



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I829857 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 21 日

(21) 申請案號：109102605

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 22 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/01/29 美國

62/798,180

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

美國

(72) 發明人：黃台生 HUANG, TAISHENG (CN) ; 王曉釗 WANG, XIAOZHAO (CN)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

WO 2011/019780A1

WO 2018/166493A1

審查人員：陳瓊如

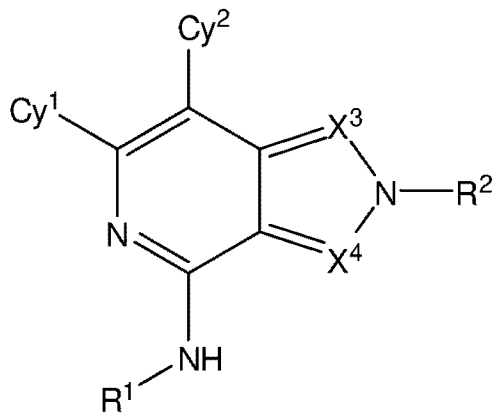
申請專利範圍項數：39 項 圖式數：0 共 148 頁

(54) 名稱

作為 A2A / A2B 抑制劑之吡唑并吡啶及三唑并吡啶

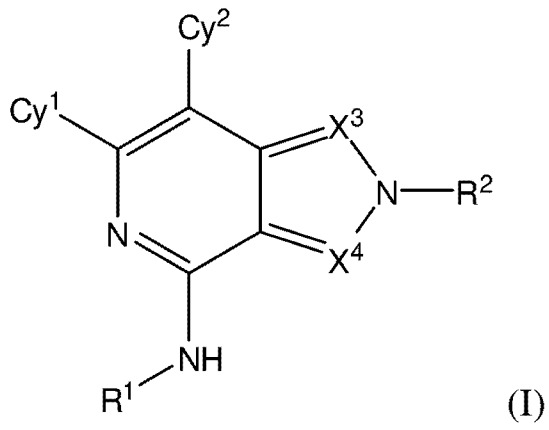
(57) 摘要

本申請案係關於式(I)化合物，



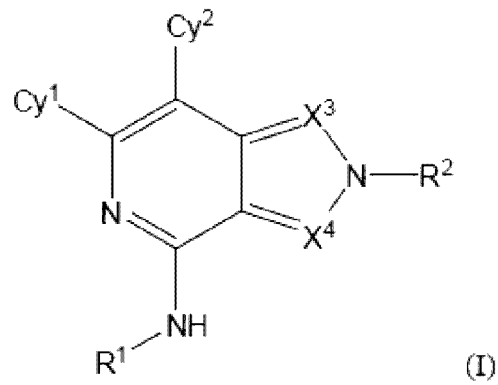
或其醫藥學上可接受之鹽，其調節腺苷受體、例如亞型 A2A 及 A2B 受體之活性，且可用於治療與該腺苷受體活性相關之疾病，包括例如癌症、發炎性疾病、心血管疾病及神經退行性疾病。

This application relates to compounds of Formula (I):



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

特徵化學式：





I829857

【發明摘要】

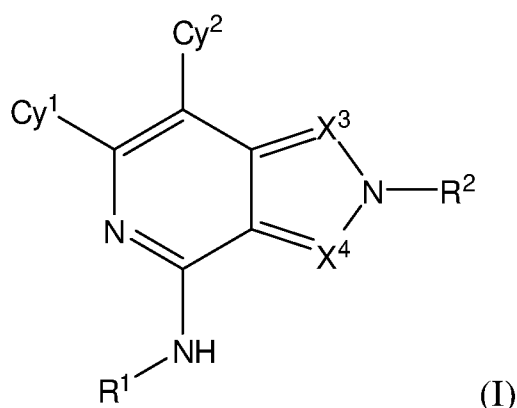
【中文發明名稱】作為 A2A / A2B 抑制劑之吡唑并吡啶及三唑并吡啶

【英文發明名稱】PYRAZOLOPYRIDINES AND TRIAZOLOPYRIDINES AS

A2A / A2B INHIBITORS

【中文】

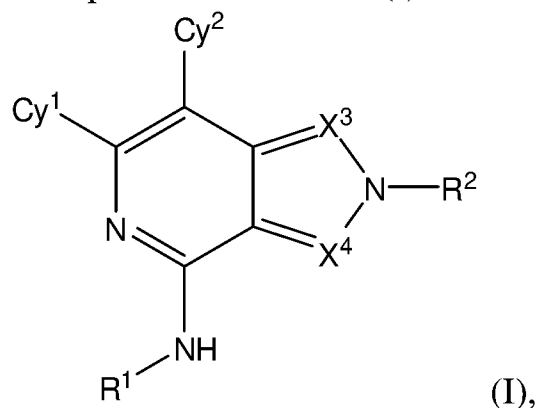
本申請案係關於式(I)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其調節腺苷受體、例如亞型 A2A 及 A2B 受體之活性，且可用於治療與該腺苷受體活性相關之疾病，包括例如癌症、發炎性疾病、心血管病及神經退行性疾病。

【英文】

This application relates to compounds of Formula (I):



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

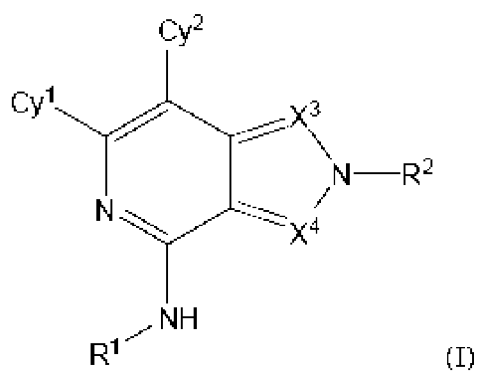
diseases related to the activity of adenosine receptors including, for example, cancer, inflammatory diseases, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為 A2A / A2B 抑制劑之吡唑并吡啶及三唑并吡啶

【英文發明名稱】 PYRAZOLOPYRIDINES AND TRIAZOLOPYRIDINES AS
A2A / A2B INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明提供調節腺苷受體(例如 A2A 及 A2B 亞型)活性之稠合雜環及其衍生物，並可用於治療與腺苷受體活性相關之疾病，包括例如癌症、發炎性疾病、心血管疾病及神經退行性疾病。

【先前技術】

【0002】 腺苷係可以經由許多免疫細胞類型調節免疫反應之細胞外信號傳導分子。Drury 及 Szent-György (Sachdeva, S.及 Gupta, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21, 245-253)首次將腺苷識別為冠狀血管緊張性之生理調節劑，然而直至 1970 年，Sattin 及 Rall 才證明腺苷經由佔據細胞表面上之特定受體來調節細胞功能(Sattin, A.及 Rall, T.W., 1970. *Mol. Pharmacol.* 6, 13-23；Hasko', G.等人，2007, *Pharmacol. Ther.* 113, 264-275)。

【0003】 腺苷在其他各種生理功能中起著至關重要之作用。腺苷參與核酸之合成，且當與三個磷酸基團連接時，腺苷形成細胞能量系統之組成組分 ATP。腺苷可以藉由胞外 ATP 之酶促分解產生，或者亦可藉由穿過受損之質膜自損傷之神經元及神經膠質細胞釋放(Tautenhahn, M.等人，*Neuropharmacology*, 2012, 62, 1756-1766)。腺苷經由對定位於細胞膜上之特定受體之作用，在外周及中樞神經系統(CNS)二者中產生各種藥理學效應(Matsumoto, T.等人，*Pharmacol. Res.*, 2012, 65, 81-90)。細胞外腺苷產生之替代路徑已有闡述。該等路徑包括藉由 CD38、CD203a 及 CD73 之協同作用，由菸醯胺二核苷酸(NAD)而非 ATP 產生

腺苷。腺苷之 CD73 非依賴性產生亦可藉由其他磷酸酯(例如鹼性磷酸酶或前列腺特異性磷酸酶)進行。

【0004】 人類腺苷受體有四種已知亞型，包括 A1、A2A、A2B 及 A3 受體。A1 及 A2A 係高親和力受體，而 A2B 及 A3 係低親和力受體。腺苷及其促效劑可以經由該等受體中之一或多者發揮作用，並且可以調節腺苷酸環化酶之活性，該腺苷酸環化酶係負責增加環 AMP (cAMP)之酶。不同受體對此酶具有差異刺激及抑制效應。細胞內 cAMP 濃度之增加可以抑制免疫細胞及發炎細胞之活性(Livingston, M.等人, *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178)。

【0005】 A2A 腺苷受體可以在外周及 CNS 中進行信號傳導，其中促效劑經探究作為抗發炎藥物且拮抗劑經探究用於神經退行性疾病(Carlsson, J.等人, *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3748-3755)。在大多數細胞類型中，A2A 亞型抑制細胞內鈣水準，而 A2B 增強細胞內鈣水準。A2A 受體通常看上去抑制免疫細胞之發炎反應(Borrmann, T.等人, *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006)。

【0006】 A2B 受體在胃腸道、膀胱、肺中及肥大細胞上高度表現(Antonioli, L.等人, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。A2B 受體雖然在結構上與 A2A 受體密切相關並且能夠活化腺苷酸環化酶，但功能不同。據推測，此亞型可利用腺苷酸環化酶以外之信號轉導系統(Livingston, M.等人, *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178)。在所有腺苷受體中，A2B 腺苷受體係低親和力受體，認為該低親和力受體在生理條件下保持沉默，並且由於細胞外腺苷水準增加而活化(Ryzhov, S.等人, *Neoplasia*, 2008, 10, 987-995)。A2B 腺苷受體之活化可以分別經由 Gs 及 Gq 蛋白之活化來刺激腺苷酸環化酶及磷脂酶 C。亦已闡述與絲裂原活化蛋白激酶之偶合(Borrmann, T.等人, *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006)。

【0007】 在免疫系統中，腺苷信號傳導之參與可能係保護組織免受過度免疫

反應之關鍵調節機制。腺苷可以經由許多免疫細胞類型(包括 T 細胞、自然殺傷細胞、巨噬細胞、樹突細胞、肥大細胞及骨髓源性抑制細胞)負調節免疫反應 (Allard, B.等人, *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7-16)。

【0008】 在腫瘤中，此路徑由腫瘤微環境劫持且破壞免疫系統之抗腫瘤能力，促進癌症進展。在腫瘤微環境中，腺苷主要藉由 CD39 及 CD73 自細胞外 ATP 產生。多種細胞類型可以藉由表現 CD39 及 CD73 產生腺苷。腫瘤細胞、T 效應細胞、T 調節細胞、腫瘤相關巨噬細胞、骨髓源性抑制細胞(MDSC)、內皮細胞、癌症相關成纖維細胞(CAF)及間充質基質/幹細胞(MSC)皆屬於此情況。腫瘤微環境中之缺氧、發炎及其他免疫抑制信號傳導可誘導 CD39、CD73 之表現及隨後腺苷之產生。因此，與正常生理條件相比，實體腫瘤中之腺苷水準異常高。

【0009】 A2A 主要在淋巴源性細胞(包括 T 效應細胞、T 調節細胞及自然殺傷細胞)上表現。阻斷性 A2A 受體可以防止暫時使 T 細胞失活之下游免疫抑制信號。A2B 受體主要在單核球源性細胞(包括樹突細胞、腫瘤相關巨噬細胞、骨髓源性抑制細胞(MDSC)及間充質基質/幹細胞(MSC))上表現。在臨床前模型中阻斷性 A2B 受體可以抑制腫瘤生長，阻斷轉移，並增加腫瘤抗原之呈遞。

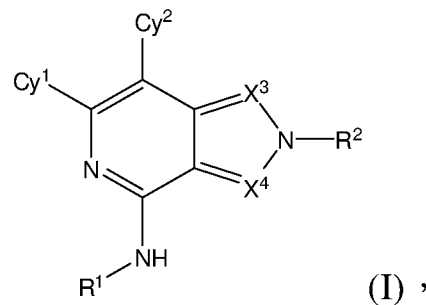
【0010】 就 ADORA2A/ADORA2B (A2A/A2B)阻斷之安全性特征而言，A2A 及 A2B 受體敲除(KO)小鼠皆係有活力的，沒有顯示出生長異常並且係可育的 (Allard, B.等人, *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7-16)。A2A KO 小鼠僅在用 LPS 激發時顯示出促發炎細胞介素之水準升高，且在基線時沒有發炎證據(Antonioli, L.等人, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。A2B KO 小鼠表現出正常之血小板、紅血球及白血球計數，但在幼稚之 A2B KO 小鼠中，在基線時之發炎(TNF- α 、IL-6)增加(Antonioli, L.等人, *Nature Reviews Cancer*, 2013,

13, 842-857)。LPS 治療後偵測到 TNF- α 及 IL-6 之過量產生。A2B KO 小鼠亦表現出介導發炎以及白血球黏附/滾動之血管黏附分子增加；肥大細胞活化增強；對 IgE 介導之過敏反應之敏感性增加及缺氧時血管滲漏及嗜中性球流入增加 (Antonioli, L.等人, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。

【0011】 總之，需要開發新的腺苷受體選擇性配位體(例如用於 A2A 及 A2B 亞型之腺苷受體選擇性配位體)，用於治療疾病，例如癌症、發炎性疾病、心血管疾病及神經退行性疾病。本申請案係針對此需求及其他需求。

【發明內容】

【0012】 本發明尤其係關於式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中組成成員定義於本文中。

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

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

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

【0016】 本發明進一步提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於任一本文所述方法中。

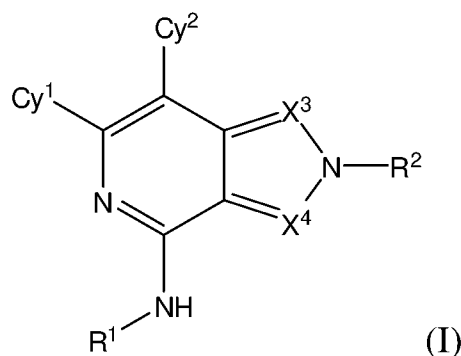
【0017】 本發明進一步提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其

用於製備用於任一本文所述方法中之藥物。

【實施方式】

化合物

【0018】 本申請案尤其提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ；

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

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

R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{1A} 取代基取代；

每一 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況

經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{1A} 取代基取代；

每一 R^{e1} 係獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基；

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

R^2 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中 R^2 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其中 4-10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

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

每一 R^{2A} 係獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a21} 、 SR^{a21} 、 $NHOR^{a21}$ 、 $C(O)R^{b21}$ 、 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ 、 $C(O)OR^{a21}$ 、 $OC(O)R^{b21}$ 、 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ 、 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $C(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)R^{b21}$ 、 $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ 、 $S(O)_2R^{b21}$ 、 $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ 、 $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ 、 $OS(O)_2R^{b21}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f21}R^{g21}$ 、 $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ 、 $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ 及 $BR^{j21}R^{k21}$ ，其中 R^{2A} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c21} 及 R^{d21} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其中 4-10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{2B} 取代基取代；

每一 R^{e21} 係獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f21} 及 R^{g21} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基- 及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{h21} 及 R^{i21} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基- 及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

每一 R^{j21} 及 R^{k21} 係獨立地選自 OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵烷氧基；

或連接至相同 B 原子之任何 R^{j21} 及 R^{k21} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，該 5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之取代基取代；

每一 R^{2B} 係獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a22} 、 SR^{a22} 、 $NHOR^{a22}$ 、 $C(O)R^{b22}$ 、 $C(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $C(O)NR^c$ ²²(OR^{a22})、 $C(O)OR^{a22}$ 、 $OC(O)R^{b22}$ 、 $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(O)R^{b22}$ 、 $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$ 、 $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $C(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)NR^c$

$^{22}R^{d22}$ 、 $NR^{c22}S(O)R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ 、 $NR^{c22}S(O)_2NR^{c2}$
 $^2R^{d22}$ 、 $S(O)R^{b22}$ 、 $S(O)NR^{c22}R^{d22}$ 、 $S(O)_2R^{b22}$ 、 $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ 、 $OS(O)(=NR^{e22})R^{b2}$
 2 、 $OS(O)_2R^{b22}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f22}R^{g22}$ 、 $OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ 、 $P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ 及
 $BR^{j22}R^{k22}$ ，其中 R^{2B} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、
 $5-10$ 員雜芳基、 $4-10$ 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、
 $(5-10$ 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及 $(4-10$ 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2
 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

每一 R^{a22} 、 R^{b22} 、 R^{c22} 及 R^{d22} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、
 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、 $5-10$ 員雜芳基、 $4-10$ 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基
 $-C_{1-6}$ 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、 $(5-10$ 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及 $(4-10$ 員雜環烷
 基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a22} 、 R^{b22} 、 R^{c22} 及 R^{d22} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、 $5-10$ 員雜芳基、 $4-10$ 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、
 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、 $(5-10$ 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及 $(4-10$ 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-
 各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c22} 及 R^{d22} 與其所連接之 N 原子一起形成 $4-7$
 員雜環烷基，其中 $4-7$ 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇
 之 R^{2C} 取代基取代；

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

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

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

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

或連接至相同 B 原子之任何 R^{j22} 及 R^{k22} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，該 5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之取代基取代；

每一 R^{2C} 係獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a23} 、 SR^{a23} 、 $NHOR^{a23}$ 、 $C(O)R^{b23}$ 、 $C(O)NR^{c23}R^{d23}$ 、 $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$ 、 $C(O)OR^{a23}$ 、 $OC(O)R^{b23}$ 、 $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$ 、 $NR^{c23}R^{d23}$ 、 $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$ 、 $NR^{c23}C(O)R^{b23}$ 、 $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$ 、 $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$ 、 $C(=NR^{e23})R^{b23}$ 、 $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$ 、 $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$ 、 $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$ 、 $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$ 、 $NR^{c23}S(O)R^{b23}$ 、 $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$ 、 $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ 、 $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ 、 $S(O)R^{b23}$ 、 $S(O)NR^{c23}R^{d23}$ 、 $S(O)_2R^{b23}$ 、 $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ 、 $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ 、 $OS(O)_2R^{b23}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f23}R^{g23}$ 、 $OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$ 、 $P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$ 及 $BR^{j23}R^{k23}$ ，其中 R^{2C} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2D} 取代基取代；

每一 R^{a23} 、 R^{b23} 、 R^{c23} 及 R^{d23} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基

-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^{a23}、R^{b23}、R^{c23} 及 R^{d23} 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2D} 取代基取代；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c23} 及 R^{d23} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-7 員雜環烷基，其中 4-7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2D} 取代基取代；

每一 R^{e23} 係獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基；

每一 R^{f23} 及 R^{g23} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{h23} 及 Rⁱ²³ 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

每一 R^{j23} 及 R^{k23} 係獨立地選自 OH、C₁₋₆ 烷氧基及 C₁₋₆ 鹵烷氧基；

或連接至相同 B 原子之任何 R^{j23} 及 R^{k23} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，該 5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵烷基之取代基取代；

每一 R^{2D} 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基

-C₁₋₆烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN、NO₂、OR^{a24}、SR^{a24}、NHOR^{a24}、C(O)R^{b24}、C(O)NR^{c24}R^{d24}、C(O)NR^{c24}(OR^{a24})、C(O)OR^{a24}、OC(O)R^{b24}、OC(O)NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}C(O)R^{b24}、NR^{c24}C(O)OR^{a24}、NR^{c24}C(O)NR^{c24}R^{d24}、C(=NR^{e24})R^{b24}、C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}C(=NR^{e24})R^{b24}、NR^{c24}S(O)NR^{c24}R^{d24}、NR^{c24}S(O)R^{b24}、NR^{c24}S(O)₂R^{b24}、NR^{c24}S(O)(=NR^{e24})R^{b24}、NR^{c24}S(O)₂NR^{c24}R^{d24}、S(O)R^{b24}、S(O)NR^{c24}R^{d24}、S(O)₂R^{b24}、S(O)₂NR^{c24}R^{d24}、OS(O)(=NR^{e24})R^{b24}、OS(O)₂R^{b24}、SF₅、P(O)R^{f24}R^{g24}、OP(O)(OR^{h24})(ORⁱ²⁴)、P(O)(OR^{h24})(ORⁱ²⁴)及 BR^{j24}R^{k24}，其中 R^{2D} 之 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2E} 取代基取代；

每一 R^{a24}、R^{b24}、R^{c24} 及 R^{d24} 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-，其中 R^{a24}、R^{b24}、R^{c24} 及 R^{d24} 之 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2E} 取代基取代；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c24} 及 R^{d24} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-7 員雜環烷基，其中 4-7 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2E} 取代基取代；

每一 R^{e24} 係獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆

鹵烷氧基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基；

每一 R^{f24} 及 R^{g24} 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{h24} 及 Rⁱ²⁴ 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{j24} 及 R^{k24} 係獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵烷氧基；

或連接至相同 B 原子之任何 R^{j24} 及 R^{k24} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，該 5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵烷基之取代基取代；

每一 R^{2E} 係獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃鹵烷基、氰基-C₁₋₃烷基、HO-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₃₋₅環烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二(C₁₋₃烷基)胺基、硫基、C₁₋₃烷基硫基、C₁₋₃烷基亞磺醯基、C₁₋₃烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₃烷基胺甲醯基、二(C₁₋₃烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₃烷基羰基胺基、C₁₋₃烷氧基羰基胺基、C₁₋₃烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₃烷基胺基羰基氧基、二(C₁₋₃烷基)胺基羰基氧基、C₁₋₃烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基羰基胺基；

R³ 係選自 H、D、鹵基、OH、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、

C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、氰基-C₁₋₃ 烷基、HO-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 環烷基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₃ 烷基硫基、C₁₋₃ 烷基亞磺醯基、C₁₋₃ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₃ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基胺基、C₁₋₃ 烷氧基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基氧基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基胺基；

R⁴ 係選自 H、D、鹵基、OH、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、氰基-C₁₋₃ 烷基、HO-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 環烷基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₃ 烷基硫基、C₁₋₃ 烷基亞磺醯基、C₁₋₃ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₃ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基胺基、C₁₋₃ 烷氧基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基氧基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基胺基；

每一 R⁵ 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、NHOR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)NR^{c5}(OR^a

5)、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $OS(O)_2R^{b5}$ 、 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 R^5 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其中 4-10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代；

每一 R^{e5} 係獨立地選自 H、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

每一 R^{f5} 及 R^{g5} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧

基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{h5} 及 Rⁱ⁵ 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{j5} 及 R^{k5} 係獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵烷氧基；

或連接至相同 B 原子之任何 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，該 5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵烷基之取代基取代；

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

每一 R⁶ 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-

-、CN、NO₂、OR^{a6}、SR^{a6}、NHOR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)NR^{c6}(OR^{a6})^{b6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(=NR^{e6})R^{b6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}、NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}、OS(O)₂R^{b6}、SF₆、P(O)R^{f6}R^{g6}、OP(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶)、P(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶)及 BR^{j6}R^{k6}，其中 R⁶之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代；

或者，兩個 R⁶ 基團一起形成側氧基；

每一 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-，其中 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6} 及 R^{d6} 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其中 4-10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代；

每一 R^{e6} 係獨立地選自 H、OH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆

鹵烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基；

每一 R^{f6} 及 R^{g6} 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{h6} 及 Rⁱ⁶ 係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-；

每一 R^{j6} 及 R^{k6} 係獨立地選自 OH、C₁₋₆烷氧基及 C₁₋₆鹵烷氧基；

或連接至相同 B 原子之任何 R^{j6} 及 R^{k6} 與其所連接之 B 原子一起形成 5 員或 6 員雜環烷基，該 5 員或 6 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵烷基之取代基取代；且

每一 R^{6A} 係獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、氰基-C₁₋₆烷基、HO-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、硫基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷氧基羰基胺基、C₁₋₆烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₆烷基胺基羰基氧基、二(C₁₋₆烷基)胺基羰基氧基、C₁₋₆烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₆烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₆烷基)胺基羰基胺基。

【0019】 在一些實施例中，X³ 係 N 且 X⁴ 係 N。

- 【0020】 在一些實施例中， X^3 係 CR^3 且 X^4 係 N。
- 【0021】 在一些實施例中， X^3 係 N 且 X^4 係 CR^4 。
- 【0022】 在一些實施例中， R^3 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基。
- 【0023】 在一些實施例中， R^3 係選自 H 及甲基。
- 【0024】 在一些實施例中， R^3 係 H。
- 【0025】 在一些實施例中， R^4 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基。
- 【0026】 在一些實施例中， R^4 係選自 H 及甲基。
- 【0027】 在一些實施例中， R^4 係 H。
- 【0028】 在一些實施例中， Cy^1 係 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基，其中 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^5 取代基取代。
- 【0029】 在一些實施例中， Cy^1 係苯基，該苯基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^5 取代基取代；且
- 每一 R^5 係獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、及 $OS(O)_2R^{b5}$ ，其中 R^5 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_6

-₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{5A} 取代基取代。

【0030】 在一些實施例中，Cy¹ 係苯基，該苯基視情況經 1 或 2 個經獨立選擇之 R⁵ 取代基取代；且

每一 R⁵ 係獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、CN 及 NO₂。

【0031】 在一些實施例中，Cy¹ 係氰基苯基，該氰基苯基視情況經氟取代。

【0032】 在一些實施例中，Cy¹ 係氰基苯基。

【0033】 在一些實施例中，Cy¹ 係 3-苯甲腈。

【0034】 在一些實施例中，Cy¹ 係 3-(2-氟苯甲腈)。

【0035】 在一些實施例中，Cy² 係 5-10 員雜芳基或 4-10 員雜環烷基，其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R⁶ 取代基取代。

【0036】 在一些實施例中，Cy² 係 5-10 員雜芳基或 4-10 員雜環烷基，其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R⁶ 取代基取代；且

每一 R⁶ 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a6}、SR^{a6}、NHOR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)NR^{c6}(OR^{a6})⁶、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(=NR^{e6})R^{b6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}、NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)

$_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$ 、及 $OS(O)_2R^{b6}$ ，其中 R^6 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代，

或者，兩個 R^6 基團一起形成側氧基。

【0037】 在一些實施例中， Cy^2 係 5-10 員雜芳基或 4-10 員雜環烷基，其中 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個經獨立選擇之 R^6 取代基取代；且

每一 R^6 係獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代，

或者，兩個 R^6 基團一起形成側氧基。

【0038】 在一些實施例中， Cy^2 係選自嘧啶基、吡唑基、吡啶基、二氫吡啶基、噁唑基、喹啉基及喹喔啉基，其中嘧啶基、吡唑基、吡啶基、二氫吡啶基、噁唑基、喹啉基及喹喔啉基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個經獨立選擇之 R^6 取代基取代；且

每一 R^6 係獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中 C_{1-6} 烷基視情況經 OH 取代，

或者，兩個 R^6 基團一起形成側氧基。

【0039】 在一些實施例中， Cy^2 係選自嘧啶-4-基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、吡啶-4-基、1-異丙基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(羥甲基)-2-甲基噁唑-5-基、4-甲基噁唑-5-基、

噁唑-5-基、喹啉-6-基及喹喔啉-6-基。

【0040】 在一些實施例中， R^1 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【0041】 在一些實施例中， R^1 係 H。

【0042】 在一些實施例中， R^2 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【0043】 在一些實施例中， R^2 係選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

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

【0044】 在一些實施例中， R^2 係苯基- C_{1-3} 烷基-或(5-10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-，其中苯基- C_{1-3} 烷基-及(5-10 員雜芳基)- C_{1-3} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

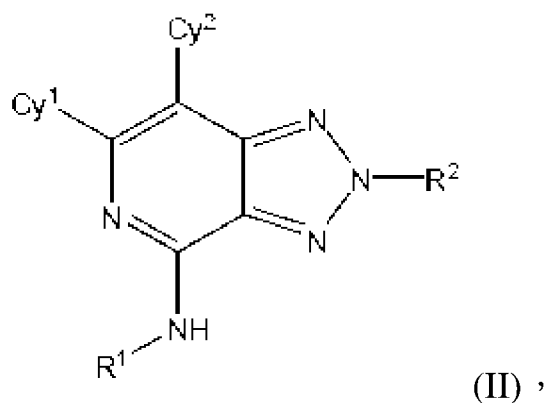
每一 R^{2A} 係獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【0045】 在一些實施例中， R^2 係選自苯甲基、吡啶基甲基、吡啶基甲基及吡啶基乙基，其中苯甲基、吡啶基甲基、吡啶基甲基及吡啶基乙基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

每一 R^{2A} 係獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。

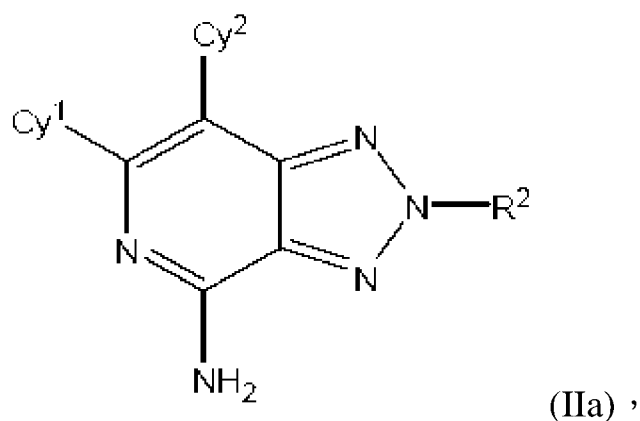
【0046】 在一些實施例中， R^2 係選自吡啶-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基、(3-氟吡啶-2-基)甲基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、1-(吡啶-2-基)乙基、2-(吡啶-2-基)乙基及 2-氟苯甲基。

【0047】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(II)化合物：



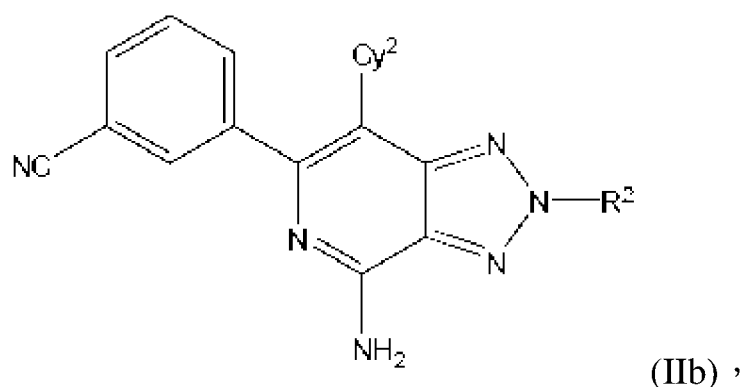
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^1 、 R^2 、 Cy^1 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0048】 在一些實施例中，式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(IIa)化合物：



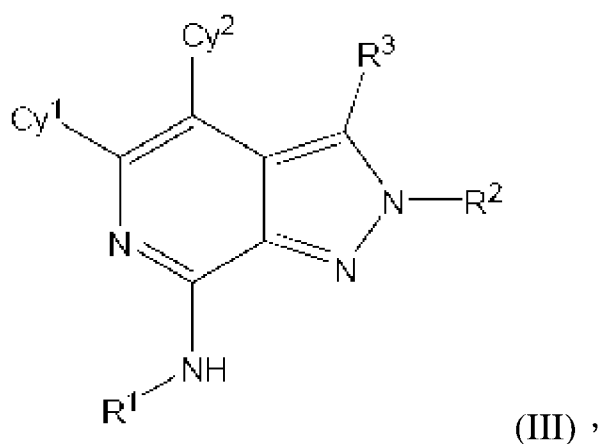
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^2 、 Cy^1 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0049】 在一些實施例中，式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(IIb)化合物：



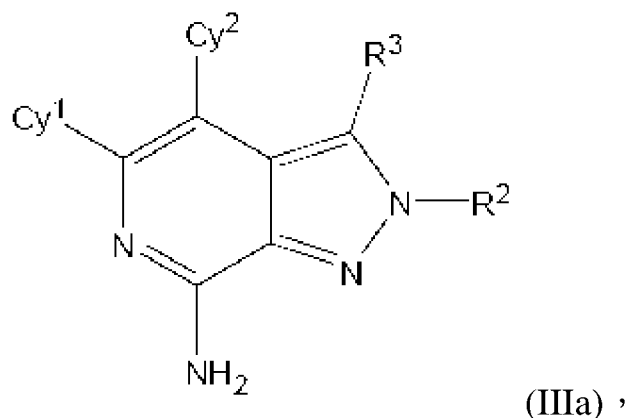
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^2 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0050】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(III)化合物：



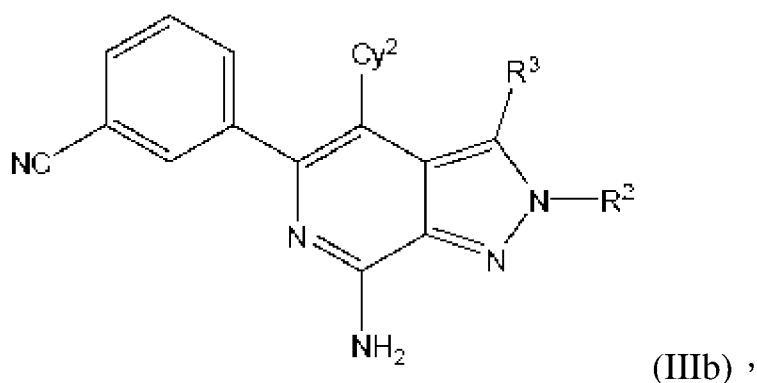
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Cy^1 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0051】 在一些實施例中，式(I)或式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(IIIa)化合物：



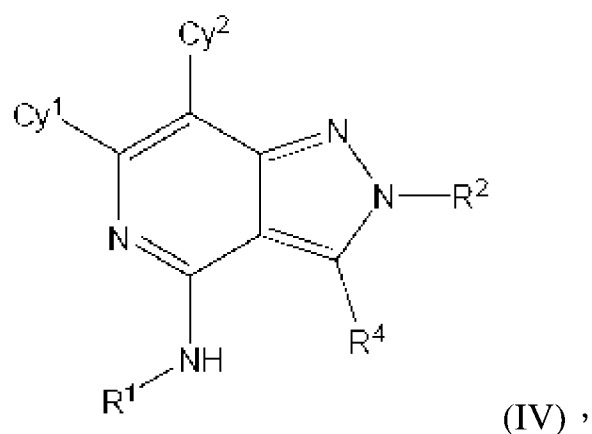
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^2 、 R^3 、 Cy^1 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0052】 在一些實施例中，式(I)或式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(IIIb)化合物：



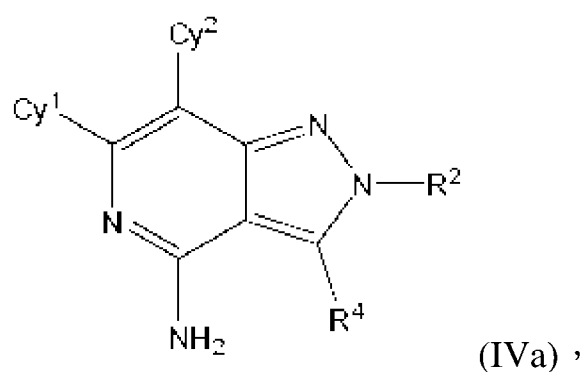
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^2 、 R^3 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0053】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(IV)化合物：



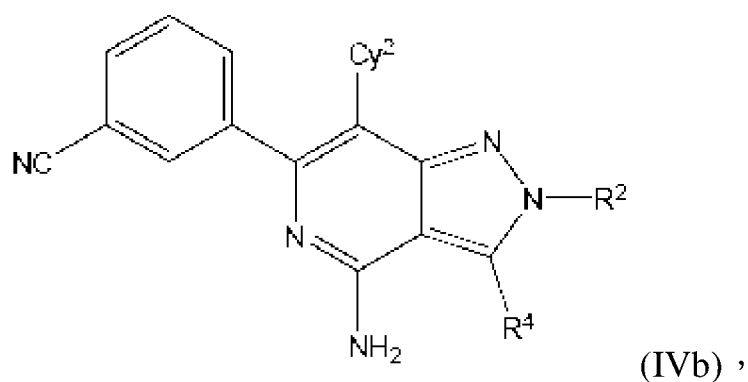
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^1 、 R^2 、 R^4 、 Cy^1 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0054】 在一些實施例中，式(I)或式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(IVa)化合物：



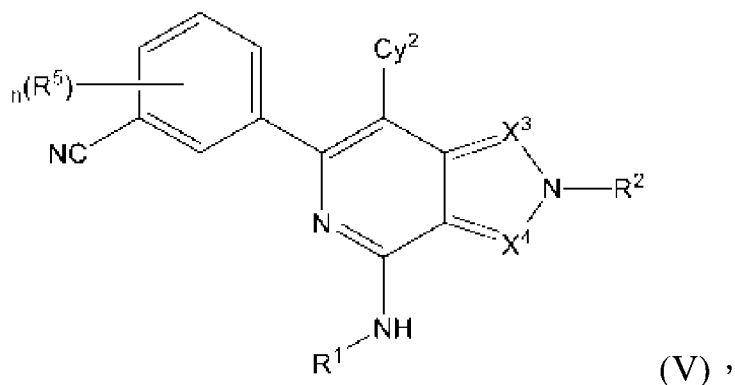
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^2 、 R^4 、 Cy^1 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0055】 在一些實施例中，式(I)或式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(IVb)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量 R^2 、 R^4 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0056】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係式(V)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 n 係 0、1 或 2；且

變量 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^5 及 Cy^2 係根據本文所提供、例如針對式(I)化合物之定義來定義。

【0057】 在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ；

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

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

R^1 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

R^2 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^2 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

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

每一 R^{a21} 、 R^{b21} 、 R^{c21} 及 R^{d21} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c21} 及 R^{d21} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基；

R^3 係選自 H、D、鹵基、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯

基、二(C₁₋₃ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基胺基、C₁₋₃ 烷氧基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基氧基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基胺基；

R⁴ 係選自 H、D、鹵基、OH、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、氰基-C₁₋₃ 烷基、HO-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 環烷基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基、硫基、C₁₋₃ 烷基硫基、C₁₋₃ 烷基亞磺醯基、C₁₋₃ 烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₃ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基胺基、C₁₋₃ 烷氧基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基氧基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基氧基、C₁₋₃ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₃ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基羰基胺基；

每一 R⁵ 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{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}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5} 及 S(O)₂R^{b5}，其中 R⁵ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜

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

每一R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及R^{d5}係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-，其中R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及R^{d5}之C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經1個、2個、3個或4個經獨立選擇之R^{5A}取代基取代；

或者，連接至相同N原子之任何R^{c5}及R^{d5}與其所連接之N原子一起形成4-10員雜環烷基，其中4-10員雜環烷基視情況經1個、2個、3個或4個經獨立選擇之R^{5A}取代基取代；

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

每一R⁶係獨立地選自D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、

C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $NHOR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2R^{b6}$ ，其中 R^6 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代，

或者，兩個 R^6 基團一起形成側氧基；

每一 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其中 4-10 員雜環烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代；且

每一 R^{6A} 係獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、HO- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯

基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基胺基、C₁₋₆ 烷氧基羰基胺基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₆ 烷基胺基羰基氧基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基羰基氧基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₆ 烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基羰基胺基。

【0058】 在式(D)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，

X³ 係 N 或 CR³；

X⁴ 係 N 或 CR⁴；

其中 X³ 及 X⁴ 中之至少一者係 N；

Cy¹ 係 C₆₋₁₀ 芳基，該 C₆₋₁₀ 芳基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R⁵ 取代基取代；

Cy² 係選自 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基，其中 Cy² 之 5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R⁶ 取代基取代；

R¹ 係選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；

R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-，其中 R² 之 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN 及 OR^{a21}，其中 R^{2A} 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷

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

R^{a21} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基；

每一 R^{2B} 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN 及 OR^{a22}，其中 R^{2B} 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2C} 取代基取代；

R^{a22} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基；

每一 R^{2C} 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-及 OR^{a23}

R^{a23} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基；

R³ 係選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；

R⁴ 係選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；

每一 R⁵ 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、

C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a5} 及 NR^{c5}R^{d5}；

每一 R^{a5}、R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基；

每一 R⁶ 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-、CN、NO₂、OR^{a6} 及 NR^{c6}R^{d6}，其中 R⁶ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代，

或者，兩個 R⁶ 基團一起形成側氧基；

每一 R^{a6}、R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-；

或者，連接至相同 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基；且

每一 R^{6A} 係獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、氰基-C₁₋₆ 烷基、HO-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基及 C₁₋₆ 烷基胺基。

【0059】 在式(D)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，

X^3 係 N 或 CH；

X^4 係 N 或 CH；

其中 X^3 及 X^4 中之至少一者係 N；

Cy^1 係苯基，該苯基經 1 或 2 個經獨立選擇之 R^5 取代基取代；

Cy^2 係選自嘧啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-5-基、吡啶-4-基、1-異丙基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(羥甲基)-2-甲基噁唑-5-基、4-甲基噁唑-5-基、噁唑-5-基、喹啉-6-基及喹啉-6-基；

R^1 係 H；

R^2 係選自吡啶-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基、(3-氟吡啶-2-基)甲基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、1-(吡啶-2-基)乙基、2-(吡啶-2-基)乙基及 2-氟苯甲基；且每一 R^5 係獨立地選自 F 及 CN。

【0060】 在一些實施例中，化合物係前述化合物中一者之(S)-鏡像異構物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物係前述化合物中一者之(R)-鏡像異構物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0061】 在一些實施例中，連接至任何「烷基」、「烯基」、「炔基」、「芳基」、「苯基」、「環烷基」、「雜環烷基」或「雜芳基」取代基或「-C₁₋₆ 烷基-」、「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」連接基團之碳原子之 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或 8 個氫原子各自視情況經氬原子替代。

【0062】 應進一步理解，為了清楚起見，在單獨實施例之上下文中闡述之本發明之某些特徵亦可在單個實施例中組合提供。相反，為了簡潔起見，在單個實施例之上下文中闡述之本發明之各種特徵亦可單獨或以任何合適之子組合提供。

【0063】 在本說明書之不同地方，闡述了二價連接取代基。特別期望每個二價連接取代基包括連接取代基之前向及後向形式。例如， $-NR(CR'R'')$ _n 包括 $-NR(CR'R'')$ _n- 及 $-(CR'R'')$ _n $NR-$ 二者。當結構明確需要連接基團時，針對該基團列出之馬庫什變量(Markush variable)應理解為連接基團。

【0064】 術語「n 員」(其中 n 係整數)通常闡述部分中之成環原子之數量，其中成環原子之數量係 n。例如，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。

【0065】 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的，且取代可以在任何化學上可行之位置。如本文所用，術語「經取代」意指氫原子被移除並經取代基替代。單個二價取代基(例如側氧基)可以替代兩個氫原子。應理解，給定原子上之取代受化合價之限制。

【0066】 如本文所用，片語「每個『變量』係獨立地選自」意指實質上與其中「在每次出現時『變量』係選自」相同。

【0067】 在所有定義中，術語「C_{n-m}」指示包括端點之範圍，其中 n 及 m 係整數並指示碳之數量。實例包括 C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₆ 及諸如此類。

【0068】 如本文所用，單獨使用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 個碳之飽和烴基，其可為直鏈或具支鏈。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如以下等化學基團：甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)、異丙基(iPr)、

正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；更高級同系物，例如 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。

【0069】 如本文所用，「 C_{n-m} 烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵並具有 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。

【0070】 如本文所用，「 C_{n-m} 炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵並具有 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。

【0071】 如本文所用，單獨使用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。

【0072】 如本文所用，術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

【0073】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指芳族烴基，其可為單環或多環(例如具有 2 個、3 個或 4 個稠合環)。術語「 C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基、蒽基、菲基、二氫萘基、茚基及諸如此類。在一些實施例中，芳基具有 5 至 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基係苯基或萘基。在一些實施例中，芳基係苯基。

【0074】 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。

【0075】 如本文所用，「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指具有 n 至 m 個碳原子之式-O-鹵烷基之基團。實例鹵烷氧基包括 OCF_3 及 $OCHF_2$ 。在一些實施例中，鹵烷氧基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0076】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有一個鹵素原子至 $2s+1$ 個鹵素原子之烷基，該 $2s+1$ 個鹵素原子可相同或不同，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，鹵烷基僅經氟化。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。實例鹵烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 及諸如此類。

【0077】 如本文所用，術語「巯基」係指式-SH 之基團。

【0078】 如本文所用，術語「胺甲醯基」係指式-C(O)NH₂ 之基團。

【0079】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指 -C(O)-基團。

【0080】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0081】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷氧基羰基」係指式-C(O)O-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0082】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基羰基」係指式-C(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0083】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基羰基胺基」係指式-NHC(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0084】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0085】 如本文所用，術語「胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH₂之基團。

【0086】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0087】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基」係指式-S(O)₂N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0088】 如本文所用，術語「胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH₂之基團。

【0089】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0090】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0091】 如本文所用，單獨使用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。

【0092】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)NH(烷

基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0093】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)N(烷基)₂之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0094】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基胺甲醯基」係指式-C(O)-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0095】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基硫基」係指式-S-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0096】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基亞磺醯基」係指式-S(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0097】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基磺醯基」係指式-S(O)₂-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0098】 如本文所用，術語「氰基- C_{1-n} 烷基」係指式-(C_{1-n} 伸烷基)-CN 之基團，其中烷基具有 1 至 n 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子，例如-(C_{1-3} 伸烷基)-CN。

【0099】 如本文所用，術語「HO- C_{1-n} 烷基」係指式-(C_{1-n} 伸烷基)-OH 之基團，其中烷基具有 1 至 n 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子，例如-(C_{1-3} 伸烷基)-OH。

【0100】 如本文所用，術語「 C_{1-n} 烷氧基- C_{1-n} 烷基」係指式- $(C_{1-n}$ 伸烷基)- $O(C_{1-n}$ 烷基)之基團，其中烷基具有 1 至 n 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子，例如- $(C_{1-6}$ 伸烷基)- $O(C_{1-6}$ 烷基)。

【0101】 如本文所用，術語「羧基」係指式- $C(O)OH$ 之基團。

【0102】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} -烷基)胺基」係指式- $N(烷基)_2$ 之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，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。

【0103】 如本文所用，術語「二(C_{n-m} -烷基)胺甲醯基」係指式- $C(O)N(烷基)_2$ 之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，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。

【0104】 如本文所用，術語「 C_{n-m} 烷基羧基氧基」係式- $OC(O)$ -烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。

【0105】 如本文所用，「胺基羧基氧基」係式- $OC(O)NH_2$ 之基團。

【0106】 如本文所用，「 C_{n-m} 烷基胺基羧基氧基」係式- $OC(O)NH$ -烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。

【0107】 如本文所用，「二(C_{n-m} 烷基)胺基羧基氧基」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。

【0108】 如本文所用，「 C_{n-m} 烷氧基羧基胺基」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。

【0109】 如本文所用，「環烷基」係指非芳族環狀烴，包括環化烷基及烯基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2 個稠合環)基團、螺環及橋接環(例如橋接雙環烷基)。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基或硫離子基取代(例如 $C(O)$ 或 $C(S)$)。環烷基之定義亦包括具有一或多個稠合至環烷基環(與環烷基環共用

鍵)之芳族環之部分，例如環戊烷、環己烷及諸如此類之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環烷基可經由任何成環原子(包括稠合芳族環之成環原子)連接。環烷基可具有 3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個成環碳(即 C₃₋₁₀)。在一些實施例中，環烷基係 C₃₋₁₀單環或雙環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C₃₋₇單環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C₄₋₇單環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C₄₋₁₀螺環或橋接環烷基(例如橋接雙環烷基)。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、降蒎基、降萘基、立方烷、金剛烷、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.1.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、螺[3.3]庚基及諸如此類。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0110】 如本文所用，「雜芳基」係指具有至少一個選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之單環或多環(例如具有 2 個稠合環)芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環 N 可為 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基係 5-10 員具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子環成員之單環或雙環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子環成員之 5-10 員單環或雙環雜芳基。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 5-6 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 5-6 單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基含有 3 至 10、4 至 10、5 至 10、5 至 7、3 至 7 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，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、呋唑基、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、苯并異噁唑、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*]吡啶基及噁二唑基(例如 1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)。

【0111】 如本文所用，「雜環烷基」係指具有至少一個非芳族環(飽和或部分不飽和之環)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 之雜原子替代，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硫離子基取代(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 個稠合環)系統。雜環烷基包括單環及多環 3 至 10 員、4 至 10 員、5 至 10 員、4 至 7 員、5 至 7 員或 5 至 6 員雜環烷基。雜環烷基亦可包括螺環及橋接環(例如具有一或多個成環碳原子之 5 至 10 員橋接雙雜環烷基環，該一或多個成環碳原子經獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子替代)。雜環烷基將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。

【0112】 雜環烷基之定義亦包括具有一或多個稠合至非芳族雜環(即與非芳族雜環共用鍵)之芳族環之部分，例如六氫吡啶、嗎啉、氮呋、等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之雜環烷基可經由任何成環原子(包括稠合芳族環之成環原子)連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 3 至 10 個成環原子、4 至 10 個成環原子、3 至 7 個成環原子或 5 至 6 個成環原子。在一些實施例中，雜環烷

基具有 1 至 4 個雜原子、1 至 3 個雜原子、1 至 2 個雜原子或 1 個雜原子。在一些實施例中，雜環烷基係單環 4 至 6 員雜環烷基，其具有 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。

【0113】 在一些實施例中，雜環烷基係單環或雙環 5-10 員雜環烷基，其具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O、S 及 B 之雜原子且具有一或多個氧化環成員。在一些實施例中，雜環烷基係單環或雙環 5 至 10 員雜環烷基，其具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子且具有一或多個氧化環成員。在一些實施例中，雜環烷基係單環 5 至 6 員雜環烷基，其具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子且具有一或多個氧化環成員。

【0114】 雜環烷基之非限制性實例包括吡咯啉-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、硫基嗎啉基、六氫吡嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、六氫吡啶基、吡咯啉基、異噁唑啉基、異噻唑啉基、吡啶基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、氮雜環庚基、1,2,3,4-四氫異喹啉、苯并氮杂环庚三烯、氮杂雙環[3.1.0]己基、二氮杂雙環[3.1.0]己基、氧雜雙環[2.1.1]己基、氮杂雙環[2.2.1]庚基、二氮杂雙環[2.2.1]庚基、氮杂雙環[3.1.1]庚基、二氮杂雙環[3.1.1]庚基、氮杂雙環[3.2.1]辛基、二氮杂雙環[3.2.1]辛基、氧雜雙環[2.2.2]辛基、氮杂雙環[2.2.2]辛基、氮雜金剛烷基、二氮雜金剛烷基、氧雜-金剛烷基、氮雜螺[3.3]庚基、二氮雜螺[3.3]庚基、氧雜-氮雜螺[3.3]庚基、氮雜螺[3.4]辛基、二氮雜螺[3.4]辛基、氧雜-氮雜螺[3.4]辛基、氮雜螺[2.5]辛基、二氮雜螺[2.5]辛基、氮雜螺[4.4]壬基、二氮雜螺[4.4]壬基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬基、氮雜螺[4.5]癸基、二氮雜螺[4.5]癸基、二氮雜螺[4.4]壬基、氧雜-二氮雜螺[4.4]壬基及諸如此類。雜環烷基之其他實例包括 1,6-二氫吡啶基(例如 6-側氧基-1,6-二氫吡啶基)。

【0115】 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。

【0116】 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 個碳原子且伸烷基連接基團具有 n 至 m 個碳原子。

【0117】 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。

【0118】 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。

【0119】 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」）。例如，「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。

【0120】 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，否則該等環可以連接至任何環成員上，條件係不超過原子之化合價。例如，氮雜環丁烷環可以連接在環之任何位置，而吡啶-3-基環連接在 3 位。

【0121】 如本文所用，術語「側氧基」係指氧原子(即=O)作為二價取代基，在連接至碳時形成羰基(例如 C=O 或 C(O))或連接至氮或硫雜原子時形成亞硝基、亞磺醯基或磺醯基。

【0122】 如本文所用，術語「獨立地選自」意指變量或取代基(例如 R^{2A})之每次出現在每次出現時係獨立地選自適用之列表。

【0123】 本文所述之化合物可為不對稱的(例如，具有一或多個立體中心)。除

非另有指示，否則所有立體異構物(例如鏡像異構物及非鏡像異構物)皆係預期的。含有不對稱取代碳原子之本揭示案之化合物可以光學活性或外消旋形式分離。從光學無活性起始材料製備光學活性形式之方法係此項技術中已知的，例如藉由外消旋混合物之拆分或藉由立體選擇性合成來製備。烯烴、C=N 雙鍵及諸如此類之許多幾何異構物亦可以存在于本文所述之化合物中，並且所有該等穩定異構物皆涵蓋於本發明中。闡述本揭示案之化合物之順式及反式幾何異構物，並且可以異構物之混合物或分離之異構物形式分離。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)包括該等化合物之立體異構物。

【0124】 化合物之外消旋混合物之拆分可以藉由此項技術中已知之多種方法中之任一者進行。實例方法包括使用手性拆分酸進行分級重結晶，手性拆分酸係一種光學活性之成鹽有機酸。適用於分級重結晶方法之拆分劑係例如光學活性酸，例如 D 及 L 形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(例如 β -樟腦磺酸)。適用於分級結晶方法之其他拆分劑包括 α -甲基苯甲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、去甲麻黃鹼、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。

【0125】 外消旋混合物之拆分亦可以藉由在填充有光學活性拆分劑(例如二硝基苯甲醯苯基甘胺酸)之管柱上溶析來進行。熟習此項技術者可以確定合適之溶析溶劑組成。

【0126】 本文提供之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式係由單鍵與相鄰雙鍵之交換以及伴隨之質子遷移產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構物，其係具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。實例質子轉移互變異

構物包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對，及環狀形式，其中質子可以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。互變異構形式可為平衡的或藉由適當之取代空間鎖定成一種形式。

【0127】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以與其他物質(例如水及溶劑)一起發現(例如水合物及溶劑合物)，或者可以分離出來。

【0128】 在一些實施例中，化合物之製備可以涉及添加酸或鹼，以影響例如期望反應之催化或鹽形式(例如酸加成鹽)之形成。

【0129】 在一些實施例中，本文提供之化合物或其鹽係實質上分離的。「實質上分離」係指化合物至少部分地或實質上與其形成或偵測到之環境分離。部分分離可以包括例如富含本文提供之化合物之組合物。實質分離可以包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%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。

【0130】 如本文使用，術語「化合物」意欲包括所繪示結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。除非另有說明，否則本文藉由名稱或結構鑒定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。

【0131】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理之醫學判斷範圍內，適合用於與人類及動物之組織接觸而沒有過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理之益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0132】 本申請案亦包括本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係

藉由將現有之酸或鹼部分轉化成其鹽形式而經修飾。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(例如胺)之礦物酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(例如羧酸)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母體化合物之由無毒無機酸或有機酸形成之習用無毒鹽。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽可以由含有鹼性或酸性部分之母體化合物藉由習用化學方法合成。通常，該等鹽可以藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之合適鹼或酸在水中或在有機溶劑中或兩者之混合物中反應來製備；通常，非水性介質如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)係較佳的。合適鹽之列表參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985，第 1418 頁及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)，該等文獻各自之全文皆以引用方式併入本文中。

合成

【0133】 如熟習此項技術者將理解，本文提供之化合物(包括其鹽及立體異構物)可以使用已知之有機合成技術製備，並且可以根據許多可能之合成途徑中之任一者(例如下面方案中提供之彼等合成途徑)來合成。

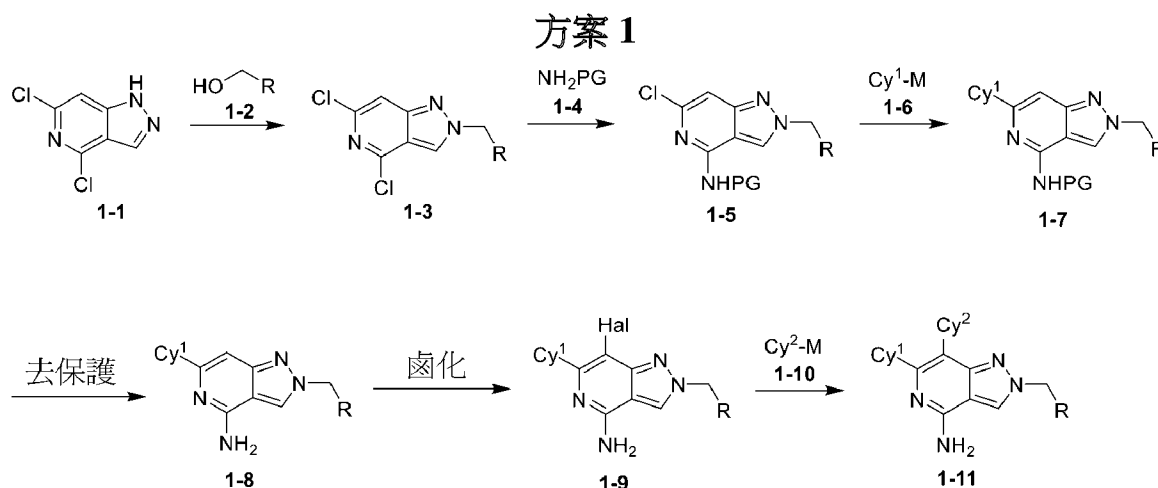
【0134】 製備本文所述化合物之反應可以在熟習有機合成技術者可容易選擇之合適溶劑中進行。合適之溶劑可在進行反應之溫度(例如，可在溶劑之凍結溫度至溶劑之沸騰溫度範圍內之溫度)下實質上不與起始材料(反應物)、中間體或產物反應。給定反應可以在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。端視特定反應步驟，熟習此項技術者可以選擇適用於特定反應步驟之溶劑。

【0135】 如本文所用，表述「環境溫度」或「室溫」或「rt」在此項技術中係理解的，並且通常係指溫度，例如反應溫度，其係進行反應之房間之大致溫度，例如約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【0136】 本文所述化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。熟習此項技術者可以容易地確定保護及去保護之需要以及合適保護基團之選擇。保護基團之化學可參見例如 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999)。

【0137】 可以根據此項技術中已知之任何合適之方法來監測反應。例如, 可以藉由光譜手段(例如核磁共振光譜(例如, ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜、分光光度法(例如, UV-可見光)、質譜)或者藉由層析方法(例如高效液相層析(HPLC)、液相層析-質譜(LCMS)或薄層層析(TLC))來監測產物形成。熟習此項技術者可以藉由多種方法純化化合物, 包括高效液相層析(HPLC)及正相二氧化矽層析。

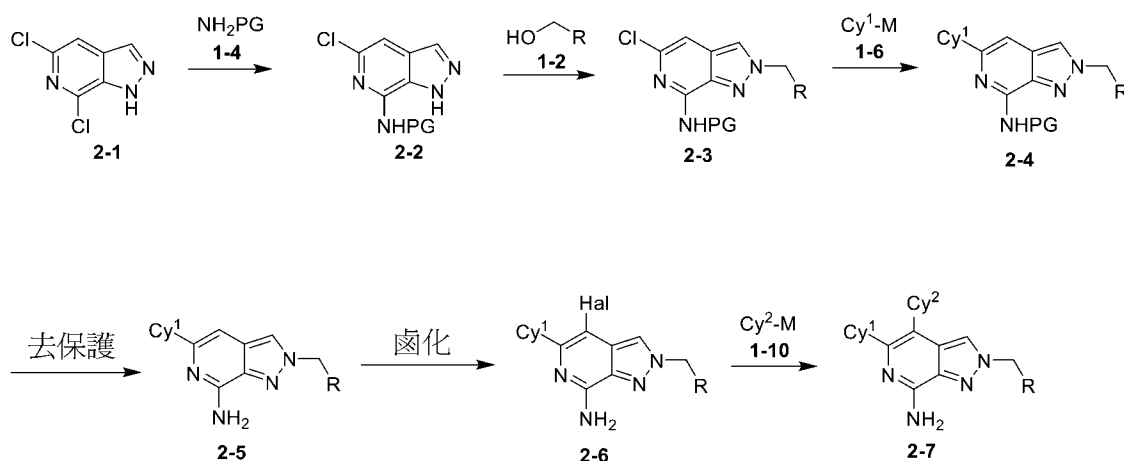
【0138】 式(I)化合物可以例如使用如下方案中所圖解說明之製程製備：



【0139】 式 1-11 化合物可以經由方案 1 中概述之合成途徑製備。起始材料 1-1 與 1-2 之間之適當反應(例如光延反應(Mitsunobu reaction))可以在適當條件下(例如使用 DEAD 及 Ph_3P)進行, 以產生中間體 1-3。中間體 1-3 與胺 1-4 (PG 係合適之保護基團, 例如 2,4-二甲氧基苯甲基)之親核芳族取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反應提供化合物 1-5。然後, 化合物 1-5 可以在標準鈴木交叉偶合(Suzuki cross-coupling)條件下(例如, 在鈀觸媒及合適之鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合(Stille cross-coupling)條件下(例如, 在鈀觸媒存在下)或標準根岸交叉偶合(Negishi cross-coupling)條件下

(例如，在鈀觸媒存在下)，與式 **1-6** 之加合物(其中 **M** 係硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如，**M** 係 $B(OR)_2$ 、 $Sn(\text{烷基})_3$ 或 $Zn-Hal$))交叉偶合，提供交叉偶合產物，該交叉偶合產物經受保護基團去除以產生中間體 **1-8**。用適當試劑(例如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))鹵化 **1-8**，產生中間體 **1-9**。然後可以藉由使用類似於自 **1-5** 製備 **1-7** 所述之反應條件之反應條件使化合物 **1-9** 與式 **1-10** 之加合物反應來製備最終產物 **1-11**。上述合成步驟之順序可以根據需要重新排列，以適合每個類似合成。

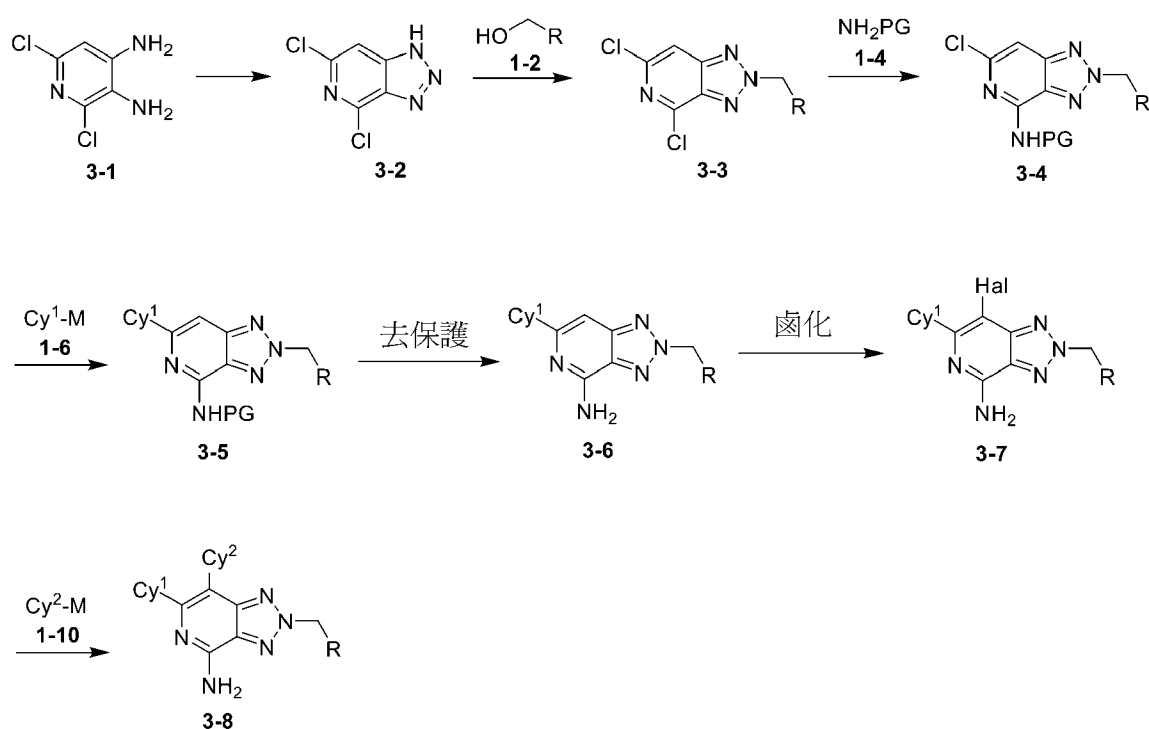
方案 2



【0140】 式 **2-7** 化合物可以經由方案 2 中概述之合成途徑製備。起始材料 **2-1** 與胺 **1-4** (其中 **PG** 係合適之保護基團，例如 2,4-二甲氧基苯甲基)之親核芳族取代(S_NAr)反應提供化合物 **2-2**。然後可以在合適之條件下(例如使用 $DEAD$ 及 Ph_3P)進行 **2-2** 與醇 **1-2** 之間之合適反應，例如光延反應，以產生中間體 **2-3**。化合物 **2-3** 可以在標準鈴木交叉偶合條件下(例如，在鈀觸媒及合適之鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件下(例如，在鈀觸媒存在下)或在標準根岸交叉偶合條件下(例如，在鈀觸媒存在下)，與式 **1-6** 之加合物(其中 **M** 係硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如，**M** 係 $B(OR)_2$ 、 $Sn(\text{烷基})_3$ 或 $Zn-Hal$))交叉偶合，提供交叉偶合產物，該交叉偶合產物經受保護基團去除以產生中間體 **2-5**。用合適之試劑(例

如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))鹵化 **2-5**，產生中間體 **2-6**。然後可以藉由使用類似於從 **2-3** 製備 **2-4** 所述之反應條件之反應條件使化合物 **2-6** 與式 **1-10** 之加合物反應來製備最終產物 **2-7**。上述合成步驟之順序可以根據需要重新排列，以適合每個類似合成。

方案 3



【0141】 式 **3-8** 化合物可以經由方案 3 中概述之合成途徑製備。使用合適之試劑(例如 NaNO_2 及 HCl)對起始材料 **3-1** 進行環化反應，提供雙環化合物 **3-2**。然後可在合適之條件下(例如使用 DEAD 及 Ph_3P)進行 **3-2** 與醇 **1-2** 之間之偶合反應(例如光延反應)，產生中間體 **3-3**。**3-3** 與胺 **1-4** (PG 係合適之保護基團，例如 2,4-二甲氧基苯甲基)之親核芳族取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反應提供化合物 **3-4**。然後可以在標準鈴木交叉偶合條件下(例如，在鈀觸媒及合適之鹼存在下)或標準施蒂勒交叉偶合條件下(例如，在鈀觸媒存在下)或在標準根岸交叉偶合條件下(例如，在鈀觸媒存在下)，使中間體 **3-4** 與式 **1-6** 之加合物(其中 M 係硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬[例如，M 係 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 或 Zn-Hal])交叉偶合，提供交叉偶合產物

3-5，該交叉偶合產物經受保護基團去除以產生 **3-6**。用合適之試劑(例如 *N*-溴琥珀醯亞胺(NBS))鹵化 **3-6**，產生化合物 **3-7**。然後可以藉由使用類似於自 **3-4** 製備 **3-5** 所述之反應條件之反應條件使化合物 **3-7** 與式 **1-10** 之加合物反應來製備最終產物 **3-8**。上述合成步驟之順序可以根據需要重新排列，以適合每個類似合成。

使用方法

【0142】 本揭示案之化合物可以調節腺苷受體(例如 A2A 及 A2B 受體亞型)之活性。因此，本文所述之化合物、鹽或立體異構物可用於抑制腺苷受體(例如，A2A 及/或 A2B 受體)之方法中，該方法係藉由使受體與本文所述之化合物、鹽或組合物中之任一者或多者接觸進行。在一些實施例中，化合物或鹽可用於抑制需要抑制之個體/患者中之腺苷受體活性之方法中，該方法係藉由投與有效量之本文所述化合物或鹽進行。在一些實施例中，調節係抑制。在一些實施例中，接觸為活體內。在一些實施例中，接觸為離體或活體外。

【0143】 本文所述之化合物或鹽可為選擇性的。「選擇性」意指化合物分別以比至少一種其他受體、激酶等更大之親和力或效力結合或抑制腺苷受體。本揭示案之化合物亦可為腺苷受體(例如 A2A 及 A2B 腺苷受體)之雙重拮抗劑(即抑制劑)。

【0144】 本揭示案之另一態樣係關於藉由向需要該治療之個體投與治療有效量或劑量之一或多種本揭示案之化合物或其醫藥組合物來治療個體(例如患者)之腺苷受體相關疾病或病症之方法。腺苷受體相關疾病或病症可包括與腺苷受體之表現或活性直接或間接相關之任何疾病、病症或病狀，包括過表現及/或異常活性水準。

【0145】 本揭示案之化合物可用於治療與腺苷受體之活性相關之疾病，包括例如癌症、發炎性疾病、心血管疾病、神經退行性疾病、免疫調節病症、中樞

神經系統疾病及糖尿病。

【0146】 基於腺苷(如 A2A、A2B)受體在多種免疫抑制機制中之重要作用，開發抑制劑可以增強免疫系統抑制腫瘤進展。腺苷受體抑制劑可單獨或與其他療法組合用於治療膀胱癌、肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC)、肺轉移)、黑色素瘤(例如轉移性黑色素瘤)、乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、食管癌、前列腺癌、腎癌、皮膚癌、甲狀腺癌、肝癌、子宮癌、頭頸癌及腎細胞癌(Antonioli, L.等人, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)。亦參見 <https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html>；Cekic C.等人, *J Immunol*, 2012, 188:198-205；Iannone, R.等人, *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4:172-181 (研究表明，A2A 及 CD73 阻斷二者增強 B16F10 鼠類黑色素瘤模型中抗 CTLA-4 mAb 療法之抗腫瘤活性)；Iannone, R.等人, *Neoplasia*, 2013, 15:1400-1410 及 Beavis PA.等人, *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2013, 110:14711-14716 (研究表明，A2A 及 CD73 阻斷減少具有 CD73 高表現之 4T1 乳房腫瘤模型中之轉移)。在一些實施例中，前列腺癌係轉移性去勢抗性前列腺癌(mCRPC)。在一些實施例中，結腸直腸癌係結腸直腸癌(CRC)。

【0147】 在一些實施例中，疾病或病症係肺癌(例如非小細胞肺癌)、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、頭頸鱗狀細胞癌、前列腺癌、肝癌、結腸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌或肉瘤。在一些實施例中，肉瘤係阿斯卡斯金腫瘤(Askin's tumor)、葡萄狀肉瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性血管內皮瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、腺泡軟組織肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、隆突性皮膚纖維肉瘤、類結締組織瘤、促結締組織增生性小圓細胞瘤、

上皮樣肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸間質瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化之多形性肉瘤。

【0148】 在一些實施例中，疾病或病症係間皮瘤或腺癌。在一些實施例中，疾病或病症係間皮瘤。在一些實施例中，疾病或病症係腺癌。

【0149】 MDSC (骨髓源性抑制細胞)係骨髓譜系(來源於骨髓幹細胞之細胞家族)之一組異源免疫細胞。MDSC 在諸如慢性感染及癌症等病理情況下會因造血功能改變而強烈擴增。MDSC 與其他骨髓細胞類型不同，後者具有強免疫抑制活性而非免疫刺激特性。與其他骨髓細胞相似，MDSC 與其他免疫細胞類型(包括 T 細胞、樹突細胞、巨噬細胞及自然殺傷細胞)相互作用，以調節該等其他免疫細胞類型之功能。在一些實施例中，本文所述之化合物等可用於與 MDSC 高浸潤之癌組織(例如腫瘤)相關之方法中，包括具有高基底巨噬細胞水準及/或 MDSC 浸潤之實體腫瘤。

【0150】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用於治療肺發炎，包括博來黴素(bleomycin)誘發之肺纖維化及與腺苷去胺酶缺乏相關之損傷(Baraldi 等人，*Chem. Rev.*, 2008, 108, 238-263)。

【0151】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作發炎性疾病(例如過敏反應(例如 A2B 腺苷受體依賴性過敏反應)及其他腺苷受體依賴性免疫反應)之治療。可藉由本揭示案之化合物治療之其他發炎性疾病包括呼吸病症、敗血症、再灌注損傷及血栓形成。

【0152】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作心血管疾病(例如冠狀動脈疾病(心肌梗塞、心絞痛、心臟衰竭)、腦血管疾病(中風、短暫性缺血發作)、

外周動脈疾病及主動脈粥樣硬化及動脈瘤)之治療。動脈粥樣硬化係許多類型之心血管疾病之潛在病因。動脈粥樣硬化始於青春期，伴有脂肪條紋，成年後進展為斑塊，且最終導致血栓形成事件，引起血管阻塞，從而導致臨床上顯著之發病率及死亡率。A_{2B} 腺苷受體及 A_{2A} 腺苷受體之拮抗劑可能有益於防止動脈粥樣硬化斑塊之形成 (Eisenstein, A. 等人，*J. Cell Physiol.*, 2015, 230(12), 2891-2897)。

【0153】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作以下病症之治療：運動活動病症；由紋狀黑質多巴胺系統退化引起之缺陷；及帕金森氏病(Parkinson's disease)；抑鬱症之一些動機症狀(Collins, L. E.等人，*Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012, 100, 498-505。)。

【0154】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作糖尿病及相關病症(例如胰島素抗性)之治療。糖尿病影響腺苷之產生及刺激 IL-6 及 CRP 產生之 A_{2B} 腺苷受體(A_{2BR})之表現、胰島素抗性及 A_{2BR} 基因單核苷酸多態性(ADORA2B SNP)與發炎標記物之間之關聯。糖尿病中 A_{2BR} 信號傳導之增加可能部分地藉由升高促發炎調介物來增加胰島素抗性。選擇性 A_{2BR} 阻斷劑可用於治療胰島素抗性(Figler, R. A.等人，*Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679)。

【0155】 據信，本文提供之化合物(例如式(I)化合物)或其任何實施例可以具有令人滿意之藥理學特徵及有前景之生物醫藥特性，例如毒理學特徵、代謝及藥物動力學特性、溶解性及滲透性。應理解，確定適當之生物醫藥特性在熟習此項技術者之知識範圍內，例如確定細胞中之細胞毒性或抑制某些靶或通道以確定潛在毒性。

【0156】 術語「個體」或「患者」可互換使用且係指任何動物，包括哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他齧齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈

長類動物，且最佳人類。

【0157】 片語「治療有效量」係指研究者、獸醫、醫生或其他臨床醫生正在尋找之在組織、系統、動物、個體或人類中引發生物或藥物反應之活性化合物或醫藥劑之量。

【0158】 如本文所用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指以下中之一或多者：(1)抑制疾病；例如，抑制正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體之疾病、病狀或病症(即，阻止病理及/或症狀之進一步發展)；及(2)改善疾病；例如，改善正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體之疾病、病狀或病症(即，逆轉病理及/或症狀)，例如降低疾病之嚴重性。

【0159】 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任一疾病之風險；例如，預防或降低在可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示該疾病之病理或症狀之個體中罹患疾病、病狀或病症之風險。

組合療法

I. 免疫檢查點療法

【0160】 在一些實施例中，本文提供之 A2A 及 A2B 雙重抑制劑可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用來治療如本文所述之癌症。在一個實施例中，與一或多種如本文所述免疫檢查點抑制劑之組合可用於治療黑色素瘤。本揭示案之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。實例性免疫檢查點抑制劑包括針對免疫檢查點分子(例如 CD20、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、HPK1、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1 及 PD-L2)之抑制劑。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，本文提供之本揭示案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 TGFR β 抑制劑之劑組合使用。

【0161】 在一些實施例中，本文提供之 A2A 及 A2B 雙重抑制劑可與一或多種免疫檢查點分子(例如 OX40、CD27、OX40、GITR 及 CD137 (亦稱為 4-1BB)) 之促效劑組合使用。

【0162】 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。

【0163】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 之抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗 (nivolumab)、派姆單抗 (pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、德瓦魯單抗 (durvalumab) (Imfinzi®)、匹利珠單抗 (pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122 或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係 MGA012。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，例如 4-1BB (例如優瑞魯單抗 (urelumab)、優美魯單抗 (utomilumab))。

【0164】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446) 或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0165】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 及 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-1/PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1/PD-L1 係 MCLA-136。

【0166】 在一些實施例中，抑制劑係 MCLA-145。

【0167】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CTLA-4 之抑制劑，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。

【0168】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 LAG3 之抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體係 BMS-986016、LAG525 或 INCAGN2385。

【0169】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TIM3 之抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體係 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0170】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 GITR 之抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體係 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323 或 MEDI1873。

【0171】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 OX40 之促效劑，例如 OX40 促效劑抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體係 MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998 或 BMS-986178。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白係 MEDI6383。

【0172】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD20 之抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體係奧妥珠單抗(obinutuzumab) 或利妥昔單抗(rituximab)。

【0173】 本揭示案之化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之一個結構域靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、腫瘤特異性抗原(例如 CD70)或 TGF β 受體。

【0174】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑係 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括愛帕司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。

【0175】 如全文所提供，其他化合物、抑制劑、劑等可以單一或連續之劑型與本發明化合物組合，或者其可以單獨之劑型同時或依序投與。

II. 癌症療法

【0176】 癌細胞生長及存活可受多種信號傳導路徑之影響。因此，將不同之酶/蛋白質/受體抑制劑組合起來治療該等病狀係有用的，該等不同之酶/蛋白質/受體抑制劑在其調節活性之靶中表現出不同之偏好。靶向一個以上之信號傳導路徑(或參與給定信號傳導路徑之一種以上之生物分子)可以降低細胞群體中產生抗藥性之可能性，及/或降低治療之毒性。

【0177】 本揭示案之化合物可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑或一或多種療法組合使用來治療疾病，例如癌症。可用組合療法治療之疾病及適應症之實例包括如本文所述之彼等疾病及適應症。

【0178】 本揭示案之化合物可與一或多種其他醫藥劑(例如化學治療劑、免疫腫瘤劑、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(例如 Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF 及 FAK 激酶抑制劑)組合使用。一或多種其他醫藥劑可同時或依序投與患者。

【0179】 例如，如本文所揭示之化合物可與以下激酶之一或多種抑制劑組合來治療癌症及本文所述之其他疾病或病症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。可與本揭示案之化合物組合治療癌症及本文所述之其他疾病及病症之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如 INCB54828、INCB62079 及 INCB63904)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或 INCB39110)、IDO 抑制劑(例如愛帕司他、NLG919 或 BMS-986205)、LSD1 抑制劑(例如 INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如 INCB50797 及 INCB50465)、Pim 抑制劑、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、組蛋白去乙酰酶抑制劑(HDAC) (例如 HDAC8 抑制劑)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑，例如 INCB54329 及 INCB57643)及腺苷受體拮抗劑或其組合。

【0180】 用於組合療法之實例抗體包括(但不限於)曲妥珠單抗(Trastuzumab) (例如抗 HER2)、蘭尼單抗(Ranibizumab) (例如抗 VEGF-A)、貝伐珠單抗(Bevacizumab) (商品名 Avastin，例如抗 VEGF)、帕尼單抗(Panitumumab) (例如抗 EGFR)、西妥昔單抗(Cetuximab) (例如抗 EGFR)、瑞圖宣(Rituxan) (抗 CD20) 及針對 c-MET 之抗體。

【0181】 以下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、多柔比星(doxorubicin)、泰索帝(taxotere)、紫杉醇(taxol)、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、坎托斯塔(camptostar)、拓撲替康(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、胺甲蝶呤、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778、123、BMS 214662、IRESSA™ (吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA™ (厄羅替尼(erlotinib))、針對 EGFR 之抗體、內含子、ara-C、阿霉素(adriamycin)、cytoxan、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥、甲川氯(chlormethine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法崙(melphalan)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、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(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲酰四氫葉酸、ELOXATIN™ (奧沙利鉑)、噴司他丁(pentostatine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博來黴素、更生黴素(dactinomycin)、柔紅黴素(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(mitomycin)-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷(teniposide) 17.α.-乙炔雌二醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睪固酮、普賴鬆(Prednisone)、氟脛甲睪酮、丙酸曲他雄酮(Dromostanolone propionate)、睪內酯、乙酸甲地孕酮、甲基普賴蘇濃、甲基睪固酮、普賴蘇濃、曲安奈德(triamcinolone)、氯烯雌醚、脛孕酮、胺基格魯米特(aminoglutethimide)、雌莫司汀(estrामustine)、乙酸甲脛孕酮

(medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡鉑、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)、瑞羅沙芬(reloxafine)、屈洛昔芬(droloxafine)、六甲基三聚氰胺、阿瓦斯汀(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)、卟菲爾鈉(porfimer)、ERBITUX™ (西妥昔單抗)、塞替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、美法崙、曲妥珠單抗、來曲唑(lerozole)、氟維司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、異環磷醯胺、利妥昔單抗、C225 (西妥昔單抗)、坎帕斯(Campath) (阿倫單抗(alemtuzumab))、氯法拉濱(clofarabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿非迪黴素(aphidicolon)、瑞圖宣、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)、替扎他濱(tezacitabine)、Sml1、氟達拉濱(fludarabine)、噴司他丁、曲阿平(triapine)、地多西(didox)、三米多西(trimidox)、阿米多西(amidox)、3-AP 及 MDL-101,731。

【0182】 本揭示案之化合物可進一步與其他治療癌症之方法組合使用，例如藉由化學療法、放射療法、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或手術。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、過繼性 T 細胞轉移、鐸受體促效劑、STING 促效劑、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子，包括沙利度胺(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑及諸如此類。化合物可與一或多種抗癌藥物(例如化學治療劑)組合投與。實例化學治療劑包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素

(aldesleukin)、阿倫單抗、阿利維 A 酸(alitretinoin)、異嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化砷、天冬醯胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、貝伐珠單抗、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞替尼、博來黴素、硼替佐米、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、氮芥苯丁酸、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、更生黴素、達肝素鈉(dalteparin sodium)、柔紅黴素、地西他濱(decitabine)、地尼介白素(denileukin)、地尼白介素 2 (denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽、多柔比星、丙酸曲他雄酮、依庫株抵抗(eculizumab)、表柔比星、厄羅替尼、雌莫司汀、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、吉妥珠單抗奧佐米星(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)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、麥克勞胺(meclorothamine)、乙酸甲地孕酮、美法崙、巯基嘌呤、胺甲喋呤(methotrexate)、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)、諾莫單抗(nofetumomab)、奧拉帕尼(olaparib)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronate)、帕尼單抗、培門冬酶(pegasparase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁、哌泊溴烷、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼、奎那克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗利妥昔單抗、魯索替尼、盧卡帕尼(rucaparib)、鏈脲黴素、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、羧內酯、沙利度

胺、硫鳥嘌呤、塞替派、拓撲替康、托瑞米芬、曲美目單抗、曲妥珠單抗、維 A 酸、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、伏立諾他(vorinostat)、尼拉帕尼(niraparib)、維利帕尼(veliparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)及唑來膦酸(zoledronate)。

【0183】 化學治療劑之其他實例包括蛋白體抑制劑(例如硼替佐米)、沙利度胺、瑞復美(revlimid)及 DNA 損傷劑，例如美法崙、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。

【0184】 實例 Bcr-Abl 抑制劑包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEACTM)、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼、博舒替尼(bosutinib)及普納替尼(ponatinib)及醫藥學上可接受之鹽。其他適當之實例 Bcr-Abl 抑制劑包括美國專利第 5,521,184 號、第 WO 04/005281 號及美國專利第 60/578,491 號中所揭示之屬及種之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0185】 適當之實例 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、舒尼替尼、馬來酸舒尼替尼、索拉菲尼(sorafenib)、奎扎替尼(quizartinib)、克來拉尼(crenolanib)、帕克替尼(pacritinib)、坦度替尼(tandutinib)、PLX3397 及 ASP2215 及其醫藥學上可接受之鹽。其他適當之實例 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。

【0186】 適當之實例 RAF 抑制劑包括達拉非尼(dabrafenib)、索拉菲尼及威羅菲尼(vemurafenib)及其醫藥學上可接受之鹽。其他適當之實例 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。

【0187】 適當之實例 FAK 抑制劑包括 VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520 及 GSK2256098 及其醫藥學上可接受之鹽。其他適當之實例

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。

【0188】 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，尤其來治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑有抗性之患者。

【0189】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與治療癌症之化學治療劑組合使用，且與對單獨化學治療劑之反應相比，可以改善治療反應，而不會加重其毒性效應。在一些實施例中，本揭示案之化合物可與本文提供之化學治療劑組合使用。例如，用於治療多種骨髓瘤之其他醫藥劑可包括(但不限於)美法崙、美法崙加普賴鬆[MP]、多柔比星、地塞米松(dexamethasone)及 Velcade (硼替佐米)。用於治療多種骨髓瘤之其他額外劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑。在一些實施例中，該劑係烷化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法崙(MEL)及苯達莫斯汀(bendamustine)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係卡非左米(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，免疫調節劑係來那度胺(LEN)或泊馬度胺(pomalidomide) (POM)。加和或協同效應係組合本揭示案之 PI3K 抑制劑與另一劑之期望結果。

【0190】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與 JAK 或 PI3K δ 之抑制劑組合使用。

【0191】 該等劑可以單一或連續劑型與本發明化合物組合，或者該等劑可以作為單獨劑型同時或依序投與。

【0192】 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

用來治療感染。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。

【0193】 在一些實施例中，將皮質類固醇(例如地塞米松)與本揭示案之化合物組合投與患者，其中地塞米松係間歇投與而非連續投與。

【0194】 式(I)化合物或如本文所述之任一式、如任一申請專利範圍所列舉及本文所述之化合物或其鹽可與另一種免疫原性劑組合，該另一種免疫原性劑為例如癌細胞、純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及用編碼免疫刺激細胞介素之基因轉染之細胞。可以使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，例如 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。

【0195】 式(I)化合物或如本文所述之任一式、如任一申請專利範圍所列舉及本文所述之化合物或其鹽可與疫苗接種方案組合使用來治療癌症。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相關之病毒之蛋白質，該等病毒為例如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西胞疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些實施例中，本揭示案之化合物可以與腫瘤特異性抗原(例如自腫瘤組織本身分離之熱休克蛋白)組合使用。在一些實施例中，式(I)化合物或如本文所述之任一式、如任一申請專利範圍所列舉及本文所述之化合物或其鹽可以與樹突細胞免疫組合以活化有效之抗腫瘤反應。

【0196】 本揭示案之化合物可以與使表現 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受體之效應細胞靶向腫瘤細胞之雙特異性大環肽組合使用。本揭示案之化合物亦可以與活化宿主免疫反應性之大環肽組合。

【0197】 在一些其他實施例中，可以在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後將本揭示案之化合物與其他治療劑之組合投與給患者。本揭示案之化合

物可以與骨髓移植組合使用來治療多種造血來源之腫瘤。

【0198】 式(I)化合物或如本文所述之任一式、如任一申請專利範圍所列舉及本文所述之化合物或其鹽可與疫苗組合使用來刺激對病原體、毒素及自身抗原之免疫反應。此治療方法可能特別有用之病原體之實例包括目前沒有有效疫苗之病原體，或習用疫苗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)、流感、疱疹、賈第蟲屬(*Giardia*)、瘧疾(*Malaria*)、利什曼原蟲屬(*Leishmania*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas Aeruginosa*)。

【0199】 引起可藉由本揭示案之方法治療之感染之病毒包括(但不限於)人類乳頭瘤病毒、流感病毒、A 型肝炎病毒、B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒或 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、嚴重急性呼吸症候群病毒、埃博拉病毒(*ebola virus*)、麻疹病毒、疱疹病毒(例如 VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II 及 CMV、愛潑斯坦-巴爾病毒(*Epstein Barr virus*))、黃病毒、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(*mumpsvirus*)、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、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒和蟲媒病毒腦炎病毒。

【0200】 引起可藉由本揭示案之方法治療之感染之病原菌包括(但不限於)衣原體屬 (*chlamydia*)、立克次體細菌 (*rickettsial bacteria*)、分枝桿菌屬 (*mycobacteria*)、葡萄球菌屬(*staphylococci*)、鏈球菌屬(*streptococci*)、肺炎球菌 (*pneumonococci*)、腦膜炎球菌(*meningococci*)及錐球菌(*conococci*)、克雷伯氏菌屬 (*klebsiella*)、變形桿菌屬 (*proteus*)、沙雷氏菌屬 (*serratia*)、假單胞菌屬 (*pseudomonas*)、軍團菌屬(*legionella*)、白喉(*diphtheria*)、沙門氏菌屬(*salmonella*)、

桿菌(bacilli)、霍亂(cholera)、破傷風(tetanus)、肉毒中毒(botulism)、炭疽(anthrax)、瘟疫(plague)、鉤端螺旋體病(leptospirosis)及萊姆病細菌(Lyme's disease bacteria)。

【0201】 引起可藉由本揭示案之方法治療之感染之病原真菌包括(但不限於)念珠菌屬(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)、曲黴菌屬(Aspergillus) (煙麴黴菌(Aspergillus fumigatus)、黑麴黴菌(Aspergillus niger)等)、毛黴屬(Genus Mucorales) (毛黴(Mucorales mucor)、犁頭毛黴(Mucorales absidia)、根毛黴(Mucorales rhizopus))、申克孢子絲菌(Sporothrix schenckii)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)及荚膜組織胞漿菌(Histoplasma capsulatum)。引起可藉由本揭示案之方法治療之感染之病原寄生蟲包括(但不限於)溶組織內阿米巴(Entamoeba histolytica)、結腸小袋纖毛蟲(Balantidium coli)、福氏耐格里变形虫 (Naegleria fowleri)、棘阿米巴原蟲(Acanthamoeba sp.)、藍氏賈第鞭毛蟲(Giardia lamblia)、隱孢子蟲(Cryptosporidium sp.)、卡氏肺囊蟲(Pneumocystis carinii)、間日瘧原蟲(Plasmodium vivax)、小鼠巴貝斯蟲(Babesia microti)、布魯氏錐蟲(Trypanosoma brucei)、克魯氏錐蟲(Trypanosoma cruzi)、杜氏利什曼原蟲(Leishmania donovani)、弓形蟲(Toxoplasma gondi)及巴西鼠鉤蟲(Nippostrongylus brasiliensis)。

【0202】 大多數該等化學治療劑之安全有效投與方法為熟習此項技術者已知。此外，其投與闡述於標準文獻中。例如，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，其揭示案之全文如同所述一樣皆以引用方式併入本文中。

醫藥調配物及劑型

【0203】 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領域眾所周知之方式製備，並且可以藉由多種途徑投與，此端視是否期望局部或全身治療以及待治療之區域而定。投與可為局部投與(包括經皮投與、表皮投與、眼部投與及黏膜投與，包括鼻內遞送、陰道遞送及直腸遞送)、肺部投與(例如藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由噴霧器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸投與。非經腸投與包括靜脈內投與、動脈內投與、皮下投與、腹膜內投與、肌內投與或注射或輸注；或顱內投與，例如鞘內投與或室內投與。非經腸投與可為單次濃註劑量之形式，或者可為例如藉由連續灌注幫浦。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可以包括經皮貼劑、軟膏、洗劑、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉末。習用醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及諸如此類可能係必要的或合意的。

【0204】 本揭示案亦包括醫藥組合物，其含有作為活性成分之本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)之組合。在一些實施例中，組合物適於局部投與。在製備本揭示案之組合物時，活性成分通常與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或封裝在呈例如膠囊、小袋、紙或其他容器形式之載體中。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為用作活性成分之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體材料。因此，組合物可為錠劑、丸劑、粉末、菱形錠劑、小袋、扁囊劑、醃劑、懸浮液、乳化劑、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體或於液體介質中)、含有例如高達 10 重量%活性化合物之軟膏、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末之形式。

【0205】 在製備調配物時，可以在與其他成分組合之前將活性化合物研磨以提供合適之粒徑。若活性化合物實質上不可溶，則可以將其研磨至小於 200 目之粒徑。若活性化合物實質上係水溶性的，則可以藉由研磨來調節粒徑，以在

調配物中提供實質上均勻之分佈，例如約 40 目。

【0206】 本揭示案之化合物可以使用已知之研磨程序(例如濕磨)來研磨，以獲得適合錠劑形成及其他調配物類型之粒徑。本揭示案化合物之細分(奈米微粒)製劑可以藉由此項技術中已知之製程製備，例如參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

【0207】 合適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、藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，例如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本揭示案之組合物可經調配以藉由採用此項技術中已知之程序在投與患者後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0208】 組合物可以調配成單位劑型，每個劑量含有約 5 至約 1000 mg (1 g)、更通常約 100 至約 500 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理上離散之單位，每個單位含有與合適之醫藥賦形劑締合之經計算以產生期望之治療效應之預定量之活性材料。

【0209】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 5 至約 50 mg 活性成分。熟習此項技術者將理解，此包括組合物含有約 5 至約 10 mg、約 10 至約 15 mg、約 15 至約 20 mg、約 20 至約 25 mg、約 25 至約 30 mg、約 30 至約 35 mg、約 35 至約 40 mg、約 40 至約 45 mg 或約 45 至約 50 mg 活性成分。

【0210】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 50 至約 500 mg 活性成分。熟習此項技術者將理解，此包括組合物含有約 50 至約 100 mg、約 100 至約 150 mg、約 150 至約 200 mg、約 200 至約 250 mg、約 250 至約 300 mg、約 350

至約 400 mg 或約 450 至約 500 mg 活性成分。

【0211】 在一些實施例中，本揭示案之組合物含有約 500 至約 1000 mg 活性成分。熟習此項技術者將理解，此包括組合物含有約 500 至約 550 mg、約 550 至約 600 mg、約 600 至約 650 mg、約 650 至約 700 mg、約 700 至約 750 mg、約 750 至約 800 mg、約 800 至約 850 mg、約 850 至約 900 mg、約 900 至約 950 mg 或約 950 至約 1000 mg 活性成分。

【0212】 在本揭示案之方法及用途中，相似之劑量可用於本文闡述之化合物。

【0213】 活性化合物可以在寬劑量範圍內有效並且通常以醫藥有效量投與。然而，應理解，實際投與之化合物之量通常由醫師根據相關情況來確定，包括待治療之疾患、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。

【0214】 為了製備固體組合物(例如錠劑)，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質混合物之固體預調配物組合物。當將該等預調配物組合物稱為均質時，活性成分通常均勻地分散在整個組合物中，以使得組合物可以容易地細分為同等有效之單位劑型，例如錠劑、丸劑及膠囊。然後將此固體預調配物細分為上述類型之單位劑型，其含有例如約 0.1 至約 1000 mg 之本揭示案之活性成分。

【0215】 本揭示案之錠劑或丸劑可經包衣或以其他方式複合，以提供具有延長作用之優點之劑型。例如，錠劑或丸劑可以包含內部劑量及外部劑量組分，後者係前者之包膜形式。該兩種組分可以藉由腸溶層分離，該腸溶層用於抵抗胃中之崩解，並允許內部組分完整地進入十二指腸或延遲釋放。多種材料可用於該等腸溶層或包衣，該等材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六醇及乙酸纖維素之混合物。

【0216】 可納入本揭示案之化合物及組合物用於經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、經適當調味之糖漿、水性懸浮液或油性懸浮液以及含有食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)之調味乳液以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0217】 用於吸入或吹入之組合物包括在醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，以及粉末。液體或固體組合物可以含有如上所述之合適之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，為了局部或全身效果，藉由口或鼻呼吸途徑投與組合物。組合物可以藉由使用惰性氣體霧化。霧化溶液可以直接從霧化裝置中吸入，或者霧化裝置可以連接至面罩、帳篷或間歇正壓呼吸機上。溶液、懸浮液或粉末組合物可以自以適當方式遞送製劑之裝置口服或鼻腔投與。

【0218】 局部製劑可以含有一或多種習用載劑。在一些實施例中，軟膏可以含有水及一或多種疏水性載劑，該一或多種疏水性載劑選自例如液體石蠟、聚氧乙烷烷基醚、丙二醇、白凡士林及諸如此類。乳霜之載劑組合物可以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硬脂醇)之組合。凝膠可以適當地與其他組分(例如甘油、羥乙基纖維素及諸如此類)組合使用異丙醇及水來調配。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。局部調配物可以適當地包裝在例如 100 g 之管中，該等管視情況地與治療所選適應症(例如牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明書相關聯。

【0219】 向患者投與之化合物或組合物之量將端視投與之物質、投與之目的(例如預防或治療)、患者之狀態、投與方式及諸如此類而變化。在治療應用中，可以向已經患有疾病之患者投與足以治癒或至少部分阻止疾病及其併發症症狀

之量之組合物。有效劑量將端視所治療之疾病病狀以及主治醫師端視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因素之判斷而定。

【0220】 投與患者之組合物可為上述醫藥組合物之形式。該等組合物可以藉由習用滅菌技術滅菌，或者可以無菌過濾。水溶液可以按原樣包裝使用，或者凍乾，凍乾製劑在投與前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 通常介於 3 與 11 之間，更佳 5 至 9，且最佳 7 至 8。應理解，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將引起醫藥鹽之形成。

【0221】 本揭示案之化合物之治療劑量可以根據例如進行治療之具體用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況以及處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以端視許多因素而變化，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投與途徑。例如，本揭示案之化合物可以在生理緩衝水溶液中提供，該生理緩衝水溶液含有約 0.1% 至約 10% w/v 之用於非經腸投與之化合物。一些典型之劑量範圍係每天約 1 µg/kg 至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每天約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀況、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之調配及其投與途徑等變量。有效劑量可以自活體外或動物模型測試系統得出之劑量-反應曲線外推。

【0222】 本揭示案之組合物可以進一步包括一或多種其他醫藥劑，例如化學治療劑、類固醇、抗發炎化合物或免疫抑制劑，其實例在本文列出。

經標記化合物及分析方法

【0223】 本揭示案之另一態樣係關於本揭示案之經標記化合物(放射性標記、螢光標記等)，其不僅可用於成像技術中，且亦可用於活體外及活體內分析中，用於對包括人類在內之組織樣品中之 A2A 及/或 A2B 受體進行定位及定量，

以及藉由抑制經標記化合物之結合來鑒定 A2A 及/或 A2B 拮抗劑。本揭示案之化合物之一或多個原子之取代亦可用於產生分化之 ADME (吸附、分佈、代謝及排泄)。因此，本揭示案包括含有該等經標記或經取代化合物之腺苷受體(例如，A2A 及/或 A2B)分析。

【0224】 本揭示案進一步包括本揭示案之經同位素標記之化合物。「同位素」或「放射性標記」化合物係其中一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常發現(即，天然)之原子質量或質量數之原子替代或取代之本揭示案化合物。可以納入本揭示案之化合物中之合適之放射性核素包括(但不限於)²H(對於氘亦寫為 D)、³H(對於氚亦寫為 T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I 及 ¹³¹I。例如，本揭示案之化合物中之一或多個氫原子可以經氘原子替代(例如，式(I)之 C₁₋₆ 烷基之一或多個氫原子可以視情況地經氘原子取代，例如用-CD₃ 取代-CH₃)。在一些實施例中，任一所揭示式(例如式(I))中之烷基可以經全氘化。

【0225】 本文所呈現化合物之一或多個組成原子可以經天然或非天然豐度之原子之同位素替代或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。例如，本文所呈現化合物中之一或多個氫原子可以經氘替代或取代(例如，C₁₋₆ 烷基中之一或多個氫原子可以經氘原子替代，例如用-CD₃ 取代-CH₃)。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 1-2 個、1-3 個、1-4 個、1-5 個或 1-6 個氘原子。在一些實施例中，化合物中之所有氫原子可以經氘原子替代或取代。

【0226】 在一些實施例中，如本文所述，連接至任何「烷基」、「烯基」、「炔基」、「芳基」、「苯基」、「環烷基」、「雜環烷基」或「雜芳基」取代基或「-C₁₋₆ 烷基-」、「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」連接基團之碳原

子之 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或 8 個氫原子各自視情況經氬原子替代。

【0227】 將同位素納入有機化合物中之合成方法係此項技術中已知的 (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. 2007 版, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於各種研究，例如 NMR 光譜、代謝實驗及/或分析。

【0228】 用較重同位素(例如氬)取代可以提供某些治療優點，此係由更高之代謝穩定性引起，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低，因此此在一些情況下可能係較佳的。(參見例如 A. Kerekes 等人, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu 等人, *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312)。特別地，在一或多個代謝位點之取代可以提供一或多個治療優點。

【0229】 納入本發明放射性標記化合物中之放射性核素將取決於該放射性標記化合物之具體應用。例如，對於活體外腺苷受體標記及競爭分析，納入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物可為有用的。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 可為有用的。

【0230】 應理解，「放射性標記」或「經標記化合物」係已經納入至少一種放射性核素之化合物。在一些實施例中，放射性核素係選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。

【0231】 本揭示案可以進一步包括用於將放射性同位素納入本揭示案之化合物中之合成方法。用於將放射性同位素納入有機化合物中之合成方法在此項技

術中係眾所周知的，並且熟習此項技術者將容易認識到適用於揭示案之化合物之方法。

【0232】 本揭示案之經標記化合物可用於篩選分析以鑒定/評估化合物。例如，經標記之新合成或鑒定之化合物(即測試化合物)可以藉由監測其與腺苷受體接觸時之濃度變化、經由跟蹤標記來評估其結合腺苷受體之能力。例如，可以評估測試化合物(經標記)降低已知與腺苷受體結合之另一種化合物(即標準化合物)結合之能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至腺苷受體之能力與其結合親和力直接相關。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記，而測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物之濃度，以評估標準化合物與測試化合物之間之競爭，從而確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0233】 本揭示案亦包括可用於例如治療或預防腺苷受體相關疾病或病症(例如癌症、發炎性疾病、心血管疾病或神經退行性疾病)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。該等套組可進一步包括(若合意)多種習用醫藥套組組分之一或多者，例如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、其他容器等，如熟習此項技術者容易明了。指示待投與組分量、投與指南及/或混合組分之指南之呈插頁或標記形式之說明書亦可以包括在套組中。

【0234】 將藉由具體實例更詳細地闡述本發明。提供以下實例用於說明之目的，而不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易認識到各種非關鍵參數，該等非關鍵參數可以經改變或修改以產生基本相同之結果。根據本文所述之至少一種分析，已經發現實例之化合物抑制腺苷受體(例如，A2A 及/或 A2B)之活性。

實例

【0235】 製備之一些化合物之製備型 LC-MS 純化係在 Waters 質量導向分級系統中進行。文獻中詳細闡述了用於操作該等系統之基本設備設置、方案及控制軟體(參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002) ; 「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom、R. Sparks、J. Doughty、G. Everlof、T. Haque、A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003) ; 及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom、B. Glass、R. Sparks、A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。分離之化合物通常在以下條件下經受分析型液相層析質譜(LCMS)以用於純度分析：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD，管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, 2.1 × 50 mm，緩衝液：流動相 A：水中之 0.025% TFA 及流動相 B：乙腈；梯度 2%至 80%之 B，保持 3 分鐘，流量為 2.0 mL/分鐘。

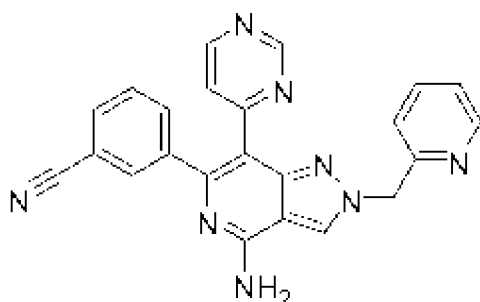
【0236】 如實例中所指示，亦藉由具有 MS 偵測器之反相高效液相層析 (RP-HPLC)或急速層析(矽膠)在製備規模上分離一些製備之化合物。典型之製備型反相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，30 × 100 mm 或 Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm，30 × 100 mm 管柱，用流動相 A：水中之 0.1% TFA (三氟乙酸)及流動相 B：乙腈溶析；流量為 60 mL/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特異性方法優化方案對每種化合物之分離梯度進行優化(參見例如「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom、B. Glass、R. Sparks、A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。

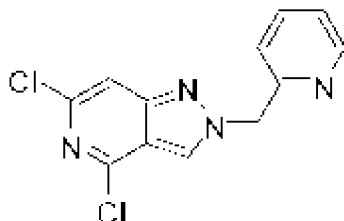
pH = 10 純化：Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm, 30 × 100 mm 管柱，用流動相 A：水

中之 0.1% NH_4OH 及流動相 B：乙腈溶析；流量為 60 mL/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特異性方法優化方案對每種化合物之分離梯度進行優化(參見例如「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom ·B. Glass ·R. Sparks ·A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))。

實例 1. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘓啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

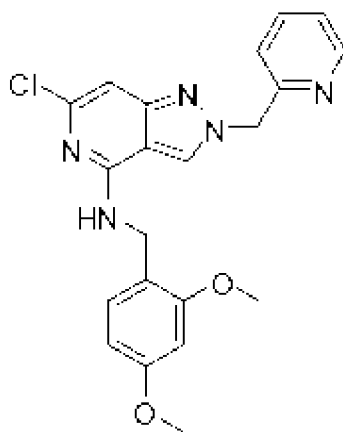


步驟 A. 4,6-二氯-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶



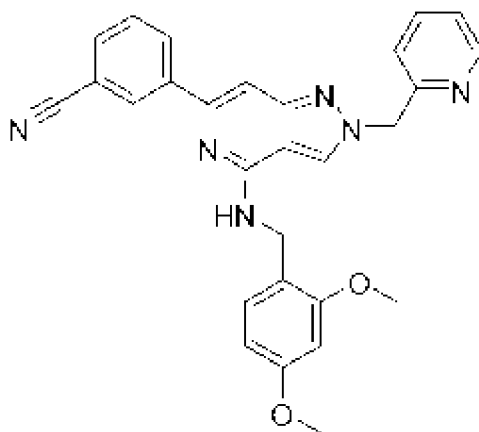
【0237】 在 0°C 下向 4,6-二氯-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶(1000 mg, 5.32 mmol)、吡啶-2-基甲醇(0.77 mL, 7.98 mmol)及三苯基磷(2790 mg, 10.64 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙基酯(1.57 mL, 7.98 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌過夜。矽膠管柱上之直接層析提供期望產物(571 mg, 39%)。C₁₂H₉Cl₂N₄ 之 LC-MS 計算值：279.0 (M+H)⁺；實驗值：279.3 (M+H)⁺。

步驟 B. 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺



【0238】 向 4,6-二氯-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶(500 mg, 1.791 mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.30 mL, 1.97 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.30 mL, 2.15 mmol)。將反應混合物在 110°C 下攪拌過夜。矽膠管柱上之直接層析提供期望產物(609 mg, 83%)。C₂₁H₂₁ClN₅O₂之 LC-MS 計算值：410.1 (M+H)⁺；實驗值：410.3 (M+H)⁺。

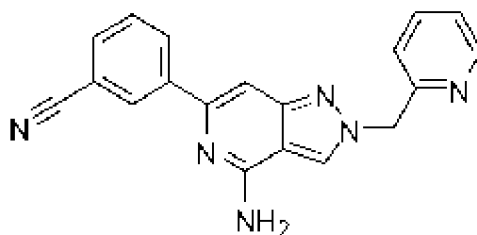
步驟 C. 3-(4-((2,4-二甲氧基苯基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0239】 向 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺(609 mg, 1.486 mmol)、(3-氰基苯基)硼酸(327 mg, 2.229 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加碳酸銨(968 mg, 2.97 mmol)。將反應混合物在 N₂ 下脫氣且然後添加氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (117 mg, 0.149 mmol)。將混合物在微波下在 120°C

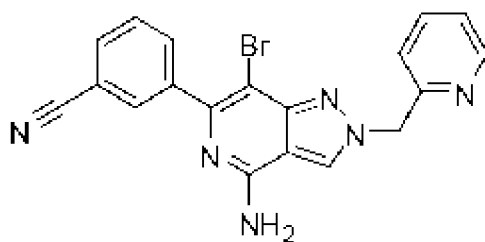
下攪拌 90 分鐘。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物。 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值：477.2 $(\text{M}+\text{H})^+$ ；實驗值：477.3 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步驟 D. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0240】 將 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈 (500 mg, 1.049 mmol) 於 TFA (5.00 mL) 中之溶液在 100°C 下攪拌 30 分鐘。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO_3 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物 (273 mg, 80%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_6$ 之 LC-MS 計算值：327.1 $(\text{M}+\text{H})^+$ ；實驗值：327.3 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

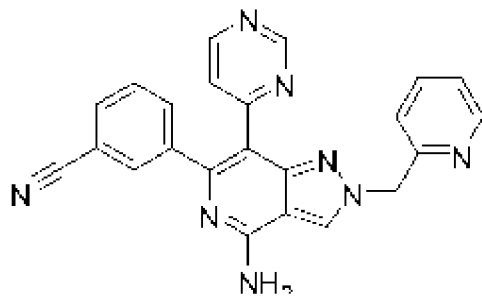
步驟 E. 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0241】 將 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈 (273 mg, 0.836 mmol) 及 1-溴吡咯啶-2,5-二酮 (156 mg, 0.878 mmol) 於 THF (10 mL) 中之反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘並用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅。分離有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化所得殘餘物以提供期望產物 (251 mg, 74.0%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrN}_6$ 之 LC-MS 計算值：405.0 $(\text{M}+\text{H})^+$ 及 407.0

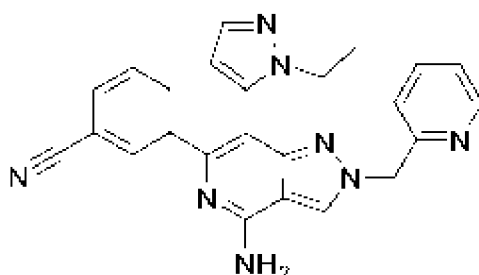
(M+H)⁺；實驗值：405.2 (M+H)⁺及 407.3 (M+H)⁺。

步驟F. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0242】 首先用 N₂ 吹掃 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈(25 mg, 0.062 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(34.2 mg, 0.093 mmol)及氯化銅(I) (7.33 mg, 0.074 mmol)、氯化鋰(3.14 mg, 0.074 mmol)及四(三苯基膦)鈣(0) (7.13 mg, 6.17 μmol)於 THF (1 ml)中之混合物，且然後在 90°C下加熱並攪拌 2 h。用甲醇稀釋反應物且用製備型 LCMS (pH=2)純化以獲得期望產物。C₂₃H₁₇N₈之 LC-MS 計算值：405.2 (M+H)⁺；實驗值：405.3 (M+H)⁺。

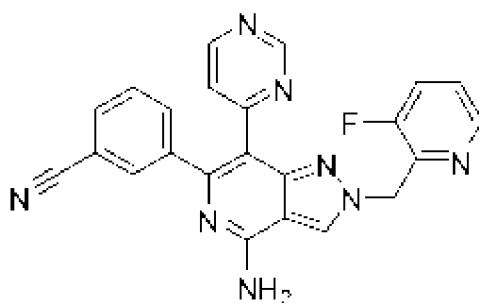
實例 2. 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0243】 向 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.049 mmol)及 1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(21.92 mg, 0.099 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中添加碳酸鈉(16.08 mg, 0.049 mmol)。用 N₂ 將所得混合物吹掃 2 min 且然後添

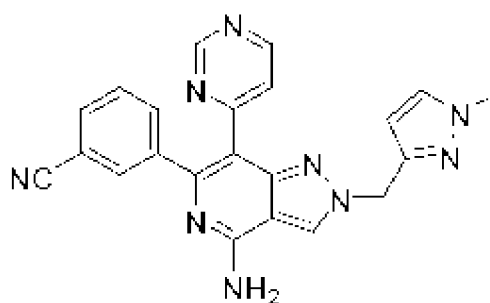
加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (3.88 mg, 4.94 μmol)。將反應混合物在 120°C 下攪拌 1.5 h 且然後用甲醇稀釋。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。C₂₄H₂₁N₈ 之 LC-MS 計算值：421.2 (M+H)⁺；實驗值：421.3 (M+H)⁺。

實例 3. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈



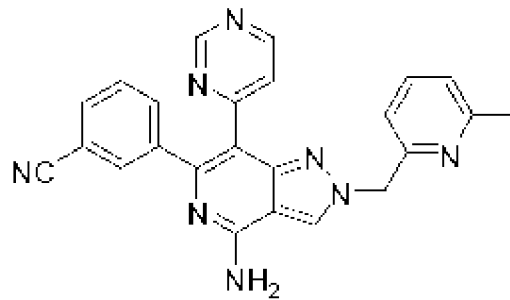
【0244】 上述標題化合物係根據實例 1 中所述之程序合成，只是使用(3-氟吡啶-2-基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。C₂₃H₁₆FN₈ 之 LC-MS 計算值：423.1 (M+H)⁺；實驗值：423.3 (M+H)⁺。

實例 4. 3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

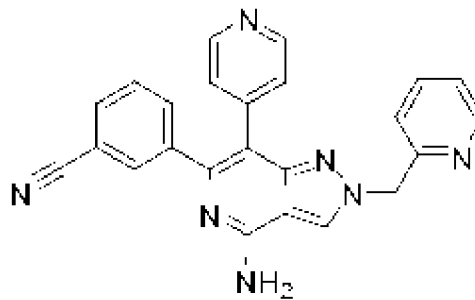


【0245】 上述標題化合物係根據實例 1 中所述之程序合成，只是使用(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。C₂₂H₁₈N₉ 之 LC-MS 計算值：408.2 (M+H)⁺；實驗值：408.3 (M+H)⁺。

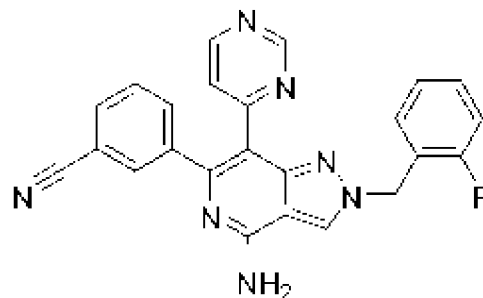
實例 5. 3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶

-6-基)苯甲腈

【0246】 上述標題化合物係根據實例 1 中所述之程序合成，只是使用(6-甲基吡啶-2-基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。C₂₄H₁₉N₈ 之 LC-MS 計算值：419.2 (M+H)⁺；實驗值：419.3 (M+H)⁺。

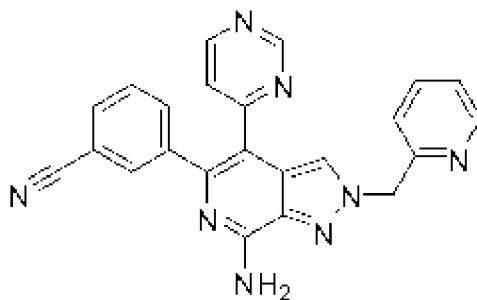
實例 6. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

【0247】 上述標題化合物係根據實例 2 中所述之程序合成，只是使用吡啶-4-基硼酸而非使用 1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶。C₂₄H₁₈N₇ 之 LC-MS 計算值：404.2 (M+H)⁺；實驗值：404.3 (M+H)⁺。

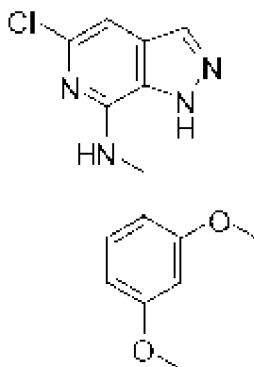
實例 7. 3-(4-胺基-2-(2-氟苯基)-7-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈

【0248】 上述標題化合物係根據實例 1 中所述之程序合成，只是使用(2-氟苯基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。 $C_{24}H_{17}FN_7$ 之 LC-MS 計算值：422.2 (M+H)⁺；實驗值：422.3 (M+H)⁺。

實例 8. 3-(7-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

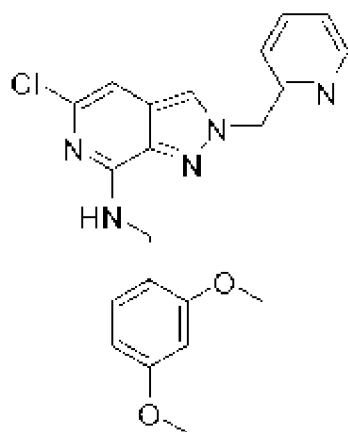


步驟 A. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-7-胺



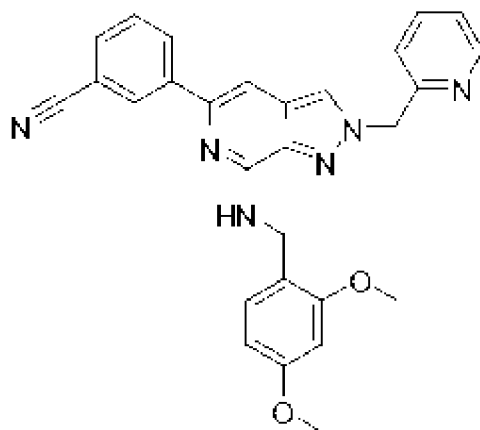
【0249】 將 5,7-二氯-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶(1000 mg, 5.32 mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.879 mL, 5.85 mmol)及三乙胺(0.890 mL, 6.38 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之反應混合物在 110°C 下攪拌 3 天。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物(1.35 g, 80%)。 $C_{15}H_{16}ClN_4O_2$ 之 LC-MS 計算值：319.1 (M+H)⁺；實驗值：319.3 (M+H)⁺。

步驟 B. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-7-胺



【0250】 在 0°C 下向 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺 (1350 mg, 4.24 mmol)、吡啶-2-基甲醇(555 mg, 5.08 mmol)及三苯基膦(2222 mg, 8.47 mmol)於 DCM (20 mL)中之反應混合物中添加偶氮二甲酸二異丙基酯(1.0 mL, 5.08 mmol)。將反應物在 0°C 下攪拌過夜。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物(535 mg, 31%)。C₂₁H₂₁ClN₅O₂之 LC-MS 計算值：410.1 (M+H)⁺；實驗值：410.2 (M+H)⁺。

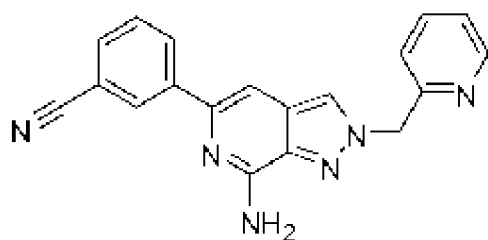
步驟 C. 3-(7-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0251】 向 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(535 mg, 1.305 mmol)及(3-氰基苯基)硼酸(384 mg, 2.61 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加碳酸銨(851 mg, 2.61 mmol)。用 N₂ 吹掃混合物並添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-

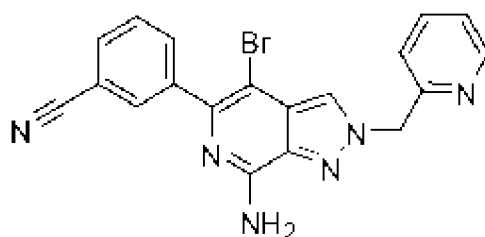
聯苯]鈹(II) (103 mg, 0.131 mmol)。將反應混合物在微波照射下在 120°C 下攪拌 90 分鐘。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(420 mg, 68%)。C₂₈H₂₅N₆O₂ 之 LC-MS 計算值：477.2 (M+H)⁺；實驗值：477.3 (M+H)⁺。

步驟 D. 3-(7-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0252】 將 3-(7-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(420.3 mg, 0.882 mmol)於 TFA (5 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 30 分鐘。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物 (244 mg, 85%)。C₁₉H₁₅N₆ 之 LC-MS 計算值：327.1 (M+H)⁺；實驗值：327.2 (M+H)⁺。

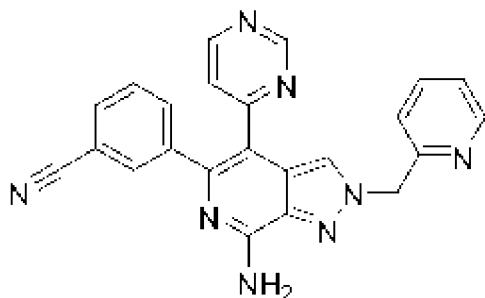
步驟 E. 3-(7-胺基-4-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0253】 將 3-(7-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈 (357 mg, 1.094 mmol) 及 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(204 mg, 1.149 mmol)於 THF (10 mL) 中之混合物在 0°C 下攪拌 1h 且然後用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅。分離有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化所得殘餘物以提供期

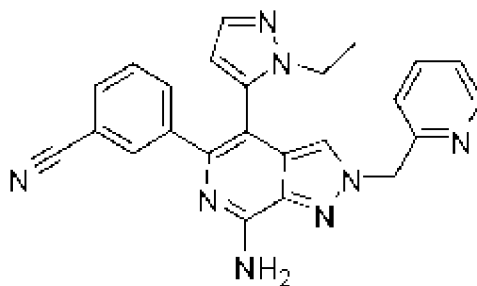
望產物(314 mg, 71%)。C₁₉H₁₄BrN₆之 LC-MS 計算值：405.0 (M+H)⁺及 407.0 (M+H)⁺；實驗值：405.1 (M+H)⁺及 407.2 (M+H)⁺。

步驟F. 3-(7-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0254】 首先用 N₂ 吹掃 3-(7-胺基-4-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(40 mg, 0.099 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(109 mg, 0.296 mmol)及氯化銅(I) (11.73 mg, 0.118 mmol)、氯化鋰(5.02 mg, 0.118 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (11.41 mg, 9.87 μmol)於 THF (1 ml)中之混合物，且然後在 90°C下加熱並攪拌 2 h。用甲醇稀釋反應物且用製備型 LCMS (pH 2)純化以獲得期望產物。C₂₃H₁₇N₈之 LC-MS 計算值：405.2 (M+H)⁺；實驗值：405.3 (M+H)⁺。

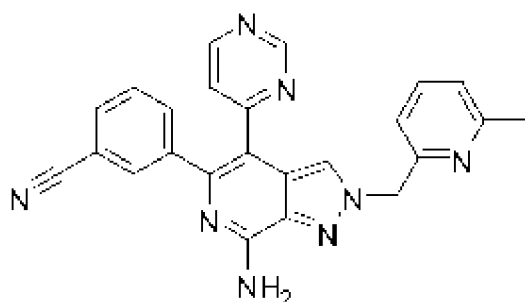
實例 9. 3-(7-胺基-4-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0255】 向 3-(7-胺基-4-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(162 mg, 0.400 mmol)及(1-乙基-1H-吡啶-5-基)硼酸(55.9 mg, 0.400 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 mL)之混合物中添加碳酸銫(260 mg, 0.799 mmol)。

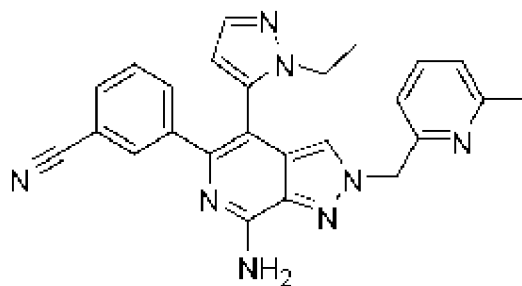
用 N_2 將所得混合物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.040 mmol)。將反應混合物在微波照射下在 120°C 下攪拌 90 min。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。 $C_{24}H_{21}N_8$ 之 LC-MS 計算值：421.2 (M+H)⁺；實驗值：421.3 (M+H)⁺。

實例 10. 3-(7-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0256】 上述標題化合物係根據實例 8 中所述之程序合成，只是使用(6-甲基吡啶-2-基)甲醇而非使用(吡啶-2-基)甲醇。 $C_{24}H_{19}N_8$ 之 LC-MS 計算值：419.2 (M+H)⁺；實驗值：419.3 (M+H)⁺。

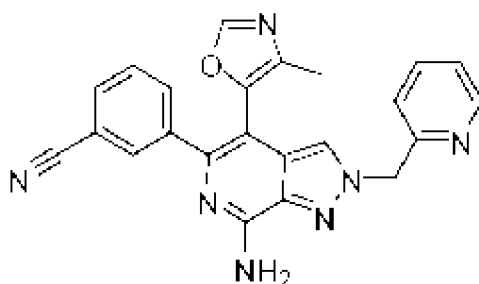
實例 11. 3-(7-胺基-4-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



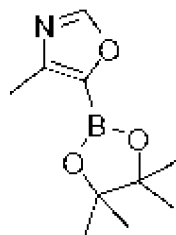
【0257】 向 3-(7-胺基-4-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(60 mg, 0.143 mmol)及(1-乙基-1H-吡啶-5-基)硼酸(20.03 mg, 0.143 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中添加碳酸銨(93 mg, 0.286 mmol)。用 N_2 將所得混合物吹掃 1 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.014 mmol)。將反應混合物在微波照射

下在 120°C 下攪拌 90 min。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC (pH=2) 上之直接純化提供期望產物。C₂₅H₂₃N₈ 之 LC-MS 計算值：435.2 (M+H)⁺；實驗值：435.3 (M+H)⁺。

實例 12. 3-(7-胺基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

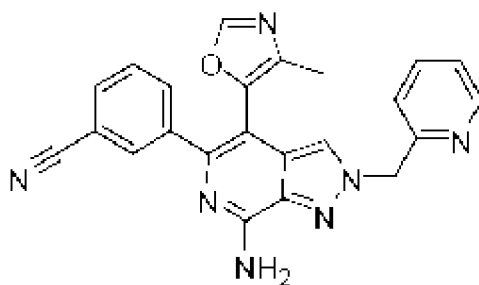


步驟 A. 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑



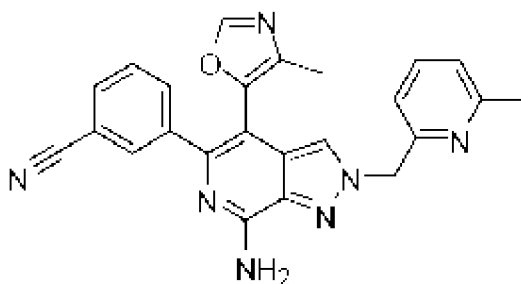
【0258】 在 N₂ 氣氛下，向燒瓶中裝填 [Ir(OMe)(1,5-cod)]₂ (33 mg, 0.050 mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.22 mL, 1.50 mmol)及戊烷(2.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 10 至 15 min。添加 4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基(dtbpy) (26.8 mg, 0.10 mmol)且將反應混合物再攪拌 20 分鐘。然後添加二乙醚(2.0 mL)中之 4-甲基噁唑(83.1 mg, 1.0 mmol)且將所得混合物在室溫下攪拌直至完成。在減壓下去除溶劑，且用戊烷洗滌粗物質以提供期望產物。C₁₀H₁₇BNO₃ 之 LC-MS 計算值：210.1 (M+H)⁺；實驗值：210.1 (M+H)⁺。

步驟 B. 3-(7-胺基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0259】 將碳酸銨(80 mg, 0.247 mmol)添加至 3-(7-胺基-4-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(50 mg, 0.123 mmol)及 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑(25.8 mg, 0.123 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中。用 N_2 將所得混合物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (9.71 mg, 0.012 mmol)。將反應混合物在微波照射下在 120°C 下攪拌 90 min。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。 $C_{23}H_{18}N_7O$ 之 LC-MS 計算值： $408.2 (M+H)^+$ ；實驗值： $408.2 (M+H)^+$ 。

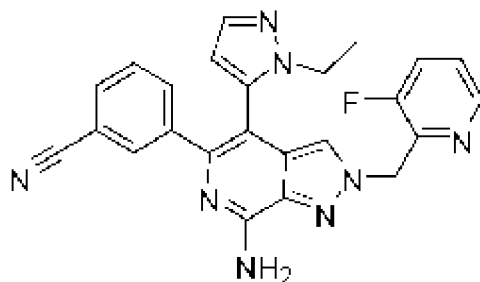
實例 13. 3-(7-胺基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



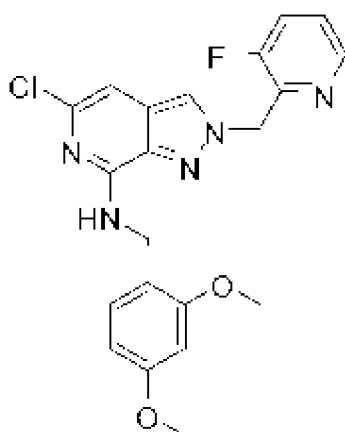
【0260】 將碳酸銨(78 mg, 0.239 mmol)添加至 3-(7-胺基-4-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(50 mg, 0.119 mmol)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑(24.93 mg, 0.119 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 ml)及水(0.2 ml)中之混合物中且然後用 N_2 將反應物吹掃 2 min。添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.012 mmol)後，將反應物在微波照射下在 120°C 下攪拌 1.5 h。用甲醇稀釋反應

混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。 $C_{24}H_{20}N_7O$ 之 LC-MS 計算值：422.2 (M+H)⁺；實驗值：422.2 (M+H)⁺。

實例 14. 3-(7-胺基-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

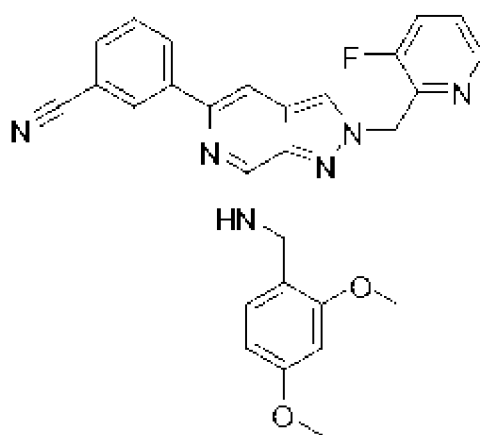


步驟 A. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺



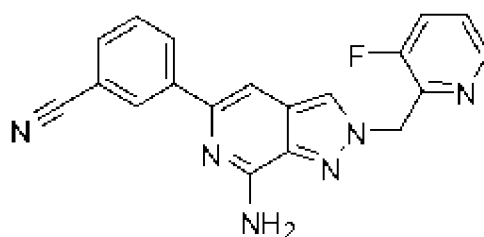
【0261】 在 0°C 下向 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺 (1000 mg, 3.14 mmol)、(3-氟吡啶-2-基)甲醇(0.379 mL, 3.76 mmol)及三苯基膦 (1646 mg, 6.27 mmol)於 DCM (15 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙基酯 (0.741 mL, 3.76 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌過夜。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物(477 mg, 36%)。 $C_{21}H_{20}ClFN_5O_2$ 之 LC-MS 計算值：428.1 (M+H)⁺；實驗值：428.2 (M+H)⁺。

步驟 B. 3-(7-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0262】 向 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-7-胺(1150 mg, 2.69 mmol)及(3-氰基苯基)硼酸(790 mg, 5.38 mmol)於 1,4-二噁烷(10.0 mL)及水(1.00 mL)中之混合物中添加碳酸銨(1751 mg, 5.38 mmol)。用 N₂ 將所得混合物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (211 mg, 0.269 mmol)。將反應混合物在微波照射下在 120°C 下攪拌 90 分鐘。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物, (647 mg, 49%)。C₂₈H₂₄FN₆O₂ 之 LC-MS 計算值：495.2 (M+H)⁺；實驗值：495.2 (M+H)⁺。

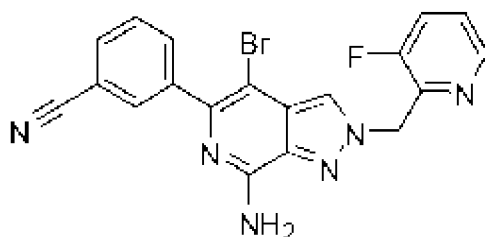
步驟 C. 3-(7-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0263】 將 3-(7-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(647.3 mg, 1.309 mmol, 48.7%產率)於 TFA (5 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 30 min。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。

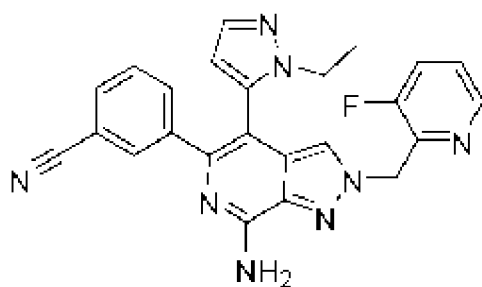
經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(374 mg, 83%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_6$ 之 LC-MS 計算值：345.1 (M+H)⁺；實驗值：345.3 (M+H)⁺。

步驟 D. 3-(7-胺基-4-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0264】 將 3-(7-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(2000 mg, 5.81 mmol)及 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(2067 mg, 11.62 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 1h。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物。 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrFN}_6$ 之 LC-MS 計算值：423.0 (M+H)⁺及 425.0 (M+H)⁺；實驗值：423.0 (M+H)⁺及 425.0 (M+H)⁺。

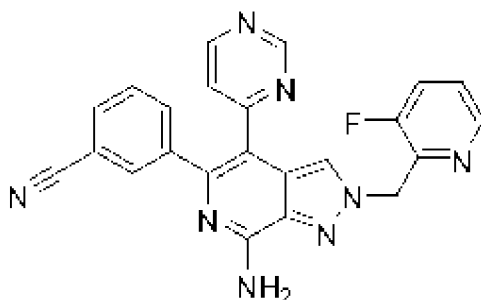
步驟 E. 3-(7-胺基-4-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈



【0265】 將碳酸銨(30.8 mg, 0.095 mmol)添加至 3-(7-胺基-4-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(20 mg, 0.047 mmol)及 1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(10.49 mg, 0.047 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(2 mL)中之混合物中。用 N_2 將反應物吹掃 2 min 且然

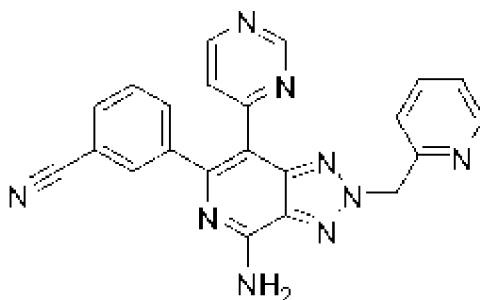
後添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈾(II) (4.73 μmol)。所得將反應混合物在微波照射下在 120°C 下攪拌 1.5 h。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_8$ 之 LC-MS 計算值：439.2 (M+H)⁺；實驗值：439.3 (M+H)⁺。

實例 15. 3-(7-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈

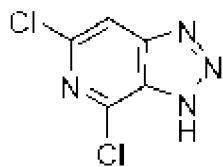


【0266】 首先用 N_2 吹掃 3-(7-胺基-4-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲腈(20 mg, 0.047 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(52.3 mg, 0.142 mmol)、氯化銅(I) (5.61 mg, 0.057 mmol)、氯化鋰(2.404 mg, 0.057 mmol)及四(三苯基膦)鈾(0) (5.46 mg, 4.73 μmol)於 THF (1 ml)中之混合物，且然後在 90°C 下加熱並攪拌 2 h。用甲醇稀釋反應物且用製備型 LCMS (pH=2)純化以獲得最終期望產物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_8$ 之 LC-MS 計算值：423.1 (M+H)⁺；實驗值：423.3 (M+H)⁺。

實例 16. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

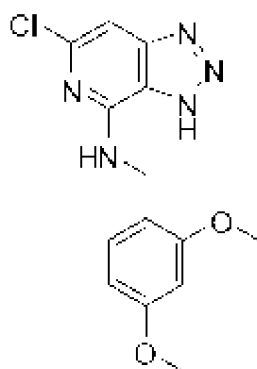


步驟 A. 4,6-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶



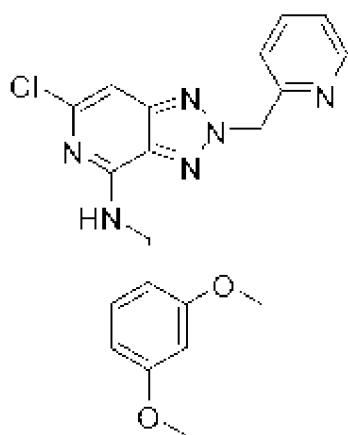
【0267】 在 0°C 下將 NaNO_2 (3.88 g, 56.2 mmol) 於水 (3 mL) 中之溶液添加至 2,6-二氯吡啶-3,4-二胺 (10 g, 56 mmol) 於 37% 鹽酸 (5 mL) 中之溶液中。將該溶液攪拌 30 min。添加水 (20 mL) 且過濾白色沉澱，用水洗滌，並乾燥以獲得期望產物。 $\text{C}_5\text{H}_3\text{Cl}_2\text{N}_4$ 之 LC-MS 計算值：189.0 (M+H)⁺；實驗值：189.0 (M+H)⁺。

步驟 B. 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



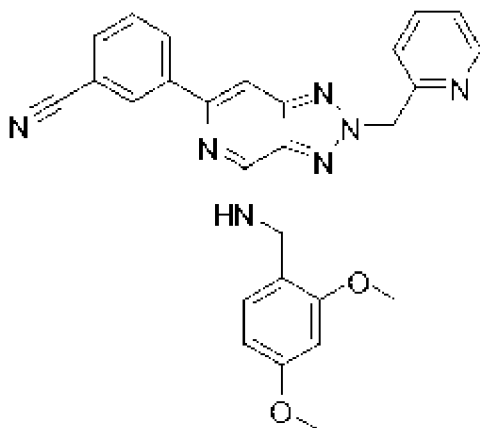
【0268】 將 4,6-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶 (600 mg, 3.17 mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (0.53 mL, 3.49 mmol) 及三乙胺 (0.53 mL, 3.81 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之混合物在 110°C 下攪拌 3 天。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物 (875 mg, 86%)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 之 LC-MS 計算值：320.1 (M+H)⁺；實驗值：320.3 (M+H)⁺。

步驟 C. 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



【0269】 在 0°C下向 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(875 mg, 2.74 mmol)、吡啶-2-基甲醇(0.317 mL, 3.28 mmol)及三苯基膦(1436 mg, 5.47 mmol)於 DCM (20 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙基酯(0.647 mL, 3.28 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物(375 mg, 33.4%產率)。C₂₀H₂₀ClN₆O₂ 之 LC-MS 計算值：411.1 (M+H)⁺；實驗值：411.2 (M+H)⁺。

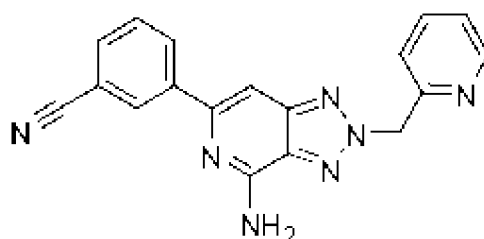
步驟 D. 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0270】 向 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(375 mg, 0.913 mmol)及(3-氰基苯基)硼酸(268 mg, 1.825 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(1.00 mL)中之混合物中添加碳酸銨(595 mg, 1.825 mmol)。用 N₂ 吹掃所得混合物且然後添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基

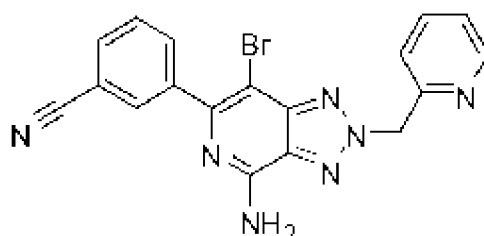
-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (71.8 mg, 0.091 mmol)。將反應混合物在微波照射下在 120°C 下攪拌 90 min。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(300 mg, 68.9%)。C₂₇H₂₄N₇O₂ 之 LC-MS 計算值：478.2 (M+H)⁺；實驗值：478.3 (M+H)⁺。

步驟 E. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0271】 將 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(300.3 mg, 0.629 mmol)於 TFA (5 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 30 min。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(175 mg, 85%)。C₁₈H₁₄N₇ 之 LC-MS 計算值：328.1 (M+H)⁺；實驗值：328.2 (M+H)⁺。

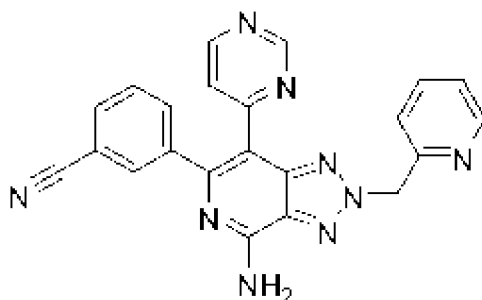
步驟 F. 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0272】 將 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(175 mg, 0.535 mmol)及 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(100 mg, 0.561 mmol)於 THF (10

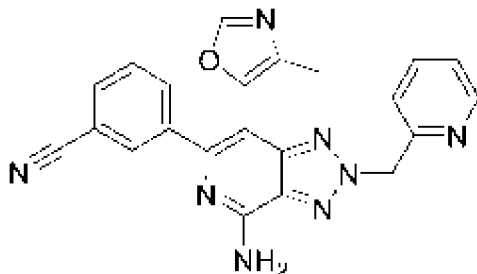
mL)中之混合物在 0°C 下攪拌 30 min 且然後用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅。分離有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化所得殘餘物以提供期望產物(135 mg, 62.2%)。C₁₈H₁₃BrN₇ 之 LC-MS 計算值：406.0 (M+H)⁺及 408.0 (M+H)⁺；實驗值：406.1 (M+H)⁺及 408.2 (M+H)⁺。

步驟 G. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0273】 首先用 N₂ 吹掃 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(182 mg, 0.448 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(496 mg, 1.344 mmol)及氯化銅(I) (53.2 mg, 0.538 mmol)、氯化鋰(22.79 mg, 0.538 mmol)及四(三苯基膦)鈾(0) (51.8 mg, 0.045 mmol)於 THF (1 ml)中之混合物，且然後在 90°C 下加熱並攪拌 2 h。用甲醇稀釋反應物且用製備型 LCMS (pH=2) 純化以獲得期望產物。C₂₂H₁₆N₉ 之 LC-MS 計算值：406.2 (M+H)⁺；實驗值：406.2 (M+H)⁺。

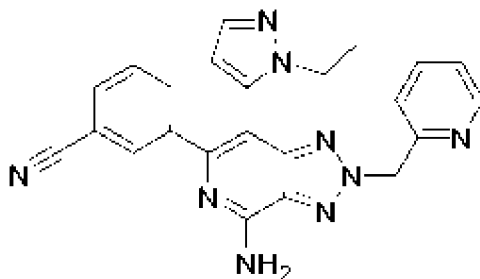
實例 17. 3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0274】 將碳酸銨(30.8 mg, 0.095 mmol)添加至 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(20 mg, 0.047 mmol)及 4-甲基

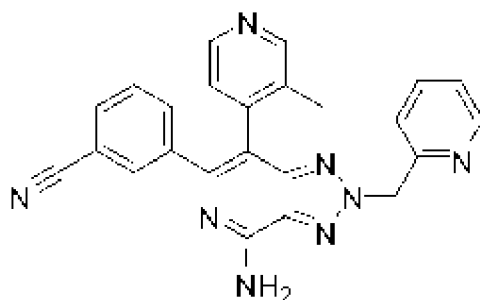
-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑(9.88 mg, 0.047 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中。用 N₂ 將反應物吹掃 2 min 且添加 氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (3.5 mg, 4.73 μmol)。將反應物在微波照射下在 120°C 下攪拌 1.5 h。用甲醇稀釋混合物。製備型 HPLC (pH=2) 上之直接純化提供期望產物。C₂₂H₁₇N₈O 之 LC-MS 計算值：409.2 (M+H)⁺；實驗值：409.2 (M+H)⁺。

實例 18. 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并 [4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



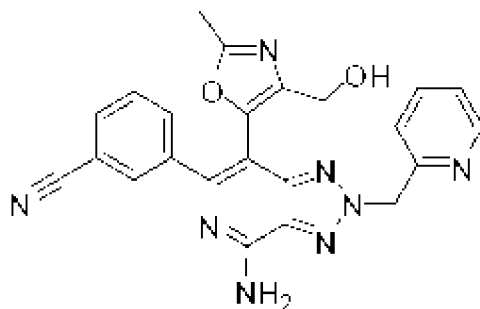
【0275】 將碳酸銨(292 mg, 0.896 mmol)添加至 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(182 mg, 0.448 mmol)及(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸(62.7 mg, 0.448 mmol)於 1,4-二噁烷(2 ml)及水(2 ml)中之混合物中。用 N₂ 將所得反應混合物吹掃 2 min 且然後添加 氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.045 mmol)。將反應混合物在 120°C 下攪拌 1.5 h。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。C₂₃H₂₀N₉ 之 LC-MS 計算值：422.2 (M+H)⁺；實驗值：422.3 (M+H)⁺。

實例 19. 3-(4-胺基-7-(3-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并 [4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



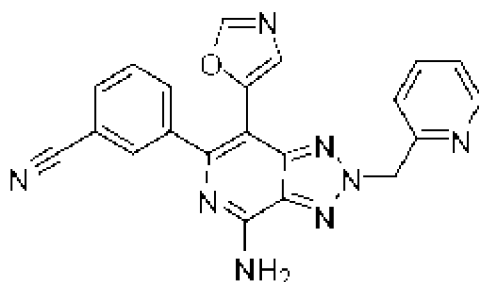
【0276】 上述標題化合物係根據實例 18 中所述之程序合成，只是使用(3-甲基吡啶-4-基)硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡啶-5-基)硼酸。 $C_{24}H_{19}N_8$ 之 LC-MS 計算值：419.2 (M+H)⁺；實驗值：419.3 (M+H)⁺。

實例 20. 3-(4-胺基-7-(4-(羥甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



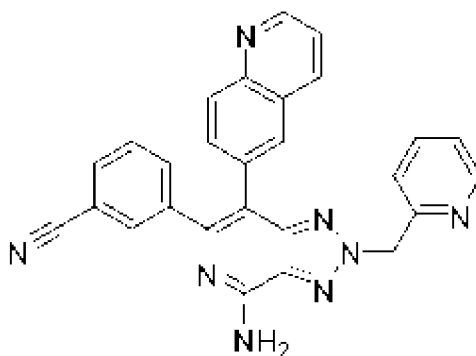
【0277】 將碳酸銨(80 mg, 0.246 mmol)添加至 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(50 mg, 0.123 mmol)及(4-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)硼酸(66.8 mg, 0.246 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 ml)中之混合物中。用 N_2 將反應物吹掃 1 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.012 mmol)。將反應物在 120°C 下攪拌 1.5 h。添加 TFA (1.0 ml, 12.98 mmol)且將反應混合物在 100°C 下攪拌 60 min。用甲醇稀釋混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。 $C_{23}H_{19}N_8O_2$ 之 LC-MS 計算值：439.2 (M+H)⁺；實驗值：439.3 (M+H)⁺。

實例 21. 3-(4-胺基-7-(噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶

-6-基)苯甲腈

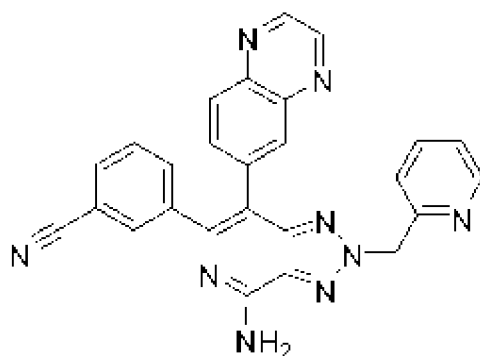
【0278】 上述標題化合物係根據實例 18 中所述之程序合成，只是使用噁唑-5-基硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。C₂₁H₁₅N₈O 之 LC-MS 計算值：395.1 (M+H)⁺；實驗值：395.3 (M+H)⁺。

實例 22. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



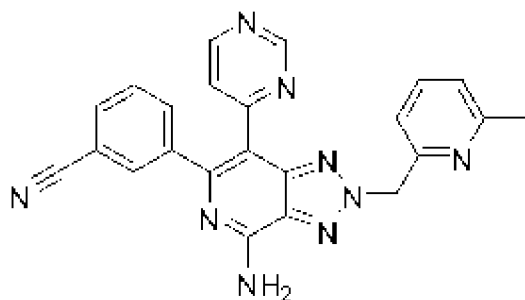
【0279】 上述標題化合物係根據實例 18 中所述之程序合成，只是使用喹啉-6-基硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。C₂₇H₁₉N₈ 之 LC-MS 計算值：455.2 (M+H)⁺；實驗值：455.3 (M+H)⁺。

實例 23. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

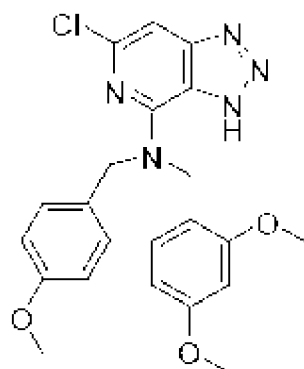


【0280】 上述標題化合物係根據實例 18 中所述之程序合成，只是使用喹啉-6-基硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸。 $C_{26}H_{18}N_9$ 之 LC-MS 計算值：456.2 (M+H)⁺；實驗值：456.3 (M+H)⁺。

實例 24. 3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



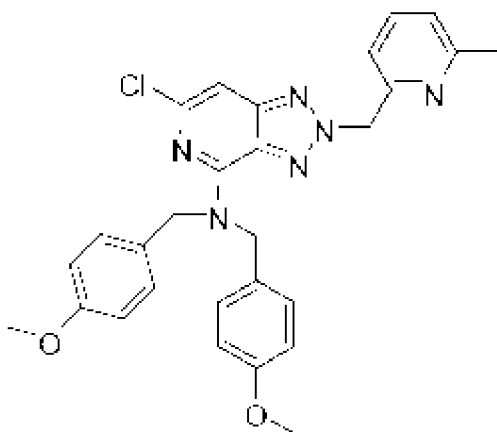
步驟 A 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



【0281】 將 4,6-二氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(600 mg, 3.17 mmol)、雙(4-甲氧基苯甲基)胺(899 mg, 3.49 mmol)及三乙胺(531 μ l, 3.81 mmol)於 1,4-二噁烷(1.7 mL)中之混合物在 110°C 下攪拌 3 天。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物

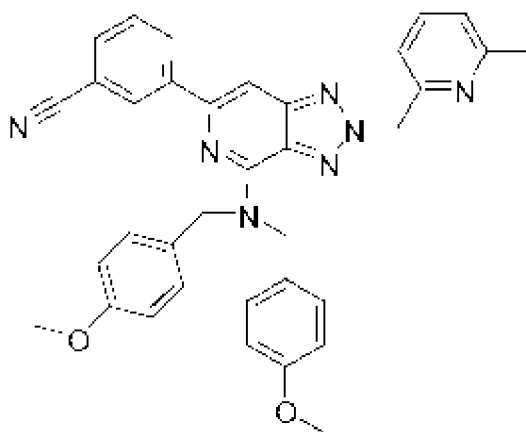
(875 mg, 63%)。C₂₂H₂₃ClN₅O₃ 之 LC-MS 計算值：440.1 (M+H)⁺；實驗值：440.3 (M+H)⁺。

步驟 B. 6-氯-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



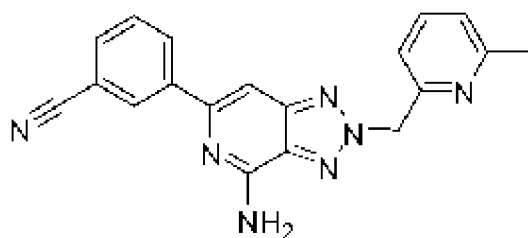
【0282】 在 0°C 下向 6-氯-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(875 mg, 2.135 mmol)、(6-甲基吡啶-2-基)甲醇(315 mg, 2.56 mmol)及三苯基磷(1120 mg, 4.27 mmol)於 DCM (20 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙基酯(0.504 mL, 2.56 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌過夜。矽膠上之直接純化提供期望產物(353 mg, 32%)。C₂₈H₂₈ClN₆O₂ 之 LC-MS 計算值：515.2 (M+H)⁺；實驗值：515.2 (M+H)⁺。

步驟 C. 3-(4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



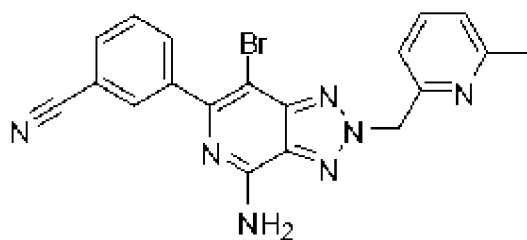
【0283】 將碳酸鈉(447 mg, 1.371 mmol)添加至 6-氯-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(353 mg, 0.685 mmol)及(3-氰基苯基)硼酸(201 mg, 1.371 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(1.00 mL)中之混合物中。用 N₂ 將所得反應混合物吹掃 2 min。添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (53.9 mg, 0.069 mmol)。將反應物在微波照射下在 120°C 下攪拌 1.5 h。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(280 mg, 70.3%)。C₃₅H₃₂N₇O₂ 之 LC-MS 計算值：582.3 (M+H)⁺；實驗值：582.3 (M+H)⁺。

步驟 D. 3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



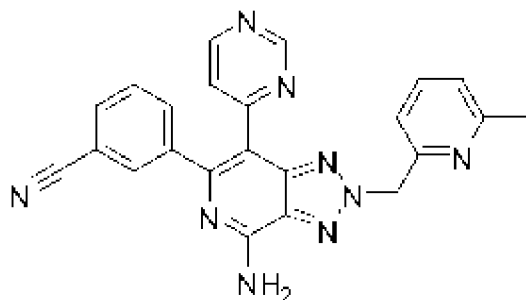
【0284】 將 3-(4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(280.3 mg, 0.482 mmol)於 TFA (5 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 1h。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(136 mg, 58%)。C₁₉H₁₆N₇ 之 LC-MS 計算值：342.1 (M+H)⁺；實驗值：342.3 (M+H)⁺。

步驟 E. 3-(4-胺基-7-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



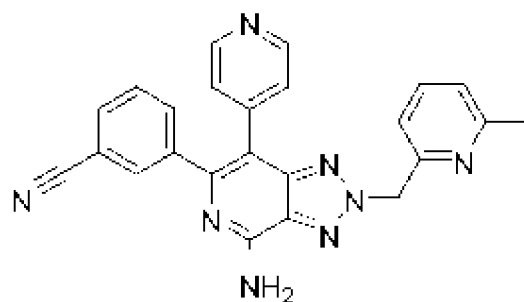
【0285】 將 3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(136 mg, 0.398 mmol)及 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(142 mg, 0.797 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 1h。矽膠上之直接純化提供期望產物(133 mg, 79%)。C₁₉H₁₅BrN₇之 LC-MS 計算值：420.1 (M+H)⁺及 422.1 (M+H)⁺；實驗值：420.1 (M+H)⁺及 422.2 (M+H)⁺。

步驟 F. 3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



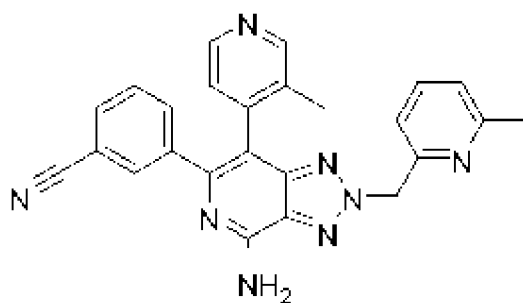
【0286】 首先用 N₂吹掃 3-(4-胺基-7-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(182 mg, 0.433 mmol)、4-(三丁基錫烷基)吡啶(480 mg, 1.299 mmol)及氯化銅(I) (51.4 mg, 0.520 mmol)、氯化鋰(22.03 mg, 0.520 mmol)及四(三苯基膦)鈾(0) (50.0 mg, 0.043 mmol)於 THF (1 ml)中之混合物，且然後在 90°C下加熱並攪拌 2 h。用甲醇稀釋反應物且用製備型 LCMS (pH=2)純化以獲得期望產物。C₂₃H₁₈N₉之 LC-MS 計算值：420.2 (M+H)⁺；實驗值：420.3 (M+H)⁺。

實例 25. 3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



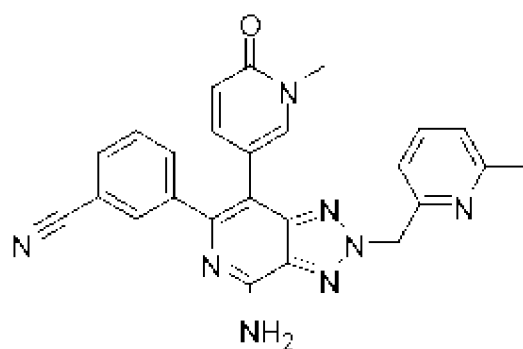
【0287】 將碳酸銨(78 mg, 0.238 mmol)添加至 3-(4-氨基-7-溴-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(50 mg, 0.119 mmol)及吡啶-4-基硼酸(14.62 mg, 0.119 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中。用 N₂將所得混合物吹掃 25 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-氨基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (9.36 mg, 0.012 mmol)。將反應物在微波照射下在 120°C下攪拌 1.5 h。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。C₂₄H₁₉N₈ 之 LC-MS 計算值：419.2 (M+H)⁺；實驗值：419.3 (M+H)⁺。

實例 26. 3-(4-氨基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(3-甲基吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



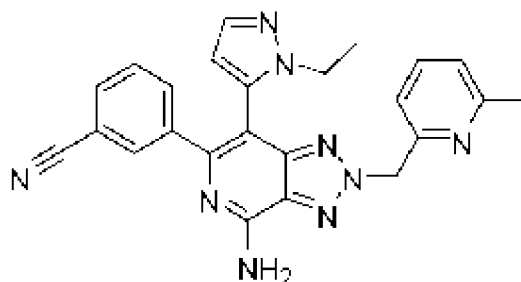
【0288】 上述標題化合物係根據實例 25 中所述之程序合成，只是使用(3-甲基吡啶-4-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。C₂₅H₂₁N₈ 之 LC-MS 計算值：433.2 (M+H)⁺；實驗值：433.3 (M+H)⁺。

實例 27. 3-(4-氨基-7-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



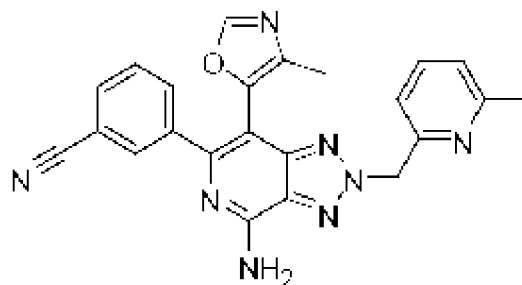
【0289】 上述標題化合物係根據實例 25 中所述之程序合成，只是使用(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。C₂₅H₂₁N₈O 之 LC-MS 計算值：449.2 (M+H)⁺；實驗值：449.3 (M+H)⁺。

實例 28. 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0290】 上述標題化合物係根據實例 25 中所述之程序合成，只是使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。C₂₄H₂₂N₉ 之 LC-MS 計算值：436.2 (M+H)⁺；實驗值：436.3 (M+H)⁺。

實例 29. 3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

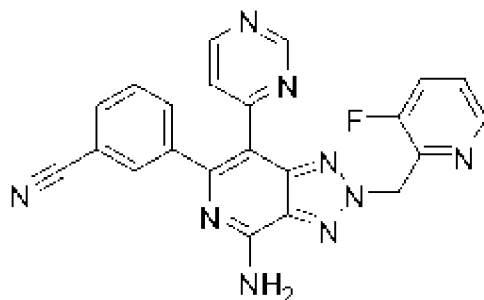


【0291】 上述標題化合物係根據實例 25 中所述之程序合成，只是使用 4-甲基

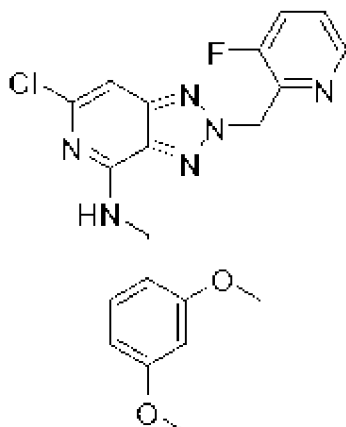
-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑而非使用吡啶-4-基硼酸。

$C_{23}H_{19}N_8O$ 之 LC-MS 計算值：423.2 (M+H)⁺；實驗值：423.3 (M+H)⁺。

實例 30. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

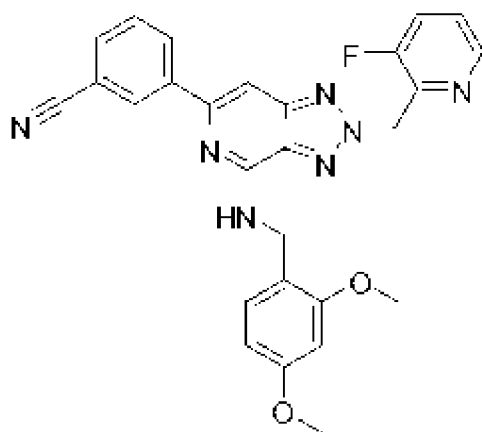


步驟 A. 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



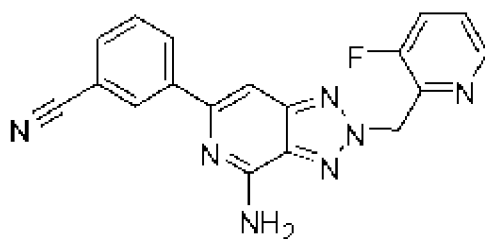
【0292】 在 0°C 下向 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1000 mg, 3.13 mmol)、(3-氟吡啶-2-基)甲醇(477 mg, 3.75 mmol)及三苯基膦(1641 mg, 6.25 mmol)於 DCM (1.7 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙基酯(739 μ l, 3.75 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1h。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物(433 mg, 32%)。 $C_{20}H_{19}ClFN_6O_2$ 之 LC-MS 計算值：429.1 (M+H)⁺；實驗值：429.3 (M+H)⁺。

步驟 B. 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0293】 將碳酸銨(658 mg, 2.019 mmol)添加至 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(433 mg, 1.010 mmol)及(3-氰基苯基)硼酸(297 mg, 2.019 mmol)於 1,4-二噁烷(10.0 mL)及水(1.0 mL)中之混合物中。用 N₂ 將所得混合物吹掃 2 min 且添加(SP-4-4)-[2'-胺基[1,1'-聯苯]-2-基]氯[二環己基[2',4',6'-叁(1-甲基乙基)[1,1'-聯苯]-2-基]膦]鈣(79 mg, 0.101 mmol)。將反應混合物在微波照射下在 120°C 下攪拌 1.5 h。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(357 mg, 71%)。C₂₇H₂₃FN₇O₂ 之 LC-MS 計算值：496.2 (M+H)⁺；實驗值：496.3 (M+H)⁺。

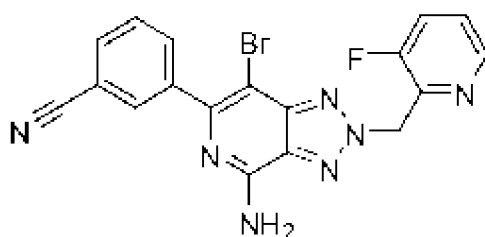
步驟 C. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0294】 將 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(357.3 mg, 0.721 mmol)於 TFA (5

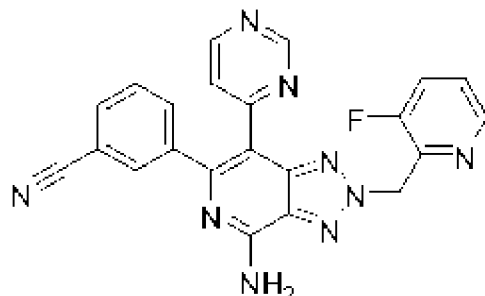
mL)中之溶液在 100°C下攪拌 1h。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(213 mg, 61%)。C₁₈H₁₃FN₇之 LC-MS m/z 計算值：346.1 (M+H)⁺；實驗值：346.3 (M+H)⁺。

步驟 D. 3-(4-胺基-7-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0295】 將 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(213 mg, 0.617 mmol)及 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(220 mg, 1.234 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 1h。矽膠上之直接純化提供期望產物(175 mg, 67%)。C₁₈H₁₂BrFN₇之 LC-MS 計算值：424.0 (M+H)⁺及 426.0 (M+H)⁺；實驗值：424.3 (M+H)⁺及 426.3 (M+H)⁺。

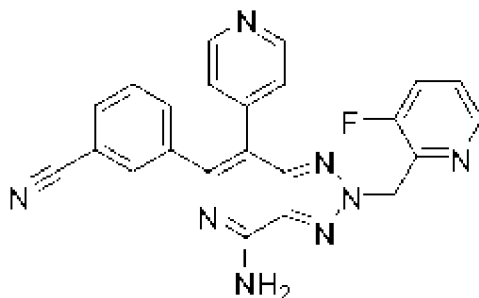
步驟 E. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0296】 首先用 N₂ 吹掃 3-(4-胺基-7-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(220 mg, 0.519 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(383

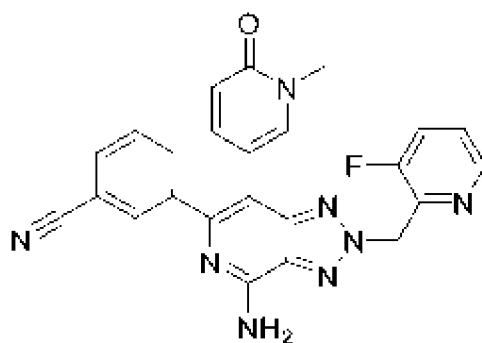
mg, 1.037 mmol)及氯化銅(I) (61.6 mg, 0.622 mmol)、氯化鋰(26.4 mg, 0.622 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (59.9 mg, 0.052 mmol)於 THF (1 mL)中之混合物，且然後在 90°C 下加熱並攪拌 2 h。用甲醇稀釋反應物且用製備型 LCMS (pH=2)純化以獲得期望產物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.02 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J*₁ = 4.60 Hz, *J*₂ = 1.32 Hz, 1H), 7.90-8.30 (bs, 2H), 7.76-7.89 (m, 3H), 7.66 (dd, *J*₁ = 5.25 Hz, *J*₂ = 1.25 Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 6.25 (s, 2H)。C₂₂H₁₅FN₉ 之 LC-MS 計算值：424.1 (M+H)⁺；實驗值：424.3 (M+H)⁺。

實例 31. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



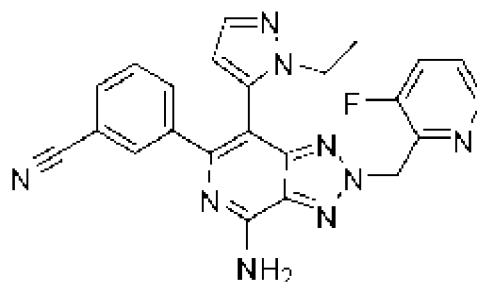
【0297】 將碳酸銨(46.1 mg, 0.141 mmol)添加至 3-(4-胺基-7-溴-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(30 mg, 0.071 mmol)及吡啶-4-基硼酸(17.38 mg, 0.141 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中。用 N₂ 將所得混合物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (5.56 mg, 7.07 μmol)。將反應混合物在微波照射下在 120°C 下攪拌 1.5 h。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。C₂₃H₁₆FN₈ 之 LC-MS 計算值：423.1 (M+H)⁺；實驗值：423.3 (M+H)⁺。

實例 32. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



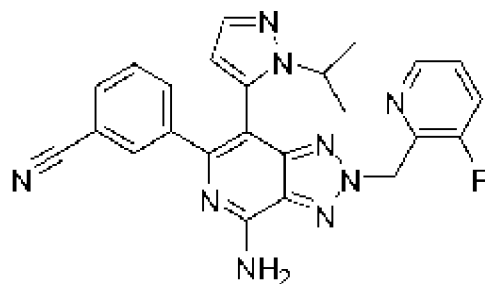
【0298】 上述標題化合物係根據實例 31 中所述之程序合成，只是使用(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。C₂₄H₁₈FN₈O 之 LC-MS 計算值：453.2 (M+H)⁺；實驗值：453.3 (M+H)⁺。

實例 33. 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0299】 上述標題化合物係根據實例 31 中所述之程序合成，只是使用(1-乙基-1H-吡唑-5-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。C₂₃H₁₉FN₉ 之 LC-MS 計算值：440.2 (M+H)⁺；實驗值：440.3 (M+H)⁺。

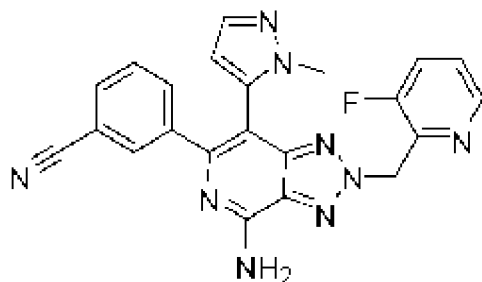
實例 34. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0300】 上述標題化合物係根據實例 31 中所述之程序合成，只是使用(1-異丙

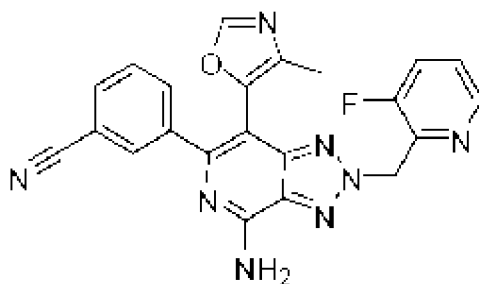
基-1H-吡啶-5-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。C₂₄H₂₁FN₉ 之 LC-MS 計算值：454.2 (M+H)⁺；實驗值：454.3 (M+H)⁺。

實例 35. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



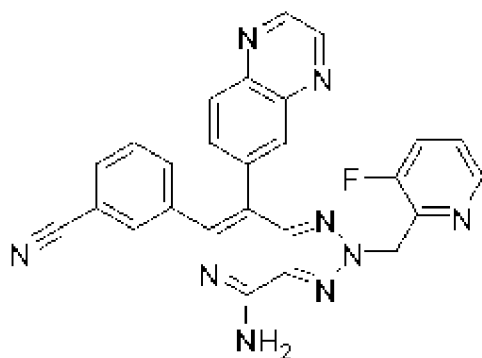
【0301】 上述標題化合物係根據實例 31 中所述之程序合成，只是使用(1-甲基-1H-吡啶-5-基)硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。C₂₂H₁₇FN₉ 之 LC-MS 計算值：426.2 (M+H)⁺；實驗值：426.3 (M+H)⁺。

實例 36. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



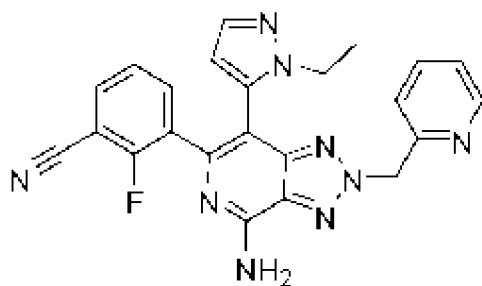
【0302】 上述標題化合物係根據實例 31 中所述之程序合成，只是使用 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑而非使用吡啶-4-基硼酸。C₂₂H₁₆FN₈O 之 LC-MS 計算值：427.1 (M+H)⁺；實驗值：427.3 (M+H)⁺。

實例 37. 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(喹啶啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

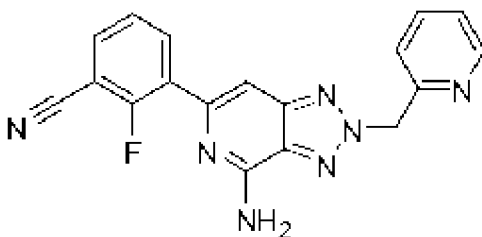


【0303】 上述標題化合物係根據實例 31 中所述之程序合成，只是使用喹啉-6-基硼酸而非使用吡啶-4-基硼酸。 $C_{26}H_{17}FN_9$ 之 LC-MS 計算值：474.2 (M+H)⁺；實驗值：474.3 (M+H)⁺。

實例 38. 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



步驟 A. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



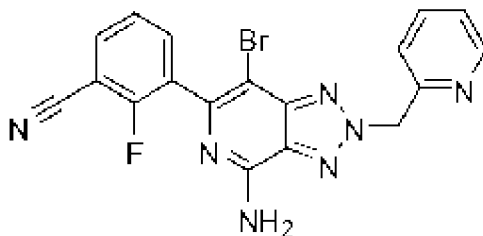
【0304】 向 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(300 mg, 0.730 mmol)及(3-氰基-2-氟苯基)硼酸(241 mg, 1.460 mmol)之混合物中添加碳酸鈉(476 mg, 1.460 mmol)。用 N_2 將反應物吹掃 2 min。將反應物在 120°C 下攪拌 1.5 h。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾並在

第 114 頁(發明說明書)

減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(260 mg, 72%)。

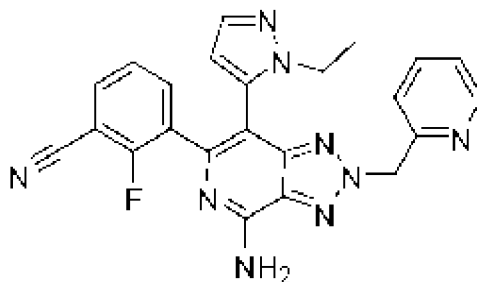
【0305】 自前述步驟獲得 TFA (5.0 mL)中之中間體(260 mg, 0.525 mmol)，且將反應物在 100°C下攪拌 1h。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(151 mg, 83%)。C₁₈H₁₃FN₇之 LC-MS 計算值：346.1 (M+H)⁺；實驗值：346.3 (M+H)⁺。

步驟 B. 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



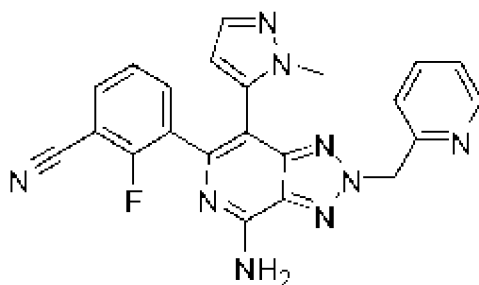
【0306】 將 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈(151 mg, 0.437 mmol)及 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(86 mg, 0.481 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 1h。矽膠上之直接純化提供期望產物(144 mg, 78%)。C₁₈H₁₂BrFN₇之 LC-MS 計算值：424.0 (M+H)⁺及 426.0 (M+H)⁺；實驗值：424.3 (M+H)⁺及 426.3 (M+H)⁺。

步驟 C. 3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



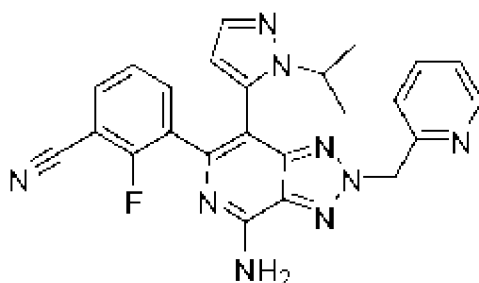
【0307】 將碳酸銨(23.04 mg, 0.071 mmol)添加至 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈(30 mg, 0.071 mmol)及(1-乙基-1H-吡啶-5-基)硼酸(19.79 mg, 0.141 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 ml)及水(0.2 ml)中之混合物中。用 N₂將反應物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (7.07 μmol)。將反應物在 120°C下攪拌 1.5 h。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。C₂₃H₁₉FN₉之 LC-MS 計算值：440.2 (M+H)⁺；實驗值：440.3 (M+H)⁺。

實例 39. 3-(4-胺基-7-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



【0308】 上述標題化合物係根據實例 38 中所述之程序合成，只是使用(1-甲基-1H-吡啶-5-基)硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡啶-5-基)硼酸。C₂₂H₁₇FN₉之 LC-MS 計算值：426.2 (M+H)⁺；實驗值：426.3 (M+H)⁺。

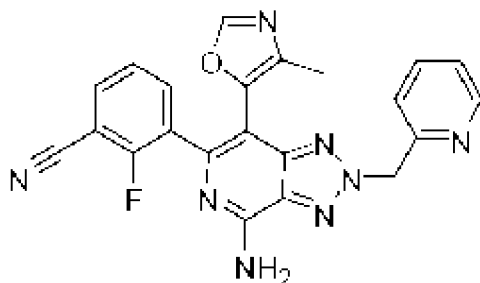
實例 40. 3-(4-胺基-7-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



【0309】 上述標題化合物係根據實例 38 中所述之程序合成，只是使用(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡啶-5-基)硼酸。C₂₄H₂₁FN₉之 LC-MS

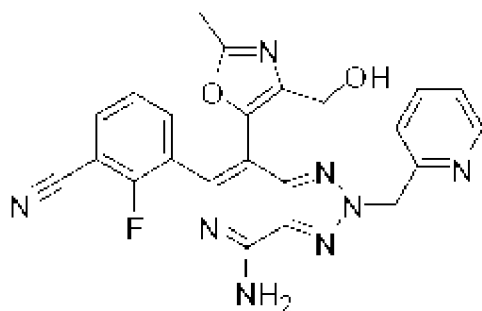
計算值：454.2 (M+H)⁺；實驗值：454.3 (M+H)⁺。

實例 41. 3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

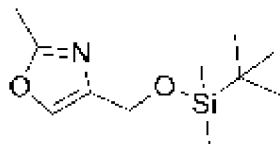


【0310】 上述標題化合物係根據實例 38 中所述之程序合成，只是使用(4-甲基噁唑-5-基)硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡啶-5-基)硼酸。C₂₂H₁₆FN₈O 之 LC-MS 計算值：427.1 (M+H)⁺；實驗值：427.3 (M+H)⁺。

實例 42. 3-(4-胺基-7-(4-(羥甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



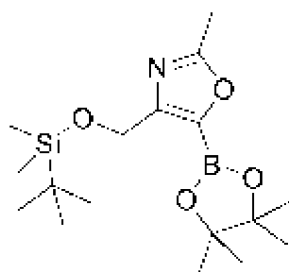
步驟 A. 4-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-甲基噁唑



【0311】 在圓底燒瓶中在 N₂ 下在室溫下，用第三丁基氯二甲基矽烷(8.52 g, 53.7 mmol)、然後用咪唑(3.69 g, 53.67 mmol)處理 2-甲基噁唑-4-基)甲醇(5.40 g, 26.8 mmol)於 CH₂Cl₂ (56.0 mL)中之溶液且將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 h。然後添加水，且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾，濃縮並經由管

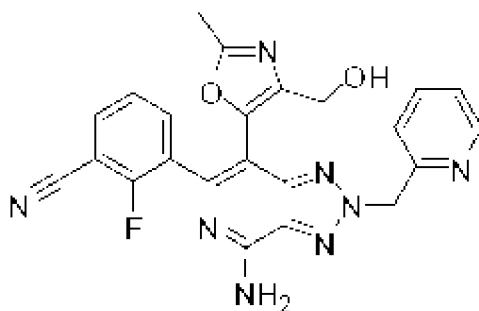
柱層析(庚烷/乙酸乙酯)純化以獲得期望產物。 $C_{11}H_{22}NO_2Si$ 之 LC-MS 計算值：228.1 (M+H)⁺；實驗值：228.3 (M+H)⁺。

步驟 B. 4-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑



【0312】 在 N_2 氣氛下，向燒瓶中裝填 $[Ir(OMe)(1,5-cod)]_2$ (13 mg, 0.019 mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.085 mL, 0.58 mmol)及戊烷(2.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 10 至 15 min。添加 4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基(dtbpy) (10.5 mg, 0.039 mmol)，且將反應混合物再攪拌 20 min。然後添加二乙醚(2.0 mL)中之 4-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-甲基噁唑(83 mg, 0.39 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌直至完成。在減壓下去除溶劑，且用戊烷洗滌粗物質以提供期望產物。 $C_{17}H_{33}BNO_4Si$ 之 LC-MS 計算值：354.2 (M+H)⁺；實驗值：354.2 (M+H)⁺。

步驟 C. 3-(4-胺基-7-(4-(羥甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



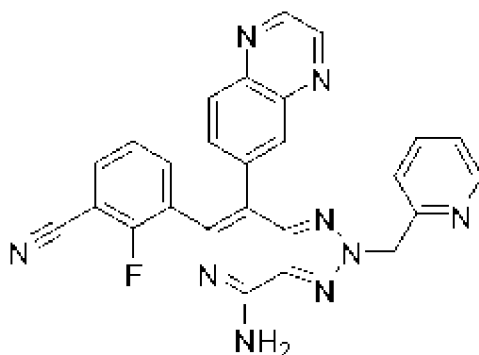
【0313】 將碳酸銨(77 mg, 0.236 mmol)添加至 3-(4-胺基-7-溴-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈(50 mg, 0.118 mmol)及 4-(((第

第 118 頁(發明說明書)

三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑(83 mg, 0.236 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.20 mL)中之混合物中。用 N₂ 將反應物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (9.20 mg, 0.012 mmol)。將反應物在 120°C 下攪拌 1.5 h。

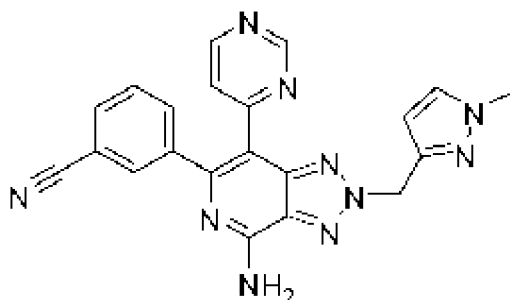
【0314】 向反應混合物中添加 TFA (1.0 mL, 12.98 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1h。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。C₂₃H₁₈FN₈O₂ 之 LC-MS 計算值：457.2 (M+H)⁺；實驗值：457.3 (M+H)⁺。

實例 43. 3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈

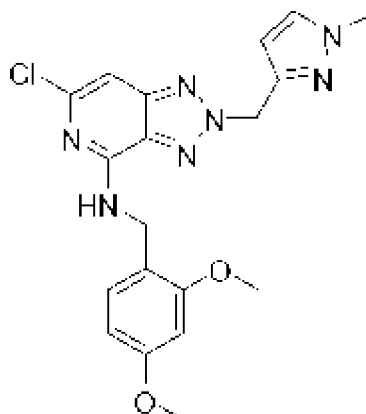


【0315】 標題化合物係根據實例 38 中所述之程序合成，只是使用喹啉-6-基硼酸而非使用(1-乙基-1H-吡啶-5-基)硼酸。C₂₆H₁₇FN₉ 之 LC-MS 計算值：474.2 (M+H)⁺；實驗值：474.3 (M+H)⁺。

實例 44. 3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

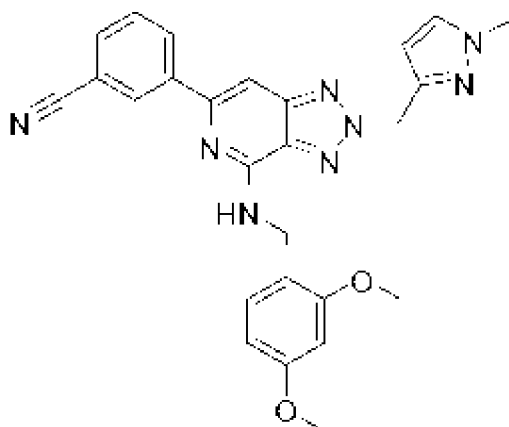


步驟A 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



【0316】 在 0°C 下向 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1000 mg, 3.13 mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇(421 mg, 3.75 mmol)及三苯基膦(1641 mg, 6.25 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙基酯(0.739 mL, 3.75 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1h。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物(345 mg, 27%)。C₁₉H₂₁ClN₇O₂ 之 LC-MS 計算值：414.1 (M+H)⁺；實驗值：414.2 (M+H)⁺。

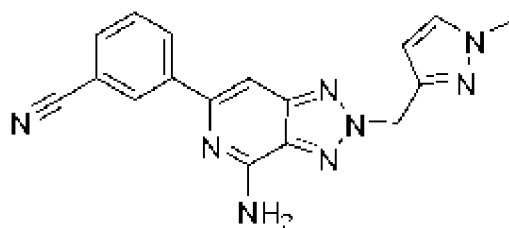
步驟 B. 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0317】 將碳酸銫(543 mg, 1.667 mmol)添加至 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(345 mg,

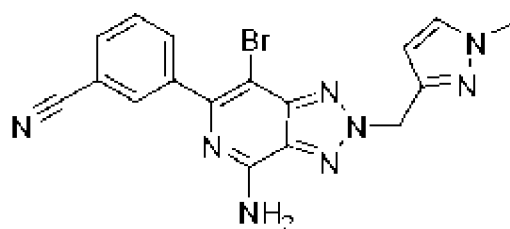
0.834 mmol)、(3-氰基苯基)硼酸(245 mg, 1.667 mmol)於 1,4-二噁烷(10 ml)及水(1.00 ml)中之混合物中。用 N₂ 將反應物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (65.6 mg, 0.083 mmol)。將反應物在 120°C 下攪拌 1.5 h。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(305 mg, 76%)。C₂₆H₂₅N₈O₂ 之 LC-MS 計算值：481.2 (M+H)⁺；實驗值：481.3 (M+H)⁺。

步驟 C. 3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



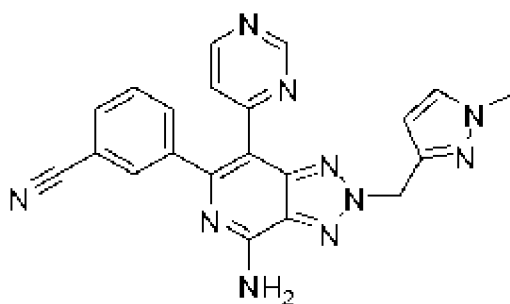
【0318】 將 3-(4-((2,4-二甲氧基苯基)胺基)-2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(305.3 mg, 0.635 mmol)於 TFA (5 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 1h。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(159 mg, 76%)。C₁₇H₁₅N₈ 之 LC-MS 計算值：331.1 (M+H)⁺；實驗值：331.3 (M+H)⁺。

步驟 D. 3-(4-胺基-7-溴-2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0319】 將 3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(159 mg, 0.481 mmol)及 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(90 mg, 0.505 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物在 0°C 下攪拌 1h。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物(149 mg, 76%)。C₁₇H₁₄BrN₈之 LC-MS 計算值：409.1 (M+H)⁺及 411.1 (M+H)⁺；實驗值：409.3 (M+H)⁺及 411.3 (M+H)⁺。

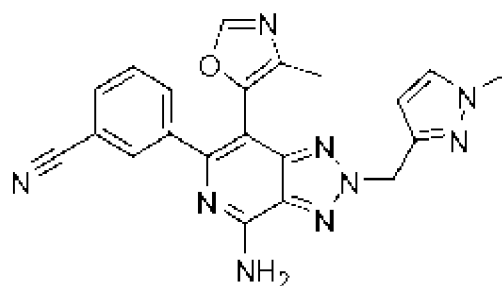
步驟 E. 3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-(嘓啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0320】 首先用 N₂ 吹掃 3-(4-胺基-7-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(220 mg, 0.538 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘓啶(50 mg, 0.135 mmol)及氯化銅(I) (63.9 mg, 0.645 mmol)、氯化鋰(27.3 mg, 0.645 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (62.1 mg, 0.054 mmol)於 THF (1 ml)中之混合物，且然後在 90°C 下加熱並攪拌 2 h。

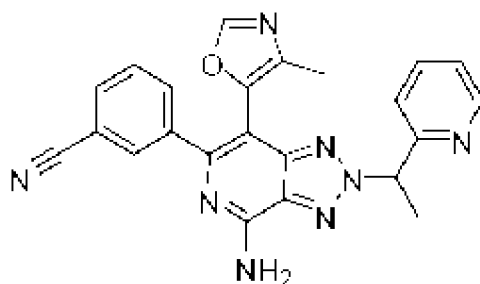
【0321】 用甲醇稀釋反應物且用製備型 LCMS (pH 2)純化以獲得期望化合物。C₂₁H₁₇N₁₀之 LC-MS 計算值：409.2 (M+H)⁺；實驗值：409.3 (M+H)⁺。

實例 45. 3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

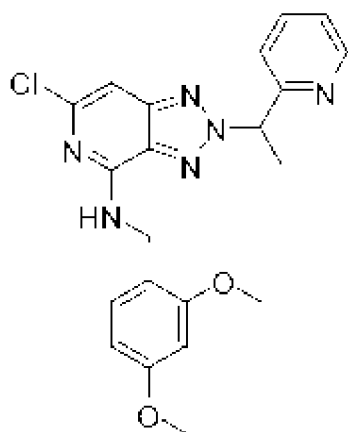


【0322】 將碳酸銫(159 mg, 0.489 mmol)添加至 3-(4-胺基-7-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(100 mg, 0.244 mmol) 及 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑(102 mg, 0.489 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中。用 N₂ 將反應物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (17 mg, 0.024 mmol)。將反應物在 120°C 下攪拌 1.5 h。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。C₂₁H₁₈N₉O 之 LC-MS 計算值：412.2 (M+H)⁺；實驗值：412.3 (M+H)⁺。

實例 46. 3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈

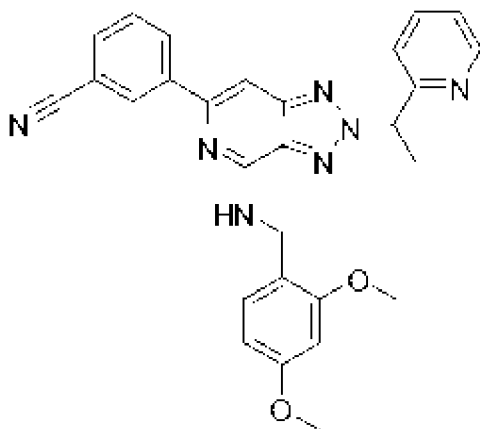


步驟 A. 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



【0323】 將 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺 (1000 mg, 3.13 mmol)、1-(吡啶-2-基)乙-1-醇(462 mg, 3.75 mmol)、三苯基膦(1641 mg, 6.25 mmol)及偶氮二甲酸二異丙基酯(0.739 mL, 3.75 mmol)之混合物在 0°C 下攪拌 1h。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物(359 mg, 27%)。C₂₁H₂₂ClN₆O₂ 之 LC-MS 計算值：425.1 (M+H)⁺；實驗值：425.3 (M+H)⁺。

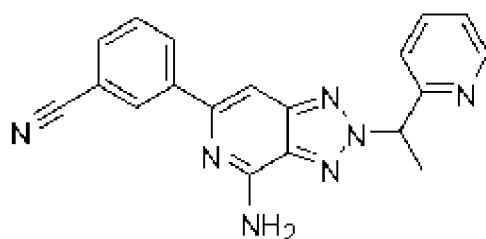
步驟 B. 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0324】 將碳酸銨(551 mg, 1.690 mmol)添加至 6-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(359 mg, 0.845 mmol)及(3-氰基苯基)硼酸(248 mg, 1.690 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(1.00 mL)中之混合物。用 N₂ 將所得反應混合物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (66.5 mg, 0.084 mmol)。將反應物

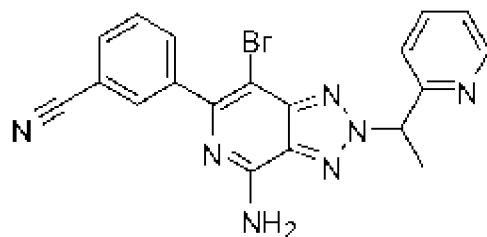
在 120°C 下攪拌 1.5 h。用 20 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水淬滅反應。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物(347 mg, 84%)。C₂₈H₂₆N₇O₂ 之 LC-MS 計算值：492.2 (M+H)⁺；實驗值：492.3 (M+H)⁺。

步驟 C. 3-(4-胺基-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0325】 將 3-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(347 mg, 0.707 mmol)於 TFA (5.00 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 1h。在減壓下蒸發 TFA 且然後添加 20 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 20 mL 乙酸乙酯。分離有機相且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之萃取物，過濾並在減壓下蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物以提供期望產物 (200 mg, 83%)。C₁₉H₁₆N₇ 之 LC-MS 計算值：342.1 (M+H)⁺；實驗值：342.3 (M+H)⁺。

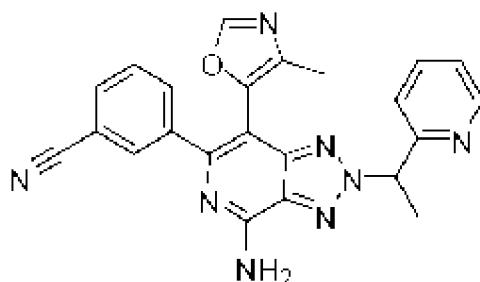
步驟 D. 3-(4-胺基-7-溴-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0326】 將 3-(4-胺基-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(200 mg, 0.586 mmol)及 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(115 mg, 0.644 mmol)於 THF (10 ml)中之混合物在 0°C 下攪拌 1h。矽膠管柱上之直接純化提供期望產物

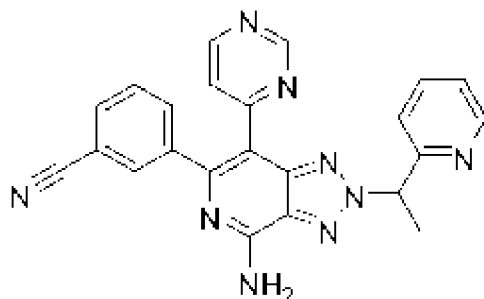
(197 mg, 80%)。C₁₉H₁₅BrN₇之 LC-MS 計算值：420.1 (M+H)⁺及 422.1(M+H)⁺；實驗值：420.3 (M+H)⁺及 422.3 (M+H)⁺。

步驟 E. 3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0327】 將碳酸銨(132 mg, 0.404 mmol)添加至 3-(4-胺基-7-溴-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(85 mg, 0.202 mmol)及 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噁唑(85 mg, 0.404 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中。用 N₂ 將所得混合物吹掃 2 min 且添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.020 mmol)。將反應物在 120°C 下攪拌 1.5 h。用甲醇稀釋反應混合物。製備型 HPLC 上之直接純化提供期望產物。C₂₃H₁₉N₈O 之 LC-MS 計算值：423.2 (M+H)⁺；實驗值：423.3 (M+H)⁺。

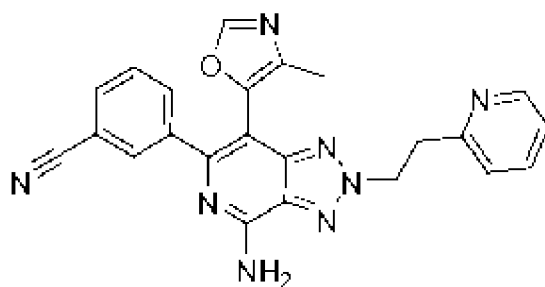
實例 47. 3-(4-胺基-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0328】 首先用 N₂ 吹掃 3-(4-胺基-7-溴-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈(85 mg, 0.202 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嘧啶(50 mg,

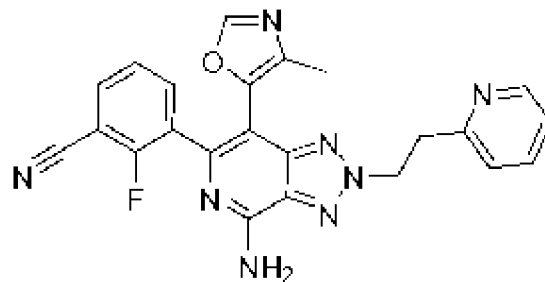
0.135 mmol)及氯化銅(I) (24.03 mg, 0.243 mmol)、氯化鋰(10.29 mg, 0.243 mmol)及四(三苯基膦)鈦(0) (23.37 mg, 0.020 mmol)於 THF (1 ml)中之混合物，且然後在 90C 下加熱並攪拌 2 h。用甲醇稀釋反應物且用製備型 LCMS (pH=2)純化以獲得期望產物。C₂₃H₁₈N₉之 LC-MS 計算值：420.2 (M+H)⁺；實驗值：420.3 (M+H)⁺。

實例 48. 3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈



【0329】 上述標題化合物係根據實例 46 中所述之程序合成，只是在步驟 A 中使用 2-(吡啶-2-基)乙-1-醇而非使用 1-(吡啶-2-基)乙-1-醇。C₂₃H₁₉N₈O 之 LC-MS 計算值：423.2 (M+H)⁺；實驗值：423.3 (M+H)⁺。

實例 49. 3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈



【0330】 上述標題化合物係根據實例 48 中所述之程序合成，只是使用(2-氟-3-氰基苯基)硼酸而非使用(3-氰基苯基)硼酸。C₂₃H₁₈FN₈O 之 LC-MS 計算值：441.2 (M+H)⁺；實驗值：441.3 (M+H)⁺。

實例 A. 腺苷 A2A 受體環 AMP GS 分析

【0331】 將穩定轉染之表現人類腺苷 A2A 受體之 HEK-293 細胞(Perkin Elmer)

第 127 頁(發明說明書)

維持在含有 10% FBS 及 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 遺傳黴素(Geneticin)之 MEM 培養基(Life Technologies)中。在分析前 18 至 24 小時，從培養物中去除遺傳黴素。將使用 FRET (螢光共振能量轉移)技術之 cisbio cAMP-GS 動態套組用於量測細胞中之 cAMP 累積。將適當濃度之本揭示案之化合物與白色 96 孔半區板(Perkin Elmer)中之 10000 個細胞/孔混合，且在 RT 下輕輕搖動 30 min。將 4 nM 之促效劑 CGS21680 (R&D Technologies)添加至每個孔，且在室溫下輕輕搖動 60 min。將偵測試劑 d2 標記之 cAMP (受體)及抗 cAMP 穴狀化合物(供體)添加至每個孔，且在室溫下輕輕搖動 60 min。在 Pherastar (BMG Labtech)上讀取板，計算螢光比率 665/620，並藉由使用 GraphPad Prism 擬合對照百分比對化合物濃度對數之曲線來進行 EC_{50} 測定。

實例 B. 腺苷 A_{2B} 受體環 AMP GS 分析

【0332】 將穩定轉染之表現人類腺苷 A_{2B} 受體之 HEK-293 細胞(Perkin Elmer)維持在含有 10% FBS 及 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 遺傳黴素之 MEM 培養基(Life Technologies)中。在分析前 18 至 24 小時，自培養物去除遺傳黴素。將使用 FRET (螢光共振能量轉移)技術之 cisbio cAMP-GS 動態套組用於量測細胞中之 cAMP 累積。將適當濃度之本揭示案之化合物與白色 96 孔半區板(Perkin Elmer)中之 10000 個細胞/孔混合，且在室溫下輕輕搖動 30 min。將 12 nM 之促效劑 NECA (R&D Technologies)添加至每個孔，且在室溫下輕輕搖動 60 min。將偵測試劑 d2 標記之 cAMP (受體)及抗 cAMP 穴狀化合物(供體)添加至每個孔，且在 RT 下輕輕搖動 60 min。在 Pherastar (BMG Labtech)上讀取板，計算螢光比率 665/620，並藉由使用 GraphPad Prism 擬合對照百分比對化合物濃度對數之曲線來進行 EC_{50} 測定。經由此方法獲得之實例之 EC_{50} 數據顯示於表 1 中。

【0333】 表 1. 下文提供 A_{2A}_Ki 數據及 A_{2B}_cAMP_ EC_{50} 數據。符號「†」指示

A_{2A_Ki} 或 $A_{2B_cAMP_EC_{50}} \leq 10$ nM, 「††」指示 A_{2A_Ki} 或 $A_{2B_cAMP_EC_{50}} > 10$ nM 但 ≤ 100 nM。 「†††」指示 A_{2A_Ki} 或 $A_{2B_cAMP_EC_{50}} > 100$ nM 但 ≤ 1 μ M; 且 「††††」指示 A_{2A_Ki} 或 $A_{2B_cAMP_EC_{50}}$ 大於 1 μ M。

實例編號	A_{2A_Ki} (nM)	$A_{2B_cAMP_EC_{50}}$ (nM)
1	†	††
2	†	†
3	†	††
4	†	††
5	NA	NA
6	†	†
7	†	†
8	†	†
9	†	†
10	†	†
11	†	††
12	†	††
13	†	††
14	†	†
15	NA	NA
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	†	††

實例 C. A2A Tag-lite® HTRF 分析

【0334】 在黑色低體積 384 孔聚苯乙烯板(Greiner 784076-25)中進行分析，最終體積為 10 μ L。首先將測試化合物在 DMSO 中連續稀釋，並將 100 nl 添加至板孔，之後添加其他反應組分。DMSO 之最終濃度為 1%。將 Tag-lite®腺苷 A2A 標記之細胞(CisBio C1TT1A2A)以 1:5 稀釋至 Tag-lite 緩衝液(CisBio LABMED)中，並以 1200 g 旋轉 5 min。將沉澱物以 10.4X 初始細胞懸液體積之體積重懸浮於 Tag-lite 緩衝液中，並添加腺苷 A2A 受體紅色拮抗劑螢光配位體(CisBio L0058RED)，其最終濃度為 12.5 nM。將 10 μ l 細胞及配位體混合物添加至分析孔中，並在室溫下培育 45 分鐘，然後在配有 HTRF 337/620/665 光學模組之 PHERAstar FS 板讀取器(BMG Labtech)上讀取。計算螢光配位體之結合百分比；其中 100 nM 之 A2A 拮抗劑對照 ZM 241385 (Tocris 1036)置換配位體 100%，且 1% DMSO 具有 0%置換。將結合%數據對抑制劑濃度之對數擬合至單位點競爭結合模型(GraphPad Prism 7.02 版)，其中配位體常數= 12.5 nM 且配位體 K_d = 1.85 nM。經由此方法獲得之實例之 K_i 數據顯示於表 1 中(參見實例 B)。

實例 D. A2B 過濾結合分析

【0335】 在深孔聚丙烯板(Greiner 786201)中進行分析，最終體積為 550 μ L。

第 130 頁(發明說明書)

首先將測試化合物於 DMSO 中連續稀釋，然後將 5.5ul 添加至板孔中，隨後添加其他反應組分。DMSO 之最終濃度為 3%。將過表現人類腺苷受體 A2B 之 HEK293 細胞膜(Perkin Elmer ES-113-M400UA)在 50 mM HEPES pH 7.0、5 mM MgCl₂、1 mM EDTA (分析緩衝液)中稀釋至 40 µg/mL。將[3H] 8-環戊基-1,3-二丙基黃嘌呤(Perkin Elmer NET974001MC)在分析緩衝液+ 22% DMSO 中稀釋至 24.2 nM，且然後藉由添加至稀釋之膜中進一步稀釋至 1 nM。將 545 µl 之膜及配位體混合物添加至分析孔中，並在室溫下在振盪器上培育 1 小時。然後將膜混合物經預浸泡在 50 mM HEPES pH 6.5、5 mM MgCl₂、1mM EDTA 0.5% BSA 中之 UniFilter GF/C 濾板(Perkin Elmer 6005174)過濾，然後用 5 mL 冰冷之 50 mM HEPES pH 6.5、5 mM MgCl₂、1 mM EDTA 0.2% BSA 洗滌。添加 50 µl MicroScint™混合劑(Perkin Elmer 6013621)，並在 Topcount NXT FS (Perkin Elmer)上讀取板。計算[3H]配位體之結合百分比，其中 1000 nM 之 LUF 5834 (Tocris 4603)對照置換配位體 100%且 3% DMSO 具有 0%置換。將結合%數據與抑制劑濃度之對數擬合至單位點競爭結合模型(GraphPad Prism 7.02 版)，其中配位體常數= 2 nM 且配位體 K_d = 13 nM。

實例 E. A1 及 A3 SPA 結合分析

【0336】 兩種分析皆在最終體積為 50 µL 之白色 384 孔聚苯乙烯板(Greiner 781075)中進行。首先將抑制劑於 DMSO 中連續稀釋且將 100 nL 添加至板孔中，然後添加其他反應組分。DMSO 之最終濃度為 2%。

【0337】 將小麥胚芽凝集素包被之矽酸鋁 SPA 珠(Perkin Elmer RPNQ0023)及過表現每種人類腺苷受體之 CHO-K1 細胞膜在旋轉攪拌器上於 4°C在 50 mM HEPES pH 7.0、5 mM MgCl₂、1 mM EDTA (分析緩衝液)中培育 2 小時。藉由以 6000 g 離心 1 分鐘使珠沉澱，然後丟棄帶有未結合膜之上清液。將珠在分析緩衝

液中重懸浮至原始體積。將每種放射性配位體於分析緩衝液+ 22% DMSO 中稀釋，最終濃度為 12.2X，然後添加至 SPA 珠懸浮液中。將 50 μ l 之 SPA 珠反應混合物添加至分析孔中，並在室溫下以 600 rpm 將板搖動 1 小時。然後使珠沉降 1 小時，然後在 Topcount NXT FS (Perkin Elmer) 上讀取。計算放射性標記配位體之結合百分比，其中 >100X K_i 之對照置換配位體 100% 且 2% DMSO 具有 0% 置換。將結合 % 數據與抑制劑濃度之對數擬合至單位點競爭結合模型 (GraphPad Prism 7.02 版)。分析條件提供於下表 A 中。

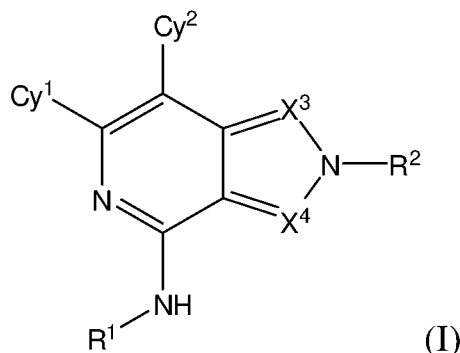
表 A.

分析組分	A1	A3
Hepes 緩衝液中之 SPA 珠	3 mg/mL	1.25 mg/mL
膜	60 μ g/mL Perkin Elmer ES-010	20 μ g/mL Perkin Elemer ES-012
放射性配位體	1 nM [3H] DP-CPX (Perkin Elmer NET974) $K_D = 1$ nM	0.1 nM [125I] MECA (Perkin Elmer NEX312) $K_D = 0.8$ nM
對照	1 μ M DPCPX (Tocris 0439)	0.1 μ M IB-MECA (Tocris 1066)

【0338】 根據前面之描述，除了本文所述之彼等修改外，本發明之各種修改對於熟習此項技術者而言將顯而易見。該等修改亦欲落入所附申請專利範圍之範圍內。本申請中引用之每篇參考文獻、包括所有專利、專利申請案及出版物之全文皆以引用方式併入本文中。

【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或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，



其中：

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ；

Cy^1 係苯基，該苯基視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個經獨立選擇之 R^5 取代基取代；

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

R^1 係 H；

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

每一 R^{2A} 係獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、苯基、C₃₋₇環烷基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-7員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN及OR^{a21}；

每一R^{a21}係H；

R³係選自H及D；

R⁴係選自H及D；

每一R⁵係獨立地選自鹵基及CN；

每一R⁶係獨立地選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、CN及OR^{a6}，其中R⁶之該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1個、2個、3個、4個、5個或6個經獨立選擇之R^{6A}取代基取代，

或者，兩個R⁶基團一起形成側氧基；

每一R^{a6}係獨立地選自H及C₁₋₆烷基；且

每一R^{6A}係獨立地選自OH、CN、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆烷基胺基及二(C₁₋₆烷基)胺基。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中X³係N且X⁴係N。

【請求項 3】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中X³係CR³且X⁴係N。

【請求項 4】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中X³係N且X⁴係CR⁴。

【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中Cy¹係苯基，其中該苯基視情況

經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^5 取代基取代。

【請求項 6】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 Cy^1 係苯基，該苯基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^5 取代基取代；且

每一 R^5 係獨立地選自鹵基、及 CN。

【請求項 7】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 Cy^1 係苯基，該苯基視情況經 1 或 2 個經獨立選擇之 R^5 取代基取代；且

每一 R^5 係獨立地選自鹵基及 CN。

【請求項 8】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 Cy^1 係氰基苯基，該氰基苯基視情況經氟取代。

【請求項 9】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 Cy^2 係 5-10 員雜芳基或 4-7 員雜環烷基，其中該 5-10 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^6 取代基取代。

【請求項 10】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 Cy^2 係 5-10 員雜芳基或 4-7 員雜環烷基，其中該 5-10 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^6 取代基取代；且

每一 R^6 係獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、及 OR^{a6} ，其中 R^6 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代，

或者，兩個 R⁶ 基團一起形成側氧基。

【請求項 11】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 Cy² 係 5-10 員雜芳基或 4-7 員雜環烷基，其中該 5-10 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個或 3 個經獨立選擇之 R⁶ 取代基取代；且

每一 R⁶ 係獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 OH 取代

或者，兩個 R⁶ 基團一起形成側氧基。

【請求項 12】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 Cy² 係選自嘧啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-5-基、吡啶-4-基、1-異丙基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、3-甲基吡啶-4-基、4-(羥甲基)-2-甲基噁唑-5-基、4-甲基噁唑-5-基、噁唑-5-基、喹啉-6-基及喹啉-6-基。

【請求項 13】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 R² 係選自苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆ 烷基-及該(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆ 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代。

【請求項 14】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 R² 係選自苯基、C₃₋₇ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基-、(5-6 員

雜芳基)-C₁₋₆烷基-及(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-，其中該苯基、C₃₋₇環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-及該(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

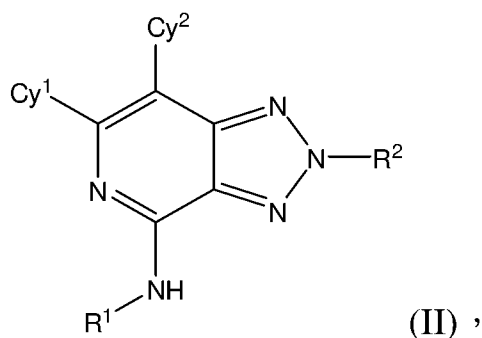
每一 R^{2A} 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₇環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₆烷基-、(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₆烷基-、CN 及 OR^{a21}。

【請求項 15】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 R² 係苯基-C₁₋₃烷基-或(5-6 員雜芳基)-C₁₋₃烷基-，其中該苯基-C₁₋₃烷基-及該(5-6 員雜芳基)-C₁₋₃烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；且

每一 R^{2A} 係獨立地選自鹵基、C₁₋₆烷基及 C₁₋₆鹵烷基。

【請求項 16】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中 R² 係選自吡啶-2-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基、(3-氟吡啶-2-基)甲基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、1-(吡啶-2-基)乙基、2-(吡啶-2-基)乙基及 2-氟苯甲基。

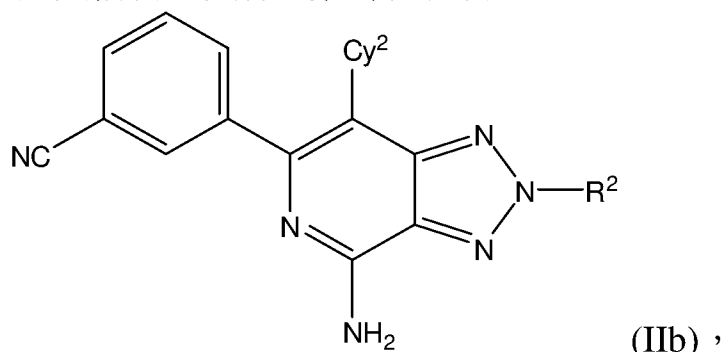
【請求項 17】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其係式(II)化合物：



第 5 頁(發明申請專利範圍)

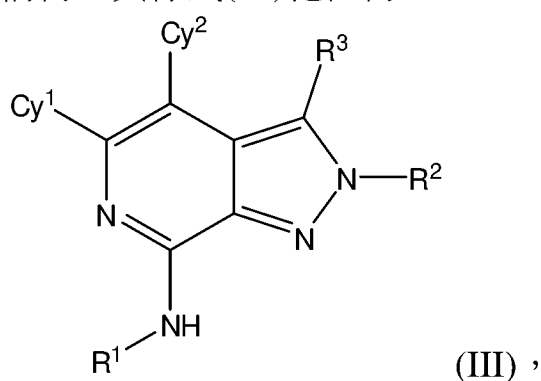
或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物。

【請求項 18】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其係式(IIb)化合物：



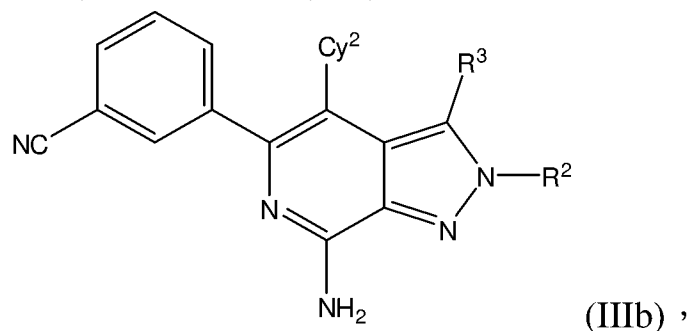
或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物。

【請求項 19】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其係式(III)化合物：



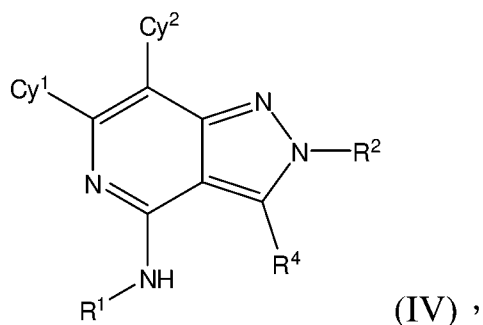
或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物。

【請求項 20】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其係式(IIIb)化合物：



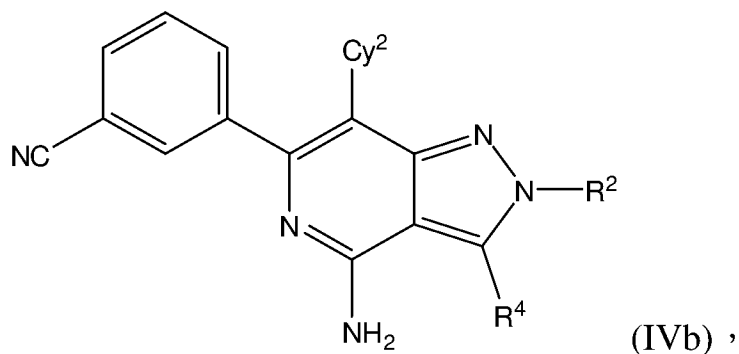
或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物。

【請求項 21】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其係式(IV)化合物：



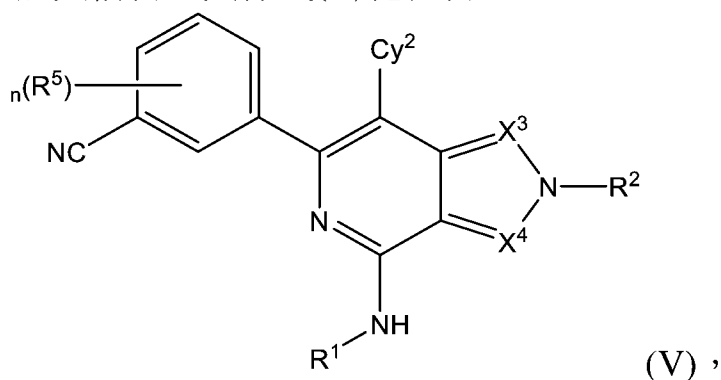
或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物。

【請求項 22】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其係式(IVb)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物。

【請求項 23】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其係式(V)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，

其中 n 係 0、1 或 2。

【請求項 24】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其中

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ；

其中 X^3 及 X^4 中之至少一者係 N；

Cy^1 係苯基，該苯基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^5 取代基取代；

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

R^1 係 H；

R^2 係苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及(4-7 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-，其中 R^2 之該苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-及該(4-7 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{2A} 取代基取代；

每一 R^{2A} 係獨立地選自 D、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基-、CN 及 OR^{a21} ，；

R^{a21} 係 H；

R^3 係 H；

R^4 係 H；

每一 R^5 係獨立地選自、鹵基及 CN；

每一 R⁶ 係獨立地選自 D、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、CN 及 OR^{a6}，其中 R⁶ 之該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個經獨立選擇之 R^{6A} 取代基取代，

或者，兩個 R⁶ 基團一起形成側氧基；

每一 R^{a6} 係獨立地選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；且

每一 R^{6A} 係獨立地選自 OH、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基及 C₁₋₆ 烷基胺基。

【請求項 25】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其選自：

3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(2-氟苯基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(7-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲脞；

3-(7-胺基-4-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲脞；

3-(7-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲脞；

3-(7-胺基-4-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲脞；

3-(7-胺基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲脞；

3-(7-胺基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲脞；

3-(7-胺基-4-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲脞；

3-(7-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-4-(嘧啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲脞；

3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲脞；

3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲脞；

3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲脞；

3-(4-胺基-7-(3-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]

吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(4-(羥甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹喔啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(3-甲基吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(喹啶-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(4-(羥甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-2-(吡啶-2-基甲基)-2H-[1,2,3]三

唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(吡啶-2-基甲基)-7-(喹啉-6-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(嘧啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；及

3-(4-胺基-7-(4-甲基噁唑-5-基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈，

或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物。

【請求項 26】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，其係 3-(4-胺基-2-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈，或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物。

【請求項 27】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物，以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

- 【請求項 28】 一種如請求項 1 至 26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之水合物或立體異構物之用途，其係用於製備治療患者之疾病或病症之藥劑，其中該疾病或病症係膀胱癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、前列腺癌或頭頸癌。
- 【請求項 29】 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症係頭頸癌。
- 【請求項 30】 如請求項 29 之用途，其中該頭頸癌係頭頸鱗狀細胞癌。
- 【請求項 31】 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症係肺癌。
- 【請求項 32】 如請求項 31 之用途，其中該肺癌係非小細胞肺癌(NSCLC)。
- 【請求項 33】 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症係卵巢癌。
- 【請求項 34】 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症係前列腺癌。
- 【請求項 35】 如請求項 34 之用途，其中該前列腺癌係轉移性去勢抗性前列腺癌(mCRPC)。
- 【請求項 36】 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症為乳癌。
- 【請求項 37】 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症為膀胱癌。
- 【請求項 38】 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症為結腸直腸癌。
- 【請求項 39】 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症為胰臟癌。