202128695

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202128695 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109135945 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/16 美國 62/915,771

(71)申請人：美商卡默森屈有限公司 (美國) CHEMOCENTRYX, INC. (US)
美國

(72)發明人：樊 平臣 FAN, PINGCHEN (US)；蘭格 克里斯多夫 W LANGE, CHRISTOPHER W. (US)；雷 敏瑜 LUI, REBECCA M. (US)；麥克默特里 達倫 J MCMURTRIE, DARREN J. (CA)；史甘普 萊恩 J SCAMP, RYAN J. (US)；楊 菊 YANG, JU (CN)；曾一斌 ZENG, YIBIN (CN)；張 朋烈 ZHANG, PENGLIE (US)

(74)代理人：陳長文

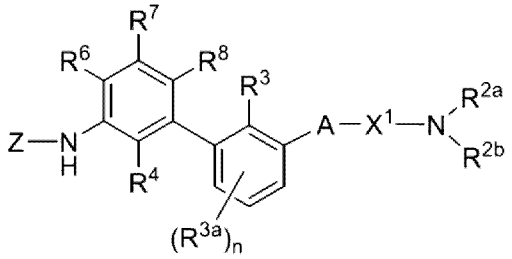
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 149 頁

(54)名稱

用於治療 PD-L1 疾病之雜芳基-聯苯基胺

(57)摘要

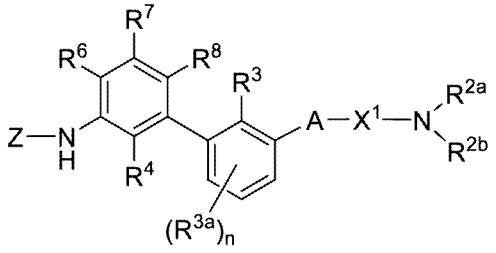
本發明提供適用作免疫調節劑之化合物。該等化合物具有式(I)



(I)

包括其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^{3a}、R^4、R^6、R^7、R^8、A、Z、X^1 及 n 如本文所定義。亦揭示與此等化合物之製備及用途相關之方法，及包含此類化合物之醫藥組合物。

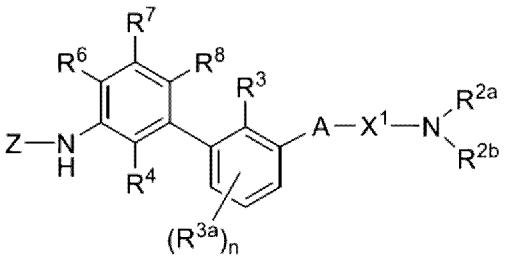
Compounds are provided that are useful as immunomodulators. The compounds have the Formula (I)



(I)

including stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{3a}, R^4,R^6, R^7, R^8, A, Z, $X^1$and n are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, are also disclosed.

特徵化學式：



(I)

202128695

【發明摘要】

【中文發明名稱】

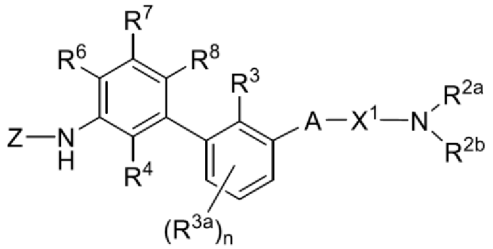
用於治療PD-L1疾病之雜芳基-聯苯基胺

【英文發明名稱】

HETEROARYL-BIPHENYL AMINES FOR THE TREATMENT OF PD-L1 DISEASES

【中文】

本發明提供適用作免疫調節劑之化合物。該等化合物具有式(I)

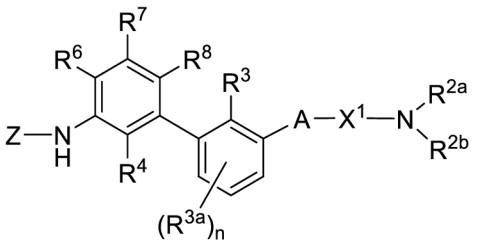


(I)

包括其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^{3a}、R^4、R^6、R^7、R^8、A、Z、X^1及n如本文所定義。亦揭示與此等化合物之製備及用途相關之方法，及包含此類化合物之醫藥組合物。

【英文】

Compounds are provided that are useful as immunomodulators. The compounds have the Formula (I)



(I)

including stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{3a}, R^4, R^6, R^7, R^8, A, Z, X^1 and n are as

defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, are also disclosed.

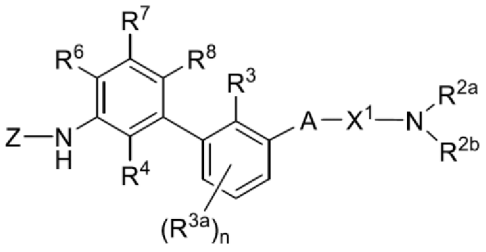
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療PD-L1疾病之雜芳基-聯苯基胺

【英文發明名稱】

HETEROARYL-BIPHENYL AMINES FOR THE TREATMENT OF PD-L1 DISEASES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 計劃性細胞死亡蛋白-1 (PD-1)為CD28超家族之成員，其在與其兩個配位體PD-L1或PD-L2相互作用時遞送負信號。PD-1及其配位體為廣泛表現的，且在T細胞活化及耐受性中發揮大範圍的免疫調節作用。PD-1及其配位體涉及衰減感染免疫性及腫瘤免疫性，以及促進慢性感染及腫瘤進展。

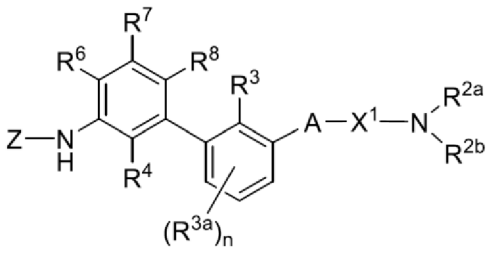
【0002】 調節PD-1路徑在各種人類疾病中具有治療潛力(Hyun-Tak Jin等人, *Curr Top Microbiol Immunol.* (2011); 350:17-37)。阻斷PD-1路徑已變為癌症療法中之有吸引力的目標。阻斷計劃性細胞死亡蛋白-1 (PD-1)免疫檢查點路徑之治療性抗體防止T細胞下調且促進針對癌症之免疫反應。若干PD-1路徑抑制劑已在臨床試驗之不同期中顯示穩定活性(RD Harvey, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2014); 96(2), 214-223)。

【0003】 需要阻斷PD-L1與PD-1或CD80之相互作用的藥劑。一些抗體已被開發及商業化。已公佈一些揭示非肽小分子之專利申請案(來自BMS之WO 2015/160641、WO 2015/034820及WO 2017/066227及

WO2018/009505 ； 來 自 Aurigene 之 WO 2015/033299 及 WO 2015/033301；來自Incyte之WO 2017/070089、US 2017/0145025、WO 2017/106634、US2017/0174679、WO2017/192961、WO2017/222976、WO2017/205464 、 WO2017/112730 、 WO2017/041899 及 WO2018/013789 ， 來 自 Maxinovel 之 WO2018/006795 及 來 自 美 國 , ChemoCentryx之WO2018/005374)。然而，仍需要作為PD-L1抑制劑之替代化合物，諸如小分子，且其就經口投與、穩定性、生物可用性、治療指數及毒性而言可具有有利特徵。

【發明內容】

【0004】 在一態樣中，本文提供具有式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或生物電子等排物體；其中A、Z、X^1、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^{3a}、R^4、R^6、R^7、R^8及下標n如本文所定義。

【0005】 除本文所提供之化合物以外，本發明進一步提供含有此等化合物中之一或多者的醫藥組合物，以及與製備及使用此類化合物相關之方法。在一些實施例中，在治療方法中使用化合物來治療與PD-1/PD-L1路徑相關之疾病。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0006】 本申請案根據35 U.S.C § 119(e)主張2019年10月16日申請之美國臨時申請案序號62/915,771之優先權，其揭示內容以全文引用的方

式併入本文中。

縮寫及定義

【0007】 如本文所用之術語「一(a/an)」或「該」不僅包括一個要素之態樣，而且亦包括超過一個要素之態樣。舉例而言，除非上下文另外明確規定，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，對「細胞(a cell)」之提及包括複數個此類細胞且對「藥劑(the agent)」之提及包括提及熟習此項技術者已知之一或多種藥劑等。

【0008】 術語「約」及「大約」一般應意謂鑒於量測之性質或精確度，所量測之量的可接受的誤差程度。典型的例示性誤差程度在所給值或值範圍之20百分比(%)內、較佳在10%內且更佳在5%內。或者且尤其在生物系統中，術語「約」及「大致」可意謂在指定值之數量級內，較佳在5倍內且更佳在2倍內的值。除非另外說明，否則本文中給定之數值量為近似值，意謂當未明確陳述時可推斷術語「約」或「大約」。

【0009】 除非另外說明，否則單獨或作為另一取代基之一部分，術語「烷基」意謂具有指示碳原子數(亦即，C_{1-8}意謂一至八個碳)的直鏈或分支鏈烴基。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其類似基團。術語「烯基」係指具有一或多個雙鍵之不飽和烷基。類似地，術語「炔基」係指具有一或多個參鍵之不飽和烷基。烯基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基及3-(1,4-戊二烯基)。炔基之實例包括乙炔基、1-及3-丙炔基、3-丁炔基及高級同源物及異構體。術語「環烷基」係指具有指定數目個環原子(例如，C_{3-6}環烷基)且為完全飽和或環頂點之間不具有多於一個雙鍵的烴環。「環烷基」亦

意欲指雙環及多環烴環，諸如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷等。雙環或多環可為稠合、橋連、螺環或其組合。術語「雜環烷基」或「雜環基」係指含有一至五個選自N、O及S之雜原子的環烷基，其中氮及硫原子視情況經氧化且氮原子視情況經四級銨化。雜環烷基可為單環、雙環或多環系統。雙環或多環可為稠合、橋連、螺環或其組合。應理解，引述之C_{4-12}雜環基係指具有4至12個環成員之基團，其中環成員中之至少一者為雜原子。雜環烷基之非限制性實例包括吡咯啶、咪唑啶、吡唑啶、丁內醯胺、戊內醯胺、咪唑啶酮、四唑酮、乙內醯脲、二氧雜環戊烷、鄰苯二甲醯亞胺、哌啶、1,4-二噁烷、嗎啉、硫代嗎啉、硫代嗎啉-S-氧化物、硫代嗎啉-S,S-氧化物、哌吩、哌嗪、吡啶酮、3-吡咯啉、硫代哌嗪、哌嗪酮、四氫呋喃、四氫噻吩、哢啶及其類似基團。雜環烷基可經由環碳或雜原子連接至分子之其餘部分。

【0010】 術語「伸烷基」本身或作為另一取代基之部分意謂衍生自烷烴之二價基團，如由$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$所例示。伸烷基可為直鏈或分支鏈的。後者之實例為$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$或$-CH(CH_3)CH_2CH_2-$。典型地，烷基(或伸烷基)將具有1至12個碳原子，而在本發明中彼等具有8個或更少之碳原子之基團為較佳的。類似地，「伸烯基」及「伸炔基」係指分別具有雙鍵或參鍵之「伸烷基」之不飽和形式。

【0011】 除非另外陳述，否則術語「雜烷基」本身或與另一術語組合意謂穩定的直鏈或分支鏈或環烴基團或其組合，其由所陳述之數目的碳原子及一至三個選自由O、N、Si及S組成之群的雜原子組成，且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N及S可置於雜烷基之任何內部位置處。雜原子Si可置於雜烷基之任何位置處，

包括烷基與分子之其餘部分連接之位置。實例包括-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2,-S(O)-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3、-CH=CH-O-CH_3、-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH=N-OCH_3及-CH=CH-N(CH_3)-CH_3。至多兩個雜原子可為連續的，諸如-CH_2-NH-OCH_3及-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$。類似地，除非另外陳述，否則術語「雜烯基」及「雜炔基」本身或與另一術語組合分別意謂含有所陳述數目之碳且具有一至三個選自由O、N、Si及S組成之群的雜原子之烯基或炔基，且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N及S可置於雜烷基之任何內部位置處。

【0012】 術語「伸雜烷基」本身或作為另一取代基之一部分意謂衍生自雜烷基之飽和或不飽和或多不飽和二價基團，如由-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-及-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-、-O-CH_2-CH=CH-、-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-及-S-CH_2-C≡C-例示。對於伸雜烷基而言，雜原子亦可佔據任一或兩個鏈末端(例如伸烷氧基、伸烷二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及其類似基團)。

【0013】 術語「烷氧基」、「烷基胺基」及「烷硫基」(或硫代烷氧基)以其習知含義使用，且指分別經由氧原子、胺基或硫原子連接至分子之其餘部分之彼等烷基。另外，對於二烷基胺基，烷基部分可相同或不同且亦可與其各自所連接之氮原子組合以形成3至7員環。因此，表示為-NR^aR^b之基團意欲包括哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、氮雜環丁基及其類似基團。

【0014】 除非另外陳述，否則術語「鹵基」或「鹵素」本身或作為另一取代基之部分意謂氟、氯、溴或碘原子。此外，諸如「鹵烷基」之術

語意欲包括單鹵烷基及聚鹵烷基。舉例而言，術語「C_{1-4}鹵烷基」意謂包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

【0015】 術語「羥烷基」或「烷基-OH」係指如上文所定義之烷基，其中至少一個(及至多三個)氫原子經羥基置換。就烷基而言，羥基烷基可具有任何合適數目個碳原子，諸如C_1-C_6。例示性羥基烷基包括但不限於羥甲基、羥乙基(其中羥基在1或2位置處)、羥丙基(其中羥基在1、2或3位置處)及2,3-二羥丙基。

【0016】 術語「C_{1-3}烷基-胍基」係指如上文所定義之C_{1-3}烷基，其中氫原子中之至少一者經胍基(-NHC(NH)NH_2)置換。

【0017】 除非另外說明，否則術語「芳基」意謂多員不飽和、典型地為芳族之烴基，其可為單環或稠合在一起或共價連接之多個環(高達三個環)。術語「雜芳基」係指含有一至五個選自N、O及S之雜原子之芳基(或環)，其中氮及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化。雜芳基可經由雜原子連接至分子之其餘部分。應理解，引述之C_{5-10}雜芳基係指具有5至10個環成員之雜芳基部分，其中環成員中之至少一者為雜原子。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基及聯苯，而雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、噠呯基、吡呯基、嘧啶基、三呯基、喹啉基、喹喏啉基、喹唑啉基、啐啉基、酞呯基、苯并三呯基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲哚呯基、苯并三呯基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、異噻唑基、吡唑基、吲唑基、喋啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及其類似

基團。上文所指出之芳基及雜芳基環系統中之各者的取代基選自下文所述之可接受之取代基之群。

【0018】 術語「碳環(carbocyclic ring/carbocyclic)」或「碳環基」係指僅具有碳原子作為環頂點之環狀部分。碳環部分為飽和或不飽和的且可為芳族的。一般而言，碳環部分具有3至10個環成員。具有多環結構(例如雙環)之碳環部分可包括與芳環稠合之環烷基環(例如1,2,3,4-四氫萘)。因此，碳環包括環戊基、環己烯基、萘基及1,2,3,4-四氫萘基。術語「雜環」係指「雜環烷基」及「雜芳基」部分。因此，雜環為飽和或不飽和的且可為芳族的。一般而言，雜環為4至10個環成員且包括哌啶基、四吡基、吡唑基及吲哚基。

【0019】 當以上術語(例如「烷基」、「芳基」及「雜芳基」)中之任一者在取代基上無另外符號之情況下被稱為『經取代』時，指示基團之經取代形式將如下所提供。

【0020】 烷基(包括通常稱為伸烷基、烯基、炔基及環烷基之彼等基團)之取代基可為選自以下之多種基團：-鹵素、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO_2R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''$C(O)_2$R'、-NH-$C(NH_2)$=NH、-NR'$C(NH_2)$=NH、-NH-$C(NH_2)$=NR'、-S(O)R'、-$S(O)_2$R'、-$S(O)_2$NR'R''、-NR'$S(O)_2$R''、-CN及-NO_2，數目為在零至(2 m'+1)範圍內，其中m'為此類基團中之碳原子的總數目。R'、R''及R'''各自獨立地指氫、未經取代之C_{1-8}烷基、未經取代之雜烷基、未經取代之芳基、經1-3個鹵素取代之芳基、未經取代之C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基或C_{1-8}硫烷氧基或未經取代之芳基-C_{1-4}烷基。當R'及R''連接至同一氮原子時，其可與氮原

子組合以形成3員、4員、5員、6員或7員環。舉例而言，-NR'R''意欲包括1-吡咯啶基及4-嗎啉基。如本身或作為另一基團之部分使用之術語「醯基」係指其中最靠近基團連接點之碳上之兩個取代基經取代基=O置換的烷基(例如-C(O)CH_3、-C(O)CH_2CH_2OR'及其類似基團)。

【0021】 類似地，芳基及雜芳基之取代基不同且一般選自：-鹵素、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO_2、-CO_2R'、-CONR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''$C(O)_2$R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NH-$C(NH_2)$=NH、-NR'$C(NH_2)$=NH、-NH-$C(NH_2)$=NR'、-S(O)R'、-$S(O)_2$R'、-$S(O)_2$NR'R''、-NR'$S(O)_2$R''、-N_3、全氟(C_1-C_4)烷氧基及全氟(C_1-C_4)烷基，其數目在零至芳族環系統上開放價總數範圍內；且其中R'、R''及R'''獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、未經取代之芳基及雜芳基、(未經取代之芳基)-C_{1-4}烷基及未經取代之芳氧基-C_{1-4}烷基。其他適合取代基包括藉由1-4個碳原子之伸烷基繫鏈連接於環原子之以上芳基取代基中之每一者。

【0022】 芳基或雜芳基環之相鄰原子上之取代基中之兩者可視情況經式-T-C(O)-$(CH_2)_q$-U-之取代基置換，其中T及U獨立地為-NH-、-O-、-CH_2-或單鍵，且q為0至2之整數。替代地，芳基或雜芳基環之相鄰原子上之取代基中之兩者可視情況經式-A-$(CH_2)_r$-B-之取代基置換，其中A及B獨立地為-CH_2-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$NR'-或單鍵，且r為1至3之整數。由此形成之新穎環之單鍵中之一者可視情況經雙鍵置換。或者，芳基或雜芳基環之相鄰原子上的取代基中之兩者可視情況經式-$(CH_2)_s$-X-$(CH_2)_t$-之取代基置換，其中s及t獨立地為0至3之整數，且X為-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-$S(O)_2$NR'-。-NR'-及-

$S(O)_2NR'$-中之取代基R'選自氫或未經取代之C_{1-6}烷基。

【0023】 如本文所用，術語「雜原子」意謂包括氧(O)、氮(N)、硫(S)及矽(Si)。

【0024】 本文中之本發明另外係關於其前藥及生物電等排物體。適合之生物電等排物體例如將包括羧酸根置換(膦酸、次膦酸、磺酸、亞磺酸及酸性雜環基，諸如四唑)。適合之前藥將包括已知在生理條件下水解及/或氧化以得到式I化合物之彼等習知基團。

【0025】 術語「患者」及「個體」包括靈長類動物(尤其人類)、家養伴侶動物(諸如狗、貓、馬及其類似動物)及家畜(諸如牛、豬、羊及其類似動物)。

【0026】 如本文所使用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」涵蓋疾病改變治療及對症治療兩者，其中之任一者可為預防性的(亦即，在症狀發作之前，以便預防、延遲或降低症狀嚴重程度)或治療性的(亦即，在症狀發作之後，以便降低症狀之嚴重程度及/或持續時間)。

【0027】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲包括視本文中所述之化合物上所存在之特定取代基而定，利用相對無毒之酸或鹼製備之活性化合物的鹽。當本發明之化合物含有相對酸性官能基時，鹼加成鹽可藉由使該等化合物之中性形式與足夠量之所要鹼在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得。自醫藥學上可接受之無機鹼衍生的鹽之實例包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼的鹽包括一級、二級及三級胺之鹽，包括經取代之胺、環狀胺、天然產生之胺及其類似物，諸如

精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基葡糖胺、嗎啉、哌咁、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。當本發明之化合物含有相對鹼性官能基時，酸加成鹽可藉由使該等化合物之中性形式與足夠量之所要酸在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸之彼等酸加成鹽，該等無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似物；以及衍生自相對無毒性有機酸之鹽，該等有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯基磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似物。亦包括諸如精胺酸及其類似酸之胺基酸的鹽，及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似者之有機酸的鹽(參見例如Berge, S.M.等人，「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19)。本發明之某些特定化合物含有允許該等化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基兩者。

【0028】 化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物而再生。化合物之親本形式與各種鹽形式的不同之處在於某些物理特性，例如在極性溶劑中之溶解性，但出於本揭示之目的，在其他方面，該等鹽等同於化合物之親本形式。

【0029】 某些本發明化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，該等溶劑化形式等效於未溶劑化形式，且意

欲包涵於本發明之範疇內。本發明之某些化合物可以多種結晶形式或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式均等效地用於本發明涵蓋之用途且意欲屬於本發明之範疇。

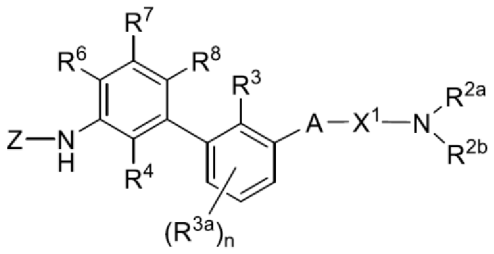
【0030】 本發明之某些化合物擁有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋體、非對映異構體、幾何異構體、區位異構體及個別異構體(例如單獨對映異構體)皆意欲涵蓋於本發明之範疇內。當顯示立體化學描述時，其意指存在異構體中之一者且基本上不含其他異構體之化合物。『基本上不含』另一異構體指示兩種異構體之至少80/20比率，更佳90/10，或95/5或更高。在一些實施例中，異構體中之一者將以至少99%之量存在。

【0031】 本發明之化合物亦可在構成此類化合物之原子中之一或多者處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經諸如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)之放射性同位素進行放射性標記。本發明之化合物之所有同位素變體無論是否具放射性均意欲涵蓋於本發明之範疇內。舉例而言，可製備化合物以使得任何數目之氫原子經氘(^{2}H)同位素置換。本發明之化合物亦可在構成此類化合物之原子中之一或多者處含有非天然比例之原子同位素。非天然比例之同位素可定義為在於在自然界中所發現之量至由100%所討論的原子組成之量之範圍內。舉例而言，化合物可併入放射性同位素，諸如氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)；或非放射性同位素，諸如氘(^{2}H)或碳-13 (^{13}C)。該等同位素變體可為在本申請案內他處描述之彼等者提供額外效用。舉例而言，本發明之化合物之同位素變體可具有額外效用，包括(但不限於)作為診斷及/或成像試劑或作為細胞毒性/輻射毒性治療劑。另外，本發明之化合物之同位素變體可具有改變之藥物

動力學及藥效學特徵，其可有助於治療期間增強之安全性、耐受性或功效。本發明之化合物之所有同位素變體無論是否具放射性均意欲涵蓋於本發明之範疇內。

化合物

【0032】 在一個態樣中，本發明提供具有式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或生物電子等排物體，其中：

A為5至10員雜芳基，其未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及CN；

X^1為C_{1-3}伸烷基，其未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：C_{1-2}烷基及CO_2H；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-Y、$-X^2-CO_2R^a$、$-X^2-OR^a$、$-X^2-NR^aR^b$、$-X^2-C(O)NR^aR^b$、$-X^2-SO_2R^a$、$-X^2-SO_2NR^aR^b$、$-X^2-SO_3R^a$及$-X^2-Y$，其中各X^2為C_{1-6}伸烷基，且任何C_{1-8}烷基或C_{1-6}伸烷基未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基及CO_2H，且各Y選自由以下組成之群：C_{3-6}環烷基、C_{4-8}雜環基及5至6員雜芳基，其各自未經取代或經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{1-4}羥烷氧基、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、-

$C(O)NHOH$、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基、SO_3H及CO_2H；

或R^{2a}及R^{2b}經組合以形成具有零至兩個選自O、N及S之額外雜原子環頂點的4至9員環或螺環；

其中由組合R^{2a}及R^{2b}形成之環未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{1-8}羥烷基、$-X^3-CO_2R^a$、$-X^3-OR^a$、$-X^3-NR^aR^b$、$-X^3-C(O)NR^aR^b$、$-X^3-SO_2R^a$、$-X^3-SO_2NR^aR^b$及$-X^3-SO_3R^a$；其中X^3為鍵或C_{1-6}伸烷基；

R^3及R^4各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、F、Cl、CN、CH_3、OCH_3、CH_2CH_3及CF_3；

下標n為0、1、2或3；

各R^{3a}獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{2-3}烯基及CN；

R^6、R^7及R^8各自獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、CN、CH_3、OCH_3、CH_2CH_3及CF_3；

Z為稠合雙環雜芳環，其未經取代或經1至3個R^c取代；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-6}伸烷基-CO_2H及C_{1-6}伸烷基-SO_3H；

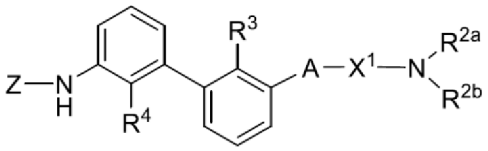
各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-6}伸烷基-CO_2H及C_{1-6}伸烷基-SO_3H，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自以下之成員取代：OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、$C(O)NHOH$、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基及CO_2H；

且R^a及R^b在連接至同一氮原子時視情況經組合以形成4員至8員環或螺環，其未經取代或經鹵素、OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、$C(O)NHOH$、

PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基或-CO_2H取代；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、-Y^1、-X^4-CO_2R^a、-O-X^4-CO_2R^a、-X^4-OR^a、-X^4-NR^aR^b、-X^4-$C(O)NR^aR^b$、-O-X^4-$C(O)NR^aR^b$、-X^4-SO_2R^a、-X^4-$SO_2NR^aR^b$、-X^4-SO_3R^a及-$N(R^a)$-X^4-CO_2R^a，其中各X^4為鍵或C_{1-6}伸烷基，且各Y^1選自由C_{3-6}環烷基及C_{4-8}雜環基組成之群；且視情況，相鄰環頂點上之兩個R^c經組合以形成稠合5或6員雜環。

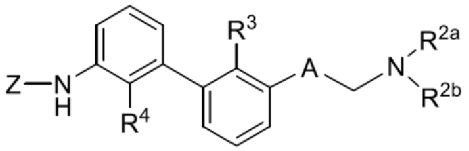
【0033】 在一些實施例中，本發明提供由式(Ia)表示之式(I)化合物：



(Ia)

其中基團R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、A、X^1及Z具有針對式(I)提供之含義。

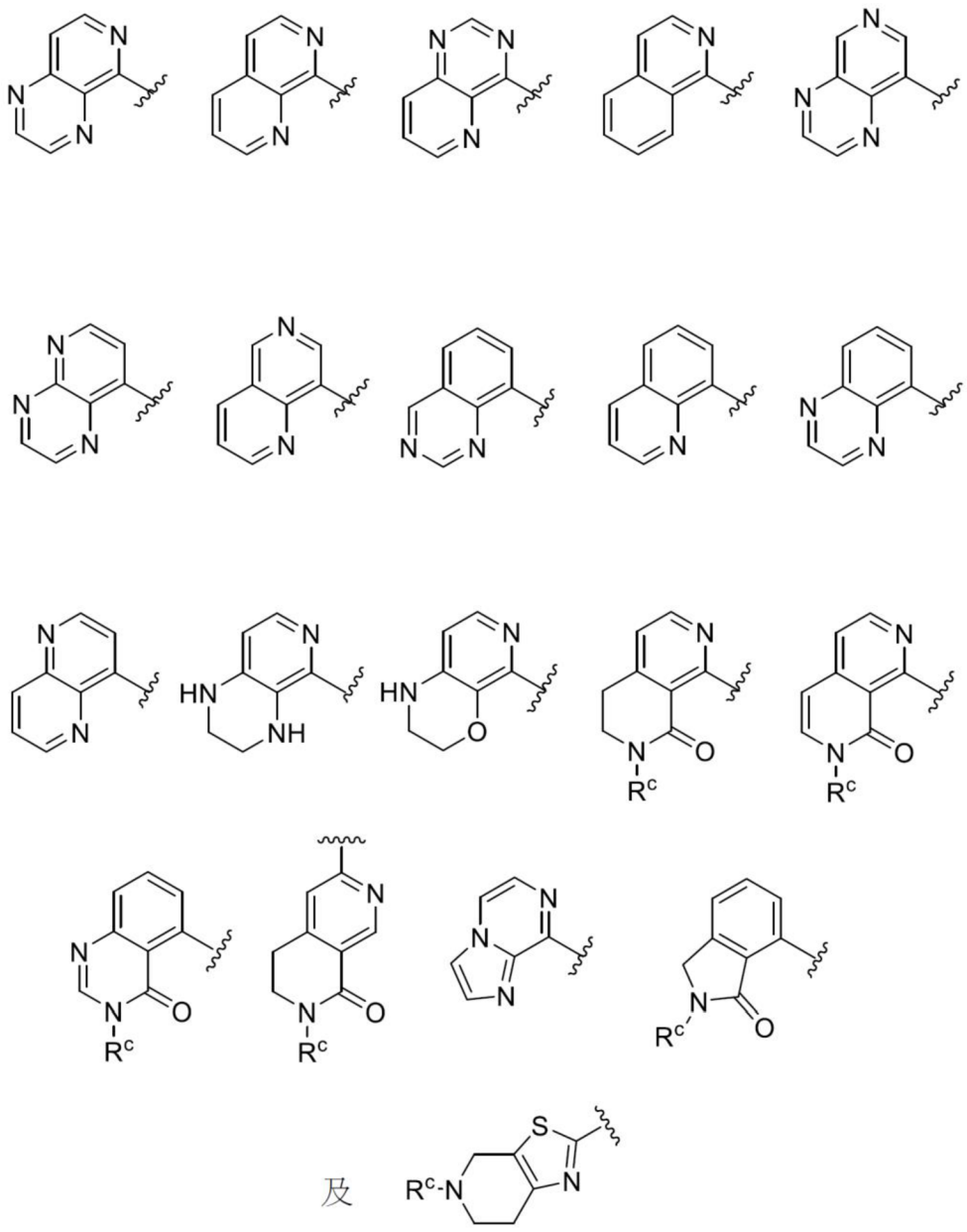
【0034】 在一些實施例中，本發明提供由式(Ib)表示之式(I)化合物：



(Ib)

其中基團R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、A及Z具有針對式(I)提供之含義。

【0035】 在一些所選實施例中，式(I)、(Ia)或(Ib)化合物為如下之彼等化合物：其中Z為具有選自由以下組成之群之式的稠合雙環雜芳環：



【0036】 在一些所選實施例中，式(I)、(Ia)或(Ib)化合物為如下之彼等化合物：其中Z為視情況經1至3個R^c取代之單環5或6員雜芳環；且該雜環選自由以下組成之群：吡啶基、嘧啶基、吡咔基、噁唑基、噻唑基及吡唑基。

【0037】 在一些實施例中，A基團未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：CF_3、OH、Et、CN、OCH_3及F。在一些實施例中，A基團未經取代或經一或兩個獨立地選自由OCH_3及F組成之群的成員取代。

【0038】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A為5或6員雜芳基且未經取代或經一或兩個獨立地選自以下之成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、OH及CN。在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A為5或6員雜芳基且未經取代或經一或兩個獨立地選自以下之成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及CN。在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A為5或6員雜芳基且未經取代或經一或兩個獨立地選自以下之成員取代：OCH_3及F。

【0039】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A為6員雜芳基，其未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、OH及CN。在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A為6員雜芳基，其未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及CN。

【0040】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A選自由以下組成之群：吡啶基、嘧啶基、吡咔基、噼唑基、噻唑基及吡唑基，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及CN。在所選實

施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A選自由以下組成之群：吡啶基、嘧啶基、吡咑基、噁唑基、噻唑基及吡唑基，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及CN。

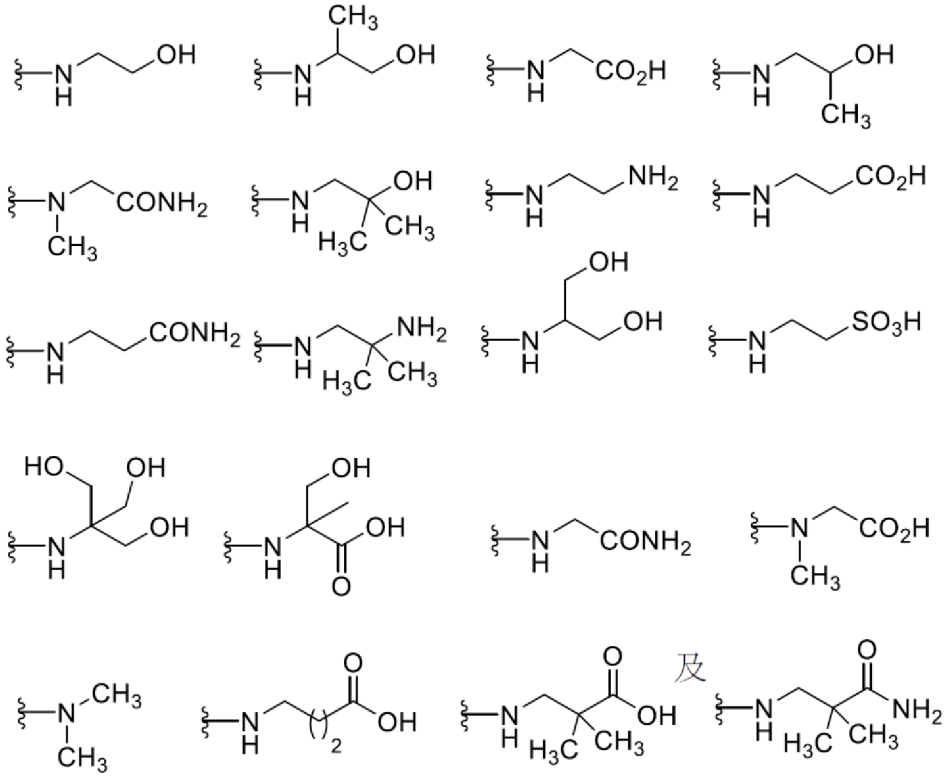
【0041】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A為選自由以下組成之群的6員雜芳基：吡啶、嘧啶、吡咑及1,2,4-三咑，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：CF_3、OH、Et、CN、OCH_3及F。在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中基團A為選自由以下組成之群的6員雜芳基：吡啶、嘧啶、吡咑及1,2,4-三咑，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：OCH_3及F。

【0042】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中R^{2a}及R^{2b}各自為H。

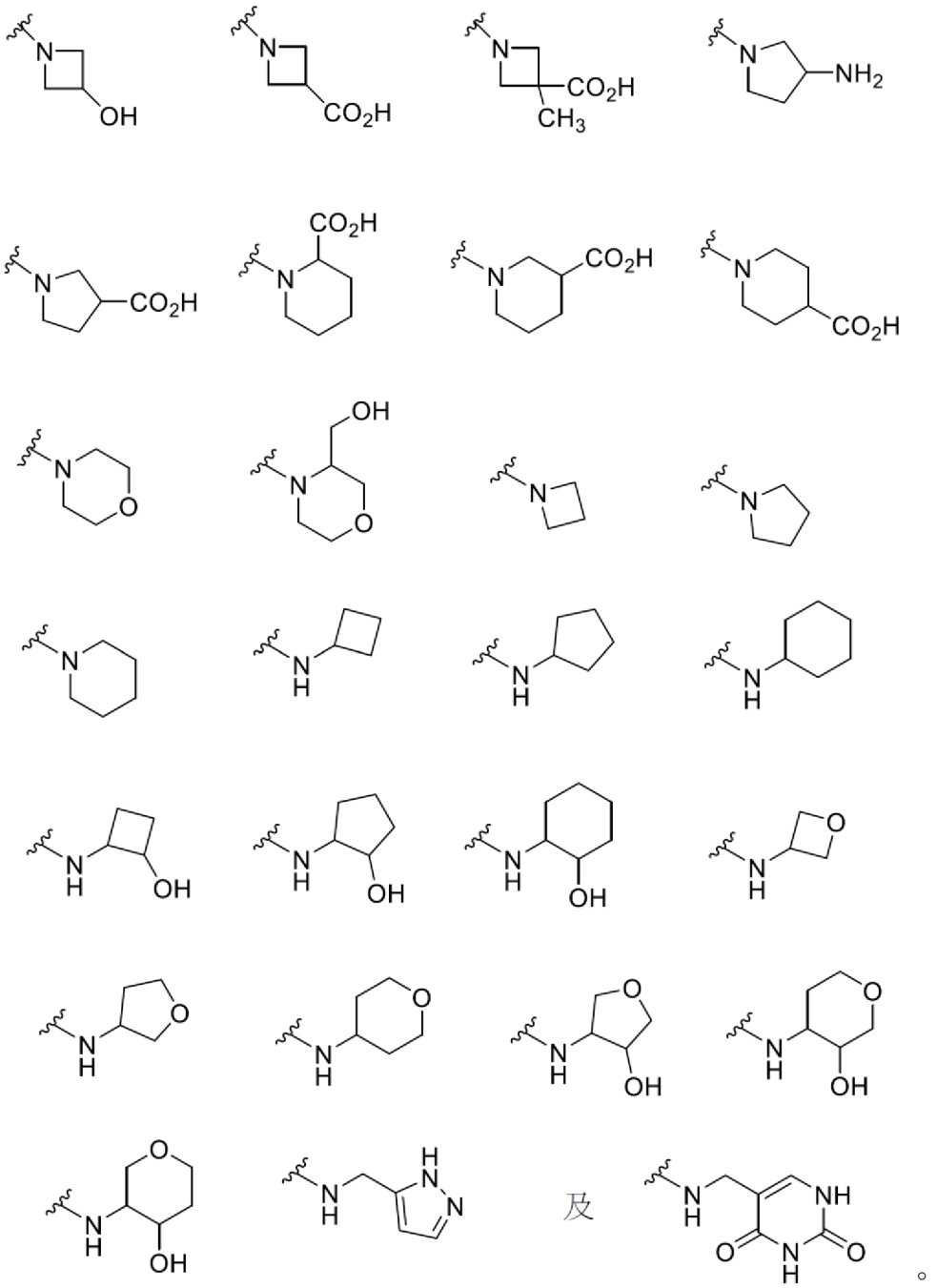
【0043】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中R^{2a}及R^{2b}經組合以形成4至9員環或螺環，其視情況具有一或兩個選自O、N或S之額外環頂點；其中該環或螺環經0至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{1-8}羥烷基、$-X^2-C(O)_2R^a$、$-X^2-OR^a$、$-X^2-NR^aR^b$、$-X^2-CONR^aR^b$、$-X^2-SO_2R^a$、$-X^2-SO_2NR^aR^b$及$-X^2-$

SO_3R^a；其中X^2為鍵或C_{1-6}伸烷基。

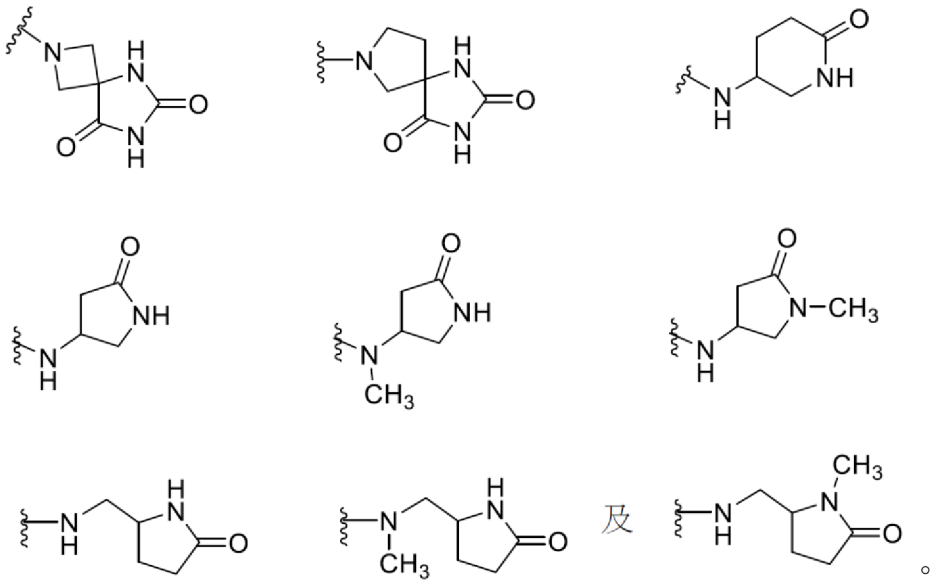
【0044】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中-N(R^{2a})(R^{2b})係選自由以下組成之群：



【0045】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中-N(R^{2a})(R^{2b})係選自由以下組成之群：



【0046】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中-N(R^{2a})(R^{2b})係選自由以下組成之群：



【0047】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中R^{2a}為H或C_{1-8}烷基；且R^{2b}為-Y或-X^2-Y。

【0048】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中R^{2a}為H或C_{1-8}烷基；R^{2b}為-Y或-X^2-Y；且Y選自由C_{3-6}環烷基及C_{4-8}雜環基組成之群，其各自視情況進一步經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{1-4}羥烷氧基、SO_2NH_2、C(O)NH_2、C(O)NHOH、PO_3H_2、-$C(O)_2C_{1-8}$烷基及-CO_2H。

【0049】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、CN、CH_3、OCH_3、CH_2CH_3及CF_3。在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：Cl、CN、CH_3及CF_3。

【0050】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中Z為5或6員非芳族雜環，其視情況經一或兩個側氧基取代且視情況經R^a及/或R^b取代。

【0051】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中Z為視情況經1至3個R^c取代之單環5或6員雜芳環。

【0052】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中Z為視情況經一或兩個側氧基取代且視情況經R^a及/或R^b取代之5或6員非芳族雜環。

【0053】 在所選實施例，包括關於式(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中Z為視情況經1至3個R^c取代之單環5或6員雜芳環。

【0054】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中Z為視情況經一或兩個側氧基取代且視情況經R^a及/或R^b取代之5或6員非芳族雜環；且該非芳族雜環選自由以下組成之群：哌啶基、嗎啉基、四氫哌喃基及四氫呋喃基。

【0055】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中Z為視情況經1至3個R^c取代之單環5或6員雜芳環；且該雜環選自由以下組成之群：吡啶基、嘧啶基、吡咔基、噁唑基、噻唑基及吡唑基。

【0056】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中化合物選自表

1。

【0057】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中化合物選自表1，具有++或+++活性。

【0058】 在所選實施例，包括關於式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之上述彼等實施例中之任一者中，其他實施例為如下之彼等：其中化合物選自表1，具有+++活性。

【0059】 除了上文所提供之化合物之外，亦提供彼等化合物之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽選自：銨、鈣、鎂、鉀、鈉、鋅、精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基葡糖胺、嗎啉、哌吡、哌啶、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺、氫氯酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、鄰苯二甲、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸、精氨酸、葡糖醛酸及半乳糖醛酸。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽選自：銨、鈣、鎂、鉀、鈉、鹽酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸、精氨酸、葡糖醛酸及半乳糖醛酸。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鈉或鹽酸。

【0060】 除鹽形式以外，本發明提供呈前藥形式之化合物。本文所

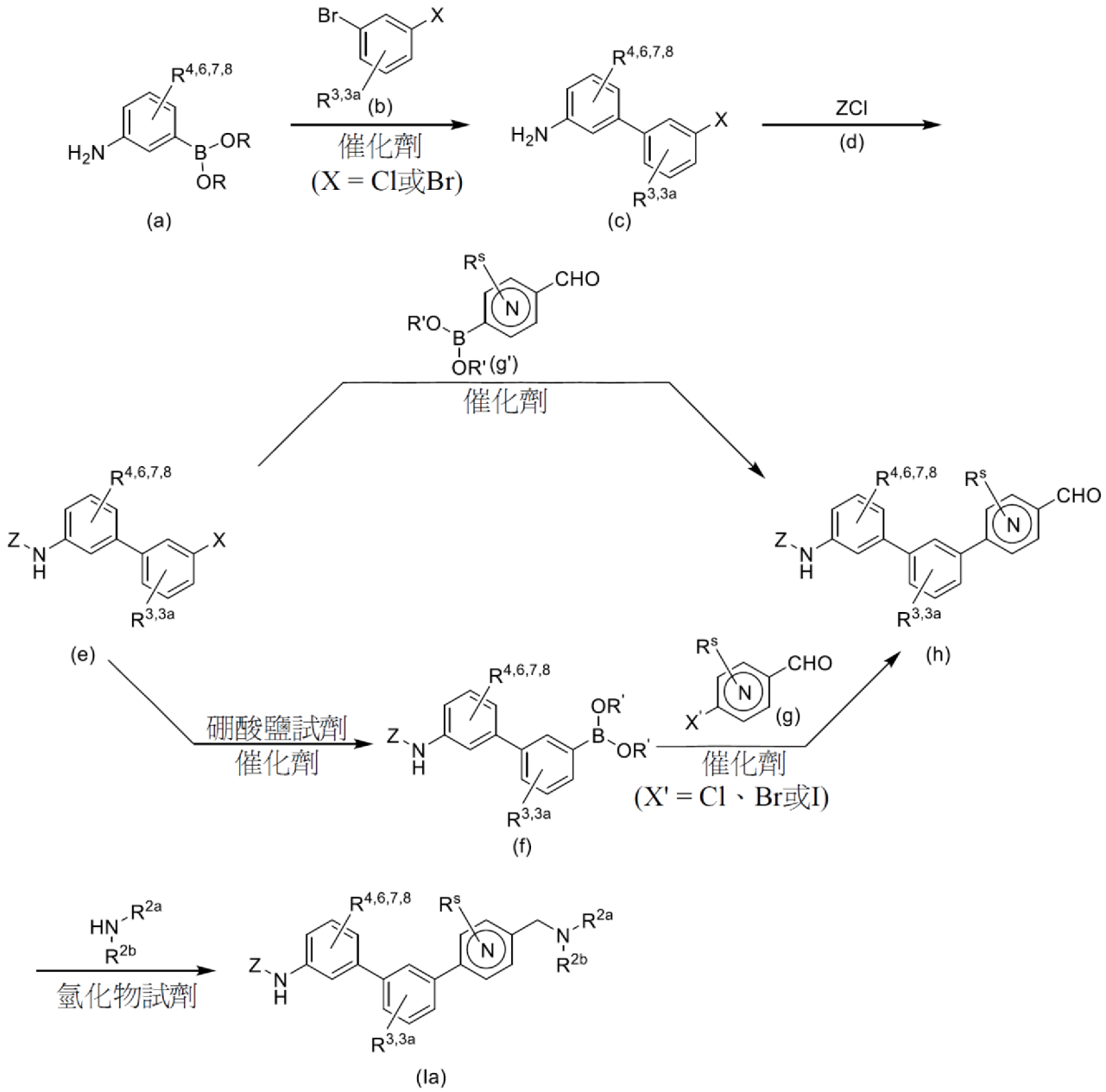
描述之化合物之前藥為容易在生理條件下經歷化學變化以提供本發明的化合物之彼等化合物。另外，前藥可藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化成本發明之化合物。舉例而言，當與適合酶或化學試劑一起置於經皮貼片儲集層中時，前藥可緩慢轉化成本發明化合物。

【0061】 酯可用作對應羧酸之前藥。C_{1-10}烷基酯或C_{1-10}鹵烷基酯可用作對應羧酸之前藥。可使用以下酯：第三丁酯、甲酯、乙酯、異丙酯。

製備方法

【0062】 除了以下實例中所述之方法以外，用於製備式(I)化合物之一般方法亦提供於流程1及2中。

流程1



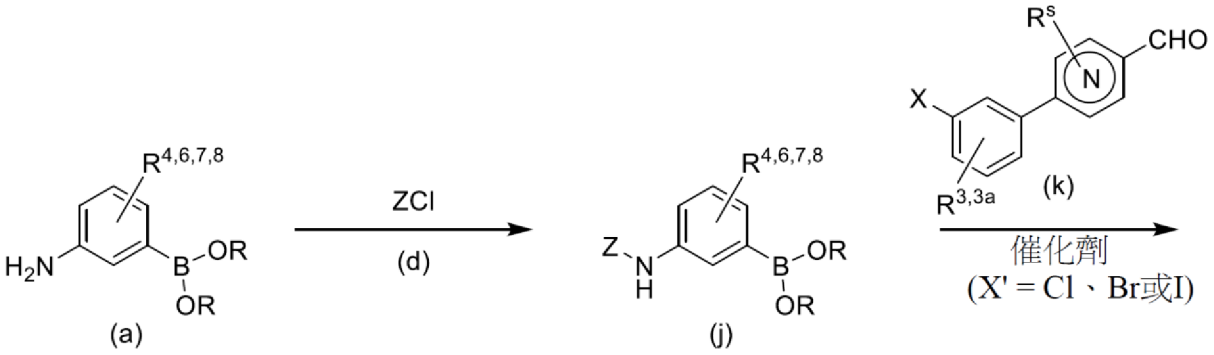
【0063】 流程1說明製備具有式(I)之化合物的一般方法。在以上反應流程中，A為六員含氮雜芳環(例如吡啶基、嘧啶基)，X^1為CH_2，且R^s表示雜芳環上之一或多個取代基。

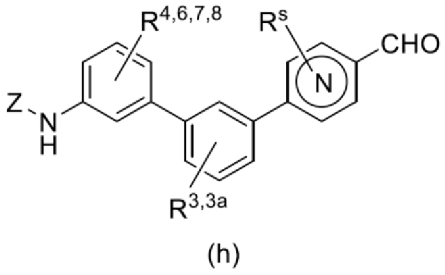
【0064】 (a)與(b)在催化劑存在下之鈴木型偶合(Suzuki-type coupling)接著得到聯苯化合物(c)。在取代反應中，將來自試劑(d)之Z基團添加至化合物(c)之環外胺以形成化合物(e)。化合物(e)可接著轉化為硼酸鹽化合物(f)，接著進行第二鈴木型偶合(與鹵基-雜芳基化合物(g))以獲

得三芳基醛化合物(h)。醛與$HNR^{2a}R^{2b}$之還原性胺化可接著得到式(Ia)化合物。

【0065】 或者，化合物(c)在化合物(g')及催化劑存在下之第二鈴木型偶合得到三芳基醛化合物(h)，其可用於如上文所述之還原性胺化，以得到式(Ia)化合物。

流程2





【0066】 在另一基於鈴木偶合之方法中，化合物(a)之環外胺首先經試劑(d)取代以得到化合物(j)。(j)與(k)在催化劑存在下之鈴木型偶合得到化合物(h)。三芳基醛化合物(h)可用於如流程I中所述之還原性胺化，以得到式(Ia)化合物。

醫藥組合物

【0067】 除了本文所提供之化合物以外，彼等化合物之組合物將通常含有醫藥載劑或稀釋劑。

【0068】 如本文所使用之術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指

定成分的產物，以及直接或間接由指定量之指定成分之組合產生的任何產物。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0069】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物(包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0070】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑選自由以下組成之群：抗微生物劑、抗病毒劑、細胞毒性劑、基因表現調節劑、化學治療劑、抗癌劑、抗血管生成劑、免疫治療劑、抗激素劑、抗纖維化劑、放射線療法、放射線治療劑、抗贅生劑及抗增殖劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為趨化因子及/或趨化受體之拮抗劑，其包括但不限於CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、C3aR及/或C5aR。趨化因子及/或趨化受體拮抗劑為此項技術中已知的且描述於例如以下各者中：WO2007/002667、WO2007/002293、WO/2003/105853、WO/2007/022257、WO/2007/059108、WO/2007/044804、WO2007/115232、WO2007/115231、WO2008/147815、WO2010/030815、WO2010/075257、WO2011/163640、WO2010/054006、WO2010/051561、WO2011/035332、WO2013/082490、WO2013/082429、WO2014/085490、WO2014/100735、WO2014/089495、WO2015/084842、

WO2016/187393、WO2017/127409、WO 2017/087607、WO2017/087610、WO2017/176620、WO2018/222598、WO2018/222601、WO2013/130811、WO2006/076644、WO2008/008431、WO2009/038847、WO2008/008375、WO2008/008374、WO2008/010934、WO2009/009740、WO2005/112925、WO2005/112916、WO2005/113513、WO2004/085384、WO2004/046092。趨化因子及/或趨化受體拮抗劑亦包括CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX3587、CCX3624、CCX 2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168、CCX168-M1、CCX3022及/或CCX3384。

【0071】 用於投與本發明化合物之醫藥組合物宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學及藥物遞送技術中熟知之方法中之任一者製備。所有方法均包括使活性成分與構成一或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，且接著必要時使產品成形為所需調配物來製備醫藥組合物。在醫藥組合物中，活性目標化合物之包括量足以對疾病之過程或病況起所需作用。

【0072】 含有活性成分之醫藥組合物可呈適用於口服使用之形式，例如呈錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散散劑或粒劑、乳液及自乳化劑(如美國專利申請案2002-0012680中所描述)、硬性或軟性膠囊、糖漿、酏劑、溶液、口腔貼片、口服凝膠、口嚼錠、咀嚼錠、起泡散劑及起泡錠劑形式。意欲用於口服使用之組合物可根據用於製造醫藥組

合物之此項技術已知之任何方法製備，且此類組合物可含有一或多種選自由以下組成之群的試劑：甜味劑、調味劑、著色劑、抗氧化劑及防腐劑以便提供醫藥學上精緻且適口的製劑。錠劑含有與醫藥學上可接受之無毒賦形劑摻合的活性成分，該等賦形劑適用於製造錠劑。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如纖維素、二氧化矽、氧化鋁、碳酸鈣、碳酸鈉、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；結合劑，例如PVP、纖維素、PEG、澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可不包覆包衣或其可藉由已知技術包覆包衣(腸溶或以其他方式)以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且從而經較長時間段提供持續作用。舉例而言，可採用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其亦可藉由美國專利第4,256,108號、第4,166,452號及第4,265,874號中所描述之技術包覆包衣以形成用於控制釋放之滲透治療錠劑。

【0073】 口服調配物亦可呈現為硬性明膠膠囊，其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土、多種平均尺寸之聚乙二醇(PEG) (例如，PEG400、PEG4000))及某些界面活性劑(諸如十六醇聚氧乙烯醚或聚乙二醇-12-羥基硬酯酸酯)混合；或為軟性明膠膠囊，其中活性成份與水或油狀介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。另外，乳液可用非水可混溶成分(諸如油)製備且用界面活性劑(諸如單或二酸甘油酯、PEG酯及其類似物)穩定化。

【0074】 水性懸浮液含有與適合於製造水性懸浮液之賦形劑摻合的活性材料。此類賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基-丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃著膠及阿拉伯膠；

分散劑或潤濕劑可為天然存在之磷脂，例如卵磷脂，或環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七伸乙基氧基十六醇，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯之縮合產物，例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一種或多於一種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一種或多於一種著色劑；一種或多於一種調味劑；以及一種或多於一種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

【0075】 油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或於礦物油(諸如液體石蠟)中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑(諸如上述彼等甜味劑)及調味劑，以提供可口之經口製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑諸如抗壞血酸來保存。

【0076】 適用於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散粉末及顆粒提供活性成分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之摻合物。適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑由上文所提及之彼等試劑舉例說明。亦可存在其他賦形劑，例如甜味劑、調味劑以及著色劑。

【0077】 本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油，例如橄欖油或花油；或礦物油，例如液體石蠟，或此等之混合物。適合之乳化劑可為天然產生之膠狀物，例如阿拉伯膠或黃蓍膠；天然產生之磷脂，例如大豆、卵磷脂；及衍生自脂肪酸及己醣醇酐之酯或偏酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯；及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

【0078】 糖漿及酏劑可用例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖之甜味劑來調配。此類調配物亦可含有緩和劑、防腐劑以及調味劑及著色劑。口服溶液可與例如環糊精、PEG及界面活性劑組合製備。

【0079】 醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。該懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之合適的分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可採用之可接受媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0080】 本發明化合物亦可以用於經直腸投與藥物之栓劑形式投與。可藉由將藥物與適合無刺激賦形劑混合來製備此等組合物，該賦形劑在常溫下為固體，但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化而釋放藥物。該等材料包括可可脂及聚乙二醇。另外，化合物可藉助於溶液或軟膏經由眼部遞送來投與。再者，本發明化合物之經皮遞送可藉助於離子導入貼片及其類似物實現。對於局部使用，採用含有本發明化合物之乳膏、軟膏、凝膠劑、溶液或懸浮液等。如本文所使用，局部應用亦意謂包括使用漱口水及漱口劑。

【0081】 本發明化合物亦可與作為靶向藥物載劑之適合聚合物的載劑偶合。此類聚合物可包括聚乙烯吡咯啶酮、哌喃共聚物、多羥基-丙基-甲基丙烯醯胺-酚、聚羥乙基-天冬醯胺-酚或經軟脂醯基殘基取代之聚氧化乙烯-聚離胺酸。此外，本發明化合物可與載劑偶合，該載劑為適用於

實現藥物控制釋放之一類生物可降解聚合物，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚ε己內酯、多羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。聚合物及半透性聚合物基質可形成為成型物品，諸如瓣膜、支架、導管、輔具及其類似物。在本發明之一個實施例中，本發明之化合物與形成為血管內支架或血管內支架移植物裝置的聚合物或半透性聚合物基質偶合。

治療疾病及病症之方法

【0082】 本發明化合物可用作免疫調節劑。本發明化合物可在多種情形下(活體外以及活體內)用作促效劑、拮抗劑、部分促效劑、反向促效劑、PD-1及/或PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，本發明化合物可用作PD-1/PD-L1蛋白質蛋白質相互作用之抑制劑。在一些實施例中，本發明化合物可用作PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，本發明化合物可用作CD80/PD-L1蛋白質蛋白質相互作用之抑制劑。在一些實施例中，本發明化合物可用於在活體外或活體內抑制PD-1與PD-L1及/或PD-1與CD80及/或PD-1與PD-L2之間的相互作用。在一些實施例中，本發明化合物可用於抑制VISTA及/或TIM-3。在一些實施例中，本發明化合物可為PD-1/PD-L1蛋白質蛋白質相互作用之抑制劑及VISTA及/或TIM-3之抑制劑。在一些實施例中，除了作為PD-1/PD-L1蛋白質蛋白質相互作用之抑制劑以外，本發明化合物可為CTLA-4及/或BTLA及/或LAG-3及/或KLRG-1及/或2B4及/或CD160及/或HVEM及/或CD48及/或E-鈣黏素及/或MHC-II及/或半乳糖凝集素-9及/或CD86及/或PD-L2及/或VISTA及/或TIM-3及/或CD80之抑制劑。

【0083】 本發明化合物可與其所相互作用之受體在水溶液中且在另

外適合於配位體與受體結合之條件下接觸。受體可存在於懸浮液中(例如呈分離的膜或細胞製劑形式)，於經培養或分離的細胞中或於組織或器官中。

【0084】 較佳地，與受體接觸之本發明化合物的量應足以在活體外抑制PD-1/PD-L1結合，如例如使用ELISA所量測。受體可存在於溶液或懸浮液中，於經培養或分離的細胞製劑中或患者內。

【0085】 在一些實施例中，本發明化合物適用於恢復及加強T細胞活化。在一些實施例中，本發明化合物適用於增強患者之免疫反應。在一些實施例中，本發明化合物適用於治療、預防多個治療區域中之疾病或病症，諸如癌症及傳染病，或減緩其進展。

【0086】 在一些實施例中，本發明化合物可用於治療罹患回應於PD-1/PD-L1蛋白質蛋白質相互作用調節之病況的患者。

【0087】 在一些實施例中，提供一種調節個體中由PD-1信號傳導路徑介導之免疫反應的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物，包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。

【0088】 在一些實施例中，提供一種增強、刺激、調節及/或增加有需要之個體之免疫反應的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物，包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之本發明化合物的組合物。

【0089】 在一些實施例中，提供一種抑制有需要之個體之癌細胞生長、增殖或轉移的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合

物，包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之本發明化合物的組合物。

【0090】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之個體的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物，包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之本發明化合物的組合物。

【0091】 在一些實施例中，個體罹患選自由以下組成之群的疾病或病症：傳染病、細菌性傳染病、病毒性傳染病、真菌性傳染病、實體腫瘤、血液學惡性病、免疫病症、發炎性疾病及癌症。在一些實施例中，疾病或病症選自由以下組成之群：黑素瘤、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、鼻咽癌、葡萄膜黑色素瘤、淋巴瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、原發性CNS淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、前列腺癌、去勢抵抗性前列腺癌、慢性髓細胞性白血病、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、纖維肉瘤、脂肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、腦膜瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤、敗血症、膽管腫瘤、基底細胞癌、胸腺瘤、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、子宮癌、腎上腺癌、肝臟感染、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、神經腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、結腸癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、白血病、慢性或急性白血病(包括急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病)、多發性骨髓瘤、卵巢腫瘤、骨髓發育不良症候群、皮膚或眼內惡性黑素瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、肺癌、間皮瘤、乳癌、鱗

狀非小細胞肺癌(SCLC)、非鱗狀NSCLC、大腸直腸癌、卵巢癌、胃癌、肝細胞癌、胰臟癌、胰臟癌、胰管腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、頭頸癌、胃腸道、胃癌、HIV、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、疱疹病毒、乳頭狀瘤病毒、流感、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肛門區癌、睾丸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、尿道癌、陰莖癌、膀胱癌、腎癌、輸尿管癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、表皮樣癌、石棉肺、癌瘤、腺癌、乳頭狀癌、囊腺癌、支氣管癌、腎細胞癌、移行細胞癌、絨膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、威姆氏腫瘤(wilm's tumor)、多形性腺瘤、肝細胞乳頭狀瘤、腎小管腺瘤、囊腺瘤、乳頭狀瘤、腺瘤、平滑肌瘤、橫紋肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、軟骨瘤、脂肪瘤及纖維瘤。

【0092】在一些實施例中，另外向個體投與治療有效量之一或多種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑選自由以下組成之群：抗微生物劑、抗病毒劑、細胞毒性劑、基因表現調節劑、化學治療劑、抗癌劑、抗血管生成劑、免疫治療劑、抗激素劑、抗纖維化劑、放射線療法、放射線治療劑、抗贅生劑及抗增殖劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為趨化因子及/或趨化受體之拮抗劑，其包括但不限於CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、C3aR及/或C5aR。趨化因子及/或趨化受體拮抗劑為此項技術中已知的且描述於例如以下各者中：WO2007/002667、WO2007/002293、WO/2003/105853、

WO/2007/022257、WO/2007/059108、WO/2007/044804、WO2007/115232、WO2007/115231、WO2008/147815、WO2010/030815、WO2010/075257、WO2011/163640、WO2010/054006、WO2010/051561、WO2011/035332、WO2013/082490、WO2013/082429、WO2014/085490、WO2014/100735、WO2014/089495、WO2015/084842、WO2016/187393、WO2017/127409、WO 2017/087607、WO2017/087610、WO2017/176620、WO2018/222598、WO2018/222601、WO2013/130811、WO2006/076644、WO2008/008431、WO2009/038847、WO2008/008375、WO2008/008374、WO2008/010934、WO2009/009740、WO2005/112925、WO2005/112916、WO2005/113513、WO2004/085384、WO2004/046092。趨化因子及/或趨化受體拮抗劑亦包括CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX3587、CCX3624、CCX 2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168、CCX168-M1、CCX3022及/或CCX3384。

【0093】在一些實施例中，本發明化合物可用於抑制傳染病。傳染病包括但不限於HIV；流感；疱疹；梨形鞭毛蟲屬；瘧疾；利什曼原蟲屬；由病毒肝炎(A、B及C)、疱疹病毒(例如VZV、HSV-I、HAV-6、HSV-II及CMV、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黃病毒、埃可病毒、鼻病毒、科沙奇病毒、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、小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革病毒、乳頭狀瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒及蟲媒腦炎病毒所致之病原性感染；由細菌披衣菌、立克次體菌、分枝桿菌、葡萄球菌、鏈球菌、肺炎球菌、腦膜炎球菌及淋球菌、克雷伯氏菌(klebsiella)、變形桿菌、沙雷氏菌(serratia)、假單胞菌、大腸桿菌、軍團菌、白喉、沙門氏菌、桿菌、霍亂、破傷風、肉毒中毒、炭疽、瘟疫、鉤端螺旋體病及萊姆氏病細菌所致之病原性感染；由真菌念珠菌(白色、克柔、光滑、熱帶等)、新型隱球菌、麴菌屬(菸麴黴、黑麴黴等)、毛黴目(白黴菌屬、犁頭黴屬、根黴屬)、申克氏胞絲菌(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)所致之病原性感染；及由寄生蟲溶組織內阿米巴(Entamoeba histolytica)、大腸纖毛蟲(Balantidium coli)、福氏耐格里阿米巴原蟲(Naegleriafowleri)、棘阿米巴蟲屬(Acanthamoeba sp.)、蘭比亞梨形鞭毛蟲(Giardia lambia)、隱胞子蟲屬(Cryptosporidium sp.)、肺炎肺囊蟲(Pneumocystis carinii)、間日瘧原蟲(Plasmodium vivax)、微小巴倍蟲(Babesia microti)、布氏錐蟲(Trypanosoma brucei)、克氏錐蟲(Trypanosoma cruzi)、杜氏利什曼原蟲(Leishmania donovani)、剛地弓形蟲(Toxoplasma gondi)、巴西日圓線蟲(Nippostrongylus brasiliensis)所致之病原性感染。

【0094】 在一些實施例中，本發明化合物可用於抑制HIV感染、延緩AIDS進展、耗盡HIV病毒庫或降低症狀或HIV感染及AIDS之嚴重度。

【0095】 本發明化合物可用於治療個體之癌症及癌變前病況。

【0096】 本文所提供之治療方法一般包括向患者投與有效量之一或多種本文所提供之化合物。適合的患者包括罹患或易患(亦即，預防性治療)本文中所鑑別之病症或疾病的彼等患者。對於如本文所描述之治療，典型的患者包括哺乳動物，詳言之，靈長類動物，尤其人類。其他適合之患者包括家養伴侶動物，諸如狗、貓、馬及其類似動物；或家畜動物，諸如牛、豬、羊及其類似動物。

【0097】 一般而言，本文所提供之治療方法包含向患者投與有效量之化合物(一或多種本文所提供之化合物)。在一較佳實施例中，本發明化合物較佳經靜脈內、經口或局部向患者(例如人類)投與。有效量可為足以調節PD-1/PD-L1相互作用之量及/或足以減輕或緩解患者呈現之症狀之量。較佳地，投與之量足以產生足夠高以充分調節PD-1/PD-L1相互作用之化合物(或在化合物為前藥時，其活性代謝物)的血漿濃度。治療方案可視所使用之化合物及欲治療之特定病況而變化；對於大多數病症之治療，每天4次或小於4次之投與頻率為較佳的。一般而言，每天2次之給藥方案為更佳的，其中一日一次給藥尤其較佳。然而，應瞭解，任何特定患者之特定劑量水準及治療方案將視多種因素而定，包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、投與途徑、分泌速率、藥物組合(亦即，向患者投與之其他藥物)及經歷療法之特定疾病之嚴重程度以及開處方醫師之判斷。一般而言，使用足以提供有效療法之最小劑量為較佳的。一般可針對治療有效性，使用適用於所治療或預防之病狀之醫學或獸醫學準則，來監測患者。

組合

【0098】 包含本發明化合物及其他藥物之伴隨藥劑可以組合製劑形

式投與，其中兩種組分包含於單一調配物中，或以獨立調配物形式投與。藉由獨立調配物投與包括同時投與及以一定時間間隔投與。在以一定時間間隔投與之情況下，可首先投與本發明化合物，接著投與另一藥物，或可首先投與另一藥物，接著投與本發明化合物。各別藥物之投與方法可相同或不同。

【0099】 可基於已臨床使用之劑量來恰當地選擇另一藥物之劑量。可根據待投與之個體的年齡及體重、投與方法、投與時間、待治療之病症、症狀及其組合來恰當地選擇本發明化合物與另一藥物之混配比。舉例而言，按1質量份本發明化合物計，另一藥物可以0.01至100質量份在之量使用。另一藥物可為呈恰當比例之兩類或更多類任意藥物之組合。

【0100】 本文所述之化合物可與一或多種治療劑一起使用或組合，諸如抗微生物劑、抗病毒劑、細胞毒性劑、基因表現調節劑、化學治療劑、抗癌劑、抗血管生成劑、免疫治療劑、抗激素劑、抗纖維化劑、放射線療法、放射線治療劑、抗贅生劑及抗增殖劑。此等治療劑可呈化合物、抗體、多肽或聚核苷酸之形式。

【0101】 本文所述之化合物可與以下中之一或多者一起使用或組合：治療抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物結合物(ADC)、病毒、溶瘤病毒、基因改質劑或編輯劑，諸如CRISPR(包括CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)、嵌合抗原受體(CAR) T細胞免疫治療劑或其任何組合。

【0102】 化學治療劑之實例包括烷基化劑、亞硝基脲劑、抗代謝物、抗癌抗生素、植物源性生物鹼、拓樸異構酶抑制劑、激素藥物、激素

拮抗劑、芳香酶抑制劑、P-醣蛋白抑制劑、鉑錯合物衍生物、其他免疫治療藥物及其他抗癌藥物。

【0103】 本文所述之化合物可與癌症治療佐劑一起使用或組合，諸如白血球減少症(嗜中性白血球減少症)治療藥物、血小板減少症治療藥物、止吐藥及癌症疼痛干預藥物，伴隨或呈混合物形式。

【0104】 本文所述之化合物可與激酶抑制劑一起使用或組合。

【0105】 在一個實施例中，本發明化合物可與其他免疫調節劑及/或增效劑一起伴隨或以混合物形式使用。免疫調節劑之實例包括各種細胞介素、疫苗及佐劑。刺激免疫反應之此等細胞介素、疫苗及佐劑之實例包括但不限於GM-CSF、M-CSF、G-CSF、干擾素-a、β或γ、IL-1、IL-2、IL-3、IL-12、聚(I:C)及CpG。增效劑包括環磷醯胺及環磷醯胺類似物、抗TGF及伊馬替尼(imatinib)(Gleevac)、有絲分裂抑制劑(諸如太平洋紫杉醇、舒尼替尼(Sunitinib)(Sutent)或其他抗血管生成劑)、芳香酶抑制劑(諸如來曲唑)、A2a腺苷受體(A2AR)拮抗劑、血管生成抑制劑、蒽環黴素、奧沙利鉑(oxaliplatin)、小紅莓(doxorubicin)、TLR4拮抗劑及IL-18拮抗劑。

【0106】 在一些實施例中，本文所述之化合物可與CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、ChemR23、C5aR、C5a及C5之一或多種調節劑一起使用或組合。在一些實施例中，調節劑為拮抗劑。

【0107】 在一些實施例中，本文所述之化合物可與例如以下各者中所述之一或多種趨化因子及/或趨化受體拮抗劑一起使用或組合：

WO2007/002667、WO2007/002293、WO/2003/105853、WO/2007/022257、WO/2007/059108、WO/2007/044804、WO2007/115232、WO2007/115231、WO2008/147815、WO2010/030815、WO2010/075257、WO2011/163640、WO2010/054006、WO2010/051561、WO2011/035332、WO2013/082490、WO2013/082429、WO2014/085490、WO2014/100735、WO2014/089495、WO2015/084842、WO2016/187393、WO2017/127409、WO 2017/087607、WO2017/087610、WO2017/176620、WO2018/222598、WO2018/222601、WO2013/130811、WO2006/076644、WO2008/008431、WO2009/038847、WO2008/008375、WO2008/008374、WO2008/010934、WO2009/009740、WO2005/112925、WO2005/112916、WO2005/113513、WO2004/085384、WO2004/046092。適用於本發明之趨化因子及/或趨化受體拮抗劑亦包括CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX3587、CCX3624、CCX 2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168、CCX168-M1、CCX3022及/或CCX3384。

劑量

【0108】 大約0.1 mg至約140毫克/公斤體重/天之劑量水準適用於治療或預防涉及PD-1/PD-L1相互作用之病況(每天每個人類患者約0.5 mg至約7 g)。可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之主

體及特定投與模式而變化。單位劑型將一般含有約1 mg至約500 mg之間的活性成分。對於經口、經皮、靜脈內或皮下投與之化合物，較佳的是投與足夠量之化合物以達到5 ng (奈克)/mL-10 μg (微克)/mL血清之血清濃度，更佳應投與足夠的化合物以達到20 ng-1 μg/ml血清之血清濃度，最佳應投與足夠的化合物以達到50 ng/ml-200 ng/ml血清之血清濃度。為直接注射至滑膜(對於關節炎之治療而言)中，應投與足夠的化合物以達到約1微莫耳之局部濃度。

【0109】 劑量頻率亦可視所使用之化合物及所治療之特定疾病而變化。然而，對於大多數病症之治療而言，每天4次、每天三次或小於三次之給藥方案為較佳的，其中每天一次或每天2次之給藥方案尤其較佳。然而，應瞭解，任何特定患者之特定劑量水準將視多種因素而定，包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、投與途徑及分泌速率、藥物組合(亦即，向患者投與之其他藥物)、經歷療法之特定疾病之嚴重程度及其他因素，包括開處方醫師之判斷。

【0110】 在本發明之另一態樣中，本發明化合物可用於多種非醫藥活體外及活體內應用中。本發明化合物亦可用作針對PD-1/PD-L1相互作用活性之分析中的陽性對照，亦即作為確定候選藥劑與PD-1及/或PD-L1結合之能力的標準物，或作為用於正電子發射斷層攝影術(PET)成像或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)之放射性示蹤劑。

【0111】 本發明之範疇內亦包括套組，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及使用說明書。套組可進一步含有至少一種其他試劑。套組通常包括指示套組內含物之預期用途的標籤。術語標籤包括在套組上或與套組一起供應或以其他方式伴隨套組之任何書面或記錄材料。

實例

【0112】 以下實例說明製造本發明化合物，包括式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之不同方法。提供以下實例以進行說明，而非限制所主張之發明。

【0113】 以下所使用之試劑及溶劑可獲自市售來源，諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)。在Varian Mercury 400 MHz NMR光譜儀上記錄^{1}H-NMR光譜。顯著峰係相對於TMS提供且按以下順序列表：多重性(s，單峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰)及質子數。將質譜結果係以質量與電荷之比報告。在實例中，針對含有最常見原子同位素之M+H (或如所述，M-H)離子，報導單一*m/z*值。在所有情況下，同位素型態對應於預期化學式。在Hewlett-Packard MSD電噴霧質譜儀上，使用用於遞送樣本之HP1100 HPLC來進行電噴霧電離(ESI)質譜分析。通常，將分析物以0.1 mg/mL溶解於甲醇或CH_3CN中，且將1微升與遞送溶劑一起灌注至質譜儀中，該質譜儀自100至1000道爾頓進行掃描。所有化合物可以正或負ESI模式，使用乙腈/水(含1%甲酸)作為遞送溶劑進行分析。

【0114】 在實例及整個本發明說明書中使用以下縮寫：TLC意謂薄層層析。

【0115】 可如下文所描述，使用熟習此項技術者已知之多種反應物，合成本發明範疇內之化合物。熟習此項技術者亦咸了解，可採用替代方法來合成本發明之目標化合物，且在本文件之內文主體內描述之途徑方法並非限制性，但提供相關化合物之廣泛可應用且實際的途徑。

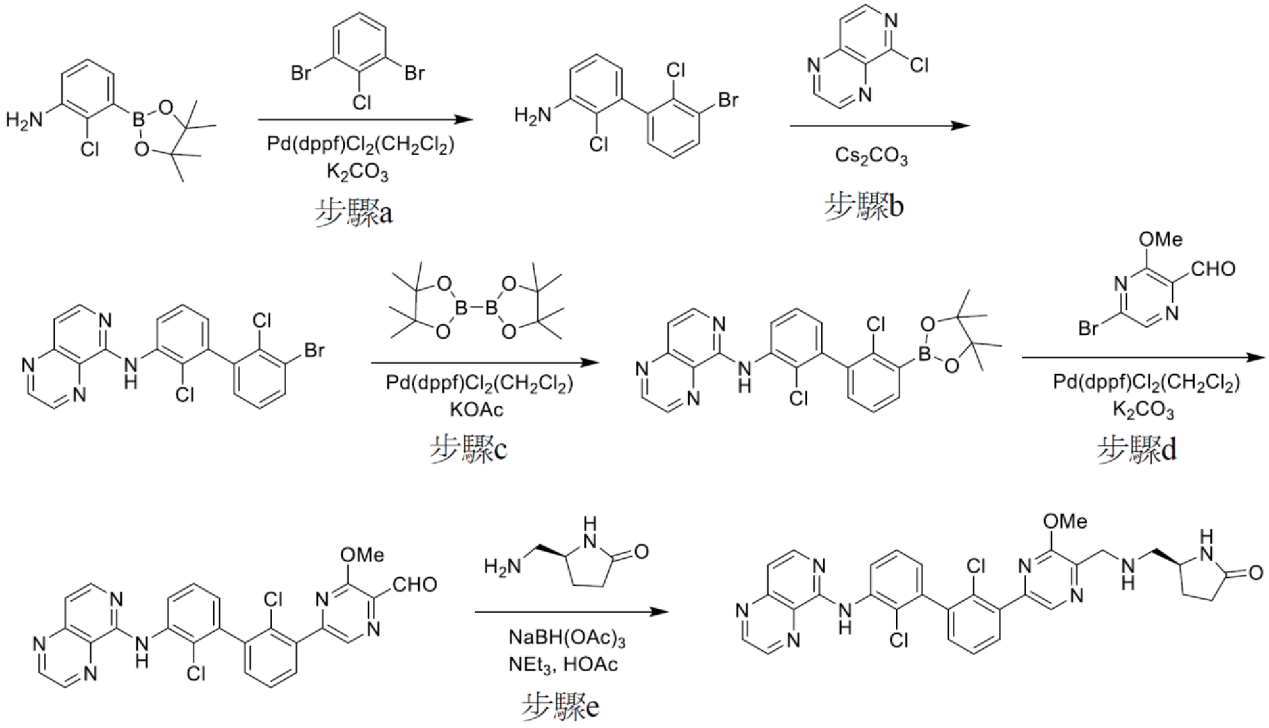
【0116】 此專利案中所主張之某些分子可呈不同對映異構及非對映異構形式存在，且除非指定特定對映異構體，否則主張此等化合物之所有

此類變異體。

【0117】 用於合成本文中之關鍵化合物之實驗程序的詳細描述產生鑑別其之物理資料以及與其相關的結構繪圖所描述之分子。

【0118】 熟習此項技術者亦應認識到，在有機化學中之標準處理程序期間，常常使用酸及鹼。在本發明內所描述之實驗程序期間，有時產生母體化合物之鹽，只要其具有所需固有酸性或鹼性。

實例1：(S)-5-((((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-b]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0119】 步驟a：將2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺(10 g，39.44 mmol)、1,3-二溴-2-氯苯(32 g，118.3 mmol)、K_2CO_3 (18.53 g，134 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$與DCM之複合物(3.22 g，3.94 mmol)於二噁烷(200 mL)及水(30 mL)中之混合物在90℃下於N_2下攪拌3小時。將內含物冷卻至室溫且藉由矽膠急驟層析純化，獲得3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-胺。MS: $C_{12}H_9BrCl_2N$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值

315.9，實驗值315.9。

【0120】 步驟b：將5-氯吡啶并[3,4-*b*]吡啡(7.20 g，22.7 mmol)、3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-胺(3.76 g，22.7 mmol)及Cs_2CO_3 (11.09 g，34 mmol)於DMSO (80 mL)中之混合物在75℃下攪拌隔夜。將內含物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且經Celite®塞過濾。濾液經收集，用水洗滌，且藉由矽膠急驟層析純化，獲得*N*-(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-胺。MS: $C_{19}H_{12}BrCl_2N_4$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值445.0，實驗值445.0。

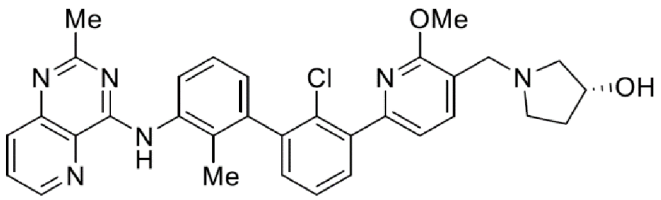
【0121】 步驟c：將*N*-(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-胺(4.88 g，10.94 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃) (3.05g，12 mmol)、KOAc (2.68 g，27.35 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$與DCM之複合物(893 mg，1.09 mmol)於二噁烷(100 mL)中之混合物在100℃下於N_2下攪拌10小時。將內含物冷卻至室溫且藉由矽膠急驟層析純化，獲得*N*-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-胺。MS: $C_{25}H_{24}BCl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值493.1，實驗值492.9。

【0122】 步驟d：將-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-胺(340 mg，0.69 mmol)、5-溴-3-甲氧基吡啡-2-甲醛(180 mg，0.83 mmol)、K_2CO_3 (238 mg，1.73 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$與DCM之複合物(81 mg，0.10 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.75 mL)中之混合物在90℃下於N_2下攪拌3小時。將內含物冷卻至室溫且藉由矽膠急驟層析純化，獲得5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡啡-2-甲醛。MS:

$C_{25}H_{17}Cl_2N_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值503.1，實驗值503.0。

【0123】 步驟e：將5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-甲醛(40 mg，0.080 mmol), (*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(15 mg，0.10 mmol)、Et_3N (15 mg，0.15 mmol)及AcOH (90 mg，1.5 mmol)於EtOH (1 mL)及DCM (1 mL)中之混合物在65℃下加熱0.5小時。將內含物冷卻至室溫且添加$NaBH(OAc)_3$ (45 mg，0.71 mmol)。在攪拌30分鐘之後，將反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM萃取。有機層經收集且真空濃縮。藉由矽膠急驟層析，接著藉由製備型HPLC純化所獲得之殘餘物，得到(*S*)-5-((((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.25 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.41 - 3.21 (m, 1H), 2.50 - 2.32 (m, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 1H)。MS: $C_{30}H_{27}Cl_2N_8O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值601.2，實驗值600.9。

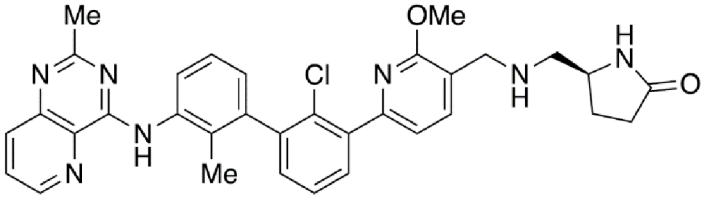
實例2：(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇



【0124】 使用與**實例1**類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-吡

咯啶-3-醇製備該化合物。藉由矽膠管柱層析來純化粗物質，得到(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 2.94 (ddd, *J* = 16.8, 9.4, 6.7 Hz, 2H), 2.71 (ddd, *J* = 23.4, 10.2, 4.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.15 (s, 4H), 1.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值567.2，實驗值567.5。

實例3：(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

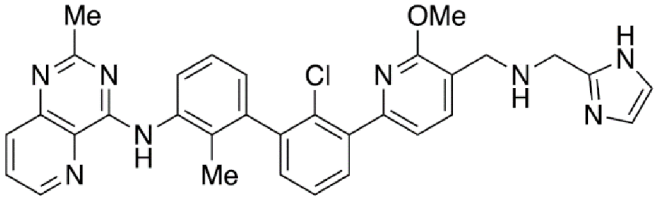


【0125】步驟a：在N_2下向*N*-(2'-氯-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(370 mg，0.76 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(160 mg，0.91 mmol)及K_3PO_4 (570 mg，2.7 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O之1:1溶液(8 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (110 mg，0.091 mmol)。在90℃下攪拌16小時之後，將混合物用H_2O稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼

醛。MS: $C_{28}H_{23}ClN_5O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值496.2，實驗值496.2。

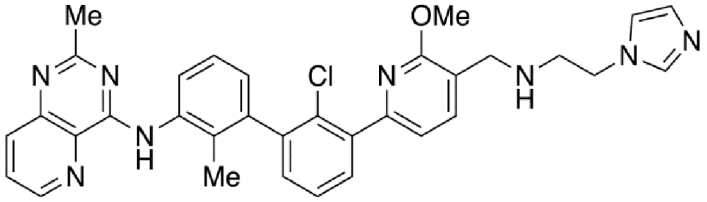
【0126】步驟b：向6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(53 mg，0.106 mmol)、(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(64 mg，0.42 mmol)及三乙胺(60 μL，0.42 mmol)於DCM/MeOH之4:1溶液(2 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH(OAc)_3$ (230 mg，1.1 mmol)。在攪拌30分鐘之後，經由矽藻土過濾混合物且在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (dd, *J* = 12.0, 8.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 1H)。MS: $C_{33}H_{33}ClN_7O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值594.2，實驗值594.2。

實例4：*N*-(3'-(5-((((1*H*-咪唑-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



【0127】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(1*H*-咪唑-2-基)甲胺鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物*N*-(3'-(5-((((1*H*-咪唑-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。MS: $C_{32}H_{30}ClN_8O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值577.2，實驗值577.2。

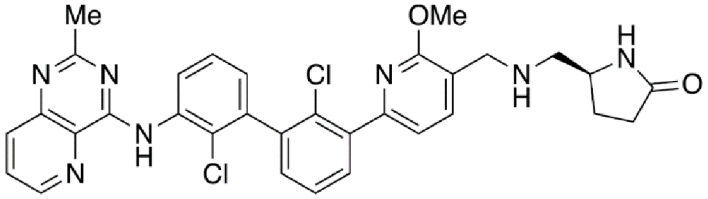
實例5：*N*-(3'-(5-(((2-(1*H*-咪唑-1-基)乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



【0128】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及2-(1*H*-咪唑-1-基)乙-1-胺二鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物*N*-(3'-(5-(((2-(1*H*-咪唑-1-基)乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.90 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.97 - 8.88 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* =

8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。MS: $C_{33}H_{32}ClN_8O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值591.2，實驗值591.2。

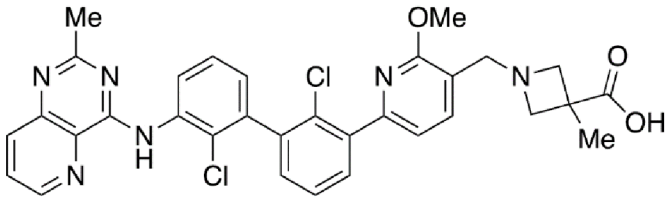
實例6：(*S*)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0129】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2,2'-二氯-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由矽膠管柱層析純化產物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.88 - 8.80 (m, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 3H), 1.70 (dt, *J* = 14.2, 7.7 Hz, 1H)。MS: $C_{32}H_{30}Cl_2N_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值614.2，實驗值614.2。

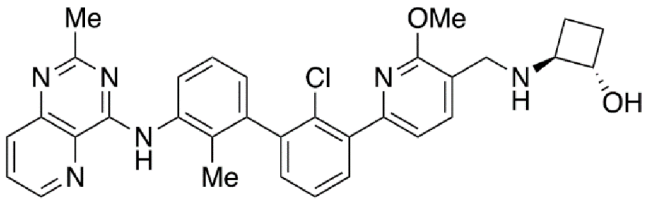
實例7：1-((6-(2,2'-二氯-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-

聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸



【0130】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2,2'-二氯-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸製備該化合物。藉由矽膠管柱層析純化產物，得到所需產物1-((6-(2,2'-二氯-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 17.8, 7.8 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 5H), 3.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。MS: $C_{32}H_{29}Cl_2N_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值615.2，實驗值615.2。

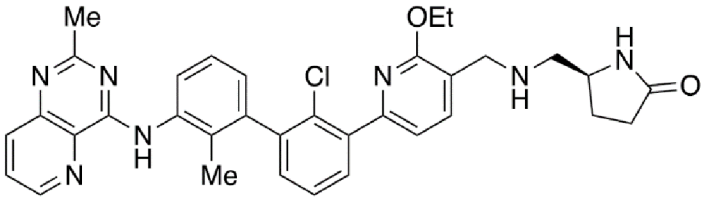
實例8：(1*S*,2*S*)-2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁-1-醇



【0131】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(1*S*,2*S*)-2-胺基環丁-1-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(1*S*,2*S*)-2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-

4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 2H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) m/z計算值567.2，實驗值567.5。

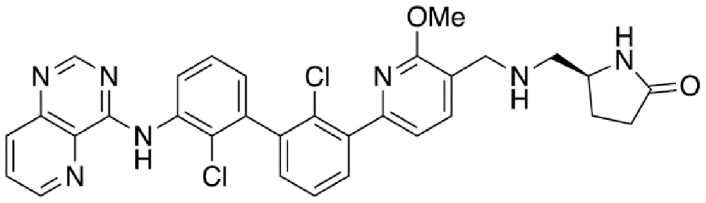
實例9：(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0132】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙氧基菸鹼醛及(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1H), 8.96 - 8.89 (m, 1H), 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 3.24 - 3.03 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz,

3H), 1.25 (s, 2H)。MS: $C_{34}H_{35}ClN_7O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值608.3，實驗值608.3。

實例10：(*S*)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

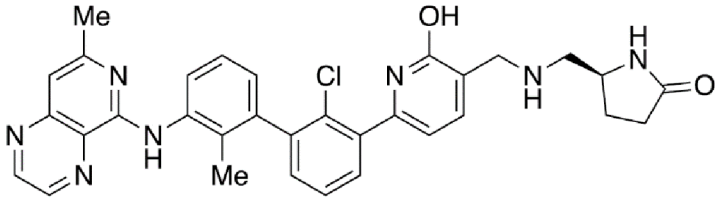


【0133】步驟a：向4-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(600 mg，3.6 mmol)及2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺(920 mg，3.6 mmol)於7 mL MeCN中之攪拌溶液中添加AcOH (0.68 mL，12 mmol)。將反應物攪拌30分鐘，接著在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到*N*-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。MS: $C_{19}H_{21}BClN_4O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值383.1，實驗值383.2。

【0134】步驟b：在N_2下向*N*-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(550 mg，1.4 mmol)、6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(470 mg，1.4 mmol)及K_2CO_3 (710 mg，4.9 mmol)於二噁烷/H_2O之1:1溶液(14 mL)中之攪拌溶液中添加Pd(dppf)Cl_2與DCM之複合物(140 mg，0.17 mmol)。將混合物在90℃下於N_2下攪拌4小時，接著用H_2O稀釋。將混合物水溶液用$CHCl_3$萃取且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。MS: $C_{26}H_{18}Cl_2N_5O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值502.1，實驗值502.1。

【0135】 步驟c：向6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(58 mg，0.12 mmol)、(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(72 mg，0.48 mmol)及三甲胺(64 μL，0.46 mmol)於DCM/MeOH之4:1溶液(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH(OAc)_3$ (240 mg，1.2 mmol)。在30分鐘之後，經由矽藻土過濾混合物且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.01 (s, 1H), 9.07 - 8.98 (m, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.27 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.02 - 2.65 (m, 3H), 2.40 - 2.20 (m, 3H), 1.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H)。MS: $C_{31}H_{28}Cl_2N_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值600.2，實驗值600.2。

實例11：(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((7-甲基吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0136】 步驟a：向2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶(2.5 g，12 mmol)於24 mL THF中之攪拌懸浮液中添加7N NH_3於MeOH中之溶液(14 mL，98 mmol)。在攪拌3小時之後，在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到2-氯-6-甲基-3-羥基吡啶-4-胺。$C_6H_7ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 188.0，實驗值188.0。

步驟b：向2-氯-6-甲基-3-羥基吡啶-4-胺(760 mg，4.1 mmol)及Fe (1.1 g，20 mmol)於EtOH/H_2O之5:1溶液(24 mL)中之攪拌混合物中添加4.4 mL 濃HCl。將內含物回流30分鐘，接著冷卻至室溫且用100 mL飽和$NaHCO_3$ (水溶液)淬滅。用EtOAc萃取混合物，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥、過濾且真空濃縮，以產生2-氯-6-甲基吡啶-3,4-二胺。MS: $C_6H_9ClN_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值158.0，實驗值158.0。

【0137】 步驟c：向2-氯-6-甲基吡啶-3,4-二胺(0.49 g，3.1 mmol)於3 mL EtOH中之攪拌溶液中添加乙二醛之40% w/w水溶液(2.0 mL，12 mmol)。在回流16小時之後，將混合物用H_2O稀釋且用EtOAc萃取。有機層經合併，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到5-氯-7-甲基吡啶并[3,4-*b*]吡咑。MS: $C_8H_7ClN_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值180.0，實驗值180.1。

【0138】 步驟d：向5-氯-7-甲基吡啶并[3,4-*b*]吡咑(200 mg，1.0 mmol)及2'-氯-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-胺(350 mg，1.0 mmol)於2 mL MeCN中之攪拌溶液中添加AcOH (0.18 mL，3.1 mmol)。在30分鐘之後，真空濃縮揮發物。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到*N*-(2'-氯-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-甲基吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-胺。MS: $C_{27}H_{29}BClN_4O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值487.2，實驗值487.2。

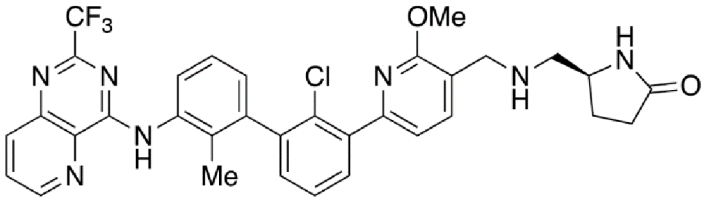
【0139】 步驟e：在N_2 (氣體)下向*N*-(2'-氯-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-甲基吡啶并[3,4-b]吡咑-5-胺(390 mg，0.66 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(240 mg，1.4 mmol)及

K_3PO_4 (490 mg，2.3 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O之1:1溶液(3.3 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (76 mg，0.066 mmol)。將混合物在90℃下於N_2(氣體)下攪拌3小時。將混合物用H_2O稀釋且接著用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到6-(2-氯-2'-甲基-3'-((7-甲基吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。MS: $C_{28}H_{23}ClN_5O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值496.2，實驗值496.2。

【0140】 步驟f：向6-(2-氯-2'-甲基-3'-((7-甲基吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(120 mg，0.25 mmol)、(S)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(150 mg，0.99 mmol)及三甲胺(0.14 mL，0.99 mmol)於DCM/MeOH之4:1溶液(5 mL)中之攪拌混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (530 mg，2.5 mmol)。在攪拌30分鐘之後，經由矽藻土過濾混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化產物，得到產物(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((7-甲基吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 2.48 (s, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 1H)。MS: $C_{32}H_{31}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值580.2，實驗值580.1。

實例12：(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-

4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0141】 步驟a：在-78℃下於N_2下向3-胺基吡啶甲醯胺(5.0 g，36 mmol)及吡啶(4.4 mL，55 mmol)於70 mL DCM中之攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸酐(7.7 mL，55 mmol)。將反應物在室溫下攪拌18小時。移除揮發物以產生3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)吡啶甲醯胺。MS: $C_8H_7F_3N_3O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值234.0，實驗值234.1。

【0142】 將3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)吡啶甲醯胺及吡啶(7.7 mL，55 mmol)於35 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液在115℃下攪拌72小時。將混合物冷卻至室溫且用NaCl之溶液(水溶液)淬滅。分離各層且用10% MeOH/DCM之溶液萃取水層。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，以產生2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4(1*H*)-酮。MS: $C_8H_5F_3N_3O$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值216.0，實驗值216.0。

【0143】 步驟b：在N_2下向2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4(1*H*)-酮(2.5 g，11 mmol)於50 mL DCM中之攪拌溶液中添加0.2 mL DMF，接著逐滴添加乙二醯氯(1.4 mL，17 mmol)。在攪拌18小時之後，在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到4-氯-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶。MS: $C_8H_4ClF_3N_3$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值234.0，實驗值234.0。

【0144】 步驟c：向4-氯-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(1.9 g，8.0

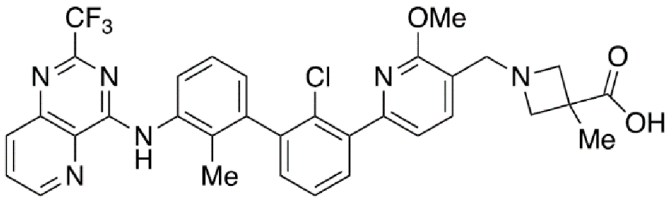
mmol)及2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺(1.9 mg，8.0 mmol) 於16 mL MeCN中之攪拌溶液中添加AcOH (1.4 mL，24 mmol)。在30分鐘之後，真空濃縮揮發物。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到*N*-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。MS: $C_{21}H_{23}BF_3N_4O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值431.2，實驗值431.2。

【0145】 步驟d：在N_2下向*N*-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(730 mg，1.7 mmol)、6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(590 mg，1.9 mmol)及K_2CO_3 (690 mg，5.0 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O之1:1溶液中之攪拌溶液中添加Pd(dppf)Cl_2與DCM之複合物(160 mg，0.20 mmol)。將混合物在90 ℃於N_2下下攪拌4小時，接著用100 mL H_2O稀釋。用EtOAc萃取內含物，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。MS: $C_{28}H_{20}ClF_3N_5O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值550.1，實驗值550.1。

【0146】 步驟e：向6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(200 mg，0.36 mmol)、(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(220 mg，1.5 mmol)及三甲胺(0.21 mL，1.5 mmol)於DCM/MeOH之4:1溶液(7 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH(OAc)_3$ (760 mg，3.6 mmol)。在攪拌30分鐘之後，經由矽藻土過濾混合物，真空濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺

基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.59 - 8.53 (m, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 12.0, 8.7 Hz, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H)。MS: $C_{33}H_{30}ClF_3N_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值648.2，實驗值648.2。

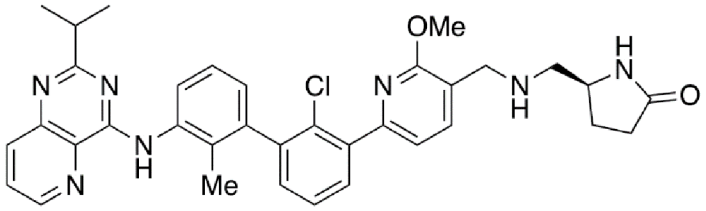
實例13：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸



【0147】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸製備該化合物。藉由矽膠管柱層析純化產物，得到所需產物1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41

(dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 8H)。MS: $C_{33}H_{29}ClF_3N_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值649.2，實驗值649.5。

實例14：(*S*)-5-((((6-(2-氯-3'-((2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0148】步驟a：在N_2下向3-胺基吡啶甲醯胺(2.5 g，18 mmol)及三乙胺(5.8 mL，42 mmol)於DCM/THF之3:1溶液(80 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加異丁醯氯(2.9 mL，27 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3.5小時，接著用1 N HCl (水溶液)調節至pH=7。將內含物用DCM萃取且濃縮。粗殘餘物用EtOH稀釋且與NaOH (3.8 g，54 mmol)一起攪拌。在6小時之後，混合物經AcOH於H_2O中之溶液中和，接著用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，以產生2-異丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮。MS: $C_{10}H_{12}N_3O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值190.1，實驗值190.2。

【0149】步驟b：在N_2下向2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4(1*H*)-酮(2.0 g，11 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(1.1 mL，13 mmol)，接著添加DMF (4滴)。在室溫下攪拌4小時之後，在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到4-氯-2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶。MS: $C_{10}H_{11}ClN_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值208.1，實驗值208.1。

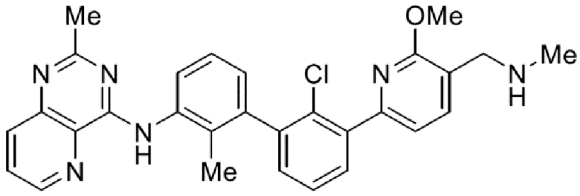
【0150】 步驟c：向4-氯-2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(180 mg，0.85 mmol)及2'-氯-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-胺(300 mg，0.87 mmol)於1.7 mL MeCN中之攪拌混合物中添加AcOH (0.15 mL，2.6 mmol)。將混合物攪拌1.5小時，接著真空濃縮揮發物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，以產生*N*-(2'-氯-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。MS: $C_{29}H_{33}BClN_4O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值515.2，實驗值515.2。

【0151】 步驟d：在N_2 (氣體)下向*N*-(2'-氯-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(200 mg，0.39 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(130 mg，0.77 mmol)及K_3PO_4 (280 mg，1.3 mmol)於二噁烷/H_2O之1:1溶液(2 mL)中之攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (45 mg，0.039 mmol)。將反應物在90℃下於N_2下攪拌2小時，冷卻至室溫且用5毫升H_2O稀釋。用EtOAc萃取內含物，且有機層經合併，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到6-(2-氯-3'-((2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。MS: $C_{30}H_{27}ClN_5O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值524.2，實驗值524.2。

【0152】 步驟e：向6-(2-氯-3'-((2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(100 mg，0.19 mmol)、(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(120 mg，0.77 mmol)及三甲胺(0.11 mL，0.76 mmol)於DCM/MeOH之4:1溶液(4 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH(OAc)_3$ (410 mg，1.9 mmol)。在攪拌30分鐘之後，將混合物經由

矽藻土過濾，接著真空濃縮。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2-氯-3'-((2-異丙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 - 8.90 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (ddd, *J* = 6.7, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 1H), 1.23 (d *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: $C_{35}H_{37}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值622.3，實驗值622.3。

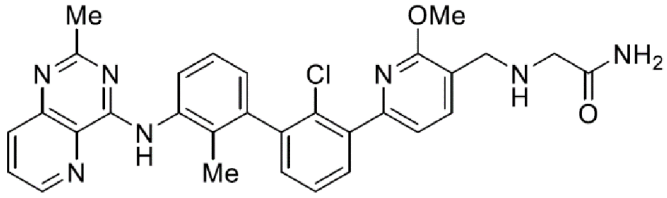
實例15：*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



【0153】將6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(50 mg，0.10 mmol)、甲胺氯化氫(35 mg，0.052 mmol)及AcOH (0.10 mL，0.71 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (40 mg，0.18 mmol)。在再攪拌1.5小時之後，將反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM萃取。有機層經分離，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮且藉由矽膠層析純化，以產生*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-

[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS: $C_{29}H_{28}ClN_6O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值511.2，實驗值511.5。

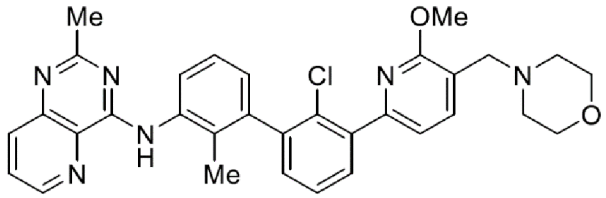
實例16：2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙醯胺



【0154】將6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(50 mg，0.10 mmol)、2-胺基乙醯胺氯化氫(30 mg，0.27 mmol)、Et_3N (0.070 mL，0.50 mmol)及AcOH (0.080 mL，1.37 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (80 mg，0.36 mmol)。在再攪拌1.5小時之後，將反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM萃取。有機層經分離，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮且藉由矽膠層析純化，獲得2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz,

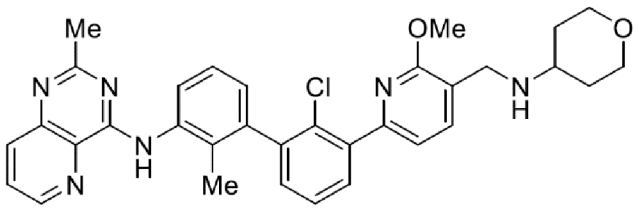
1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.36 (s, br, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。MS: $C_{30}H_{29}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值554.2，實驗值554.1。

實例17：*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-((N-嗎啉基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



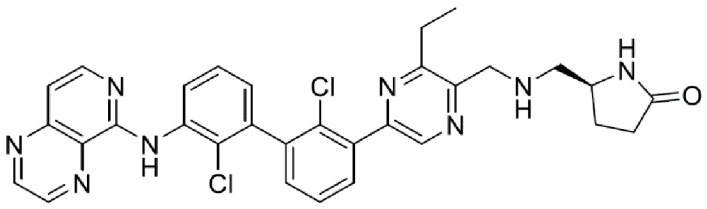
【0155】將6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(50 mg，0.10 mmol)、嗎啉(30 mg，0.57 mmol)及AcOH (80 mg，1.37 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (75 mg，0.35 mmol)。在再攪拌40分鐘之後，將反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM萃取。有機層經分離，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮且藉由矽膠層析純化，獲得*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-((N-嗎啉基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 4.4, 4.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值567.2，實驗值567.5。

實例18：*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



【0156】 將6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(60 mg，0.12 mmol)、四氫-2*H*-哌喃-4-胺(25 mg，0.24 mmol)及AcOH (28 mg，0.48 mmol)於DCM (1.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (88 mg，0.41 mmol)。在再攪拌40分鐘之後，將反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM萃取。有機層經分離，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮且藉由矽膠層析純化，獲得*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 3H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.41 (ddd, *J* = 11.6, 11.6, 2.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.80 - 1.94 (m, 4H)。MS: $C_{33}H_{34}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值581.2，實驗值581.5。

實例19：(*S*)-5-((((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-乙基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0157】 步驟a：將2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-

2-基)苯胺(15 g，59.2 mmol)、1,3-二溴-2-氯苯(48 g，177.5 mmol)、K_2CO_3 (27.8 g，201 mmol)及Pd(dppf)Cl_2與DCM之複合物(4.83 g，5.9 mmol)於二噁烷(300 mL)及水(45 mL)中之混合物在90℃下於N_2下攪拌3小時。將內含物冷卻至室溫，經矽藻土/Na_2SO_4墊過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析純化，獲得3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-胺。

【0158】 步驟b：將3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-胺(6.0 g，14.6 mmol)、5-氯吡啶并[3,4-*b*]吡啡(2.42 g，14.6 mmol)及Cs_2CO_3 (7.14 g，21.9 mmol)於DMSO (100 mL)中之混合物在75℃下攪拌隔夜。將內含物冷卻至室溫，用水及EtOAC稀釋，接著經矽藻土過濾。將濾液之有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮且藉由矽膠層析純化，獲得*N*-(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-胺。MS: $C_{19}H_{12}BrCl_2N_4$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值445.0，實驗值444.7。

【0159】 步驟c：將*N*-(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-胺(2.80 g，6.3 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-bi(1,3,2-二氧硼喃) (1.76 g，6.94 mmol)、KOAc (1.55 g，15.75 mmol)及Pd(dppf)Cl_2與DCM之複合物(1.30 g，1.6 mmol)於二噁烷(100 mL)中之混合物在98℃下於N_2下攪拌隔夜。將內含物冷卻至室溫且經矽藻土過濾。濾液經收集，真空濃縮且藉由矽膠急驟層析純化，獲得*N*-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-胺。MS: $C_{25}H_{24}BCl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值493.1，實驗值493.1。

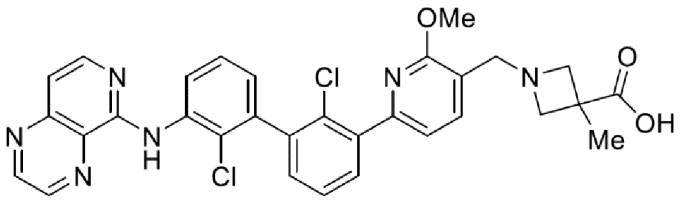
【0160】 步驟d：將*N*-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-胺(125 mg，0.25

mmol)、5-溴-3-乙基吡啡-2-甲醛(54 mg，0.25 mmol)、K_3PO_4 (161 mg，0.76 mmol)及X-PhosPdGen2 (40 mg，0.050 mmol)於THF (2.5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。將內含物經矽藻土及Na_2SO_4墊過濾。濾液經收集，真空濃縮且藉由矽膠急驟層析純化，獲得5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-乙基吡啡-2-甲醛。MS: $C_{26}H_{19}Cl_2N_6O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值501.1，實驗值501.1。

【0161】步驟e：將5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-乙基吡啡-2-甲醛(40 mg，0.080 mmol)、(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(15 mg，0.10 mmol)、Et_3N (60 mg，0.60 mmol)及AcOH (90 mg，1.5 mmol)於EtOH (1 mL)及DCM (1 mL)中之混合物在65℃下加熱20分鐘。將內含物冷卻至室溫且添加$NaBH(OAc)_3$ (40 mg，0.19 mmol)，接著再攪拌15分鐘。在真空中移除揮發物，且藉由HPLC純化所獲得之殘餘物，以產生(*S*)-5-((((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-乙基吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 2H), 2.94 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS: $C_{31}H_{29}Cl_2N_8O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值599.2，實驗值599.5。

實例20：1-((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-

3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸

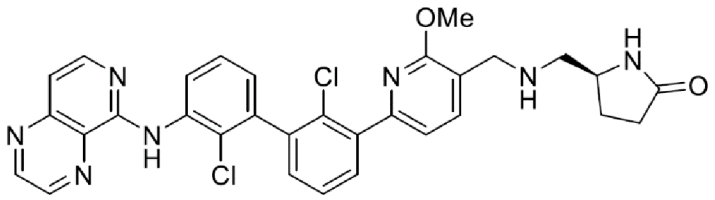


【0162】 步驟a：將*N*-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-胺(250 mg，0.50 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(94 mg，0.55 mmol)、K_3PO_4 (265 mg，2.5 mmol)及X-PhosPdGen2 (70 mg，0.090 mmol)於THF (4 mL)及水(4 mL)中之混合物在室溫下攪拌5小時。將內含物經矽藻土及Na_2SO_4墊過濾。濾液經收集，真空濃縮且藉由矽膠急驟層析純化，獲得6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。MS: $C_{26}H_{18}Cl_2N_5O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值502.1，實驗值502.1。

【0163】 步驟b：將6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(40 mg，0.080 mmol)、3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸(30 mg，0.26 mmol)及AcOH (75 mg，1.25 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌。在1小時之後，添加$NaBH(OAc)_3$ (70 mg，0.33 mmol)且將內含物再攪拌一小時。在真空中移除揮發物且藉由HPLC純化所獲得之殘餘物，得到1-((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 3H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。MS:

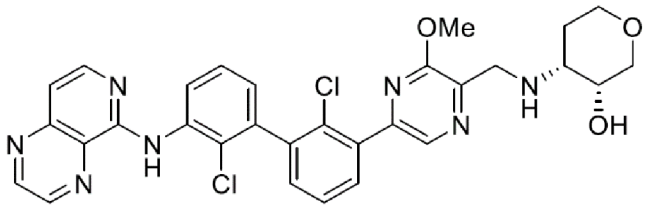
$C_{31}H_{27}Cl_2N_6O_3$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值601.1，實驗值600.9。

實例21：(*S*)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



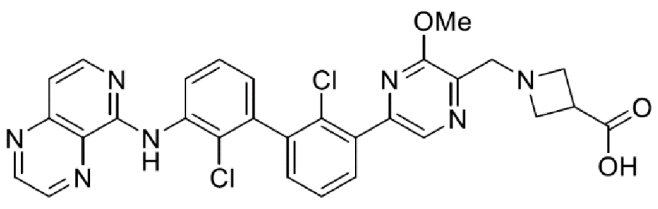
【0164】將6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(30 mg，0.060 mmol)、(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(15 mg，0.10 mmol)、Et_3N (60 mg，0.60 mmol)及AcOH (90 mg，1.5 mmol)於EtOH (1 mL)及DCM (1 mL)中之混合物在65℃下加熱30分鐘。將內含物冷卻至室溫且添加$NaBH(OAc)_3$ (40 mg，0.19 mmol)。在再攪拌30分鐘之後，在真空中移除揮發物。藉由HPLC純化所獲得之殘餘物，得到HPLC to give (*S*)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 1H)。MS: $C_{31}H_{28}Cl_2N_7O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值600.2，實驗值599.8。

實例22：(3*R*,4*R*)-4-(((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



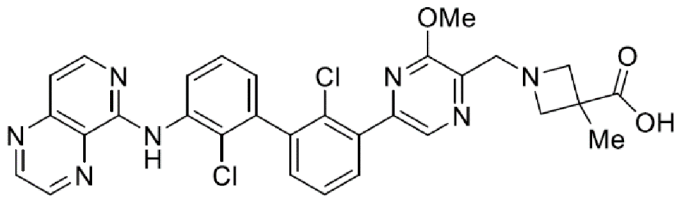
【0165】 將5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-甲醛(50 mg，0.10 mmol)、(3*R*,4*R*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇氯化氫(20 mg，0.13 mmol)、Et_3N (75 mg，0.75 mmol)及AcOH (120 mg，2.0 mmol)於 EtOH (2 mL)及DCM (2 mL)中之混合物之在65℃下加熱40分鐘。將內含物冷卻至室溫且添加$NaBH(OAc)_3$ (65 mg，0.30 mmol)。在再額外10分鐘之後，在真空中移除揮發物。藉由HPLC純化所獲得之殘餘物，得到(3*R*,4*R*)-4-(((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.58 - 8.56 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08 - 3.94 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 11.2, 11.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.93 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H)。MS: $C_{30}H_{28}Cl_2N_7O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值604.2，實驗值603.9。

實例23：1-((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲酸



【0166】 將5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-甲醛(35 mg，0.10 mmol)、氮雜環丁烷-3-甲酸(25 mg，0.25 mmol)及AcOH (60 mg，1.0 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌。在40分鐘之後，添加$NaBH(OAc)_3$ (65 mg，0.30 mmol)且將內含物再攪拌一小時。在真空中移除揮發物且藉由HPLC純化所獲得之殘餘物，得到1-((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲酸。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.74 - 4.30 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 1H)。MS: $C_{29}H_{24}Cl_2N_7O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值588.1，實驗值588.0。

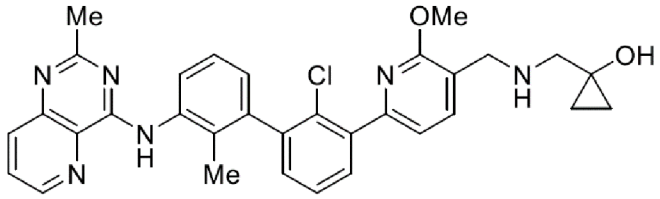
實例24：1-((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸



【0167】 將5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咯-2-甲醛(37 mg，0.10 mmol)、3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸(25 mg，0.25 mmol)及AcOH (60 mg，1.0 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌。在1小時之後，添加$NaBH(OAc)_3$ (50 mg，0.23 mmol)且將內含物再攪拌15分鐘。在真空中移除揮發物且藉由HPLC純化所獲得之殘餘物，得到1-((5-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-

[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.70 - 4.10 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。MS: $C_{30}H_{26}Cl_2N_7O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值602.1，實驗值602.0。

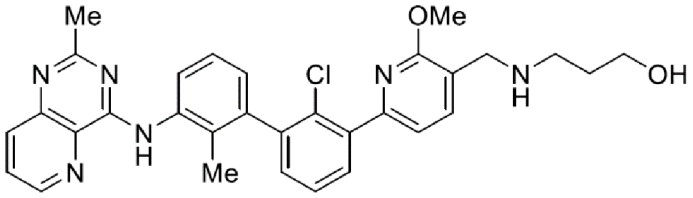
實例25：1-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙-1-醇



【0168】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及1-(胺甲基)-環丙-1-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到所需產物1-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.0 , 8.0 Hz, 1H) 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.76 - 0.72 (m, 2H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值567.2，實驗值567.5。

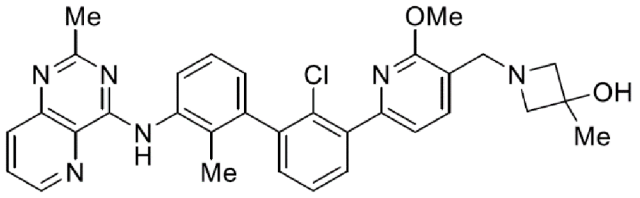
實例26：3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-

[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙-1-醇



【0169】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-胺基丙-1-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到所需產物3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.24 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H)。MS: $C_{31}H_{32}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值555.2，實驗值555.5。

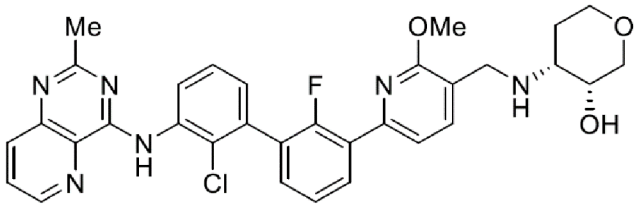
實例27：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇



【0170】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-甲基氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到所需產物1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-

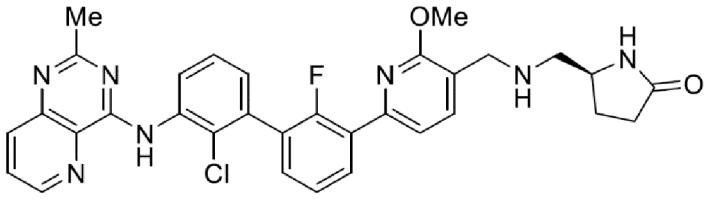
基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 3H), 7.40 (ddd, *J* = 18.2, 16.1, 7.6 Hz, 3H), 7.28 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.22 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 4.07 (s, 5H), 2.66 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值567.2，實驗值567.6。

實例28：(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2'-氯-2-氟-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



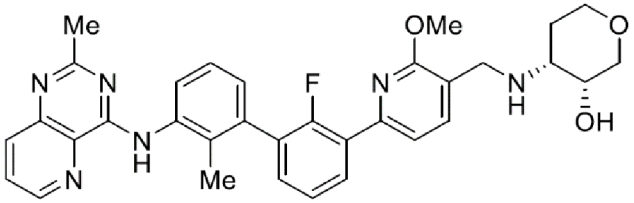
【0171】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2'-氯-2-氟-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(3*R*,4*R*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到所需產物(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2'-氯-2-氟-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 4.34 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)。MS: $C_{32}H_{31}ClFN_6O_3$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值601.2，實驗值601.5。

實例29：(*S*)-5-((((6-(2'-氯-2-氟-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0172】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2'-氯-2-氟-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-5-胺甲基吡咯啶-2-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2'-氯-2-氟-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 4.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 1.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H)。MS: $C_{32}H_{30}ClFN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值598.2，實驗值598.5。

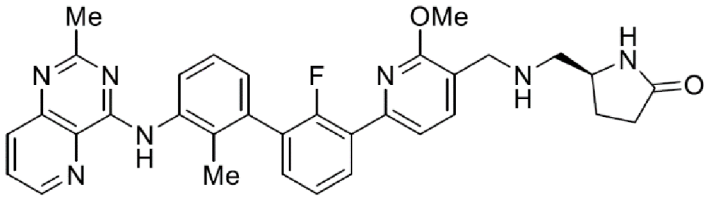
實例30：(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氟-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



【0173】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氟-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛

及(3*R*,4*R*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到所需產物(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氟-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.08 - 9.02 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.34 (m, 4H), 4.34 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H)。MS: $C_{33}H_{34}FN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值581.3，實驗值581.5。

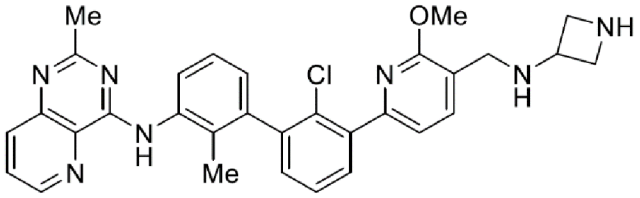
實例31：(*S*)-5-((((6-(2-氟-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0174】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氟-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2-氟-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 3H), 7.82 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 3H),

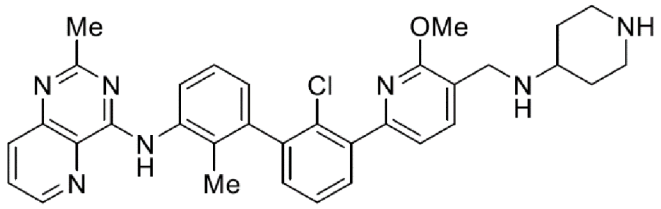
2.23 (s, 3H), 1.81 (s, 1H)。MS: $C_{33}H_{33}FN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值578.3，實驗值578.5。

實例32：*N*-(3'-(5-((氮雜環丁烷-3-基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



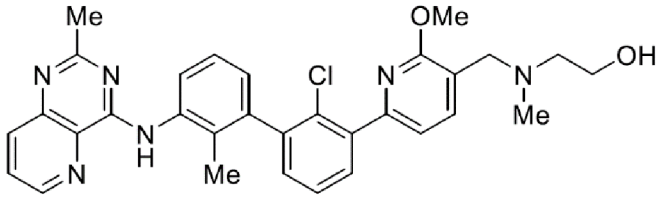
【0175】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。向受Boc保護之中間物中添加含10% TFA之DCM。將內含物凍幹，得到產物*N*-(3'-(5-((氮雜環丁烷-3-基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.25 (m, 4H), 4.45 - 4.34 (m, 5H), 4.24 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。MS: $C_{31}H_{31}ClN_7O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值552.2，實驗值552.5。

實例33：*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-((哌啶-4-基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



【0176】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。用含10% TFA之DCM處理受Boc保護之中間物，且接著凍幹溶液，得到純產物*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-((哌啶-4-基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (q, *J* = 14.2, 12.4 Hz, 2H)。MS: $C_{33}H_{35}ClN_7O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值580.3，實驗值580.5。

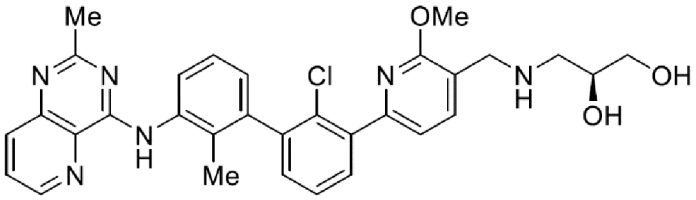
實例34：2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙-1-醇



【0177】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-

((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及2-(甲胺基)乙-1-醇製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 10.4, 8.5, 1.4 Hz, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。MS: $C_{31}H_{32}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值555.2，實驗值555.5。

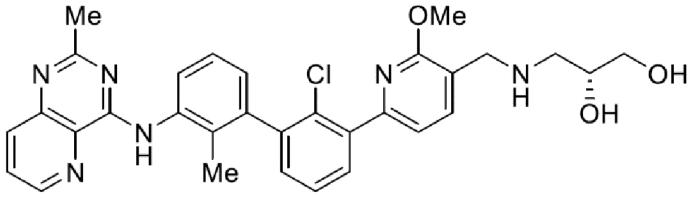
實例35：(*S*)-3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-1,2-二醇



【0178】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-3-胺基丙烷-1,2-二醇製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物(*S*)-3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-1,2-二醇。^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 - 3.75

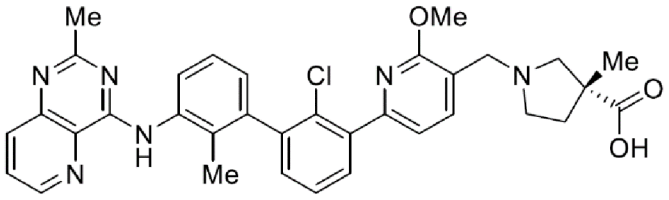
(m, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 2.77 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 12.1, 8.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。MS: $C_{31}H_{32}ClN_6O_3$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值571.2，實驗值571.5。

實例36：(*R*)-3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-1,2-二醇



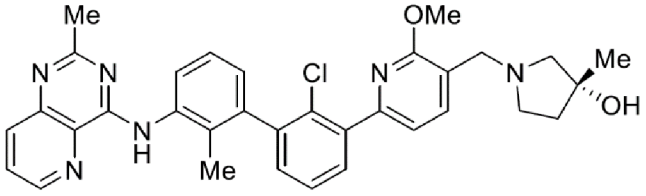
【0179】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-3-胺基丙烷-1,2-二醇製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物(*R*)-3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-1,2-二醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。MS: $C_{31}H_{32}ClN_6O_3$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值571.2，實驗值571.5。

實例37：(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸



【0180】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 9.7, 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.98 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.34 (s, 3H)。MS: $C_{34}H_{34}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z* 計算值609.2，實驗值609.5。

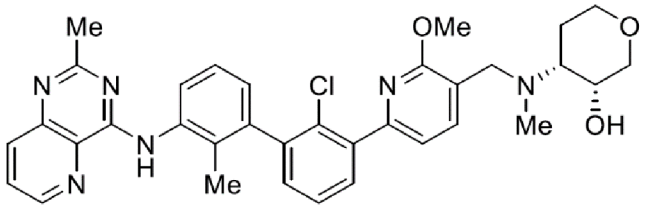
實例38：(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-醇



【0181】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-3-甲基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)

胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基吡咯啶-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 9.4, 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 2.96 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H)。MS: $C_{33}H_{34}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值581.2，實驗值581.5。

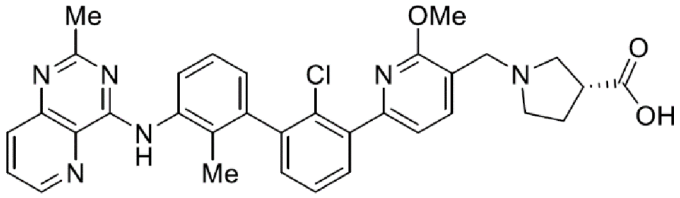
實例39：(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



【0182】 將(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇(43 mg，0.072 mmol)及福馬林(37%於水中，0.15 mL，2.0 mmol)於MeOH (1 mL)及DCE (1 mL)中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。向反應物中添加$NaBH(OAc)_3$ (80 mg，0.38 mmol)。在另外30分鐘之後，將混合物用水淬滅且用2:1 v/v $CHCl_3$:IPA萃取。有機相經分離且藉由矽膠層析純化，得到產物(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.1, 6.0, 1.4 Hz, 2H), 7.85 - 7.73 (m,

2H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H)。MS: $C_{34}H_{36}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值611.3，實驗值611.5。

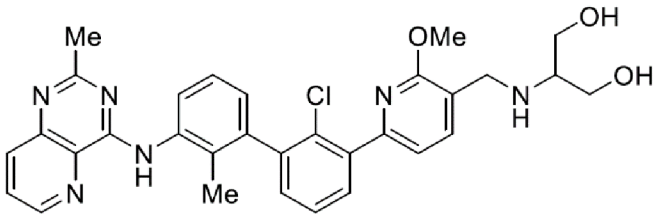
實例40：(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸



【0183】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-吡咯啶-3-甲酸製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.2, 5.4, 1.4 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)。MS: $C_{33}H_{32}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值595.2，實驗值595.5。

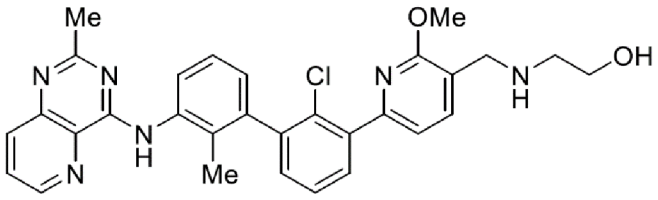
實例41：2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-

[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-1,3-二醇



【0184】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及2-胺基丙烷-1,3-二醇製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-1,3-二醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.07 - 9.01 (m, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.90 (dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 11.9, 6.3 Hz, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。MS: $C_{31}H_{32}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值571.2，實驗值571.5。

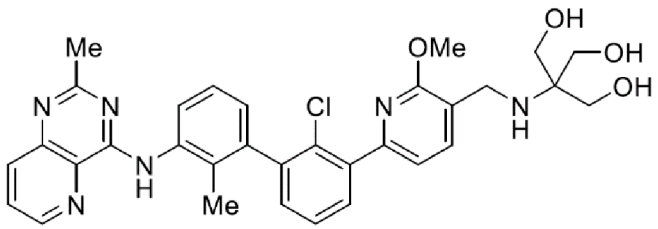
實例42：2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【0185】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及2-胺基乙-1-醇製備該化合物。藉由急驟層析純化粗物質，得到產物2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-

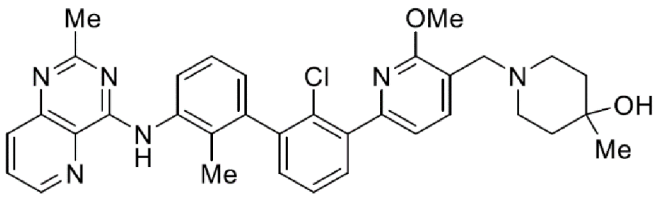
3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 3H), 7.48 - 7.25 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。MS: $C_{30}H_{30}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值541.2，實驗值541.5。

實例43：2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇



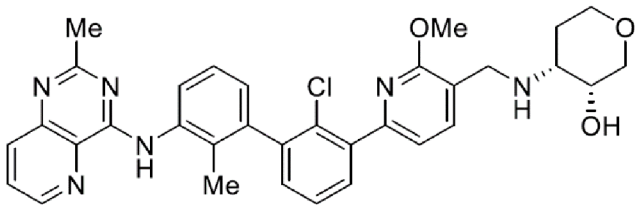
【0186】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及2-胺基-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.25 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。MS: $C_{32}H_{34}ClN_6O_4$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值601.2，實驗值601.5。

實例44：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲基哌啶-4-醇



【0187】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及4-甲基哌啶-4-醇製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲基哌啶-4-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.44 - 3.66 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.29 (s, 3H)。MS: $C_{34}H_{36}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值595.3，實驗值595.5。

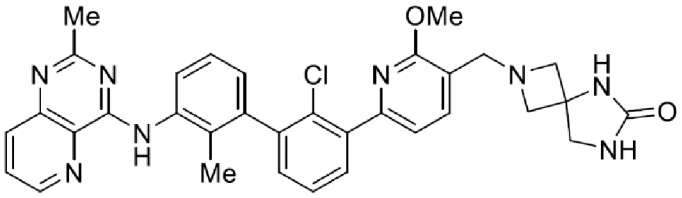
實例45：(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



【0188】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(3*R*,4*R*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇鹽酸鹽製備該化合物。藉由矽膠層析純化粗物質，得到產物(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并

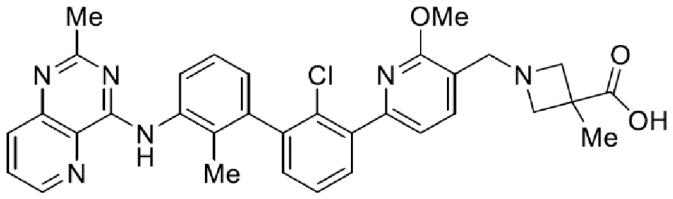
[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 - 3.82 (m, 5H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H)。MS: $C_{33}H_{34}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值597.2，實驗值597.6。

實例46：2-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5,7-三氮螺[3.4]辛-6-酮



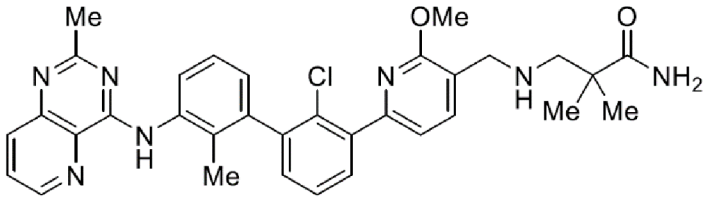
【0189】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及2,5,7-三氮螺[3.4]辛-6-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物2-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5,7-三氮螺[3.4]辛-6-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.91 (s, 1H), 8.88 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 - 3.50 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。MS: $C_{33}H_{32}ClN_8O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值607.2，實驗值607.2。

實例47：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸



【0190】使用與**實例1**類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.43 (m, 4H), 4.18 (dd, *J* = 16.9, 11.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。MS: $C_{33}H_{32}ClN_6O_3$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 595.2，實驗值595.5。

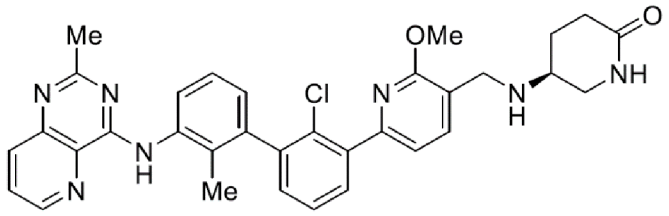
實例48：3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2,2-二甲基丙醯胺



【0191】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛

及3-胺基-2,2-二甲基丙醯胺製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2,2-二甲基丙醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 3H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)。MS: $C_{33}H_{34}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值596.3，實驗值596.5。

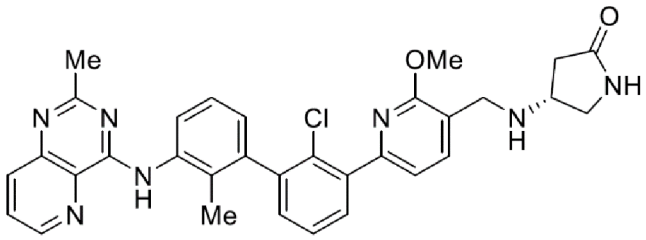
實例49：(*S*)-5-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮



【0192】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-5-胺基哌啶-2-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-5-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.1, 5.3, 1.4 Hz, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.49 (ddd, *J* = 12.1, 4.6, 1.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 12.2, 7.6 Hz, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.50 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.83 - 1.73

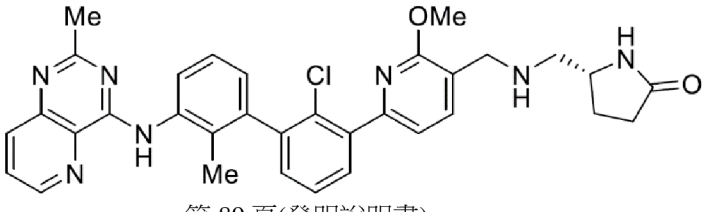
(m, 1H)。MS: $C_{33}H_{33}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值594.2，實驗值594.6。

實例50：(*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-2-酮



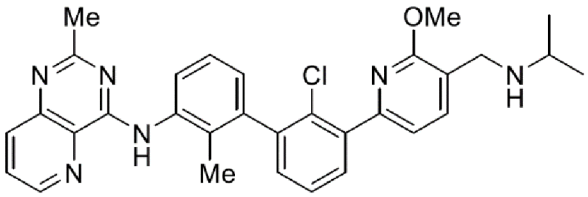
【0193】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-4-胺基吡咯啶-2-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 8.2, 6.0, 1.4 Hz, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1 H), 2.58 (s, 3H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。MS: $C_{32}H_{31}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值580.2，實驗值580.5。

實例51：(*R*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0194】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*R*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 11.5, 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.37 - 2.13 (m, 6H), 1.85 - 1.75 (m, 1H)。MS: $C_{33}H_{33}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值594.2，實驗值594.5。

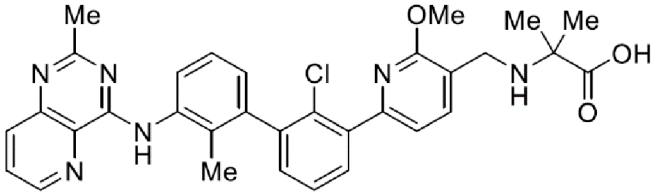
實例52：*N*-(2'-氯-3'-(5-((異丙胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



【0195】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及丙-2-胺製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物*N*-(2'-氯-3'-(5-((異丙胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 8.2, 3.1, 1.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz,

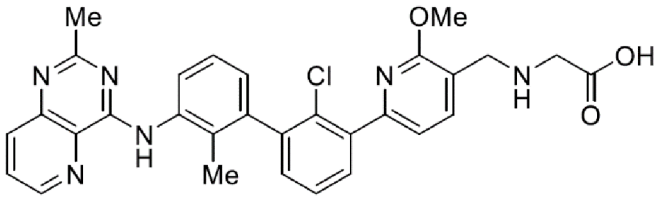
1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.91 (sep, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。MS: $C_{31}H_{32}ClN_6O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值539.2，實驗值539.2。

實例53：2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙酸



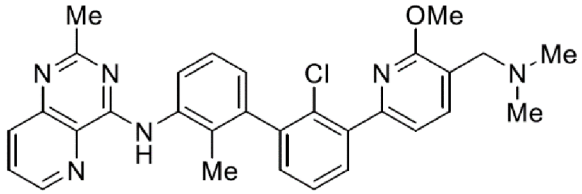
【0196】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及2-胺基-2-甲基丙酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物2-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (dd, *J* = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值583.2，實驗值583.2。

實例54：((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸



【0197】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及甘胺酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。MS: $C_{30}H_{28}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值555.2，實驗值555.2。

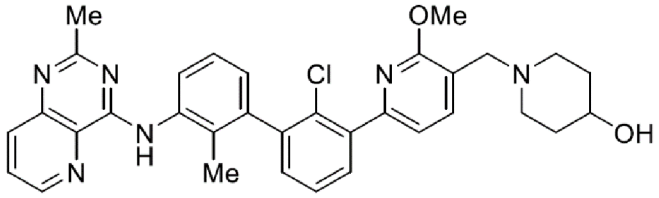
實例55：*N*-(2'-氯-3'-(5-((二甲胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



【0198】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及二甲胺製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物*N*-(2'-氯-3'-(5-((二甲胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 8.3, 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.82 (dd,

J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.16 (s, 3H)。MS: $C_{30}H_{30}ClN_6O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值525.2，實驗值525.2。

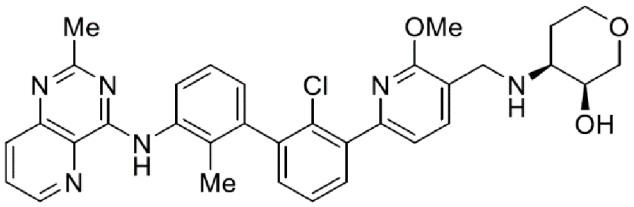
實例56：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-醇



【0199】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及哌啶-4-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 9.5, 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H)。MS: $C_{33}H_{34}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值581.2，實驗值581.2。

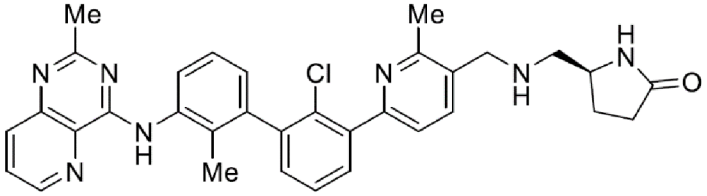
實例57：(3*S*,4*S*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-

3-醇



【0200】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(3*S*,4*S*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(3*S*,4*S*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 12.0, 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.87 (m, 8H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H)。MS: $C_{33}H_{34}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值597.2，實驗值597.6。

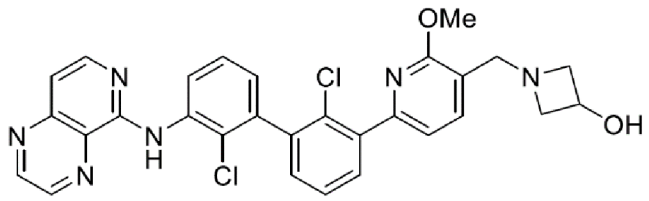
實例58：(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0201】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基菸鹼醛及

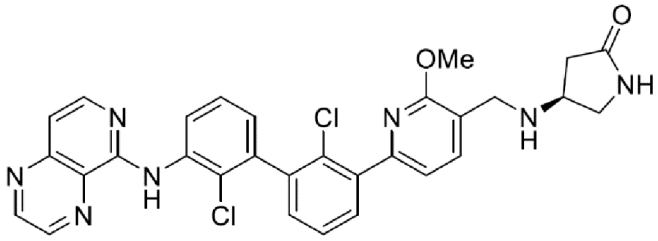
(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 16.4, 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.56 - 7.33 (m, 5H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.82 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.40 - 2.22 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H)。MS: $C_{33}H_{33}ClN_7O$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值578.2，實驗值578.5。

實例59：1-((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-醇



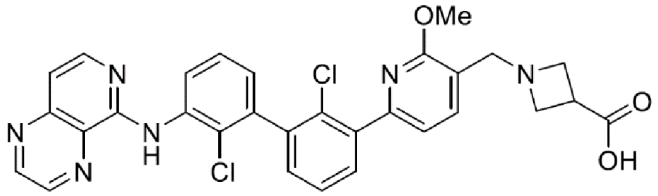
【0202】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-b]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及氮雜環丁烷-3-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物1-((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 4.11 - 3.98 (m, 5H)。MS: $C_{29}H_{25}Cl_2N_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值559.1，實驗值559.1。

實例60：(*S*)-4-(((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-2-酮



【0203】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-4-胺基吡咯啶-2-酮製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-4-(((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.35 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H)。MS: $C_{30}H_{26}Cl_2N_7O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值586.2，實驗值586.1。

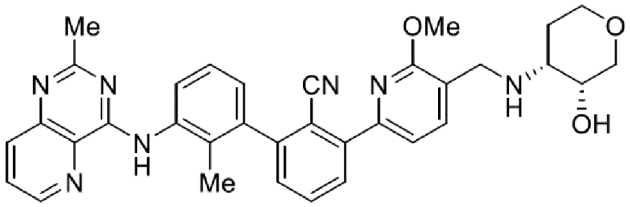
實例61：1-((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲酸



【0204】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咑-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及氮雜環丁烷-3-甲酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物1-

((6-(2,2'-二氯-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.43 - 4.41 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 1H)。MS: $C_{30}H_{25}Cl_2N_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值587.1，實驗值587.1。

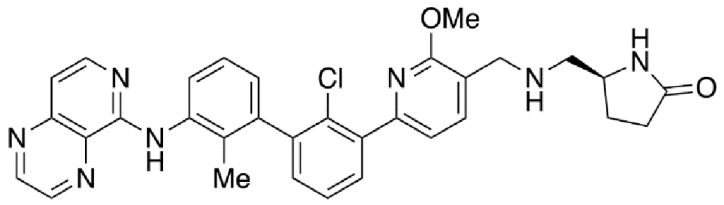
實例62：3-(5-((((3*R*,4*R*)-3-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-2-甲腈



【0205】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-2-甲腈及(3*R*,4*R*)-4-胺基四氫哌喃-3-醇鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物3-(5-((((3*R*,4*R*)-3-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-2-甲腈。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz , 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz , 1H), 4.11 (s, 3H), 4.05 (dd, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.77 (m, 3H), 3.43 (ddd, *J* = 23.8, 12.0, 2.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.74 (s,

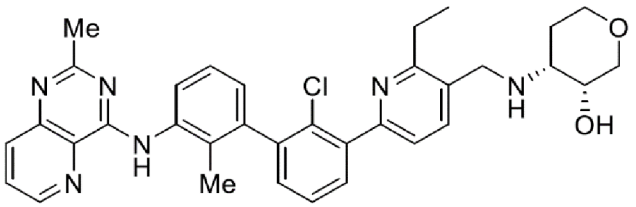
3H), 2.34 (s, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 2H)。MS: $C_{34}H_{34}N_7O_3$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值588.3，實驗值588.2。

實例63：(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0206】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (s, 1H)。MS: $C_{32}H_{31}ClN_7O_2$之(ES) *m/z*計算值[M+H]$^+$ 580.2，實驗值580.5。

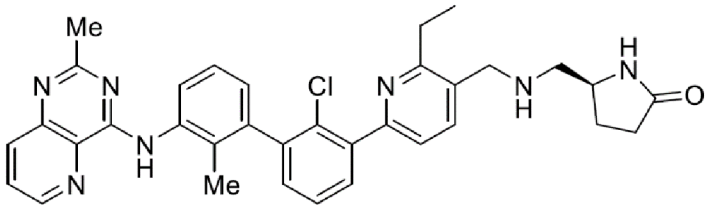
實例64：(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



【0207】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-

((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙基菸鹼醛及(3*R*,4*R*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.17 - 3.89 (m, 4H), 3.55 - 3.39 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。MS: $C_{34}H_{36}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值595.3，實驗值595.2。

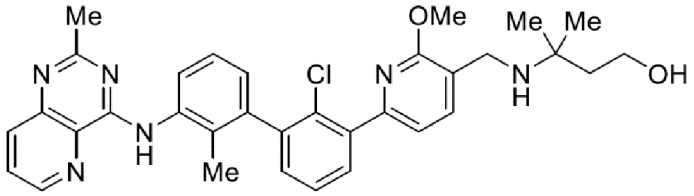
實例65：(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0208】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙基菸鹼醛及(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-乙基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 4.3, 1.5

Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.83 (bs, 1H), 3.09 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (d, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。MS: $C_{34}H_{35}ClN_7O$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值592.3，實驗值592.2。

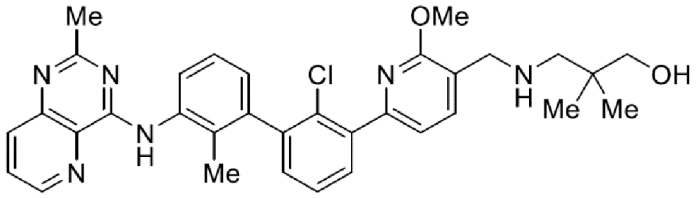
實例66：3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-甲基丁-1-醇



【0209】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-胺基-3-甲基丁-1-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-甲基丁-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.25 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H)。MS: $C_{33}H_{36}ClN_6O_2$ [M + H]$^+$之(ES) *m/z*計算值583.3，實驗值583.5。

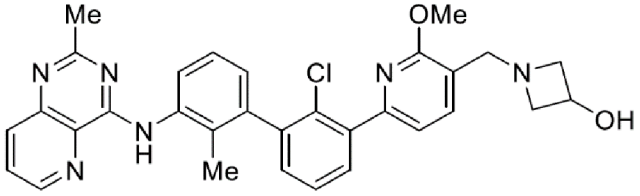
實例67：3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-

[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0210】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 3H), 7.48 - 7.25 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.02 (s, 6H)。MS: $C_{33}H_{36}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值583.3，實驗值583.5。

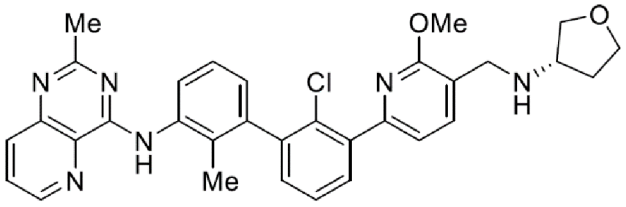
實例68：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-醇



【0211】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及氮雜環丁烷-3-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-醇。^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ 9.04 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.63 (b, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.41 (bs, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (b, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。MS: $C_{31}H_{30}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值553.2，實驗值553.5。

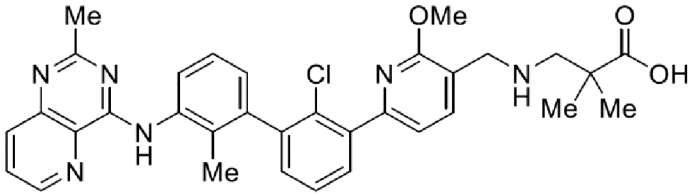
實例69：(*S*)-*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-(((四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺



【0212】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-四氫呋喃-3-胺製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物(*S*)-*N*-(2'-氯-3'-(6-甲氧基-5-(((四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 4H), 3.71 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值567.2，實驗值567.5。

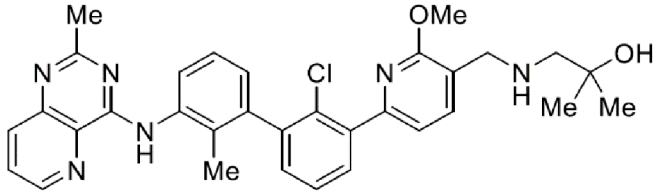
實例70：3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-

[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2,2-二甲基丙酸



【0213】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及3-胺基-2,2-二甲基丙酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物3-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2,2-二甲基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.23 (s, 6H)。MS: $C_{33}H_{34}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值597.2，實驗值597.5。

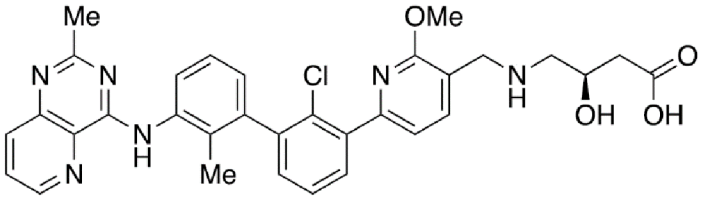
實例71：1-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙-2-醇



【0214】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及1-胺基-2-甲基丙-2-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化產物，得到所需產物1-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺

基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (s, 6H)。MS: $C_{32}H_{34}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$之(ES) *m/z*計算值569.2，實驗值569.5。

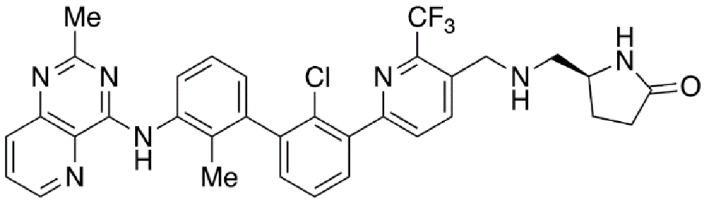
實例72：(*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0215】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-4-胺基-3-羥基丁酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 7.7, 1.9, 1.9 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H)。MS:

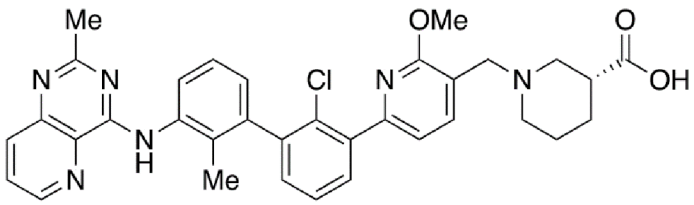
$C_{32}H_{32}ClN_6O_4$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 599.2，實驗值599.4。

實例73：(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



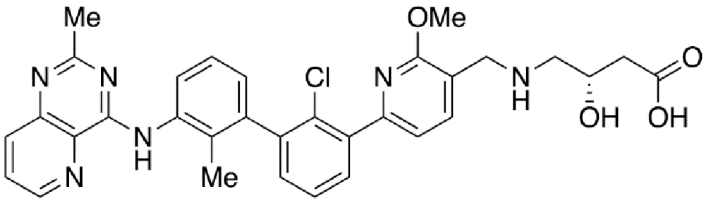
【0216】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(三氟甲基)菸鹼醛及(*S*)-5-(胺甲基)吡咯啶-2-酮製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(*S*)-5-((((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 9.5, 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 2.83 - 2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.42 - 2.21 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H)。MS: $C_{33}H_{30}ClF_3N_7O$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 632.2，實驗值632.5。

實例74：(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-甲酸



【0217】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-哌啶-3-甲酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(*R*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 3H), 2.70 (bs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 - 1.74 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H)。MS: $C_{34}H_{34}ClN_6O_3$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 609.2，實驗值609.6。

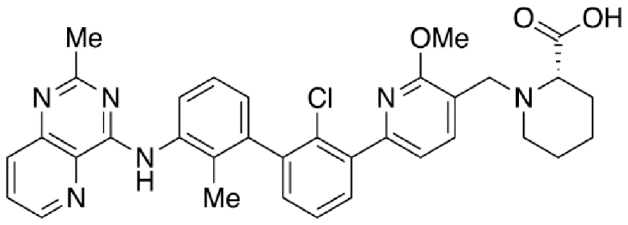
實例75：(*S*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0218】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(*S*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (dd, *J* = 16.8, 4.4 Hz, 1H), 8.11 - 7.94 (m,

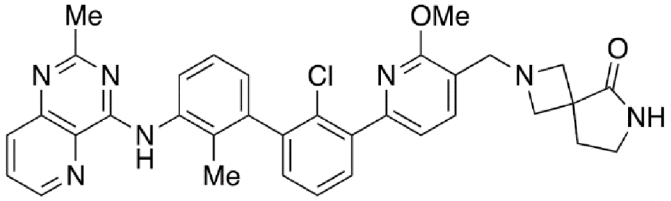
2H), 7.82 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (dt, *J* = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 4.62 (bs, 2H), 4.30 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.08 - 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52 - 2.28 (m, 1H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_4$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 599.2，實驗值599.5。

實例76：(*S*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-甲酸



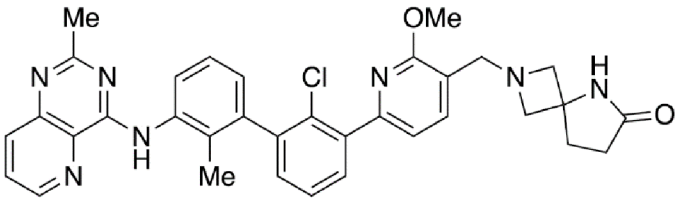
【0219】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-哌啶-2-甲酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(*S*)-1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.15 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 2.88 (bs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1 H), 2.15 (s, 3H), 1.93 - 1.63 (m, 4H), 1.58 - 1.45 (m, 1H)。MS: $C_{34}H_{34}ClN_6O_3$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 609.2，實驗值609.6。

實例77：2-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



【0220】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到2-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 7.9, 6.5, 1.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)。MS: $C_{34}H_{33}ClN_7O_2$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 606.2，實驗值606.5。

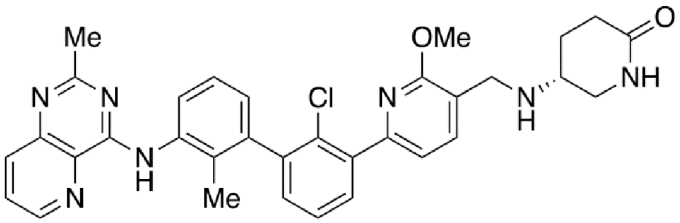
實例78：2-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮



【0221】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-

((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及2,5-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到2-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.44 (m, 3H), 4.39 - 4.23 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H)。MS: $C_{34}H_{33}ClN_7O_2$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 606.2，實驗值606.5。

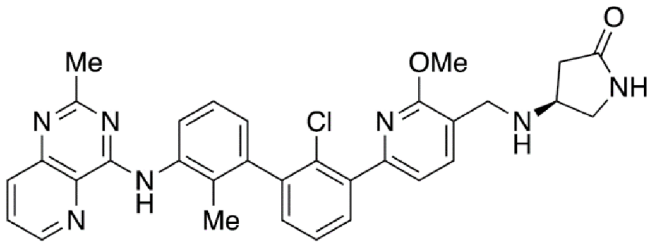
實例79：(*R*)-5-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮



【0222】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*R*)-5-胺基哌啶-2-酮製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(*R*)-5-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6,

1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 6.4, Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.35 (bs, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H) 2.12 (s, 3H)。MS: $C_{33}H_{33}ClN_7O_2$之(ES) *m/z*計算值[M+H]$^+$ 594.2，實驗值594.5。

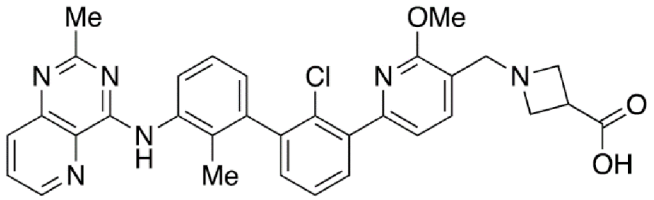
實例80：(*S*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-2-酮



【0223】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(*S*)-4-胺基吡咯啶-2-酮製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(*S*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz , 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (dq, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H),

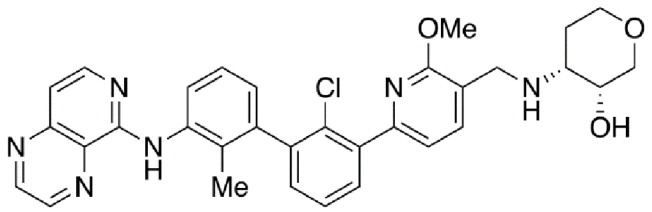
4.10 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 17.7, 8.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (dd, *J* = 17.7, 4.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)。MS: $C_{32}H_{31}ClN_7O_2$之(ES) *m/z*計算值[M+H]$^+$ 580.2，實驗值580.5。

實例81：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲酸



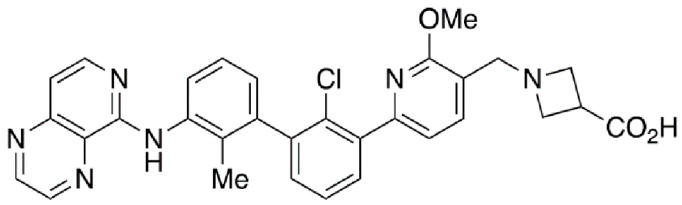
【0224】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及氮雜環丁烷-3-甲酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-((2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 3.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.30 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.74 (p, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。MS: $C_{32}H_{29}ClN_6O_3$之(ES) *m/z*計算值[M+H]$^+$ 581.2，實驗值581.5。

實例82：(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



【0225】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及(3*R*,4*R*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到(3*R*,4*R*)-4-(((6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 - 3.58 (m, 4H), 3.36 - 3.25 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.65 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H)。MS: $C_{32}H_{32}ClN_6O_3$之(ES) *m/z*計算值$[M+H]^+$ 583.2，實驗值583.5。

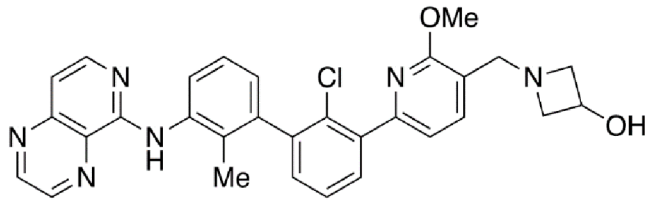
實例83：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲酸



【0226】 使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及氮雜環丁烷-3-甲酸製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咔-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧

基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.49 - 3.15 (m, 6H), 2.08 (s, 3H)。MS: $C_{31}H_{28}ClN_6O_3$之(ES) *m/z*計算值[M+H]$^+$ 567.2，實驗值567.5。

實例84：1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-醇

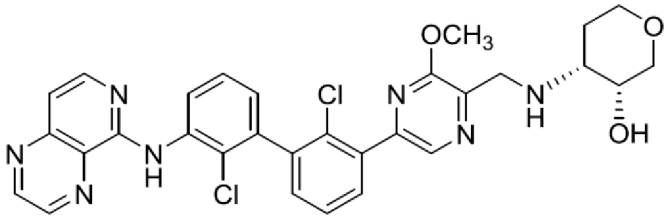
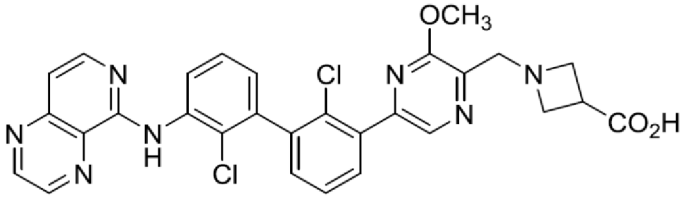
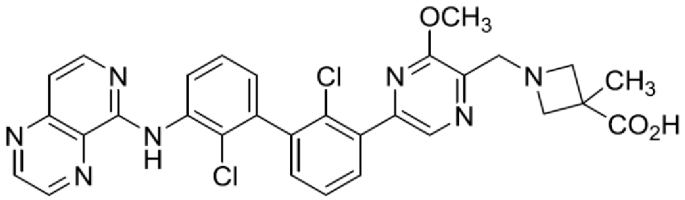
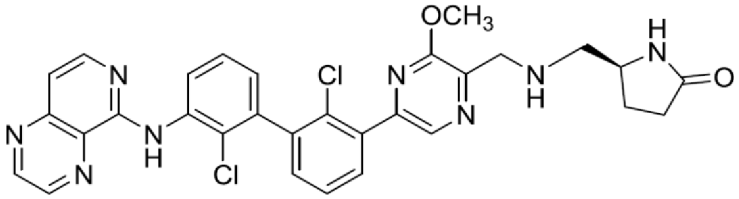
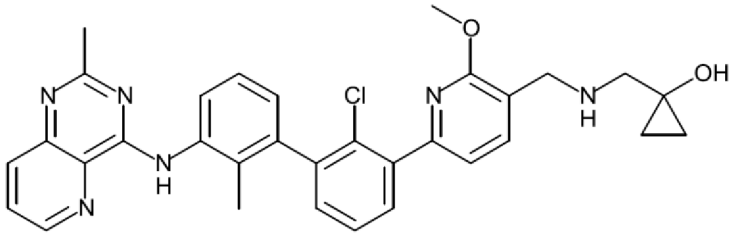
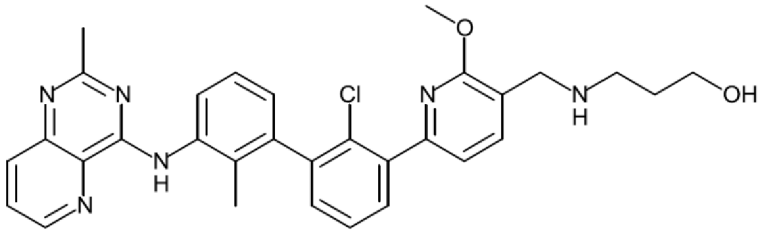


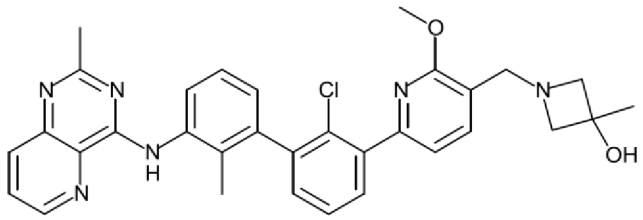
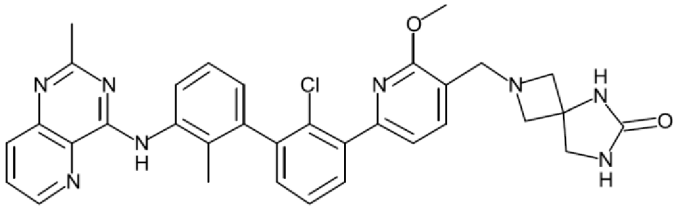
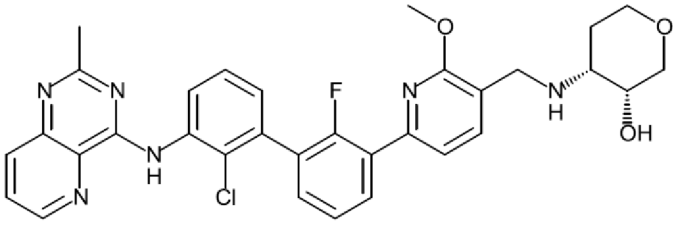
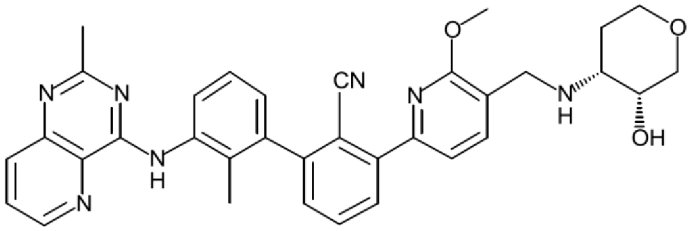
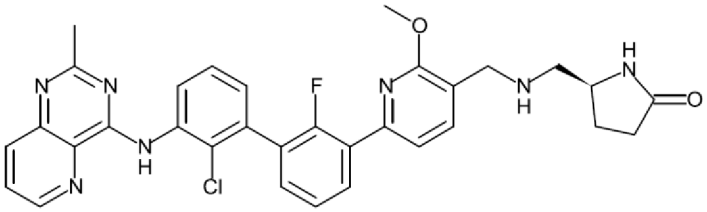
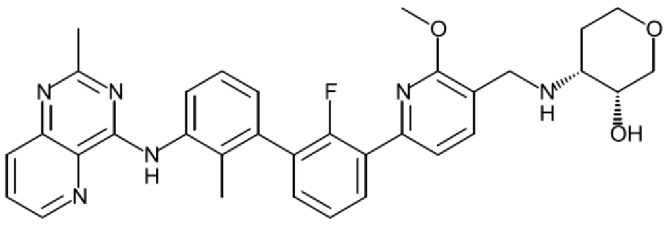
【0227】使用與**實例1**中之步驟e類似的程序，由6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛及氮雜環丁烷-3-醇製備該化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到1-((6-(2-氯-2'-甲基-3'-(吡啶并[3,4-*b*]吡咯-5-基胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 4H), 2.91 - 2.75 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。MS: $C_{30}H_{28}ClN_6O_2$之(ES) *m/z*計算值[M+H]$^+$ 539.2，實驗值539.4。

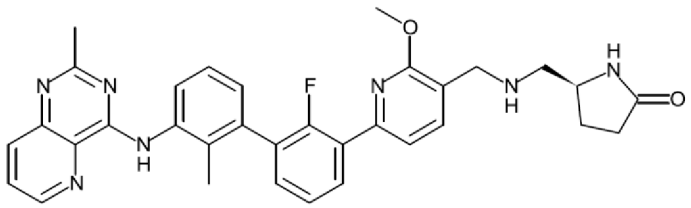
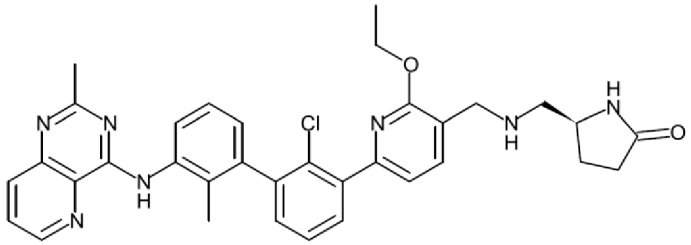
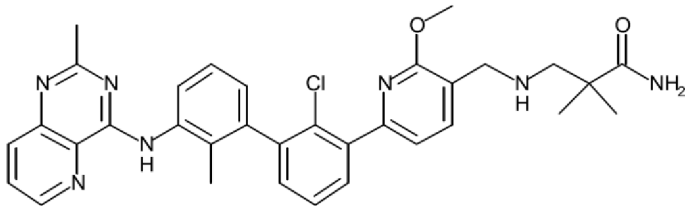
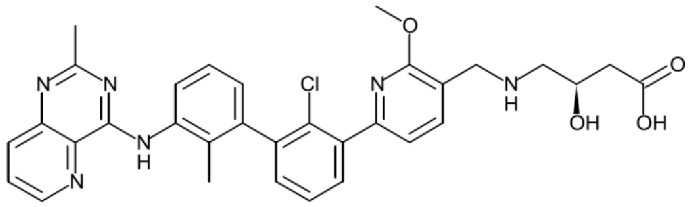
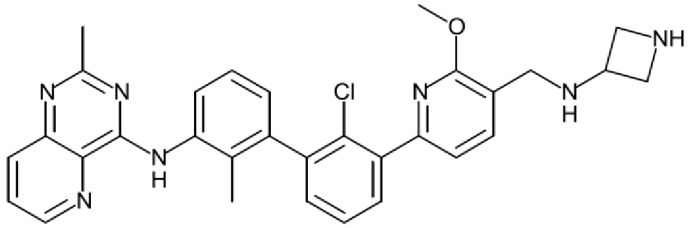
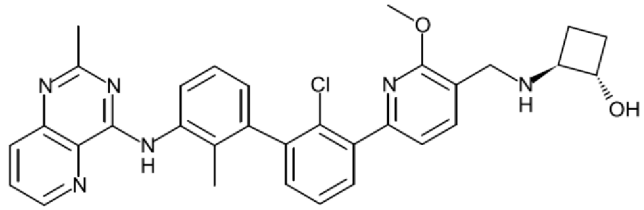
生物實例：酶聯結免疫吸附劑分析法-ELISA

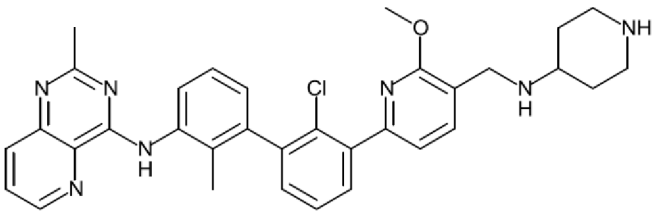
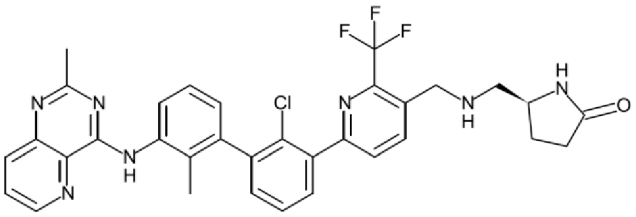
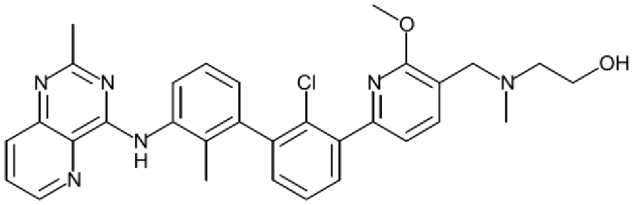
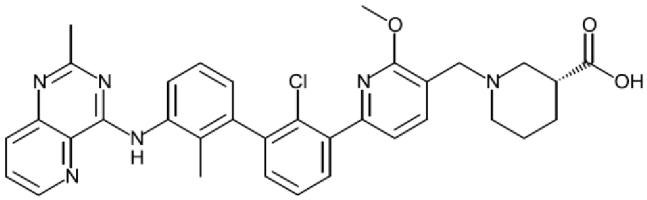
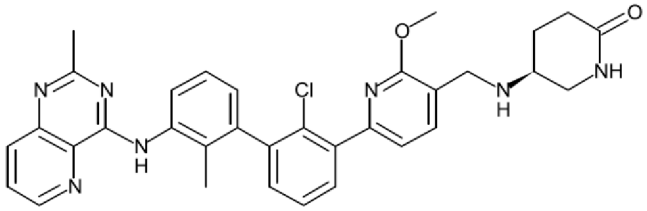
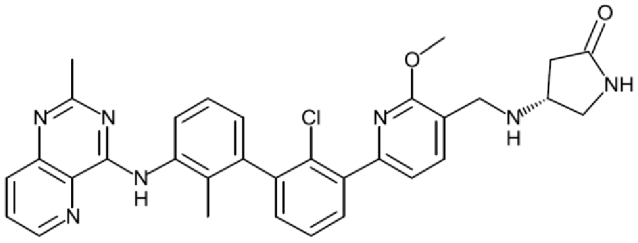
【0228】 在4℃下，在96孔盤中，使用含1 μg/mL人類PD-L1 (獲自R&D)之PBS塗佈隔夜。接著在37℃下，在孔中，使用含2% BSA之PBS (W/V)/0.05% TWEEN-20阻斷1小時。用PBS/0.05% TWEEN-20洗滌分析盤3次，且化合物在稀釋培養基中連續稀釋(1:5)且添加至ELISA盤。添加人類PD-1及生物素0.3 μg/mL (ACRO Biosystems)，且在37℃下培育1小時，接著用PBS/0.05% TWEEN-20洗滌3次。在37℃下用含2% BSA之PBS(W/V)/0.05% TWEEN-20進行第二次阻斷10分鐘，且用PBS/0.05% TWEEN-20洗滌分析盤3次。在37℃下添加抗生蛋白鏈菌素-HRP持續1小時，接著用PBS/0.05% TWEEN-20洗滌分析盤3次。添加TMB受質且在37℃下反應20分鐘。添加終止溶液(2 N H_2SO_4水溶液)。使用微定量盤分光光度計在450 nm處讀取吸光度。結果展示於表1中：IC_{50}值提供如下：1000至10,000 nM (+)；10至1000 nM (++)；小於10 nM (+++)。

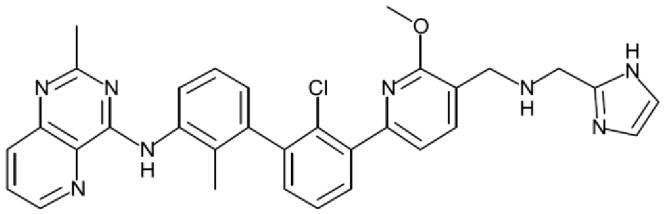
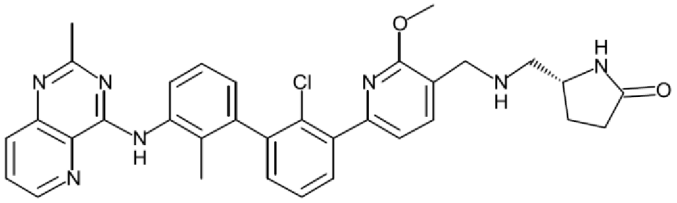
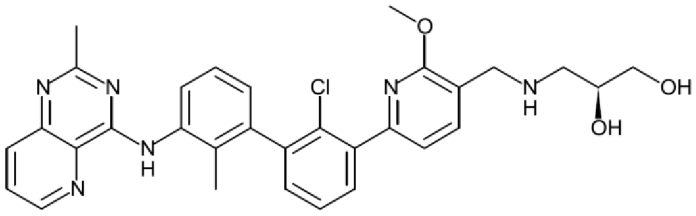
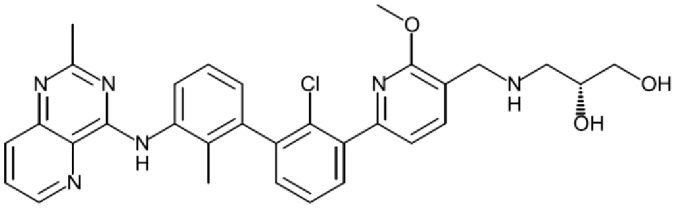
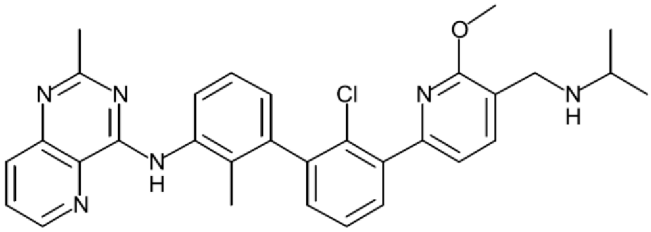
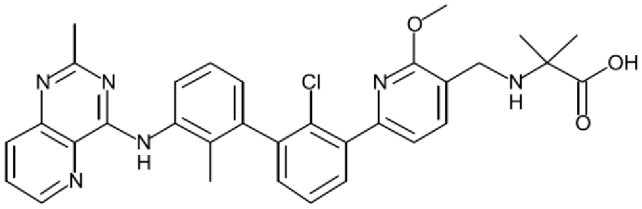
表1

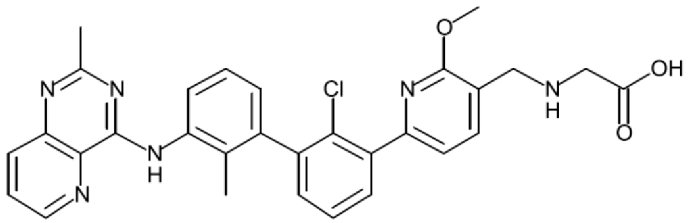
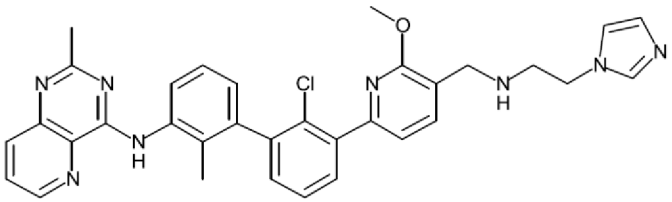
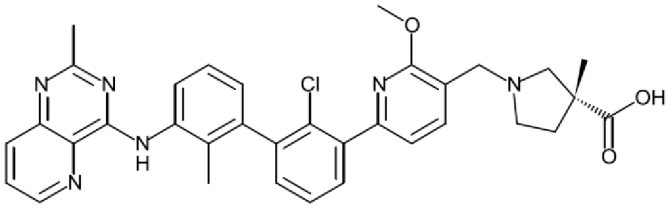
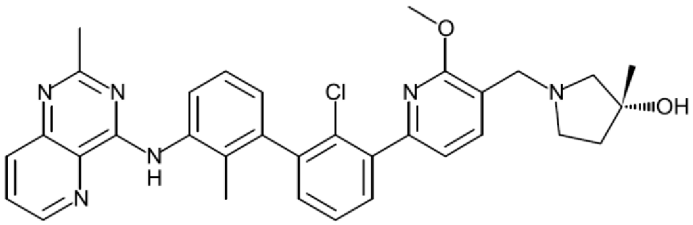
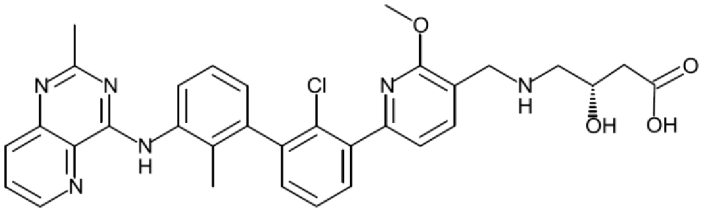
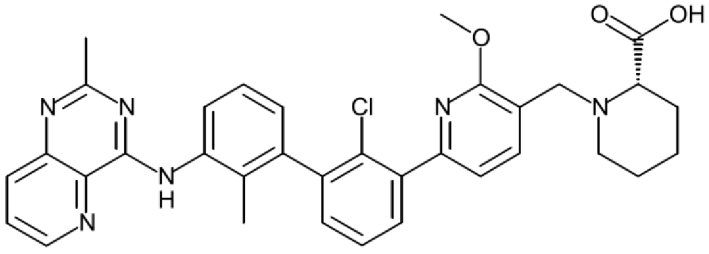
化合物	結構	ELISA IC50 (nM)
1.001		+++
1.002		+++
1.003		+++
1.004		+++
1.005		+++
1.006		+++

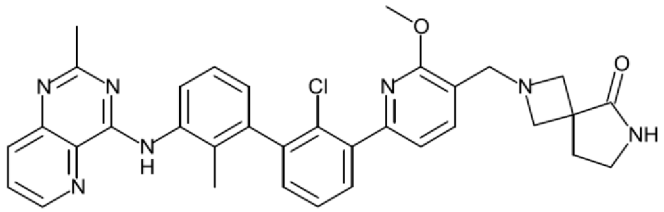
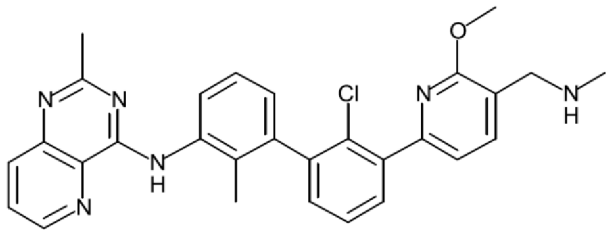
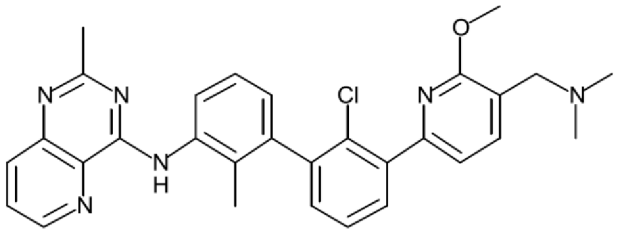
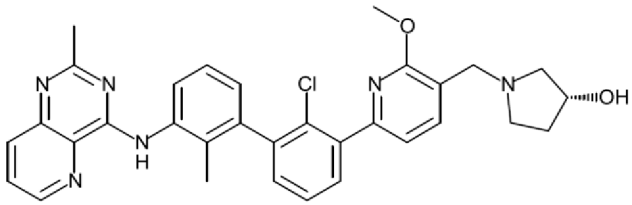
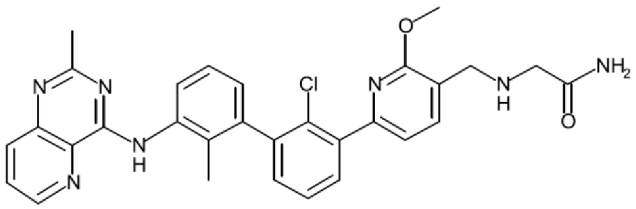
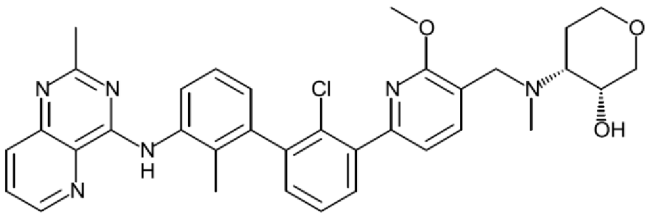
1.007		+++
1.008		+++
1.009		+++
1.010		+++
1.011		+++
1.012		+++

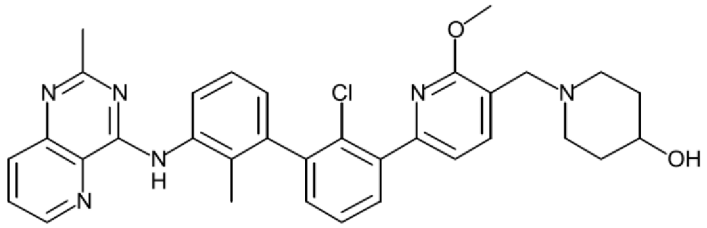
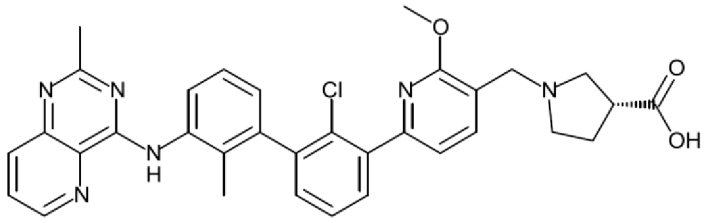
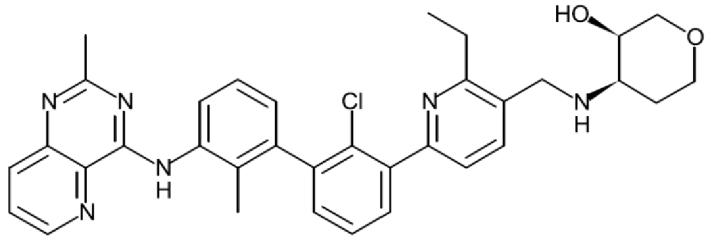
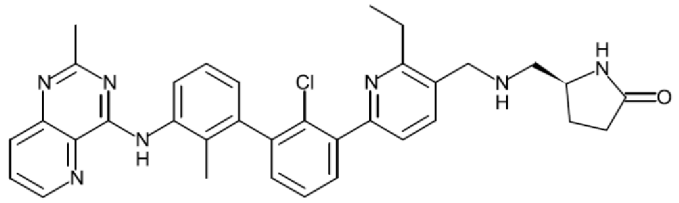
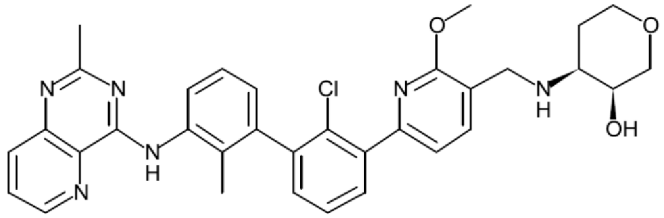
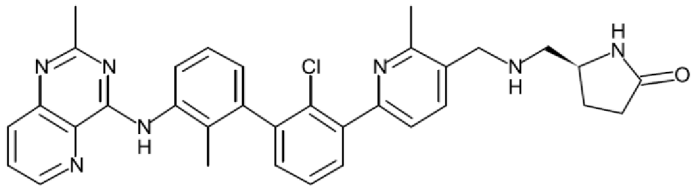
1.013		+++
1.014		+++
1.015		+++
1.016		+++
1.017		+++
1.018		+++

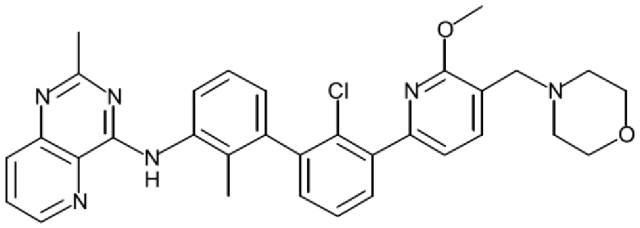
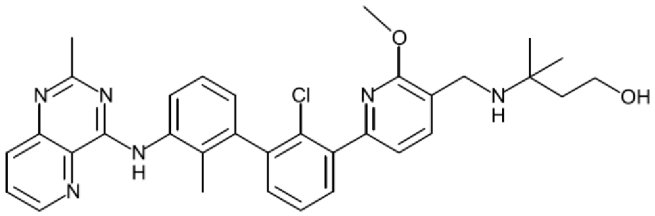
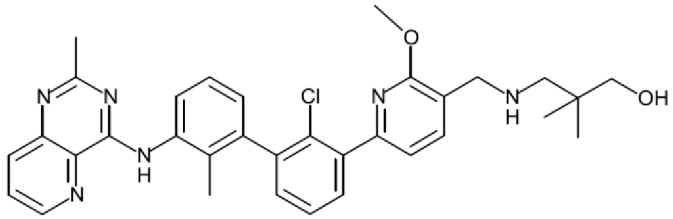
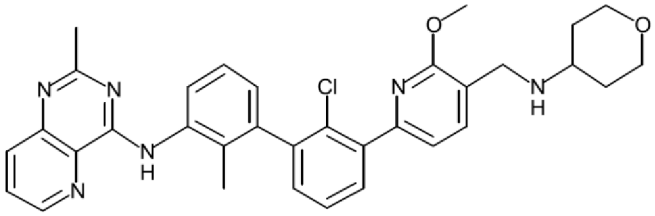
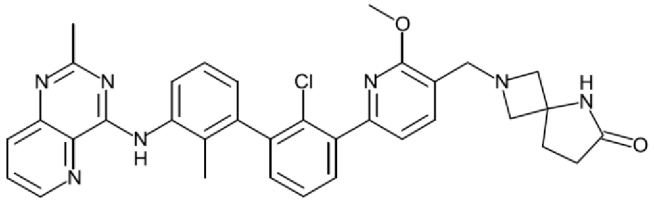
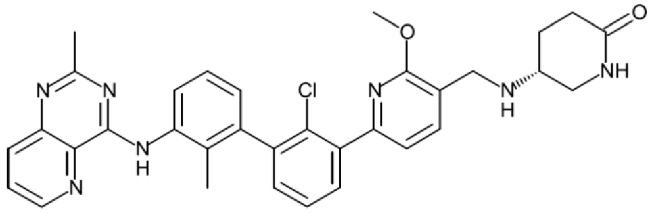
1.019		+++
1.020		+++
1.021		+++
1.022		+++
1.023		+++
1.024		+++

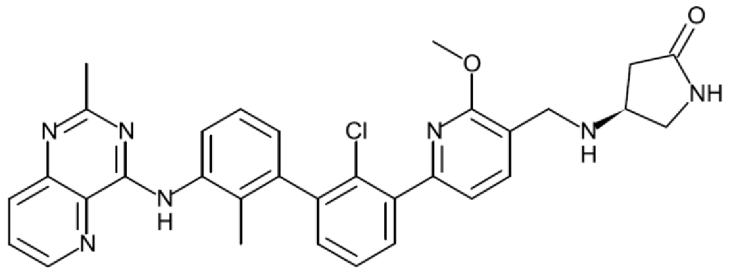
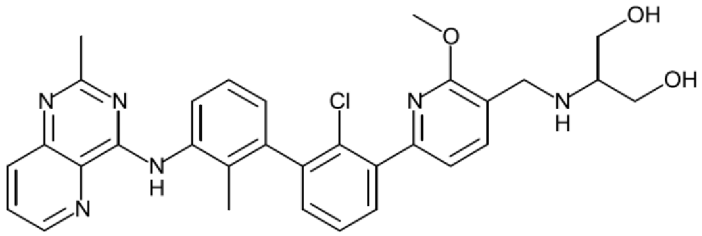
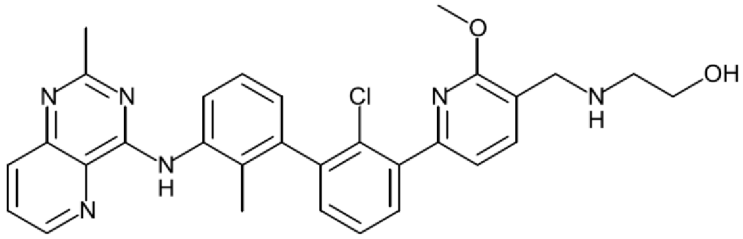
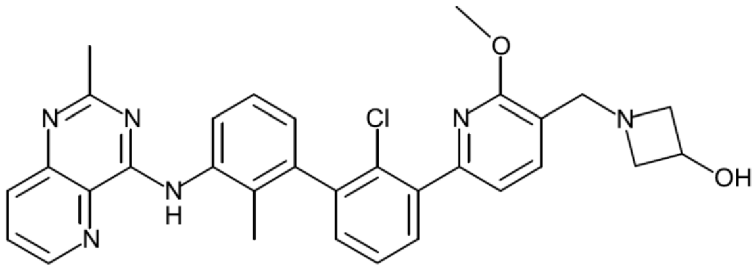
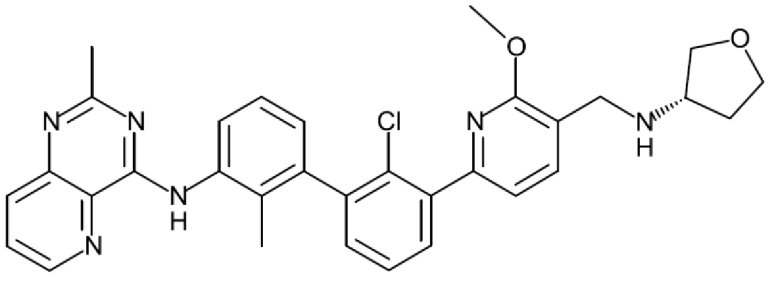
1.025		+++
1.026		+++
1.027		+++
1.028		+++
1.029		+++
1.030		+++

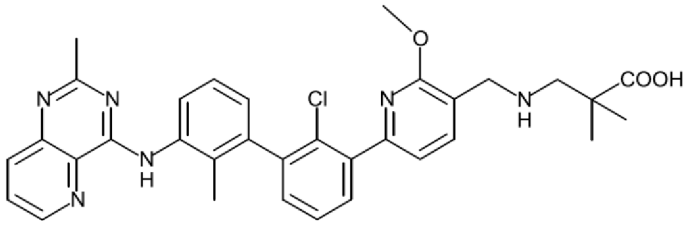
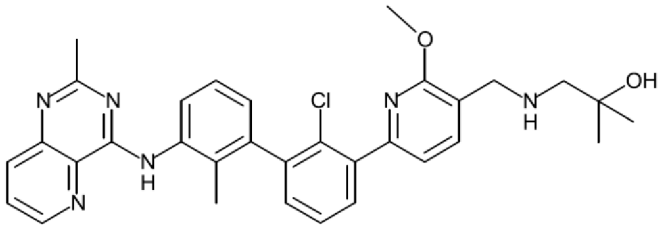
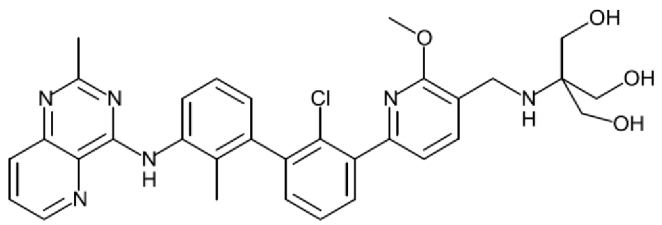
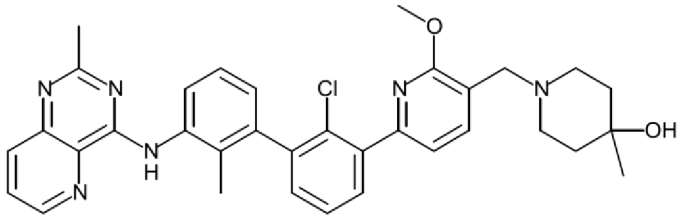
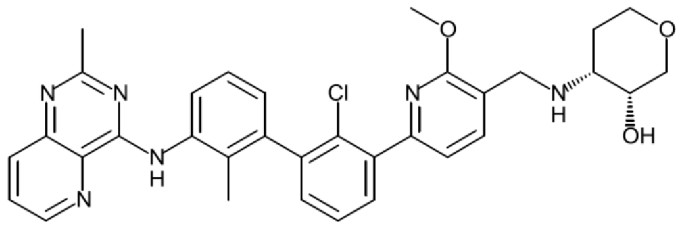
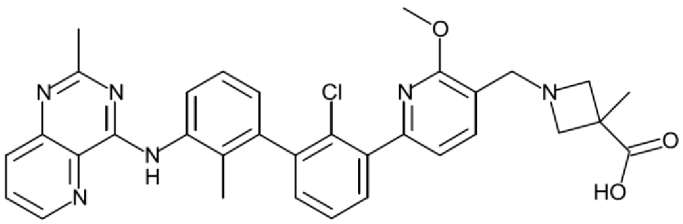
1.031		+++
1.032		+++
1.033		+++
1.034		+++
1.035		+++
1.036		+++

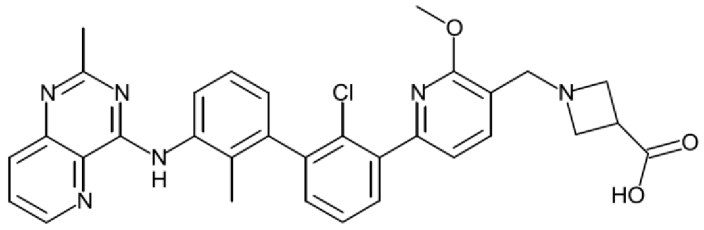
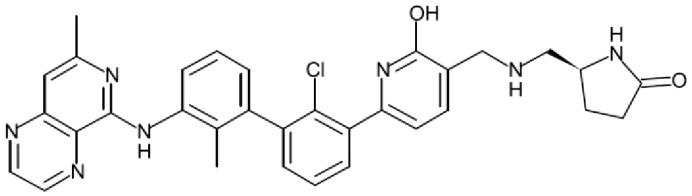
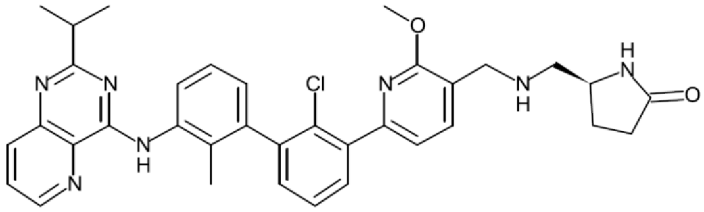
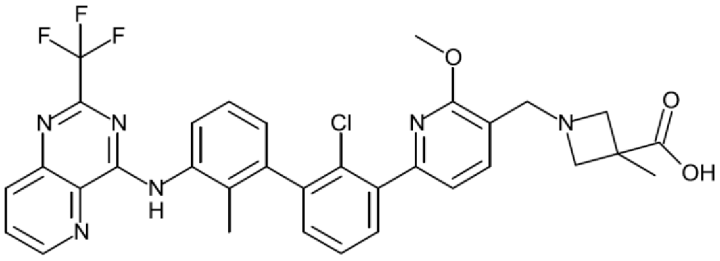
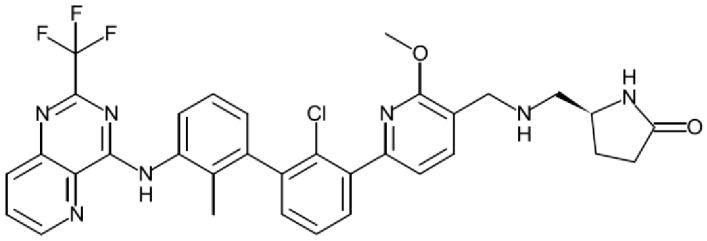
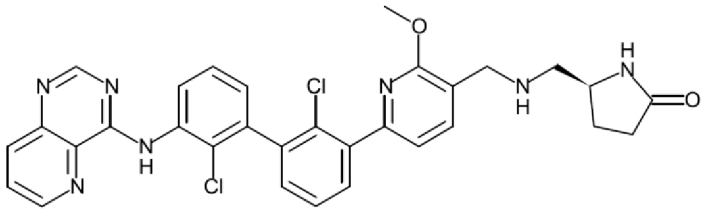
1.037		+++
1.038		+++
1.039		+++
1.040		+++
1.041		+++
1.042		+++

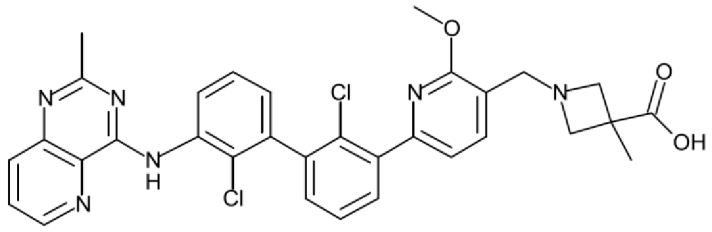
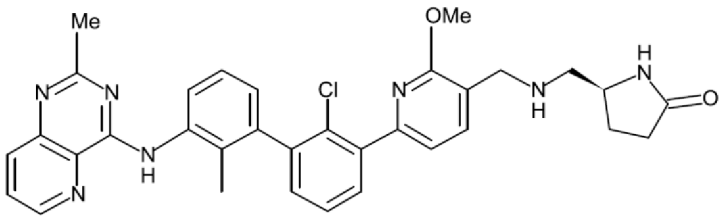
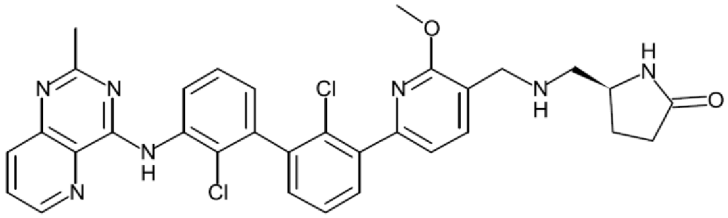
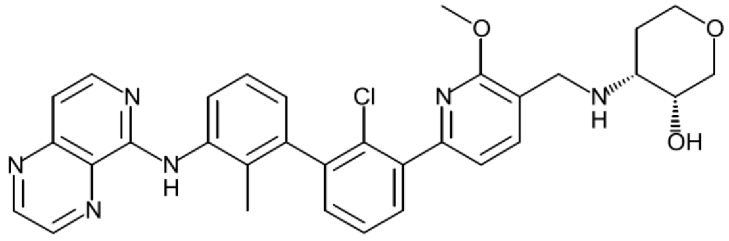
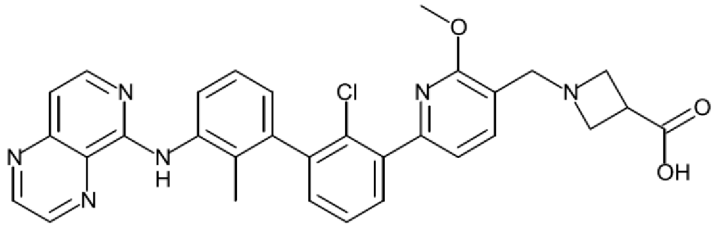
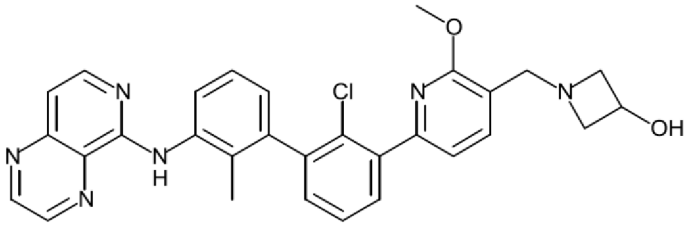
1.043		+++
1.044		+++
1.045		+++
1.046		+++
1.047		+++
1.048		+++

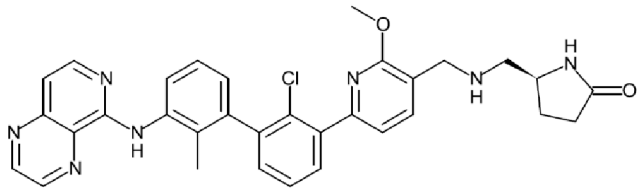
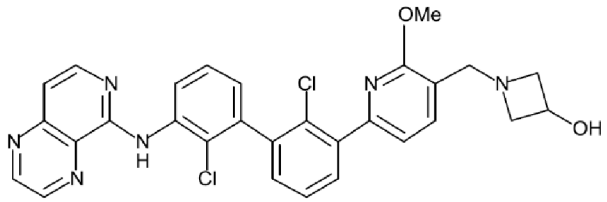
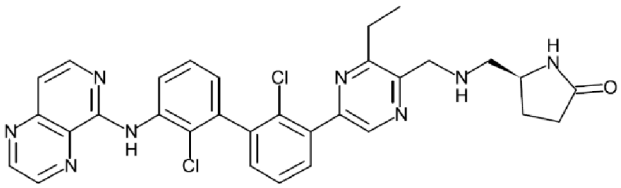
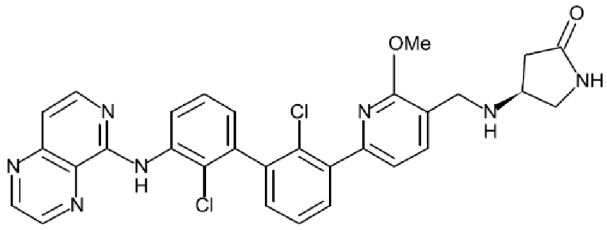
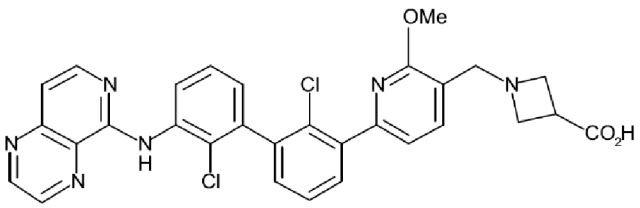
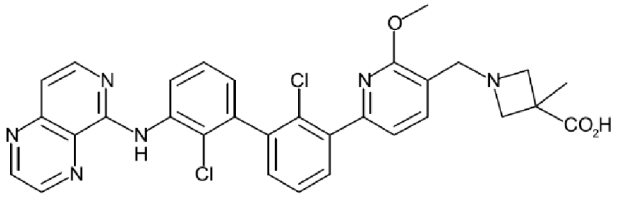
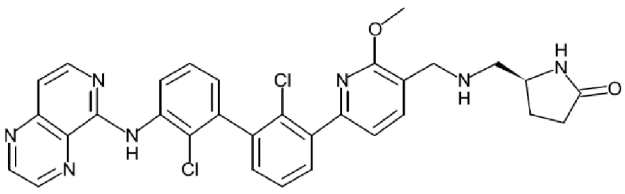
1.049		+++
1.050		+++
1.051		+++
1.052		+++
1.053		+++
1.054		+++

1.055		+++
1.056		+++
1.057		+++
1.058		+++
1.059		+++

1.060		+++
1.061		+++
1.062		+++
1.063		+++
1.064		+++
1.065		+++

1.066		+++
1.067		++
1.068		+++
1.069		+++
1.070		+++
1.071		+++

1.072		+++
1.073		+++
1.074		+++
1.075		+++
1.076		+++
1.077		+++

1.078		+++
1.079		+++
1.080		+++
1.081		+++
1.082		+++
1.083		+++
1.084		+++

【0229】 本發明之特定實施例描述於本文中，包括本發明人已知用於實施本發明之最佳模式。在閱讀前述描述後，所揭示實施例之變體可對

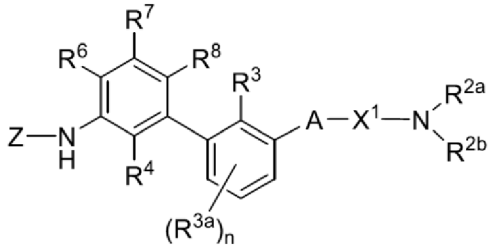
於在此項技術中工作之個體變得顯而易見，且吾人預期，彼等熟習此項技術者可按需要採用此類變體。因此，意欲本發明不同於如本文所特定描述來實踐，且本發明包括如由適用法律准許之在隨附申請專利範圍中敍述之主題之所有修改及等效物。此外，除非本文另外指示或另外與上下文明顯矛盾，否則本發明涵蓋上述要素在其所有可能變化中之任何組合。

【0230】 本說明書中所引用的所有公開案、專利申請案、寄存編號及其他參考文獻皆以引用之方式併入本文中，如同各個別公開案或專利申請案特定地且個別地指示為以引用之方式併入一般。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或生物電子等排物體，其中：

A為5至10員雜芳基，其未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及CN；

X^1為C_{1-3}伸烷基，其未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：C_{1-2}烷基及CO_2H；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-Y、$-X^2-CO_2R^a$、$-X^2-OR^a$、$-X^2-NR^aR^b$、$-X^2-C(O)NR^aR^b$、$-X^2-SO_2R^a$、$-X^2-SO_2NR^aR^b$、$-X^2-SO_3R^a$及$-X^2-Y$，其中各X^2為C_{1-6}伸烷基，且任何C_{1-8}烷基或C_{1-6}伸烷基未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基及CO_2H，且各Y選自由以下組成之群：C_{3-6}環烷基、C_{4-8}雜環基及5至6員雜芳基，其各自未經取代或經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{1-4}羥烷氧基、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、-C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基、SO_3H及CO_2H；

或R^{2a}及R^{2b}經組合以形成具有零至兩個選自O、N及S之額外雜原子

環頂點的4至9員環或螺環；

其中由組合R^{2a}及R^{2b}形成之環未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{1-8}羥烷基、$-X^3-CO_2R^a$、$-X^3-OR^a$、$-X^3-NR^aR^b$、$-X^3-C(O)NR^aR^b$、$-X^3-SO_2R^a$、$-X^3-SO_2NR^aR^b$及$-X^3-SO_3R^a$；其中X^3為鍵或C_{1-6}伸烷基；

R^3及R^4各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、F、Cl、CN、CH_3、OCH_3、CH_2CH_3及CF_3；

下標n為0、1、2或3；

各R^{3a}獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{2-3}烯基及CN；

R^6、R^7及R^8各自獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、CN、CH_3、OCH_3、CH_2CH_3及CF_3；

Z為稠合雙環雜芳環，其未經取代或經1至3個R^c取代；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-6}伸烷基-CO_2H及C_{1-6}伸烷基-SO_3H；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-6}伸烷基-CO_2H及C_{1-6}伸烷基-SO_3H，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自以下之成員取代：OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基及CO_2H；

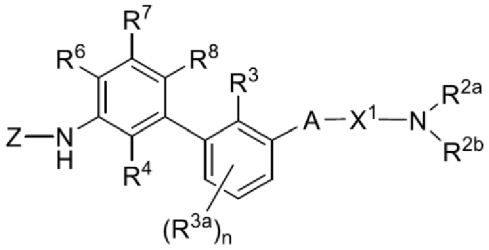
且R^a及R^b在連接至同一氮原子時視情況經組合以形成4員至8員環或螺環，其未經取代或經鹵素、OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基或-CO_2H取代；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵

烷基、-Y^1、-X^4-CO_2R^a、-O-X^4-CO_2R^a、-X^4-OR^a、-X^4-NR^aR^b、-X^4-$C(O)NR^aR^b$、-O-X^4-$C(O)NR^aR^b$、-X^4-SO_2R^a、-X^4-$SO_2NR^aR^b$、-X^4-SO_3R^a及-$N(R^a)$-X^4-CO_2R^a，其中各X^4為鍵或C_{1-6}伸烷基，且各Y^1選自由C_{3-6}環烷基及C_{4-8}雜環基組成之群；且視情況，相鄰環頂點上之兩個R^c經組合以形成稠合5或6員雜環。

【請求項2】

一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或生物電子等排物體，其中：

A為5至10員雜芳基，其未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、及CN；

X^1為C_{1-3}伸烷基，其未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：C_{1-2}烷基及CO_2H；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-Y、-X^2-CO_2R^a、-X^2-OR^a、-X^2-NR^aR^b、-X^2-$C(O)NR^aR^b$、-X^2-SO_2R^a、-X^2-$SO_2NR^aR^b$、-X^2-SO_3R^a及-X^2-Y，其中各X^2為C_{1-6}伸烷基，且任何C_{1-8}烷基或C_{1-6}伸烷基未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基及CO_2H，且各Y選自由以下組成之群：C_{3-6}環烷基、C_{4-8}雜環基及5至6員雜芳基，其各自未經取代或經一至四個獨立地選自由以下組

成之群的取代基取代：側氧基、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{1-4}羥烷氧基、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、-C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基、SO_3H及CO_2H；

或R^{2a}及R^{2b}經組合以形成具有零至兩個選自O、N及S之額外雜原子環頂點的4至9員環或螺環；

其中由組合R^{2a}及R^{2b}形成之環未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{1-8}羥烷基、$-X^3-CO_2R^a$、$-X^3-OR^a$、$-X^3-NR^aR^b$、$-X^3-C(O)NR^aR^b$、$-X^3-SO_2R^a$、$-X^3-SO_2NR^aR^b$及$-X^3-SO_3R^a$；其中X^3為鍵或C_{1-6}伸烷基；

R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、CN、CH_3、OCH_3、CH_2CH_3及CF_3；

下標n為0、1、2或3；

各R^{3a}獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{2-3}烯基及CN；

R^6、R^7及R^8各自獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、CN、CH_3、OCH_3、CH_2CH_3及CF_3；

Z為稠合雙環雜芳環，其未經取代或經1至3個R^c取代；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-6}伸烷基-CO_2H及C_{1-6}伸烷基-SO_3H；

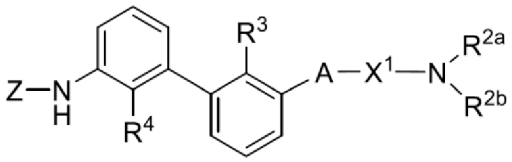
各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-6}伸烷基-CO_2H及C_{1-6}伸烷基-SO_3H，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自以下之成員取代：OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基及CO_2H；

且R^a及R^b在連接至同一氮原子時視情況經組合以形成4員至8員環或螺環，其未經取代或經鹵素、OH、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基或$-CO_2H$取代；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-Y^1$、$-X^4-CO_2R^a$、$-O-X^4-CO_2R^a$、$-X^4-OR^a$、$-X^4-NR^aR^b$、$-X^4-C(O)NR^aR^b$、$-O-X^4-C(O)NR^aR^b$、$-X^4-SO_2R^a$、$-X^4-SO_2NR^aR^b$、$-X^4-SO_3R^a$及$-N(R^a)-X^4-CO_2R^a$，其中各X^4為鍵或C_{1-6}伸烷基，且各Y^1選自由C_{3-6}環烷基及C_{4-8}雜環基組成之群；且視情況，相鄰環頂點上之兩個R^c經組合以形成稠合5或6員雜環。

【請求項3】

如請求項**1**或**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(Ia)：



(Ia)。

【請求項4】

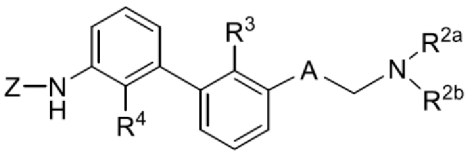
如請求項**1**或**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為5或6員雜芳基，其未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、OH及CN。

【請求項5】

如請求項**1**或**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為6員雜芳基，其未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、OH及CN。

【請求項6】

如請求項**1**或**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(Ib)：



(Ib)。

【請求項7】

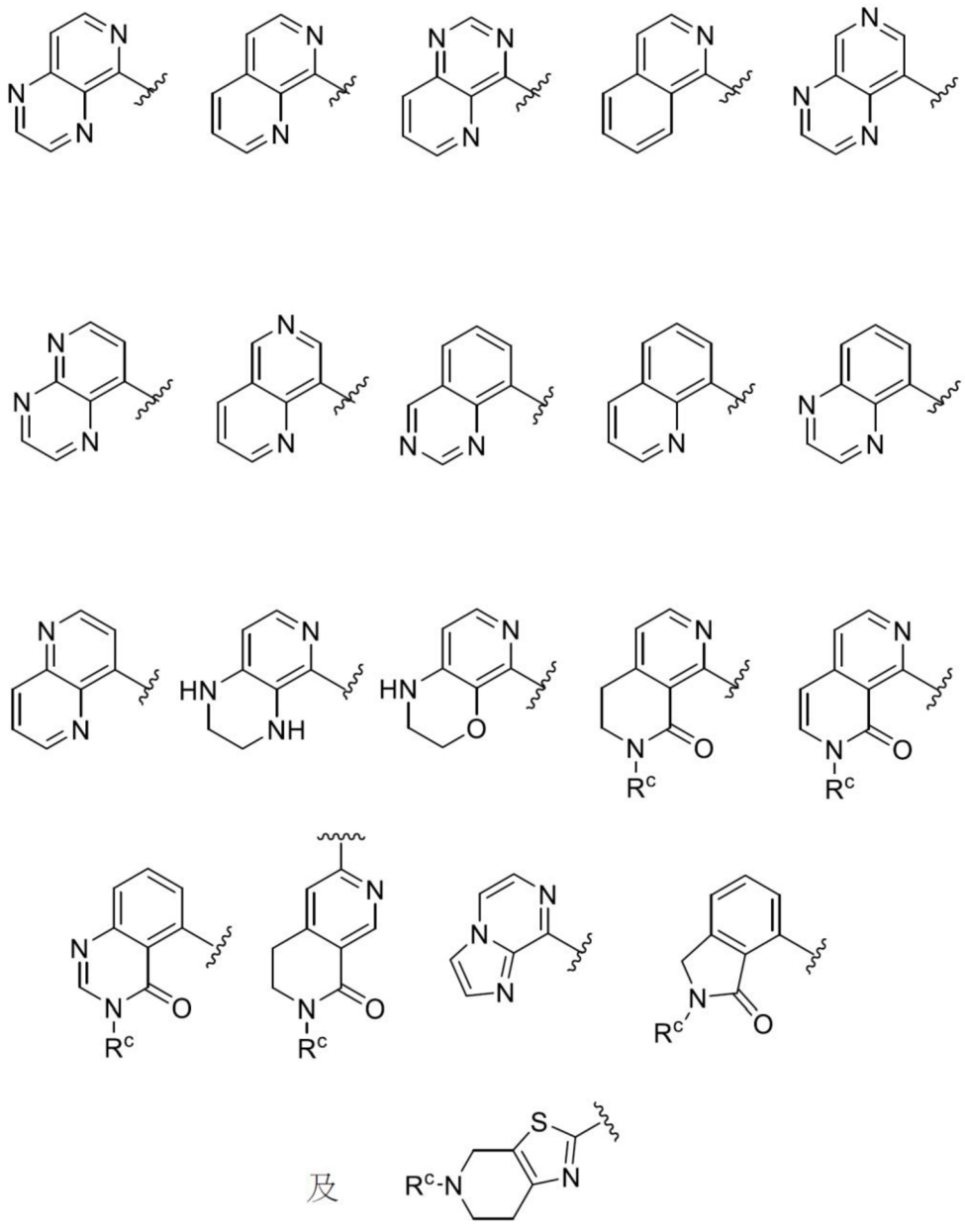
如請求項**1**至**6**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：CF_3、OH、Et、CN、OCH_3及F。

【請求項8】

如請求項**1**至**6**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為選自由以下組成之群的6員雜芳基：吡啶、嘧啶、吡啡及1,2,4-三啡，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：CF_3、OH、Et、CN、OCH_3及F。

【請求項9】

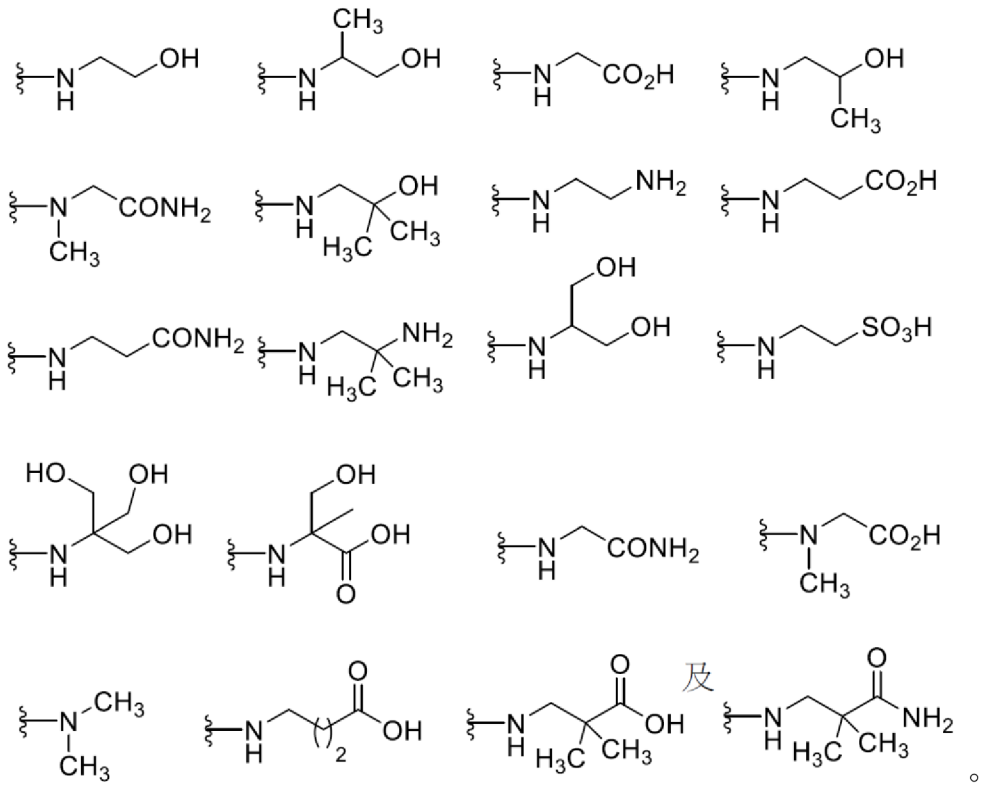
如請求項**1**至**6**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為具有選自由以下組成之群之式的稠合雙環雜芳環：



。

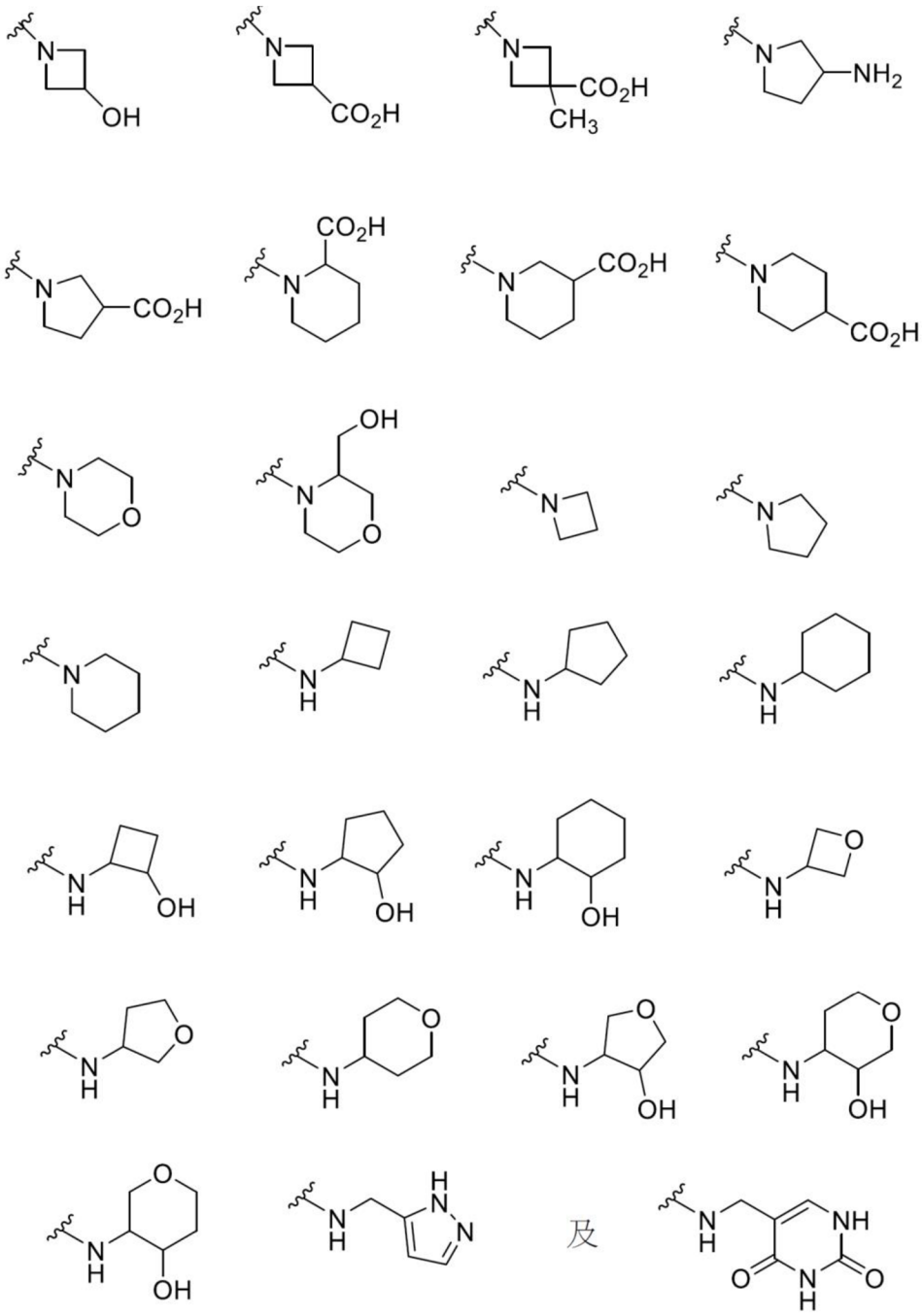
【請求項10】

如請求項**1**至**9**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中-$N(R^{2a})(R^{2b})$選自由以下組成之群：



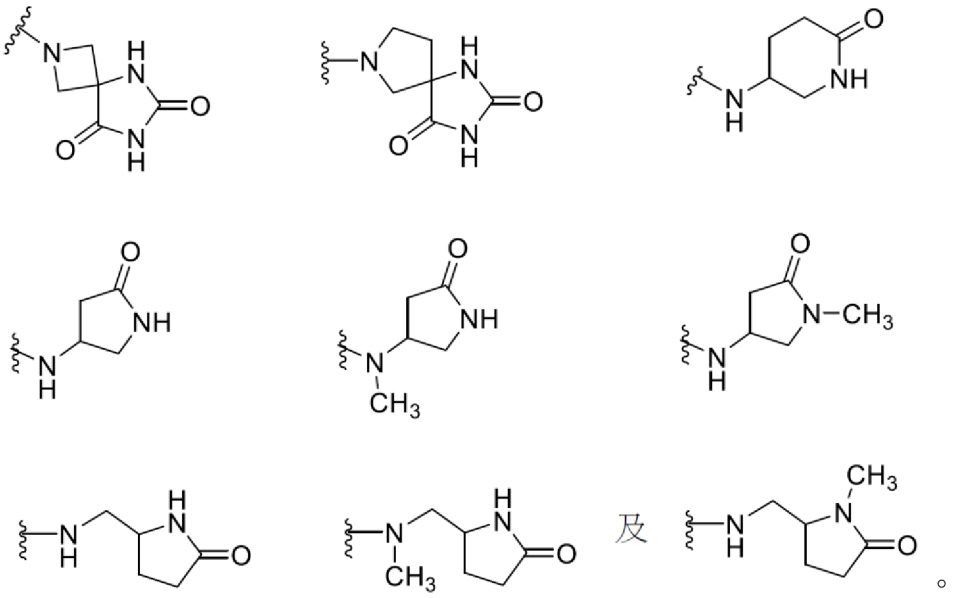
【請求項11】

如請求項**1**至**9**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中-$N(R^{2a})(R^{2b})$選自由以下組成之群：



【請求項12】

如請求項**1**至**9**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中-$N(R^{2a})(R^{2b})$選自由以下組成之群：



【請求項13】

如請求項**1**至**13**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y選自由C_{3-6}環烷基及C_{4-8}雜環基組成之群，其各自未經取代或經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{1-4}羥烷氧基、SO_2NH_2、$C(O)NH_2$、-C(O)NHOH、PO_3H_2、CO_2C_{1-8}烷基、SO_3H及CO_2H。

【請求項14】

如請求項**1**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A選自由以下組成之群：吡啶基、嘧啶基、吡哄基、噁唑基、噻唑基及吡唑基，其各自未經取代或經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及CN。

【請求項15】

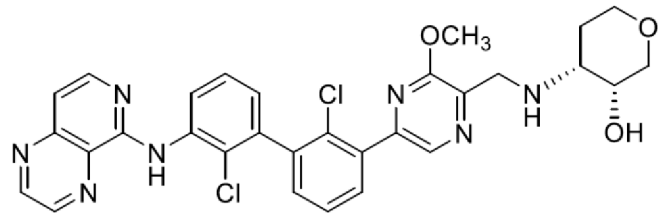
如請求項**1**至**14**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為光學上純或增濃異構物。

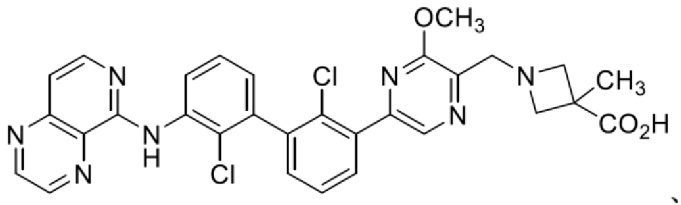
【請求項16】

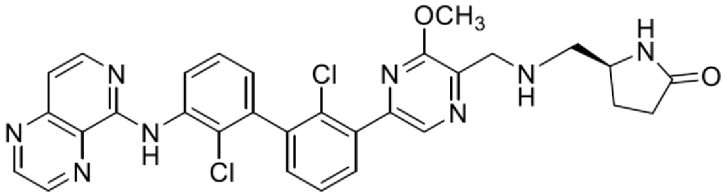
如請求項**1**之化合物，其中該化合物為選自表1之化合物。

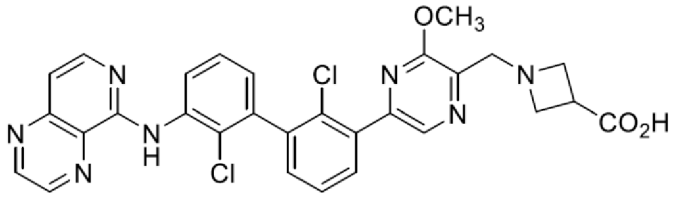
【請求項17】

如請求項**1**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：


、


、


及


。

【請求項18】

一種醫藥組合物，其包含如請求項**1**至**17**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項19】

如請求項**18**之醫藥組合物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

【請求項20】

如請求項**19**之醫藥組合物，其中該一或多種額外治療劑選自由以下

組成之群：抗微生物劑、抗病毒劑、細胞毒性劑、基因表現調節劑、化學治療劑、抗癌劑、抗血管生成劑、免疫治療劑、抗激素劑、抗纖維化劑、放射線療法、放射線治療劑、抗贅生劑及抗增殖劑。

【請求項21】

一種調節個體中由PD-1信號傳導路徑介導之免疫反應的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項**1**至**14**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項**18**至**20**中任一項之組合物。

【請求項22】

一種增強、刺激、調節及/或增加有需要之個體之免疫反應的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項**1**至**14**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項**18**至**20**中任一項之組合物。

【請求項23】

一種抑制有需要之個體之癌細胞生長、增殖或轉移的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項**1**至**14**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項**18**至**20**中任一項之組合物。

【請求項24】

一種治療罹患或易患由PD-1信號傳導路徑介導之疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項**1**至**14**中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項**18**至**20**中任一項之組合物。

【請求項25】

如請求項**21**至**24**中任一項之方法，其中該個體罹患選自由以下組成之群的疾病或病症：傳染病、細菌性傳染病、病毒性傳染病、真菌性傳染病、實體腫瘤、血液學惡性病、免疫病症、發炎性疾病及癌症。

【請求項26】

如請求項**24**之方法，其中該疾病或病症選自由以下組成之群：黑素瘤、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、鼻咽癌、葡萄膜黑色素瘤、淋巴瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、原發性CNS淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、前列腺癌、去勢抵抗性前列腺癌、慢性髓細胞性白血病、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、纖維肉瘤、脂肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、腦膜瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤、敗血症、膽管腫瘤、基底細胞癌、胸腺瘤、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、子宮癌、腎上腺癌、肝臟感染、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、神經腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、結腸癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、白血病、慢性或急性白血病(包括急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病)、多發性骨髓瘤、卵巢腫瘤、骨髓發育不良症候群、皮膚或眼內惡性黑素瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、肺癌、間皮瘤、乳癌、鱗狀非小細胞肺癌(SCLC)、非鱗狀NSCLC、大腸直腸癌、卵巢癌、胃癌、肝細胞癌、胰臟癌瘤(pancreatic carcinoma)、胰臟癌(pancreatic cancer)、胰管腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、頭頸癌、胃腸道、胃癌、HIV、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、疱疹病毒、乳頭狀瘤病毒、流感、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肛門區癌、睾丸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、尿道癌、陰莖癌、膀胱癌、腎癌、輸尿管癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、表皮樣癌、石棉肺、癌瘤、腺癌、乳頭狀癌、

囊腺癌、支氣管癌、腎細胞癌、移行細胞癌、絨膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、威姆氏腫瘤(wilm's tumor)、多形性腺瘤、肝細胞乳頭狀瘤、腎小管腺瘤、囊腺瘤、乳頭狀瘤、腺瘤、平滑肌瘤、橫紋肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、軟骨瘤、脂肪瘤及纖維瘤。

【請求項27】

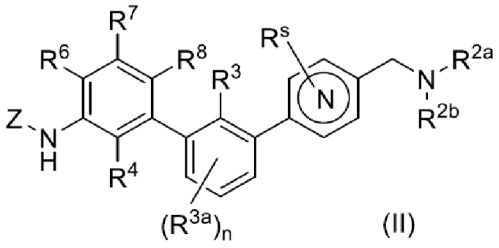
如請求項**21**至**26**中任一項之方法，其進一步包含向該個體投與治療有效量之一或多種額外治療劑。

【請求項28】

如請求項**27**之方法，其中該一或多種額外治療劑選自由以下組成之群：抗微生物劑、抗病毒劑、細胞毒性劑、基因表現調節劑、化學治療劑、抗癌劑、抗血管生成劑、免疫治療劑、抗激素劑、抗纖維化劑、放射線療法、放射線治療劑、抗贅生劑及抗增殖劑。

【請求項29】

一種製備式(II)化合物之方法，



(II)

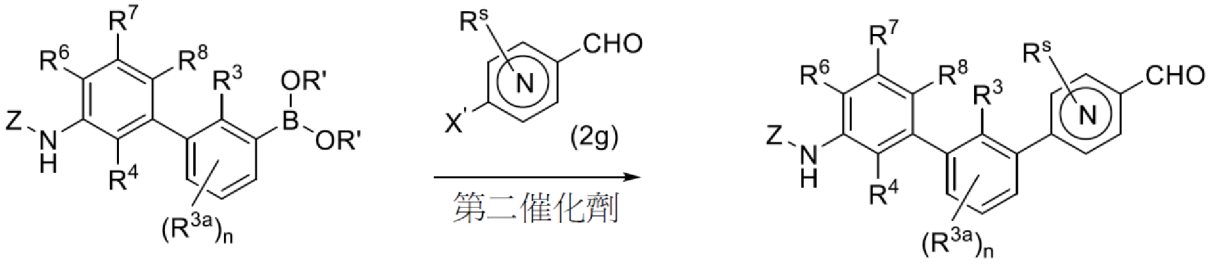
該方法包含：

(a)用硼酸鹽試劑及第一催化劑將具有式(2e1)之化合物轉化為具有式(2f1)之化合物；



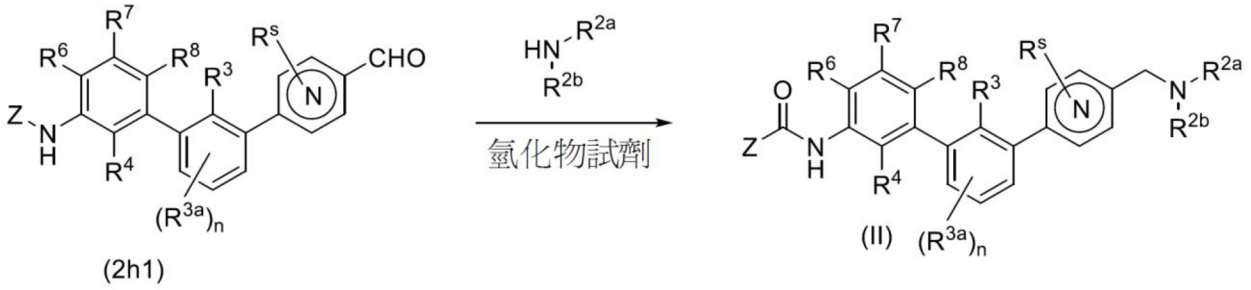
(2e1) (2f1)

(b)使具有式(2f1)之化合物與具有式(2g1)之化合物及第二催化劑在鈴木型(Suzuki-type)條件下接觸以產生具有式(2h1)之化合物；



(2f1) (2h1)

(c)用$HN(R^{2a})(R^{2b})$及氫化物試劑對該具有式(2h1)之化合物進行還原性胺化，以得到具有式(II)之化合物，



(2h1) (II)

其中在以上式(2e1)、(2f1)、(2g)、(2h1)及(II)中，Z、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^{3a}、下標n、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8中之每一者具有請求項**1**中提供之含義；

各R'獨立地選自由H及C_1-C_6烷基組成之群；

X為選自由Br及Cl組成之群的成員；

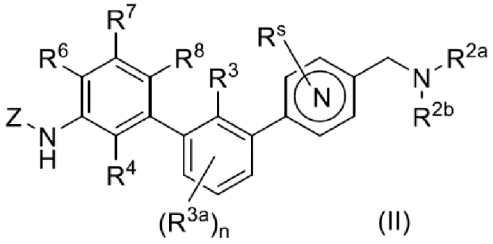
X'為選自由I、Br及Cl組成之群的成員；

攜有R^s之環為選自由吡啶、嘧啶及吡啡組成之群的六員氮雜芳環，且R^s為0、1、2或3個獨立地選自由以下組成之群的取代基：鹵素、C_{1-3}烷

基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及CN。

【請求項30】

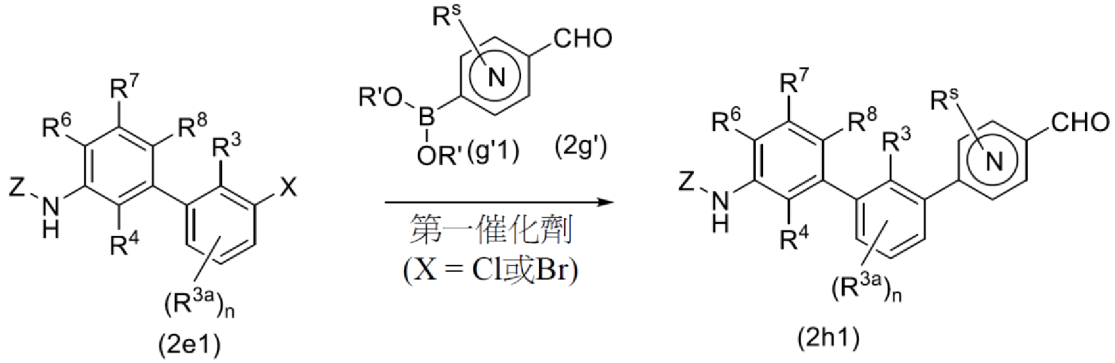
一種製備式(II)化合物之方法，



(II)

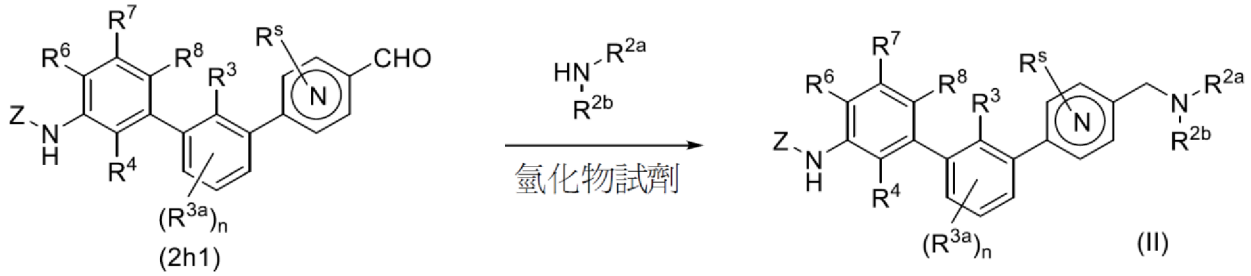
該方法包含：

(a)使具有式(2e1)之化合物與具有式(2g'1)之化合物及催化劑在鈴木型條件下接觸以產生具有式(2h1)之化合物；



(2e1) (2g') (2h1)

(b)用$HN(R^{2a})(R^{2b})$及氫化物試劑對該具有式(2h1)之化合物進行還原性胺化，以得到具有式(II)之化合物，



(2h1) (II)

其中在以上式(2e1)、(2g'1)、(2h1)及(II)中，Z、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^{3a}、下標n、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8中之每一者具有請求項**1**中提供之含義；

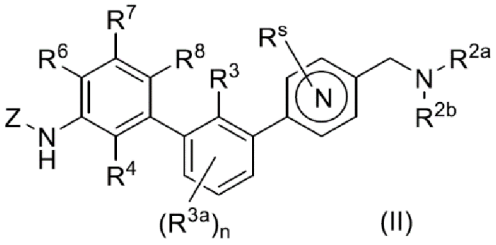
各R'獨立地選自由H及C_1-C_6烷基組成之群；

X為選自由I、Br及Cl組成之群的成員；

攜有R^s之環為選自由吡啶、嘧啶及吡啡組成之群的六員氮雜芳環，且R^s為0、1、2或3個獨立地選自由以下組成之群的取代基：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及CN。

【請求項31】

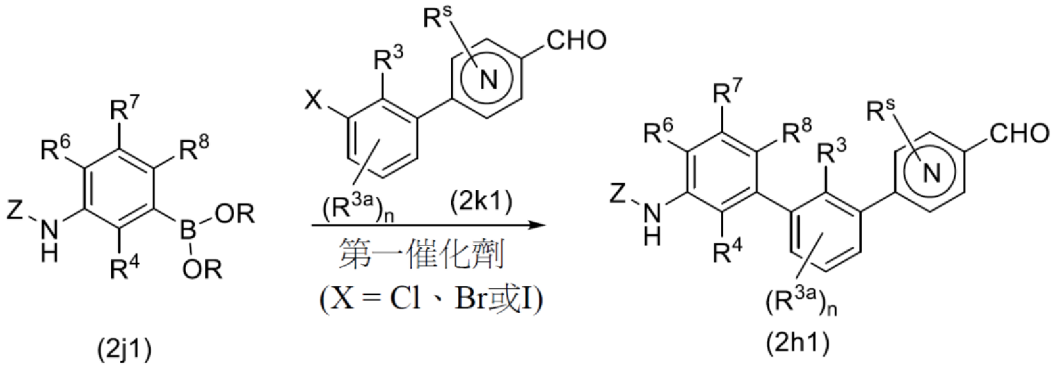
一種製備式(II)化合物之方法，



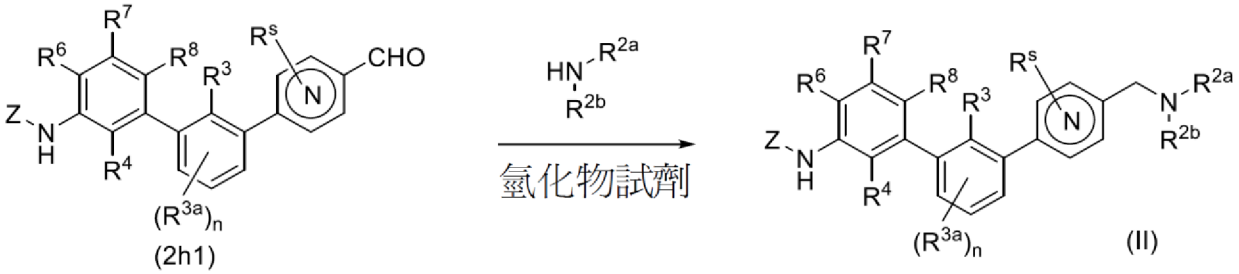
(II)

該方法包含：

(a)使具有式(2j1)之化合物與具有式(2k1)之化合物及第一催化劑在鈴木型條件下接觸以產生具有式(2h1)之化合物；



(b)用$HN(R^{2a})(R^{2b})$及氫化物試劑對該具有式(2h1)之化合物進行還原性胺化，以得到具有式(II)之化合物，



其中在以上式(2j1)、(2k1)、(2h1)及(II)中，Z、R^{2a}、R^{2b}、R^3、

R^{3a}、下標n、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8中之每一者具有請求項**1**中提供之含義；

各R及R'獨立地選自由H及C_1-C_6烷基組成之群；

X為選自由I、Br及Cl組成之群的成員；

攜有R^s之環為選自由吡啶、嘧啶及吡咔組成之群的六員氮雜芳環，且R^s為0、1、2或3個獨立地選自由以下組成之群的取代基：鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及CN。