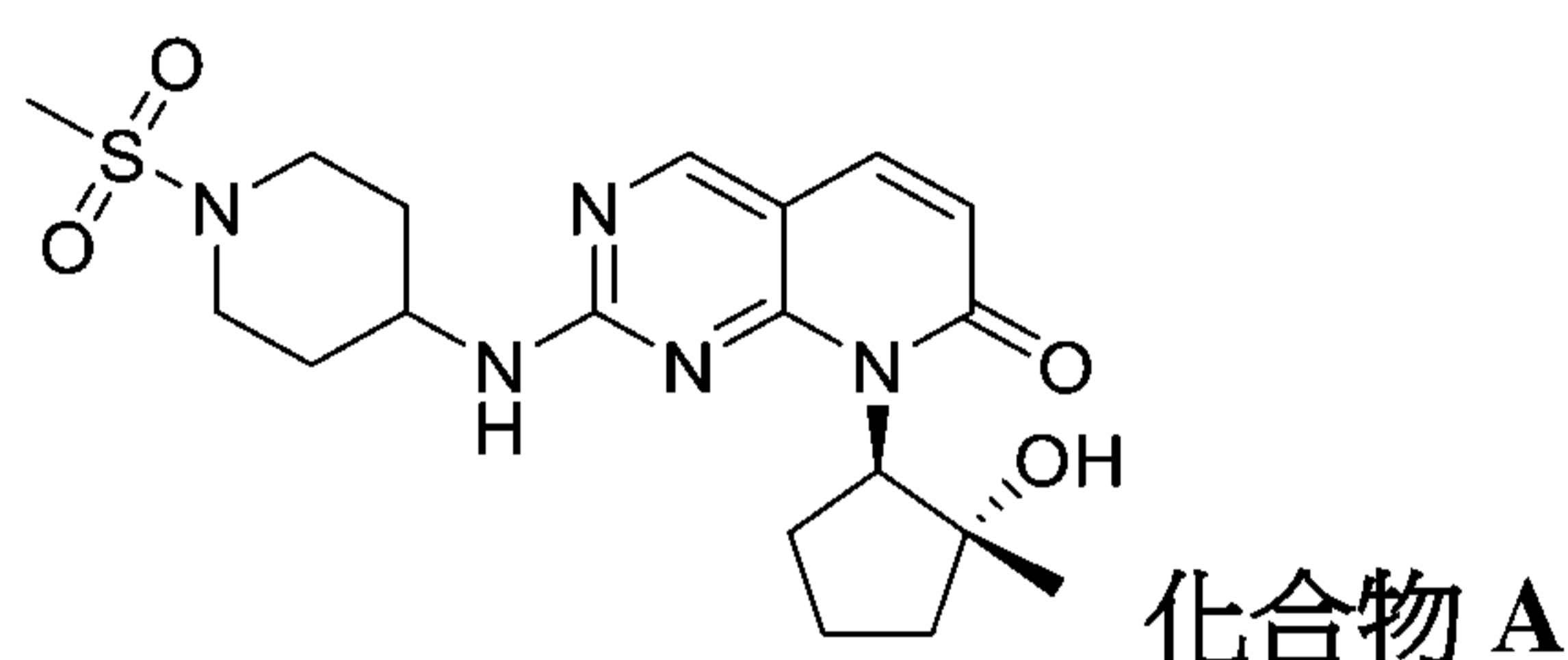
【0538】 為藉由 dTAG 降解 CDK2-FKBP12F36V-HA 蛋白(圖 9A)，利用 DMSO 或滴定濃度之 dTAG 將細胞處理 14 小時。收集細胞且予以處理以進行西方墨點(圖 9B)。在經對照-gRNA 及 CDK2-gRNA 處理之細胞中，在利用 dTAG 處理之後，藉由西方墨點偵測到 CDK2-FKBP12(F36V)之劑量反應性降解(圖 9B)。藉由針對 HA 標籤之西方墨點進一步確認降解。在利用對照 gRNA 處理之 OVCAR3 細胞中偵測到內源性 CDK2 蛋白，但在利用 CDK2-gRNA 處理之細胞中偵測不到(圖 9B)。CDK2-FKBP12(F36V)降解在 CDK2 剔除之 OVCAR3 細胞中抑制 Rb 在 S780 處之磷酸化，但在具有內源性 CDK2 表現之 OVCAR3 細胞中則不抑制。

實例 B7. 用於鑑別 CDK2 抑制劑之 p-Rb S780 HTRF 細胞分析

【0539】 使用活體外 CDK2/CCNE1 酶活性分析使用均相時間解析能量轉移(「HTRF」)來量測肽受質之磷酸化。首先，經由激酶活性分析確認 8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(化合物 A；參見美國專利申請公開案第 2018/0044344 號之第 51 頁，段落[0987]，其係以全文引用的方式併入本文中)對 CDK2 抑制之特異性(圖 10A)。為此，使用 LANCE® Ultra 激酶分析，其利用經 ULight™標記之 EIF4E 結合蛋白 1 (Thr37/46)肽(PerkinElmer, TRF0128-M)作為受質及經銷標記之抗磷酸化 EIF4E 結合蛋白 1 (Thr37/46)抗體(PerkinElmer, TRF0216-M)。轉移至經標記受質之螢光(665 nm)相對於銷供體之螢光(620 nm)之比率代表磷酸化程度。化合物 A

之 IC_{50} 經測定為 1.1 nM (圖 10A)。相比之下，CDK4/6 抑制劑帕博西尼之 IC_{50} 為 10,000 nM (圖 10A)。

【0540】 接下來，實施 CDK2 pRb (S780) HTRF 細胞分析，使得在 CCNE1 擴增之 COV318 細胞中，在利用化合物 A 或帕博西尼處理後能夠定量偵測 Rb 在絲胺酸 780 上之磷酸化(圖 10B)。在 CCNE1 擴增細胞中，利用化合物 A (而非帕博西尼)處理抑制 Rb 在絲胺酸 780 上之磷酸化(圖 10B)。在此分析中，化合物 A 之 IC_{50} 為 37 nM，而帕博西尼之 $IC_{50} > 3,000$ nM (圖 10B)。



實例 B8. CCLE 資料集之生物資訊學分析揭示 CCNE1 擴增細胞對 CDK2 抑制之敏感性依賴於功能性 p16

【0541】 為了鑑別用於預測 CCNE1 擴增細胞對 CDK2 抑制之敏感性之生物標記物，對來自 CCLE 之 460 種細胞株進行分析(Barretina, 上文文獻)。首先，基於 CCNE1 拷貝數及表現以及基於 shRNA 減弱數據之 CDK2 敏感性評分來篩選該等細胞株。總計 41 種細胞株鑑別為具有 > 3 之 CCNE1 拷貝數及 CCNE1 表現評分(CCLE: > 3)。在該 41 種細胞株中，18 種(44%)對 CDK2 抑制敏感(CDK2 敏感性評分 ≤ -3)，而 23 種(56%)對 CDK2 抑制不敏感(CDK2 敏感性評分 > -3)。

【0542】 接下來，在 CDK2 敏感及 CDK2 不敏感細胞株中評估 p16 狀態(圖 11)。在對 CDK2 抑制敏感之 18 種細胞株中，100% 表現正常 p16 基因(圖 11)。相比之下，23 種 CDK2 不敏感細胞株中僅有 4 種表現正常 p16 基因(圖 11)。23 種 CDK2 不敏感細胞株中之大多數展現功能障礙性 p16 基因表現：p16 基因在 23 種細胞

株中之 10 種中缺失；p16 基因在該 23 種細胞株中之 5 種中沈默；且 p16 基因在該 23 種細胞株中之 4 種中突變(圖 11)。

【0543】 CCNE1 擴增細胞株中之 CDK2 敏感性及 CDKN2A/p16 狀態之彙總提供於下表 18 中。

表 18. 將 CDK2 敏感性評分 ≤ 3 之細胞株計為 CDK2 敏感株； ≥ 3 計為 CDK2 不敏感株。實驗中驗證之細胞株呈粗體。在西方墨點中，NCIN87_胃顯示無 CDKN2A/P16 蛋白表現。基於 CCLE 資料集計算 CCNE1 及 CDKN2A/P16 拷貝數。表現評分 <0 計為基因沈默。

細胞株	CDK2 敏感性 評分	CCN E1 拷 貝數	CDK N2A 拷 貝 數	CDKN2A/ p16 mRNA 表 現評分	CDKN2a/ p16 功能障 礙
HCC1569_乳房	-9.6	16	2	5.11	
OVISE_卵巢	-9.4	3	2	4.17	
MKN1_胃	-8.9	5	1	4.28	
EFE184_子宮內膜	-8.7	3	2	3.97	
KURAMOCHI_卵巢	-8.2	3	2	3.60	
MKN7_胃	-7.7	21	1	4.37	
MDAMB157_乳房	-7.6	6	2	5.01	
HCC70_乳房	-7.6	4	4	4.88	
NIHOVCAR3_卵巢	-7.4	10	2	4.15	
FUOV1_卵巢	-7	10	3	5.19	
KLE_子宮內膜	-7	7	2	6.24	
COV318_卵巢	-7	14	2	5.09	
CAOV4_卵巢	-6.7	3	2	3.59	
MFE280_子宮內膜	-6.3	4	2	4.97	
NCIH661_肺	-6.2	5	2	3.73	
OVCAR4_卵巢	-4.3	4	1	4.77	
SNU8_卵巢	-3.8	5	3	5.35	
OVCAR8_卵巢	-3.7	3	2	5.21	
RMUGS_卵巢	-2.8	4	1	-0.08	沈默
NCCSTCK140_胃	-2.7	3	0	-4.70	缺失
NCIH2286_肺	-1.6	3	1	3.63	突變
HOP62_肺	-1.4	4	0	-1.21	缺失

LN340_中樞_神經_系統	-1.0	3	0	-5.47	缺失
NCIH1339_肺	-0.8	3	2	2.42	未知
NCIN87_胃	0.1	3	2	4.67	無青春前期
U2OS_骨	0.4	3	1	-5.72	沈默
SF172_中樞_神經_系統	0.5	3	0	-2.35	缺失
CAL120_乳房	0.6	4	1	4.86	
RMGI_卵巢	0.9	3	0	-3.33	缺失
OV90_卵巢	0.9	3	1	3.95	突變
SNU601_胃	1.1	4	2	-3.79	沈默
EW8_骨	1.5	5	1	3.11	
JHESOAD1_食管	1.7	5	0	-5.52	缺失
HCC1806_乳房	1.9	8	0	-4.61	缺失
NCIH2170_肺	2.0	3	0	-3.73	缺失
HCC1428_乳房	2.3	3	2	2.28	
A549_肺	2.5	4	0	-6.13	缺失
LXF289_肺	2.6	4	3	4.10	突變
AGS_胃	3.0	3	2	-5.56	沈默
NCIH647_肺	3.0	4	0	-5.07	缺失
HLF_肝	3.9	3	2	3.40	

實例 B9. 具有功能障礙性 p16 之 CCNE1 擴增細胞對 CDK2 抑制無反應

【0544】 為進一步評估 p16 在 CCNE1 擴增細胞之 CDK2 敏感性中之作用，藉由西方墨點評估具有 CCNE1 擴增之三種胃細胞株中之 p16 蛋白表現。AGS 及 NCI-N87 細胞展現無 p16 水準或 p16 水準顯著降低(圖 12A)。相比之下，在 MKN1 細胞蛋白提取物中偵測到 p16 蛋白(圖 12A)。

【0545】 接下來，評估 CDK2 減弱在該等細胞中之影響。利用對照或 CDK2 特異性 siRNA 處理 Mkn1、Ags 及 NCI-N87 細胞。siRNA 轉染後三天，藉由 FACS 評估細胞之細胞週期時相分佈。與對照相比，在經 CDK2 siRNA 處理之細胞中，Mkn1 細胞(CCNE1 擴增，偵測到 p16 蛋白)中處於 S 期之細胞百分比顯著降低(圖 12B)。相比之下，與對照相比，在利用 CDK2 siRNA 處理後，Ags 及 NCI-N87

細胞(CCNE1 擴增，功能障礙性 p16 蛋白水準)中處於 S 期之細胞百分比沒有顯著降低(圖 12B)。

實例 B10. 藉由 siRNA 引起之 p16 減弱消除 CCNE1 擴增細胞中 CDK2 抑制誘導之細胞週期抑制

【0546】 為確認 p16 在 CCNE1 擴增細胞之 CDK2 敏感性中之作用，利用對照或 p16 特異性 siRNA 處理 COV318 細胞。轉染後 72 小時，利用 DMSO (對照)或 100 nM 化合物 A 處理細胞。在利用 DMSO 或 CDK2 抑制劑處理後 16 小時，收穫細胞且藉由 FACS 使其經受細胞週期分析。與上文所闡述之結果一致，在經對照 siRNA 處理之細胞中，利用 CDK2 抑制劑(化合物 A)處理，S 期細胞之百分比顯著降低，但利用 DMSO 對照處理則不會顯著降低(圖 13)。相比之下，在 p16 減弱細胞中，與 DMSO 對照相比，在利用 CDK2 抑制劑(化合物 A)處理後，S 期細胞之百分比沒有顯著降低(圖 13)。

實例 B1 至 B10 中所用之材料及方法

細胞培養及轉染

【0547】 人類週期蛋白 E1 (CCNE1)擴增之卵巢細胞株 OVCAR3、COV318、Fu-OV1、子宮內膜細胞株 KLE、胃細胞株 MKN1、AGS、NCIN87 及 CCNE1 無擴增之卵巢細胞株 COV504、OV56、Igrov1 係在 RPMI 1640 培養基中培養。於 37°C 加濕培育器中及於含 5% CO₂ 之空氣之氣氛下，完全生長培養基補充有 10% FBS、0.1 mM 非必需胺基酸、2 mM L-麩醯胺酸、100 單位/mL 青黴素 G 及 100 µg/mL 鏈黴素。Fu-OV1 株係購自萊布尼茨研究所 DSMZ-德國微生物及細胞培養物保藏中心(Leibniz-Institute DSMZ -German Collection of Microorganisms and Cell Cultures); MKN1 係購自日本癌症研究資源庫(Japanese Cancer Research Resources Bank); 且其餘細胞株係購自美國模式培養物保藏中心(American Type Culture

Collection)。為進行轉染，將細胞接種至 6 孔中達 24 小時且藉由 Lipofectamine 2000 試劑(Thermo Fisher, 11668027)瞬時轉染。使用 ON-TARGETplus 人類 CKD2 siRNA (GE Healthcare Dharmacon, J-003236-11-0002 及 J-003236-12-0002)及 ON-TARGETplus 人類 CDKN2A/p16 siRNA (GE Healthcare Dharmacon, J-011007-08-0002)來減弱內源性 CDK2 及 CDKN2A/p16。使用 ON-TARGETplus 非靶向庫(GE Healthcare Dharmacon, D-001810-10-20)作為陰性對照。

西方墨點分析

【0548】 使用具有 Halt 蛋白酶及磷酸酶抑制劑混合劑(Thermo Scientific, 78440)之 RIPA 緩衝液(Thermo Scientific, 89900)製備全細胞提取物。利用 BCA 蛋白質分析套組(Thermo Scientific, 23225)對蛋白質濃度進行量化，且使用預製梯度凝膠(Bio-Rad, Hercules, 編號 456-1094)加載 40 μ g 蛋白質溶解物以進行 SDS-PAGE。將樣品稀釋於 5X Laemmli 緩衝液(300 mM Tris-HCl pH 6.8、10% SDS (w/v)、5% 2-巰基乙醇、25%甘油(v/v)、0.1%溴酚藍 w/v)中且煮沸 5 分鐘。藉由 8%-15% SDS-PAGE 分離 35 μ g 蛋白質且轉移至聚二氟亞乙烯(PVDF)膜上。利用於 TBST (20 mM Tris-HCl pH 7.6、137 mM NaCl、1% Tween-20)中之 5%脫脂乳封閉 PVDF 膜上之非特異性結合位點。使膜與針對抗 CDKN2A/p16 (Cell Signaling Technology, 92803S)、抗 Cas9 (Cell Signaling Technology, 97982S)、抗 HA (Cell Signaling Technology, 3724S)、抗 Rb (Cell Signaling Technology, 9309S)、抗磷酸化 Rb (Ser780) (Cell Signaling Technology, 8180S)、抗 CDK2 (Cell Signaling Technology, 2546S)、抗 CCNE1 (Cell Signaling Technology, 20808S)及抗 GAPDH (Cell Signaling Technology, 8884S)之抗體在 4°C 下雜交隔夜，隨後與辣根過氧化物酶(HRP)結合之二級抗體一起在室溫下培育 1 小時。接著使用 Immobilon 西方

化學發光 HRP 受質(Millipore, WBKLS0500)使膜顯影。藉由發光/螢光成像系統 Odyssey CLx Imager (LI-COR)捕獲影像。

細胞週期分析

【0549】 將細胞接種於 6 孔組織培養板中，且在 24 小時後利用滴定濃度之帕博西尼或化合物 A 處理。在隔夜處理後，使細胞暴露於 10 μ M EdU 達 3 小時，之後藉由 Click-iT AlexaFluor® 647 疊氮化物套組(Life Technology, C10424)遵循製造商之說明書偵測 EdU-DNA。利用 DAPI 使組合 DNA 染色。利用 CytoFlex (Beckman Coulter)獲取經化合物處理及經 DMSO 處理之對照細胞，且使用 FlowJo 軟體進行分析。為對利用 siRNA 減弱之細胞進行細胞週期分析，在 siRNA 轉染後 72 小時，使細胞暴露於 10 μ M EdU 達 3 小時，之後利用 Click-iT Alexa Fluor® 647 疊氮化物套組予以偵測。

質體

【0550】 使用 LentiCas9 質體 pRCCH-CMV-Cas9-2A (Cellecta, SVC9-PS)進行 Cas9 表現。將經設計以靶向 CDK2 之 AAGCAGAGATCTCTCGGA (SEQ ID NO:8) 之 sgRNA-CDK2 慢病毒構築體選殖至 sgRNA 表現載體 pRSG-U6 中且該 sgRNA-CDK2 慢病毒構築體購自 Cellecta (93661)。為進行 CDK2-FKBP12F36V-HA 表現，合成編碼 CDK2 及 C 末端 FKBP12F36V-2xHA 標籤之 1306 鹼基對之 DNA 片段，且將其選殖至經 EcoRI 及 BamHI 消化之 pCDH-EF1 α -MCS-T2A-Puro 慢病毒載體(Systembio, CD527A-1)中。

1306 bp DNA 片段之序列：

CCTCGAATTCAGCTGCATGGAGAACTTCCAAAAGGTGGAAAAGA
 TCGGAGAGGGCACGTACGGAGTTGTGTACAAAGCCAGAAACAAGTTG
 ACGGGAGAGGTGGTGGCGCTTAAGAAAATCCGCCTGGACACTGAGAC
 TGAGGGTGTGCCAGTACTGCCATCCGAGAGATCTCTCTGCTTAAGGA
 GCTTAACCATCCTAATATTGTCAAGCTGCTGGATGTCATTCACACAGAA
 AATAAACTCTACCTGGTTTTTTGAATTTCTGCACCAAGATCTCAAGAAAT
 TCATGGATGCCTCTGCTCTCACTGGCATTCTCTTCCCCTCATCAAGA
 GCTATCTGTTCCAGCTGCTCCAGGGCCTAGCTTTCTGCCATTCTCATC
 GGGTCCTCCACCGAGACCTTAAACCTCAGAATCTGCTTATTAACACAG
 AGGGGGCCATCAAGCTAGCAGACTTTGGACTAGCCAGAGCTTTTGGA
 GTACCTGTTCGTACTTACACCCATGAAGTGGTGACCCTGTGGTACCGA
 GCTCCTGAAATCCTCCTGGGCTGCAAATATTATTCCACAGCTGTGGAC
 ATCTGGAGCCTGGGCTGCATCTTTGCTGAGATGGTGACTCGCCGGGC
 CCTATTCCCTGGAGATTCTGAGATTGACCAGCTCTTTCGGATCTTTCG
 GACTCTGGGGACCCCAGATGAGGTGGTGTGGCCAGGAGTTACTTCTA
 TGCCTGATTACAAGCCAAGTTTCCCCAAGTGGGCCCGGCAAGATTTTA
 GTAAAGTTGTACCTCCCCTGGATGAAGATGGACGGAGCTTGTTATCGC
 AAATGCTGCACTACGACCCTAACAAGCGGATTCGGCCAAGGCAGCCC
 TGGCTCACCCCTTTCTTCCAGGATGTGACCAAGCCAGTACCCCATCTTC
 GACTCGGAGTGCAGGTGGAAACCATCTCCCCAGGAGACGGGGCGCACCTTCCC
 CAAGCGCGGCCAGACCTGCGTGGTGCCTACACCGGGATGCTTGAAGATGGAA
 AGAAAGTTGATTCTCCCGGGACAGAAACAAGCCCTTTAAGTTTATGCTAGGCAA
 GCAGGAGGTGATCCGAGGCTGGGAAGAAGGGGTTGCCAGATGAGTGTGGGT
 CAGAGAGCCAAACTGACTATATCTCCAGATTATGCCTATGGTGCCACTGGGCAC
 CCAGGCATCATCCCACCACATGCCACTCTCGTCTTCGATGTGGAGCTTCTAAA
 CTGGAAGGATACCCTTACGACGTTCTGATTACGCTTACCCTTACGACGTTCTG
 ATTACGCTGGATCCTAATTCGAAAGC (SEQ ID NO:4)

【0551】 GAATTC (SEQ ID NO:5; EcoRI)、GGATCC (SEQ ID NO:6; BamHI)
 及 TTCGAA (SEQ ID NO:7; BstBI)限制酶位點加下劃線。編碼 CDK2 之序列為粗

體且 FKBP12F36V-HA 之序列為斜體。CDK2 序列內加下劃線之 3 個核酸指示消除 PAM 位點以避免 CRISPR 剔除效應之修飾。該等變化並未改變所編碼之胺基酸。

慢病毒生產

【0552】 藉由使用 Lipofectamine 2000 共轉染慢病毒包裝混合物(Sigma, SHP001)及給定慢病毒表現質體，在 293T 細胞中實施慢病毒之生產。在轉染後 48 小時及 72 小時收集病毒上清液，經由 0.22 μm 膜過濾。藉由在室溫下與 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 聚凝胺(Santa Cruz, sc-134220)一起以 2000 轉/分鐘(rpm)旋轉培育 (spinoculation) 1 小時來轉導所有細胞株。

CDK2-dTAG 細胞

【0553】 首先藉由慢病毒轉導 Cas9 構築體改造 OVCAR3 細胞以表現 Cas9。選擇細胞且將其維持在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 潮黴素(Life Technologies, 10687010)中，且藉由免疫墨點驗證表現 Cas9。接著藉由慢病毒轉導 CDK2- FKBP12F36V-HA 表現構築體改造 OVCAR3-Cas9 細胞以表現 CDK2-FKBP12F36V-HA 融合蛋白，且利用 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤黴素二鹽酸鹽(Life Technologies, A1113803)進行選擇。藉由免疫墨點，使用抗 CDK2 及抗 HA 抗體驗證 CDK2- FKBP12F36V-HA 之表現。接下來，為將細胞株改造成使內源性 CDK2 去活化，利用 CDK2 sgRNA 轉導 OVCAR3 (Cas9, CDK2-FKBP12F36V-HA)細胞且藉由 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 吉歐黴素(Zeocin) (Life Technologies, R25001)進行選擇。藉由免疫印漬術測試內源性 CDK2 在擴增純系中之去活化表現。經非靶向 sgRNA (Celleccta)轉導之 OVCAR3 (Cas9, CDK2-FKBP12F36V-HA)細胞用作對照細胞株。

【0554】 為藉由 dTAG 降解 CDK2-FKBP12F36V-HA 蛋白，於 24 孔板中將 200,000 個細胞以一式三份接種於 1 mL 培養基中，且利用二甲亞砜(DMSO)或利用滴定濃度之 dTAG 處理 14 小時。收集細胞且予以處理以進行西方墨點。

CDK2 / CCNE1 酶分析

【0555】 活體外 CDK2/CCNE1 酶活性分析使用均相時間解析能量轉移 (HTRF)量測肽受質之磷酸化。LANCER® Ultra 激酶分析使用經 ULight™標記之 EIF4E 結合蛋白 1 (Thr37/46)肽(PerkinElmer, TRF0128-M)作為受質及經鎊標記之抗磷酸化 EIF4E 結合蛋白 1 (Thr37/46)抗體(PerkinElmer, TRF0216-M)。轉移至經標記受質之螢光(665 nm)相對於鎊供體之螢光(620 nm)之比率代表磷酸化程度。相對於僅 DMSO (100%活性)及無酶(0%活性)對照對經處理孔之比率進行正規化。使用四參數劑量反應曲線來分析正規化數據以確定每一化合物之 IC₅₀。

CDK2 pRb (S780) HTRF 細胞分析

【0556】 CDK2 pRb (S780) HTRF 細胞分析使得能夠在 CCNE1 擴增之 COV318 細胞中定量偵測 Rb 在絲胺酸 780 上之磷酸化。該分析包含兩種抗體：經鎊穴狀化合物標記之抗磷酸化 Rb S780 抗體(供體)及經 d2 標記之抗 Rb 抗體(受體)。簡言之，將 COV318 細胞以 25,000 個/孔之密度接種至具有 9 點 3 倍連續稀釋化合物之 96 孔板之孔中，且在 37 度與 5% CO₂ 下培養隔夜。化合物之最終濃度自 3 μM 起始。次日，使細胞於 70 μL 補充有 0.7 μL 封閉緩衝液(Cisbio)及 1.4 μL 不含 EDTA 之蛋白酶抑制劑混合劑組 III (protease inhibitor cocktail set III) (Calbiochem, 539134)之 2 號 1X 磷酸化總蛋白質溶解緩衝液(Cisbio)中溶解。將 16 μL 細胞溶解物與 4 μL 螢光團結合抗體混合至最終濃度為 0.188 nM 經穴狀化合物標記之抗磷酸化 Rb S780 抗體及 0.14 nM 經 d2 標記之抗 Rb 抗體。在室溫下培育 2 h 後，使用 340 nm 作為激發波長，620 nm 濾波器用於鎊供體螢光及 665-nm

濾波器用於受體螢光偵測，在 PHERAstar 微量板讀數儀(BMG Labtech)上量測 HTRF 信號。將 HTRF 信號計算為 HTRF 比率(在 665 nm 及 620 nm 下量測之螢光比率) × 10000。

【0557】 熟習此項技術者自前述說明將明瞭除本文所闡述之彼等修改以外之本發明之各種修改。此等修改亦意欲屬於隨附申請專利範圍之範圍內。本申請案中所引用之每一參考文獻、包括所有專利、專利申請案及公開案皆係以全文引用的方式併入本文中。

【序列表】

<110> 美商英塞特公司(INCYTE CORPORATION)

<120> 作為CDK2抑制劑之吡啶基嘧啶基胺化合物

<150> US 62/814,036

<151> 2019-03-05

<150> US 62/870,465

<151> 2019-07-03

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 156

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

Met Glu Pro Ala Ala Gly Ser Ser Met Glu Pro Ser Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Ala Thr Ala Ala Ala Arg Gly Arg Val Glu Glu Val Arg Ala Leu Leu
 20 25 30

Glu Ala Gly Ala Leu Pro Asn Ala Pro Asn Ser Tyr Gly Arg Arg Pro
 35 40 45

Ile Gln Val Met Met Met Gly Ser Ala Arg Val Ala Glu Leu Leu Leu
 50 55 60

Leu His Gly Ala Glu Pro Asn Cys Ala Asp Pro Ala Thr Leu Thr Arg
65 70 75 80

Pro Val His Asp Ala Ala Arg Glu Gly Phe Leu Asp Thr Leu Val Val
 85 90 95

Leu His Arg Ala Gly Ala Arg Leu Asp Val Arg Asp Ala Trp Gly Arg
 100 105 110

Leu Pro Val Asp Leu Ala Glu Glu Leu Gly His Arg Asp Val Ala Arg
 115 120 125

Tyr Leu Arg Ala Ala Ala Gly Gly Thr Arg Gly Ser Asn His Ala Arg
 130 135 140

Ile Asp Ala Ala Glu Gly Pro Ser Asp Ile Pro Asp
 145 150 155

<210> 2

<211> 410

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2

Met Pro Arg Glu Arg Arg Glu Arg Asp Ala Lys Glu Arg Asp Thr Met
 1 5 10 15

Lys Glu Asp Gly Gly Ala Glu Phe Ser Ala Arg Ser Arg Lys Arg Lys
 20 25 30

Ala Asn Val Thr Val Phe Leu Gln Asp Pro Asp Glu Glu Met Ala Lys
 35 40 45

Ile Asp Arg Thr Ala Arg Asp Gln Cys Gly Ser Gln Pro Trp Asp Asn
 50 55 60

Asn Ala Val Cys Ala Asp Pro Cys Ser Leu Ile Pro Thr Pro Asp Lys
 65 70 75 80

Glu Asp Asp Asp Arg Val Tyr Pro Asn Ser Thr Cys Lys Pro Arg Ile
 85 90 95

Ile Ala Pro Ser Arg Gly Ser Pro Leu Pro Val Leu Ser Trp Ala Asn
 100 105 110

Arg Glu Glu Val Trp Lys Ile Met Leu Asn Lys Glu Lys Thr Tyr Leu

115

120

125

Arg Asp Gln His Phe Leu Glu Gln His Pro Leu Leu Gln Pro Lys Met
 130 135 140

Arg Ala Ile Leu Leu Asp Trp Leu Met Glu Val Cys Glu Val Tyr Lys
 145 150 155 160

Leu His Arg Glu Thr Phe Tyr Leu Ala Gln Asp Phe Phe Asp Arg Tyr
 165 170 175

Met Ala Thr Gln Glu Asn Val Val Lys Thr Leu Leu Gln Leu Ile Gly
 180 185 190

Ile Ser Ser Leu Phe Ile Ala Ala Lys Leu Glu Glu Ile Tyr Pro Pro
 195 200 205

Lys Leu His Gln Phe Ala Tyr Val Thr Asp Gly Ala Cys Ser Gly Asp
 210 215 220

Glu Ile Leu Thr Met Glu Leu Met Ile Met Lys Ala Leu Lys Trp Arg
 225 230 235 240

Leu Ser Pro Leu Thr Ile Val Ser Trp Leu Asn Val Tyr Met Gln Val
 245 250 255

Ala Tyr Leu Asn Asp Leu His Glu Val Leu Leu Pro Gln Tyr Pro Gln
 260 265 270

Gln Ile Phe Ile Gln Ile Ala Glu Leu Leu Asp Leu Cys Val Leu Asp
 275 280 285

Val Asp Cys Leu Glu Phe Pro Tyr Gly Ile Leu Ala Ala Ser Ala Leu
 290 295 300

Tyr His Phe Ser Ser Ser Glu Leu Met Gln Lys Val Ser Gly Tyr Gln
 305 310 315 320

Trp Cys Asp Ile Glu Asn Cys Val Lys Trp Met Val Pro Phe Ala Met
325 330 335

Val Ile Arg Glu Thr Gly Ser Ser Lys Leu Lys His Phe Arg Gly Val
340 345 350

Ala Asp Glu Asp Ala His Asn Ile Gln Thr His Arg Asp Ser Leu Asp
355 360 365

Leu Leu Asp Lys Ala Arg Ala Lys Lys Ala Met Leu Ser Glu Gln Asn
370 375 380

Arg Ala Ser Pro Leu Pro Ser Gly Leu Leu Thr Pro Pro Gln Ser Gly
385 390 395 400

Lys Lys Gln Ser Ser Gly Pro Glu Met Ala
405 410

<210> 3

<211> 928

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3

Met Pro Pro Lys Thr Pro Arg Lys Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ala Glu Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Glu Glu Asp
20 25 30

Pro Glu Gln Asp Ser Gly Pro Glu Asp Leu Pro Leu Val Arg Leu Glu
35 40 45

Phe Glu Glu Thr Glu Glu Pro Asp Phe Thr Ala Leu Cys Gln Lys Leu
50 55 60

Lys Ile Pro Asp His Val Arg Glu Arg Ala Trp Leu Thr Trp Glu Lys
65 70 75 80

Val Ser Ser Val Asp Gly Val Leu Gly Gly Tyr Ile Gln Lys Lys Lys
85 90 95

Glu Leu Trp Gly Ile Cys Ile Phe Ile Ala Ala Val Asp Leu Asp Glu
100 105 110

Met Ser Phe Thr Phe Thr Glu Leu Gln Lys Asn Ile Glu Ile Ser Val
115 120 125

His Lys Phe Phe Asn Leu Leu Lys Glu Ile Asp Thr Ser Thr Lys Val
130 135 140

Asp Asn Ala Met Ser Arg Leu Leu Lys Lys Tyr Asp Val Leu Phe Ala
145 150 155 160

Leu Phe Ser Lys Leu Glu Arg Thr Cys Glu Leu Ile Tyr Leu Thr Gln
165 170 175

Pro Ser Ser Ser Ile Ser Thr Glu Ile Asn Ser Ala Leu Val Leu Lys
180 185 190

Val Ser Trp Ile Thr Phe Leu Leu Ala Lys Gly Glu Val Leu Gln Met
195 200 205

Glu Asp Asp Leu Val Ile Ser Phe Gln Leu Met Leu Cys Val Leu Asp
210 215 220

Tyr Phe Ile Lys Leu Ser Pro Pro Met Leu Leu Lys Glu Pro Tyr Lys
225 230 235 240

Thr Ala Val Ile Pro Ile Asn Gly Ser Pro Arg Thr Pro Arg Arg Gly
245 250 255

Gln Asn Arg Ser Ala Arg Ile Ala Lys Gln Leu Glu Asn Asp Thr Arg
260 265 270

Ile Ile Glu Val Leu Cys Lys Glu His Glu Cys Asn Ile Asp Glu Val
 275 280 285

Lys Asn Val Tyr Phe Lys Asn Phe Ile Pro Phe Met Asn Ser Leu Gly
 290 295 300

Leu Val Thr Ser Asn Gly Leu Pro Glu Val Glu Asn Leu Ser Lys Arg
 305 310 315 320

Tyr Glu Glu Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Asp Leu Asp Ala Arg Leu Phe
 325 330 335

Leu Asp His Asp Lys Thr Leu Gln Thr Asp Ser Ile Asp Ser Phe Glu
 340 345 350

Thr Gln Arg Thr Pro Arg Lys Ser Asn Leu Asp Glu Glu Val Asn Val
 355 360 365

Ile Pro Pro His Thr Pro Val Arg Thr Val Met Asn Thr Ile Gln Gln
 370 375 380

Leu Met Met Ile Leu Asn Ser Ala Ser Asp Gln Pro Ser Glu Asn Leu
 385 390 395 400

Ile Ser Tyr Phe Asn Asn Cys Thr Val Asn Pro Lys Glu Ser Ile Leu
 405 410 415

Lys Arg Val Lys Asp Ile Gly Tyr Ile Phe Lys Glu Lys Phe Ala Lys
 420 425 430

Ala Val Gly Gln Gly Cys Val Glu Ile Gly Ser Gln Arg Tyr Lys Leu
 435 440 445

Gly Val Arg Leu Tyr Tyr Arg Val Met Glu Ser Met Leu Lys Ser Glu
 450 455 460

Glu Glu Arg Leu Ser Ile Gln Asn Phe Ser Lys Leu Leu Asn Asp Asn
 465 470 475 480

Ile Phe His Met Ser Leu Leu Ala Cys Ala Leu Glu Val Val Met Ala
485 490 495

Thr Tyr Ser Arg Ser Thr Ser Gln Asn Leu Asp Ser Gly Thr Asp Leu
500 505 510

Ser Phe Pro Trp Ile Leu Asn Val Leu Asn Leu Lys Ala Phe Asp Phe
515 520 525

Tyr Lys Val Ile Glu Ser Phe Ile Lys Ala Glu Gly Asn Leu Thr Arg
530 535 540

Glu Met Ile Lys His Leu Glu Arg Cys Glu His Arg Ile Met Glu Ser
545 550 555 560

Leu Ala Trp Leu Ser Asp Ser Pro Leu Phe Asp Leu Ile Lys Gln Ser
565 570 575

Lys Asp Arg Glu Gly Pro Thr Asp His Leu Glu Ser Ala Cys Pro Leu
580 585 590

Asn Leu Pro Leu Gln Asn Asn His Thr Ala Ala Asp Met Tyr Leu Ser
595 600 605

Pro Val Arg Ser Pro Lys Lys Lys Gly Ser Thr Thr Arg Val Asn Ser
610 615 620

Thr Ala Asn Ala Glu Thr Gln Ala Thr Ser Ala Phe Gln Thr Gln Lys
625 630 635 640

Pro Leu Lys Ser Thr Ser Leu Ser Leu Phe Tyr Lys Lys Val Tyr Arg
645 650 655

Leu Ala Tyr Leu Arg Leu Asn Thr Leu Cys Glu Arg Leu Leu Ser Glu
660 665 670

His Pro Glu Leu Glu His Ile Ile Trp Thr Leu Phe Gln His Thr Leu
675 680 685

Gln Asn Glu Tyr Glu Leu Met Arg Asp Arg His Leu Asp Gln Ile Met
690 695 700

Met Cys Ser Met Tyr Gly Ile Cys Lys Val Lys Asn Ile Asp Leu Lys
705 710 715 720

Phe Lys Ile Ile Val Thr Ala Tyr Lys Asp Leu Pro His Ala Val Gln
725 730 735

Glu Thr Phe Lys Arg Val Leu Ile Lys Glu Glu Glu Tyr Asp Ser Ile
740 745 750

Ile Val Phe Tyr Asn Ser Val Phe Met Gln Arg Leu Lys Thr Asn Ile
755 760 765

Leu Gln Tyr Ala Ser Thr Arg Pro Pro Thr Leu Ser Pro Ile Pro His
770 775 780

Ile Pro Arg Ser Pro Tyr Lys Phe Pro Ser Ser Pro Leu Arg Ile Pro
785 790 795 800

Gly Gly Asn Ile Tyr Ile Ser Pro Leu Lys Ser Pro Tyr Lys Ile Ser
805 810 815

Glu Gly Leu Pro Thr Pro Thr Lys Met Thr Pro Arg Ser Arg Ile Leu
820 825 830

Val Ser Ile Gly Glu Ser Phe Gly Thr Ser Glu Lys Phe Gln Lys Ile
835 840 845

Asn Gln Met Val Cys Asn Ser Asp Arg Val Leu Lys Arg Ser Ala Glu
850 855 860

Gly Ser Asn Pro Pro Lys Pro Leu Lys Lys Leu Arg Phe Asp Ile Glu
865 870 875 880

Gly Ser Asp Glu Ala Asp Gly Ser Lys His Leu Pro Gly Glu Ser Lys
 885 890 895

Phe Gln Gln Lys Leu Ala Glu Met Thr Ser Thr Arg Thr Arg Met Gln
 900 905 910

Lys Gln Lys Met Asn Asp Ser Met Asp Thr Ser Asn Lys Glu Glu Lys
 915 920 925

- <210> 4
- <211> 1306
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> 合成多核苷酸

<400> 4

cctcgaattc agctgcatgg agaacttcca aaaggtggaa aagatcggag agggcacgta 60

cggagttgtg taaaagcca gaaacaagtt gacgggagag gtggtggcgc ttaagaaat 120

ccgcctggac actgagactg aggggtgtgcc cagtactgcc atccgagaga tctctctgct 180

taaggagctt aaccatccta atattgtcaa gctgctggat gtcattcaca cagaaaataa 240

actctacctg gtttttgaat ttctgcacca agatctcaag aaattcatgg atgcctctgc 300

tctcactggc attcctcttc cctcatcaa gagctatctg ttccagctgc tccagggcct 360

agctttctgc cattctcate gggtcctcca ccgagacctt aaacctcaga atctgcttat 420

taacacagag ggggccatca agctagcaga ctttggacta gccagagctt ttggagtacc 480

tgttcgtact tacacccatg aagtggtgac cctgtggtag cgagctcctg aaatcctcct 540

gggctgcaaa tattattcca cagctgtgga catctggagc ctgggctgca tctttgctga 600

gatggtgact cgccgggccc tattccctgg agattctgag attgaccagc tctttcggat 660

ctttcggact ctggggacce cagatgaggt ggtgtggcca ggagttactt ctatgcctga 720

ttacaagcca agtttcccca agtgggcccc gcaagatfff agtaaagttg tacctccct 780

ggatgaagat ggacggagct tgttatcgca aatgctgcac tacgacccta acaagcggat 840

ttccggccaag gcagccctgg ctcacccttt ctccaggat gtgaccaagc cagtaccca 900
 tcttcgactc ggagtgcagg tggaaacct ctccccagga gacgggcgca ccttcccca 960
 gcgcggccag acctgcgtgg tgcactaac cgggatgctt gaagatggaa agaaagttga 1020
 ttctcccgg gacagaaaca agccctttaa gtttatgcta ggcaagcagg aggtgatccg 1080
 aggctgggaa gaaggggttg cccagatgag tgtgggtcag agagccaaac tgactatc 1140
 tccagattat gcctatggtg ccaactgggca cccaggcacc atcccaccac atgccactct 1200
 cgtcttcgat gtggagcttc taaaactgga aggataccct tacgacgttc ctgattacgc 1260
 ttacccttac gacgttctg attacgtgg atcctaattc gaaagc 1306

<210> 5
 <211> 6
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 5
 gaattc 6

<210> 6
 <211> 6
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 6
 ggatcc 6

<210> 7
 <211> 6
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 7

ttcgaa

6

<210> 8

<211> 18

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

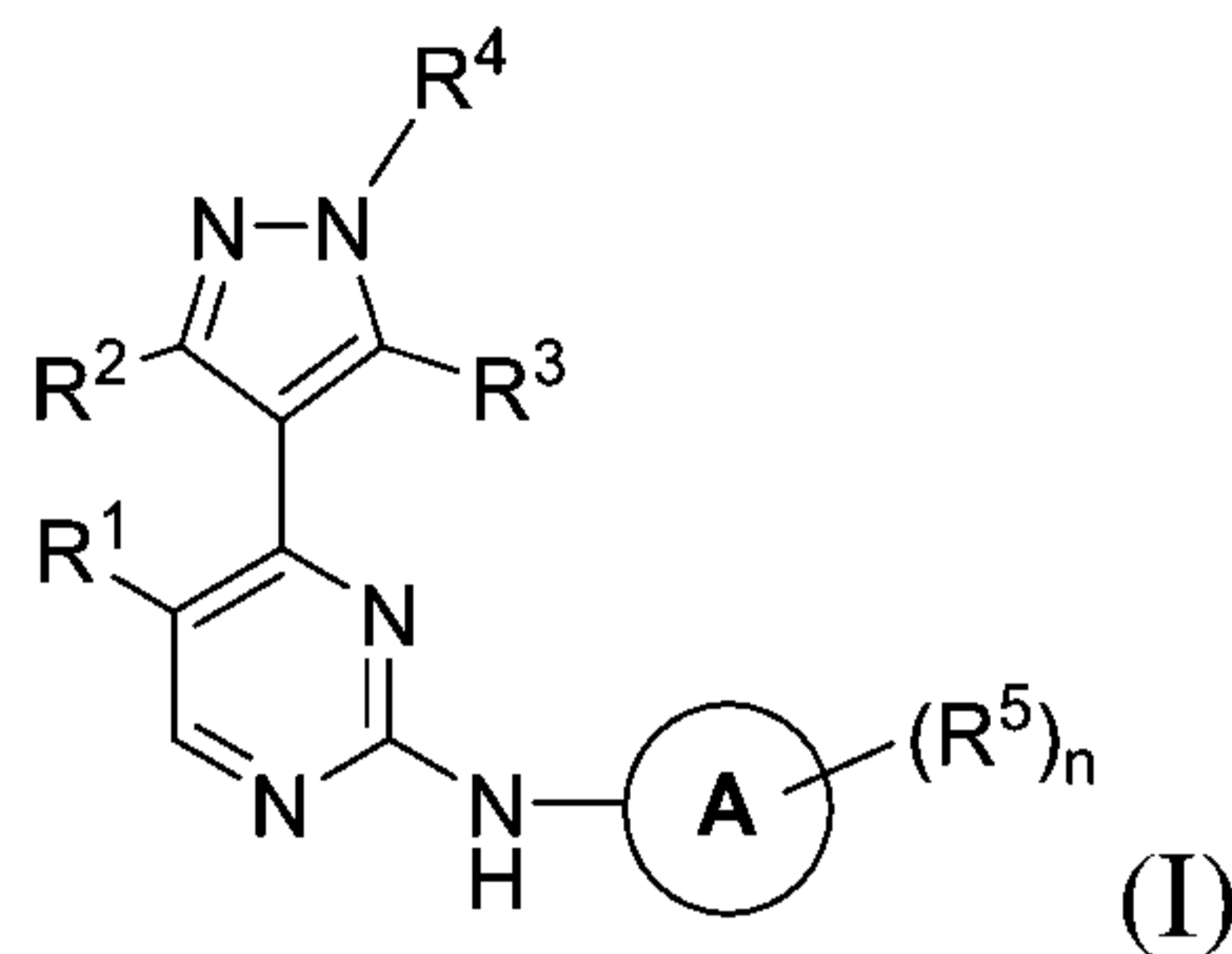
<400> 8

aagcagagat ctctcgga

18

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種式(I)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n 係 1、2、3、4、5 或 6；

o 係 1、2、3 或 4；

p 係 1、2、3 或 4；

R^1 係選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；且 R^2 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；或

R^1 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；且 R^2 係選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-4} 環烷基；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；其中該 C_{1-4} 烷基、該 C_{1-4} 鹵代烷基、該 C_{2-4} 烯基、該 C_{2-4} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{3A} 取代基取代；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-14} 環烷基、4 員至 14 員雜環烷基、5 員至 14 員雜芳基、 C_{3-14} 環烷基- C_{1-6} 烷基、6 員至 14 員芳基- C_{1-6} 烷基、4 員至 14 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 14 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -6 員至 10 員芳基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-14} 環烷基、該 4 員至 14 員雜環烷基、該 5 員至 14 員雜芳基、該 C_{3-14} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該 6 員至 14 員芳基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 14 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 14 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^5 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $OS(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f5}R^{g5}$ 、 $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ 、 $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ 及 $BR^{j5}R^{k5}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-10} 環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至

10 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R⁶ 獨立地選自 CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}、OS(O)₂R^{b4}、S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、SF₅、P(O)R^{f4}R^{g4}、OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)、P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)及 BR^{j4}R^{k4}；

環部分 A 係 4 員至 14 員雜環烷基，其中環部分 A 在該 4 員至 14 員雜環烷基之飽和或部分飽和環之環成員處連接至式(I)之-NH-基團；

每一 R^{3A} 獨立地選自鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a3}、SR^{a3}、NHOR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)NR^{c3}(OR^{a3})、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}、NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}、OS(O)₂R^{b3}、S(O)(=NR^{e3})R^{b3}、SF₅、P(O)R^{f3}R^{g3}、OP(O)(OR^{h3})(ORⁱ³)、P(O)(OR^{h3})(ORⁱ³)及 BR^{j3}R^{k3}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆

烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、該 6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基、5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)NR^{c4}(OR^{a4})、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}、OS(O)₂R^{b4}、S(O)(=NR^{e4})R^{b4}、SF₅、P(O)R^{f4}R^{g4}、OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)、P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴)及 BR^{j4}R^{k4}，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、該 6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B}取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員

雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4員至7員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5員至6員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)R^{b41}$ 、 $S(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 $OS(O)_2R^{b41}$ 、 $S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f41}R^{g41}$ 、 $OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$ 、 $P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$ 及 $BR^{j41}R^{k41}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該4員至7員雜環烷基、該5員至6員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該4員至7員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該5員至6員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自H、D、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4員至7員雜環烷基、5員至6員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4員至7員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5員至6員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a42} 、 SR^{a42} 、 $NHOR^{a42}$ 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、

$S(O)R^{b42}$ 、 $S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 、 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $OS(O)_2R^{b42}$ 、 $S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f42}R^{g42}$ 、 $OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ 、 $P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ 及 $BR^{j42}R^{k42}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)R^{b51}$ 、 $S(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 、 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 $OS(O)_2R^{b51}$ 、 $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f51}R^{g51}$ 、 $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$ 、 $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$ 及 $BR^{j51}R^{k51}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a52}、SR^{a52}、NHOR^{a52}、C(O)R^{b52}、C(O)NR^{c52}R^{d52}、C(O)NR^{c52}(OR^{a52})、C(O)OR^{a52}、OC(O)R^{b52}、OC(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}C(O)R^{b52}、NR^{c52}C(O)OR^{a52}、NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}、C(=NR^{e52})R^{b52}、C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}、NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}S(O)R^{b52}、NR^{c52}S(O)₂R^{b52}、NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}、NR^{c52}S(O)₂NR^{c52}R^{d52}、S(O)R^{b52}、S(O)NR^{c52}R^{d52}、S(O)₂R^{b52}、S(O)₂NR^{c52}R^{d52}、OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}、OS(O)₂R^{b52}、S(O)(=NR^{e52})R^{b52}、SF₅、P(O)R^{f52}R^{g52}、OP(O)(OR^{h52})(ORⁱ⁵²)、P(O)(OR^{h52})(ORⁱ⁵²)及 BR^{j52}R^{k52}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{a3}、R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該 6 員至 10 員芳基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至

10 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c3} 及 R^{d3} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G取代基取代；

每一 R^{b3} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G取代基取代；

每一 R^{e3} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{f3} 及 R^{g3} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{h3} 及 Rⁱ³ 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{j3} 及 R^{k3} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或連接至同一 B 原子之任一 R^{j3} 及 R^{k3} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

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

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

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{e4} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員

至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{f4} 及 R^{g4} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{h4} 及 Rⁱ⁴ 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{j4} 及 R^{k4} 獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵代烷氧基；

或連接至同一 B 原子之任一 R^{j4} 及 R^{k4} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{a41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 14 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{b41} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{e41} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{f41} 及 R^{g41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h41} 及 R^{i41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

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

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

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c42} 及 R^{d42} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 14 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{e42} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{f42} 及 R^{g42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h42} 及 R^{i42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

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

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

每一 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-10} 環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 10 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 10 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 10 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、6 員至 10 員芳基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷

基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{e5} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{f5} 及 R^{g5} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{h5} 及 Rⁱ⁵ 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{j5} 及 R^{k5} 獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵代烷氧基；

或連接至同一 B 原子之任一 R^{j5} 及 R^{k5} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{a51}、R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵

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

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c51} 及 R^{d51} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 14 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{e51} 獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{f51} 及 R^{g51} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆鹵代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{h51} 及 Rⁱ⁵¹ 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基；

每一 R^{j51} 及 R^{k51} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

或連接至同一 B 原子之任一 R^{j51} 及 R^{k51} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c52} 及 R^{d52} 與其所連接之 N 原子一起形成 5 員或 6 員雜芳基或 4 員至 14 員雜環烷基，其中該 5 員或 6 員雜芳基或該 4 員至 14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{b52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^G 取代基取代；

每一 R^{e52} 獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

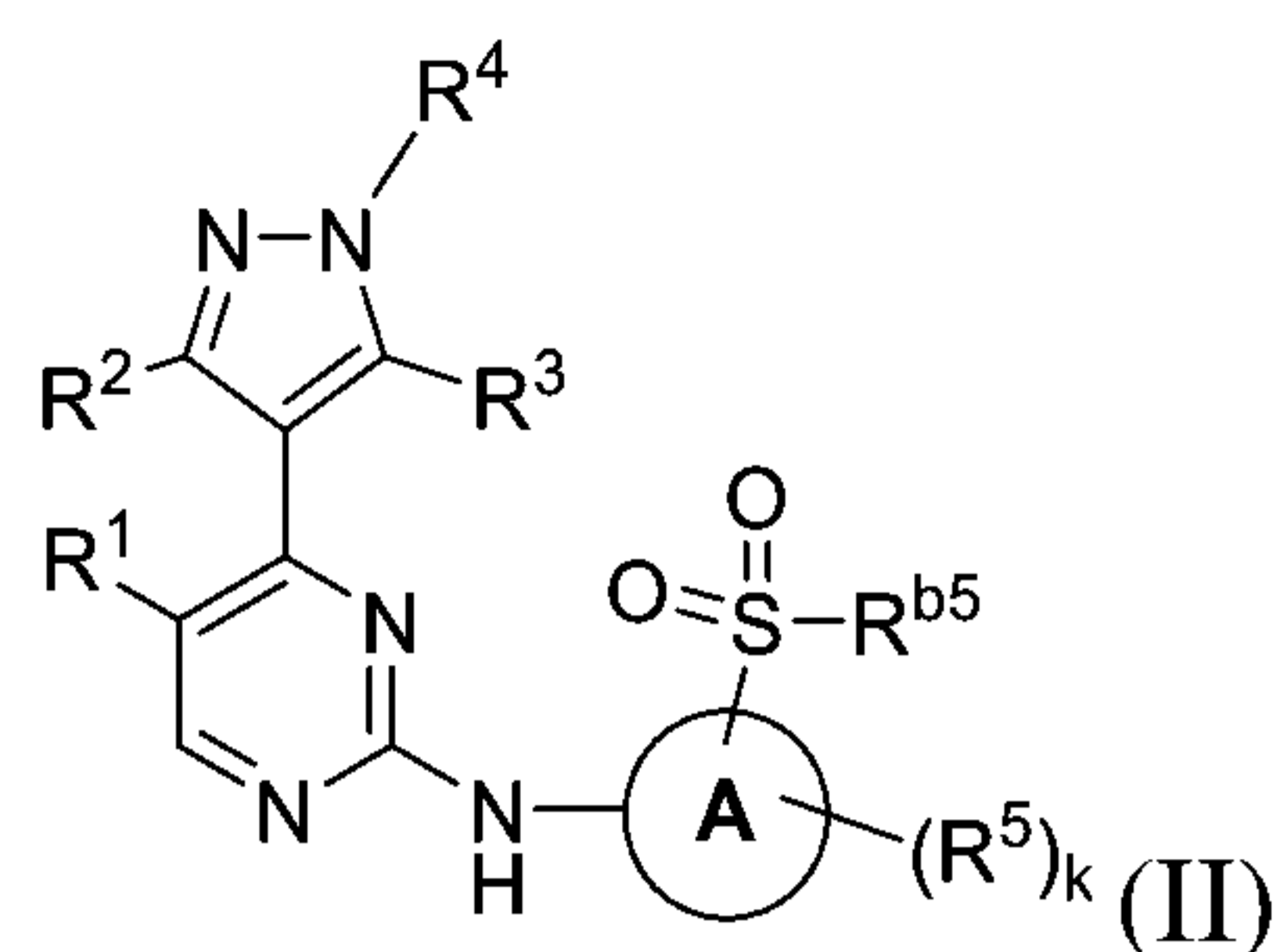
每一 R^{f52} 及 R^{g52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{h52} 及 R^{i52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基；

每一 R^{j52} 及 R^{k52} 獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵代烷氧基；

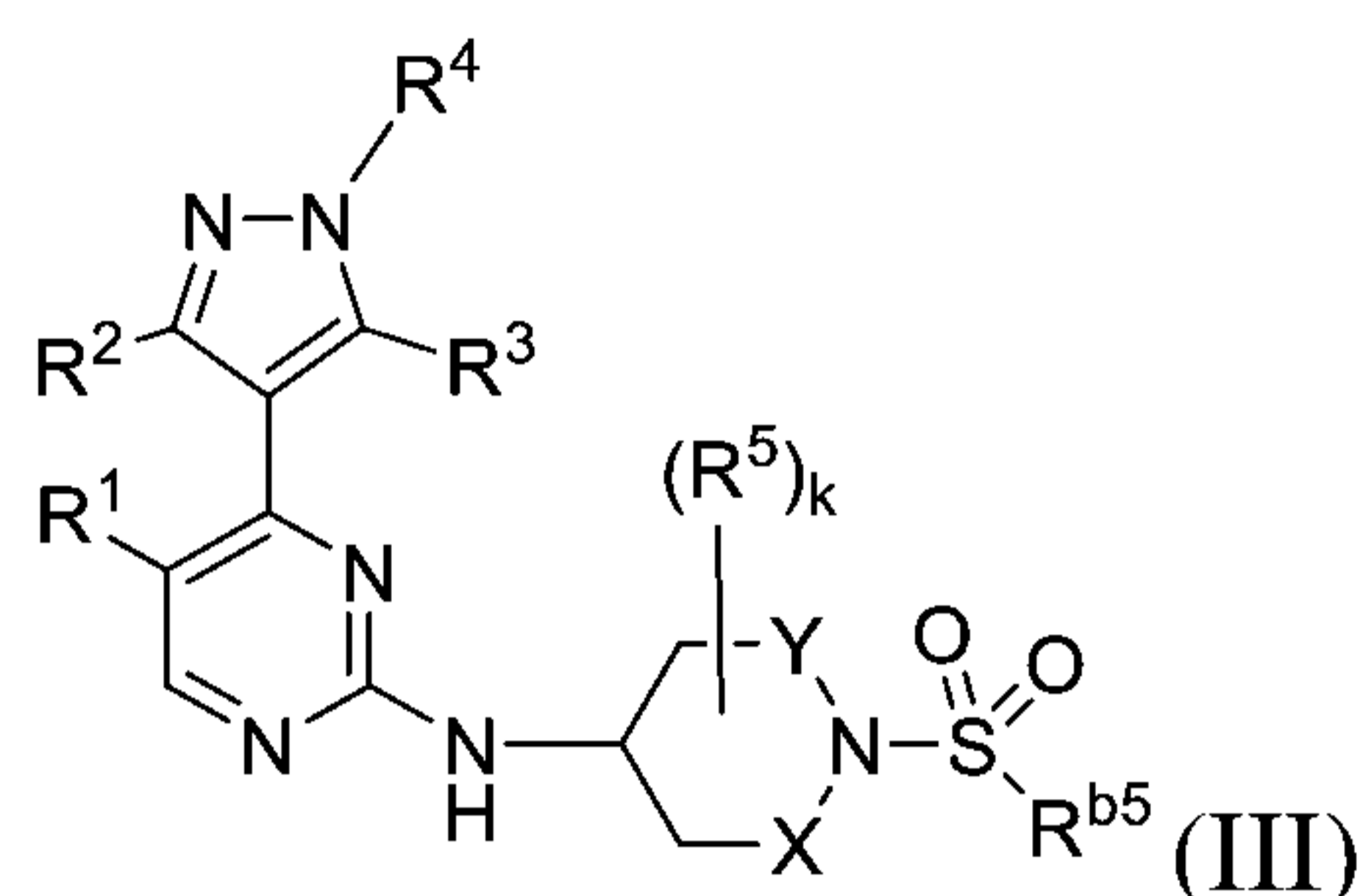
或連接至同一 B 原子之任一 R^{j52} 及 R^{k52} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基之取代基取代；且每一 R^G 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-3} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物，其具有式(II)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 n-1。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 中任一項之化合物，其具有式(III)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

k 係 n-1；

X 係鍵或 CH₂；且

Y 係鍵或 CH₂。

【請求項 4】 如請求項 2 或 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 係選自 H、鹵基、CN 及 C₁₋₃ 鹵代烷基；且 R² 係選自 C₁₋₃ 烷基及 C₁₋₃ 鹵代烷基；或 R¹ 係選自鹵基、CN 及 C₁₋₃ 鹵代烷基；且 R² 係選自 H、C₁₋₃ 烷基及 C₁₋₃ 鹵代烷基。

【請求項 5】 如請求項 2 或 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 係選自 H、F、Cl、CN 及 CF₃；且 R² 係選自 CH₃ 及 CF₃；或 R¹ 係選自 F、Cl、CN 及 CF₃；且 R² 係選自 CH₃ 及 CF₃。

【請求項 6】 如請求項 2 至 5 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R³ 係選自 H 及 C₁₋₃ 鹵代烷基。

【請求項 7】 如請求項 2 至 5 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係選自 H 及 CF_3 。

【請求項 8】 如請求項 2 至 7 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【請求項 9】 如請求項 2 至 7 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【請求項 10】 如請求項 2 至 7 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、5 員至 6 員雜芳基、4 員至 7 員雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

【請求項 11】 如請求項 2 至 10 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 及 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其

中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{b4} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵代烷基；且

每一 R^{b41} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵代烷基。

【請求項 12】 如請求項 2 至 10 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、OR^{a4}、NR^{c4}R^{d4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4} 及 S(O)₂NR^{c4}R^{d4}，其中該 C₁₋₆ 烷基及該 C₁₋₆ 鹵代烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R⁶ 獨立地選自 OR^{a4}、NR^{c4}R^{d4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4} 及 S(O)₂NR^{c4}R^{d4}；

每一 R^{a4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其

中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D、CN、OR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}S(O)₂R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂R^{b41} 及 S(O)₂NR^{c41}R^{d41}；

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

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基 OR^{a42}、C(O)R^{b42}、C(O)NR^{c42}R^{d42}、C(O)OR^{a42}、OC(O)R^{b42}、OC(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}C(O)R^{b42}、NR^{c42}C(O)OR^{a42}、NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}S(O)₂R^{b42}、NR^{c42}S(O)₂NR^{c42}R^{d42}、S(O)₂R^{b42} 及 S(O)₂NR^{c42}R^{d42}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基及該 C₃₋₆ 環烷基以及該 C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【請求項 13】 如請求項 2 至 10 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；

其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 OR^{a4} 及 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-7} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{3-7} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D 及 $NR^{c41}R^{d41}$ ；

每一 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 7 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 及 $S(O)_2R^{b42}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 個選自 OH 及 CN 之 R^G 基團取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【請求項 14】 如請求項 2 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環部分 A 係單環 4 員至 7 員雜環烷基。

【請求項 15】 如請求項 2 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環部分 A 係氮雜環丁烷環、吡咯啉環、六氫吡啶環或氮雜環庚烷環。

【請求項 16】 如請求項 2 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環部分 A 係氮雜環丁-3-基、六氫吡啶-3-基或六氫吡啶-4-基。

【請求項 17】 如請求項 2 至 16 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 1 或 2。

【請求項 18】 如請求項 2 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；且每一 R^5 獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-2} 烷基。

【請求項 19】 如請求項 2 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 8 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、苯基- C_{1-4} 烷基及 4 員至 8 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；且每一 R^5 獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-2} 烷基。

【請求項 20】 如請求項 2 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^5 獨立地選自 H、F 及 CH_3 。

【請求項 21】 如請求項 2 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中：

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a51}、SR^{a51}、NHOR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}、S(O)₂R^{b51} 及 S(O)₂NR^{c51}R^{d51}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a52}、SR^{a52}、NHOR^{a52}、C(O)R^{b52}、C(O)NR^{c52}R^{d52}、C(O)OR^{a52}、OC(O)R^{b52}、OC(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}C(O)R^{b52}、NR^{c52}C(O)OR^{a52}、NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}S(O)₂R^{b52}、NR^{c52}S(O)₂NR^{c52}R^{d52}、S(O)R^{b52}、S(O)₂R^{b52} 及 S(O)₂NR^{c52}R^{d52}；

每一 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 10 員

雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₁₀環烷基、該 6 員至 10 員芳基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 10 員雜芳基、該 C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、該 6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{b5} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、6 員至 10 員芳基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、6 員至 10 員芳基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 10 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a51}、R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；且

每一 R^{b52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基。

【請求項 22】 如請求項 2 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-4} 環烷基、 OR^{a52} 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $OC(O)R^{b52}$ 、 $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$ 、 $S(O)R^{b52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ ；

每一 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵

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

每一 R^{b5} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a51}、R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a52}、R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基；且

每一 R^{b52} 獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵代烷基。

【請求項 23】 如請求項 2 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a51} 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 OR^{a52} 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $NHC(O)R^{b52}$ 、 $NHS(O)_2R^{b52}$ 、 $NHC(O)OR^{a52}$ 、 $NHC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ ；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且

每一 R^{b52} 獨立地選自 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基。

【請求項 24】 如請求項 2 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-3} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基、 OR^{a51} 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 及 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ ，其中該 C_{1-3} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

每一 R^{b51} 獨立地選自 4 員至 7 員雜環烷基；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H 及 OR^{a52} ；且

每一 R^{a52} 獨立地選自 H 及 C_{1-3} 烷基。

【請求項 25】 如請求項 2 或 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n 係 1 或 2；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H、鹵基、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自鹵基、CN、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；或

R^1 係選自鹵基、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^3 係選自 H、鹵基、CN、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該苯基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

每一 R^6 獨立地選自 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $NHOR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 10 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 及 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷

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

每一 R^{a41}、R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其視情況經 1 個 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{b41} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a42}、SR^{a42}、NHOR^{a42}、C(O)R^{b42}、C(O)NR^{c42}R^{d42}、C(O)OR^{a42}、OC(O)R^{b42}、OC(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}C(O)R^{b42}、NR^{c42}C(O)OR^{a42}、NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}、NR^{c42}S(O)₂R^{b42}、NR^{c42}S(O)₂NR^{c42}R^{d42}、S(O)₂R^{b42} 及 S(O)₂NR^{c42}R^{d42}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆

烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1 個 R^G取代基取代；

每一 R^{a42}、R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₆烷基、該 C₂₋₆烯基、該 C₂₋₆炔基、該 C₁₋₆鹵代烷基、該 C₃₋₇環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、該苯基-C₁₋₄烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經 1 個 R^G取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c42} 及 R^{d42} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 7 員雜環烷基，其視情況經 1 個 R^G取代基取代；

每一 R^{b42} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1 個 R^G取代基取代；

R^{b5} 係選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₇環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基、4 員至 10 員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A}取代基取代；

每一 R⁵ 獨立地選自 H、鹵基及 C₁₋₂烷基；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a51} 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a51} 、 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 OR^{a52} 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $NHC(O)R^{b52}$ 、 $NHS(O)_2R^{b52}$ 、 $NHC(O)OR^{a52}$ 、 $NHC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ ；

每一 R^{a52} 、 R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

每一 R^{b52} 獨立地選自 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基；且

每一 R^G 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-3} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基氧基、 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基。

【請求項 26】 如請求項 2 或 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n 係 1 或 2；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R^1 係選自 H、鹵基、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；或

R^1 係選自鹵基、CN 及 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自 H、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^3 係選自 H 及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基、5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該苯基- C_{1-6} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-6} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代。

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a4} 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{1-6} 鹵代烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 OR^{a4} 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該苯基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H 、 D 、 CN 、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 及 $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ；

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

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 10 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H 、 D 、鹵基、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 及 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 10 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基、4 員至 10

員雜環烷基-C₁₋₄烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R⁵ 獨立地選自 H、鹵基及 C₁₋₂ 烷基；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基、5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基、OR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}、S(O)₂R^{b51} 及 S(O)₂NR^{c51}R^{d51}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{a51}、R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₁₋₆ 鹵代烷基、該 C₃₋₇ 環烷基、該苯基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、該苯基-C₁₋₄ 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{b51} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₄ 烷基、4

員至 7 員雜環烷基-C₁₋₄ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基-C₁₋₄ 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{5B} 獨立地選自 H、鹵基、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、OR^{a52}、NR^{c52}R^{d52}、C(O)R^{b52}、C(O)NR^{c52}R^{d52}、C(O)OR^{a52}、NHC(O)R^{b52}、NHS(O)₂R^{b52}、NHC(O)OR^{a52}、NHC(O)NR^{c52}R^{d52}、S(O)₂R^{b52} 及 S(O)₂NR^{c52}R^{d52}；

每一 R^{a52}、R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 鹵代烷基；

每一 R^{b52} 獨立地選自 C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 鹵代烷基；且

每一 R^G 獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 鹵代烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、HO-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基亞磺醯基、C₁₋₃ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₃ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃ 烷基羰基、C₁₋₃ 烷氧基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基羰基胺基、C₁₋₃ 烷氧基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基胺基。

【請求項 27】 如請求項 2 或 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n 係 1 或 2；

o 係 1 或 2；

p 係 1 或 2；

R¹ 係選自 H、F、Cl、CN 及 CF₃；且 R² 係選自 CH₃ 及 CF₃；或

R¹ 係選自 F、Cl、CN 及 CF₃；且 R² 係選自 H、CH₃ 及 CF₃；

R^3 係選自 H 及 C_{1-3} 鹵代烷基；

R^4 係選自 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基、 $(R^{4A})_o$ -苯基-及 $(R^6)_p$ - C_{1-6} 烷基-；其中該 C_{1-6} 鹵代烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4A} 取代基取代；

每一 R^{4A} 獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^6 獨立地選自 OR^{a4} 及 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ；

每一 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-7} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{3-7} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4B} 取代基取代；

每一 R^{4B} 獨立地選自 H、D 及 $NR^{c41}R^{d41}$ ；

每一 R^{c41} 及 R^{d41} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-7} 環烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基、該 5 員至 6 員雜芳基、該 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、該 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基及該 5 員至 6 員雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 7 員雜環烷基，其視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{4C} 取代基取代；

每一 R^{4C} 獨立地選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 及

$S(O)_2R^{b42}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 個 R^G 取代基取代；

每一 R^{a42} 、 R^{c42} 及 R^{d42} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

每一 R^{b42} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵代烷基 R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 7 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、苯基- C_{1-4} 烷基及 4 員至 7 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

R^{b5} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、4 員至 8 員雜環烷基、5 員至 6 員雜芳基、苯基- C_{1-4} 烷基及 4 員至 8 員雜環烷基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^5 獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-2} 烷基；

每一 R^{5A} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-3} 烷基、4 員至 7 員雜環烷基、 OR^{a51} 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 及 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ ，其中該 C_{1-3} 烷基及該 4 員至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{5B} 取代基取代；

每一 R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

每一 R^{b51} 獨立地選自 4 員至 7 員雜環烷基；

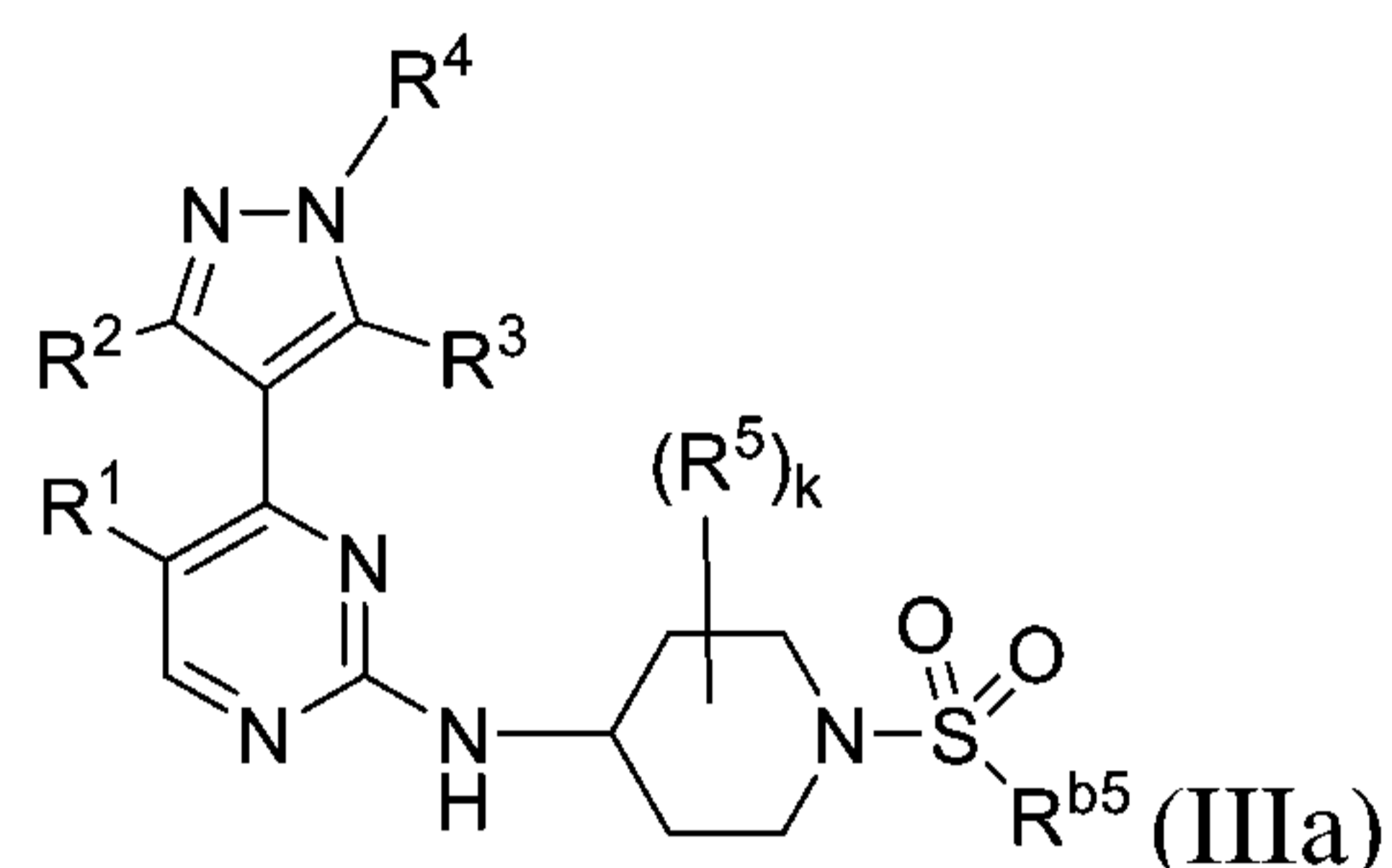
每一 R^{5B} 獨立地選自 H 及 OR^{a52} ；

每一 R^{a52} 獨立地選自 H 及 C_{1-3} 烷基；且

每一 R^G 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基羰基、 C_{1-3} 烷氧

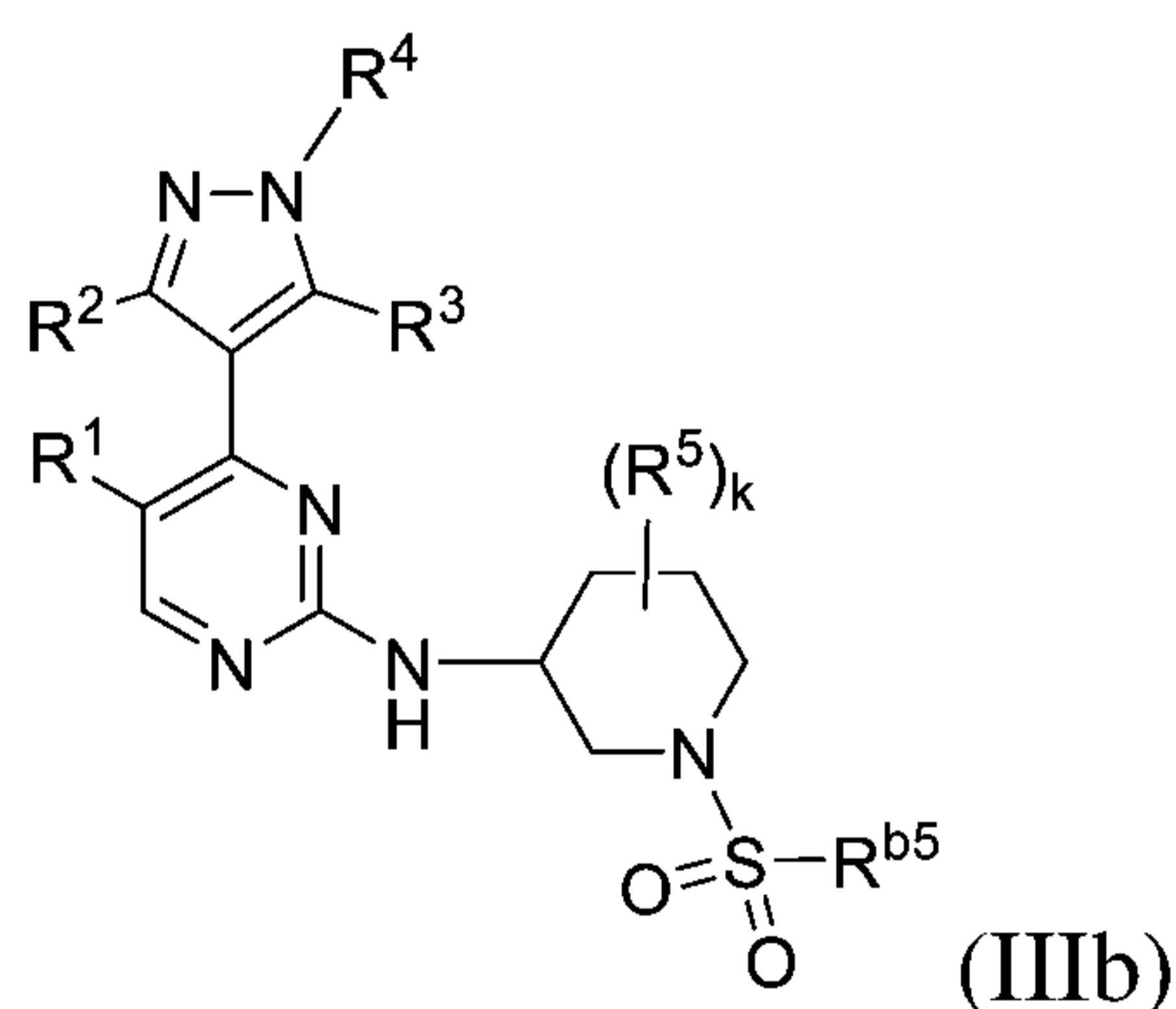
基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基羰基胺基、C₁₋₃ 烷氧基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基胺基。

【請求項 28】 如請求項 2 至 27 中任一項之化合物，其具有式(IIIa)：



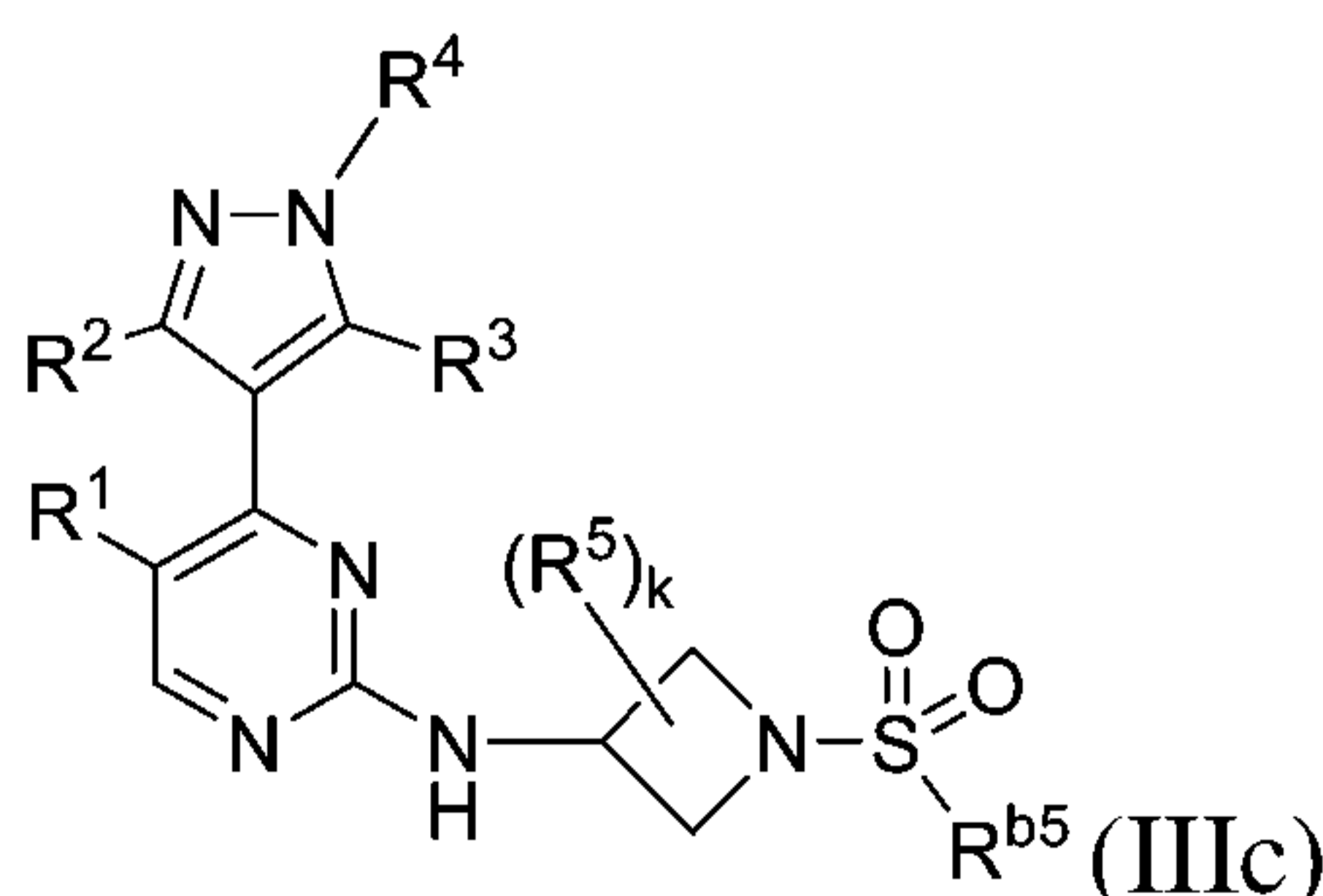
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 n-1。

【請求項 29】 如請求項 2 至 27 中任一項之化合物，其具有式(IIIb)：



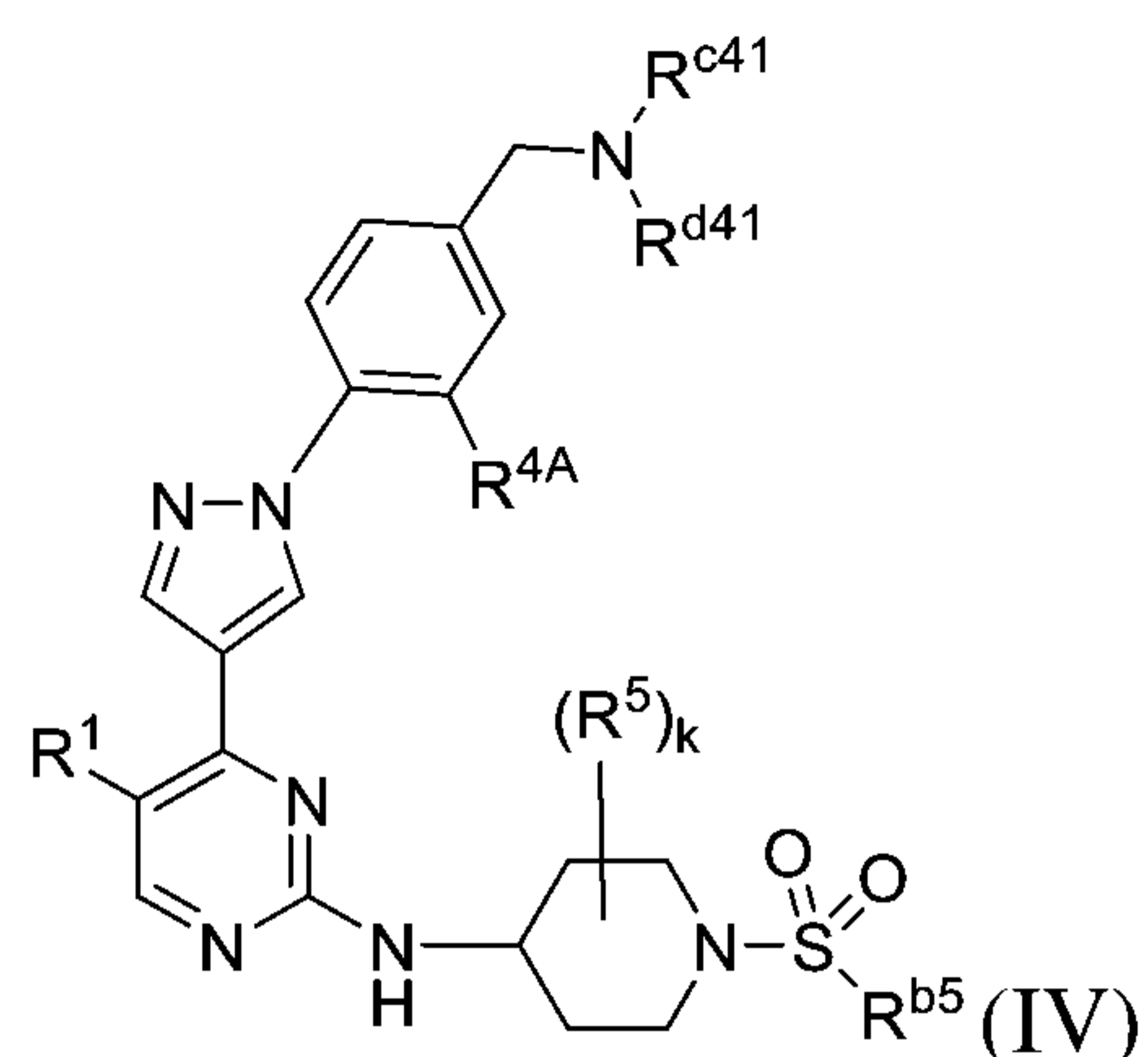
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 n-1。

【請求項 30】 如請求項 2 至 27 中任一項之化合物，其具有式(IIIc)：



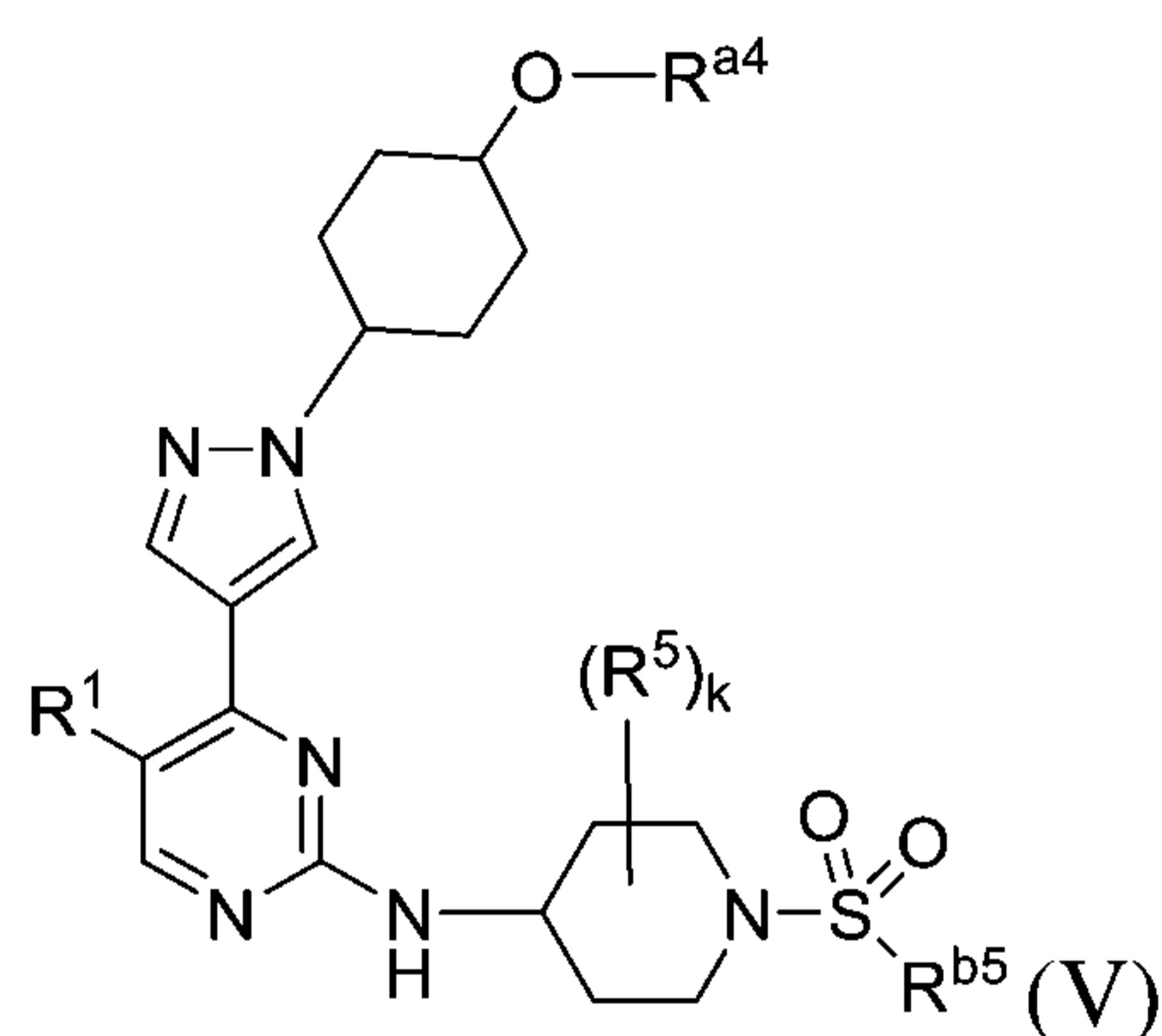
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 n-1。

【請求項 31】 如請求項 2 至 27 中任一項之化合物，其具有式(IV)：



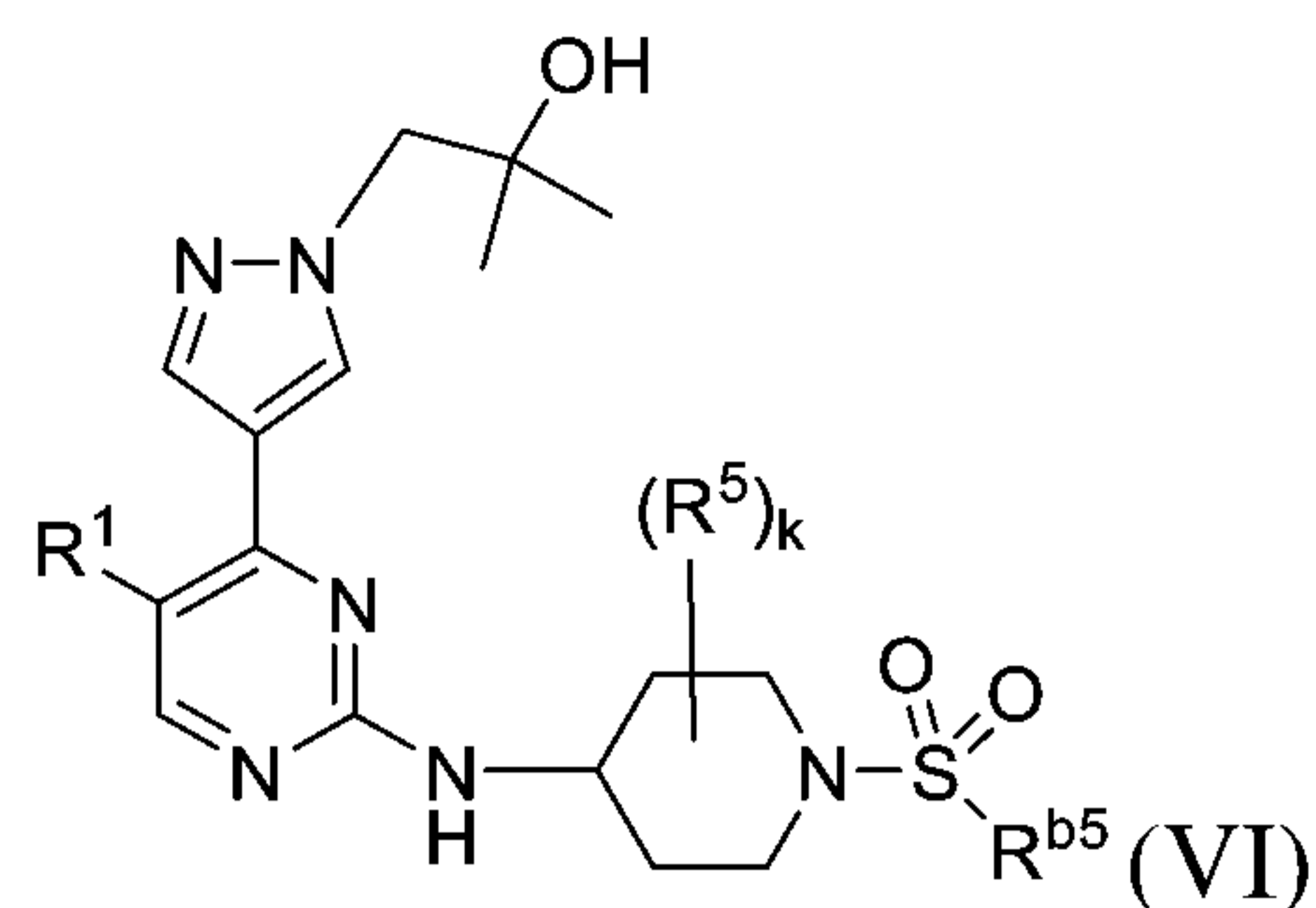
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； X^1 係 N 或 CH； R^5 係 H、F 或 CH_3 ； R^1 係 Cl、 CF_3 或 CN； R^{4A} 係 CN、 CH_3 或鹵基； R^{c41} 及 R^{d41} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；或 R^{c41} 及 R^{d41} 與其所連接之 N 原子一起形成 4 員至 6 員雜環烷基環，其視情況經一個 C_{1-3} 烷基取代；且 R^{4C} 係 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基或 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)。

【請求項 32】 如請求項 2 至 27 中任一項之化合物，其具有式(V)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； R^5 係 H、F 或 CH_3 ； R^1 係 CF_3 或 CN；且 R^{a4} 係 H 或 C_{1-3} 烷基。

【請求項 33】 如請求項 2 至 27 中任一項之化合物，其具有式(VI)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 k 係 0 至 1； R^5 係 H、F 或 CH_3 ；且 R^1 係 CF_3 或 CN。

【請求項 34】 如請求項 2 之化合物，其係選自：

N-(1-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-((1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

2-((4-((4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)乙腈；

N-(1-(苄基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((四氫-2*H*-吡喃-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

3-((4-((4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)苯甲腈；

N-(4-((4-((4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)苯基)嗎啉-4-甲醯胺；

N-(1-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-環己基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(2-氟苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(2-氯苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

5-氟-4-(3-甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氟-4-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

(±)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-3-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁-3-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

(±)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-甲基-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；及

5-氯-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 35】 如請求項 2 之化合物，其係選自：

N-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-((1-乙基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

反式-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)環己-1-醇；

3-氯-4-(4-(2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲腈；

N-(順式-3-羥基-1-甲基環丁基)-6-甲基-5-(4-(2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)吡啶醯胺；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

2-甲基-2-(4-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙醯胺；

4-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

(*R*)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

反式-4-(4-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)環己烷-1-甲脞；

4-(1-(2-胺基-3-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(2-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲脞；

2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲脞；及

5-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 36】 如請求項 2 之化合物，其係選自：

4-(1-(2-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-((反式)-4-甲氧基環己基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-((1*s*,3*s*)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-((1*s*,3*s*)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(異丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-((1*s*,3*s*)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(環丁基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-((1*s*,3*r*)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-((1*s*,3*r*)-3-胺基-3-甲基環丁基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-((3*R*,4*S*)-1-(環丁基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-((1*s*,3*s*)-3-(甲基胺基)環丁基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-((1*r*,3*r*)-3-(甲基胺基)環丁基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

1-(4-(2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

1-(4-(5-氯-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-嗎啉基丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((3-(二乙基胺基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((3-(氮雜環丁-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-(吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-(六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

4-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)六氫吡嗪-2-酮；

4-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)-1-甲基六氫吡嗪-2-酮；

(*S*)-2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-(3-甲基嗎啉基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

(*R*)-2-甲基-1-(4-(2-((1-((3-(3-甲基嗎啉基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((3-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

(S)-1-(4-(2-((1-((3-(3-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)六氫吡啶-4-醇；

1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)六氫吡啶-4-甲脞；

1-(4-(2-((1-((3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((4-(二甲基胺基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((4-(二乙基胺基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((4-(吡咯啉-1-基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((4-(六氫吡啶-1-基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((2-(吡咯啉-1-基)乙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((2-(二甲基胺基)乙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((2-嗎啉基乙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((1-甲基氮雜環丁-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

(±)-2-甲基-1-(4-(2-((1-((1-甲基吡咯啉-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((1-甲基六氫吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((4-(二甲基胺基)環己基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((4-(二乙基胺基)環己基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((4-(氮雜環丁-1-基)環己基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

2-甲基-1-(4-(2-((1-((4-(吡咯啉-1-基)環己基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙-1-醇；

4-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丁-1-醇；

4-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)-2-甲基丁-2-醇；

(±)-1,1,1-三氟-2-甲基-3-(4-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙-2-醇；

2-甲基-2-(4-(2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)丙醯胺；

2-(4-(2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙醯胺；

2-(4-(2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙醯胺；

4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

N-(1-((1-甲基-1*H*-咪啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((1-甲基-1*H*-咪啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

1-(4-(4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((1-甲基-1*H*-咪啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-3-甲基苄基)六氫吡嗪-1-基)乙-1-酮；

1-(4-(3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)六氫吡嗪-1-基)乙-1-酮；

4-(1-(4-((二甲基胺基)甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪啉-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-((1-甲基-1*H*-咪啉-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪啉-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪啉-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((乙基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(乙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(異丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丁基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-((3-氰基丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

N-((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(2-氯-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(2-氯-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(2-氯-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基- d_3))胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基-d)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(乙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((甲基-d3)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

2-((1-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-6-(((甲基-d3)胺基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲脞；

2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-6-(((甲基-d3)胺基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(6-((第三丁基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

2-(((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,3*s*)-3-氰基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,3*r*)-3-羥基-1-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-1-(環丙基磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,3*s*)-3-羥基-1-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1-(羥基甲基)環丙基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

2-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-(((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-2-甲基丙醯胺；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,3*s*)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,3*s*)-3-甲氧基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,3*s*)-3-氰基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(2-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)環己基)胺基甲酸甲基酯；

(*S*)-3-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸甲基酯；

(*R*)-3-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸甲基酯；

(*S*)-4-(1-(4-(((1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-2-氯苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(*R*)-4-(1-(4-(((1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-2-氯苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(4-(((1-乙醯基氮雜環丁-3-基)胺基)甲基)-2-氯苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

3-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲基酯；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,4*r*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,4*r*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-(三氟甲基)環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*S*,3*R*)-3-羥基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*S*,3*S*)-3-羥基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(1-(2-氯-4-(((4-氰基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((2-(二甲基胺基)環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((順式)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*R*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*S*,3*R*)-3-羥基環戊基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*R*,3*R*)-3-羥基環戊基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,3*s*)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,3*r*)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,3*s*)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,3*r*)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1-乙基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(*R*)-4-(1-(2-氯-4-(((四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(*S*)-4-(1-(2-氯-4-(((四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸乙基酯；

(±)-4-(1-(2-氯-4-(((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((2-(三氟甲氧基)乙基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((2-(甲基磺醯基)乙基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((3-嗎啉基丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-1-((3-(二乙基胺基)丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((3-(吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((3-(六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-1-((3-(二甲基胺基)丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((3-((*R*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(3-(((3*R*,4*S*)-3-氟-4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)六氫吡啶-4-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-1-((3-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)丙基)磺醯基)-3-氟六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-氟-1-((3-((1*S*,4*S*)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

4-(3-(((3*R*,4*S*)-3-氟-4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)-1-甲基六氫吡嗪-2-酮；

2-((1-((3-(二乙基胺基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((3-(吡咯啉-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((3-(六氫吡啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

2-((1-((4-(二乙基胺基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((4-(吡咯啶-1-基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((4-(六氫吡啶-1-基)丁基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(*S*)-1-(4-(2-((1-((3-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

(*R*)-1-(4-(2-((1-((3-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

(*S*)-1-(4-(2-((1-((3-(2-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((3-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

(*R*)-1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)-3-甲基吡咯啶-3-醇；

(*R*)-1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)吡咯啶-3-醇；

1-(3-((4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)丙基)氮雜環丁-3-醇；

1-(4-(2-((1-((3-(環丙基胺基)丙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(4-(2-((1-((2-羥基乙基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

N-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-(六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

(*R*)-(1-甲基-4-(3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)六氫吡啶-2-基)甲醇；

(*S*)-2-(1-甲基-4-(3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)六氫吡啶-2-基)乙腈；

4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(4-((4-乙基六氫吡啶-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(4-((4-乙基六氫吡啶-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(4-((4-(環丙基)甲基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

1-甲基-4-(3-甲基-4-(4-(2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)苄基)六氫吡嗪-2-酮；

4-(1-(2-氯-4-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲脞；

2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲脞；

2-(4-(5-氯-2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-5-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯甲脞；

5-氯-4-(1-(4-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(4-((4-(環丙基甲基)六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(4-((4-異丙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(4-(4-(5-氯-2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基苄基)-1-甲基六氫吡嗪-2-酮；

5-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(6-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(6-((4-異丙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

N-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((4-異丙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((4-乙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((4-異丙基六氫吡嗪-1-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(吡啶-2-基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-((4-甲基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(6-((第三丁基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(6-(((2-環丙基丙-2-基)胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

2-(((5-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-甲基丙醯胺；

4-(1-(6-((((1*s*,3*s*)-3-羥基-1-甲基環丁基)胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

5-氯-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

N-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-(1-(2-甲基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(6-((乙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

5-氯-4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(6-((第三丁基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(6-((異丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-(((3*R*,4*S*)-3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-咪啶-4-基)磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

((1*R*,3*R*)-3-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)環戊基)胺基甲酸甲基酯；

((1*S*,3*R*)-3-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)環戊基)胺基甲酸甲基酯；

((1*S*,2*S*)-2-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)環戊基)胺基甲酸甲基酯；

((1-((3-氯-4-(4-(5-氰基-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)苄基)胺基)環戊基)甲基)胺基甲酸甲基酯；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,4*r*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,3*s*)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,3*r*)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(±)-4-(1-(2-氯-4-(((1*r*,2*r*)-2-羥基-2-甲基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥基甲基)環己基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

4-(1-(2-氯-4-(((2-(1,1-二側氧基硫嗎啉基)乙基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(*R*)-4-(1-(2-氯-4-(((2-羥基丙基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；及

(*S*)-4-(1-(2-氯-4-(((2-羥基丙基)胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 37】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 38】 一種抑制 CDK2 之方法，其包括使該 CDK2 與如請求項 1 至 36 中任一項之化合物接觸。

【請求項 39】 一種抑制患者中 CDK2 之方法，其包括向該患者投與如請求項 1 至 36 中任一項之化合物。

【請求項 40】 一種治療患者之與 CDK2 相關之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療有效量之如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病或病症與週期蛋白 E1 (CCNE1) 基因之擴增及/或 CCNE1 之過表現相關。

【請求項 41】 一種治療患有與週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2) 相關之疾病或病症之人類個體之方法，其包括向該人類個體投與如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前已確定該人類個體：

(i)

(a) 具有編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列；
及/或

(b) 具有缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之週期蛋白依賴性激酶抑制劑 2A (CDKN2A)基因；

(ii)

(a) 具有週期蛋白 E1 (CCNE1)基因之擴增；及/或

(b) 在自該人類個體獲得之生物樣品中具有高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準。

【請求項 42】 一種治療患有與週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2)相關之疾病或病症之人類個體之方法，其包括：

(i) 在自該人類個體獲得之生物樣品中鑑別：

(a) 編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列；及/或

(b) 缺少一或多個不活化性核酸取代之週期蛋白依賴性激酶抑制劑 2A (CDKN2A)基因；

(ii) 在自該人類個體獲得之生物樣品中鑑別：

(a) 週期蛋白 E1 (CCNE1)基因之擴增；及/或

(b) 高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準；及

(iii) 向該人類個體投與如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 43】 如請求項 42 之方法，其包括：

(i) 在自該人類個體獲得之生物樣品中鑑別：

(a) 編碼包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列之 p16 蛋白之核苷酸序列；及/或

(b) 缺少一或多個不活化性核酸取代及/或缺失之 CDKN2A 基因；

(ii) 在自該人類個體獲得之生物樣品中鑑別：

(a) 該 CCNE1 基因之擴增；及

(iii) 向該人類個體投與該化合物或該鹽。

【請求項 44】 一種評估患有與週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2)相關之疾病或病症之人類個體對如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的反應之方法，其包括：

(a) 向該人類個體投與該化合物或該鹽，其中先前已確定該人類個體具有週期蛋白 E1 (CCNE1)基因之擴增及/或高於 CCNE1 之對照表現水準之 CCNE1 表現水準；

(b) 在步驟(a)之該投與後，在自該個體獲得之生物樣品中量測視網膜母細胞瘤(Rb)蛋白質在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之磷酸化水準，

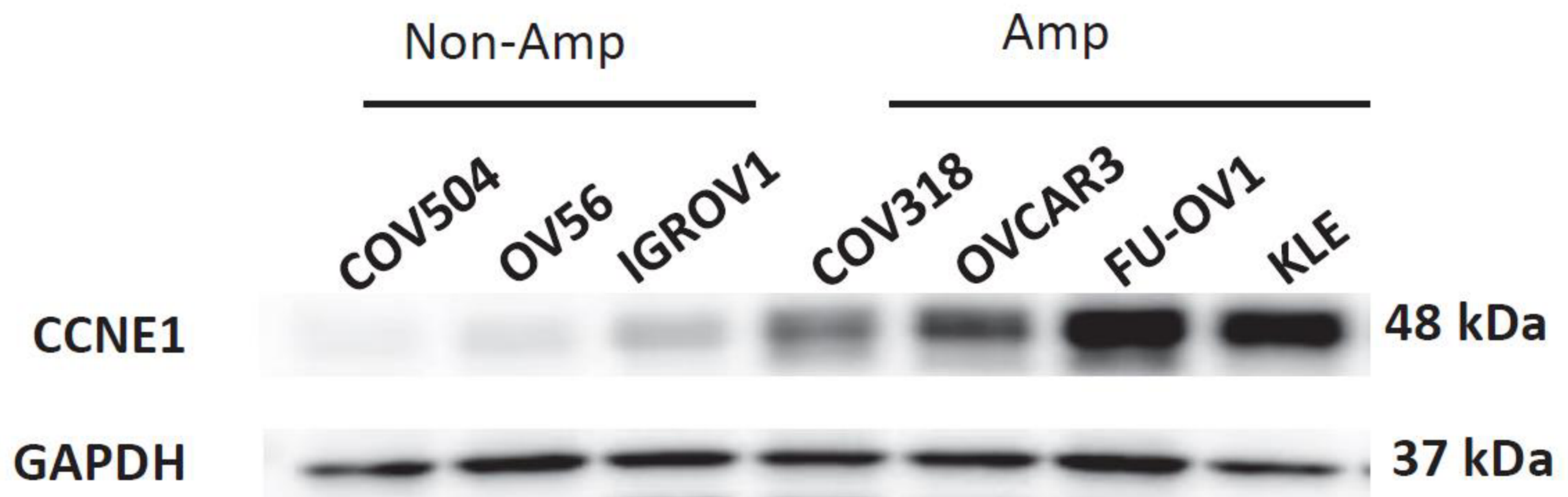
其中與在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化對照水準相比，在對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 780 之絲胺酸處之 Rb 磷酸化水準降低指示該人類個體對該化合物或該鹽有反應。

【請求項 45】 如請求項 40 至 44 中任一項之方法，其中該疾病或病症係癌症。

【發明圖式】

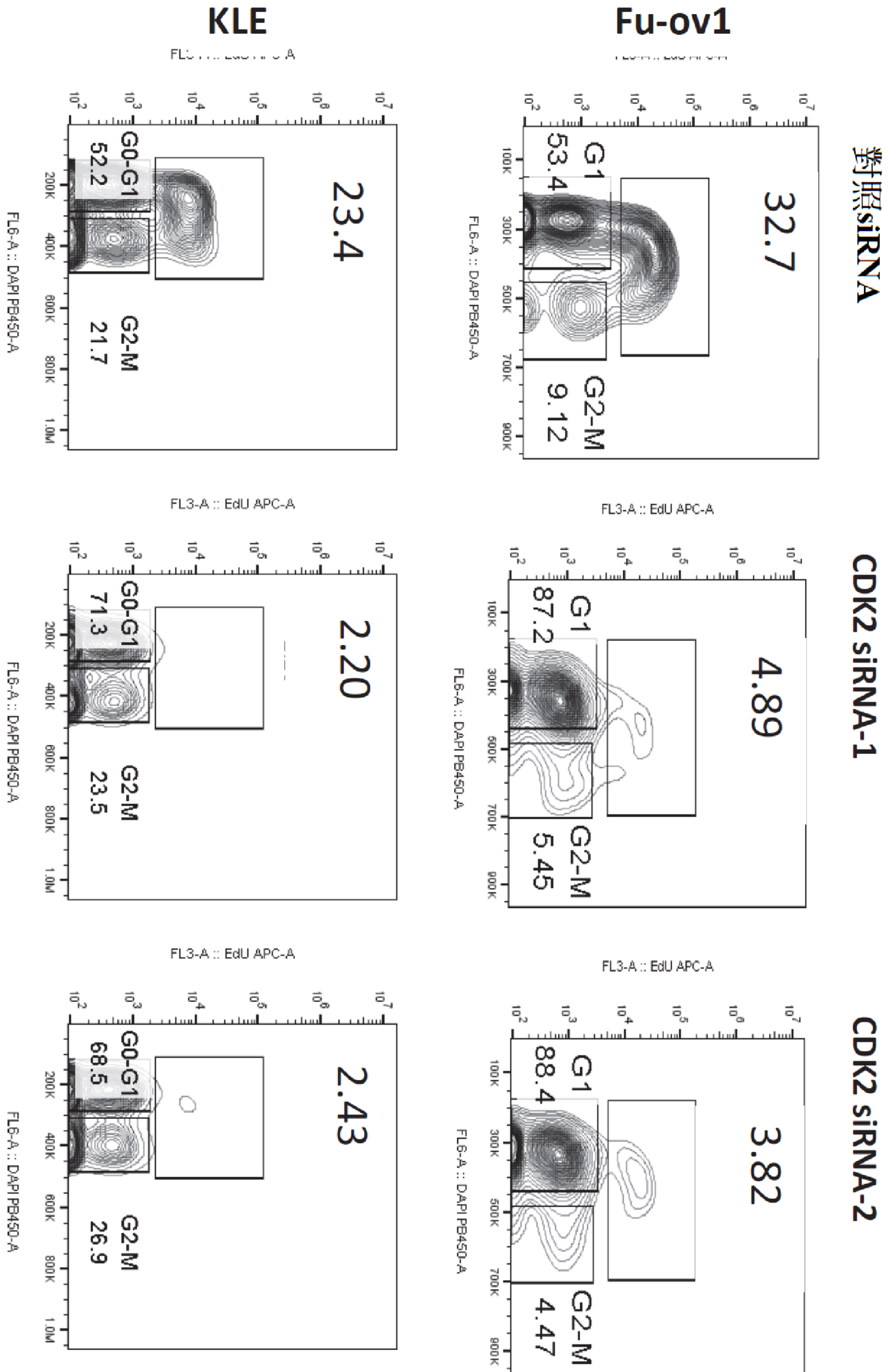
細胞株	起源	CCNE1 擴增	CCNE1 CN
COV318	卵巢	+	14
OVCAR3_卵巢	卵巢	+	10
Fu-OV1	卵巢	+	10
KLE	子宮	+	7
COV504	卵巢	-	1
OV56	卵巢	-	2
Igrov1	卵巢	-	2

【圖 1A】

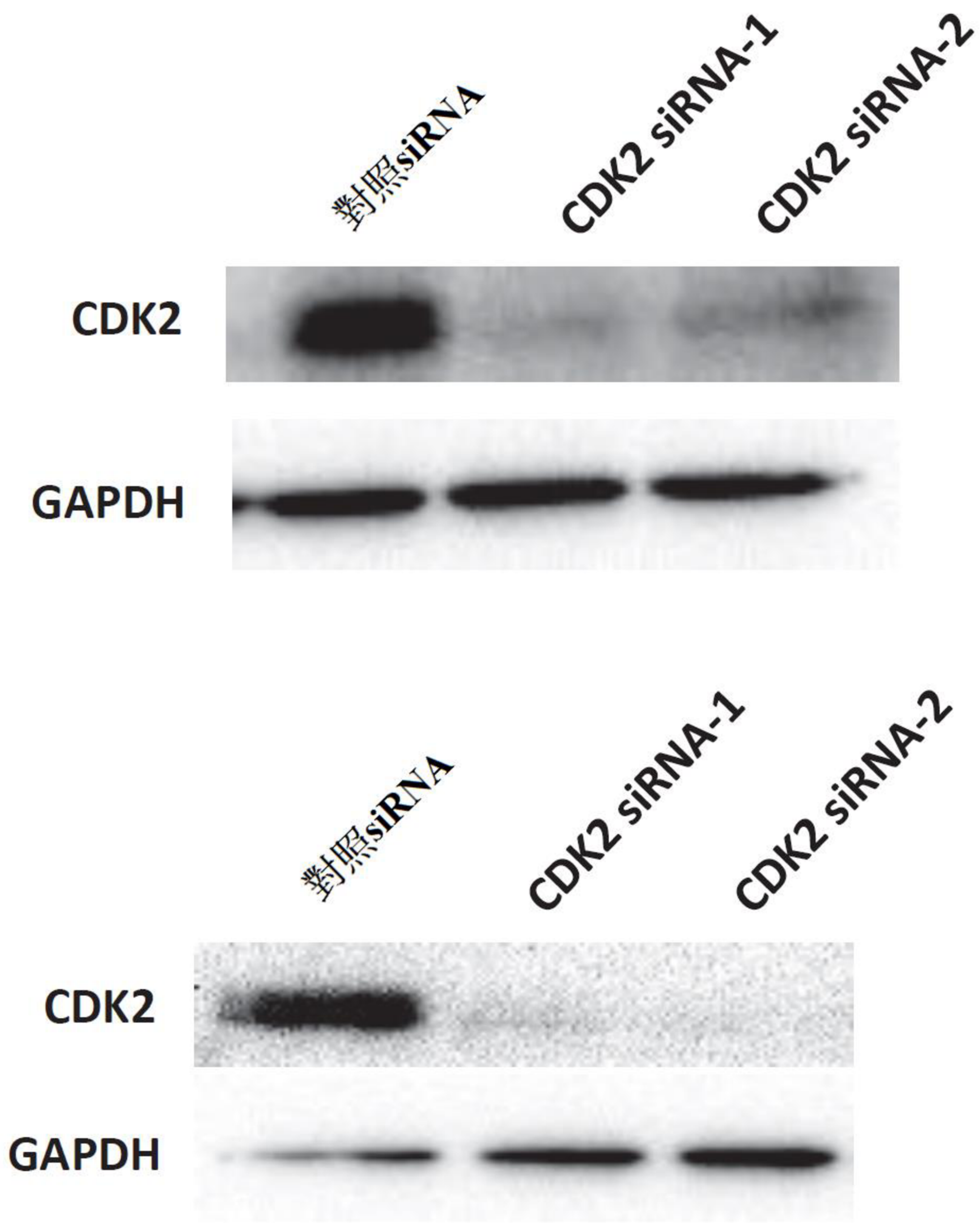


【圖 1B】

CCNE1 Amp

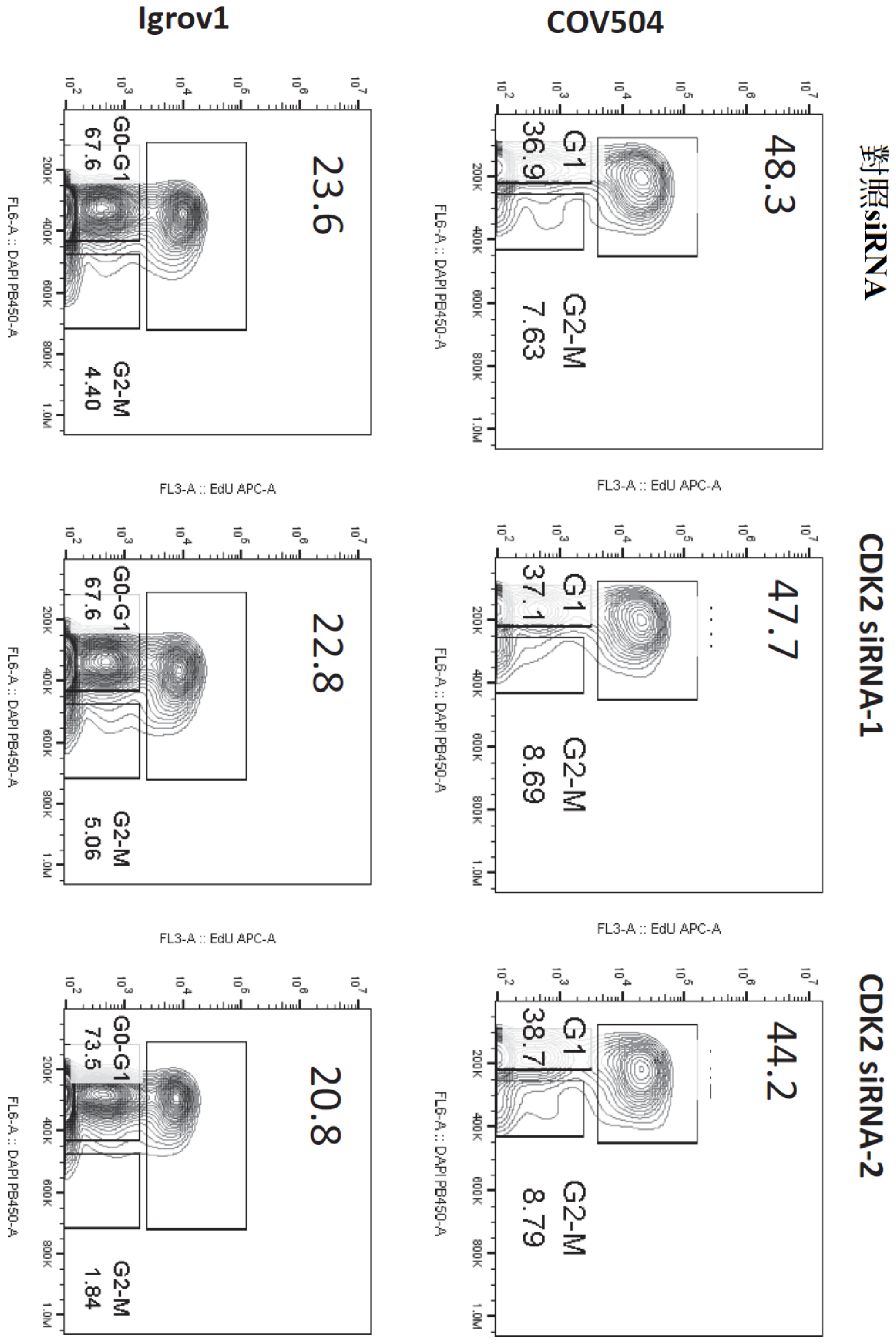


【圖 2A】

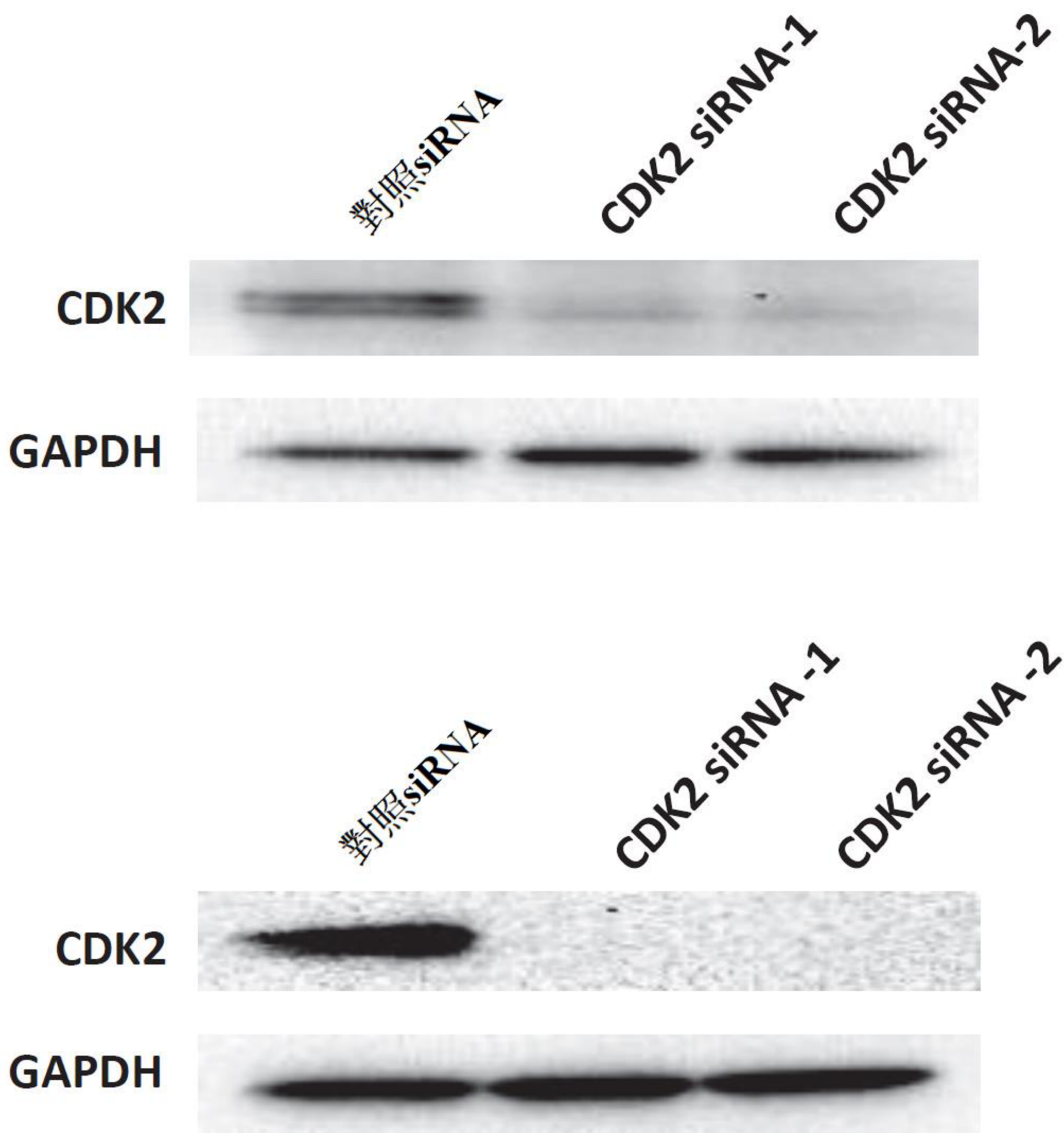


【圖 2B】

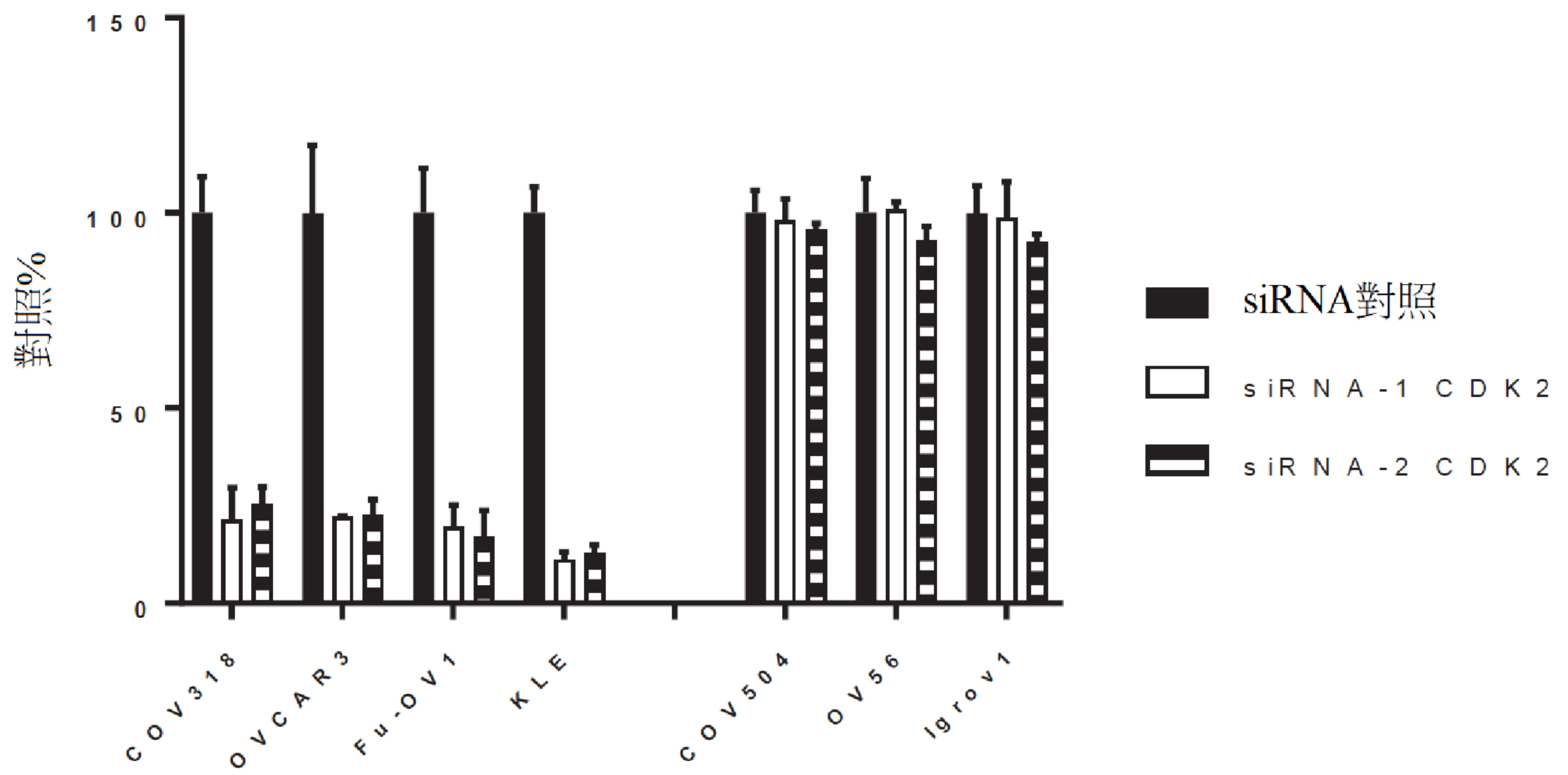
CCNE1 Non-Amp



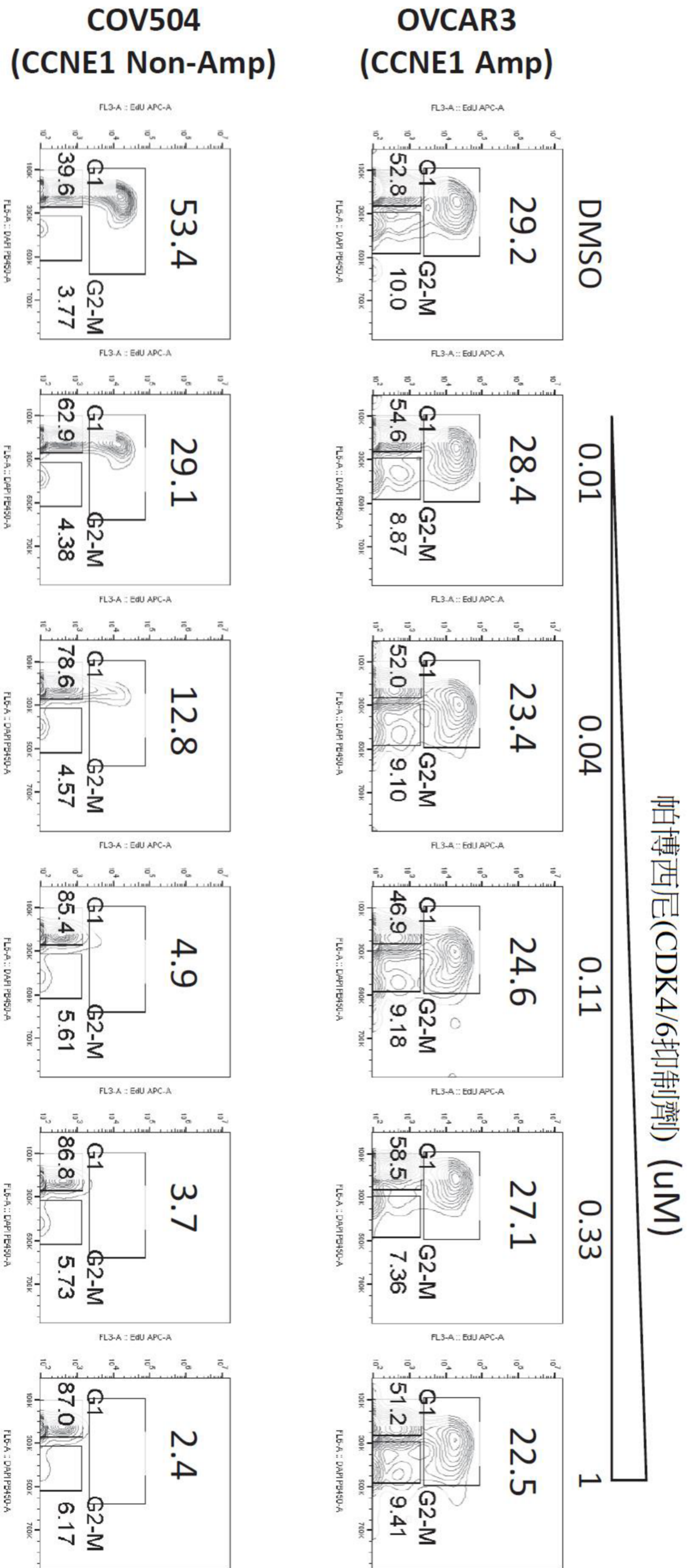
【圖 3A】



【圖 3B】

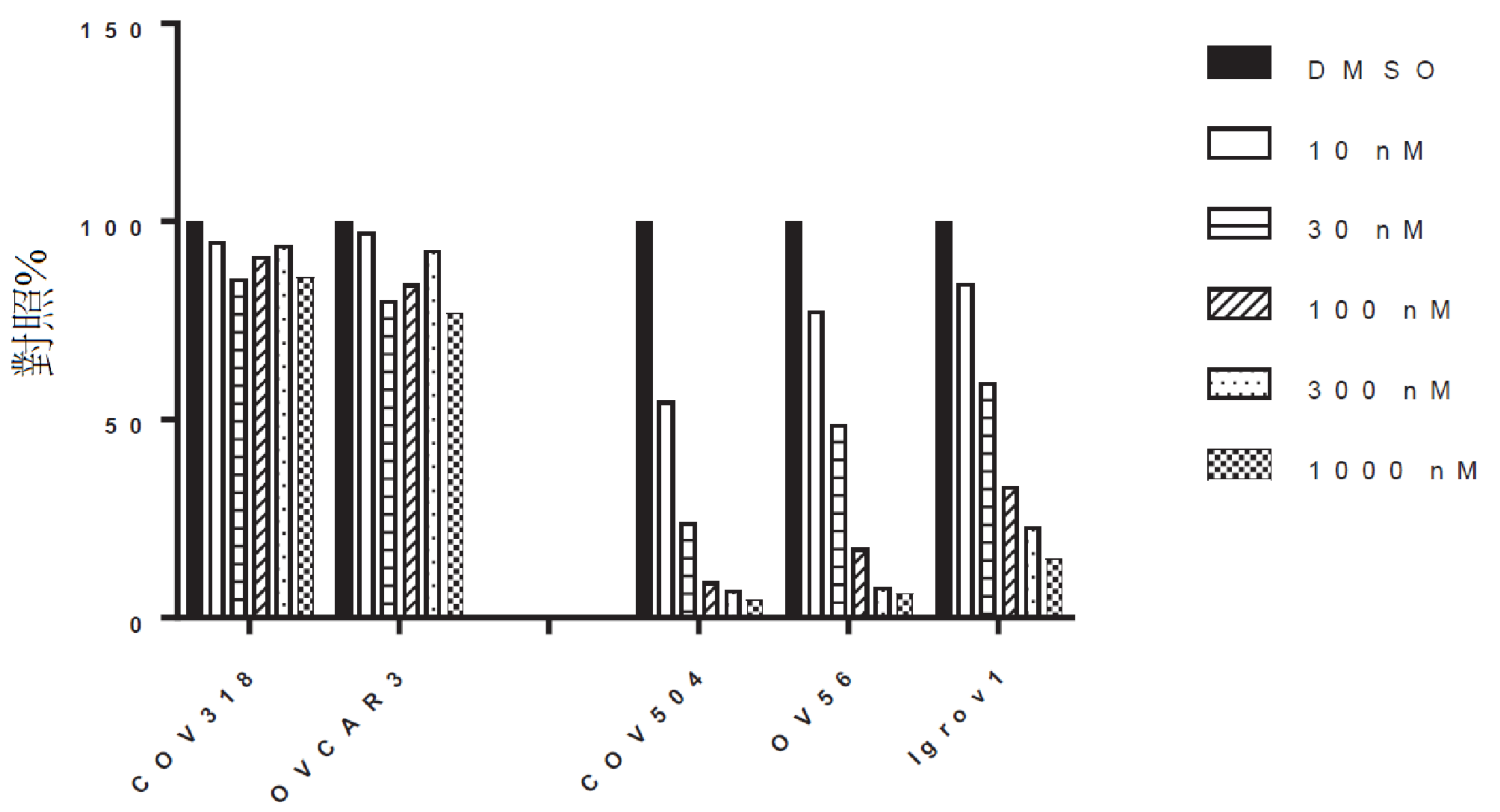


【圖 4】

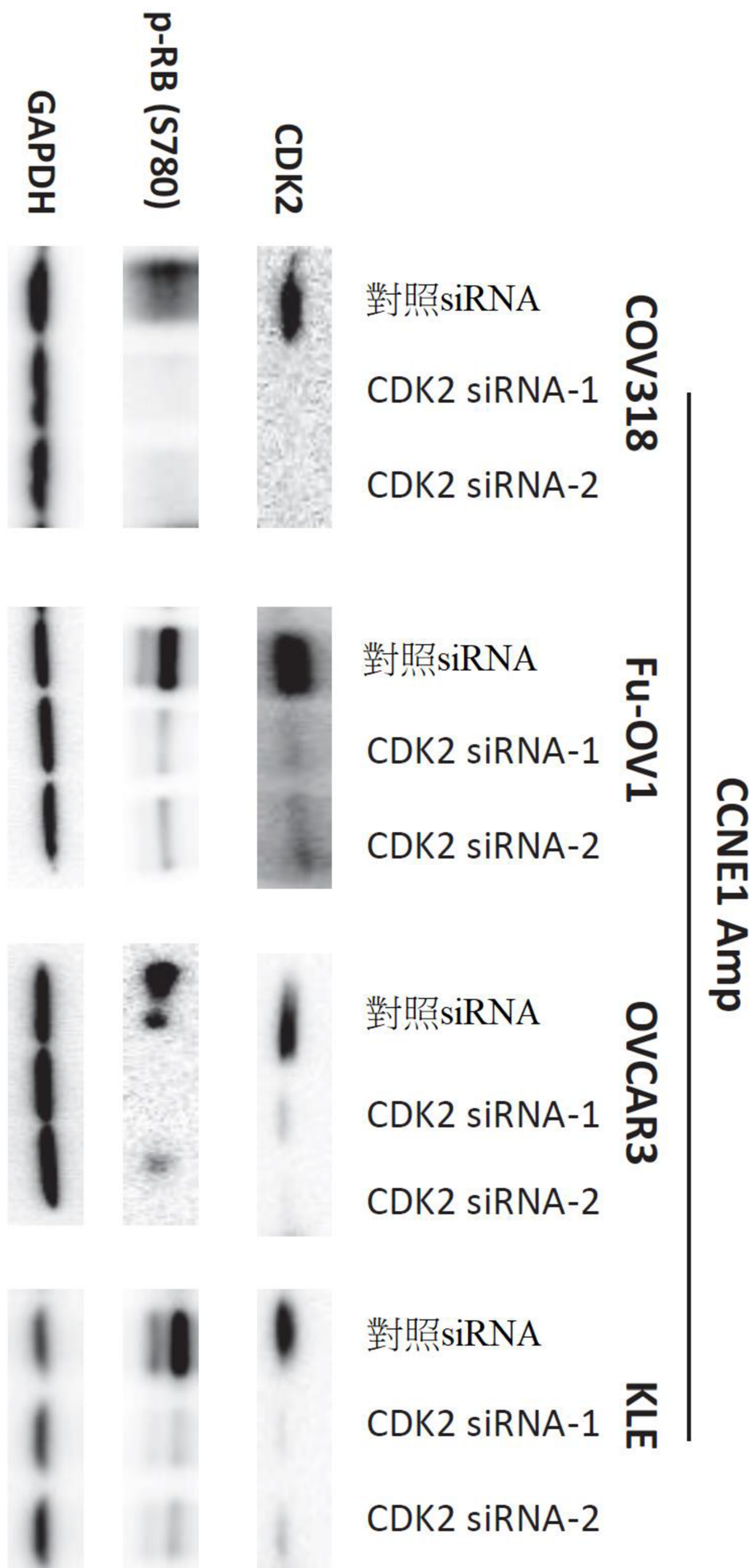


【圖 5】

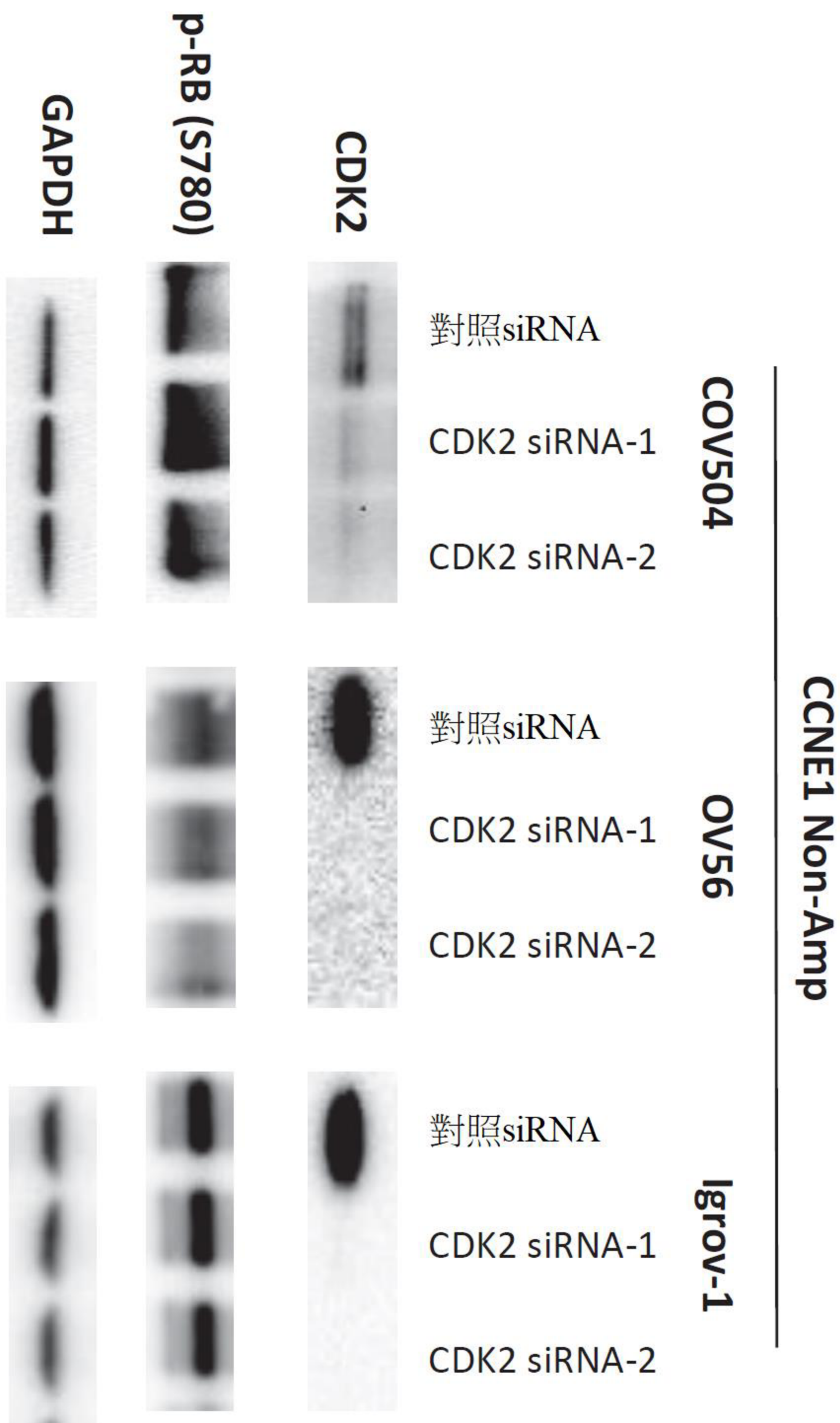
相對於對照之S期頻率



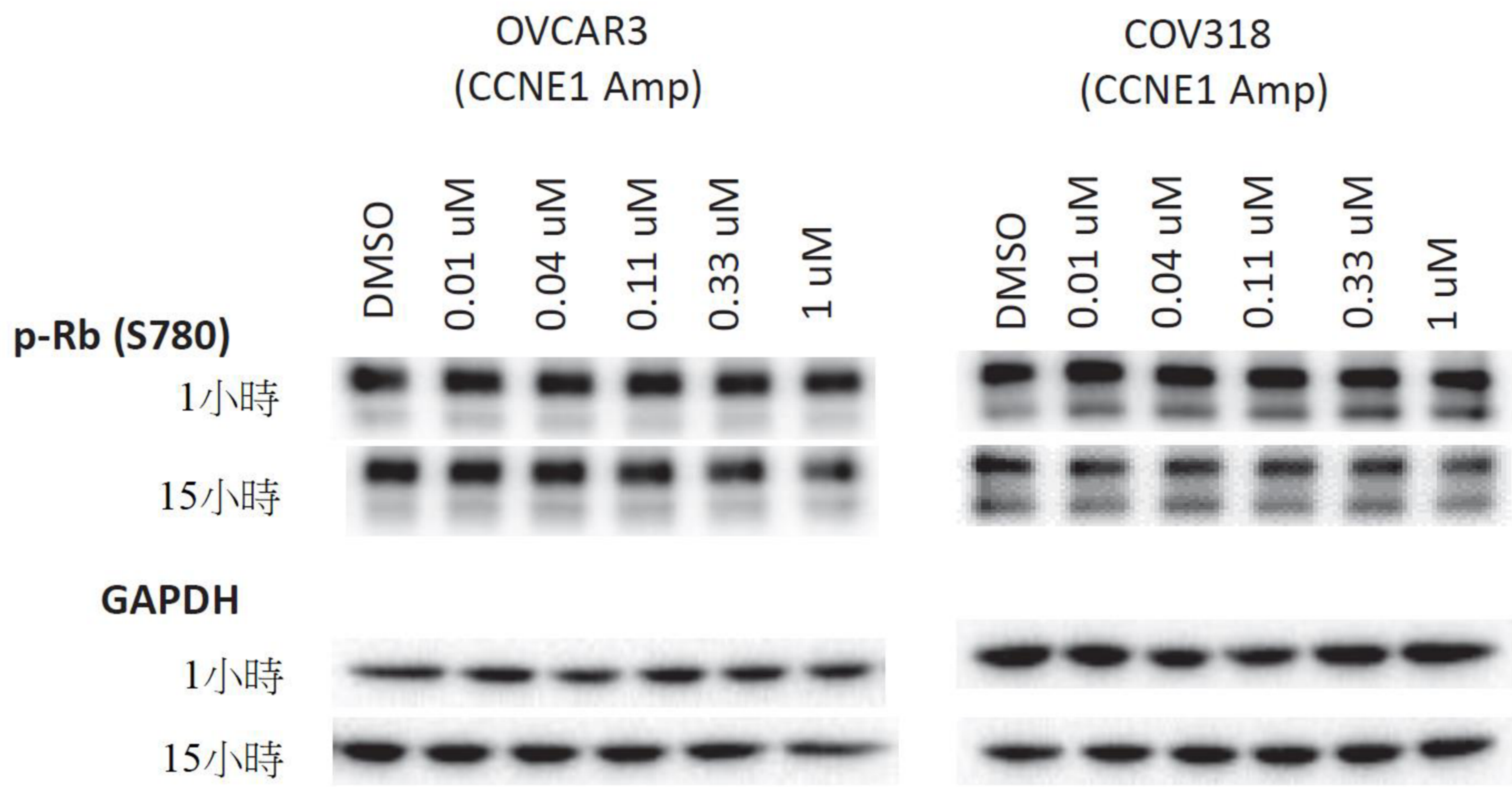
【圖 6】



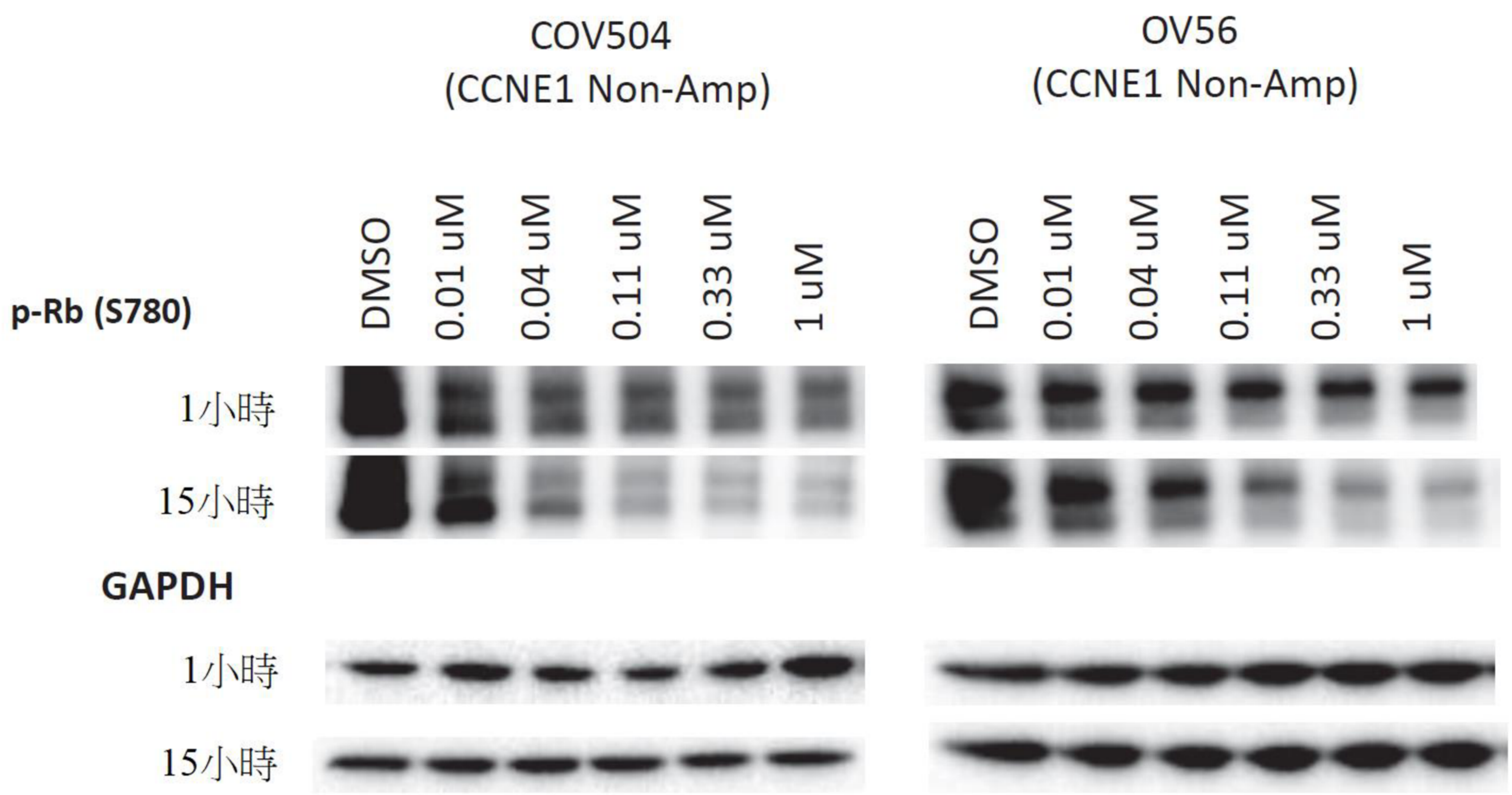
【圖 7A】



【圖 7B】

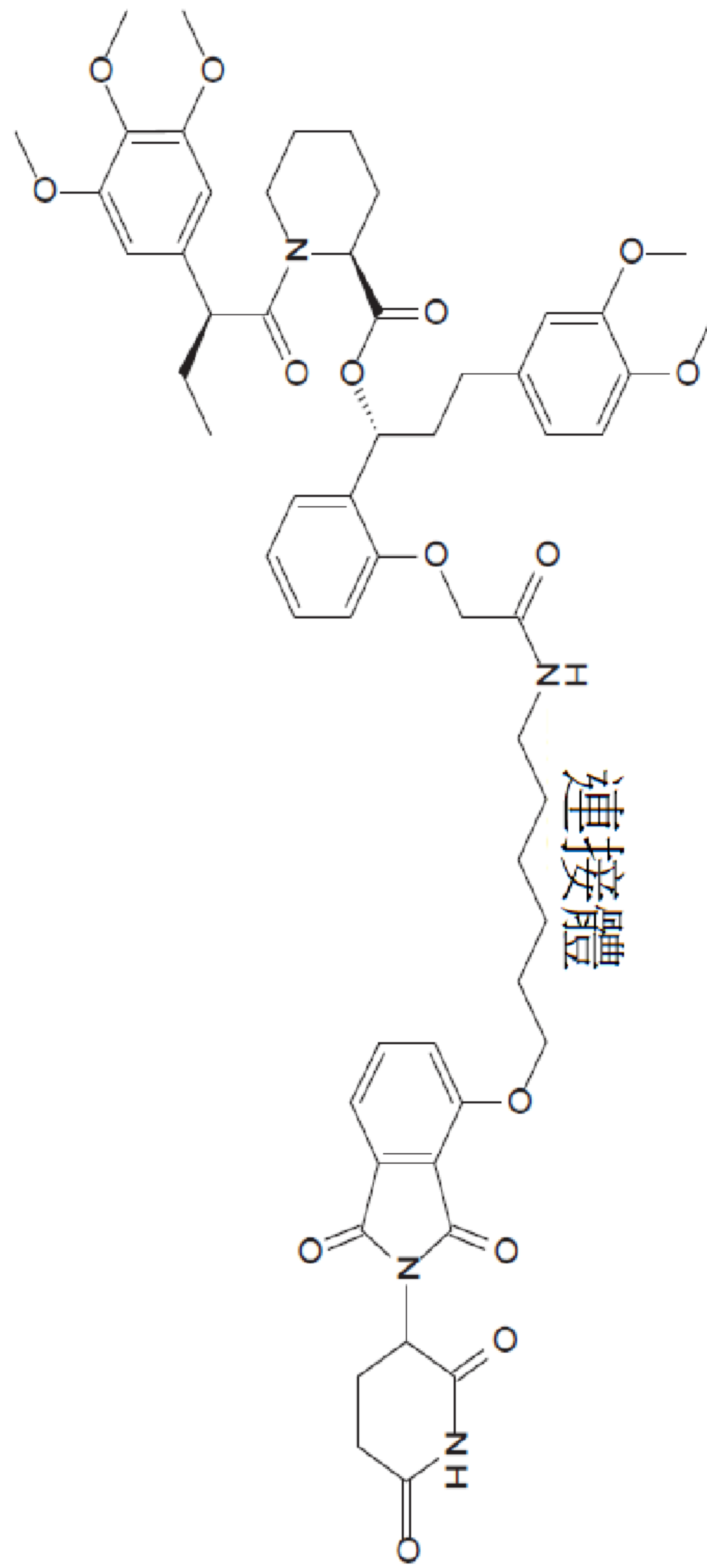


【圖 8A】



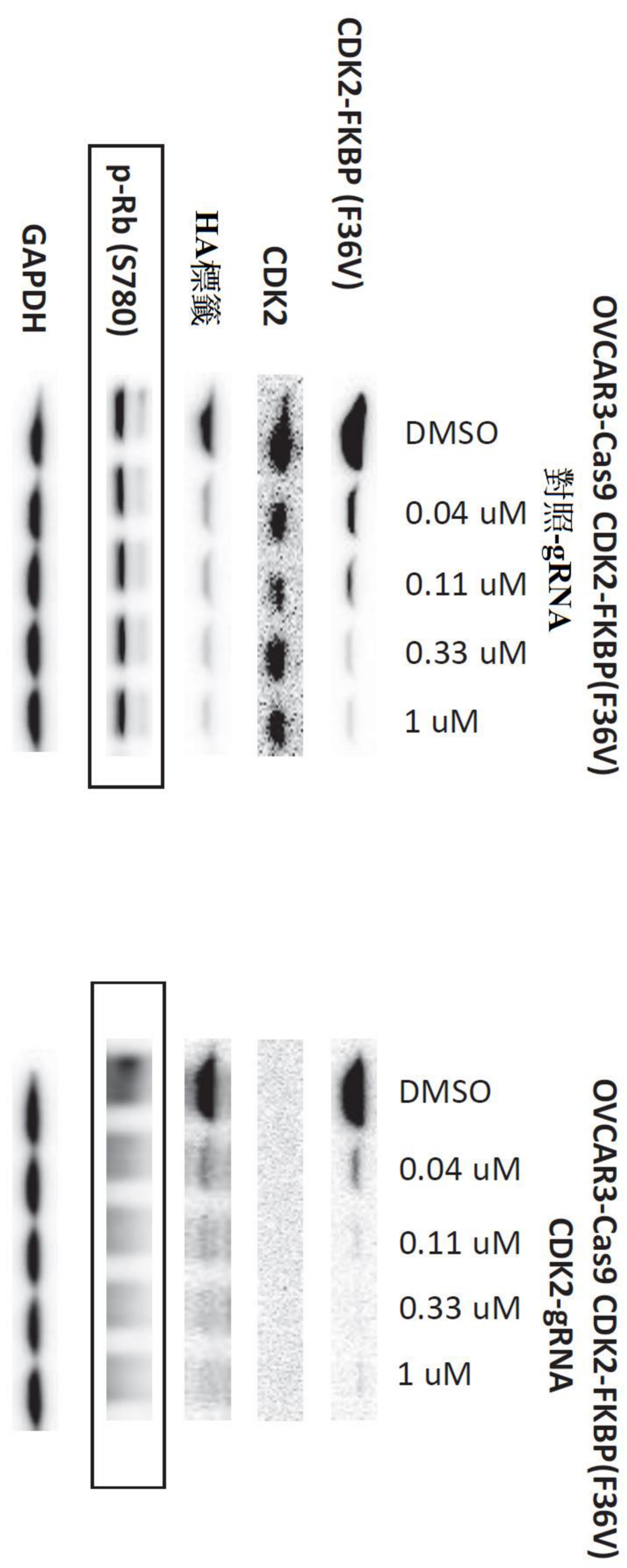
【圖 8B】

FKBP12F36V 結合配位體



CRBN 結合部分

【圖 9A】

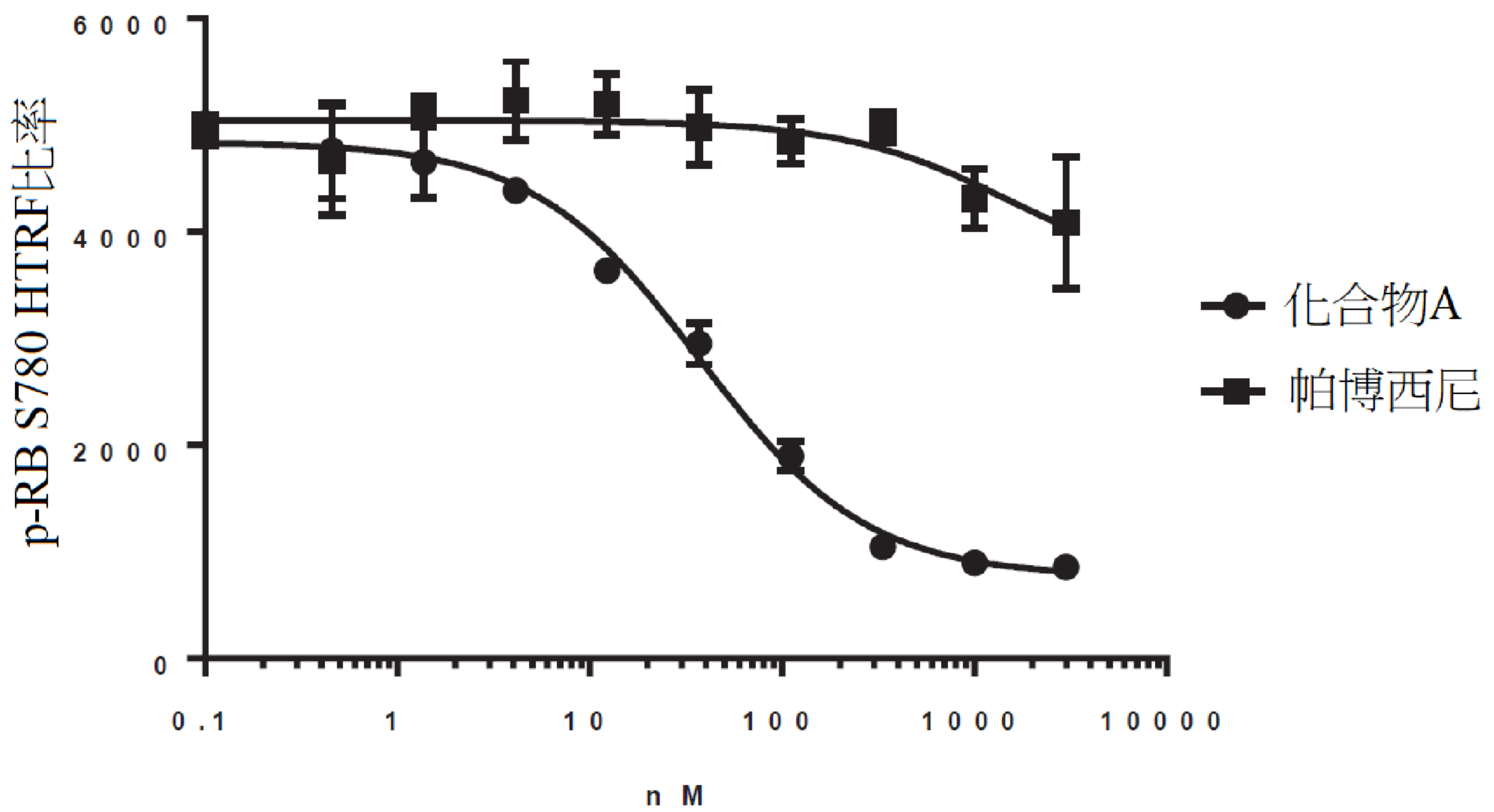


【圖 9B】

CDK2/CCNE1 酶分析	CDK2_IC50 (nM)
化合物A	1.1
帕博西尼	10000

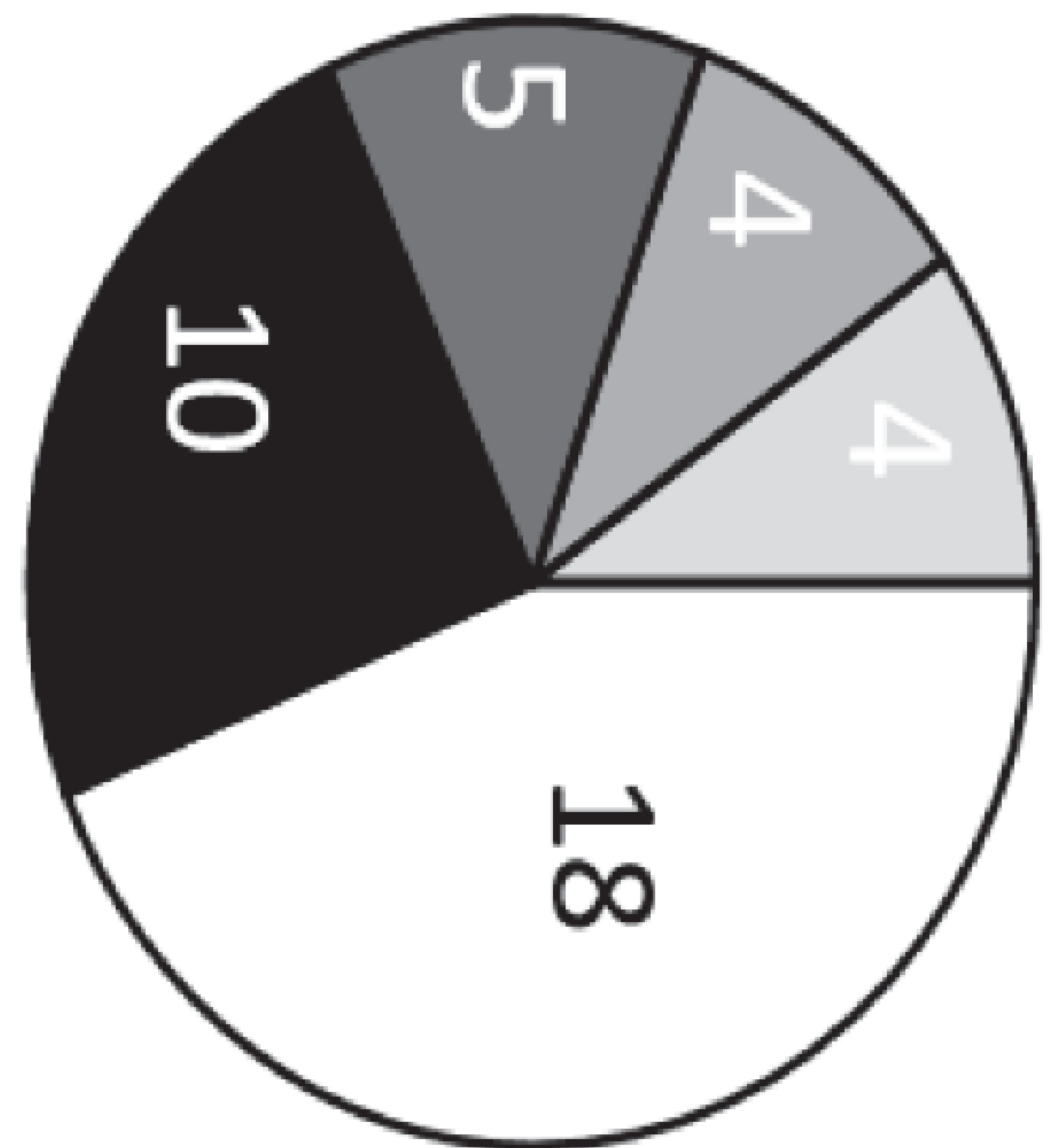
【圖 10A】

COV318中之p-RB S780 HTRF



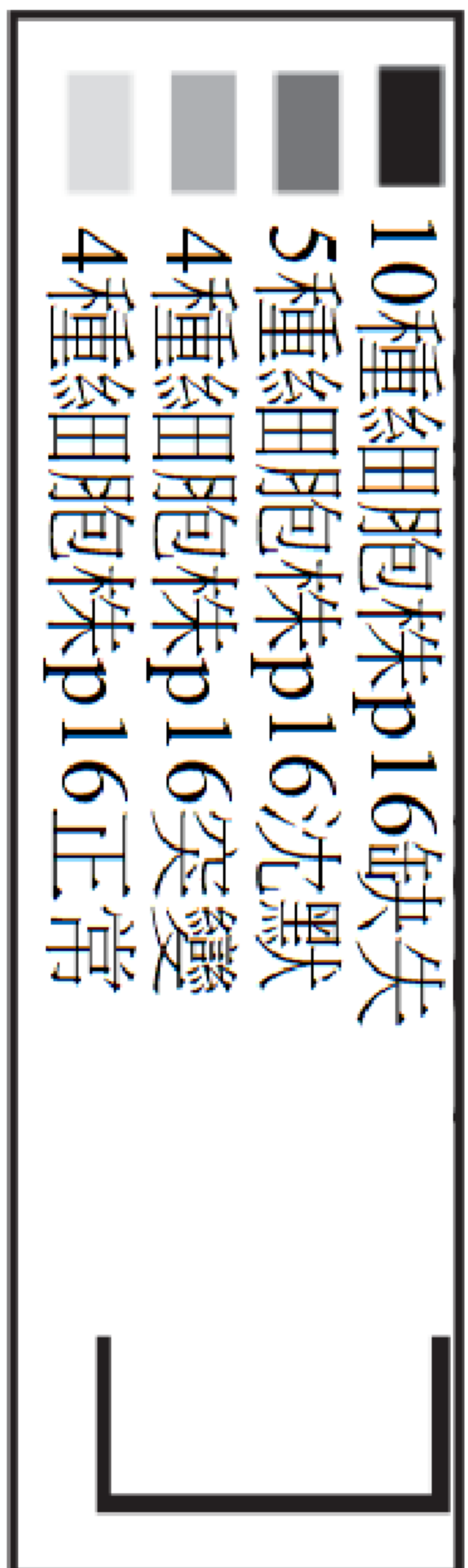
P-RB S780 HTRF 細胞分析	CDK2_IC50 (nM)
化合物A	37
帕博西尼	>3000

【圖 10B】



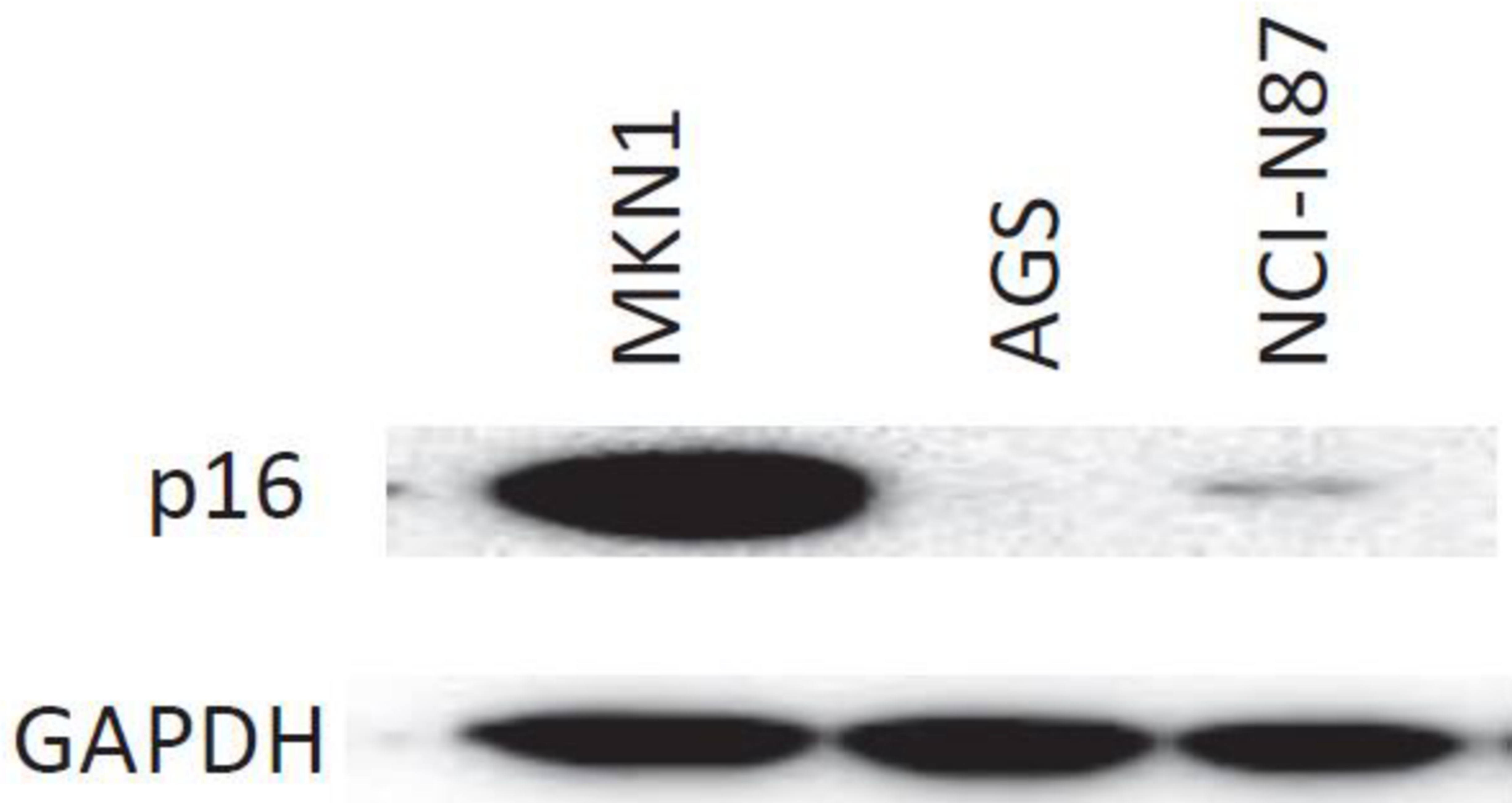
總計=41

18種細胞株CDK2敏感(100% p16正常)

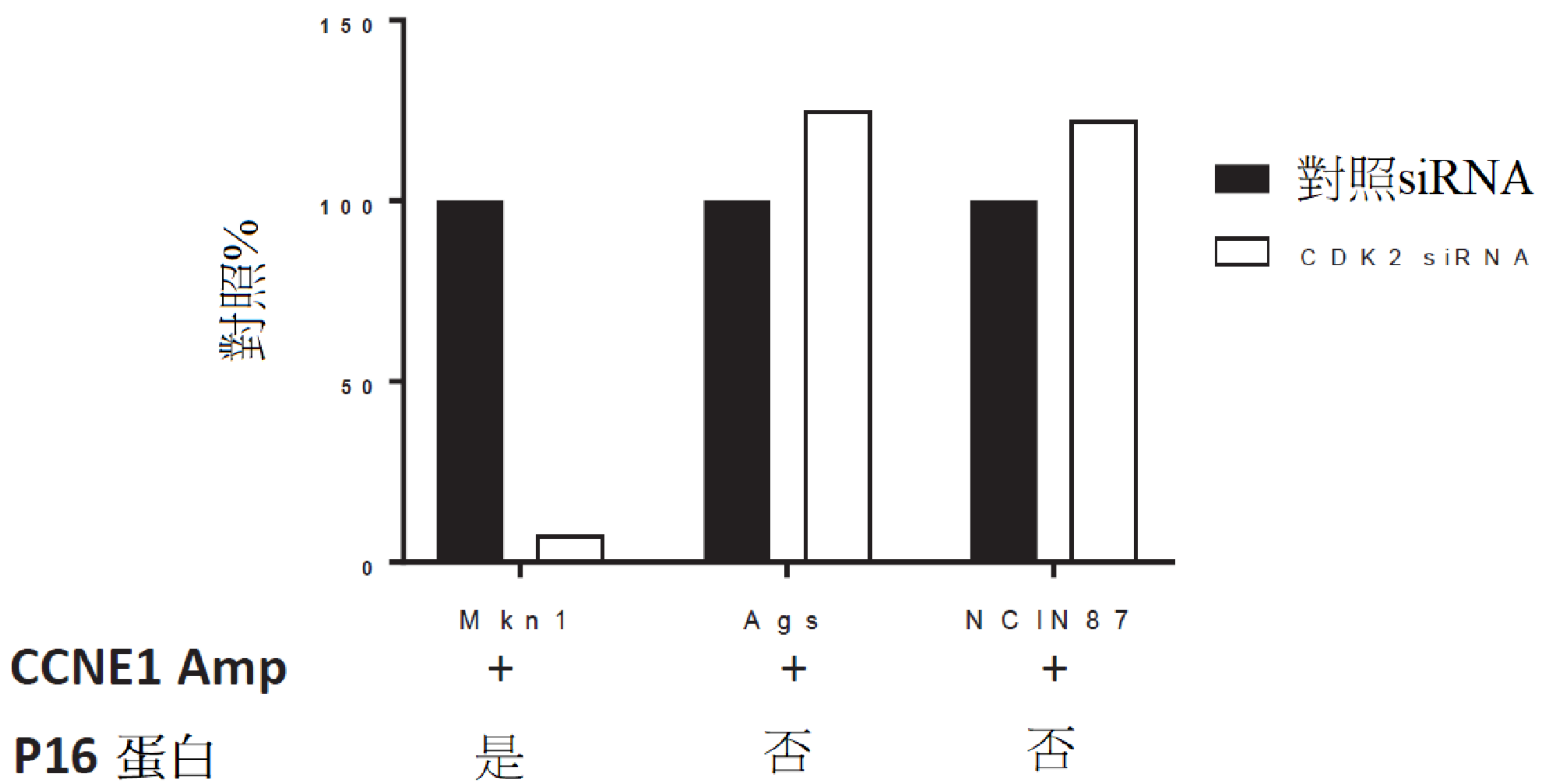


23種細胞株
CDK2不敏感

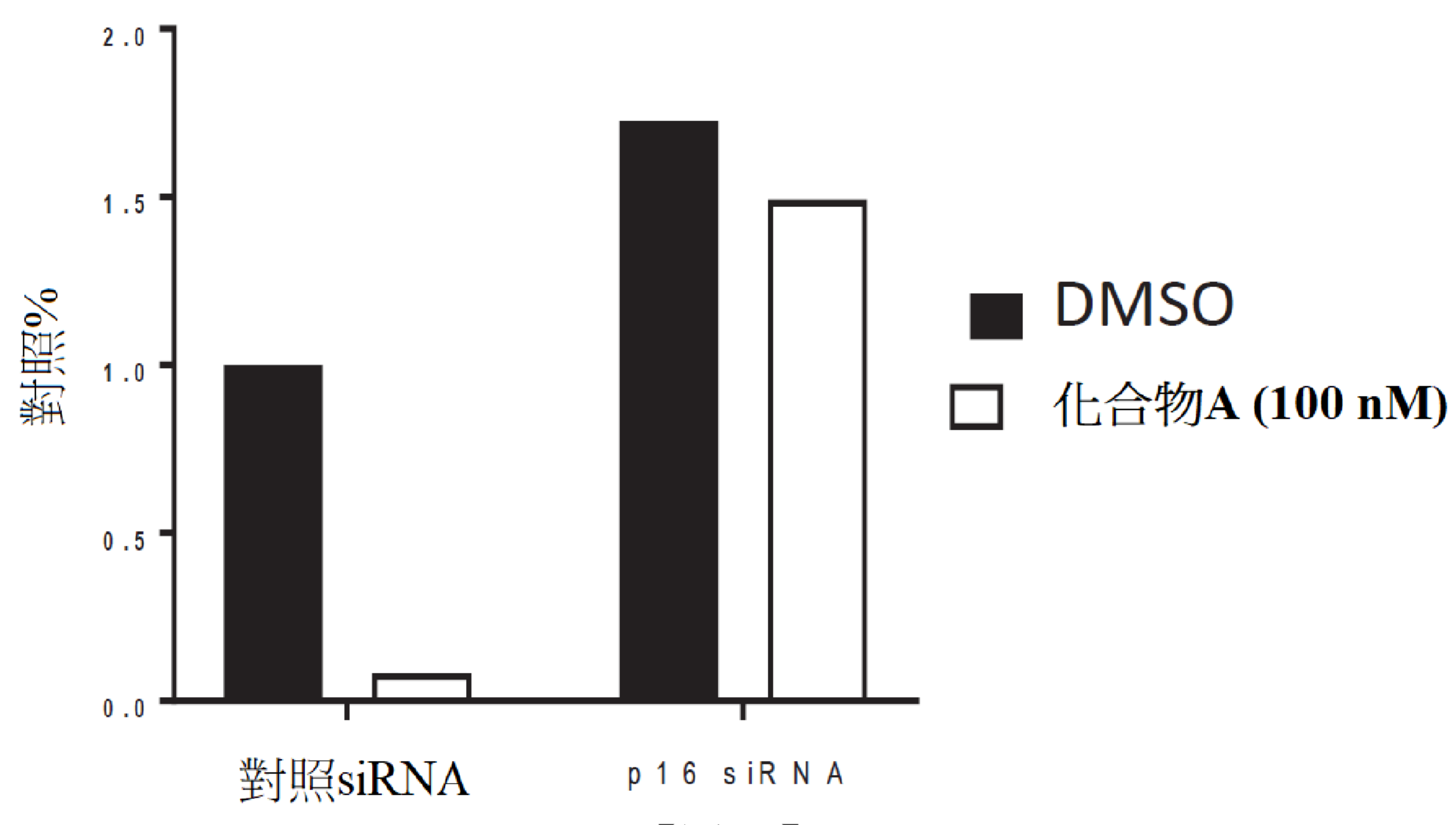
【圖 11】



【圖 12A】



【圖 12B】



【圖 13】