



(21)申請案號：108111285 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D413/14 (2006.01) C07D471/04 (2006.01)
A61K31/423 (2006.01) A61P37/04 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/30 美國 62/650,821
2018/06/21 美國 62/687,964

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

(72)發明人：吳亮星 WU, LIANGXING (CN) ； 李經緯 LI, JINGWEI (CN) ； 姚 文清 YAO, WENQING (US)

(74)代理人：陳長文

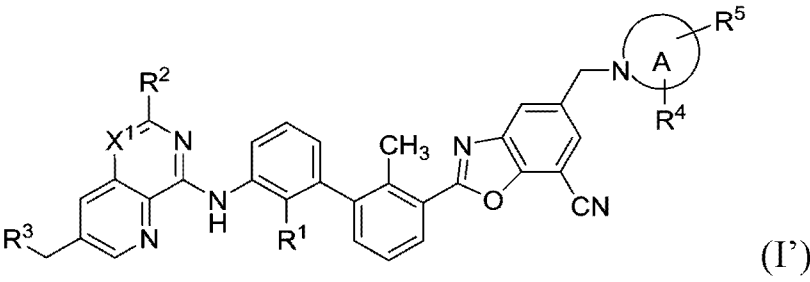
審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：56 項 圖式數：0 共 113 頁

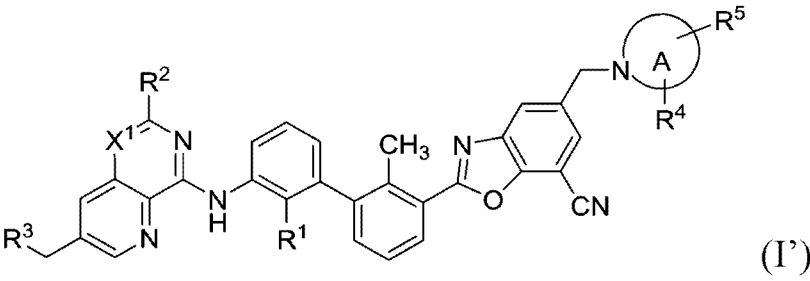
(54)名稱
作為免疫調節劑之雜環化合物

(57)摘要

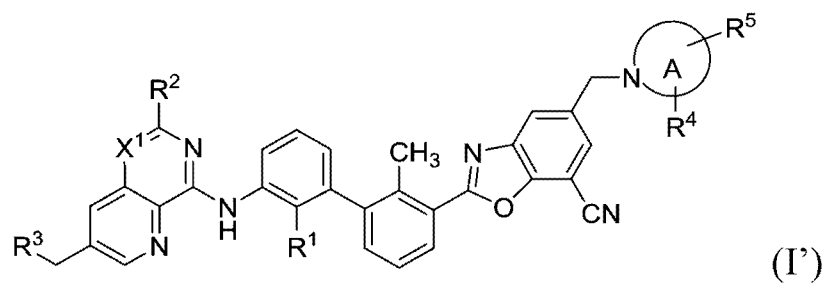
本發明揭示式(I')化合物、使用該等化合物作為免疫調節劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療、預防或改善諸如癌症或感染之疾病或病症。



Disclosed are compounds of Formula (I'), methods of using the compounds as immunomodulators, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders such as cancer or infections.



特徵化學式：





公告本

I851563

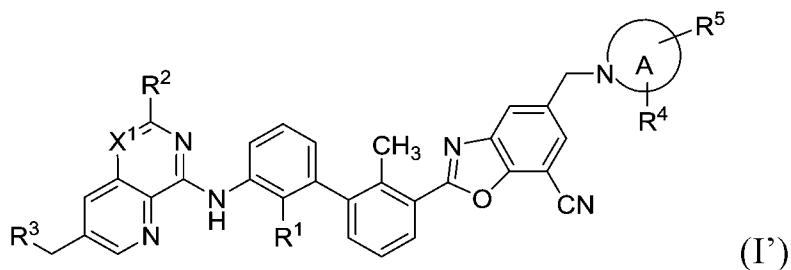
【發明摘要】

【中文發明名稱】作為免疫調節劑之雜環化合物

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS
IMMUNOMODULATORS

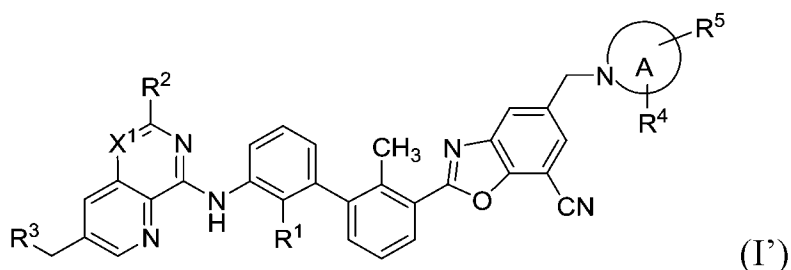
【中文】

本發明揭示式(I')化合物、使用該等化合物作為免疫調節劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療、預防或改善諸如癌症或感染之疾病或病症。



【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I'), methods of using the compounds as immunomodulators, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders such as cancer or infections.

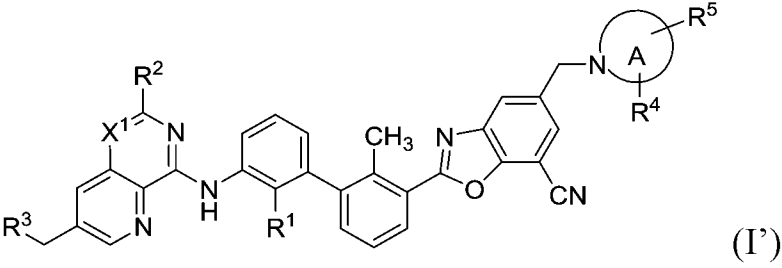


【指定代表圖】無

【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】作為免疫調節劑之雜環化合物

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS
IMMUNOMODULATORS

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於醫藥活性化合物。本發明提供化合物以及其組合物及使用方法。該等化合物調節PD-1/PD-L1蛋白質/蛋白質相互作用且可用於治療包括感染性疾病及癌症之多種疾病。

【先前技術】

【0002】 免疫系統在控制及根除諸如癌症之疾病中起重要作用。然而，癌細胞常常發展躲避或抑制免疫系統之策略以利於其生長。一種此類機制係改變在免疫細胞上表現之共刺激及共抑制分子的表現(Postow等人, *J. Clinical Oncology* 2015, 1-9)。已證明阻斷諸如PD-1之抑制免疫檢查點的信號傳導係一種有前景及有效之治療模式。

【0003】 程式性細胞死亡蛋白-1 (PD-1)亦稱CD279，係一種在活化T細胞、天然殺手T細胞、B細胞及巨噬細胞上表現之細胞表面受體(Greenwald等人, *Annu. Rev. Immunol* 2005, 23:515-548；Okazaki及Honjo, *Trends Immunol* 2006, (4):195-201)。其充當內部負反饋系統以防止T細胞活化，此又降低自身免疫性且促進自身耐受性。此外，亦已知PD-1在抑制如癌症及病毒感染之疾病中之抗原特異性T細胞反應中起關鍵作用(Sharpe等人, *Nat Immunol* 2007 8, 239-245；Postow等人, *J. Clinical Oncol* 2015, 1-9)。

【0004】 PD-1之結構由細胞外免疫球蛋白可變樣結構域、接著跨膜區及細胞內結構域組成(Parry等人, *Mol Cell Biol* 2005, 9543-9553)。細胞內結構域含有兩

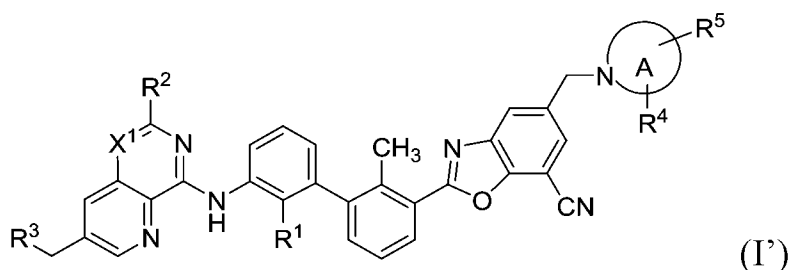
個位於基於免疫受體酪胺酸之抑制基元及基於免疫受體酪胺酸之轉換基元中的磷酸化位點，此表明PD-1負調節T細胞受體介導之信號。PD-1具有兩種配位體PD-L1及PD-L2 (Parry等人, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553 ; Latchman等人, Nat Immunol 2001, 2, 261-268)，且該等配位體之差異在於其表現模式。在巨噬細胞及樹突狀細胞上，響應於脂多醣及GM-CSF治療，PD-L1蛋白質上調，而在T細胞及B細胞上，在T細胞受體及B細胞受體信號傳導後上調。PD-L1亦在幾乎所有腫瘤細胞上均高度表現，且該表現在IFN- γ 治療之後進一步增加(Iwai等人, PNAS2002, 99(19):12293-7 ; Blank等人, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5)。事實上，腫瘤PD-L1表現狀態已顯示在多種腫瘤類型中係預後的(Wang等人, Eur J Surg Oncol 2015 ; Huang等人, Oncol Rep 2015 ; Sabatier等人, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464)。相比之下，PD-L2表現更受限制且主要由樹突狀細胞表現(Nakae等人, J Immunol 2006, 177:566-73)。在T細胞上PD-1與其配位體PD-L1及PD-L2的接合遞送抑制IL-2及IFN- γ 產生以及T細胞受體活化後所誘發之細胞增殖的信號(Carter等人, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43 ; Freeman等人, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。該機制包括募集SHP-2或SHP-1磷酸酶以抑制T細胞受體信號傳導，諸如Syk及Lck磷酸化(Sharpe等人, Nat Immunol 2007, 8, 239-245)。PD-1信號傳導軸之活化亦減弱PKC- θ 活化環磷酸化，PKC- θ 活化環磷酸化係活化NF- κ B及 AP1路徑以及產生諸如IL-2、IFN- γ 及TNF之細胞介素所必需的(Sharpe等人, Nat Immunol 2007, 8, 239-245 ; Carter等人, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43 ; Freeman等人, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。

【0005】 來自臨床前動物研究之若干條證據表明PD-1及其配位體負調節免疫反應。已證明缺乏PD-1之小鼠發生狼瘡樣腎小球性腎炎及擴張型心肌病(Nishimura等人, Immunity 1999, 11:141-151 ; Nishimura等人, Science 2001,

291:319-322)。使用LCMV慢性感染模型，已證明PD-1/PD-L1相互作用抑制病毒特異性CD8 T細胞之效應功能的活化、擴增及獲得(Barber等人, Nature 2006, 439, 682-7)。總言之，此等資料支持發展阻斷PD-1介導之抑制信號傳導級聯以加強或「拯救」T細胞反應之治療性方法。因此，需要阻斷PD-1/PD-L1蛋白質/蛋白質相互作用之新化合物。

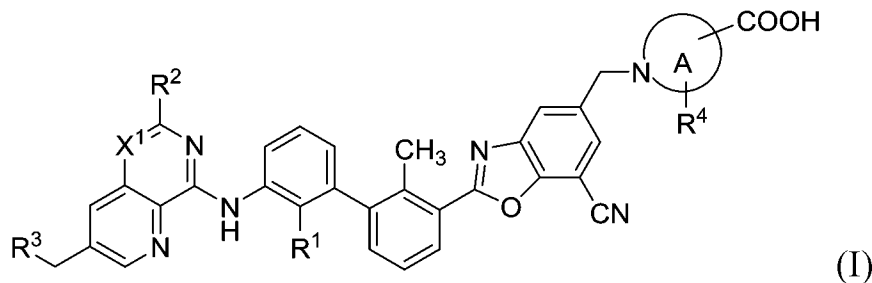
【發明內容】

【0006】 本發明尤其提供一種式(I')化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中構成變數在本文中定義。

【0007】 本發明亦提供一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中構成變數在本文中定義。

【0008】 本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【0009】 本發明進一步提供抑制PD-1/PD-L1相互作用之方法，該方法包括向患者投與本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【0010】 本發明進一步提供治療與PD-1/PD-L1相互作用之抑制相關之疾病或

病症的方法，該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

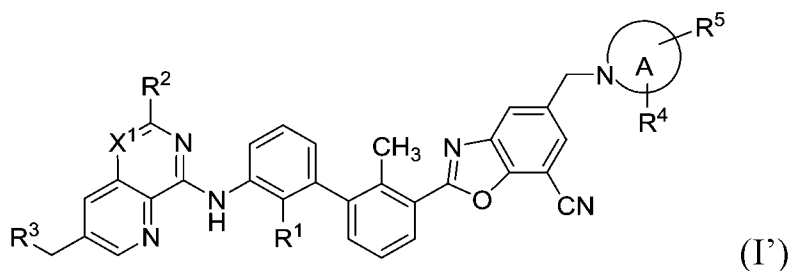
【0011】 本發明進一步提供增強、刺激及/或增加患者中之免疫反應之方法，該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【實施方式】

【0012】 本申請案主張2018年3月30日申請之美國臨時申請案第62/650,821號及2018年6月21日申請之美國臨時申請案第62/687,964號的權益，各案以引用之方式整體併入本文中。

I. 化合物

【0013】 本發明尤其提供式(I')化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

環A為氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啶基；

X¹為CH或N；

R¹為甲基或鹵基；

R²為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵基烷基、C₁₋₄鹵基烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、OH、NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、4至6員雜環烷基或4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-，其中該4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-各具有一或兩個選自O及N之雜原子作為環原子，且其中R²之該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、4至

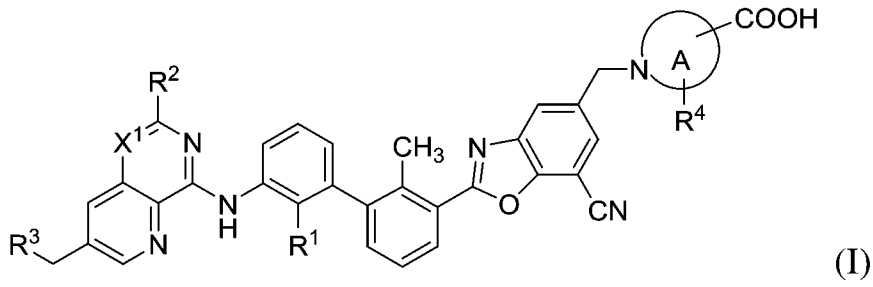
6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-各視情況經1個或2個獨立地選自鹵基、CN及OH之取代基取代；

R³係選自(R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基、(S)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基、(R)-3-羥基吡咯啉-1-基、(S)-3-羥基吡咯啉-1-基、(R)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基、(S)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基、(R)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基及(S)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基；且

R⁴為H或C₁₋₃烷基；且

R⁵為C(O)OH、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NH(CH₃)或C(O)NH(CH₂)₂C(O)OH。

【0014】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

環A為氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啉基；

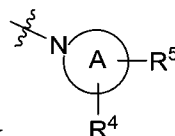
X¹為CH或N；

R¹為甲基或鹵基；

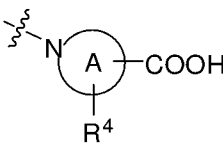
R²為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵基烷基、C₁₋₄鹵基烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、OH、NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、4至6員雜環烷基或4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-，其中該4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-各具有一或兩個選自O及N之雜原子作為環原子，且其中R²之該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-各視情況經1個或2個獨立地選自鹵基、CN及OH之取代基取代；

R³係選自(R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基、(S)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基、(R)-3-羥基吡咯啉-1-基、(S)-3-羥基吡咯啉-1-基、(R)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基、(S)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基、(R)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基及(S)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基；且
R⁴為H或C₁₋₃烷基。

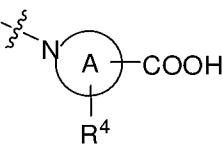
【0015】 在一些實施例中，環A為吡咯啉基。在一些實施例中，環A為哌啉基。在其他實施例中，環A為哌啉基。



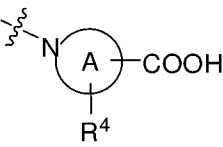
【0016】 在一些實施例中，部分 係選自4-羧基哌啉-1-基、3-羧基吡咯啉-1-基、3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基、4-(N,N-二甲基胺基羰基)哌啉-1-基、4-(N-甲基胺基羰基)哌啉-1-基及4-(2-羧基乙基胺基羰基)哌啉-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。



【0017】 在一些實施例中，部分 係選自4-羧基哌啉-1-基、3-羧基吡咯啉-1-基及3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。

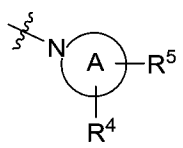


【0018】 在一些實施例中，部分 為4-羧基哌啉-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。

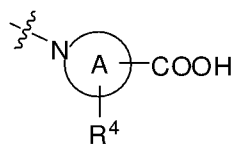


【0019】 在一些實施例中，部分 為3-羧基吡咯啉-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。在一些實施例中，3-羧基吡咯啉-1-基為(R)-3-羧基吡咯啉-1-基。在一些實施例中，3-羧基吡咯啉-1-基為(S)-3-羧基吡咯

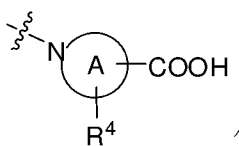
啉-1-基。



【0020】 在一些實施例中，部分 係選自4-(N,N-二甲基胺基羰基)哌啶-1-基、4-(N-甲基胺基羰基)哌啶-1-基及4-(2-羧基乙基胺基羰基)哌啶-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。



【0021】 在一些實施例中，部分 為3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。在一些實施例中，3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基為(R)-3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基。在一些實施例中，3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基為(S)-3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基。



【0022】 在一些實施例中，部分 係選自4-羧基哌啶-1-基、(R)-3-羧基吡咯啉-1-基、(S)-3-羧基吡咯啉-1-基、(R)-3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基及(S)-3-甲基-3-羧基吡咯啉-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。

【0023】 在一些實施例中，X¹為N。在一些實施例中，X¹為CH。

【0024】 在一些實施例中，R¹為CH₃或Cl。在一些實施例中，R¹為CH₃。在一些實施例中，R¹為鹵基(例如F、Cl或Br)。在一些實施例中，R¹為Cl。

【0025】 在一些實施例中，R²為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵基烷基、C₁₋₄鹵基烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、OH、NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啉基、吡咯啉-1-基甲基、1-哌啶基或哌啶-1-基甲基，其中R²之該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啉基、吡咯啉-1-基甲基、1-哌啶基及哌啶-1-基甲

基各視情況經1個或2個獨立地選自鹵基、CN及OH之取代基取代。

【0026】 在一些實施例中， R^2 為 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵基烷基、 C_{1-4} 鹵基烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ，其中 R^2 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基及 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 各視情況經1個或2個獨立地選自鹵基、CN及OH之取代基取代。

【0027】 在一些實施例中， R^2 為 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基-、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啶基、吡咯啶-1-基甲基、1-哌啶基或哌啶-1-基甲基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基-、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啶基、吡咯啶-1-基甲基、1-哌啶基及哌啶-1-基甲基各視情況經1個或2個獨立地選自鹵基、CN及OH之取代基取代。

【0028】 在一些實施例中， R^2 為甲基、乙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 CHF_2 、 CFH_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、環丙基、環丁基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環己基甲基、OH、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啶基、吡咯啶-1-基甲基、1-哌啶基或哌啶-1-基甲基，其中 R^2 之該甲基、乙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、環丙基、環丁基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環己基甲基、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啶基、吡咯啶-1-基甲基、1-哌啶基及哌啶-1-基甲基各視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代。

【0029】 在一些實施例中， R^2 為甲基、乙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 CHF_2 、 CFH_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、OH、 NH_2 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ ，其中 R^2 之該甲基、乙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ 各視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代。

【0030】 在一些實施例中， R^2 為環丙基、環丁基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環己基甲基、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啉基、吡咯啉-1-基甲基、1-哌啶基或哌啶-1-基甲基，其中 R^2 之該環丙基、環丁基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環己基甲基、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啉基、吡咯啉-1-基甲基、1-哌啶基及哌啶-1-基甲基各視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代。

【0031】 在一些實施例中， R^2 為 CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 $CH(CH_3)_2$ 、 NH_2 、環丙基或 CH_2OH 。

【0032】 在一些實施例中， R^2 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵基烷基，其各視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代。

【0033】 在一些實施例中， R^2 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵基烷基。在一些實施例中， R^2 為 CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 或 $CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^2 為 C_{1-4} 烷基，諸如 CH_3 及 $CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^2 為 CH_3 。在一些實施例中， R^2 為 $CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^2 為 C_{1-4} 鹵基烷基，諸如 CF_3 、 CHF_2 及 CH_2F 。在一些實施例中， R^2 為 C_{1-4} 鹵基烷基，諸如 CF_3 及 CHF_2 。在一些實施例中， R^2 為 CF_3 。在一些實施例中， R^2 為 CHF_2 。在一些實施例中， R^2 為 CH_2F 。

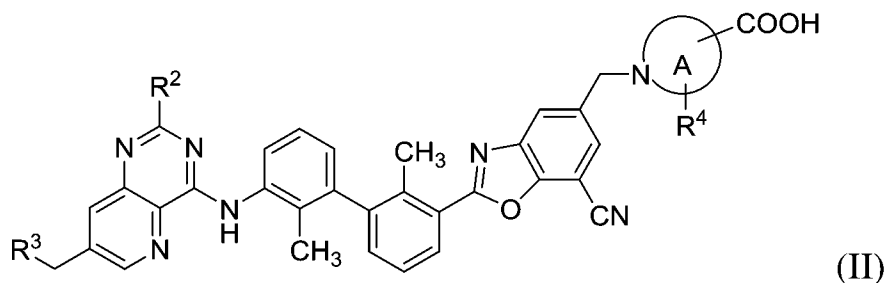
【0034】 在一些實施例中， R^2 為 NH_2 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ ，其中 R^2 之該 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ 各視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代。在一些實施例中， R^2 為 NH_2 。

【0035】 在一些實施例中， R^2 為環丙基、環丁基或環己基，其中 R^2 之該環丙基、環丁基及環己基各視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代。在一些實施例中， R^2 為視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代的環丙基。在一些實施例中， R^2 為環丙基。

【0036】 在一些實施例中， R^3 為(R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基或(S)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基。在一些實施例中， R^3 為(R)-3-羥基吡咯啉-1-基或(S)-3-羥基吡咯啉-1-基。在一些實施例中， R^3 為(R)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基或(S)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基。在一些實施例中， R^3 為(R)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基或(S)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基。

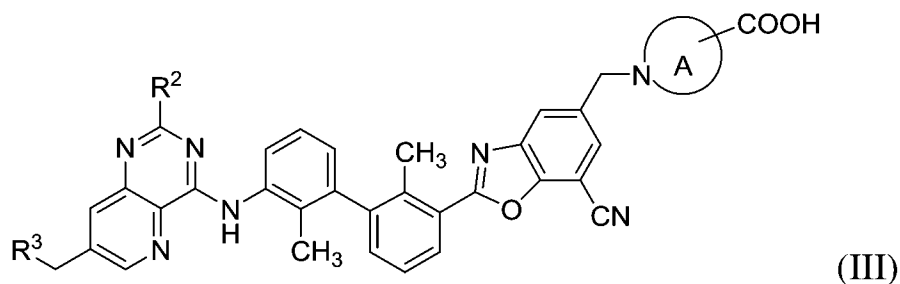
【0037】 在一些實施例中， R^4 為H或 CH_3 。在一些實施例中， R^4 為H。在一些實施例中， R^4 為 C_{1-3} 烷基，諸如 CH_3 。

【0038】 在一些實施例中，本文提供之化合物為式II化合物：



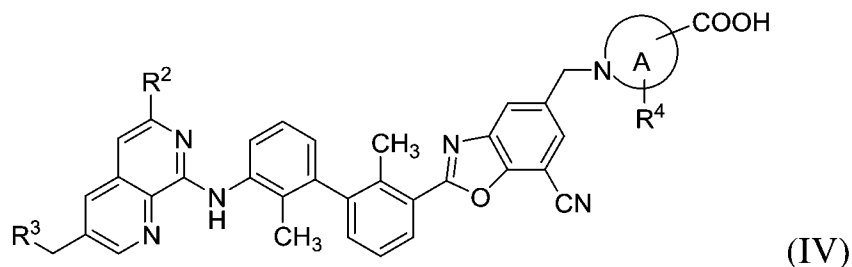
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及環A如本文所述。

【0039】 在一些實施例中，本文提供之化合物為式III化合物：



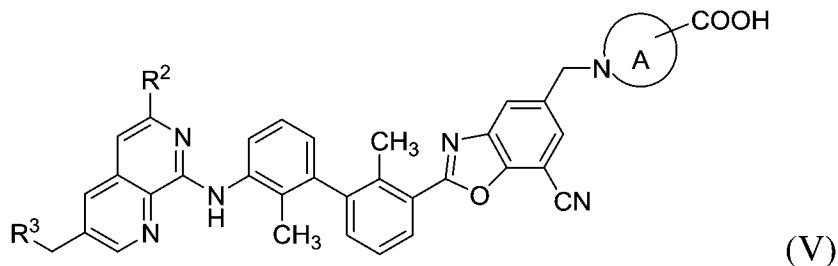
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 、 R^3 及環A如本文所述。

【0040】 在一些實施例中，本文提供之化合物為式IV化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及環A如本文所述。

【0041】 在一些實施例中，本文提供之化合物為式V化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 、 R^3 及環A如本文所述。

【0042】 在一些實施例中，該化合物係選自：

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-

4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((-1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((-2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((-1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((-2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；及
 1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸，
 或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【0043】 在一些實施例中，該化合物係選自：

1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；
 1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；
 1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸；
 1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲醯胺；
 1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；
 3-(1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲醯胺基)丙酸；
 1-((7-氰基-2-(3'-(2-環丙基-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；
 1-((2-(3'-(2-胺基-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(2-(羥基甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

1-((7-氰基-2-(3'-(3-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-6-甲基-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；及

1-((7-氰基-2-(3'-(6-(二氟甲基)-3-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸，

或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【0044】 在一些實施例中，該化合物係選自本文提供之實例。

【0045】 進一步瞭解，為簡單起見，在分開實施例之上下文中描述的本發明之某些特徵亦可組合提供於單個實施例中(而該等實施例意欲如同以多重從屬形式書寫一般組合)。相反地，為簡便起見，在單個實施例之上下文中描述的本發明之多種特徵亦可分開或呈任何合適子組合提供。因此，預期描述為式(I)化合物之實施例的特徵可以任何合適組合進行組合。

【0046】 在本說明書中之多個地方，化合物之某些特徵係以組或以範圍揭示。特別意欲此類揭示內容包括此類組及範圍之成員的各個別子組合。舉例而言，術語「C₁₋₆烷基」特別意欲個別地揭示(不限於)甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基及C₆烷基。

【0047】 其中n為整數之術語「n員」通常描述成環原子數目為n之部分中成環原子的數目。舉例而言，哌啶基為6員雜環烷基環之一實例，吡啶基為5員雜芳環之一實例，吡啶基為6員雜芳環之一實例，且1,2,3,4-四氫-萘為10員環烷基之一實例。

【0048】 在本說明書之多個地方，可描述界定二價連接基團之變數。特別意欲各連接取代基包括連接取代基之正向與反向形式。舉例而言， $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ 包括 $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ 與 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$ ，且意欲揭示各個別形式。在結構需要連接基團之情況下，針對該基團所列出之馬庫什變數(Markush variable)應理解為連接基團。舉例而言，若結構需要連接基團且針對該變數之馬庫什基團定義列出「烷基」或「芳基」，則應瞭解「烷基」或「芳基」分別表示連接伸烷基或伸芳基。

【0049】 術語「經取代」意謂原子或原子團作為附接於另一基團之「取代基」形式上替換氫。除非另外指示，否則術語「經取代」係指任何程度之取代，例如單取代、二取代、三取代、四取代或五取代(在此類取代係允許的情況下)。取代基係經獨立地選擇的，且取代可在任何化學上可行之位置進行。應瞭解，既定原子上之取代受價數限制。應瞭解，既定原子上之取代產生化學上穩定之分子。片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。術語「經取代」意謂移除氫原子且由取代基置換。單個二價取代基(例如側氧基)可置換兩個氫原子。

【0050】 術語「 C_{n-m} 」指示包括終點之範圍，其中 n 及 m 為整數且指示碳數。實例包括 C_{1-4} 、 C_{1-6} 及其類似物。

【0051】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指可為直鏈或具支鏈之飽和烴基。術語「 C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之烷基。烷基在形式上對應於一個 C-H 鍵由烷基與化合物其餘部分之附接點替代的烷烴。在一些實施例中，烷基含有1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子或1至2個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如以下之化學基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高級同系物，諸如2-甲

基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團。

【0052】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烯基」係指與具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基對應的直鏈或具支鏈烴基。烯基在形式上對應於一個C-H鍵由烯基與化合物其餘部分之附接點替代的烯烴。術語「C_{n-m}烯基」係指具有n至m個碳原子之烯基。在一些實施例中，烯基部分含有2至6個、2至4個或2至3個碳原子。烯基實例包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【0053】 單獨或與其他術語組合使用之術語「炔基」係指與具有一或多個碳-碳三鍵之烷基對應的直鏈或具支鏈烴基。炔基在形式上對應於一個C-H鍵由炔基與化合物其餘部分之附接點替代的炔烴。術語「C_{n-m}炔基」係指具有n至m個碳之炔基。炔基實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有2至6個、2至4個或2至3個碳原子。

【0054】 單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指二價烷基連接基團。伸烷基在形式上對應於兩個C-H鍵由伸烷基與化合物其餘部分之附接點替代的烷烴。術語「C_{n-m}伸烷基」係指具有n至m個碳原子之伸烷基。伸烷基之實例包括(但不限於)乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及其類似基團。

【0055】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中該烷基如上所定義。術語「C_{n-m}烷氧基」係指其烷基具有n至m個碳之烷氧基。烷氧基實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、第三丁氧基及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有1至6個、1至4個或1至3個碳原子。

【0056】 術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

- 【0057】 術語「胺甲醯基」係指式- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 之基團。
- 【0058】 單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指- $\text{C}(=\text{O})$ -基團，其亦可寫成 $\text{C}(\text{O})$ 。
- 【0059】 術語「氰基」或「腈」係指式- $\text{C}\equiv\text{N}$ 之基團，其亦可寫成-CN。
- 【0060】 單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。在一些實施例中，「鹵基」係指選自F、Cl或Br之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基為F。
- 【0061】 如本文所用之術語「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子已由鹵素原子置換之烷基。術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有n至m個碳原子及至少一個至至多 $\{2(n\text{至}m)+1\}$ 個鹵素原子的 C_{n-m} 烷基，該等鹵素原子可相同或不同。在一些實施例中，鹵素原子為氟原子。在一些實施例中，鹵烷基具有1至6個或1至4個碳原子。鹵烷基實例包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷基為氟烷基。
- 【0062】 單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵烷氧基」係指式-O-鹵烷基之基團，其中鹵烷基如上所定義。術語「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指鹵烷氧基，其中鹵烷基具有n至m個碳。鹵烷氧基實例包括三氟甲氧基及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷氧基具有1至6個、1至4個或1至3個碳原子。
- 【0063】 術語「側氧基」係指作為二價取代基之氧原子，當附接於碳時形成羰基，或當附接於雜原子時，形成亞砷基或砷基，或N-氧化物基團。在一些實施例中，雜環基團可視情況經1個或2個側氧基($=\text{O}$)取代基取代。
- 【0064】 術語「硫離子基」係指作為二價取代基之硫原子，當附接於碳時形成硫羰基($\text{C}=\text{S}$)。
- 【0065】 術語「芳族」係指具有一或多個多不飽和環且具有芳族特性(亦即

具有 $(4n + 2)$ 個離域 π (π)電子，其中 n 為整數)之碳環或雜環。

【0066】 單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指可為單環或多環(例如具有2個稠環)之芳族烴基。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、二氫茛基、茛基及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有6至約10個碳原子。在一些實施例中，芳基具有6個碳原子。在一些實施例中，芳基具有10個碳原子。在一些實施例中，芳基為苯基。在一些實施例中，芳基為萘基。

【0067】 本文中使用的術語「雜原子」意謂包括硼、磷、硫、氧及氮。

【0068】 單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」或「雜芳族」係指具有至少一個選自硼、磷、硫、氧及氮之雜原子環成員的單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳環具有1個、2個、3個或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環 N 可為 N -氧化物。在一些實施例中，雜芳基具有5-14個包括碳原子之環原子及1個、2個、3個或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有5-14個或5-10個包括碳原子之環原子及1個、2個、3個或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳環具有5-6個環原子及1個或2個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基為五員或六員雜芳環。在其他實施例中，雜芳基為八員、九員或十員稠合雙環雜芳環。雜芳基實例包括(但不限於)吡啶基(pyridinyl)(吡啶基(pyridyl))、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基(包括1,2-蔡啶、1,3-蔡啶、1,4-蔡啶、1,5-蔡啶、1,6-蔡啶、1,7-蔡啶、1,8-蔡啶、2,3-蔡啶及2,6-蔡啶)、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-*b*]噻唑基、嘌呤基及其類似基團。

【0069】 五員雜芳環為具有五個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如1個、2個或3個)環原子獨立地選自N、O及S。示例性五員環雜芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

【0070】 六員雜芳環為具有六個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如1個、2個或3個)環原子獨立地選自N、O及S。示例性六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及嗒嗪基。

【0071】 單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指非芳族烴環系統(單環、雙環或多環)，包括環化烷基及烯基。術語「C_{n-m}環烷基」係指具有n至m個環成員碳原子之環烷基。環烷基可包括單環或多環(例如具有2個、3個或4個稠環)基團及螺環。環烷基可具有3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個或14個成環碳(C₃₋₁₄)。在一些實施例中，環烷基具有3至14個成員、3至10個成員、3至6個環成員、3至5個環成員或3至4個環成員。在一些實施例中，環烷基為單環。在一些實施例中，環烷基為單環或雙環。在一些實施例中，環烷基為C₃₋₆單環環烷基。環烷基之成環碳原子可視情況經氧化形成側氧基或硫離子基。環烷基亦包括亞環烷基。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環烷基之定義中亦包括具有一或多個與環烷基環稠合(亦即與環烷基環共用一鍵)之芳族環的部分，例如環戊烷、環己烷之苯并或噻吩基衍生物及其類似物。含有稠合芳環之環烷基可經由任何成環原子，包括稠合芳環之成環原子進行附接。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基、降薈烷基、雙環[1.1.1]戊烷基、雙環[2.1.1]己烷基及其類

似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0072】 單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指可視情況含有一或多個伸烯基作為環結構之一部分，具有至少一個獨立地選自硼、氮、硫、氧及磷之雜原子環成員且具有4-14個環成員、4-10個環成員、4-7個環成員或4-6個環成員的非芳族環或環系統。術語「雜環烷基」內包括單環4員、5員、6員及7員雜環烷基。雜環烷基可包括單環或雙環或多環(例如具有兩個或三個稠環或橋環)環系統或螺環。在一些實施例中，雜環烷基為具有1個、2個或3個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況經氧化形成側氧基或硫離子基或其他氧化鍵聯(例如C(O)、S(O)、C(S)或S(O)₂、N-氧化物等)，或氮原子可經四級銨化。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子附接。在一些實施例中，雜環烷基含有0至3個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有0至2個雙鍵。雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個與雜環烷基環稠合(亦即與雜環烷基環共用一鍵)之芳環的部分，例如吡啶、嗎啉、氮呼之苯并或噻吩基衍生物等。含有稠合芳環之雜環烷基可經由任何成環原子，包括稠合芳環之成環原子進行附接。雜環烷基之實例包括氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、二氮苯并呋喃基、二氮呋喃基、二氮吡喃基、嗎啉基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基、1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷基、吡啶基、吡嗪基、側氧基吡嗪基、吡喃基、吡咯啶基、奎寧環基、四氮呋喃基、四氮吡喃基、1,2,3,4-四氮喹啉基、托品烷基、4,5,6,7-四氮噻唑并[5,4-c]吡啶基及硫嗎啉基。

【0073】 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)。除非另外指示，否則此等環可附接於任何環成員，條件為不超過原子價數。舉例而言，氮雜環丁烷環可在環之任何位置附接，而氮雜環丁烷-3-基環在3位附接。

【0074】 本文所述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立構中心)。除非另外指示，否則預期為諸如對映異構體及非對映異構體之所有立體異構體。含有經不對稱取代之碳原子的本發明之化合物可呈光學活性或消旋形式分離。本領域中已知如何自無光學活性之起始物質製備光學活性形式之方法，諸如藉由拆分外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N雙鍵及其類似物之許多幾何異構體亦可存在於本文所述之化合物中，且本發明中涵蓋所有此類穩定異構體。描述本發明化合物之順式與反式幾何異構體且可呈異構體混合物或呈分開異構體形式分離。

【0075】 化合物之外消旋混合物之拆分可藉由本領域中已知之許多方法中之任一種進行。一種方法包括使用作為光學活性成鹽有機酸的對掌性拆分酸進行分步再結晶。適用於分步再結晶法之拆分劑為例如光學活性酸，諸如D及L形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或多種光學活性樟腦磺酸(諸如β-樟腦磺酸)。其他適合於分步結晶法之拆分劑包括α-甲基苯甲胺之立體異構純形式(例如S及R形式，或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。

【0076】 外消旋混合物之拆分亦可藉由在裝填有光學活性拆分劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶析來進行。合適溶析溶劑組成可由本領域之技術人員決定。

【0077】 在一些實施例中，本發明之化合物具有(R)-構型。在其他實施例中，化合物具有(S)-構型。在具有超過一個對掌性中心之化合物中，除非另外指示，否則化合物中之各對掌性中心可獨立地為(R)或(S)。

【0078】 本發明之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相鄰

雙鍵交換同時伴隨質子遷移產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構體，其為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。質子轉移互變異構體實例包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對及其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置之環狀形式，例如1*H*-咪唑及3*H*-咪唑、1*H*-1,2,4-三唑、2*H*-1,2,4-三唑及4*H*-1,2,4-三唑、1*H*-異吡啶及2*H*-異吡啶以及1*H*-吡唑及2*H*-吡唑。互變異構形式可處於平衡或藉由適當取代而在空間上鎖定成一種形式。

【0079】 本發明之化合物亦可包括中間物或最終化合物中存在之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫同位素包括氕及氘。本發明之化合物之一或多個組成原子可經天然或非天然豐度之原子同位素置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氕原子。舉例而言，本發明之化合物中之一或多個氫原子可經氕置換或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氕原子。在一些實施例中，化合物包括1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個或12個氕原子。用於將同位素包括於有機化合物中之合成方法為本領域中已知。

【0080】 如本文所用之術語「化合物」意謂包括所描繪之結構的所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。該術語亦意謂係指本發明之化合物，無論其如何製備，例如藉由合成、經由生物方法(例如代謝或酶促轉變)或其組合。

【0081】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽連同諸如水及溶劑之其他物質一起存在(例如水合物及溶劑化物)，或可為分離的。當處於固態時，本文所述之化合物及其鹽可呈多種形式存在，且可例如採取溶劑合物形式，包括水合物。化合物可呈任何固態形式，諸如多晶型物或溶劑合物，因此除非另外清楚

指示，本說明書中對化合物及其鹽之提及應理解為涵蓋化合物之任何固態形式。

【0082】 在一些實施例中，本發明之化合物或其鹽係實質上分離的。「實質上分離的」意謂化合物至少部分或實質上與形成或偵測到其之環境分離。部分分離可包括例如富集本發明之化合物的組合物。實質上分離可包括含有至少約50重量%、至少約60重量%、至少約70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約97重量%或至少約99重量%本發明之化合物或其鹽的組合物。

【0083】 本文中片語「醫藥學上可接受」用以指在合理醫學判斷範圍內，適合與人類及動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理利益/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0084】 如本文所用之表述「周圍溫度」及「室溫」為本領域中所瞭解，且一般係指溫度，例如反應溫度約為進行反應之房間的溫度，例如約20°C至約30°C。

【0085】 本發明亦包括本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由將所存在之酸或鹼部分轉變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)諸如胺之鹼性殘餘物之無機酸鹽或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘餘物之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒無機酸或有機酸形成的母體化合物之無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或游離鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或有機溶劑中或兩者的混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質，如

乙醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)為較佳。合適鹽之清單見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), 第1418頁; Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19; 及Stahl等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)。在一些實施例中, 本文所述之化合物包括N-氧化物形式。

II. 合成

【0086】 本發明之化合物, 包括其鹽, 可使用已知之有機合成技術製備且可根據許多可能合成途徑中之任一種合成。

【0087】 用於製備本發明之化合物之反應可在有機合成領域之技術人員容易選擇之合適溶劑中進行。合適溶劑可實質上不與起始物質(反應物)、中間物或產物在進行反應之溫度, 例如可在溶劑冷凍溫度至溶劑沸點溫度範圍內之溫度下反應。既定反應可在一種溶劑中或超過一種溶劑之混合物中進行。視具體反應步驟而定, 熟練技術人員可針對具體反應步驟選擇合適溶劑。

【0088】 本發明之化合物之製備可涉及多種化學基團之保護及脫除保護基。本領域之技術人員容易地確定對保護及脫除保護基之需要及適當保護基之選擇。保護基之化學描述於例如下列中: Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第6版 (Wiley, 2007); Petursson等人, 「Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry」, *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; 及Wuts等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, (Wiley, 2006)。

【0089】 反應可根據本領域中已知之任何合適方法監測。舉例而言, 產物形成可藉由光譜手段, 諸如核磁共振譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜分析、分光光

度測定法(例如UV-可見光分光光度測定法)、質譜分析法或藉由層析法，諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)監測。

III. 化合物之用途

【0090】 本發明之化合物可抑制PD-1/PD-L1蛋白質/蛋白質相互作用之活性，因此，可用於治療與PD-1活性相關之疾病及病症以及與PD-L1，包括其與諸如PD-1及B7-1 (CD80)之其他蛋白質之相互作用相關的疾病及病症。在某些實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體可用於治療性投與以增強、刺激及/或增加在癌症、慢性感染或敗血症中之免疫性，包括增強對接種疫苗之反應。在一些實施例中，本發明提供一種用於抑制PD-1/PD-L1蛋白質/蛋白質相互作用之方法。該方法包括向個體或患者投與式(I)或如本文所述之任一式之化合物，或如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。本發明之化合物可單獨使用，與其他藥劑或療法組合使用，或作為輔助療法或新輔助療法，用於治療包括癌症或感染性疾病之疾病或病症。對於本文所述之用途，可使用任一本發明之化合物，包括其任一實施例。

【0091】 本發明之化合物抑制PD-1/PD-L1蛋白質/蛋白質相互作用，導致PD-1路徑阻斷。PD-1之阻斷可增強包括人類之哺乳動物中對癌細胞及感染性疾病之免疫反應。在一些實施例中，本發明提供使用式(I)化合物或其鹽或立體異構體在活體內治療個體或患者，由此抑制癌性腫瘤之生長。式(I)或如本文所述之任一式之化合物，或如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽或立體異構體，可用於抑制癌性腫瘤之生長。可替代地，式(I)或如本文所述之任一式之化合物，或如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽或立體異構體，可結合如下所述之其他藥劑或標準癌症治療使用。

在一個實施例中，本發明提供一種用於抑制活體外腫瘤細胞生長之方法。該方法包括使活體外腫瘤細胞接觸式(I)或如本文所述之任一式之化合物，或如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽或立體異構體。在另一實施例中，本發明提供一種用於抑制個體或患者中腫瘤細胞生長之方法。該方法包括向有需要之個體或患者投與治療有效量之式(I)或如本文所述之任一式之化合物，或如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽或立體異構體。

【0092】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療癌症之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所述之任一式之化合物，如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽。癌症之實例包括生長可使用本發明之化合物抑制之癌症及通常對免疫療法起反應之癌症。

【0093】 在一些實施例中，本發明提供一種增強、刺激及/或增加患者中之免疫反應的方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所述之任一式之化合物，如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物或組合物，或其鹽。

【0094】 可使用本發明之化合物治療之癌症的實例包括(但不限於)骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭部或頸部癌症、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛區癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病)、幼年實體腫瘤、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統

(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊椎軸腫瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘發之癌症(包括由石棉誘發之癌症)及該等癌症之組合。本發明之化合物亦可用於治療轉移性癌症，特別是表現PD-L1之轉移性癌症。

【0095】 在一些實施例中，可用本發明之化合物治療之癌症包括黑色素瘤(例如轉移性惡性黑色素瘤、皮膚黑色素瘤)、腎臟癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌)、乳癌(例如乳房浸潤性癌)、結腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、鱗狀細胞頭頸部癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌)、尿路上皮癌(例如膀胱癌、非肌層浸潤性膀胱癌(NMIBC))及具有高微衛星不穩定性(MSI^高)之癌症。另外，本發明包括生長可使用本發明之化合物抑制之難治性或復發性惡性病。

【0096】 在一些實施例中，可使用本發明之化合物治療之癌症包括(但不限於)實體腫瘤(例如前列腺癌、結腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎臟癌、肝臟癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌症(例如淋巴瘤、白血病(諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性髓細胞性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性髓細胞性白血病(CML))、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性NHL及復發性濾泡性NHL)、霍奇金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤)及該等癌症之組合。

【0097】 在一些實施例中，可使用本發明之化合物治療之癌症包括(但不限於)膽管細胞癌、膽管癌、膽道癌、三陰性乳癌、橫紋肌肉瘤、小細胞肺癌、平滑肌肉瘤、肝細胞癌、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、腦癌、腦腫瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、纖維神經瘤、基底細胞癌、軟骨肉瘤、上皮樣肉瘤、眼

癌、輸卵管癌、胃腸癌、胃腸道間質瘤、毛細胞白血病、腸癌、胰島細胞癌、口癌、口腔癌、咽喉癌、喉癌、唇癌、間皮瘤、頸癌、鼻腔癌、眼睛癌症、眼睛黑色素瘤、骨盆癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、鼻竇癌、脊椎癌、舌癌、小管癌、尿道癌及輸尿管癌。

【0098】 在一些實施例中，本發明之化合物可用於治療鎌狀細胞病及鎌狀細胞貧血。

【0099】 在一些實施例中，可使用本發明之化合物治療之疾病及適應症包括(但不限於)血液癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌症、肝癌、骨癌、神經系統癌症、婦科癌症及皮膚癌。

【0100】 例示性血液癌症包括淋巴瘤及白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性髓細胞性白血病(AML)、急性前髓細胞白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性髓細胞性白血病(CML)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性NHL及復發性濾泡性NHL)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)及原發性血小板增多症(ET))、脊髓發育不良症候群(MDS)、T細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)及多發性骨髓瘤(MM)。

【0101】 例示性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0102】 例示性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC) (例如鱗狀細胞NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨瘤錯構瘤及間皮瘤。

【0103】 例示性胃腸癌包括食道癌(癌瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉

瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、腺癌)、胰臟癌(導管腺癌、胰島瘤、胰升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、胰血管活性腸肽瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纖維神經瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌(例如結腸直腸腺癌)。

【0104】 例示性泌尿生殖道癌症包括腎癌(腺癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)[腎母細胞瘤])、膀胱及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)及睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)。在一些實施例中，癌症為泌尿道癌(例如乳頭狀腎癌、睪丸生殖細胞癌、難染腎細胞癌、透明細胞腎癌或前列腺癌)。

【0105】 例示性肝癌包括肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管細胞癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0106】 例示性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、軟骨骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨粘液纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0107】 例示性神經系統癌症包括顱骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦癌(星形細胞瘤、髓母細胞瘤、膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果體瘤)、膠質母細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、寡樹突細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓癌(纖維神經瘤、腦膜瘤、膠質瘤、肉瘤)以及神經母細胞瘤及萊爾米特-杜卡洛斯病(Lhermitte-Duclos disease)。

【0108】 例示性婦科癌症包括子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌瘤、腫瘤前子宮頸非典型增生)、卵巢癌(卵巢癌瘤(漿液性囊腺癌、漿液性腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤)、顆粒細胞-卵泡膜細胞腫瘤、塞爾托利氏細胞-萊氏細胞腫瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)及輸卵管癌(癌瘤)。

【0109】 例示性皮膚癌包括黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌(例如皮膚鱗狀細胞癌)、卡波西氏肉瘤、發育異常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍痕瘤。在一些實施例中，可使用本發明之化合物治療之疾病及適應症包括(但不限於)鎌狀細胞病(例如鎌狀細胞貧血)、三陰性乳癌(TNBC)、骨髓發育異常症候群、睪丸癌、膽管癌、食道癌及尿路上皮癌。

【0110】 利用本發明之化合物阻斷PD-1路徑亦可用於治療感染，諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染。本發明提供一種用於治療感染(諸如病毒感染)之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所述之任一式之化合物，如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，其鹽。引起本發明之方法可治療之感染的病毒的實例包括(但不限於)人類免疫缺陷性病毒、人類乳頭狀瘤病毒、流感病毒、A型、B型、C型或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸症候群病毒、埃博拉病毒(ebola virus)及麻疹病毒。在一些實施例中，引起本發明之方法可治療之感染的病毒包括(但不限於)肝炎(A型、B型或C型)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))、腺病毒、流感病毒、黃病毒、埃可病毒(echovirus)、鼻病毒、柯薩奇病毒(coxsackie virus)、冠狀病毒(cornovirus)、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、輪

狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、細小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革熱病毒(dengue virus)、乳頭狀瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒、肺結核病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0111】 本發明提供一種用於治療細菌感染之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所述之任一式之化合物，如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽。引起本發明之方法可治療之感染的致病細菌之非限制性實例包括衣原體屬(chlamydia)、立克次氏體細菌(rickettsial bacteria)、分枝桿菌屬(mycobacteria)、葡萄球菌屬(staphylococci)、鏈球菌屬(streptococci)、肺炎球菌屬(pneumococci)、腦膜炎球菌(meningococci)及淋球菌(conococci)、克雷伯氏桿菌屬(klebsiella)、變形桿菌(proteus)、沙雷氏菌屬(serratia)、假單胞菌屬(pseudomonas)、軍團桿菌(legionella)、白喉桿菌、沙門氏菌(salmonella)、桿菌屬、霍亂菌、破傷風菌、肉毒中毒菌、炭疽菌、瘟疫菌、鉤端螺旋體病(leptospirosis)菌及萊姆病細菌(Lyme's disease bacteria)。

【0112】 本發明提供一種用於治療真菌感染之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所述之任一式之化合物，如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽。引起本發明之方法可治療之感染的致病真菌之非限制性實例包括念珠菌屬(Candida)(白色念珠菌(Candida albicans)、克魯斯氏念珠菌(Candida krusei)、光滑念珠菌(Candida glabrata)、熱帶念珠菌(Candida tropicalis)等)、新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)、麴黴屬(Aspergillus)(菸麴黴(Aspergillus fumigatus)、黑麴黴(Aspergillus niger)等)、毛黴菌目(Genus Mucorales)(毛黴屬(mucor)、犁頭黴屬(absidia)、根黴屬菌(rhizophus))、申克孢子絲菌(Sporothrix schenkii)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌

(*Coccidioides immitis*)及莢膜組織胞漿菌(*Histoplasma capsulatum*)。

【0113】 本發明提供一種用於治療寄生蟲感染之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所述之任一式之化合物，如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽。引起本發明之方法可治療之感染的致病寄生物之非限制性實例包括痢疾內變形蟲(*Entamoeba histolytica*)、結腸小袋蟲(*Balantidium coli*)、福勒氏耐格里原蟲(*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴屬(*Acanthamoeba* sp.)、藍氏賈第鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium* sp.)、肺炎肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、果氏巴貝蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼蟲(*Leishmania donovani*)、剛地弓形蟲(*Toxoplasma gondi*)及巴西鉤蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0114】 本發明提供一種用於治療神經變性疾病或病症之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所述之任一式之化合物，如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物，或其鹽。神經變性疾病或病症之非限制性實例包括阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、普里昂病(prion disease)、運動神經元疾病、脊髓小腦性共濟失調及脊髓性肌萎縮。

【0115】 咸信式(I)化合物或其任一實施例可具有令人滿意之藥理學概況及有前景之生物醫藥學特性，諸如毒物學概況、代謝及藥物動力學特性、溶解性及滲透性。應瞭解，適當生物醫藥學特性之測定在本領域之技術人員的知識範圍內，例如測定在細胞中之細胞毒性或某些標靶或通道之抑制以測定潛在毒性。

【0116】 術語「個體」或「患者」可互換使用，係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、羊、馬或靈長

類動物，且最佳為人類。

【0117】 片語「治療有效量」係指活性化合物或藥劑引起由研究員、獸醫、醫學博士或其他臨床醫師在組織、系統、動物、個體或人類中所尋求之生物或醫學反應的量。

【0118】 如本文所用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指以下中一或多個：(1)抑制疾病；例如抑制經歷或發生疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體中的疾病、病狀或病症(亦即阻止病理及/或症狀進一步發展)；及(2)改善疾病；例如改善經歷或發生疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體中的疾病、病狀或病症(亦即逆轉病理及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0119】 在一些實施例中，本發明之化合物可用於預防發生本文中提及之任一疾病或降低其風險；例如預防易感染疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯現疾病之病變或症狀的個體中發生疾病、病狀或病症或降低其風險。

組合療法

【0120】 癌細胞生長及存活可受多個生物學路徑功能障礙影響。因此，將不同機制之抑制劑，諸如酶抑制劑、信號轉導抑制劑、染色質動力學之抑制劑或免疫反應調節劑組合可用於治療此類病狀。靶向超過一個信號傳導路徑(或超過一種涉及既定信號傳導路徑之生物分子)可降低細胞群體中出現抗藥性之可能性，及/或減小治療毒性。

【0121】 本發明之化合物可與用於治療諸如癌症或感染之疾病之一或多種療法組合使用。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疾病及適應症。癌症之實例包括實體腫瘤及非實體腫瘤，諸如液體腫瘤、血液癌症。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。舉例而言，本發明之化合物可與以下激酶之一或多種抑制劑組合用於治療癌症：

Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、PI3K (α 、 β 、 γ 、 δ 及多重性或選擇性)、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAM激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK及B-Raf。在一些實施例中，本發明之化合物可與一或多種以下抑制劑組合用於治療癌症或感染。可與本發明之化合物組合用於治療癌症及感染之抑制劑的非限制性實例包括FGFR抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4，例如派米替尼(pemigatinib)(INCY54828)、INCB62079)、JAK抑制劑(JAK1及/或JAK2，例如魯索利替尼(ruxolitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)或伊它替尼(itacitinib)(INCB39110))、IDO抑制劑(例如艾帕卡(epacadostat)、NLG919或BMS-986205、MK7162)、LSD1抑制劑(例如INCB59872及INCB60003)、TDO抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如帕薩里斯(Parsaclisib)(INCB50465)及INCB50797)、PI3K- γ 抑制劑(諸如PI3K- γ 選擇性抑制劑)、Pim抑制劑(例如INCB53914)、EGFR抑制劑(亦稱ErB-1或HER-1；例如埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、凡德他尼(vandetanib)、奧希替尼(orsimertinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)或帕尼單抗(panitumumab))、VEGFR抑制劑或路徑阻斷劑(例如貝伐單抗(bevacizumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、帕納替尼(ponatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、阿西替尼、凡德他尼、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、樂伐替尼

(lenvatinib)、阿柏西普(ziv-aflibercept))、PARP抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)、拉唑帕尼(talazoparib)或尼拉帕尼(niraparib))、CSF1R抑制劑、TAM受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl及Mer)、腺嘌呤核苷受體拮抗體(例如A2a/A2b受體拮抗體)、HPK1抑制劑、趨化介素受體抑制劑(例如CCR2或CCR5抑制劑)、SHP1/2磷酸酶抑制劑、組蛋白脫乙酰酶抑制劑(HDAC)(諸如HDAC8抑制劑)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、含布羅莫結構域及額外末端結構域之家族成員抑制劑(例如布羅莫結構域抑制劑或BET抑制劑, 諸如INCB54329及INCB57643)、精胺酸酶抑制劑(INCB001158)、PARP抑制劑(諸如盧卡帕尼或奧拉帕尼)、西曲替尼(sitravatinib)、B-Raf抑制劑-MEK抑制劑組合(諸如恩考芬尼(encorafenib)加尼美替尼(binimetinib)、達拉非尼(dabrafenib)加曲美替尼(trametinib)或考比替尼(cobimetinib)加威羅菲尼(vemurafenib))及腺嘌呤核苷受體拮抗體或其組合。

【0122】 在一些實施例中, 本發明之化合物可與TLR7促效劑(例如咪喹莫特(imiquimod))組合。

【0123】 本發明之化合物可進一步與其他癌症治療方法, 例如化學療法、放射療法、靶向腫瘤之療法、輔助療法、免疫療法或外科手術組合使用。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、雙特異性或多特異性抗體、抗體藥物結合物、過繼性T細胞轉移、Toll受體促效劑、STING促效劑、RIG-I促效劑、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子, 包括沙利多邁或JAK1/2抑制劑、PI3K δ 抑制劑及其類似物。化合物可與一或多種抗癌藥物, 諸如化學治療劑組合投與。化學治療劑之實例包括以下任一者: 阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿利維A酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜

胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿紫胞苷
 (azacitidine)、貝伐單抗、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞克替尼、博萊黴素
 (bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、靜脈內用白消安(busulfan intravenous)、口
 服用白消安(busulfan oral)、二甲萘酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡
 鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥
 (chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、
 環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D、達特肝素鈉
 (dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱
 (decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-白喉毒素連接物(denileukin
 diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西紫杉醇(docetaxel)、多柔比星
 (doxorubicin)、屈他雄酮丙酸鹽(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗
 (eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌氮芥
 (estramustine)、依託泊苷磷酸鹽(etoposide phosphate)、依託泊苷、依西美坦
 (exemestane)、芬太尼檸檬酸鹽(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿
 苷、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼、吉西
 他濱(gemcitabine)、吉妥單抗(gemtuzumab ozogamicin)、戈舍瑞林乙酸鹽
 (goserelin acetate)、組胺瑞林乙酸鹽(histreltin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab
 tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺、伊馬替尼甲磺酸鹽(imatinib
 mesylate)、干擾素 α 2a、伊立替康(irinotecan)、拉帕替尼二甲苯磺酸鹽
 (lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉
 酸、亮丙瑞林乙酸鹽(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀
 (lomustine)、氮芥(mecllorethamine)、甲地孕酮乙酸鹽(megestrol acetate)、美法侖
 (melphalan)、巯基嘌呤、胺甲喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、絲

裂黴素 C、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、南諾龍苯丙酸鹽 (nandrolone phenpropionate)、奈拉濱 (nelarabine)、諾非單抗 (nofetumomab)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、帕米膦酸鹽 (pamidronate)、帕尼單抗、培門冬酶 (pegaspargase)、聚乙二醇化非格司亭 (pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉 (pemetrexed disodium)、噴司他丁 (pentostatin)、哌泊溴烷 (pipobroman)、普卡霉素 (plicamycin)、丙卡巴肼 (procarbazine)、奎納克林 (quinacrine)、拉布立酶 (rasburicase)、利妥昔單抗 (rituximab)、魯索利替尼 (ruxolitinib)、索拉非尼、鏈脲黴素 (streptozocin)、舒尼替尼、舒尼替尼順丁烯二酸鹽、他莫昔芬 (tamoxifen)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷 (teniposide)、睪內酯 (testolactone)、沙利多邁、硫鳥嘌呤、噻替派 (thiotepa)、拓撲替康 (topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、托西莫單抗 (tositumomab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、維 A 酸、尿嘧啶氮芥、戊柔比星 (valrubicin)、長春鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春瑞濱 (vinorelbine)、伏立諾他 (vorinostat) 及唑來膦酸鹽 (zoledronate)。

【0124】 其他抗癌劑包括諸如曲妥珠單抗 (Herceptin) 之抗體治療劑、針對諸如 CTLA-4 (例如伊匹單抗 (ipilimumab))、4-1BB (例如烏瑞魯單抗 (urelumab)、烏托米單抗 (utomilumab)) 之共刺激分子之抗體、針對 PD-1 及 PD-L1 之抗體或針對細胞介素 (IL-10、TGF- β 等) 之抗體。可與本發明之化合物組合用於治療癌症或諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染之感染的針對 PD-1 及/或 PD-L1 之抗體之實例包括 (但不限於) 納武單抗 (nivolumab)、派姆單抗 (pembrolizumab)、阿特珠單抗 (atezolizumab)、度伐魯單抗 (durvalumab)、阿利庫單抗 (avelumab) 及 SHR-1210。

【0125】 本發明之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合用於治療諸如

癌症或感染之疾病。示例性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如以下之免疫檢查點分子之抑制劑：CBL-B、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137（亦稱4-1BB）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1及PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及CD137之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3及VISTA之抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本文中提供之化合物可與一或多種選自KIR抑制劑、TIGIT抑制劑、LAIR1抑制劑、CD160抑制劑、2B4抑制劑及TIGR β 抑制劑之藥劑組合使用。

【0126】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為抗PD1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體。

【0127】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為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單株抗體為納武單抗、派姆單抗（亦稱MK-3475）、皮利珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001或AMP-224。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體為納武單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗PD1抗體為派姆單抗。

【0128】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為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單株抗體為BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A（亦稱RG7446）或MSB0010718C。在一些實施例中，抗PD-L1單株抗體為MPDL3280A或MEDI4736。

【0129】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為CTLA-4之抑制劑，

例如抗CTLA-4抗體。在一些實施例中，抗CTLA-4抗體為伊匹單抗或曲美木單抗(tremelimumab)。

【0130】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為LAG3之抑制劑，例如抗LAG3抗體。在一些實施例中，抗LAG3抗體為BMS-986016、LAG525或INCAGN2385。

【0131】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為TIM3之抑制劑，例如抗TIM3抗體。在一些實施例中，抗TIM3抗體為INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

【0132】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為GITR之抑制劑，例如抗GITR抗體。在一些實施例中，抗GITR抗體為TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323或MEDI1873。

【0133】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為OX40抑制劑，例如抗OX40抗體或OX40L融合蛋白。在一些實施例中，抗OX40抗體為MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998或BMS-986178。在一些實施例中，OX40L融合蛋白為MEDI6383。

【0134】 本發明之化合物可進一步與一或多種消炎劑、類固醇、免疫抑制劑或治療性抗體組合使用。

【0135】 式(I)或如本文所述之任一式之化合物、如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物或其鹽可與另一免疫原性劑組合，該免疫原性劑諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞介素之基因轉染之細胞。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，諸如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞介素GM-CSF之腫瘤細胞。

【0136】 式(I)或如本文所述之任一式之化合物、如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物或其鹽可與用於治療癌症之疫苗接種方案組合使用。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自與人類癌症有關之病毒(諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV及HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV))的蛋白質。在一些實施例中，本發明之化合物可與諸如自腫瘤組織本身分離之熱休克蛋白的腫瘤特異性抗原組合使用。在一些實施例中，式(I)或如本文所述之任一式之化合物、如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物或其鹽可與活化有效抗腫瘤反應之樹突狀細胞免疫接種組合使用。

【0137】 本發明之化合物可與使表現Fea或Fey受體之效應細胞靶向至腫瘤細胞的雙特異性大環肽組合使用。本發明之化合物亦可與活化宿主免疫反應之大環肽組合。

【0138】 本發明之化合物可與骨髓移植組合用於治療多種造血來源腫瘤。

【0139】 式(I)或如本文所述之任一式之化合物、如申請專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物或其鹽可與刺激對病原體、毒素及自體抗原之免疫反應的疫苗組合使用。此治療方法可特別適用之病原體之實例包括當前無有效疫苗之病原體或習知疫苗不完全有效之病原體。此等病原體包括(但不限於) HIV病原體、肝炎(A型、B型及C型)病原體、流感病原體、疱疹病原體、賈第鞭毛蟲屬(Giardia)、瘧疾病原體、利什曼蟲、金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、綠膿桿菌(Pseudomonas Aeruginosa)。

【0140】 引起本發明之方法可治療之感染的病毒包括(但不限於)人類乳頭狀瘤病毒、流感病毒、A型、B型、C型或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸症候群病毒、埃博拉病毒、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)、黃病毒、埃可病毒、鼻病毒、柯薩奇病毒、冠狀病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、細小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革熱病毒、乳頭狀瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0141】 引起本發明之方法可治療之感染的致病細菌包括(但不限於)衣原體屬、立克次氏體細菌、分枝桿菌屬、葡萄球菌屬、鏈球菌屬、肺炎球菌屬、腦膜炎球菌及淋球菌、克雷伯氏桿菌屬、變形桿菌、沙雷氏菌屬、假單胞菌屬、軍團桿菌、白喉桿菌、沙門氏菌、桿菌屬、霍亂菌、破傷風菌、肉毒中毒菌、炭疽菌、瘟病菌、鉤端螺旋體病菌及萊姆病細菌。

【0142】 引起本發明之方法可治療之感染的致病真菌包括(但不限於)念珠菌屬(白色念珠菌、克魯斯氏念珠菌、光滑念珠菌、熱帶念珠菌等)、新型隱球菌、麴黴屬(菸麴黴、黑麴黴等)、毛黴菌目(毛黴屬、犁頭黴屬、根黴屬菌)、申克孢子絲菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌及荚膜組織胞漿菌。

【0143】 引起可用本發明之方法治療之感染的致病寄生物包括(但不限於)痢疾內變形蟲、結腸小袋蟲、福勒氏耐格里原蟲、棘阿米巴屬、藍氏賈第鞭毛蟲、隱孢子蟲屬、肺炎肺囊蟲、間日瘧原蟲、果氏巴貝蟲、布氏錐蟲、克氏錐蟲、杜氏利什曼蟲、剛地弓形蟲及巴西鉤蟲。

【0144】 當向患者投與超過一種藥劑時，其可同時、分開、依序或組合(例如對於超過兩種藥劑)投與。

IV. 調配、劑型及投藥

【0145】 當用作藥物時，本發明之化合物可呈醫藥組合物形式投與。因此，本發明提供一種組合物，其包含式(I)或如本文所述之任一式之化合物、如申請

專利範圍任一項中所敘述及本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其任一實施例，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。此等組合物可以製藥領域熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投與，此視指示局部還是全身治療及待治療之區域而定。投與可為局部投與(包括經皮、表皮、經眼及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺投與(例如藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括藉由噴霧器；氣管內或鼻內)、經口投與或非經腸投與。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內投與或注射或輸注；或顱內，例如鞘內或心室內投與。非經腸投與可呈單次推注劑量形式，或可例如藉由連續灌注幫浦。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉劑。習知醫藥載劑、水性、粉末或油性基劑、增稠劑及其類似物可為需要或合乎需要的。

【0146】 本發明亦包括醫藥組合物，其含有本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，組合物適合於局部投與。在製造本發明之組合物時，活性成分通常與賦形劑混合，由賦形劑稀釋，或裝入此類載劑內，呈例如膠囊、藥囊、紙劑或其他容器形式。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體物質，充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈錠劑、丸劑、粉劑、糖錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、軟膏(含有例如至多10重量%之活性化合物)、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑之形式。

【0147】 在製備調配物時，活性化合物在與其他成分組合前可經研磨，以提供適當粒度。若活性化合物基本上不溶，則其可研磨至小於200目之粒度。若活性化合物基本上溶於水，則粒度可藉由研磨來調整以在調配物中實質上均勻

分佈，例如約40目。

【0148】 本發明之化合物可使用已知之研磨程序，諸如濕磨來研磨，以獲得適合於錠劑形成及其他調配物類型之粒度。本發明化合物之細粉狀(奈米顆粒)製劑可藉由本領域中已知之方法製備，參見例如WO 2002/000196。

【0149】 合適賦形劑之一些實例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、褐藻酸鹽、黃芪膠、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，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥苯甲酸甲酯及羥苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可經調配以藉由採用本領域中已知之程序，使活性成分在投與患者之後快速、持續或延遲釋放。

【0150】 在一些實施例中，醫藥組合物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含約98%微晶纖維素及約2%二氧化矽w/w。

【0151】 在一些實施例中，組合物為包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的持續釋放組合物。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種選自微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯之組分。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及微晶纖維素、乳糖單水合物及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及微晶纖維素、乳糖單水合物及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶纖維素為 Avicel

PH102™。在一些實施例中，乳糖單水合物為Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素2208 K4M (例如Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素2208 K100LV (例如Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚氧化乙烯為聚氧化乙烯WSR 1105 (例如Polyox WSR 1105™)。

【0152】 在一些實施例中，濕式造粒製程用於產生組合物。在一些實施例中，乾式造粒製程用於產生組合物。

【0153】 組合物可呈單位劑型調配，各劑量含有約5至約1,000 mg (1 g)，更通常約100 mg至約500 mg活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約10 mg活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約50 mg活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約25 mg活性成分。術語「單位劑型」係指適合呈單一劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單元，各單元含有經計算以產生所需治療效果之預定量的活性物質以及合適醫藥賦形劑。

【0154】 用於調配醫藥組合物之組分具有高純度且實質上不含可能有害之污染物(例如至少國家食品級，一般至少分析級，且更通常至少醫藥級)。尤其對於人類食用而言，組合物較佳根據如美國食品與藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)之適用規定中所定義之優良製造規範標準製造或調配。舉例而言，合適調配物可為無菌及/或實質上等滲及/或完全遵守美國食品與藥物管理局之所有優良製造規範規定。

【0155】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且一般以治療學上有效量投與。然而，應瞭解，化合物事實上投與之量通常將由醫師根據有關環境來決定，包括待治療之病狀、所選投藥途徑、實際投與之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似因素。

【0156】 本發明化合物之治療劑量可根據例如特定治療用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況及處方醫師之判斷變化。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可視包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑之許多因素而變化。舉例而言，本發明之化合物可提供於含有約0.1至約10% w/v化合物之水性生理緩衝溶液中以供非經腸投與。一些典型劑量範圍為每日每公斤體重約1 µg至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每日每公斤體重約0.01 mg至約100 mg。劑量很可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之整體健康狀態、所選化合物之相對生物效力、賦形劑之調配及其投藥途徑的變數而定。可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推有效劑量。

【0157】 為製備諸如錠劑之固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合來形成含有本發明化合物之均勻混合物的固體預調配組合物。當稱此等預調配組合物為均質時，活性成分通常均勻分散在組合物中，以便組合物容易再分成同等有效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著此固體預調配劑再分成含有例如約0.1 mg至約1000 mg本發明之活性成分的上述類型之單位劑型。

【0158】 本發明之錠劑或丸劑可包覆包衣或以另外方式混配，得到提供長期作用之益處的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部配藥組分及外面配藥組分，後者呈在前者上之包膜形式。兩種組分可由腸溶衣層隔開，該腸溶衣層用於對抗在胃中崩解，且允許內部組分完整進入十二指腸或延遲釋放。多種物質可用於此類腸溶衣層或包衣，此類物質包括許多多元酸及多元酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之混合物。

【0159】 可併入本發明之化合物及組合物以供經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、經適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及含食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)之經調味乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0160】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性溶劑或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，以及粉劑。液體或固體組合物可含有如上所述之合適醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以實現局部或全身作用。組合物可藉由使用惰性氣體噴霧。噴霧溶液可直接自噴霧裝置呼吸，或噴霧裝置可附接至面罩、帳或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉劑組合物可經口或經鼻自以適當方式遞送調配物之裝置投與。

【0161】 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林及其類似物之疏水性載劑。乳膏之載劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟硬脂醇)組合。凝膠可使用異丙醇及水，適當地與諸如甘油、羥乙基纖維素及其類似物之其他組分組合來調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約0.1重量%、至少約0.25重量%、至少約0.5重量%、至少約1重量%、至少約2重量%或至少約5重量%之本發明化合物。局部調配物可例如以100 g適當包裝在管內，管視情況連帶治療例如牛皮癬或其他皮膚病狀之所選適應症之說明書。

【0162】 化合物或組合物投與患者之量將視所投與之物、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及其類似物而變。在治療應用中，組合物可以足夠治癒或至少部分阻止疾病症狀及其併發症之量投與已罹患疾病之患者。有效劑量將視所治療之疾病病狀以及主治醫師視諸如疾病嚴重程度、患者年齡、體重及整體狀況及其類似因素之因素進行判斷而定。

【0163】 向患者投與之組合物可呈上述醫藥組合物形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術來滅菌，或可無菌過濾。水溶液可經包裝以原樣使用，或凍乾，

凍乾製劑在投與前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之pH值通常將在3與11之間，更佳5至9且最佳7至8。應瞭解某些上述賦形劑、載劑或穩定劑之使用將形成醫藥鹽。

【0164】 本發明化合物之治療劑量可根據例如具體治療用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況及處方醫師之判斷變化。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可視包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑之許多因素而變化。舉例而言，本發明之化合物可提供於含有約0.1% w/v至約10% w/v化合物之水性生理緩衝溶液中以供非經腸投與。一些典型劑量範圍為每日每公斤體重約1 µg至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每日每公斤體重約0.01 mg至約100 mg。劑量很可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之整體健康狀態、所選化合物之相對生物效力、賦形劑之調配及其投藥途徑的變數而定。可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推有效劑量。

V. 標記化合物及分析方法

【0165】 本發明之化合物可進一步用於研究正常及異常組織中之生物過程。因此，本發明之另一態樣係關於本發明之標記化合物(放射性標記、螢光標記等)，其不僅可用於成像技術中，且亦可用於活體外與活體內分析中，用於定位及定量包括人類之組織樣品中之PD-1或PD-L1蛋白質，且藉由抑制標記化合物之結合來鑑別PD-L1配位體。因此，本發明包括含有此類標記化合物之PD-1/PD-L1結合分析。

【0166】 本發明進一步包括本發明之同位素取代化合物。「同位素取代」化合物為其中一或多個原子經原子數相同但原子質量或質量數不同，例如原子質量或質量數不同於在自然界中通常發現(亦即天然存在)之原子質量或質量數之原子置換或取代的本發明化合物。應瞭解「放射性標記」化合物為併入至少一

種放射性同位素(例如放射性核素)之化合物。可併入本發明之化合物中的合適放射性核素包括但不限於 ^3H (氚亦寫成T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入本發明之放射性標記化合物中的放射性核素將視放射性標記化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外PD-L1蛋白質標記及競爭分析，併入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或之化合物一般最為有用。對於放射性成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般最為有用。

【0167】 在一些實施例中，放射性核素選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。用於放射性同位素併入有機化合物中之合成方法為本領域中已知。

【0168】 特定言之，本發明之標記化合物可用於篩選分析中以鑑別及/或評估化合物。舉例而言，可藉由經由追蹤標記，監測在與PD-L1蛋白質接觸時的濃度變化，來評估新合成或鑑別之經標記化合物(亦即測試化合物)結合PD-L1蛋白質之能力。舉例而言，可評估測試化合物(標記)減少已知結合於PD-L1蛋白質之另一化合物(亦即標準化合物)之結合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭與PD-L1蛋白質結合之能力直接與其結合親合力相關。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物之濃度，以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且因此確定測試化合物之相對結合親合力。

VI. 套組

【0169】 本發明亦包括醫藥套組，其可用於例如治療或預防與PD-L1活性，包括其與諸如PD-1及B7-1 (CD80)之其他蛋白質的相互作用相關之疾病或病症，諸如癌症或感染，該等套組包括一或多個含有包含治療有效量之式(I)化合物或其任一實施例之醫藥組合物的容器。此類套組可進一步包括多種習知醫藥套組

組件中的一或多種，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外容器等，如本領域技術人員顯而易知。套組中亦可包括作為插頁或作為標籤之說明書，其指示組分之投與量、投與準則及/或組分混合準則。

【0170】 本文中可使用以下縮寫：aq. (水溶液)；br (寬峰)；d (雙峰)；dd (雙二重峰)；DCM (二氯甲烷)；DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)；Et (乙基)；EtOAc (乙酸乙酯)；g (公克)；h (小時)；HPLC (高效液相層析法)；Hz (赫茲)；J (耦合常數)；LCMS (液相色譜法-質譜分析法)；m (多重峰)；M (莫耳濃度)；MS (質譜分析法)；Me (甲基)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；mg (毫克)；min. (分鐘)；mL (毫升)；mmol (毫莫耳)；nM (奈莫耳濃度)；NMR (核磁共振譜法)；Ph (苯基)；r.t. (室溫)，s (單峰)；t (三重峰或第三)；TBS (第三丁基二甲基矽烷基)；tert (第三)；tt (三重三重峰)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；μg (微克)；μL (微升)；μM (微莫耳濃度)；wt % (重量百分比)。

【0171】 本發明將經由特定實例更詳細地描述。提供下列實例以達成說明之目的，且不意欲以任何方式限制本發明。本領域技術人員將容易識別多個非關鍵參數，此等參數可變化或修改，得到基本上相同結果。已根據本文所述之至少一種分析，發現實例之化合物抑制PD-1/PD-L1蛋白質/蛋白質相互作用之活性。

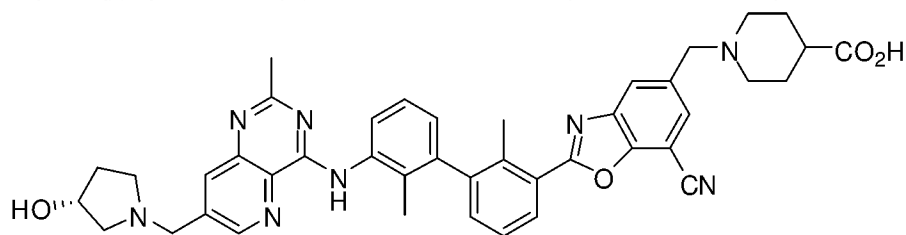
實例

【0172】 下文提供本發明化合物之實驗程序。在Waters質量引導之分級分離系統上，對所製備之一些化合物進行開放存取製備型LCMS純化。已在文獻中詳細描述用於操作此等系統之基礎設備設置、方案及控制軟體。參見例如 Blom, 「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, **2002**, 4, 295-301；Blom等人, 「Optimizing Preparative

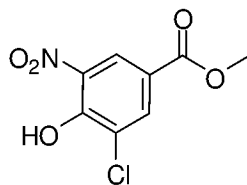
LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, *J. Combi. Chem.*, **2003**, 5, 670-83；及Blom等人,「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, *J. Combi. Chem.*, **2004**, 6, 874-883。

實例1

(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

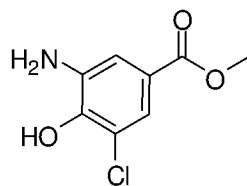


步驟1：3-氯-4-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯



【0173】 在0℃下向3-氯-4-羥基苯甲酸甲酯(Alfa Aesar, #A512389: 10.0 g, 53.6 mmol)於乙酸(20.0 mL)中之溶液中逐滴添加乙酸(20.0 mL)及硝酸(4.72 mL, 112 mmol)之混合物。接著移除冰浴且將稠混合物在室溫下攪拌2小時。接著在0℃下將等體積水添加至反應懸浮液。過濾混合物且用冷水洗滌。獲得黃色固體作為所需產物，不進行進一步純化。LC-MS $C_8H_7ClNO_5$ ($M+H$)⁺之計算值： $m/z = 232.0$ ；實驗值232.0。

步驟2：3-胺基-5-氯-4-羥基苯甲酸甲酯

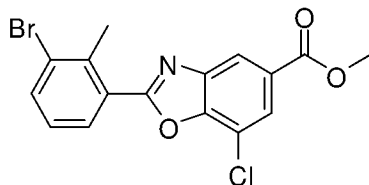


【0174】 使3-氯-4-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(2.08 g, 8.98 mmol)在氫氣環境壓力下使用鈀/碳(10重量%，0.57 g, 0.539 mmol)在乙酸乙酯(15 mL)中氫化1小

第 50 頁(發明說明書)

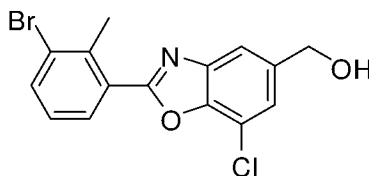
時。所得懸浮液經Celite墊過濾且用EtOAc洗滌且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由管柱層析法(用MeOH/DCM 0%-10% 溶離)來純化。LC-MS $C_8H_9ClNO_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 202.0$ ；實驗值202.0。

步驟3：2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氯苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯



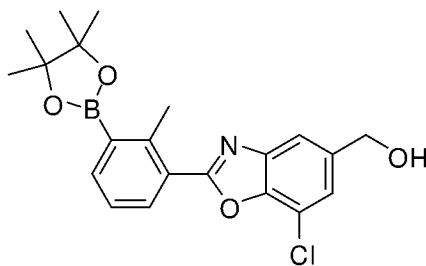
【0175】 將3-胺基-5-氯-4-羥基苯甲酸甲酯(1.04 g, 5.16 mmol)、3-溴-2-甲基苯甲醛(AstaTech, #52940: 0.98 g, 4.92 mmol)於EtOH (25 ml)中之混合物置於小瓶中且在室溫下攪拌1小時。接著濃縮混合物。使殘餘物再溶於二氯甲烷(25 mL)中且添加二氯二氰基醌(1.12 g, 4.92 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將反應物用二氯甲烷稀釋且用Na₂S₂O₃水溶液及NaHCO₃水溶液洗滌。有機相經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮濾液。粗殘餘物未經進一步純化直接使用。LC-MS $C_{16}H_{12}BrClNO_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 380.0$ ；實驗值379.9。

步驟4：(2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氯苯并[d]噁唑-5-基)甲醇



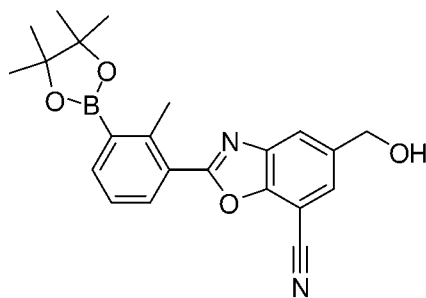
【0176】 在-78°C下向2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氯苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(395.0 mg, 1.04 mmol)於DCM (10.0 ml)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁之DCM溶液(1.0 M, 2.08 ml, 2.08 mmol)。使混合物緩慢升溫至0°C。接著將混合物用EtOAc及DCM淬滅，接著用羅氏鹽(Rochell's salt)水溶液淬滅。將混合物在室溫下用力攪拌1小時。分離有機相且經MgSO₄乾燥，接著經短Celite墊過濾以移除固體。濃縮濾液且藉由管柱層析法(用0-5% MeOH/DCM溶離)來純化。LC-MS $C_{15}H_{12}BrClNO_2$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 352.0$ ；實驗值352.0。

步驟5：(7-氯-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-基)甲醇



【0177】 將(2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氯苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(113 mg, 0.322 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(98 mg, 0.386 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(26.3 mg, 0.032 mmol)及無水乙酸鉀(79 mg, 0.804 mmol)於1,4-二噁烷(3.5 mL)中之混合物用氮氣淨化且在110°C下攪拌2小時。將粗物質用DCM稀釋，且接著經Celite過濾。濃縮濾液。殘餘物藉由急驟層析法(用0-40% EtOAc/己烷溶離)來純化。LC-MS $C_{21}H_{24}BClNO_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 400.2$ ；實驗值400.2。

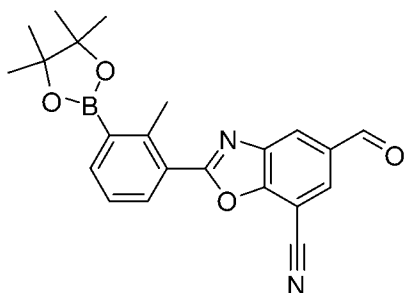
步驟6：5-(羥基甲基)-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈



【0178】 在室溫下將經攪拌之(7-氯-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(1.08 g, 2.63 mmol)、氰化鋅(0.253 g, 2.11 mmol)及甲烷磺酸根基(2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (0.171 g, 0.211 mmol)於THF (5.27 mL)及水(5.27 mL)中之混合物脫氣且用N₂回填三次。將其在90°C下加熱隔夜。將反應混

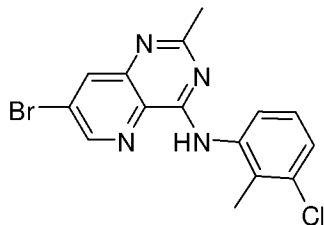
合物在熱時用THF稀釋。使其冷卻至室溫且過濾以移除不溶固體。濾液真空濃縮。接著添加乙腈。將所得漿狀物過濾且用乙腈洗滌。收集固體且未經進一步純化直接用於下一步。LC-MS $C_{22}H_{24}BN_2O_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 391.2$ ；實驗值：391.2。

步驟7：5-甲醯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈



【0179】 向5-(羥基甲基)-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(1.51 g, 3.68 mmol)於DCM (16.4 mL)及DMF (2.0 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(2.49 g, 5.70 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。將粗混合物用飽和 $Na_2S_2O_3$ 及飽和 $NaHCO_3$ 淬滅。將混合物用DCM萃取三次。合併有機相，乾燥且過濾。濃縮濾液。將乙醚添加至殘餘物以形成漿狀物，進行過濾，得到所需醛。LCMS $C_{22}H_{22}BN_2O_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 389.2$ ；實驗值389.2。

步驟8：7-溴-N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺

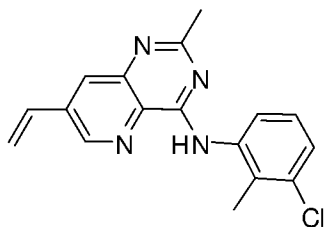


【0180】 向7-溴-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(Combi-Blocks, 目錄號ST-6117: 175 mg, 0.729 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(332 mg, 1.46 mmol)及N,N-二乙基苯胺(174 μ l, 1.09 mmol)於乙腈(3.6 mL)中之混合物添加磷醯氯(408 μ l,

4.37 mmol)。將混合物在90°C下攪拌2小時。接著使反應冷卻至室溫。在減壓下移除揮發物。殘餘物直接使用。

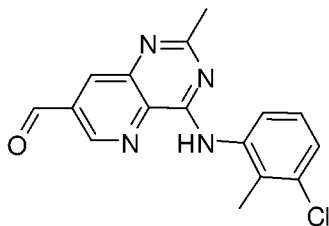
【0181】 向含以上殘餘物之2-丙醇(3.6 ml)添加3-氯-2-甲基苯胺(113 mg, 0.800 mmol)及甲烷磺酸(47.2 μ l, 0.727 mmol)。將混合物在80°C下攪拌2小時。接著使反應冷卻至室溫。混合物藉由NaHCO₃水溶液小心淬滅，用DCM萃取。合併之DCM溶液經MgSO₄乾燥且過濾。濃縮濾液。殘餘物藉由急驟層析法(0-70% EtOAc/己烷)來純化。LC-MS C₁₅H₁₃BrClN₄ (M+H)⁺之計算值：m/z = 363.0；實驗值363.0。

步驟9：N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-7-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺



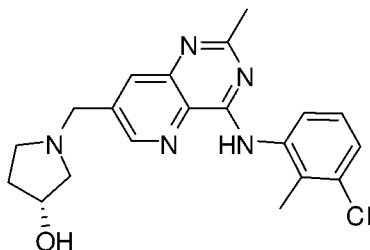
【0182】 將7-溴-N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(250 mg, 0.687 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(159 mg, 1.03 mmol)、肆(三苯基磷)鈣(0) (79 mg, 0.069 mmol)及磷酸鉀(365 mg, 1.72 mmol)於第三丁醇(3.4 ml)及水(3.4 ml)中之混合物用N₂淨化且密封。將所得混合物在100°C下攪拌3小時。反應混合物冷卻，接著用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗殘餘物未經進一步純化直接用於下一步。LC-MS C₁₇H₁₆ClN₄ (M+H)⁺之計算值：m/z = 311.2；實驗值311.2。

步驟10：4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛



【0183】 向小瓶饋入N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-7-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(214 mg, 0.689 mmol)、THF (5.5 ml)、攪拌棒及水(1.4 ml)。向此溶液添加過碘酸鈉(736 mg, 3.44 mmol)，接著添加四氧化鐵(水中4% w/w, 270 μ l, 0.034 mmol)。在室溫下攪拌1小時後將反應用飽和硫代硫酸鈉水溶液淬滅。接著混合物用DCM萃取，且合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且真空濃縮。粗殘餘物未經進一步純化直接用於下一步。LC-MS C₁₆H₁₄ClN₄O (M+H)⁺之計算值：m/z = 313.1；實驗值313.1。

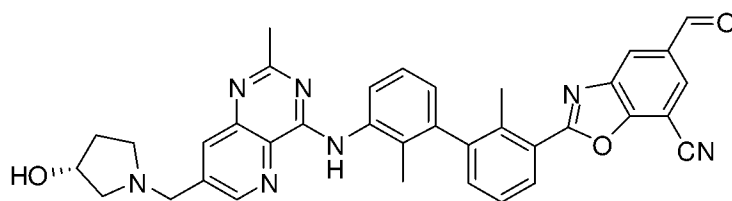
步驟11：(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇



【0184】 將4-((3-氯-2-甲基苯基)胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛(215 mg, 0.687 mmol)及(R)-吡咯啉-3-醇(71.9 mg, 0.825 mmol)於DCM (4.6 ml)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(219 mg, 1.03 mmol)。將混合物在室溫下進一步攪拌1小時。將反應用NH₄OH水溶液淬滅，藉由DCM萃取。將有機相合併且經MgSO₄乾燥。在過濾後，將DCM溶液濃縮且殘餘物藉由急驟層析法(0-12% MeOH/DCM)來純化，得到所需產物。LC-MS C₂₀H₂₃ClN₅O (M+H)⁺之計算值：m/z = 384.2；實驗值384.2。

步驟12：(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]

嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基) 苯并[d]噁唑-7-甲腈



【0185】 將(R)-1-((4-((3-氯-2-甲基苯基)胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇(229 mg, 0.597 mmol)、5-甲醯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(步驟7: 255 mg, 0.657 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈾(II) (47.0 mg, 0.060 mmol)及磷酸鉀(317 mg, 1.493 mmol) 於水(1.0 ml)及1,4-二噁烷(5.0 ml)中之混合物用N₂淨化且接著密封。將反應在100℃下攪拌2小時。使反應冷卻至室溫。將反應混合物用DCM及H₂O稀釋。分離各層。將水層用DCM萃取三次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗殘餘物，其未經進一步純化直接用於下一步。LC-MS C₃₆H₃₂N₇O₃ (M+H)⁺之計算值: m/z = 610.3; 實驗值610.4。

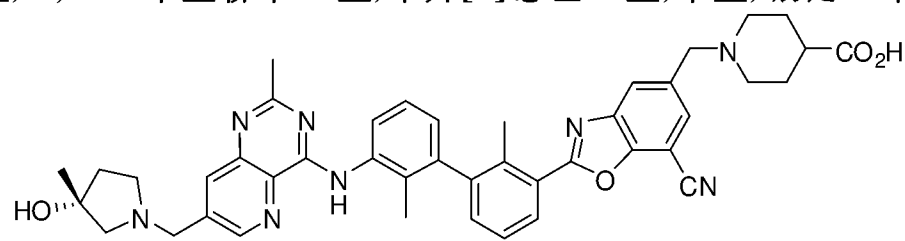
步驟13: (R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基) 苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

【0186】 將(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基) 苯并[d]噁唑-7-甲腈(16 mg, 0.026 mmol)及哌啶-4-甲酸第三丁酯(9.7 mg, 0.052 mmol)於DCM (500 μL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.7 mg, 0.079 mmol)。將混合物進一步在室溫下攪拌1小時。將反應用三氟乙酸(404 μL, 5.25 mmol)處理且在室溫下攪拌30分鐘。在蒸發揮發物後，殘餘物在MeOH中稀釋，接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化，得到所需TFA鹽。LC-MS C₄₂H₄₃N₈O₄ (M+H)⁺之計算值: m/z = 723.3; 實驗值723.3。¹H NMR (500

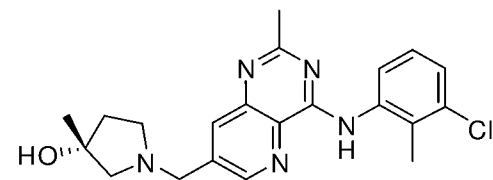
MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.59 - 4.41 (m, 3H), 3.76 - 3.20 (m, 6H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H)。

實例2

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

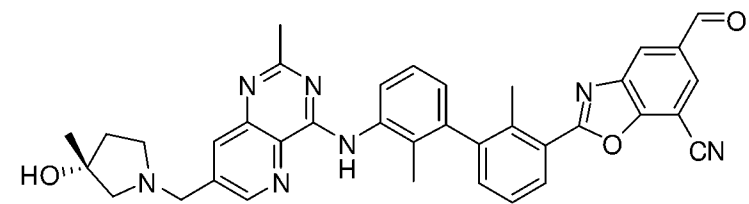


步驟1：(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-醇



【0187】 本化合物係使用與針對實例1步驟11所述類似之程序，用(R)-3-甲基吡咯啶-3-醇代替(R)-吡咯啶-3-醇製備。LC-MS $C_{21}H_{25}ClN_5O$ (M+H)⁺之計算值：
m/z = 398.2；實驗值398.2。

步驟2：(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈



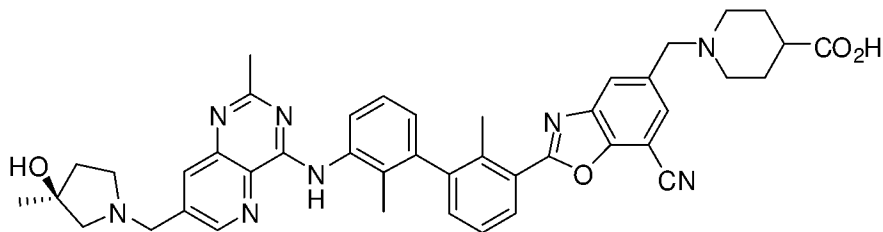
【0188】 本化合物係使用與針對實例1步驟12所述類似之程序，用(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-醇(步驟1)代替(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇製備。LC-MS $C_{37}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 624.3$ ；實驗值624.3。

步驟3：(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(7-((3-羟基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

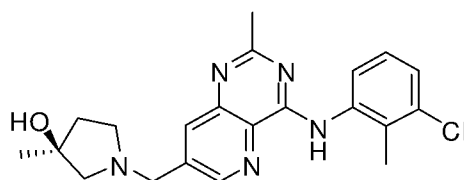
【0189】 本化合物係使用與針對實例1步驟13所述類似之程序，用(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羟基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羟基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 737.4$ ；實驗值737.4。

實例3

(S)-1-((7-氟基-2-(3'-(7-((3-羟基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

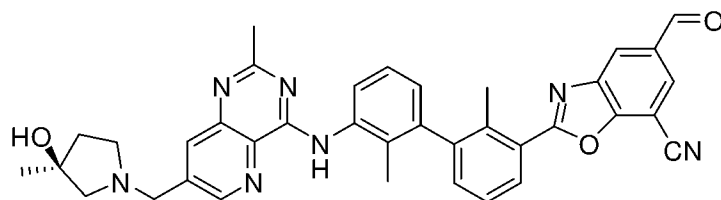


步驟1：(S)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-醇



【0190】 本化合物係使用與針對實例1步驟11所述類似之程序，用(S)-3-甲基吡咯啉-3-醇代替(R)-吡咯啉-3-醇製備。LC-MS $C_{21}H_{25}ClN_5O$ (M+H)⁺之計算值：
m/z = 398.2；實驗值398.2。

步驟2：(S)-5-甲醯基-2-(3'-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈



【0191】 本化合物係使用與針對實例1步驟12所述類似之程序，用(S)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-醇(步驟1)代替(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇製備。LC-MS $C_{37}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 624.3；實驗值624.3。

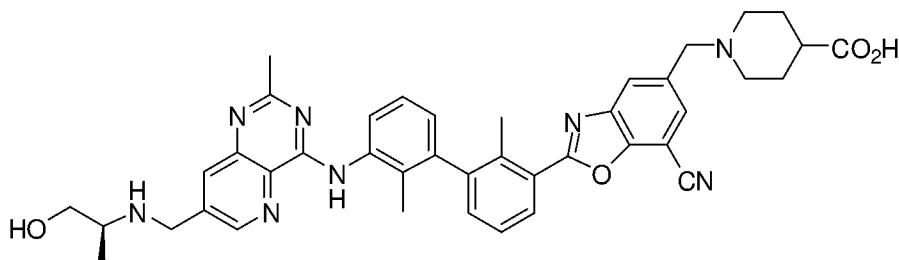
步驟3：(S)-1-((7-氰基-2-(3'-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

【0192】 本化合物係使用與針對實例1步驟13所述類似之程序，用(S)-5-甲醯基-2-(3'-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產

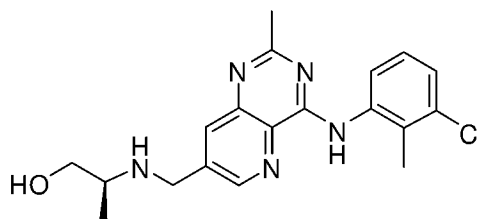
物。LC-MS $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 737.4$ ；實驗值737.4。

實例4

(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

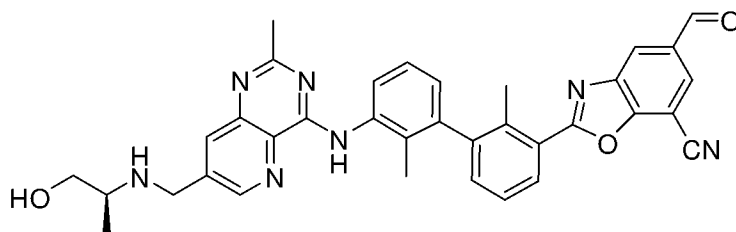


步驟1：(S)-2-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基胺基)丙-1-醇



【0193】 本化合物係使用與針對實例1步驟11所述類似之程序，用(S)-2-胺基丙-1-醇代替(R)-吡咯啶-3-醇製備。LC-MS $C_{19}H_{23}ClN_5O$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 372.2$ ；實驗值372.2。

步驟2：(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈



【0194】 本化合物係使用與針對實例1步驟12所述類似之程序，用(S)-2-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基胺基)丙-1-醇(步驟1)代替(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啶

-3-醇製備。LC-MS $C_{35}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 598.3$ ；實驗值598.3。

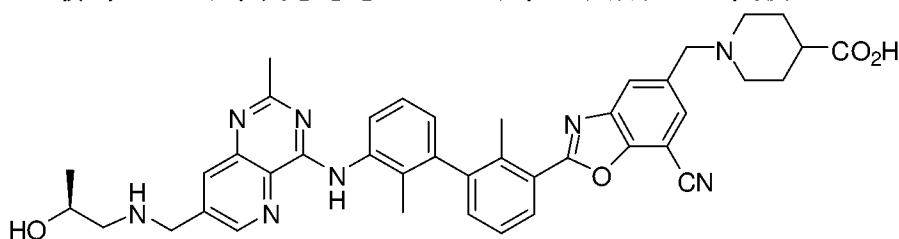
步驟3：*(S)*-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[*d*]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

【0195】 本化合物係使用與針對實例1步驟13所述類似之程序，用*(S)*-5-甲醯基-2-(3'-(7-((1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲腈(步驟2)代替*(R)*-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。

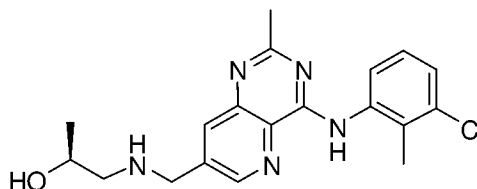
LC-MS $C_{41}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 711.3$ ；實驗值711.3。

實例5

(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[*d*]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

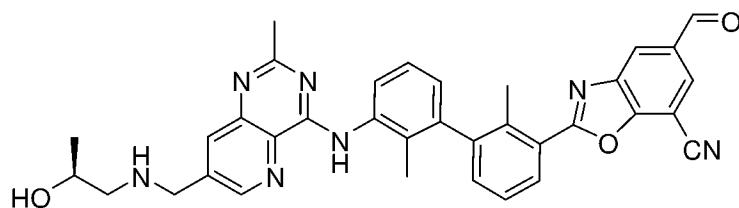


步驟1：*(S)*-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)甲基)胺基丙-2-醇



【0196】 本化合物係使用與針對實例1步驟11所述類似之程序，用*(S)*-1-胺基丙-2-醇代替*(R)*-吡咯啶-3-醇製備。LC-MS $C_{19}H_{23}ClN_5O$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 372.2$ ；實驗值372.2。

步驟2：(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈



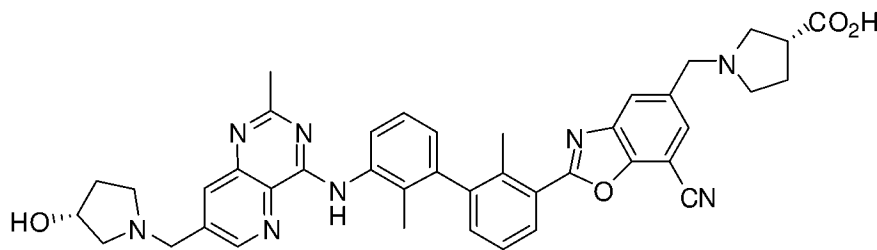
【0197】 本化合物係使用與針對實例1步驟12所述類似之程序，用(S)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基胺基)丙-2-醇(步驟1)代替(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇製備。LC-MS $C_{35}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 598.3；實驗值598.3。

步驟3：(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

【0198】 本化合物係使用與針對實例1步驟13所述類似之程序，用(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{41}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 711.3；實驗值711.3。

實例6

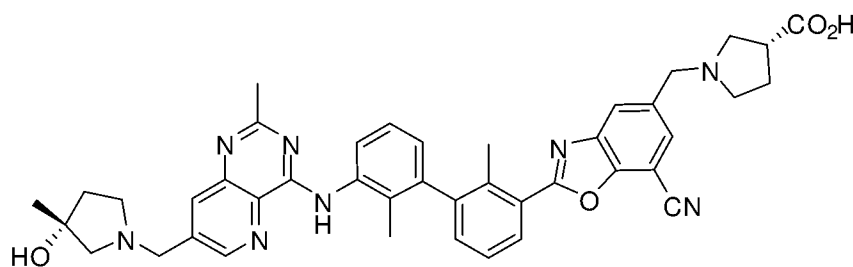
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸



【0199】 將(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例1步驟12 : 16 mg, 0.026 mmol)、(R)-吡咯啉-3-甲酸(6.0 mg, 0.052 mmol)及三乙胺(7.3 μ L, 0.052 mmol)於DCM (500 μ L)中之混合物在室溫下攪拌2小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.69 mg, 0.079 mmol)。將混合物進一步在室溫下攪拌1小時。反應混合物在MeOH中稀釋，接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{41}H_{41}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 709.3；實驗值709.3。

實例7

(R)-1-((7-羥基-2-(3'-((7-(((R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸

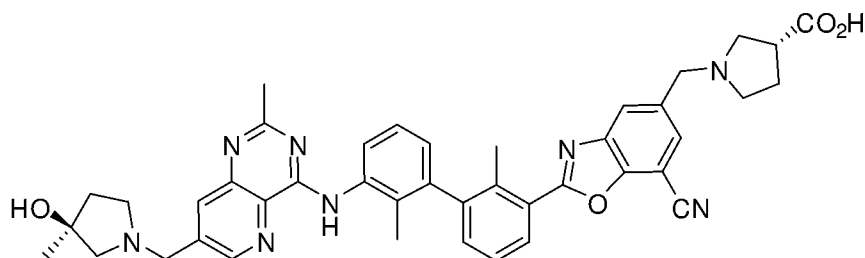


【0200】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序，用(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例2步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形

式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{43}N_8O_4$ $(M+H)^+$ 之計算值： $m/z = 723.3$ ；實驗值 723.3。

實例8

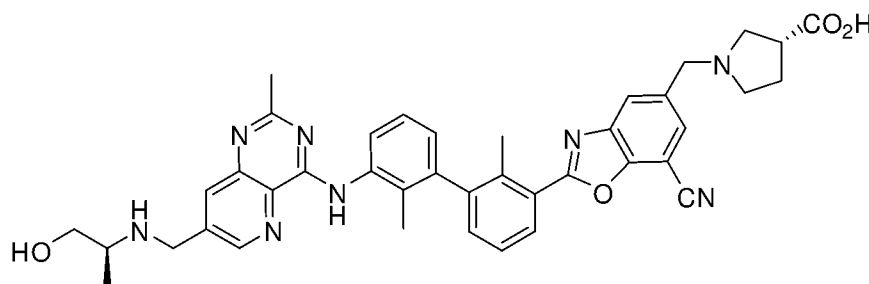
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸



【0201】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序，用(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例3步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{43}N_8O_4$ $(M+H)^+$ 之計算值： $m/z = 723.3$ ；實驗值 723.3。

實例9

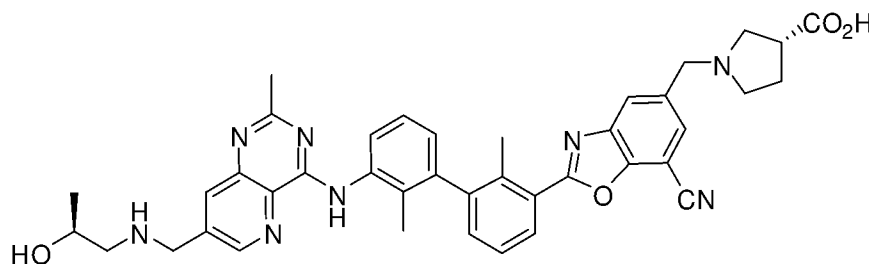
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸



【0202】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序，用(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例4步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{40}H_{41}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 697.3；實驗值697.3。

實例10

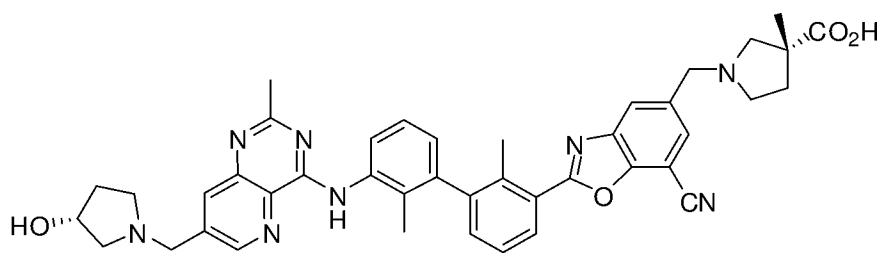
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸



【0203】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序，用(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例5步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{40}H_{41}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 697.3；實驗值697.3。

實例11

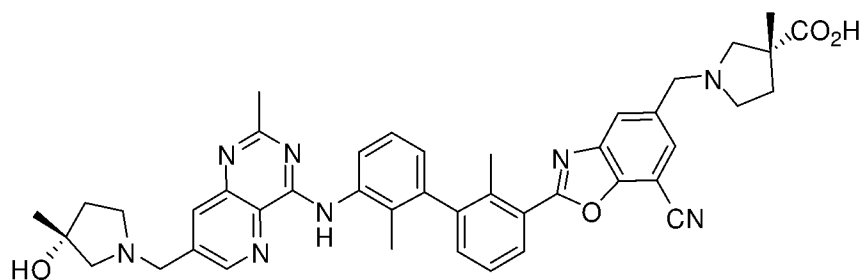
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸



【0204】 將(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例1步驟12 : 16 mg, 0.026 mmol)、(R)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸(6.8 mg, 0.052 mmol)及三乙胺(7.3 μ L, 0.052 mmol)於DCM (500 μ L)中之混合物在室溫下攪拌2小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.7 mg, 0.079 mmol)。將混合物進一步在室溫下攪拌1小時。反應混合物在MeOH中稀釋，接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值： m/z = 723.3；實驗值723.3。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (dt, J = 6.3, 3.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 2.65 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 6H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.24 (s, 3H)。

實例12

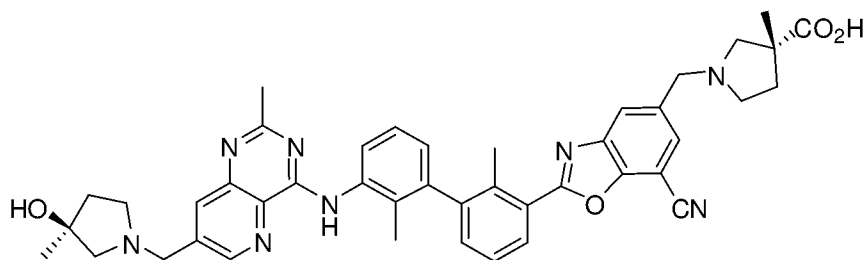
(R)-1-((7-羥基-2-(3'-((7-(((R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸



【0205】 本化合物係使用與針對實例11所述類似之程序，用(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例2步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 737.4$ ；實驗值737.4。

實例13

(R)-1-((7-氟基-2-(3'-((S)-3-羟基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基联苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸

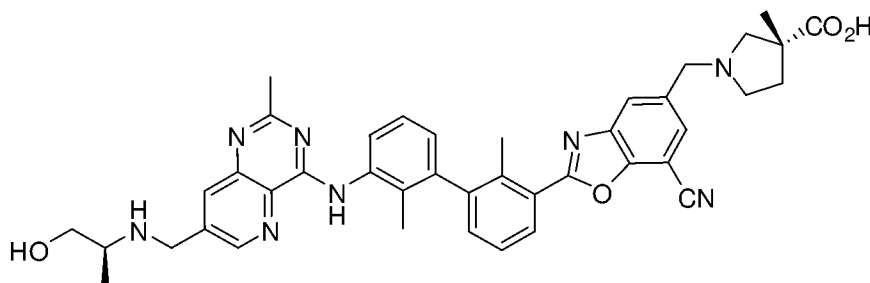


【0206】 本化合物係使用與針對實例11所述類似之程序，用(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例3步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-

[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 737.4; 實驗值737.4。

實例14

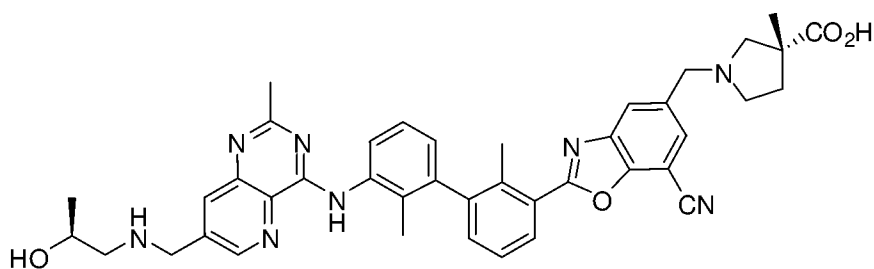
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸



【0207】 本化合物係使用與針對實例11所述類似之程序, 用(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例4步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{41}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 711.3; 實驗值711.3。

實例15

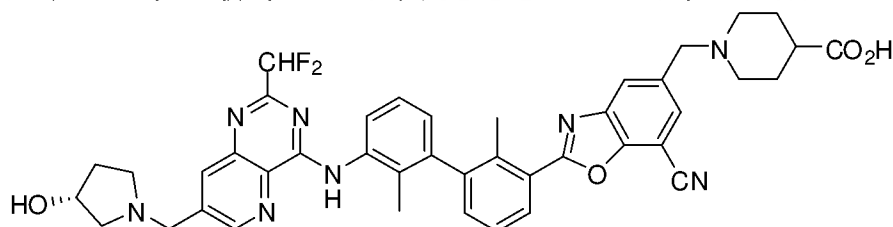
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸



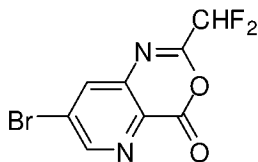
【0208】 本化合物係使用與針對實例11所述類似之程序，用(S)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例5步驟2)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{41}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 711.3；實驗值711.3。

實例16

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

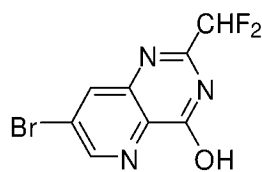


步驟1：7-溴-2-(二氟甲基)-4H-吡啶并[3,2-d][1,3]噁嗪-4-酮



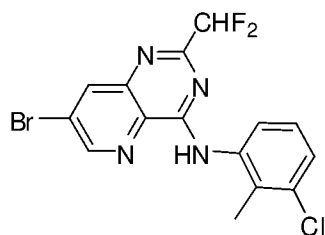
【0209】 將3-胺基-5-溴吡啶甲酸(PharmBlock目錄號PB0554：645 mg，2.97 mmol)及2,2-二氟乙酸酐(4.14 g，23.8 mmol)之混合物在60℃下攪拌3小時。在冷卻至室溫後，揮發物藉由旋轉蒸發儀及高真空幫浦移除。殘餘物直接用於下一步。LC-MS $C_8H_4BrF_2N_2O_2$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 276.9；實驗值277.0。

步驟2：7-溴-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇



【0210】 將厚壁玻璃管中7-溴-2-(二氟甲基)-4H-吡啶并[3,2-d][1,3]噁嗪-4-酮(801 mg, 2.89 mmol)及氫氧化銨水溶液(8.0 ml, 28%)之混合物密封且在85°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，接著蒸發溶液且將殘餘物用CH₃CN及甲苯再稀釋。懸浮液再次蒸發且殘餘物未經進一步純化即用於下一步。LC-MS C₈H₅BrF₂N₃O (M+H)⁺之計算值：m/z = 276.0；實驗值276.0。

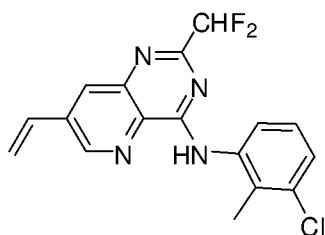
步驟3：7-溴-N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺



【0211】 向7-溴-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(來自步驟2之粗產物：750 mg, 2.72 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(1238 mg, 5.43 mmol)及N,N-二乙基苯胺(648 μl, 4.08 mmol)於乙腈(13.6 ml)中之混合物添加磷醯氯(1.52 ml, 16.3 mmol)。將混合物在75°C下攪拌2小時。接著使反應冷卻至室溫。在減壓下移除揮發物。

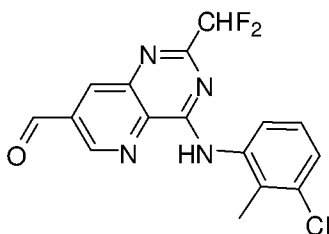
【0212】 向3-氯-2-甲基苯胺(409 mg, 2.89 mmol)及7-溴-4-氯-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(以上殘餘物)於2-丙醇(14.4 ml)中之溶液中添加甲烷磺酸(188 μl, 2.89 mmol)。將混合物在80°C下攪拌2小時。接著使反應冷卻至室溫。混合物藉由NaHCO₃水溶液小心淬滅。將沈澱過濾，用水洗滌且藉由空氣乾燥。固體直接用於下一步。LC-MS C₁₅H₁₁BrClF₂N₄ (M+H)⁺之計算值：m/z = 399.0；實驗值399.0。

步驟4：N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-(二氟甲基)-7-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺



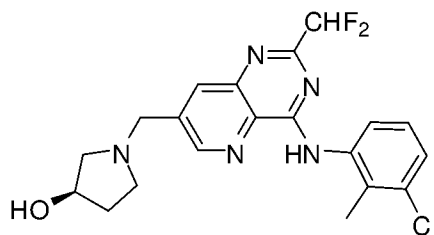
【0213】 將7-溴-N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 (841 mg, 2.10 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(537 μ l, 3.16 mmol)、肆(三苯基膦)鈣(0) (243 mg, 0.21 mmol)及磷酸鉀(1117 mg, 5.26 mmol)於第三丁醇(7.0 ml)及水(7.0 ml)中之混合物用 N_2 淨化且接著在100°C下攪拌3小時。使反應冷卻至室溫。將反應混合物用水稀釋且用DCM萃取。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮，得到粗殘餘物，其藉由急驟層析法(0-30% EtOAc/DCM)來純化。LC-MS $C_{17}H_{14}ClF_2N_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 347.1$ ；實驗值347.1。

步驟5：4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛



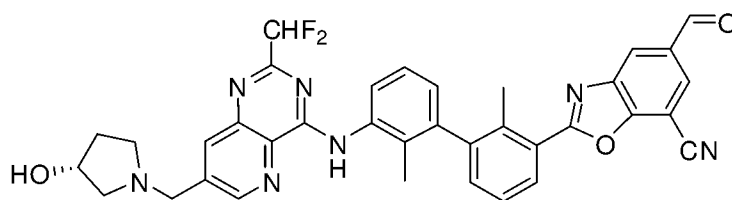
【0214】 向小瓶饋入N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-(二氟甲基)-7-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(195 mg, 0.562 mmol)、THF (4.5 ml)、攪拌棒及水(1.1 ml)。向此溶液添加過碘酸鈉(601 mg, 2.81 mmol)，接著四氧化鐵(水中4% w/w, 221 μ l, 0.028 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，將反應用飽和硫代硫酸鈉水溶液淬滅。混合物接著用DCM萃取，且合併之有機層用水、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且真空濃縮。粗殘餘物未經進一步純化直接用於下一步。LC-MS $C_{16}H_{12}ClF_2N_4O$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 349.1$ ；實驗值349.1。

步驟6：*(R)*-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基)胺基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇



【0215】 將4-((3-氯-2-甲基苯基)胺基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-甲醛(101 mg, 0.290 mmol)及*(R)*-吡咯啉-3-醇(30.3 mg, 0.348 mmol)於DCM (1931 μ l)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(92 mg, 0.434 mmol)。將混合物進一步在室溫下攪拌1小時。將反應用NH₄OH水溶液淬滅且藉由DCM萃取。將有機相合併且經MgSO₄乾燥。在過濾後，DCM溶液濃縮成殘餘物，其藉由急驟層析法(0-12% MeOH/DCM)來純化。LC-MS C₂₀H₂₁ClF₂N₅O (M+H)⁺之計算值： m/z = 420.1；實驗值420.2。

步驟7：*(R)*-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈



【0216】 將*(R)*-1-((4-((3-氯-2-甲基苯基)胺基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇(34.4 mg, 0.082 mmol)、5-甲醯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例1 步驟7：35 mg, 0.090 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (6.5 mg, 8.2 μ mol)及磷酸鉀(43.5 mg, 0.205 mmol)於水(140 μ l)及1,4-二噁烷(690 μ l)中之混合物用N₂淨化且接著密封。將反應在100°C下攪拌2小時。使反應冷卻至室溫。將反應混合物用DCM及H₂O稀釋。分離各層。將水

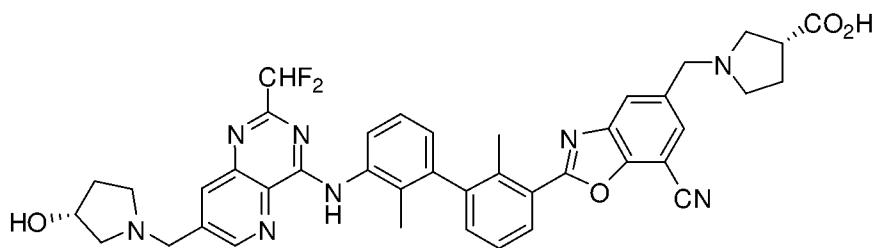
層用DCM萃取三次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗殘餘物，其未經進一步純化直接用於下一步。LC-MS C₃₆H₃₀F₂N₇O₃ (M+H)⁺之計算值：m/z = 646.2；實驗值646.3。

步驟8：*(R)*-1-((7-氟基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[*d*]噁唑-5-基)甲基)吡啶-4-甲酸

【0217】 將*(R)*-2-(3'-((2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-5-甲醯基苯并[*d*]噁唑-7-甲腈(9.5 mg, 0.015 mmol)及吡啶-4-甲酸第三丁酯(5.45 mg, 0.029 mmol)之混合物在室溫下攪拌2小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9.36 mg, 0.044 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。接著向混合物添加三氟乙酸(300 μL)且攪拌30分鐘。蒸發揮發物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS C₄₂H₄₁F₂N₈O₄ (M+H)⁺之計算值：m/z = 759.3；實驗值759.6。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.65 (m, 2H), 4.58 - 4.40 (m, 3H), 3.74 - 3.00 (m, 8H), 2.78 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.32 - 1.91 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H)。

實例17

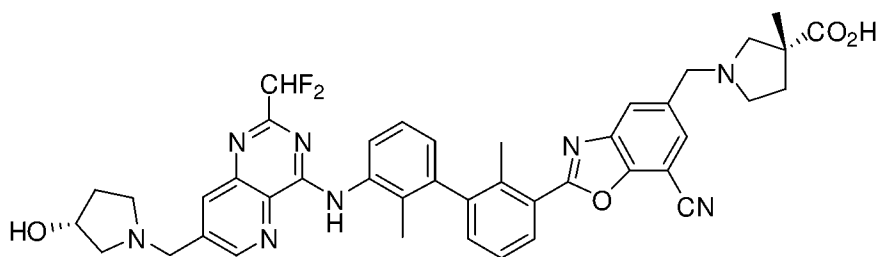
(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((*R*)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[*d*]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸



【0218】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序，用(R)-2-(3'-((2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例16步驟7)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{41}H_{39}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 745.3；實驗值745.3。

實例18

(R)-1-((7-羥基-2-(3'-((2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸

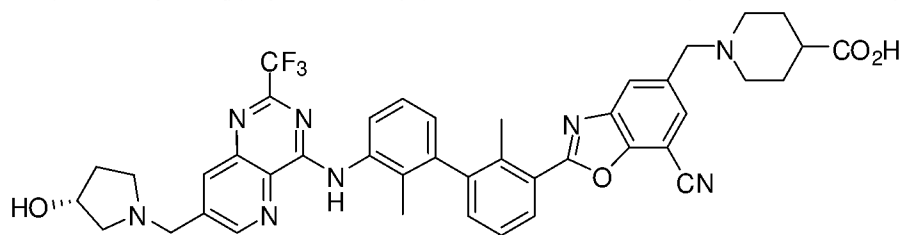


【0219】 本化合物係使用與針對實例11所述類似之程序，用(R)-2-(3'-((2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例16步驟7)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用

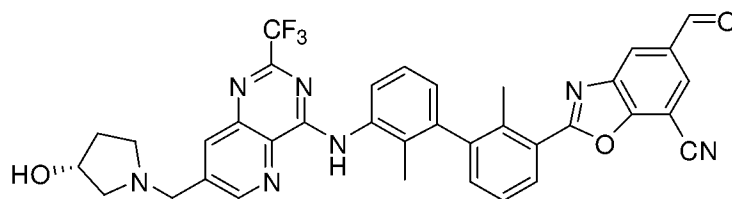
MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 759.3; 實驗值759.6。

實例19

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸



步驟1 : (R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈



【0220】 本化合物係使用與針對實例16所述類似程序(步驟1-7), 在步驟1中用三氟乙酸酐代替2,2-二氟乙酸酐製備。LC-MS $C_{36}H_{29}F_3N_7O_3$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 664.2; 實驗值664.2。

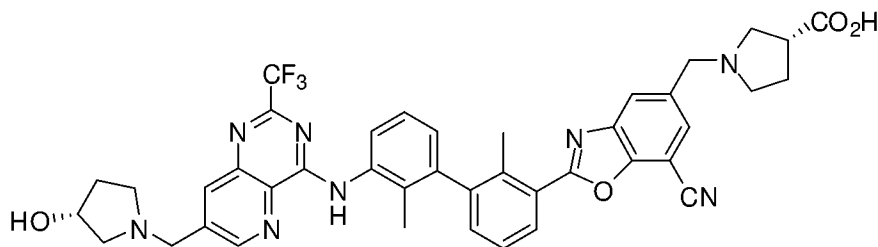
步驟2 : (R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

【0221】 本化合物係使用與針對實例1步驟13所述類似之程序, 用(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(步驟1)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著

藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{40}F_3N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 777.3; 實驗值777.3。

實例20

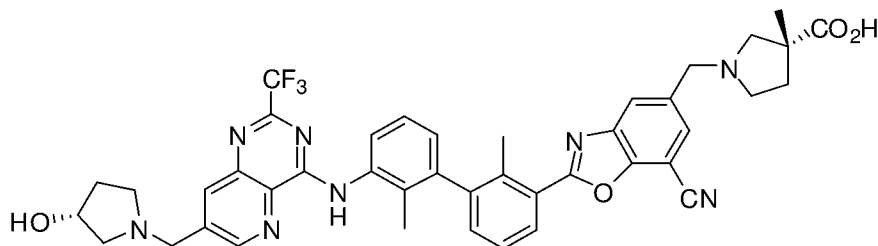
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸



【0222】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序, 用(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例19步驟1)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{41}H_{38}F_3N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 763.3; 實驗值763.3。

實例21

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸

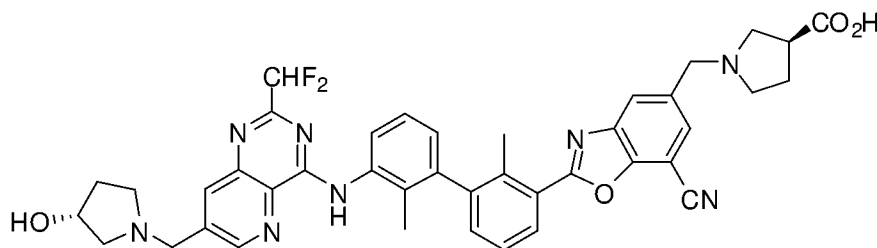


【0223】 本化合物係使用與針對實例11所述類似之程序, 用(R)-5-甲醯基-2-

(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例19步驟1)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{40}F_3N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 777.3; 實驗值777.3。

實例22

(S)-1-((7-氟基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸

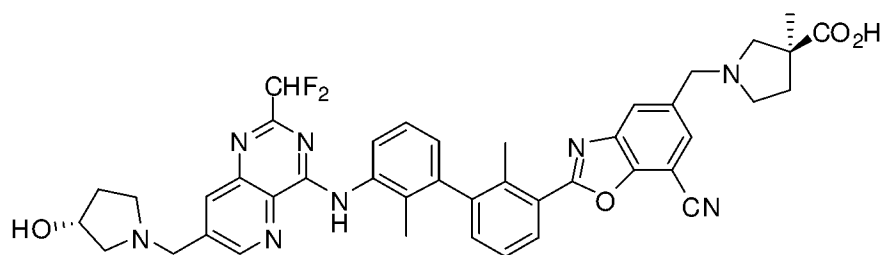


【0224】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序, 用(S)-吡咯啉-3-甲酸代替(R)-吡咯啉-3-甲酸及(R)-2-(3'-((2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例16步驟7)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{41}H_{39}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 745.3; 實驗值745.3。

實例23

(S)-1-((7-氟基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-

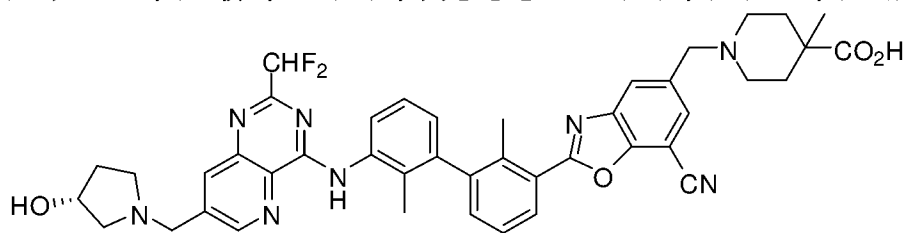
甲酸



【0225】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序，用(S)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸代替(R)-吡咯啉-3-甲酸及(R)-2-(3'-((2-(二氟甲基)-7-((3-羟基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例16步驟7)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羟基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 759.3；實驗值759.3。

實例24

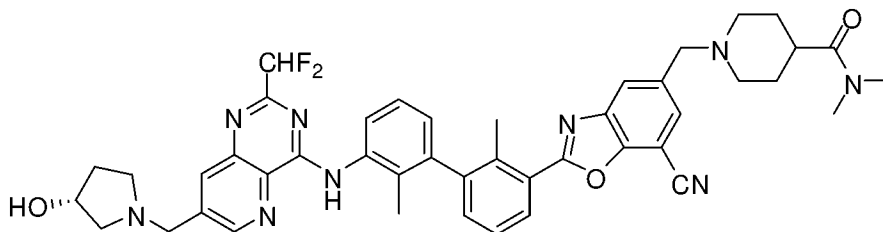
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羟基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸



【0226】 本化合物係使用與針對實例16所述類似之程序，在步驟8中用4-甲基哌啶-4-甲酸第三丁酯代替哌啶-4-甲酸第三丁酯製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 773.3；實驗值773.3。

實例25

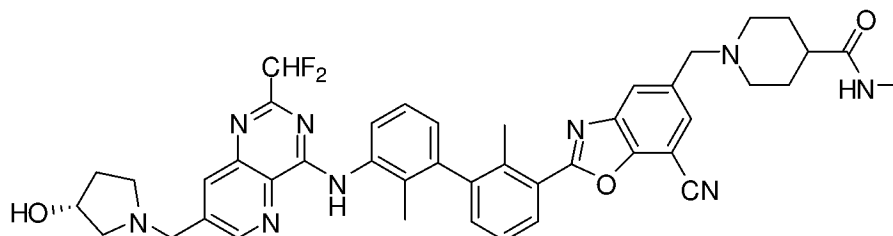
(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲醯胺



【0227】 向(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸(實例16：7.0 mg，9.22 μ mol)、二甲基胺(2.0M甲醇溶液，0.014 ml)及N,N-二異丙基乙胺(5 μ l，0.028 mmol)於DMF (0.3 ml)中之溶液中添加HATU (7.0 mg，0.018 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，將反應混合物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{44}H_{46}F_2N_9O_3$ (M+H)⁺之計算值： m/z = 786.4；實驗值786.4。

實例26

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

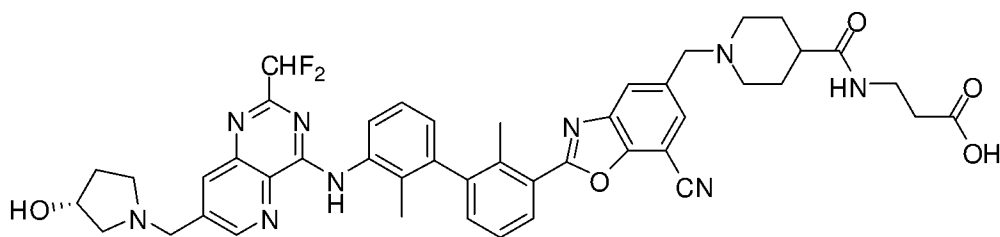


【0228】 本化合物係使用與針對實例25所述類似之程序，用甲胺溶液代替二甲胺溶液製備。將反應混合物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，

乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{43}H_{44}F_2N_9O_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 772.4$ ；實驗值772.3。

實例27

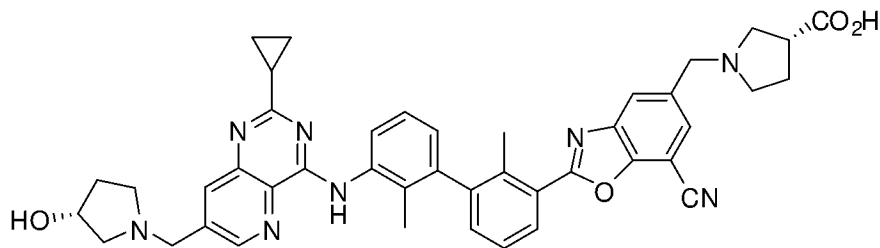
(R)-3-(1-((7-氟基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲醯胺基)丙酸



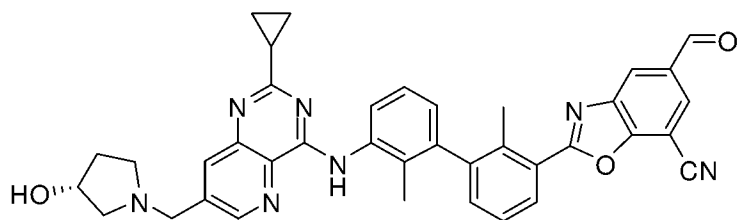
【0229】 本化合物係使用與針對實例25所述類似之程序，用3-胺基丙酸第三丁酯代替二甲胺溶液製備。在形成醯胺鍵後，將反應混合物用三氟乙酸(0.5 mL)處理且在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物濃縮，再溶於MeOH中且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{45}H_{46}F_2N_9O_5$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 830.4$ ；實驗值830.3。

實例28

(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(2-環丙基-7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸



步驟1：(R)-2-(3'-(2-環丙基-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈



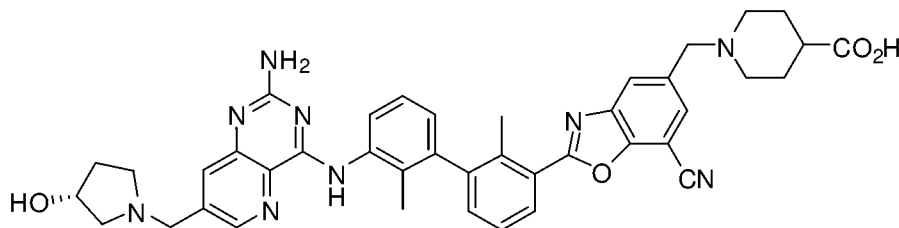
【0230】 本化合物係使用與針對實例16所述類似程序(步驟1-7)，在步驟1中用環丙烷甲酸酐代替2,2-二氟乙酸酐製備。LC-MS $C_{38}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 636.3$ ；實驗值636.4。

步驟2：(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-環丙基-7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸

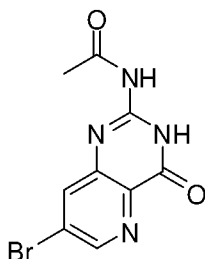
【0231】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序，用(R)-2-(3'-(2-環丙基-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈(步驟1)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{43}H_{43}N_8O_4 (M+H)^+$ 之計算值： $m/z = 735.3$ ；實驗值735.3。

實例29

(R)-1-((2-(3'-(2-氨基-7-((3-羟基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-2,2'-二甲基联苯-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

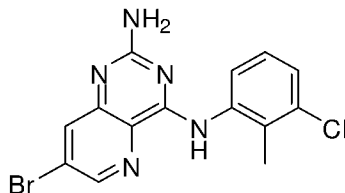


步驟1：N-(7-溴-4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙醯胺



【0232】 將3-胺基-5-溴吡啶甲醯胺(1.88 g, 8.70 mmol)及胺基甲醯氯鹽酸鹽(1.30 g, 11.31 mmol)於環丁砒(5.44 ml)及二甲基砒(5.44 ml)中之混合物在密封小瓶中在165°C下攪拌5小時。在冷卻至室溫後，將反應用水小心稀釋以形成懸浮液。沈澱藉由過濾收集且用水洗滌。固體在空氣中乾燥且未進行進一步純化直接使用。將以上固體(685 mg, 2.84 mmol)及乙酸酐(13.4 ml)之混合物在115°C下攪拌8小時。在冷卻至室溫後，將混合物用DCM稀釋且用水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質，其直接用於下一步。LC-MS C₉H₈BrN₄O₂ (M+H)⁺之計算值：m/z = 283.0；實驗值283.0。

步驟2：7-溴-N⁴-(3-氯-2-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺

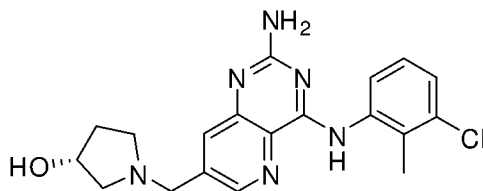


【0233】 向N-(7-溴-4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙醯胺(201 mg, 0.710 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(323 mg, 1.420 mmol)及N,N-二乙基苯胺(169 µl, 1.065 mmol)於乙腈(3.5 ml)中之混合物添加POCl₃ (397 µl, 4.26 mmol)。將混合物在75°C下攪拌2小時。接著使反應冷卻至室溫。在減壓下移除揮發物。

【0234】 向3-氯-2-甲基苯胺(100 mg, 0.710 mmol)及N-(7-溴-4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙醯胺(以上殘餘物)於2-丙醇(3549 µl)中之溶液中添加甲烷磺酸(46.1 µl, 0.710 mmol)。將混合物在80°C下攪拌2小時。接著使反應冷卻至室

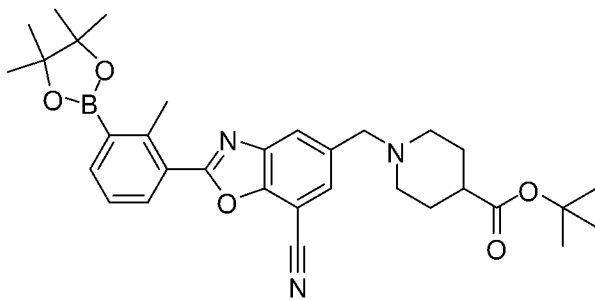
溫。混合物藉由 NaHCO_3 水溶液小心淬滅。將沈澱過濾，用水洗滌且藉由空氣乾燥。固體直接用於下一步。LC-MS $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrClN}_5$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 之計算值： $m/z = 364.0$ ；實驗值364.0。

步驟3：*(R)*-1-((2-胺基-4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇



【0235】 本化合物係使用與針對實例16所述類似程序(步驟4-6)，在步驟4中用7-溴-*N*-(3-氯-2-甲基苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2,4-二胺代替7-溴-*N*-(3-氯-2-甲基苯基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺製備。LC-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 之計算值： $m/z = 385.2$ ；實驗值385.2。

步驟4：1-((7-氰基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸第三丁酯



【0236】 將5-甲醯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(實例1步驟7：684 mg，1.76 mmol)及哌啶-4-甲酸第三丁酯(392 mg，2.11 mmol)於DCM (7.0 ml)中之混合物在室溫下攪拌2小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(560 mg，2.64 mmol)。將混合物進一步在室溫下攪拌1小時。將反應用 NH_4OH 水溶液淬滅且藉由DCM萃取。將有機相合併且經 MgSO_4 乾燥。在過濾後，DCM溶液濃縮成殘餘物，其藉由急驟層析法(0-20%

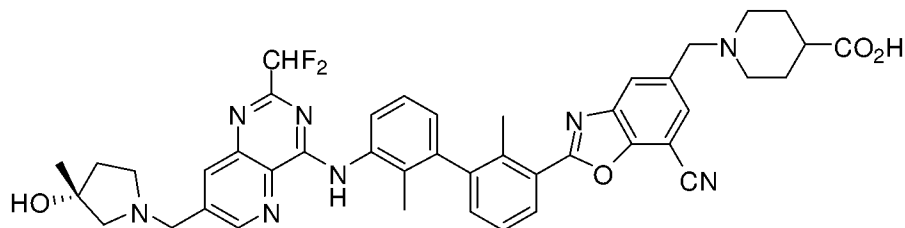
EtOAc/己烷)來純化。LC-MS $C_{32}H_{41}BN_3O_5$ ($M+H$)⁺之計算值： $m/z = 558.3$ ；實驗值558.3。

步驟5：*(R)*-1-((2-(3'-(2-胺基-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-7-氰基苯并[*d*]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

【0237】 將*(R)*-1-((2-胺基-4-((3-氯-2-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啶-3-醇(33.9 mg, 0.088 mmol)、1-((7-氰基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)苯并[*d*]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸第三丁酯(54 mg, 0.097 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (6.9 mg, 8.8 μ mol)及磷酸鉀(46.7 mg, 0.22 mmol)於水(150 μ l)及1,4-二噁烷(750 μ l)中之混合物用 N_2 淨化且接著在100°C下攪拌3小時。使反應冷卻至室溫。將反應混合物用DCM及 H_2O 稀釋。分離各層。將水層用DCM萃取三次。有機層合併，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮，得到粗殘餘物。殘餘物溶於DCM (1 mL)中且用三氟乙酸(1.0 mL)處理。在室溫下攪拌30分鐘後，蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{41}H_{42}N_9O_4$ ($M+H$)⁺之計算值： $m/z = 724.3$ ；實驗值724.4。

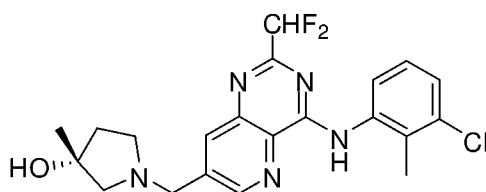
實例30

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[*d*]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸



步驟1：*(R)*-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)甲

基)-3-甲基吡咯啉-3-醇



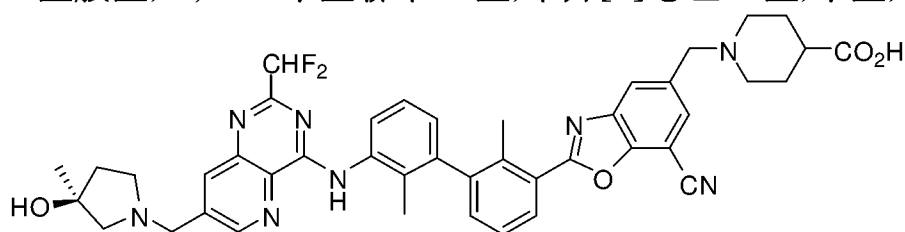
【0238】 本化合物係使用與針對實例16步驟6所述類似之程序，用(R)-3-甲基吡咯啉-3-醇代替(R)-吡咯啉-3-醇製備。LC-MS $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 434.2；實驗值434.2。

步驟2：(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

【0239】 本化合物係使用與針對實例29所述類似之程序，在步驟5中用(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-醇(步驟1)代替(R)-1-((2-胺基-4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啉-3-醇製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值：m/z = 773.3；實驗值773.3。

實例31

(S)-1-((7-氟基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

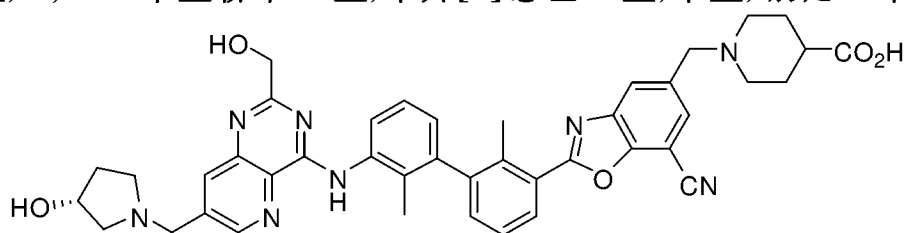


【0240】 本化合物係使用與針對實例30所述類似之程序，用(S)-3-甲基吡咯啉-3-醇代替(R)-3-甲基吡咯啉-3-醇製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH

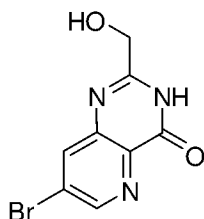
稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 773.3; 實驗值 773.3。

實例32

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(羥基甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸



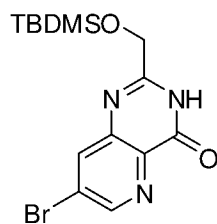
步驟1: 7-溴-2-(羥基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮



【0241】 在0°C下向3-胺基-5-溴吡啶甲醯胺(142 mg, 0.657 mmol)於THF中之溶液中添加乙酸2-氯-2-側氧基乙酯(90 mg, 0.66 mmol)。將混合物在室溫下攪拌直至LCMS顯示反應結束。接著將水緩慢添加至混合物。將沈澱過濾且收集, 用少量水及CH₃CN洗滌。在空氣乾燥後, 固體直接使用。

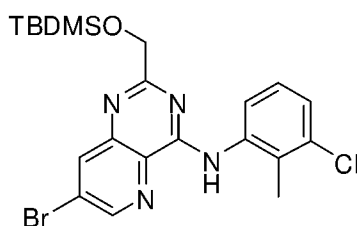
【0242】 將厚玻璃管中以上固體及氫氧化銨(水溶液, 28%, 1.7 ml, 12.04 mmol)之混合物在85°C下攪拌2小時。在冷卻至室溫後, 將溶液蒸發且殘餘物用CH₃CN及甲苯再稀釋。懸浮液再次蒸發且殘餘物未經進一步純化即用於下一步。LC-MS $C_8H_7BrN_3O_2$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 256.0; 實驗值256.1。

步驟2: 7-溴-2-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮



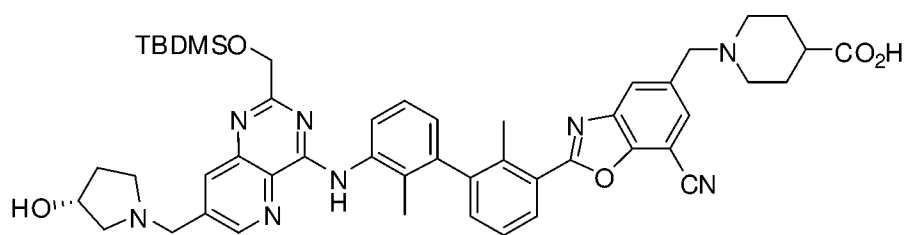
【0243】 向7-溴-2-(羥基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(185 mg, 0.722 mmol)及咪唑(73.8 mg, 1.084 mmol)於DMF (4817 μ l)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷(120 mg, 0.795 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。接著將混合物濃縮且殘餘物藉由急驟層析法(0-20% EtOAc/己烷)來純化，得到所需產物。LC-MS $C_{14}H_{21}BrN_3O_2Si$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 370.1$ ；實驗值370.1。

步驟3：7-溴-2-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-N-(3-氯-2-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺



【0244】 在0°C下向7-溴-2-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(201 mg, 0.54 mmol)及DIEA (190 μ l, 1.09 mmol)於DCM (2.2 ml)中之混合物添加甲磺醯氯(85 μ l, 1.09 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。接著將3-氯-2-甲基苯胺(100 mg, 0.71 mmol)添加至混合物且對應混合物進一步在室溫下攪拌隔夜。將混合物用DCM稀釋且接著用水洗滌。DCM溶液經MgSO₄乾燥且過濾。濾液濃縮。殘餘物藉由急驟層析法(0-40% EtOAc/己烷)來純化。LC-MS $C_{21}H_{27}BrClN_4OSi$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 493.1$ ；實驗值493.1。

步驟4：(R)-1-((2-(3'-(2-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-7-氟基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸



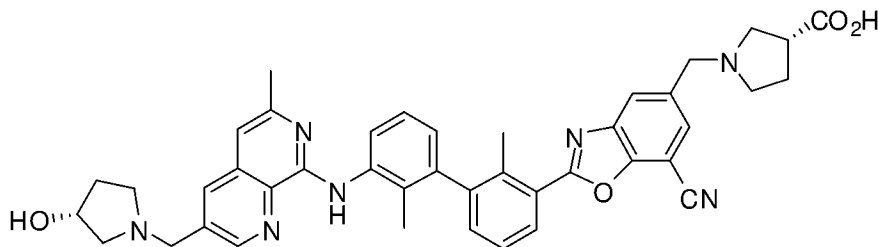
【0245】 本化合物係使用與針對實例I所述類似程序(步驟9-13)，用7-溴-2-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-N-(3-氯-2-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(步驟3)代替7-溴-N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺製備。結束後，反應溶液直接用於下一步。LC-MS $C_{48}H_{57}N_8O_5Si$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 853.4$ ；實驗值853.4。

步驟5：(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(2-(羥基甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸

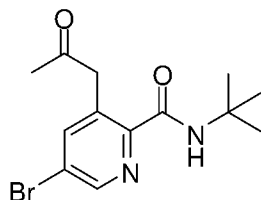
【0246】 在室溫下向以上反應溶液(步驟4)添加三乙胺三氫氟酸鹽(411 μ l, 60 當量)。將混合物進一步在此溫度下攪拌1小時。接著將反應混合物濃縮且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)來純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{43}N_8O_5$ (M+H)⁺之計算值: m/z = 739.3; 實驗值739.5。

實例33

(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(3-(((R)-3-羟基吡咯啉-1-基)甲基)-6-甲基-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基联苯-3-基)苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸

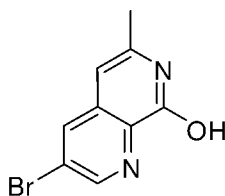


步驟1：5-溴-N-第三丁基-3-(2-側氧基丙基)吡啶甲醯胺



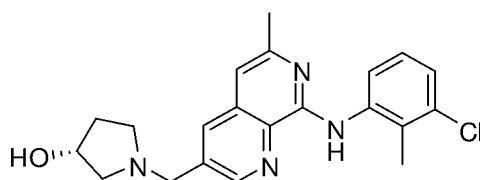
【0247】 在 -40°C 下在 N_2 氛圍下向二異丙基胺(3.42 ml, 24.0 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加丁基鋰(2.5 M己烷, 12.79 ml, 32.0 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌5分鐘。接著添加5-溴-N-(第三丁基)-3-甲基吡啶甲醯胺(2.71 g, 10.0 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將反應在 -40°C 下攪拌30分鐘, 接著升溫至 -10°C 。接著在 -40°C 下在攪拌下將以上混合物添加至含乙酸乙酯(1.17 ml, 12.0 mmol)之THF (6 mL)。在添加後, 反應進一步攪拌且緩慢升溫至 -10°C 。接著反應藉由添加 NH_4Cl 水溶液淬滅。混合物接著用DCM萃取三次。有機相合併且經 MgSO_4 乾燥且過濾。濃縮濾液且殘餘物藉由急驟層析法, 使用EtOAc/己烷(0-25%)來純化, 得到所需產物。LC-MS $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 之計算值: $m/z = 313.1$; 實驗值313.1。

步驟2 : 3-溴-6-甲基-1,7-萘啶-8-醇



【0248】 將5-溴-N-(第三丁基)-3-(2-側氧基丙基)吡啶甲醯胺(716 mg, 2.29 mmol)及乙酸銨(1762 mg, 22.86 mmol)於乙酸(1.8 ml)中之混合物加熱至 108°C 且在此溫度下攪拌12小時。使反應冷卻至室溫。添加水, 形成沈澱。過濾懸浮液且收集固體以直接使用。LC-MS $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 之計算值: $m/z = 239.0$; 實驗值239.1。

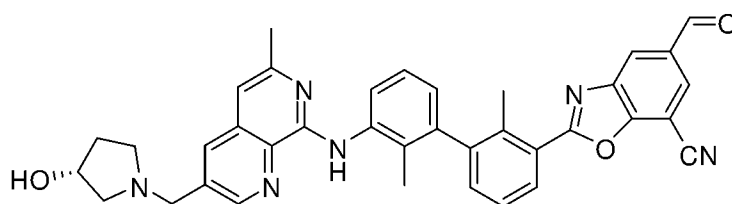
步驟3 : (R)-1-((8-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-6-甲基-1,7-萘啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇



【0249】 本化合物係使用與針對實例16所述類似之程序(步驟3-6)，用3-溴-6-甲基-1,7-萘啶-8-醇(步驟2)代替7-溴-2-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇製備。

LC-MS $C_{21}H_{24}ClN_4O$ ($M+H$)⁺之計算值： $m/z = 383.2$ ；實驗值383.3。

步驟4：*(R)*-5-甲醯基-2-(3'-(3-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲基-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈



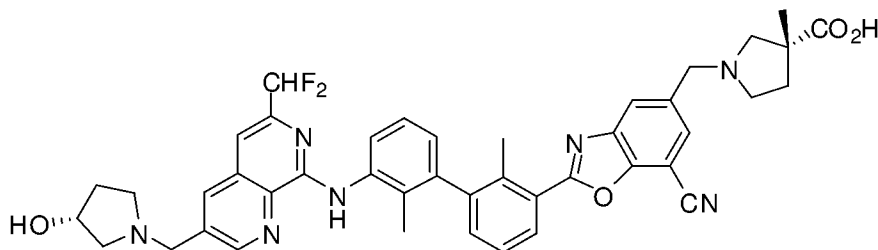
【0250】 本化合物係使用與針對實例1 步驟12所述類似之程序，用(R)-1-((8-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-6-甲基-1,7-萘啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇(步驟3)代替(R)-1-((4-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯啶-3-醇製備。LC-MS $C_{37}H_{33}N_6O_3$ ($M+H$)⁺之計算值： $m/z = 609.3$ ；實驗值609.4。

步驟5：*(R)*-1-((7-氰基-2-(3'-(3-(((*R*)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲基-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸

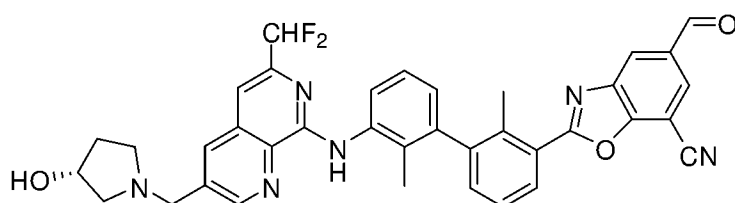
【0251】 本化合物係使用與針對實例6所述類似之程序，用(R)-5-甲醯基-2-(3'-(3-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲基-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(步驟4)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。LC-MS $C_{42}H_{42}N_7O_4$ ($M+H$)⁺之計算值： $m/z = 708.3$ ；實驗值708.3。

實例34

(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(6-(二氟甲基)-3-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸



步驟1：(R)-2-(3'-(6-(二氟甲基)-3-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈



【0252】 本化合物係使用與針對實例33所述類似之程序(步驟1-4)，用2,2-二氟乙酸甲酯代替乙酸乙酯製備。LC-MS $C_{37}H_{31}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 645.2$ ；實驗值645.2。

步驟2：(R)-1-((7-氟基-2-(3'-(6-(二氟甲基)-3-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸

【0253】 本化合物係使用與針對實例11所述類似之程序，用(R)-2-(3'-(6-(二氟甲基)-3-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-1,7-萘啶-8-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-5-甲醯基苯并[d]噁唑-7-甲腈(步驟1)代替(R)-5-甲醯基-2-(3'-((7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲腈製備。蒸發反應混合物且將殘餘物用MeOH稀釋且接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)來純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。

LC-MS $C_{43}H_{42}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 758.3$ ；實驗值758.3。

實例A. 均相時間解析螢光(HTRF) PD-1/PD-L1結合分析

【0254】 分析係在最終體積為20 μ L之標準黑色384孔聚苯乙烯盤中進行。抑制劑首先在DMSO中連續稀釋，接著添加至盤孔，接著添加其他反應組分。分析中DMSO之最終濃度為1%。分析在具有0.05% Tween-20及0.1% BSA之PBS緩衝液(pH 7.4)中在25°C下進行。在C端具有His標籤之重組人類PD-L1蛋白質(19-238)購自AcroBiosystems (PD1-H5229)。在C端具有Fc標籤之重組人類PD-1蛋白質(25-167)亦購自AcroBiosystems (PD1-H5257)。PD-L1及PD-1蛋白質在分析緩衝液中稀釋且添加10 μ L至盤孔。將盤離心且將蛋白質與抑制劑一起培育40分鐘。在培育後，添加10 μ L補充有對Fc具有特異性之經銷穴狀化合物標記之抗人類IgG (PerkinElmer-AD0212) 及結合於SureLight®-別藻藍蛋白(APC，PerkinElmer-AD0059H)之抗His抗體的HTRF偵測緩衝液。在離心之後，將盤在25°C下培育60分鐘，接著在PHERAstar FS盤式讀數器(665 nm/620 nm比率)上讀數。分析中之最終濃度為：3 nM PD1，10 nM PD-L1，1 nM銷抗人類IgG及20 nM抗His-別藻藍蛋白。藉由使用GraphPad Prism 5.0軟體，擬合對照活性百分比相對於抑制劑濃度log之曲線，來確定IC₅₀。

實例B. 含有Src同源區2結構域之磷酸酶(SHP)分析

【0255】 U2OS/PD-L1細胞(DiscoveRx公司)維持於添加有10% FBS、0.25 μ g/ml嘌呤黴素之McCoy's 5A培養基中。在移除培養基之後，細胞培養基替換為分析培養基(具有1% FBS之RPMI1640培養基)。接著將U2OS/PD-L1細胞於20 μ L分析培養基中以每孔5000個細胞添加於384孔黑色透明底分析盤(CELLCOAT®組織培養盤，Greiner Bio-One)。藉由在DMSO中連續稀釋來製備測試化合物且藉由ECHO液體處理機(Labcyte)將125 nL化合物首先轉移至384

REMP盤孔(Thermofisher)，接著添加27.5 μ L分析培養基。將分析培養基中5 μ L/孔化合物轉移至具有0.05% DMSO之細胞盤，最終分析中為0.25 μ M。將Jurkat-PD-1-SHP細胞(DiscoveRx公司)在補充有10% FBS、250 μ g/ml潮黴素B、500 μ g/ml G418之RPMI1640培養基中培養。在用分析培養基替換培養基之後，將20 μ L中5,000個Jurkat-PD-1-SHP細胞分配至各孔。將分析盤在37°C、5% CO₂下培育2小時，接著添加2.5 μ L PathHunter試劑1 (DiscoveRx公司)至各孔。將分析盤在黑暗中以350 rpm震盪1分鐘，接著添加10 μ L PathHunter試劑2 (DiscoveRx公司)。在室溫下培育1小時之後，用TopCount讀數器(Perkin Elmer)記錄化學發光信號。具有DMSO之孔用作陽性對照且不含細胞之孔用作陰性對照。藉由使用GraphPad Prism 6.0軟體，擬合對照活性百分比相對於化合物濃度log之曲線，來確定IC₅₀。

實例C. 活化T細胞核因子(NFAT)分析

【0256】 PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞(Promega)維持於添加有10% FBS、200 μ g/ml潮黴素B、250 μ g/ml遺傳黴素(G418)之F-12培養基中。將Jurkat-PD-1-NFAT效應細胞(Promega)在補充有10% FBS、100 μ g/ml潮黴素B、500 μ g/ml G418之RPMI 1640培養基中培養。PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞之培養基首先替換為分析培養基(具有1% FBS之RPMI1640培養基)。接著將PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞於10 μ L分析培養基中以每孔8000個細胞添加於白色384孔白色透明底分析盤(CELLCOAT®組織培養盤，Greiner Bio-One)。藉由在DMSO中連續稀釋來製備測試化合物且藉由PlateMate Plus (Thermofisher)將DMSO中0.8 μ L測試化合物首先轉移至384 REMF盤孔(Thermofisher)，接著添加50 μ L塗鋪培養基。將分析培養基中5 μ L化合物轉移至具有0.4% DMSO之細胞，最終分析中為2 μ M。在移除培養基之後，將5 μ L分析培養基中10,000個Jurkat-PD-1-NFAT效應細胞分配

至各孔。將分析盤在37°C、5% CO₂下培育24小時。在分析盤平衡至室溫15分鐘後，添加20 μL/孔Bio-Glo™試劑(Promega)。在室溫下培育8分鐘之後，在Pherastar微量盤式讀數器(BMG Labtech)上讀取螢光。基於相對於各分析盤內DMSO孔標準化之發光比率計算誘導倍數(FOI)。基於各化合物之最高FOI與各分析盤內對照化合物之最大FOI的比率，報導最大誘導百分比。具有DMSO之孔用作陰性對照且含具有最高FOI之對照化合物之孔用作陽性對照。藉由使用GraphPad Prism 6.0軟體，擬合對照活性百分比相對於化合物濃度log之曲線，來確定EC50。

實例D. PD-L1全血內化分析

【0257】 為測定人類全血中之PD-L1內化，將正常人類血液(Biological Specialty公司, Colmar, PA)於96孔「2 ml分析阻斷液」(Corning, Corning NY)中在37°C下在一系列濃度之測試化合物及1 ng/ml人類干擾素γ (R&D Systems公司 Minn. MN)存在或不存在下培育18-20小時。接著在黑暗中性溫下將血液與PD-L1 (MIH1, eBioscience；或BD Biosciences San Jose, CA)、CD14 (Life Technologies, Carlsbad, CA)一起染色30分鐘。將全血/紅細胞在37°C下在黑暗中溶解/固定(溶解緩衝液，BD Biosciences) 5分鐘且接著在1600 RPM下離心5分鐘。使細胞再懸浮於染色緩衝液(BD Bioscience, San Jose, CA)中且轉移至96孔圓底盤(Corning)中。基於CD14+ (BD Biosciences)對細胞進行閘控，且藉由平均螢光強度(MFI) (BD LSRFortessa™ X-20)測定PD-L1表現。藉由使用GraphPad Prism 7.0軟體，擬合化合物抑制百分比相對於化合物濃度log之曲線，來確定IC₅₀。

實例E. 在大鼠、猴及犬中之活體內藥物動力學

【0258】 對於活體內藥物動力學實驗，經靜脈內或經由口腔管飼法將測試化

合物投與雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)、雄性米格魯犬(beagle dog)或雌性及雄性食蟹獼猴(Cynomolgus monkey)。對於IV給藥，使用10%二甲基乙醯胺(DMAC)於酸化鹽水中之調配物以0.5至1 mg/kg給與測試化合物，大鼠經由IV推注，且犬及猴分別為5分鐘或10分鐘IV輸注。對於經口給與，使用含0.5% 甲基纖維素之檸檬酸鹽緩衝液(pH 3.5)中5% DMAC以1.0至3.0 mg/kg給與測試化合物。在給藥前及給藥後多個時間點直至24小時，收集血液樣品。使用EDTA作為抗凝劑，收集所有血液樣品，且進行離心，獲得血漿樣品。藉由LC-MS法測定測試化合物之血漿濃度。藉由標準非房室方法，使用Phoenix[®] WinNonlin軟體程式(7.0版，Pharsight公司)，所量測之血漿濃度用於計算PK參數。

【0259】 在大鼠及猴中，進行至多六種測試化合物之盒式給藥，以獲得初步PK參數。

實例F. 結果

【0260】 在HTRF PD-1/PD-L1結合分析(實例A)、SHP分析(實例B)、NFAT分析(實例C)及全血內化分析(實例D)每一者中評定如實例1-34中所例示之本發明之化合物。展示各分析中觀察到之數值範圍的截止值。針對所測試化合物獲得之結果顯示於表1中。

截止值	+	++	+++
HTRF結合分析			
IC ₅₀ (nM)	<= 10 nM	> 10至<= 100	> 100至<= 500
SHP分析			
IC ₅₀ (nM)	<= 10 nM	> 10至<= 100	> 100至<= 500
NFAT分析			
EC ₅₀ (nM)	<= 10 nM	> 10至<= 100	> 100至<= 500
全血內化分析			
IC ₅₀ (nM)	<= 10 nM	> 10至<= 100	> 100至<= 500

表1

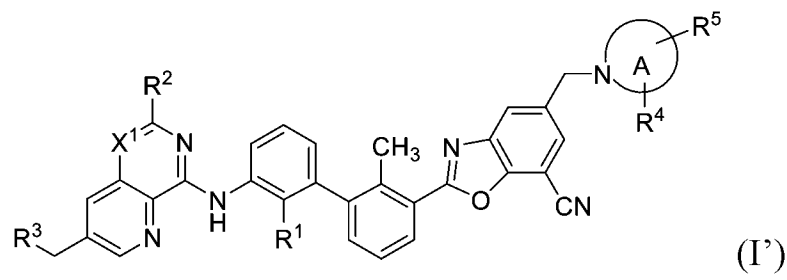
實例	HTRF結合 IC ₅₀ (nM)	SHP IC ₅₀ (nM)	NFAT EC ₅₀ (nM)	全血(24HR) IC ₅₀ (nM)
----	---------------------------------	------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

1	+	+	++	++
2	+	+	++	++
3	+	+	++	++
4	+	+	++	++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	++
7	+	+	++	++
8	+	+	++	++
9	+	+	++	
10	+	+	++	
11	+	+	++	++
12	+	+	++	++
13	+	+	++	++
14	+	+	++	++
15	+	+	++	
16	+	+	+	++
17	+	+	++	++
18	+	+	++	++
19	+	+	++	++
20	+	+	++	++
21	+	+	++	++
22	+		++	++
23	+		+	++
24	+		++	++
25	+		++	++
26	+		+	++
27	+		++	++
28	+	++	++	+++
29	+	+	++	++
30	+	+	+	++
31	+	+	+	++
32	+		++	++
33	+	+	+	++
34	+		+	+++

【0261】 除本文所述之外，本領域之技術人員自以上描述將顯而易見本發明之多種修改。此類修改亦意欲在隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中引用之各參考文獻，包括不限於所有專利、專利申請案及公開案，均以引用之方式整體併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式(I')化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，



其中：

環A為氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啉基；

X¹為N；

R¹為甲基或鹵基；

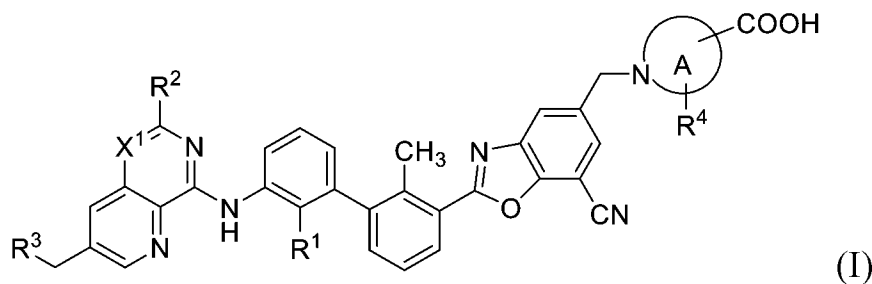
R²為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵基烷基、C₁₋₄鹵基烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、OH、NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、4至6員雜環烷基或4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-，其中該4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-各具有一或兩個選自O及N之雜原子作為環原子，且其中R²之該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-各視情況經1個或2個獨立地選自鹵基、CN及OH之取代基取代；

R³係選自(R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基、(S)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基、(R)-3-羥基吡咯啉-1-基、(S)-3-羥基吡咯啉-1-基、(R)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基、(S)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基、(R)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基及(S)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基；

R⁴為H或C₁₋₃烷基；且

R⁵為C(O)OH、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NH(CH₃)或C(O)NH(CH₂)₂C(O)OH。

【第2項】 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，



其中：

環A為氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啶基；

X¹為N；

R¹為甲基或鹵基；

R²為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵基烷基、C₁₋₄鹵基烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、OH、NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、4至6員雜環烷基或4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-，其中該4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-各具有一或兩個選自O及N之雜原子作為環原子，且其中R²之該C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基-、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₂烷基-各視情況經1個或2個獨立地選自鹵基、CN及OH之取代基取代；

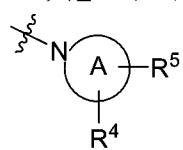
R³係選自(R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基、(S)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基、(R)-3-羥基吡咯啉-1-基、(S)-3-羥基吡咯啉-1-基、(R)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基、(S)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基、(R)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基及(S)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基；且

R⁴為H或C₁₋₃烷基。

【第3項】 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環A為吡咯啉基。

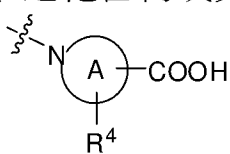
【第4項】 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環A為哌啶基。

【第5項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中



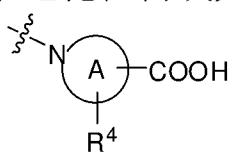
係選自4-羧基哌啶-1-基、3-羧基吡咯啶-1-基、3-甲基-3-羧基吡咯啶-1-基、4-(N,N-二甲基胺基羰基)哌啶-1-基、4-(N-甲基胺基羰基)哌啶-1-基及4-(2-羧基乙基胺基羰基)哌啶-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。

【第6項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中



R^5 為C(O)OH；且 係選自4-羧基哌啶-1-基、3-羧基吡咯啶-1-基及3-甲基-3-羧基吡咯啶-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。

【第7項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中



R^5 為C(O)OH；且 係選自4-羧基哌啶-1-基、(R)-3-羧基吡咯啶-1-基、(S)-3-羧基吡咯啶-1-基、(R)-3-甲基-3-羧基吡咯啶-1-基及(S)-3-甲基-3-羧基吡咯啶-1-基，其中波形線指示與分子其餘部分之附接點。

【第8項】 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^1 為CH₃或Cl。

【第9項】 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^1 為CH₃。

【第10項】 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵基烷基、C₁₋₄鹵基烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂烷基、OH、NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啶基、吡咯啶-1-基甲基、1-哌啶基

或哌啶-1-基甲基，其中 R^2 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基-、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啉基、吡咯啉-1-基甲基、1-哌啶基及哌啶-1-基甲基各視情況經1個或2個獨立地選自鹵基、CN及OH之取代基取代。

【第11項】如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為甲基、乙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 CHF_2 、 CFH_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、環丙基、環丁基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環己基甲基、OH、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啉基、吡咯啉-1-基甲基、1-哌啶基或哌啶-1-基甲基，其中 R^2 之該甲基、乙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、環丙基、環丁基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環己基甲基、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、1-氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷-1-基甲基、1-吡咯啉基、吡咯啉-1-基甲基、1-哌啶基及哌啶-1-基甲基各視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代。

【第12項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵基烷基，其各視情況經1個或2個獨立地選自F、Cl、Br、CN及OH之取代基取代。

【第13項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵基烷基。

【第14項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 $CH(CH_3)_2$ 、 NH_2 、環丙基或 CH_2OH 。

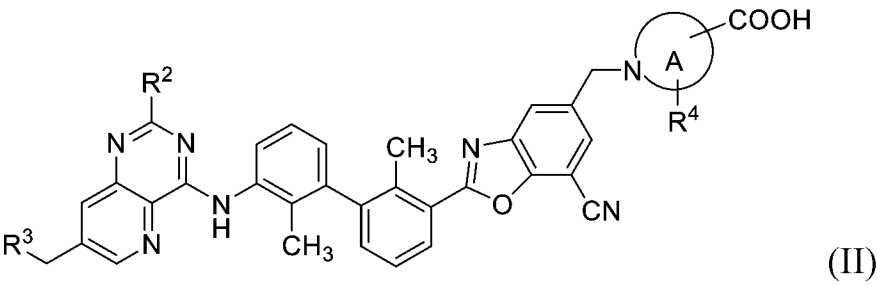
【第15項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 或 $CH(CH_3)_2$ 。

- 【第16項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 CH_3 。
- 【第17項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 CF_3 或 CHF_2 。
- 【第18項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 $CH(CH_3)_2$ 。
- 【第19項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 NH_2 。
- 【第20項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為環丙基。
- 【第21項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 CH_2OH 。
- 【第22項】如請求項1或2化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^3 為(R)-3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基或(S)-3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基。
- 【第23項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^3 為(R)-3-羥基吡咯啶-1-基或(S)-3-羥基吡咯啶-1-基。
- 【第24項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^3 為(R)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基或(S)-2-羥基-2-甲基-乙基胺基。
- 【第25項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^3 為(R)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基或(S)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基。
- 【第26項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^4 為H或 CH_3 。
- 【第27項】如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其

中R⁴為H。

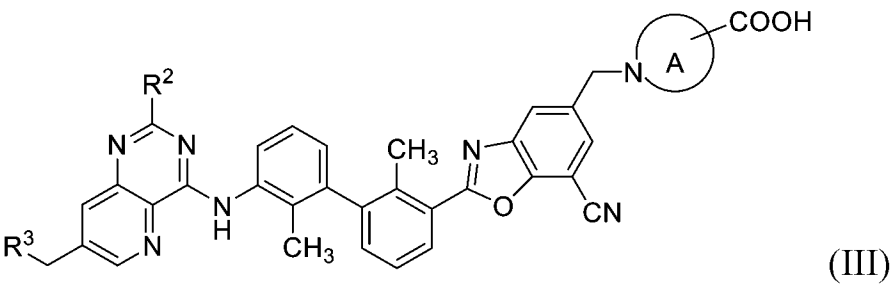
【第28項】 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R⁴為CH₃。

【第29項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其具有式II：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【第30項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其具有式III：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【第31項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其係選自：

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-

3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-1-羥基丙烷-2-基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((S)-2-羥基丙基胺基)甲基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并

[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸；及

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第32項】如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其係選自：

(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸；

(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲醯胺；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

(R)-3-(1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲醯胺基)丙酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-環丙基-7-(((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-甲酸；

(R)-1-((2-(3'-(2-胺基-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；及

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(羥基甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第33項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其為

(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基吡咯啉-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]

嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第34項】如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其為(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第35項】如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其為(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第36項】如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其為(R)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第37項】如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其為(S)-1-((7-氰基-2-(3'-(2-(二氟甲基)-7-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-2,2'-二甲基聯苯-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酸，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第38項】一種醫藥組合物，其包含如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【第39項】一種如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體或如請求項38之醫藥組合物的用途，其係用於製備抑制PD-1/PD-L1相互作用之藥物。

【第40項】一種如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體或如請求項38之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療與PD-1/PD-L1相互作用之抑制相關之疾病或病症的藥物。

【第41項】如請求項40之用途，其中該疾病或病症為感染性疾病、發炎、自體免疫性疾病、癌症或神經變性病。

【第42項】如請求項41之用途，其中該疾病或病症為癌症。

【第43項】如請求項42之用途，其中該癌症係選自皮膚惡性黑色素瘤、眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛區癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、陰莖癌、慢性或急性白血病、淋巴球性淋巴瘤、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊椎軸腫瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、包括由石棉誘發之由環境誘發之癌症、轉移性惡性黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、激素難治性前列腺腺癌、乳房浸潤性癌、結腸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、非肌層浸潤性膀胱癌(NMIBC)、具有高微衛星不穩定性(MSI^高)之癌症、食道癌實體腫瘤、肝臟癌實體腫瘤、胃癌實體腫瘤、乳癌實體腫瘤、肺癌實體腫瘤、膠質母細胞瘤實體腫瘤、肉瘤實體腫瘤、膀胱癌實體腫瘤、復發性非霍奇金氏淋巴瘤、難治性非霍奇金氏淋巴瘤、復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、膽管細胞癌、膽管癌、膽道癌、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、肝細胞癌、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、腦腫瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、纖維神經瘤、基底細胞癌、軟骨肉瘤、上皮樣肉瘤、胃腸道間質瘤、毛細胞白血病、胰島細胞癌、口癌、口腔癌、咽喉癌、喉癌、唇癌、間皮瘤、頸癌、鼻腔癌、

眼睛黑色素瘤、骨盆癌、腎細胞癌、唾液腺癌、鼻竇癌、脊椎癌、舌癌、小管癌、輸尿管癌、泌尿生殖道癌症、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性髓細胞性白血病(AML)、急性前髓細胞白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性髓細胞性白血病(CML)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、骨髓增生性疾病、原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、骨髓發育不良症候群(MDS)、T細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)、多發性骨髓瘤(MM)、肉瘤、軟骨肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤、畸胎瘤、鱗狀細胞非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌、鱗狀細胞支氣管癌、未分化小細胞支氣管癌、未分化大細胞支氣管癌、支氣管腺癌、肺泡癌、支氣管腺瘤、軟骨瘤錯構瘤、食道鱗狀細胞癌、食道腺癌、食道平滑肌肉瘤、食道淋巴瘤、胃癌淋巴瘤、胃癌平滑肌肉瘤、胃癌腺癌、導管腺癌、胰島瘤、胰升糖素瘤、胃泌素瘤、胰類癌瘤、胰血管活性腸肽瘤(vipoma)、小腸腺癌、小腸淋巴瘤、小腸類癌瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、小腸平滑肌瘤、小腸血管瘤、小腸脂肪瘤、小腸纖維神經瘤、小腸纖維瘤、大腸腺癌、大腸管狀腺瘤、大腸絨毛狀腺瘤、大腸錯構瘤、大腸平滑肌瘤、結腸直腸癌、結腸直腸腺癌、腎腺癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、膀胱鱗狀細胞癌、膀胱移行細胞癌、膀胱腺癌、尿道鱗狀細胞癌、尿道移行細胞癌、尿道腺癌、前列腺腺癌、前列腺肉瘤、睪丸精原細胞瘤、睪丸畸胎瘤、睪丸胚胎瘤、睪丸畸胎瘤、睪丸絨毛膜癌、睪丸肉瘤、睪丸間質細胞癌、睪丸纖維瘤、睪丸纖維腺瘤、睪丸腺瘤樣瘤、睪丸脂肪瘤、泌尿道癌、乳頭狀腎癌、睪丸生殖細胞癌、難染腎細胞癌、透明細胞腎癌、肝細胞瘤、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管

瘤、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、惡性淋巴瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、軟骨骨瘤、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨粘液纖維瘤、骨樣骨瘤、巨細胞瘤、骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黃瘤、畸形性骨炎、腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病、腦星形細胞瘤、腦髓母細胞瘤、腦膠質瘤、腦室管膜瘤、腦生殖細胞瘤、腦膠質母細胞瘤、腦多形性膠質母細胞瘤、腦寡樹突細胞瘤、腦神經鞘瘤、腦視網膜母細胞瘤、腦先天性腫瘤、脊髓纖維神經瘤、脊髓腦膜瘤、脊髓膠質瘤、脊髓肉瘤、萊爾米特-杜卡洛斯病(Lhermitte-Duclos disease)、腫瘤前子宮頸非典型增生、漿液性囊腺癌、漿液性腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤、顆粒細胞-卵泡膜細胞腫瘤、塞爾托利氏細胞-萊氏細胞腫瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤、外陰鱗狀細胞癌、外陰上皮內癌、外陰腺癌、外陰纖維肉瘤、外陰黑色素瘤、陰道透明細胞癌、陰道鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤、胚胎性輸卵管癌、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、發育異常痣、皮膚脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癍痕瘤、三陰性乳癌(TNBC)、及尿路上皮癌。

【第44項】如請求項42之用途，其中該癌症為表現PD-L1之轉移性癌症。

【第45項】如請求項42之用途，其中該癌症為肺癌。

【第46項】如請求項45之用途，其中該肺癌為小細胞肺癌。

【第47項】如請求項45之用途，其中該肺癌為非小細胞肺癌。

【第48項】如請求項42之用途，其中該癌症為肝癌。

【第49項】如請求項48之用途，其中該肝癌為肝細胞癌。

【第50項】如請求項42之用途，其中該癌症為黑色素瘤。

【第51項】如請求項42之用途，其中該癌症為膀胱癌。

【第52項】如請求項42之用途，其中該癌症為尿道癌。

【第53項】如請求項**42**之用途，其中該癌症為腎臟癌。

【第54項】如請求項**53**之用途，其中該腎臟癌為透明細胞腎癌。

【第55項】如請求項**42**之用途，其中該癌症為皮膚鱗狀細胞癌。

【第56項】一種如請求項**1**至**37**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體或如請求項**38**之醫藥組合物的用途，其係用於製備增強、刺激及/或增加患者中之免疫反應之藥物。