



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I856340 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：111124676 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/53 (2006.01) *A61K31/535 (2006.01)*
A61K31/54 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/07/02 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/104258

(71)申請人：中國大陸商歌禮生物科技(杭州)有限公司 (中國大陸) ASCLETIS BIOSCIENCE CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：楊百靈 YANG, BAILING (CN)；陳進華 CHEN, JAMES (US)；來暘 LAI, ANG (CN)；孫偉 SUN, WEI (CN)；梁斌 LIANG, BIN (CN)；董留玉 DONG, LIUYU (CN)；葉久勇 YE, JIUYONG (CN)；克利斯蒂安 古德蒙森 KRISTJAN, GUDMUNDSSON (US)；吳勁梓 WU, JINZI JASON (US)

(74)代理人：陳昭明

(56)參考文獻：
US 2018/179179A1 WO 2019/204609A1

審查人員：蔡明秀

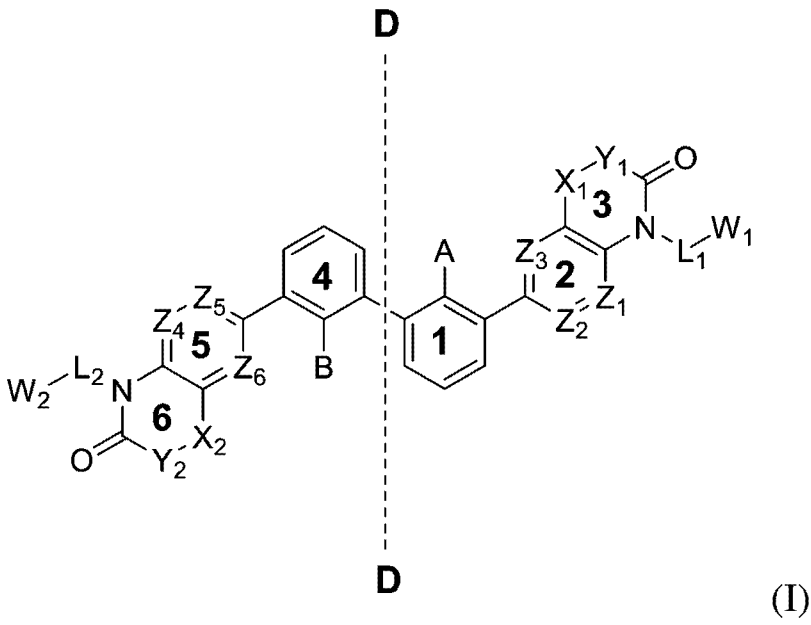
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 150 頁

(54)名稱
作為 PD-L1 相互作用的免疫調節劑的雜環化合物

(57)摘要
本案大致上並具體地公開了具有各種化合物結構式的 PD-L1 抑制劑。本案大致上並具體地公開了製備這類 PD-L1 抑制劑化合物的方法。本案公開了單獨使用或與另外的藥劑組合使用這類 PD-L1 抑制劑化合物以及使用這類 PD-L1 抑制劑化合物的組合物來治療癌症和其他疾病狀態的方法。

PD-L1 inhibitors of various compound formulas, both generically and specifically are disclosed. Methods of making such PD-L1 inhibitor compounds are disclosed, both generically and specifically. Methods of using such PD-L1 inhibitor compounds singly or in combination with additional agents and compositions of such PD-L1 inhibitor compounds for the treatment of cancer and other conditions are disclosed.

特徵化學式：





I856340

【發明摘要】

【中文發明名稱】 作為PD-L1相互作用的免疫調節劑的雜環化合物

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS

IMMUNOMODULATORS OF PD-L1 INTERACTIONS

【中文】

本案大致上並具體地公開了具有各種化合物結構式的PD-L1抑制劑。本案大致上並具體地公開了製備這類PD-L1抑制劑化合物的方法。本案公開了單獨使用或與另外的藥劑組合使用這類PD-L1抑制劑化合物以及使用這類PD-L1抑制劑化合物的組合物來治療癌症和其他疾病狀態的方法。

【英文】

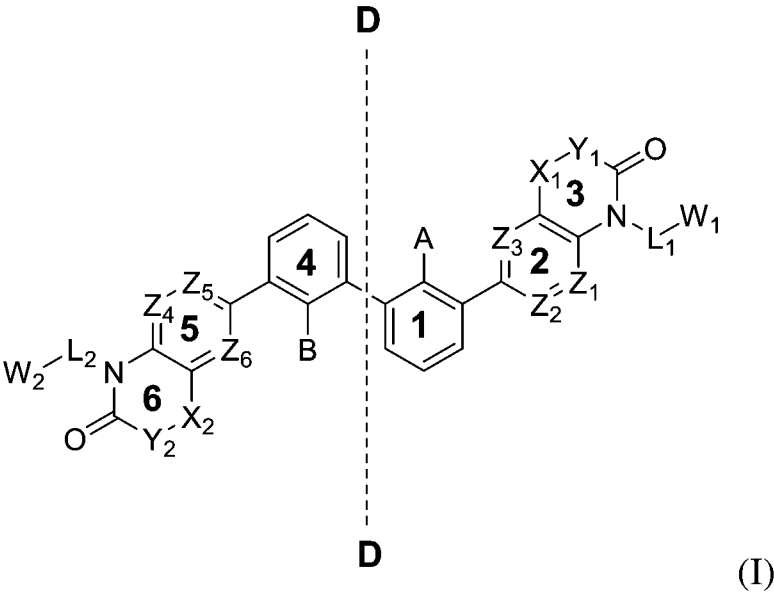
PD-L1 inhibitors of various compound formulas, both generically and specifically are disclosed. Methods of making such PD-L1 inhibitor compounds are disclosed, both generically and specifically. Methods of using such PD-L1 inhibitor compounds singly or in combination with additional agents and compositions of such PD-L1 inhibitor compounds for the treatment of cancer and other conditions are disclosed.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為PD-L1相互作用的免疫調節劑的雜環化合物

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS

IMMUNOMODULATORS OF PD-L1 INTERACTIONS

【技術領域】

【0001】 本申請大致上涉及化學化合物，具體涉及調節PD-L1蛋白的生物活性的化合物。

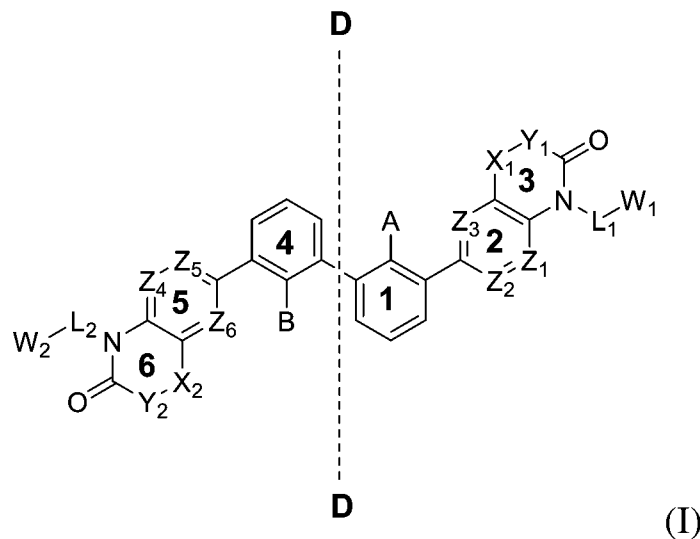
【先前技術】

【0002】 程式性死亡配體1(programmed death-ligand 1, “PD-L1”)是在抑制免疫系統的自我調整臂(adaptive arm)中起重要作用的蛋白。通常，通過外源性或內源性危險信號，自我調整免疫系統與和免疫系統啟動相關的抗原反應。進而，抗原特異性CD8⁺T細胞和/或CD4⁺輔助細胞的複製擴增蔓延。PD-L1與T細胞上的抑制性檢查點分子PD-1的結合傳輸抑制信號，該抑制信號減少淋巴結中抗原特異性T細胞的增殖，同時減少調節性T細胞(抗炎、抑制性T細胞)中的細胞凋亡。

【0003】 因此，能夠調節PD-L1活性的分子可以廣泛應用於多種疾病狀態的治療。

【發明內容】

【0004】 本申請的一方面涉及具有如式(I)所示的通式結構的化合物：



【0005】 或其藥物可接受的鹽、立體異構體、立體異構體的混合物、溶劑化物或互變異構體，其中，

【0006】 A和B各自獨立地選自鹵素、氰基、-N₃、烷基和取代的烷基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0007】 Z₁ 是-CR¹=或-N=；

【0008】 Z₂ 是-CR²=；

【0009】 Z₃ 是-CR³=或-N=；

【0010】 Z₄ 是-CR⁴=或-N=；

【0011】 Z₅ 是-CR⁵=；

【0012】 Z₆ 是-CR⁶=或-N=；

【0013】 R¹ 和 R⁴ 各自獨立地為-H、鹵素、氰基、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0014】 R² 和 R⁵ 各自獨立地為-H、鹵素、氰基、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0015】 R^3 和 R^6 各自獨立地為-H、鹵素、氰基、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0016】 Y_1 和 Y_2 獨立地為 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-CR^9=$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

【0017】 X_1 和 X_2 各自獨立地為 $-C(R^{11})(R^{12})-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{13}-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ ；

【0018】 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地為-H、鹵素、氰基、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0019】 R^{10} 和 R^{13} 各自獨立地為-H、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷基胺、烷氧基；

【0020】 L_1 和 L_2 各自為在環 3 和 W_1 之間以及環 6 和 W_2 之間包含 m 個原子的烷基、取代的烷基或雜原子鏈，其中 $m=0$ 、1、2、3、4、5 或 6；當 m 為 0 時， W_1 或 W_2 分別直接與環 3 或環 6 中相應的氮連接；

【0021】 W_1 和 W_2 各自獨立地為氫、五元雜環或取代的五元雜環、六元雜環或取代的六元雜環、羧基烷基或取代的羧基烷基、氰基烷基或取代的氰基烷基、氨基烷基或取代的氨基烷基、羧基烷基或取代的羧基烷基、氨基酸、氨基酸的酯、氨基酸的醯胺、非天然氨基酸、非天然氨基酸的酯或非天然氨基酸的醯胺。

【0022】 本申請的另一方面涉及治療個體中與 PD-L1 和 PD-1 的相互作用相關的疾病或疾病狀態的方法，所述方法包括以下步驟：向個體給予有效量的式 (I) 化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體、立體異構體的混合物、溶劑化物或互變異構體。

【0023】 本申請的另一方面涉及製備式 (I) 化合物的方法。

【實施方式】

【0024】 將詳細參考本申請的某些方面和示例性實施方案，示出了所附結構和圖式中的實例。將結合示例性實施方案描述本申請的各方面，包括方法、材料和實例，這樣的描述是非限制性的，並且本申請的範圍旨在包括通常已知或併入本文的所有等同物、替代物和修改。除非另外定義，否則本文使用的所有技術和科學術語均具有與本申請所屬技術領域中具有通常知識者通常理解的相同的含義。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到與本文中描述的技術和材料類似或等同的許多技術和材料，它們可以用於實現本申請的各方面和實施方案。本申請所描述的方面和實施方案不限於所描述的方法和材料。

【0025】 如在本說明書和所附申請專利範圍中所使用的，除非內容另有明確地指示，否則單數形式“a”、“an”和“the”包括複數參考對象（referent）。

【0026】 在本文中，範圍可以表示為從“約”一個特定值和/或到“約”另一個特定值。當表達這樣的範圍時，另一實施方案包括從一個特定值和/或到另一個特定值。類似地，當通過使用先行詞“約”將值表示為近似值時，可以理解特定值形成另一實施方案。可以進一步理解的是，每一範圍的端點涉及另一端點並且獨立於另一端點都是顯著的。還可以理解，本文公開了多個值，並且除了值本身之外，每一值在本文中也公開為“約”該特定值。例如，如果公開了值“10”，則還公開了“約10”。還可以理解，當公開了“小於或等於”該值的值時，也公開了“大於或等於該值”和值之間的可能範圍，如所屬技術領域中具有通常知識者適當理解的。例如，如果公開了值“10”，則還公開了“小於或等於10”以及“大於或等於10”。

【0027】 在本說明書中的各個地方，以組或以範圍公開化合物的某些特徵。具體意圖是，這樣的公開包括這樣的組和範圍的成員的每一單獨的子組合。

【0028】 本文所述的化合物可以是不對稱的(例如,具有一個或多個立體中心)。除非另外指明,否則意指所有立體異構體,例如鏡相異構體和非鏡相異構體。本申請的含有不對稱取代的碳原子的化合物能以光學活性或外消旋形式分離。如何例如通過外消旋混合物的拆分或通過立體選擇性合成從光學非活性起始材料製備光學活性形式的方法是本領域已知的。烯烴的許多幾何異構體、C=N雙鍵等也能存在於本文所述的化合物中,並且在本申請中考慮了所有此類穩定的異構體。描述了本申請化合物的順式和反式幾何異構體並且可以分離為異構體的混合物或分離的異構體形式。

【0029】 能夠通過本領域已知的多種方法中的任一種進行化合物的外消旋混合物的拆分。一種方法包括使用掌性拆分酸(chiral resolving acid)的部分重結晶,該掌性拆分酸為光學活性的成鹽有機酸。用於部分重結晶方法的合適的拆分劑是例如光學活性的酸,例如D和L形式的酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或諸如b-樟腦磺酸的多種光學活性的樟腦磺酸。適合於部分結晶方法的其他拆分劑包括立體異構純形式的a-甲基苄胺(例如,S和R形式或非立體異構純形式)、2-苯甘氨酸、苯丙醇胺、麻黃鹼、TV-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二氨基環己烷等。

【0030】 也能夠通過在光學活性拆分劑(例如,二硝基苯甲醯苯基甘氨酸)填充的管柱上洗脫來進行外消旋混合物的拆分。所屬技術領域中具有通常知識者能夠確定合適的洗脫溶劑組合物。

【0031】 在具有多於一個掌性中心的化合物中,化合物中的每個掌性中心可以獨立地為(R)或(S),除非另有說明。

【0032】 本申請的化合物還包括互變異構形式。互變異構形式由與質子的伴隨遷移一起的單個鍵與相鄰雙鍵的交換而產生。互變異構形式包括質子異變的互變異構體,其是具有相同經驗式和總電荷的異構質子化狀態。質子異變的互

變異構體的實例包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對以及環狀形式，其中質子能夠佔據雜環系統的兩個或更多個位置，例如，1H-和3H-咪唑，1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑，1H-和2H-異吡啶和1H-和2H-吡啶。互變異構形式能夠處於平衡狀態或通過適當取代空間鎖定為一種形式。

【0033】 本申請的化合物還能夠包括在中間體或最終化合物中產生的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子數但具有不同質量數的那些原子。例如，氫的同位素包括氕和氘。本申請化合物的一種或多種組成原子能夠用天然或非天然豐度的原子的同位素代替或取代。在某些實施方案中，化合物包括至少一個氕原子。例如，本公開化合物中的一個或多個氫原子能夠被氘代替或取代。在某些實施方案中，所述化合物包括兩個或更多個氕原子。

I. 定義

【0034】 如本文所用，術語“化合物”旨在包括所描繪的結構的所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體和同位素。該術語也旨在互指(coreference)本申請的化合物，而不管它們是如何製備的，例如合成地、通過生物過程(例如代謝或酶轉化)或其組合。

【0035】 所有化合物及其藥物可接受的鹽能夠與諸如水和溶劑(例如水合物和溶劑化物)的其他物質一起存在，或者能夠被分離。當處於固態時，本文所述的化合物及其鹽可以以各種形式存在，並且可以以包括水合物的形式在內的諸如溶劑化物的形式。化合物可以是任何固態形式，例如多晶型物或溶劑化物，因此除非另有明確指示，否則說明書中對化合物及其鹽的提及應被理解為涵蓋任何固態形式的所述化合物。

【0036】 在某些實施方案中，本申請化合物或其鹽是基本分離的。“基本分離”指化合物從形成或檢測到該化合物的環境中至少部分或基本上分離。部分分離能夠包括例如富含本申請化合物的組合物。

【0037】 基本分離能夠包括含有至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約97%或至少約99%重量比的本申請化合物或其鹽的組合物。

【0038】 短語“藥物可接受的”在本文中用於指在合理的醫學判斷範圍內適合與人類和動物的組織接觸使用的那些化合物、材料、組合物和/或劑型，而沒有與合理的收益/風險比相當的過度的毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症。

【0039】 如本文所用，在本領域中理解術語“環境溫度”和“室溫”，並且通常指溫度，例如反應溫度，該溫度大約是進行反應的房間的溫度，例如，約20°C至約30°C的溫度。

【0040】 本申請還包括本文所述化合物的藥物可接受的鹽。術語“藥物可接受的鹽”係指所公開的化合物的衍生物，其中通過將現有的酸或鹼部分轉化為其鹽形式來修飾母體化合物。藥物可接受的鹽的實例包括但不限於諸如胺的鹼性殘基的礦物或有機酸鹽；諸如羧酸的酸性殘基的鹼或有機鹽等。本申請的藥物可接受的鹽包括例如由無毒的無機或有機酸形成的母體化合物的無毒鹽。可以由包含鹼性或酸性部分的母體化合物通過常規化學方法合成本申請的藥物可接受的鹽。通常，能夠通過使這些化合物的游離酸或鹼形式與化學計量量的適當鹼或酸在水中或有機溶劑中或在兩者的混合物中反應來製備這樣的鹽；通常，較佳非水性介質，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)。合適的鹽的清單見於Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明頓製藥學), 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418、Berge et al., J. Pharm. Sci, 第7頁，共 134 頁(發明說明書)

1977, 66(1), 1-19以及in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (藥物鹽手冊：性質、選擇與用途), (Wiley, 2002)。在某些實施方案中，本文所述的化合物包括N-氧化物形式。

【0041】 可互換使用的術語“個體”或“患者”係指任何動物，包括哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他齧齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，並且最較佳人類。

【0042】 詞語“治療有效量”係指在研究員、獸醫、醫生或其他臨床醫師正在尋找的組織、系統、動物、個體或人類中引起生物或藥物反應的活性化合物或藥劑的量。

【0043】 如本文所使用，術語“治療”係指以下一個或多個：(1)抑制疾病；例如，抑制正在經歷或顯示疾病、疾病狀態或病症的病理或症狀(即，阻止病理和/或症狀的進一步進展)的個體的疾病、疾病狀態或病症；以及(2)改善疾病；例如，改善正在經歷或顯示疾病、疾病狀態或病症(即，逆轉病理和/或症狀)的個體的疾病、疾病狀態或障礙，諸如降低疾病的嚴重性。

【0044】 術語“溶劑化物”係指通過溶劑與EPI、代謝物或其鹽的相互作用而形成的化合物。合適的溶劑化物是包括水合物在內的藥物可接受的溶劑化物。

【0045】 如在本發明中使用的術語“取代的”或“任選地取代的”意指術語“取代”或“任選地取代的”互指的基團的一個或多個氫原子被獨立地選自以下的取代基之一替代：低級烷基、低級芳基、低級芳烷基、低級環烷基、低級雜環烷基、羥基、低級烷氧基、低級芳氧基、全鹵代烷氧基、芳烷氧基、低級雜芳基、低級雜芳氧基、低級雜芳基烷基、低級雜芳烷氧基、疊氨基、氨基、鹵素、低級烷硫基、氧代、低級醯基烷基、低級羧基酯、羧基、醯胺基、硝基、低級醯氧基、低級氨基烷基、低級烷基氨基芳基、低級烷基芳基、低級烷基氨基烷基、低級烷氧基芳基、低級芳氨基、低級芳烷基氨基、磺醯基、低級醯胺基烷基芳基、低級

醯胺基芳基、低級羥烷基、低級鹵代烷基、低級烷基氨基烷基羧基、低級氨基醯胺基烷基、氰基、低級烷氧基烷基、低級全鹵代烷基以及低級芳基烷氧基烷基，條件是不超過被取代的原子的正常化合價，並且取代導致穩定的化學化合物，即是足夠穩定以從反應混合物中分離的化合物。

【0046】術語“烷基”係指僅具有碳-碳單鍵的直鏈或支鏈或環狀烴基。代表性的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基和環己基，所有這些可以任選地被取代。

【0047】術語“芳基”係指具有5至14個環原子並且至少一個環具有共軛 π 電子體系的芳香基團，並且包括碳環芳基、雜環芳基和二芳基，所有這些可以被任選地取代。

【0048】碳環芳基是具有6至14個環原子的基團，其中芳香環上的環原子是碳原子。碳環芳基包括單環碳環芳基和多環或稠合化合物，例如任選地取代的萘基。

【0049】雜環芳基或雜芳基是具有5至14個環原子的基團，其中1至4個雜原子是芳環中的環原子，並且其餘環原子是碳原子。合適的雜原子包括氧、硫、氮和硒。合適的雜芳基包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-低級烷基吡咯基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基等，全部這些任選地被取代。

【0050】術語“二芳基”表示具有5至14個原子的含有多於一個芳環的芳基，所述芳環包括稠合環系和被其他芳基取代的芳基。這樣的基團可以任選地被取代。合適的二芳基包括萘基和聯苯基。

【0051】術語“取代的芳基”和“取代的雜芳基”係指被1至3個取代基取代的芳基和雜芳基。這些取代基選自低級烷基、低級烷氧基、低級全鹵代烷基、鹵素、烴基和氨基。

【0052】術語“芳烷基”係指被芳基取代的亞烷基。合適的芳烷基包括苄基、吡啶甲基等，並且可以任選地被取代。

【0053】術語“雜芳基烷基”係指被雜芳基取代的亞烷基。

【0054】術語“烷基芳基”係指被烷基取代的芳基。“低級烷基芳基”係指烷基是低級烷基的那些基團。

【0055】本文提及的分別與有機基團或化合物相關的術語“低級”係指6個碳原子或更少。這樣的基團可以是直鏈的、支鏈的或環狀的。

【0056】本文提及的分別與有機基團或化合物相關的術語“高級”係指7個或更多碳原子。這樣的基團可以是直鏈的、支鏈的或環狀的。

【0057】術語“環狀烷基”或“環烷基”係指環狀的具有3至10個碳原子的烷基，並且在一個方面是3至6個碳原子。合適的環狀基團包括降冰片基和環丙基。這樣的基團可以被取代。

【0058】術語“雜環的”、“雜環狀烷基”或“雜環烷基”係指具有3至10個原子的環狀基團，並且在一個方面為含有至少一個雜原子的具有3至6個原子的環狀基團，在另一個方面為1至3個雜原子。合適的雜原子包括氧、硫和氮。雜環基團可以通過環中的氮或碳原子連接。雜環烷基包括不飽和環狀、稠合環狀和螺環狀基團。合適的雜環基包括吡咯烷基、嗎啉基、嗎啉基乙基和吡啶基。

【0059】術語“芳基氨基”(a)和“芳烷基氨基”(b)分別指基團-NRR'，其中(a)R是芳基並且R'是氫、烷基、芳烷基、雜環烷基或芳基，並且(b)R'是芳烷基並且R'是氫、芳烷基、芳基、烷基或雜環烷基。

【0060】術語“醯基”係指-C(O)-R，其中R是烷基、雜環烷基或芳基。

【0061】術語“羧基酯”係指-C(O)-OR，其中R是烷基、芳基、芳烷基、環狀烷基或雜環烷基，全部任選地被取代。

【0062】術語“羧基”係指-C(O)-OH。

【0063】術語“氧代”係指烷基或雜環烷基基團中的=O。

【0064】術語“氨基”係指-NRR'，其中 R 和 R'獨立地選自氫、烷基、芳基、芳烷基和雜環烷基，除了 H 全部任選地被取代；並且 R 和 R'能夠形成環狀環系。

【0065】術語“醯胺基”係指-C(O)NR₂，其中每個 R 獨立地為氫或烷基。

【0066】術語“磺醯胺基”係指-S(=O)₂R₂，其中每個 R 獨立地為氫或烷基。

【0067】術語“鹵素”係指-F、-Cl、-Br 和-I。

【0068】術語“烷基氨基烷基羧基”係指基團烷基-NR-alk-C(O)-O-，其中“alk”是亞烷基，並且 R 是 H 或低級烷基。

【0069】術語“磺醯基”係指-SO₂R，其中 R 是 H、烷基、芳基、芳烷基或雜環烷基。

【0070】術語“磺酸酯”係指-SO₂-OR，其中 R 是-H、烷基、芳基、芳烷基或雜環烷基。

【0071】術語“烯基”係指具有2至12個原子並且包含至少一個碳-碳雙鍵的不飽和基團，並且包括直鏈、支鏈和環狀基團。烯基可以任選地被取代。合適的烯基包括烯丙基。“1-烯基”係指雙鍵位於第一個和第二個碳原子之間的烯基。如果1-烯基與另一基團連接，例如它是與環狀磷酸酯連接的W取代基，則它在第一個碳連接。

【0072】術語“炔基”係指具有2至12個原子並且包含至少一個碳-碳三鍵的不飽和基團，並且包括直鏈、支鏈和環狀基團。炔基可以任選地被取代。合適的炔基包括乙炔基。“1-炔基”係指三鍵位於第一個和第二個碳原子之間的炔基。如果1-炔基與另一基團連接，例如它是與環狀磷酸酯連接的W取代基，則它在第一個碳連接。

【0073】術語“亞烷基”係指二價直鏈、支鏈或環狀飽和脂肪族基團。在一個方面，亞烷基包含高至並包括10個原子。在另一方面，亞烷基包含高至並包括

6個原子。在另一方面，亞烷基包含高至並包括4個原子。亞烷基可以是直鏈的、支鏈的或環狀的。

【0074】術語“鹼氧基”係指酯基團-O-C(O)R，其中R是H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基或雜環烷基。

【0075】術語“氨基烷基”係指基團NR₂-alk-，其中“alk”是亞烷基基團並且R選自-H、烷基、芳基、芳烷基和雜環烷基。

【0076】術語“烷基氨基烷基”係指烷基-NR-alk-，其中每個“alk”是獨立選擇的亞烷基，並且R是H或低級烷基。“低級烷基氨基烷基”係指烷基和亞烷基分別為低級烷基和亞烷基的基團。

【0077】術語“芳基氨基烷基”係指基團芳基-NR-alk-，其中“alk”是亞烷基，並且R是-H、烷基、芳基、芳烷基或雜環烷基。在“低級芳基氨基烷基”中，亞烷基是低級亞烷基。

【0078】術語“烷基氨基芳基-”係指烷基-NR-芳基-，其中“芳基”是二價基團，並且R是-H、烷基、芳烷基或雜環烷基。在“低級烷基氨基芳基”中，烷基是低級烷基。

【0079】術語“烷氧基芳基”係指被烷氧基取代的芳基。在“低級烷氧基芳基”中，烷基是低級烷基。

【0080】術語“芳氧基烷基”係指被芳氧基取代的烷基。

【0081】術語“芳烷氧基烷基”係指芳基-alk-O-alk-基團，其中“alk”是亞烷基。“低級芳烷氧基烷基”係指這樣的基團，其中亞烷基是低級亞烷基。

【0082】術語“烷氧基-”係指烷基-O-基團。

【0083】術語“烷氧基烷基”係指芳基-alk-O-alk-基團，其中“alk”是亞烷基。在“低級烷氧基烷基”中，每一烷基和亞烷基分別是低級烷基和亞烷基。

【0084】術語“烷硫基-”係指基團烷基-S-。

第12頁，共 134 頁(發明說明書)

【0085】術語“烷基硫代烷基”係指烷基-S-alk-，其中“alk”是亞烷基。在“低級烷硫基烷基”中，每一烷基和亞烷基分別是低級烷基和亞烷基。

【0086】術語“烷氧基羰基氧基-”係指烷基-O-C(O)-O-。

【0087】術語“芳氧基羰基氧基-”係指芳基-O-C(O)-O-。

【0088】術語“烷硫基羰基氧基”係指烷基-S-C(O)-O-。

【0089】術語“胺基(amido)”係指諸如在 $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$ 、 $\text{RC(O)-NR}^1\text{-}$ 、 $\text{NR}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 和 $\text{RS(=O)}_2\text{-NR}^1\text{-}$ 中的醯基或磺醯基基團旁邊的 NR_2 基團，其中 R 和 R^1 包括-H、烷基、芳基、芳烷基和雜環烷基。

【0090】術語“醯胺基”係指 $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$ 和 $\text{RC(O)-NR}^1\text{-}$ ，其中 R 和 R^1 包括-H、烷基、芳基、芳烷基和雜環烷基。該術語不包括脲- NR-C(O)-NR- 。

【0091】術語“磺醯胺基”係指 $\text{NR}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 和 $\text{RS(=O)}_2\text{-NR}^1\text{-}$ ，其中 R 和 R^1 包括-H、烷基、芳基、芳烷基和雜環烷基。該術語不包括磺醯脲- $\text{NR-S(=O)}_2\text{-NR-}$ 。

【0092】術語“醯胺基烷基芳基”或“醯胺基芳基”分別指芳基-alk- $\text{NR}^1\text{-C(O)}$ 和 ar- $\text{NR}^1\text{-C(O)-alk-}$ ，其中“ar”是芳基，“alk”是亞烷基， R^1 和 R 包括 H、烷基、芳基、芳烷基和雜環烷基。

【0093】術語“磺醯胺基烷基芳基”或“磺醯胺基芳基”分別指芳基-烷基- $\text{NR}^1\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 和 ar- $\text{NR}^1\text{-S(=O)}_2\text{-}$ ，其中“ar”是芳基，“alk”是亞烷基， R^1 和 R 包括-H、烷基、芳基、芳烷基和雜環烷基。

【0094】術語“羧烷基”係指被一個-OH 取代的烷基。

【0095】術語“鹵代烷基”係指被鹵素取代的烷基。

【0096】術語“氰基”係指-CN。

【0097】術語“硝基”係指- NO_2 。

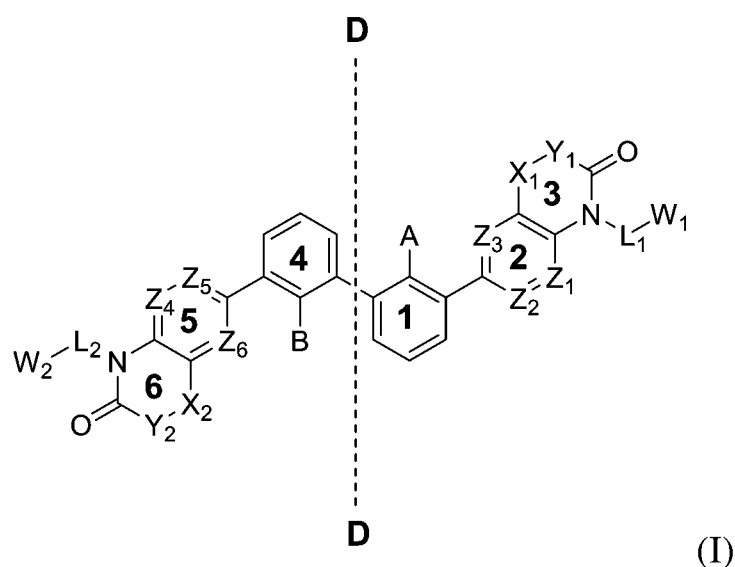
【0098】術語“醯基烷基”係指烷基-C(O)-alk-，其中“alk”是亞烷基。

【0099】術語“氨基醯胺基烷基”係指基團 $\text{NR}_2\text{-C(O)-N(R)-alk-}$ ，其中 R 是烷基或 H，並且“alk”是亞烷基。“低級氨基醯胺基烷基”係指這樣的基團，其中“alk”是低級亞烷基。

【0100】術語“雜芳基烷基”係指被雜芳基取代的亞烷基。

II. 干擾PD-L1活性的化合物

【0101】本申請的一方面涉及干擾PD-L1活性的化合物。在某些實施方案中，化合物具有如式(I)所示的通式結構：



【0102】或其藥物可接受的鹽、立體異構體、立體異構體的混合物、溶劑化物或互變異構體，其中，

【0103】A 和 B 各自獨立地選自鹵素、氰基、 $-\text{N}_3$ 、烷基和取代的烷基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0104】 Z_1 是 $-\text{CR}^1=$ 或 $-\text{N}=$ ；

【0105】 Z_2 是 $-\text{CR}^2=$ ；

【0106】 Z_3 是 $-\text{CR}^3=$ 或 $-\text{N}=$ ；

【0107】 Z_4 是 $-\text{CR}^4=$ 或 $-\text{N}=$ ；

【0108】 Z_5 是 $-\text{CR}^5=$ ；

【0109】 Z_6 是 $-\text{CR}^6=$ 或 $-\text{N}=$ ；

【0110】 R^1 和 R^4 各自獨立地為 **-H**、鹵素、氰基、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0111】 R^2 和 R^5 各自獨立地為 **-H**、鹵素、氰基、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0112】 R^3 和 R^6 各自獨立地為 **-H**、鹵素、氰基、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0113】 Y_1 和 Y_2 獨立地為 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 $-\text{CR}^9=$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

【0114】 X_1 和 X_2 各自獨立地為 $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$ 、 $-\text{N}=$ 、 $-\text{NR}^{13}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{O}-$ ；

【0115】 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地為 **-H**、鹵素、氰基、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、胺、烷基胺、烷氧基；

【0116】 R^{10} 和 R^{13} 各自獨立地為 **-H**、烷基、環烷基、取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷基胺、烷氧基；

【0117】 L_1 和 L_2 各自為在環 3 和 W_1 之間以及環 6 和 W_2 之間包含 m 個原子的烷基、取代的烷基或雜原子鏈，其中 $m=0$ 、1、2、3、4、5 或 6；當 m 為 0 時， W_1 或 W_2 分別直接與環 3 或環 6 中相應的氮連接；

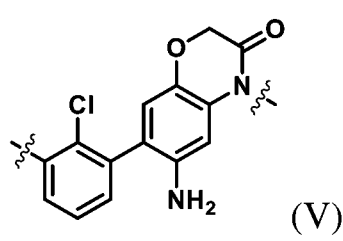
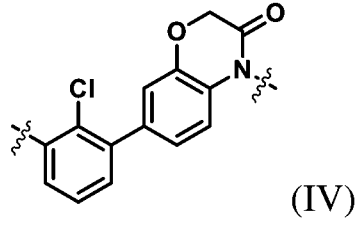
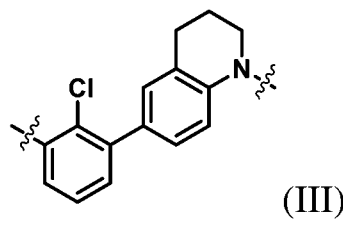
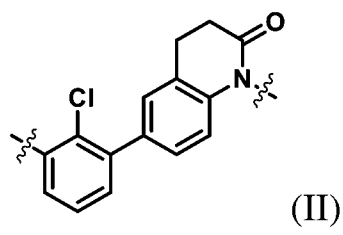
【0118】 W_1 和 W_2 各自獨立地為氫、五元雜環或取代的五元雜環、六元雜環或取代的六元雜環、羧基烷基或取代的羧基烷基、氰基烷基或取代的氰基烷基、

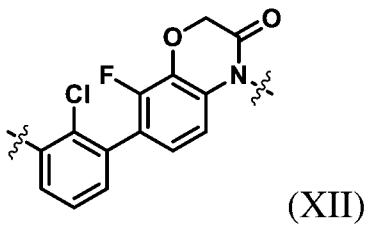
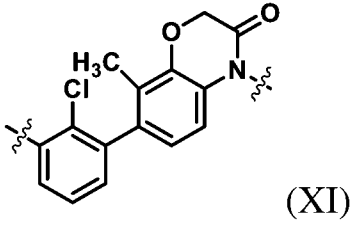
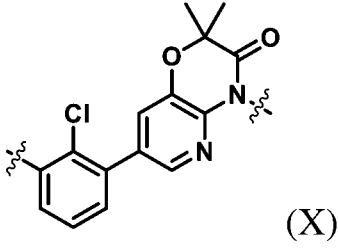
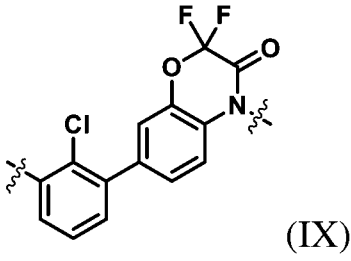
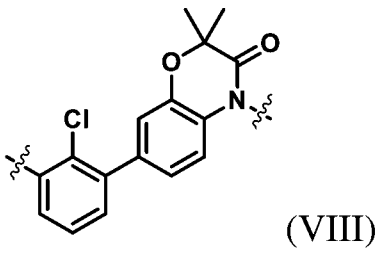
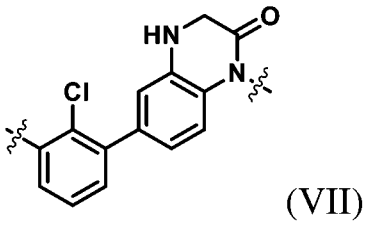
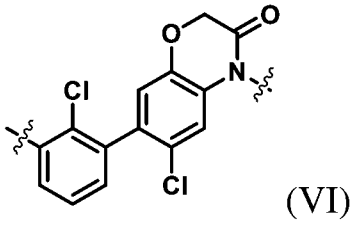
氨基烷基或取代的氨基烷基、羧烷基或取代的羧烷基、氨基酸、氨基酸的酯、氨基酸的醯胺、非天然氨基酸、非天然氨基酸的酯或非天然氨基酸的醯胺。

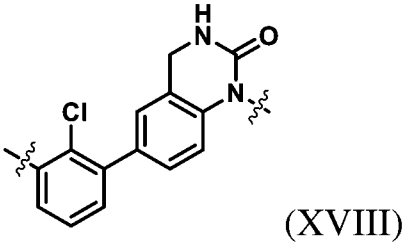
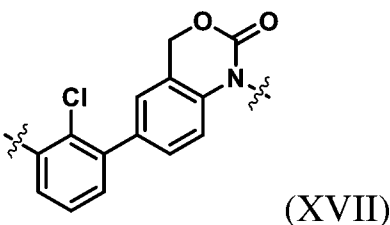
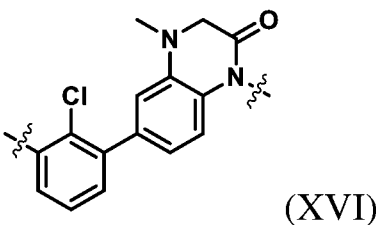
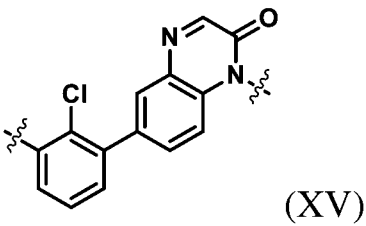
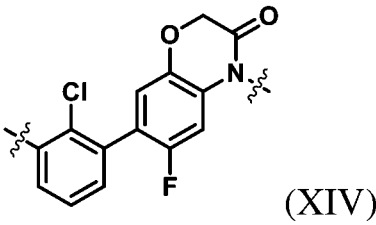
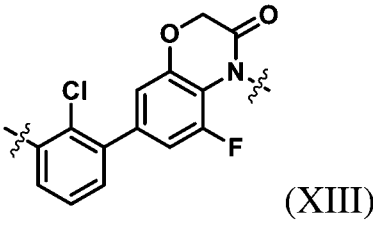
【0119】 式(I)化合物可以是相對軸DD對稱的(即，式(I)的左部分是式(I)的右部分的鏡像)或非對稱的(即，式(I)的左部分不同於式(I)的右部分)。

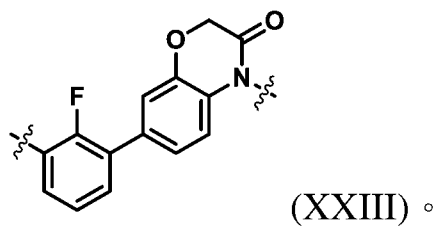
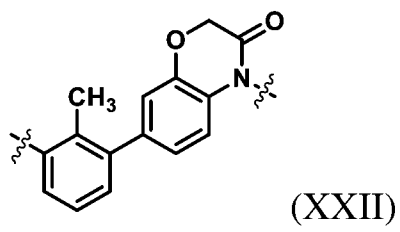
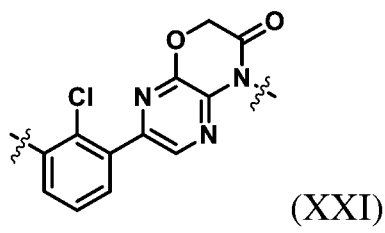
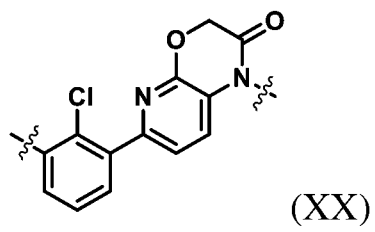
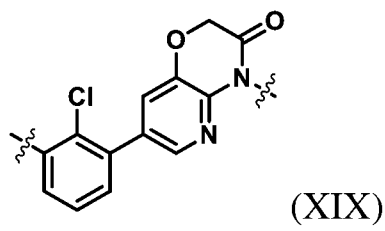
較佳的核心結構

【0120】 在某些實施方案中，式(I)化合物包括選自式(II)-(XXIII)的核心結構：

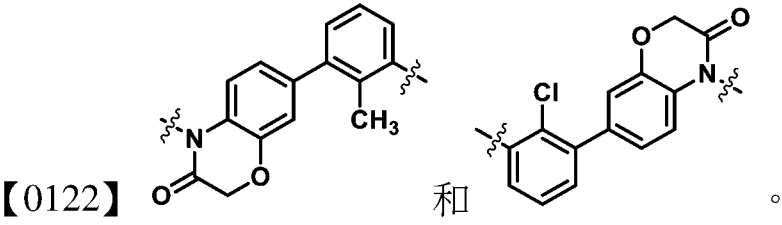








【0121】 在某些實施方案中，式(I)化合物包括以下核心結構：



【0123】 在某些實施方案中， L_1 和 L_2 各自獨立地選自 $-CH_2-$ 、 $(CH_2)_2$ -和 $(CH_2)_3-$ 。

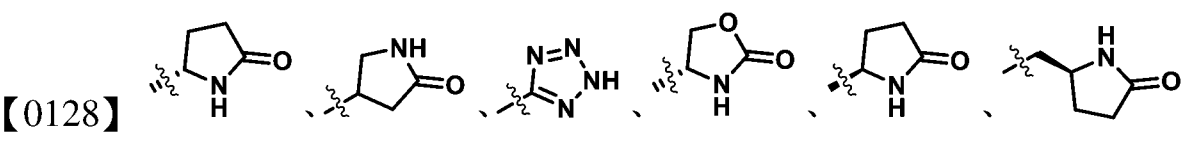
【0124】 在某些實施方案中， L_1 和 L_2 各自獨立地選自 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-$ 和 $CH_2-CH(CH_3)-$ 。

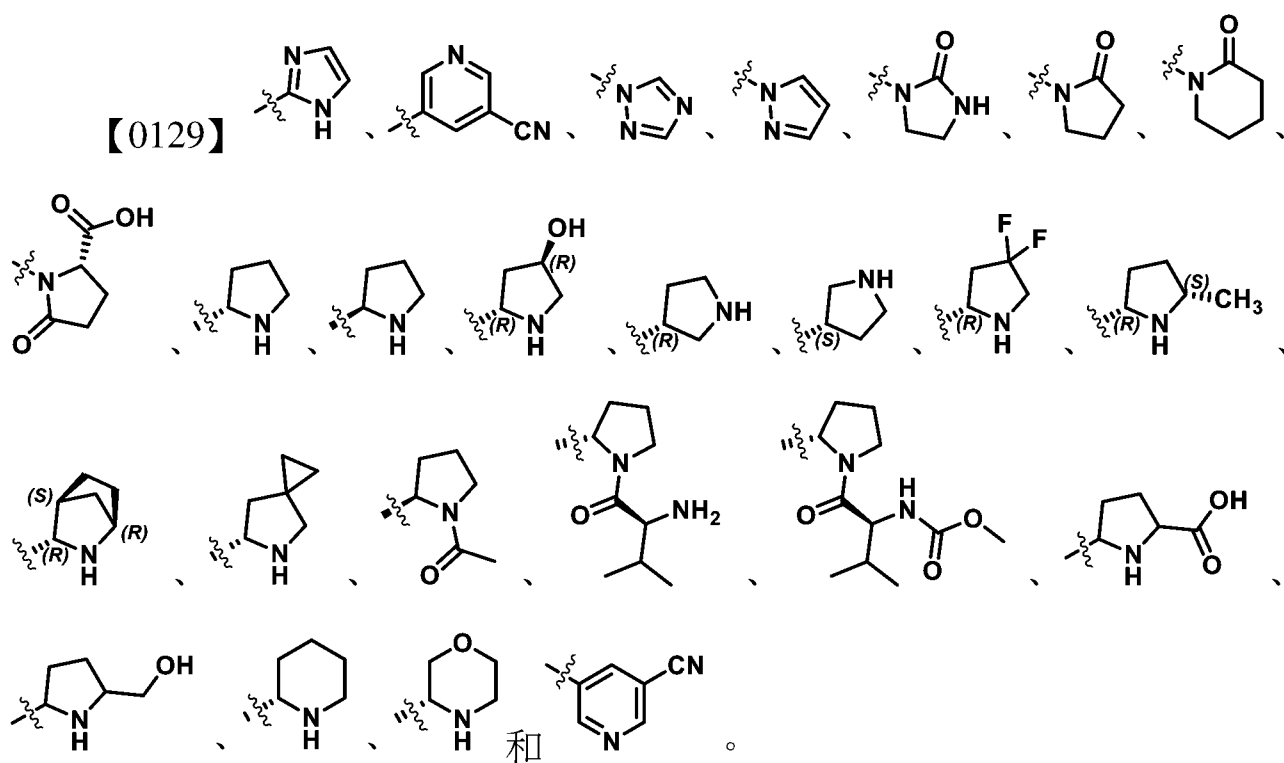
I型側鏈

【0125】 在某些實施方案中， W_1 和/或 W_2 各自獨立地為I型側鏈。如本文所用，術語“I型側鏈”係指含有以下的結構：(1)具有至少一個作為環原子的氮原子的五元雜環或具有至少一個作為環原子的氮原子的取代的五元雜環，或(2)具有至少一個作為環原子的氮原子的六元雜環或具有至少一個作為環原子的氮原子的取代的五元雜環，其中連接基團 L_1 或 L_2 直接與五元或六元雜環中的環原子連接。

【0126】 在某些實施方案中， W_1 和/或 W_2 各自獨立地為雜環。在某些實施方案中， W_1 和/或 W_2 各自獨立地為具有至少一個氮原子作為環原子的五元雜環。在某些實施方案中， W_1 和/或 W_2 各自獨立地為具有至少一個氮原子作為環原子的六元雜環。

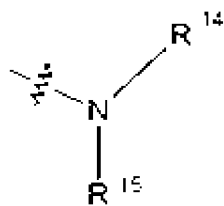
【0127】 在某些實施方案中， W_1 和/或 W_2 各自獨立地選自下列 I 型側鏈：





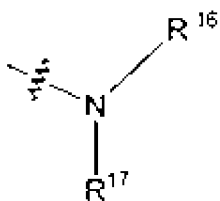
II型側鏈

【0130】在某些實施方案中， W_1 和/或 W_2 各自獨立地為II型側鏈。如本文所



用，術語“II型側鏈”係指具有通式

的 W_1 結構和具有通式



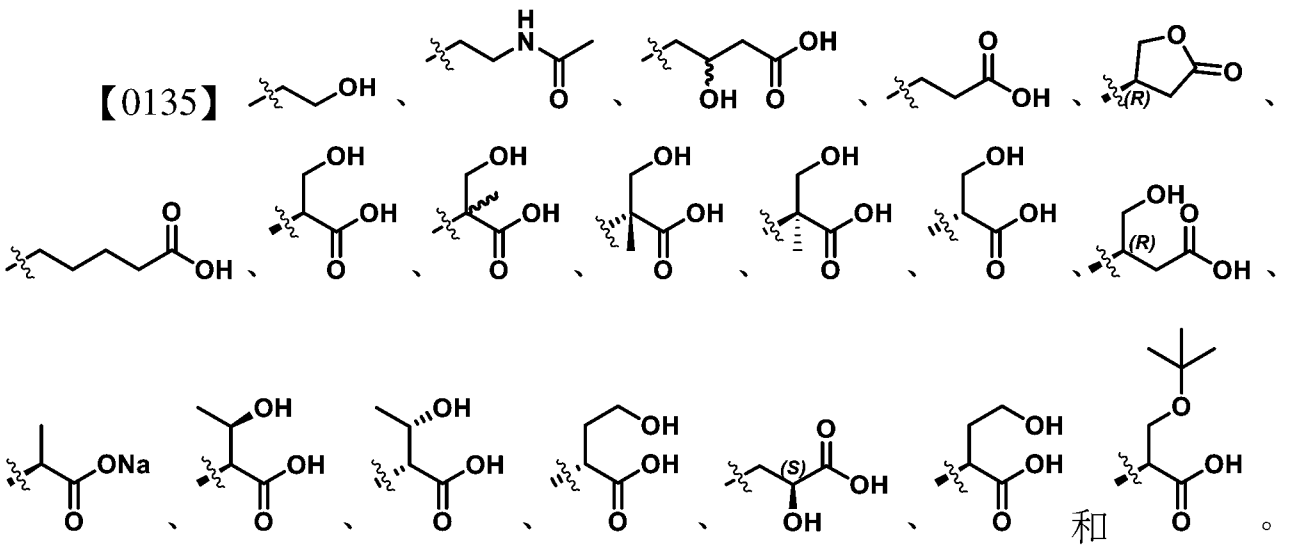
的 W_2 結構，

【0131】 其中 R^{14} 和 R^{16} 各自獨立地為-H、烷基、取代的烷基、經烷基或取代的經烷基、經基羧酸或其鹽或酯、取代的經基羧酸或其鹽或酯、羧酸或其鹽或酯或烷基醚、取代的羧酸或其鹽或酯或烷基醚、碳醯胺或內酯；並且

【0132】其中 R¹⁵ 和 R¹⁷ 各自獨立地為-H、烷基或取代的烷基。

【0133】 在某些實施方案中， R^{14} 或 R^{16} 或兩者的通式為 $L_3-C(O)-Q_2R^{18}$ ，其中 L_3 為烷基、取代的烷基、烷基氨基或烷基-氨基-烷基， Q_2 為-O-或-CH₂-，且 R^{18} 為-H、烷基或取代的烷基。

【0134】 在某些實施方案中， R^{14} 或 R^{16} 或兩者獨立地選自：



【0136】 在某些實施方案中， W_1 或 W_2 各自獨立地為氨基酸。

【0137】 在某些實施方案中，側鏈 W_1 或 W_2 為 L-絲胺酸。

【0138】 在某些實施方案中，側鏈 W_1 或 W_2 為 L-絲胺酸酯。

【0139】 在某些實施方案中，側鏈 W_1 和 W_2 均為 L-絲胺酸。

【0140】 在某些實施方案中，側鏈 W_1 和 W_2 均為 L-絲胺酸酯。

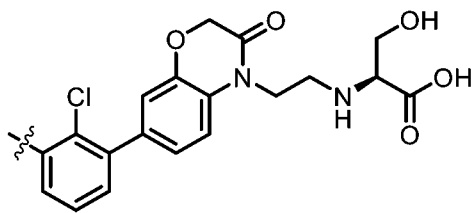
其他側鏈

【0141】 在某些實施方案中， W_1 或 W_2 各自獨立地為 -C(O)-ONa、-CN、-CH₂OH 或 -CH₂NH₂。

示例性化合物

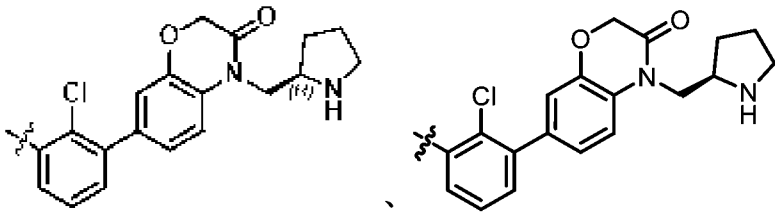
【0142】 在某些實施方案中，式(I)化合物包括核心結構：

【0143】



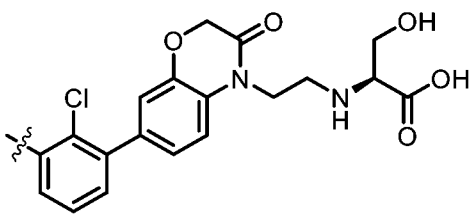
【0144】 在某些實施方案中，式(I)化合物包括核心結構：

【0145】



【0146】 在某些實施方案中，式(I)化合物由連接在一起的兩個相同的核

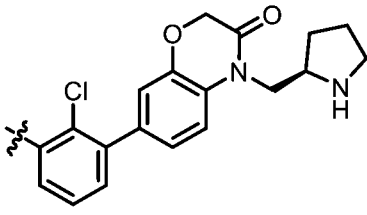
結構



組成。

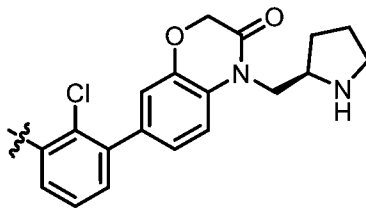
【0147】 在某些實施方案中，式(I)化合物由連接在一起的兩個相同的核

結構

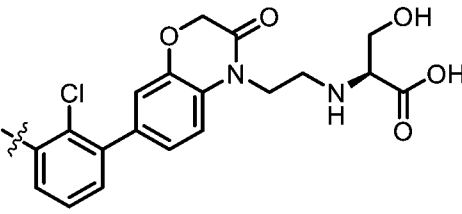


組成。

【0148】 在某些實施方案中，式(I)化合物由連接在一起的核心結構

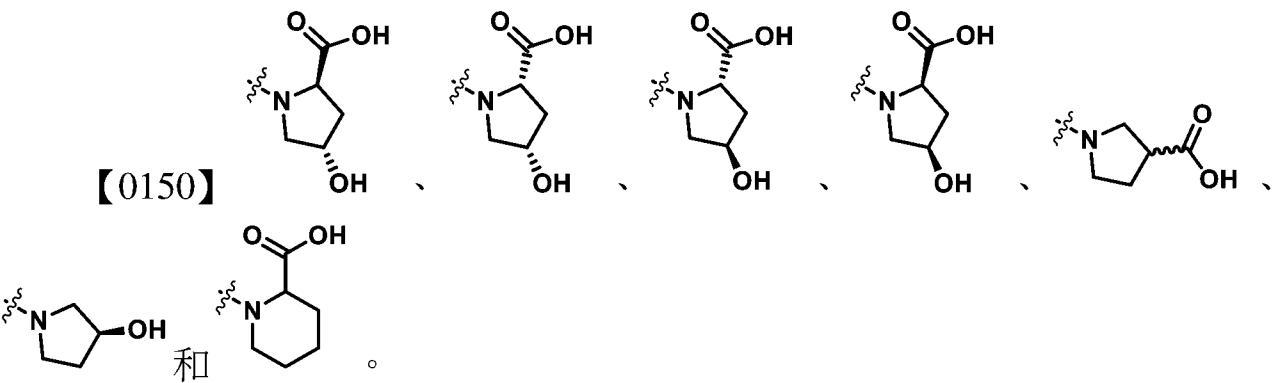


和核心結構

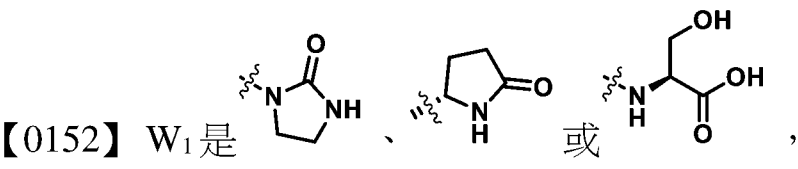


組成。

【0149】 在某些實施方案中，側鏈 W₁ 和/或 W₂ 獨立地選自：

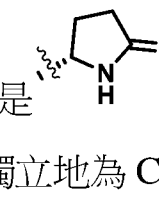


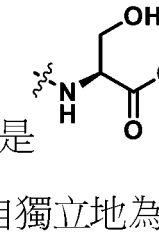
【0151】 在某些實施方案中，式(I)化合物僅包含一個側鏈，其中：

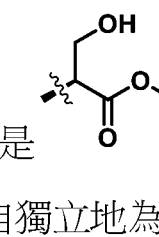


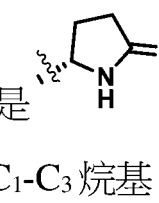
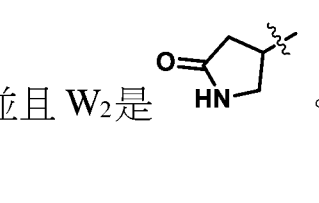
【0153】 W_2 為 H，且 L_2 不存在(即， $m=0$)。換句話說，環 6 中的氮原子處不存在側鏈。在另一實施方案中， L_1 是 C_1 - C_3 烷基。

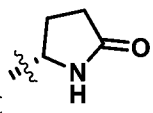
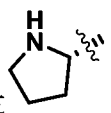
【0154】 在某些實施方案中，式(I)化合物包括相對軸 DD 不對稱的側鏈。

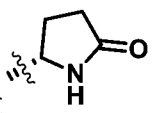
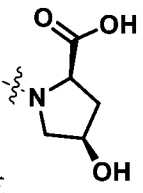
【0155】 在某些實施方案中， W_1 是  ，並且 W_2 選自 I 型和 II 型側鏈。在另一實施方案中， L_1 和 L_2 各自獨立地為 C_1 - C_3 烷基。

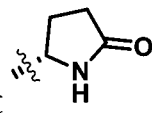
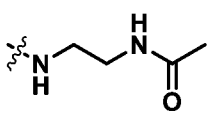
【0156】 在某些實施方案中， W_1 是  ，並且 W_2 選自 I 型和 II 型側鏈。在另一實施方案中， L_1 和 L_2 各自獨立地為 C_1 - C_3 烷基。

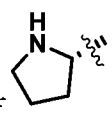
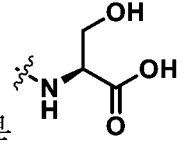
【0157】 在某些實施方案中， W_1 是  ，並且 W_2 選自 I 型和 II 型側鏈。在另一實施方案中， L_1 和 L_2 各自獨立地為 C_1 - C_3 烷基。

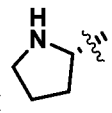
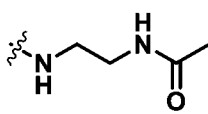
【0158】 在某些實施方案中， W_1 是  ，並且 W_2 是  。在另一實施方案中， L_1 和 L_2 各自獨立地為 C_1 - C_3 烷基。

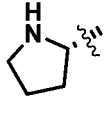
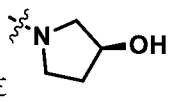
【0159】 在某些實施方案中，W₁是 ，並且 W₂是 。在另一實施方案中，L₁和L₂各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

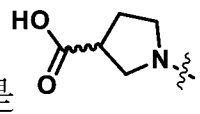
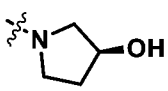
【0160】 在某些實施方案中，W₁是 ，並且 W₂是 。在另一實施方案中，L₁和L₂各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

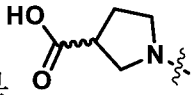
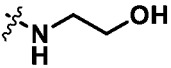
【0161】 在某些實施方案中，側鏈 W₁ 是 ，並且側鏈 W₂ 是 。在另一實施方案中，L₁和L₂各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

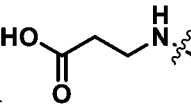
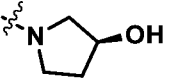
【0162】 在某些實施方案中，側鏈 W₁是 ，並且側鏈 W₂是 。在另一實施方案中，L₁和L₂各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

【0163】 在某些實施方案中，側鏈 W₁ 是 ，並且側鏈 W₂ 是 。在另一實施方案中，L₁和L₂各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

【0164】 在某些實施方案中，側鏈 W₁是 ，並且側鏈 W₂是 。在另一實施方案中，L₁和L₂各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

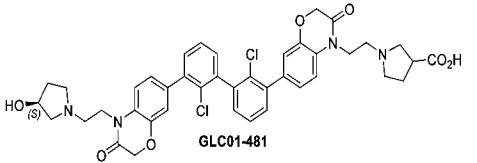
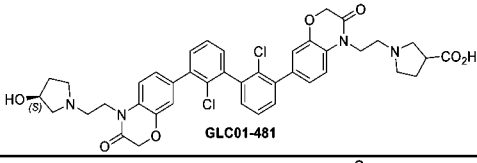
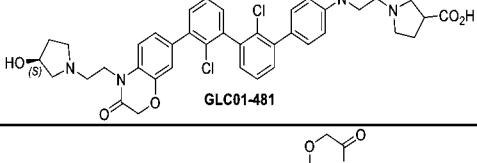
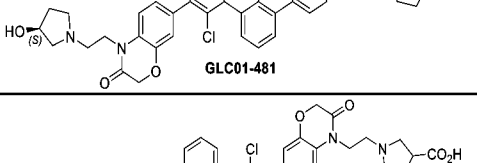
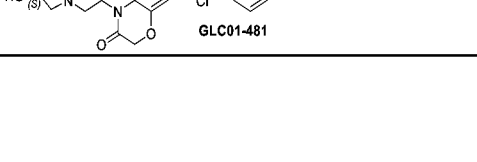
【0165】 在某些實施方案中，側鏈 W₁ 是 ，並且側鏈 W₂ 是 。在另一實施方案中，L₁和L₂各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

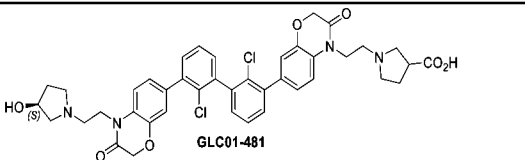
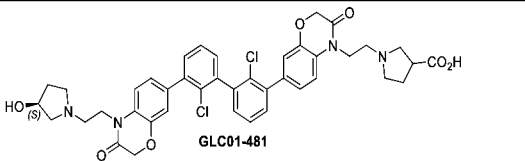
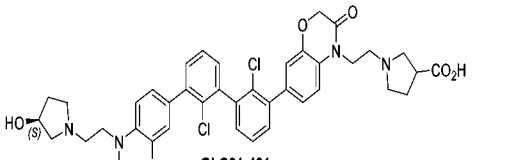
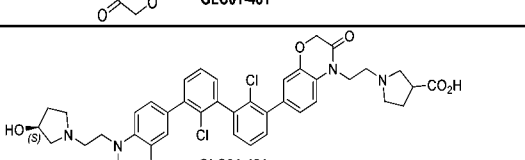
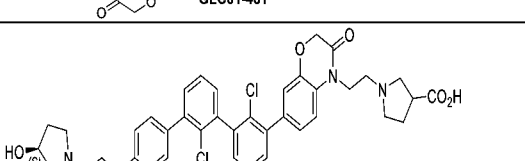
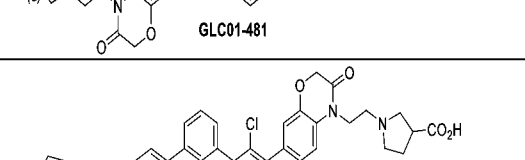
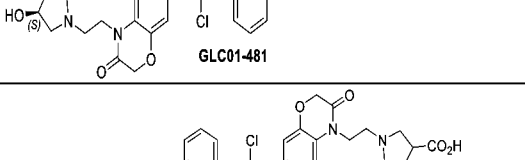
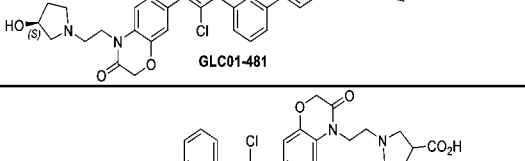
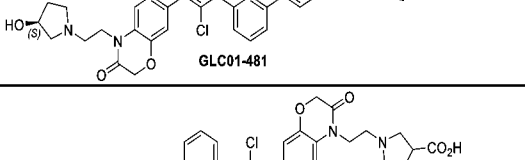
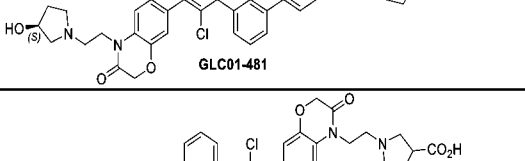
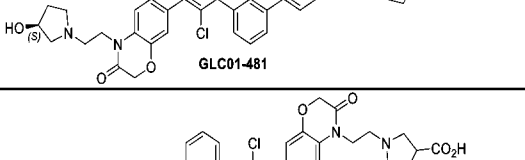
【0166】 在某些實施方案中，側鏈 W₁ 是 ，並且側鏈 W₂ 是 。在另一實施方案中，L₁ 和 L₂ 各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

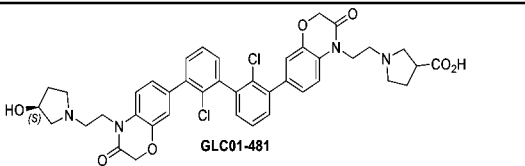
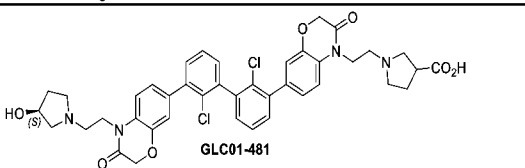
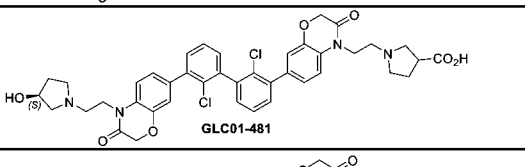
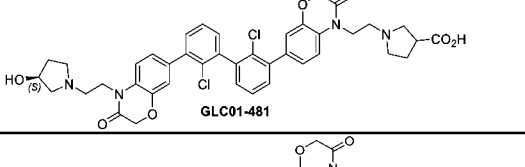
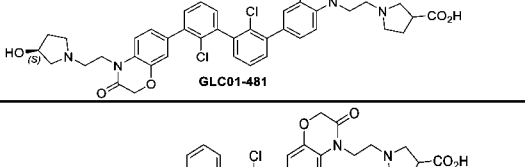
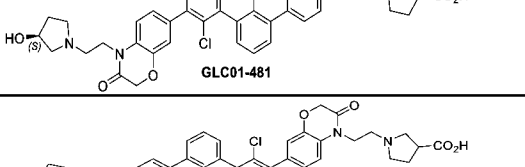
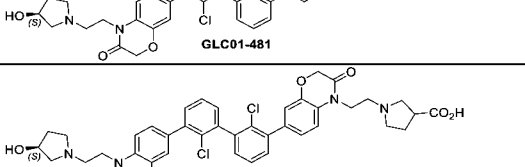
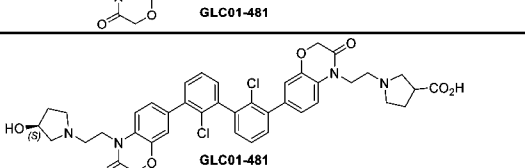
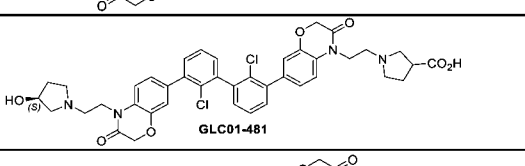
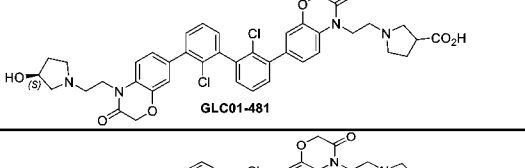
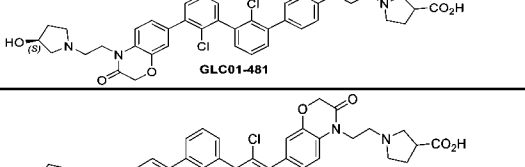
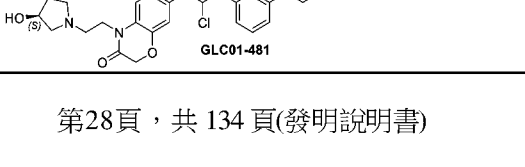
【0167】 在某些實施方案中，側鏈 W₁ 是 ，並且側鏈 W₂ 是 。在另一實施方案中，L₁ 和 L₂ 各自獨立地為 C₁-C₃ 烷基。

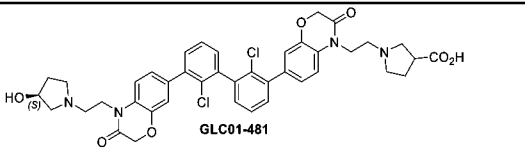
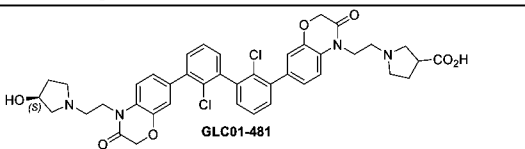
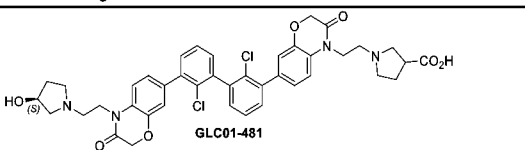
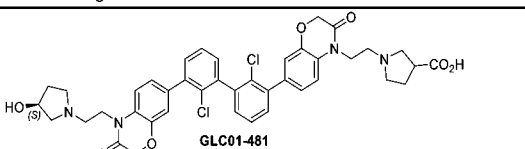
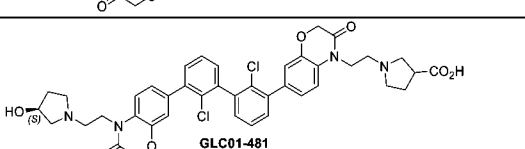
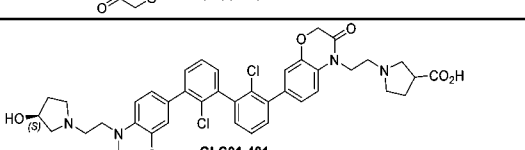
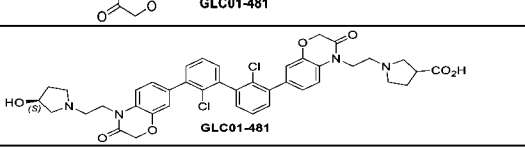
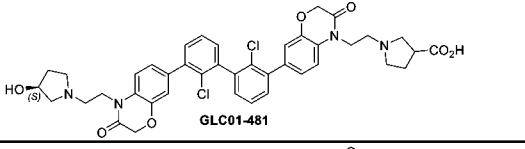
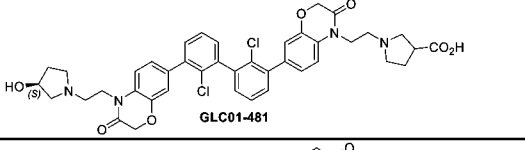
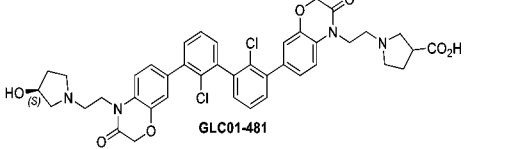
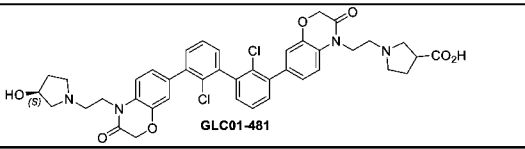
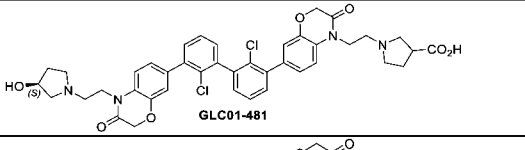
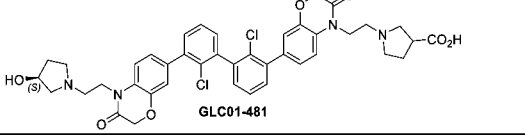
【0168】 本文公開的化合物的某些實施方案沒有限制地列於表 1 中(或其藥物可接受的鹽、立體異構體、立體異構體的混合物、溶劑化物或互變異構體)。

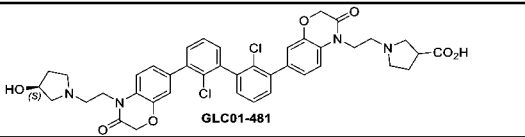
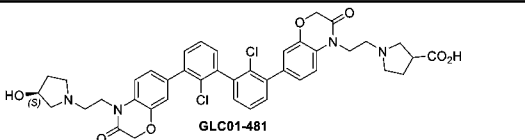
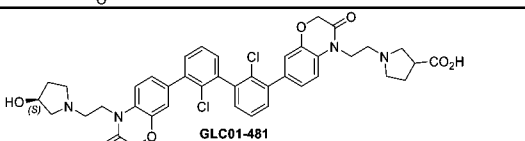
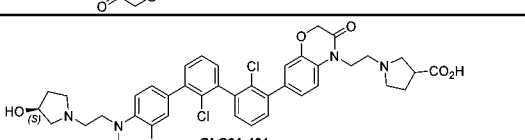
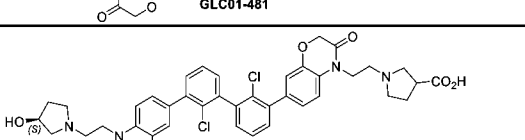
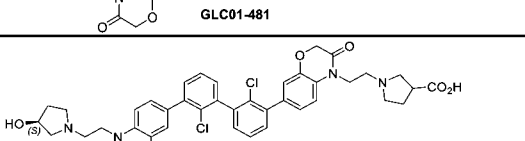
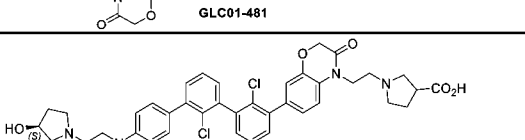
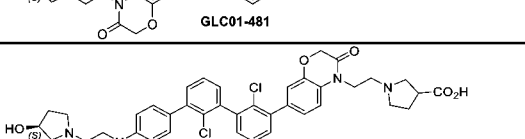
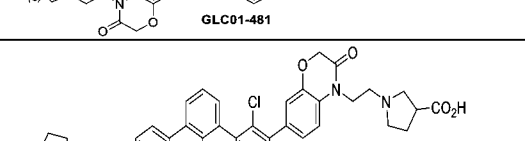
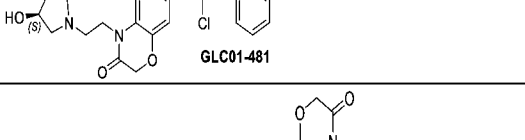
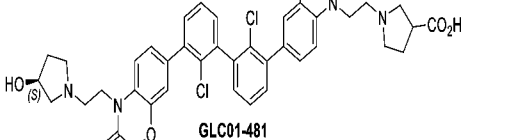
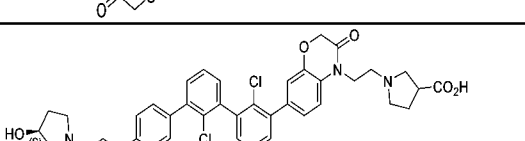
表1

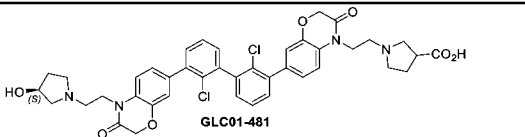
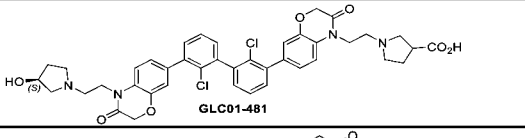
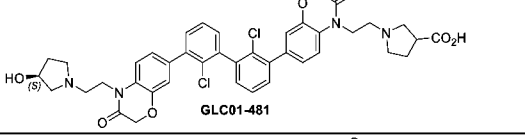
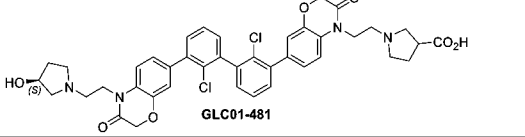
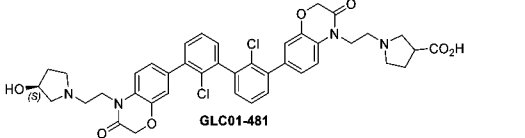
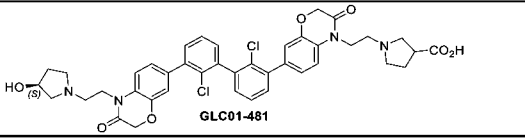
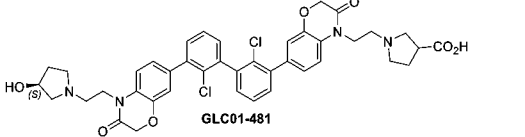
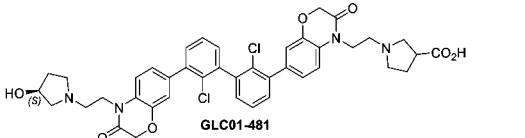
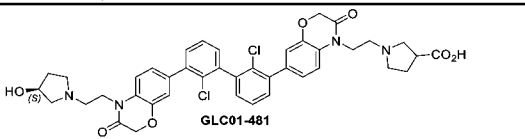
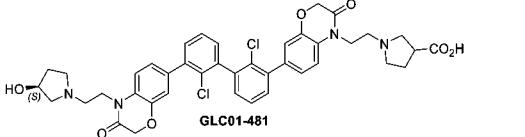
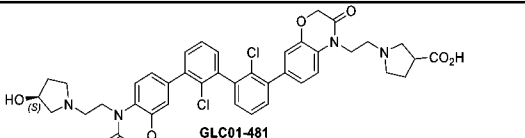
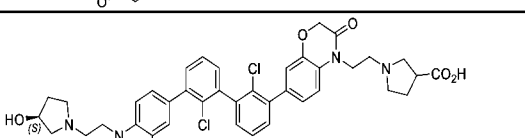
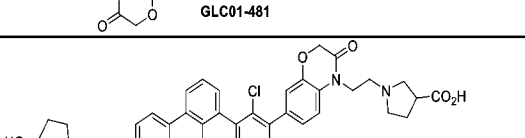
化合物編號	結構	[M+H] ⁺
281		707.43
303		679.45
448		711.47
338		711.50
354		741.50

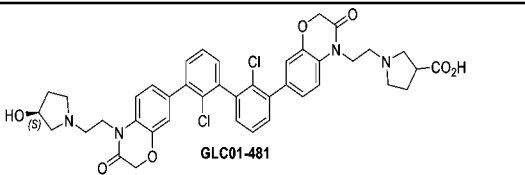
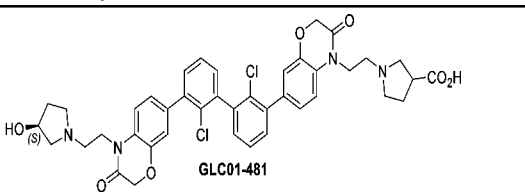
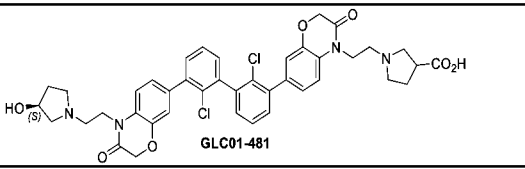
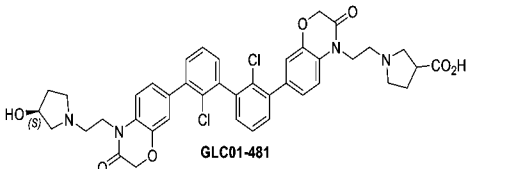
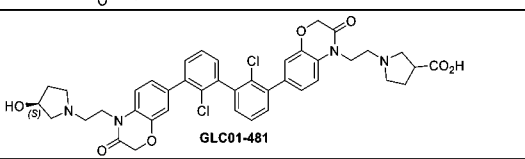
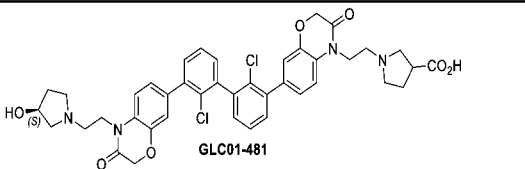
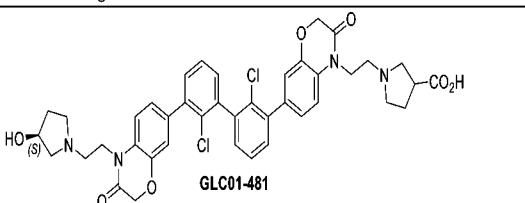
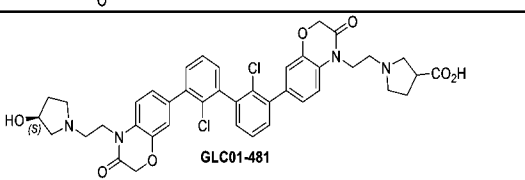
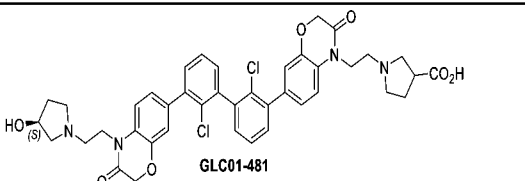
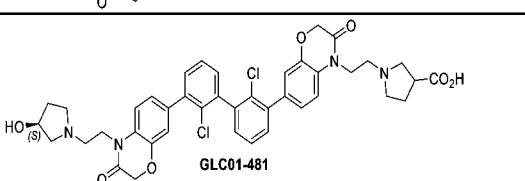
361	 GLC01-481	705.52
363	 GLC01-481	709.44
372	 GLC01-481	767.40
376	 GLC01-481	779.41
381	 GLC01-481	785.12
382	 GLC01-481	769.55
388	 GLC01-481	747.10
395	 GLC01-481	747.11
396	 GLC01-481	747.15
401	 GLC01-481	713.16
402	 GLC01-481	737.52

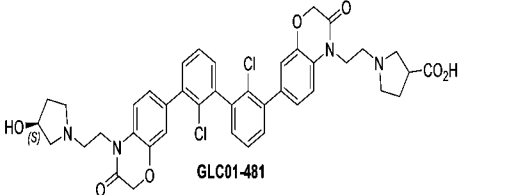
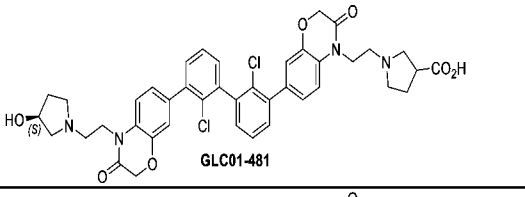
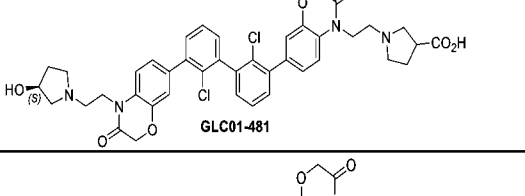
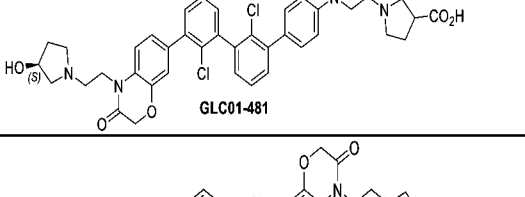
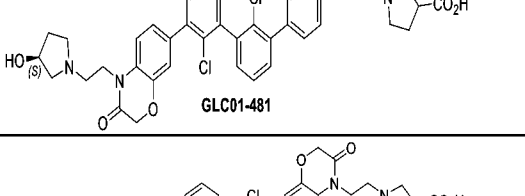
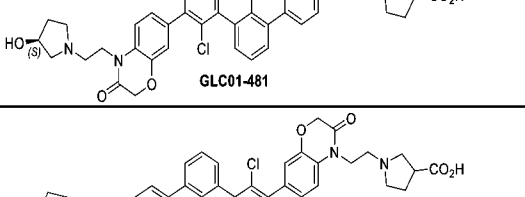
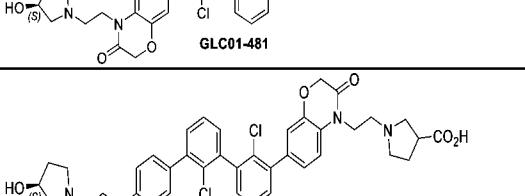
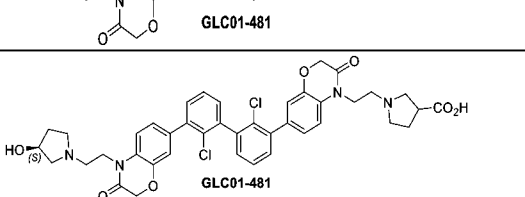
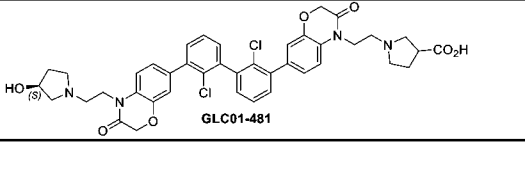
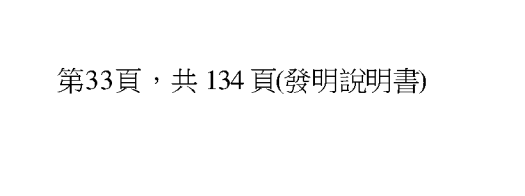
457	 GLC01-481	713.48
466	 GLC01-481	715.15
481	 GLC01-481	771.50
445	 GLC01-481	691.2
449	 GLC01-481	797.3
454	 GLC01-481	831.45
460	 GLC01-481	825.3
461	 GLC01-481	773.55
465	 GLC01-481	779.25
468	 GLC01-481	747.2
469	 GLC01-481	799.2
470	 GLC01-481	807.25
471	 GLC01-481	719.52

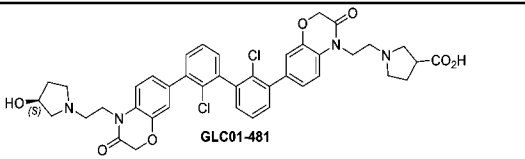
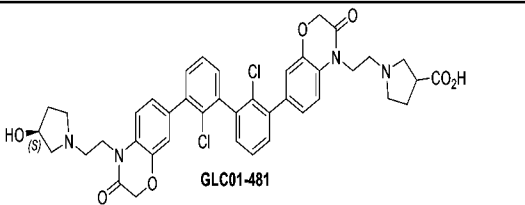
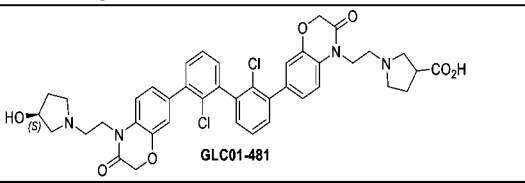
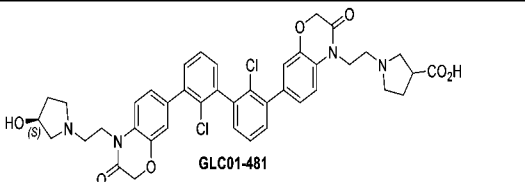
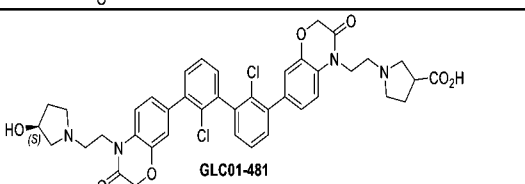
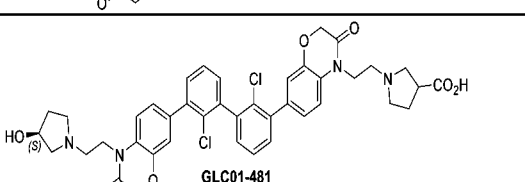
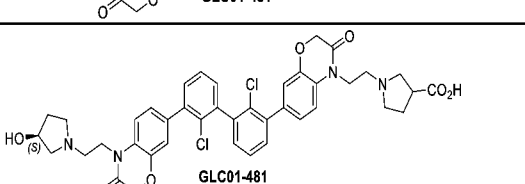
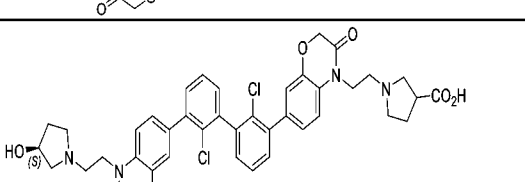
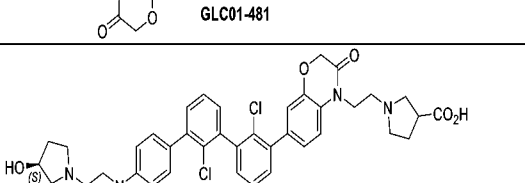
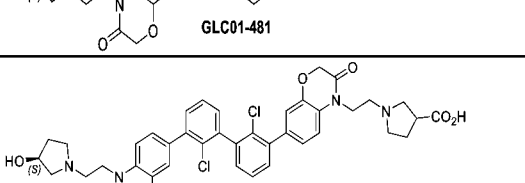
475	 GLC01-481	807.41
476	 GLC01-481	743.2
478	 GLC01-481	831.2
482	 GLC01-481	831.50
483	 GLC01-481	779.25
484	 GLC01-481	831.45
490	 GLC01-481	803.51
491	 GLC01-481	745.2
493	 GLC01-481	745.2
513	 GLC01-481	827.50
527	 GLC01-481	771.48
528	 GLC01-481	807.45
536	 GLC01-481	747.41

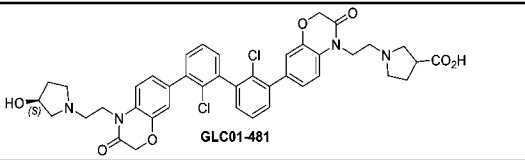
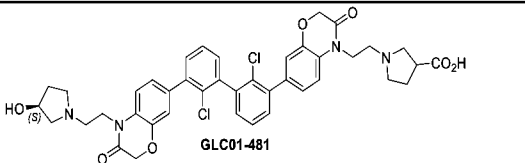
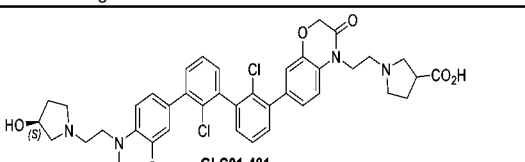
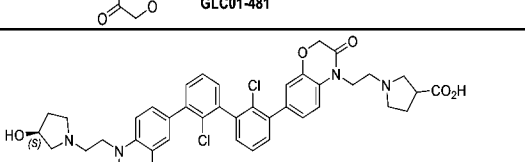
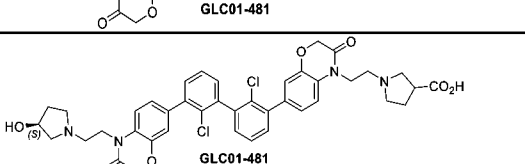
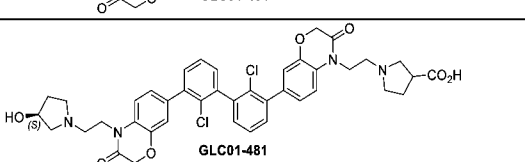
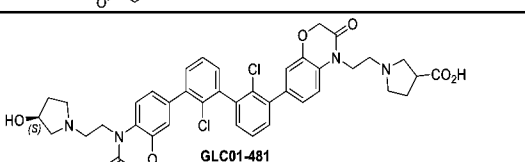
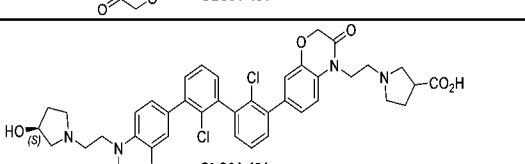
537	 GLC01-481	835.51
541	 GLC01-481	807.49
545	 GLC01-481	807.21
551	 GLC01-481	807.21
552	 GLC01-481	807.21
553	 GLC01-481	779.40
560	 GLC01-481	807.21
566	 GLC01-481	863.77
570	 GLC01-481	833.20
571	 GLC01-481	891.31
573	 GLC01-481	827.18
588	 GLC01-481	807.21

479	 GLC01-481	747.46
480	 GLC01-481	775.50
563	 GLC01-481	807.43
550	 GLC01-481	807.43
554	 GLC01-481	815.33
589	 GLC01-481	871.50
561	 GLC01-481	815.16
557	 GLC01-481	815.16
586	 GLC01-481	795.35
585	 GLC01-481	739.50
514	 GLC01-481	791.58
373	 GLC01-481	711.47
374	 GLC01-481	707.43

375	 GLC01-481	705.42
378	 GLC01-481	605.50
384	 GLC01-481	741.50
386	 GLC01-481	633.37
427	 GLC01-481	777.45
394	 GLC01-481	739.50
397	 GLC01-481	595.40
408	 GLC01-481	767.56
411	 GLC01-481	683.2
503	 GLC01-481	683.2

530	 GLC01-481	755.2
531	 GLC01-481	683.2
535	 GLC01-481	711.2
539	 GLC01-481	735.2
540	 GLC01-481	735.2
412	 GLC01-481	681.41
413	 GLC01-481	715.42
415	 GLC01-481	677.43
459	 GLC01-481	881.4
422	 GLC01-481	997.4

430		749.44
472		715.2
567		767.2
529		683.49
558		711.43
559		715.39
538		603.15
429		614.41
385		629.44
533		731.21

516		728.23
515		713.22
542		648.12
488		771.19
489		742.21
492		727.20
450		711.51
517		697.47

【0169】 本申請還包括本公開的同位素取代的化合物。“同位素取代的”化合物是其中一個或多個原子被具有相同原子數但不同原子量或質量數的原子替代或取代的本申請的化合物，例如，與通常在自然界發現的原子量或質量數(即天然存在的)不同的原子量或質量數。應當理解，“放射性標記的”化合物是已併入至少一個放射性同位素(例如放射性核素)的化合物。

III. 式(I)化合物的用途

【0170】 本申請的另一方面涉及式(I)化合物的用途。式(I)化合物干擾PD-L1和PD-1之間的相互作用，因此可用於治療與PD-1的活性相關的疾病和病症和與PD-L1相關的疾病和病症。

【0171】 在某些實施方案中，式(I)化合物促進 PD-L1 二聚體的形成，並且因此抑制 PD-L1 和 PD-1 之間的相互作用。在某些實施方案中，本公開的化合物或其藥物可接受的鹽或立體異構體用於治療給藥，以增強、刺激和/或增加癌症、慢性感染或敗血症的免疫，包括增強對疫苗接種的反應。在某些實施方案中，本公開提供了抑制 PD-1/PD-L1 蛋白/蛋白相互作用的方法。該方法包括向個體或患者給予有效量的式(I)化合物或其藥物可接受的鹽或立體異構體。式(I)化合物能夠單獨使用，與其他藥劑或療法組合使用，或用作治療包括癌症或感染疾病的疾病或病症的佐劑或新佐劑。對於本文中描述的用途，可使用本公開的任何化合物，包括其任何實施方案。

【0172】 本申請的化合物抑制 PD-1/PD-L1 蛋白/蛋白相互作用，導致 PD-1 通路阻斷。PD-1 的阻斷能夠增強對包括人類在內的哺乳動物的癌細胞和感染性疾病的免疫應答。在某些實施方案中，本公開提供了使用本文中任何式的化合物或其鹽或立體異構體對個體或患者的體內治療，使得抑制癌性腫瘤的生長。如本文所述的任何式的化合物、任何請求項記載的和本文所述的化合物或其鹽或立體異構體能夠用於抑制癌性腫瘤的生長。或者，如本文所述的任何式的化合物或任何請求項記載的和本文所述的化合物或其鹽或立體異構體能夠與如下所述的其他藥劑或標準癌症治療結合使用。在一實施方案中，本公開提供了抑制腫瘤細胞體外生長的方法。該方法包括使腫瘤細胞與如本文所述的任何式的化合物

或任一請求項記載的和本文所述的化合物或其鹽或立體異構體體外接觸。在另一實施方案中，本公開提供了抑制個體或患者中腫瘤細胞生長的方法。該方法包括向需要該方法的個體或患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、或任一請求項記載的和本文所述的化合物、或其鹽或立體異構體。

【0173】 在某些實施方案中，本文提供了治療癌症的方法。該方法包括向需要該方法的患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物、或其鹽。癌症的實例包括可使用本公開的化合物抑制其生長的癌症和通常對免疫療法響應的癌症。

【0174】 使用本公開的化合物可以治療的癌症的實例包括但不限於：骨癌，胰腺癌，皮膚癌，頭頸癌，皮膚或眼內惡性黑素瘤，子宮癌，卵巢癌，直腸癌，肛門周圍癌，胃癌，睪丸癌，子宮癌，輸卵管癌，子宮內膜癌，子宮內膜癌，宮頸癌，陰道癌，外陰癌，霍奇金病，非霍奇金淋巴瘤，食管癌，小腸癌，內分泌系統癌，甲狀腺癌，甲狀旁腺癌，腎上腺癌，軟組織肉瘤，尿道癌，陰莖癌，包括急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病的慢性或急性白血病，小兒實體瘤，淋巴細胞淋巴瘤，膀胱癌，腎或尿道癌，腎盂癌，中樞神經系統(CNS)瘤，原發性 CNS 淋巴瘤，腫瘤血管生成，脊髓軸腫瘤，腦幹膠質瘤，垂體腺瘤，卡波西氏肉瘤，表皮癌，鱗狀細胞癌，T-細胞淋巴瘤，包括由石棉誘導的癌症的環境誘導的癌症，以及所述癌症的組合。本公開的化合物還可用於治療轉移癌，尤其是表達 PD-L1 的轉移癌。

【0175】 在某些實施方案中，使用本公開的化合物可以治療的癌症包括黑素瘤(例如，轉移性惡性黑素瘤、皮膚黑素瘤)、腎癌(例如，透明細胞癌)、前列腺癌(例如，激素難治性前列腺腺癌)、乳腺癌(例如，浸潤性乳腺癌)、結腸癌、

肺癌(例如，非小細胞肺癌和小細胞肺癌)、鱗狀細胞頭頸癌(例如，頭和頸的鱗狀細胞癌)、尿路上皮癌(例如，膀胱癌、非肌層侵潤性膀胱癌(NMIBC))以及具有高度微衛星不穩定性(MSI^{hgh})的癌症。

【0176】 此外，本公開包括使用本公開的化合物可以抑制其生長的難治或復發性惡性腫瘤。

【0177】 在某些實施方案中，使用本公開的化合物可以治療的癌症包括但不限於：實體瘤(例如，前列腺癌、結腸癌、食管癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌(例如淋巴瘤，白血病，諸如急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性髓系白血病(CML)、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 和復發濾泡性)、霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤以及所述癌症的組合。

【0178】 在某些實施方案中，使用本公開的化合物可以治療的癌症包括但不限於：膽管細胞癌、膽管癌、膽道癌、三陰性乳腺癌、橫紋肌肉瘤、小細胞肺癌、平滑肌肉瘤、肝細胞癌、尤因肉瘤、腦癌、腦瘤、星形細胞瘤、成神經細胞瘤、神經纖維瘤、基底細胞癌、軟骨肉瘤、上皮樣肉瘤、眼癌、輸卵管癌、胃腸癌、胃腸基質腫瘤、毛細胞白血病、腸道癌、胰島細胞癌、口腔癌、口腔癌、口腔癌、咽喉癌、喉癌、唇癌、間皮瘤、頸癌、鼻腔癌、眼癌、眼黑素瘤、骨盆癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、鼻竇癌、脊髓癌、舌癌、小管癌、尿道癌和輸尿管癌。

【0179】在某些實施方案中，使用本公開的化合物可以治療的疾病和適應證包括但不限於血液癌、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌和皮膚癌。

【0180】示例性的血液癌包括淋巴瘤和白血病，例如急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)、急性早幼粒細胞白血病(APL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性髓系白血病(CML)、彌漫大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 和復發濾泡性)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增殖性疾病(例如，原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅細胞增多症(PV)和原發性血小板增多症(ET))、骨髓增生異常綜合征(MDS)、T 細胞急性淋巴細胞性淋巴瘤(T-ALL)和多發性骨髓瘤(MM)。

【0181】示例性的肉瘤包括軟骨肉瘤、尤因肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤和畸胎瘤。

【0182】示例性的肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)(例如鱗狀細胞 NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞、未分化的小細胞、未分化的大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨樣錯構瘤和間皮瘤。

【0183】示例性的胃腸癌包括食管癌(癌、鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、腺癌)、胰腺癌(導管腺癌、胰島瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、舒血管腸肽瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)和結腸直腸癌(例如，結直腸腺癌)。

【0184】 示例性的泌尿生殖道癌症包括腎癌(腺癌、Wilm's 瘤[腎母細胞瘤])、膀胱和尿道癌(鱗狀細胞癌、過渡細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)和睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)。在某些實施方案中，癌症是泌尿系統腫瘤(例如，乳頭狀腎癌、睪丸生殖細胞癌、腎嫌色細胞癌、腎透明細胞癌或前列腺腺癌)。

【0185】 示例性的肝癌包括肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管細胞癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤和血管瘤。

【0186】 示例性的骨癌包括例如成骨肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨粘液樣纖維瘤、骨樣骨瘤和巨細胞瘤。

【0187】 示例性的神經系統癌症包括顱骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦癌(星形細胞瘤、成神經管細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果體瘤)、膠質母細胞瘤、多形式膠質母細胞瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)和脊髓癌(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)以及成神經細胞瘤和 Lhermitte-Duclos 病。

【0188】 示例性的婦科癌症包括子宮癌(子宮內膜癌)、宮頸癌(宮頸癌、癌前宮頸非典型增生)、卵巢癌(卵巢癌(漿液性囊腺癌、漿液性腺癌、粘液性囊腺癌、未分類的癌)、卵巢顆粒細胞瘤、Sertoli-Leydig 細胞瘤、無性細胞瘤、惡性畸胎

瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)和輸卵管癌。

【0189】 示例性的皮膚癌包括黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌(例如，皮膚鱗狀細胞癌)、卡波西肉瘤、發育不良的痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤和癍痕疙瘩。在某些實施方案中，使用本公開的化合物可以治療的疾病和適應證包括但不限於鎌狀細胞病(例如鎌狀細胞貧血)、三陰性乳腺癌(TNBC)、骨髓增生異常綜合征、睪丸癌、膽管癌、食管癌和尿路上皮癌。

【0190】 使用本公開化合物的 PD-1 通路阻斷也能用於治療感染，例如病毒、細菌、真菌和寄生蟲感染。在某些實施方案中，本文提供了治療感染的方法。該方法包括向需要該方法的患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物、或其鹽。本公開的方法可以治療的引起感染的病毒的實例包括但不限於人類免疫缺陷病毒，人乳頭瘤病毒，流感，甲、乙、丙或丁型肝炎病毒，腺病毒，痘病毒，單純皰疹病毒，人類巨細胞病毒，冠狀病毒，嚴重急性呼吸綜合征病毒，埃博拉病毒和麻疹病毒。在某些實施方案中，本公開的方法可以治療的引起感染的病毒包括但不限於肝炎(甲、乙、或丙)、皰疹病毒(例如 VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II 以及 CMV、Epstein Barr 病毒)、腺病毒、流感病毒、蟲媒黃病毒、埃可病毒、鼻病毒、柯薩奇病毒、冠狀病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、細小病毒、牛痘病毒、HTLV 病毒、登革熱病毒、乳頭瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒、肺結核和蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0191】 本公開提供了治療細菌感染的方法。該方法包括向需要該方法的患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本

文所述的化合物、或其鹽。本公開的方法可以治療的引起感染的病原細菌的非限制性實例包括：衣原體、立克次體(*rickettsial*)細菌、分枝桿菌(*mycobacteria*)、葡萄球菌(*staphylococci*)、鏈球菌(*streptococci*)、肺炎雙球菌(*pneumonococci*)、腦膜炎球菌(*meningococci*)和淋球菌(*gonococci*)、克雷伯氏菌屬(*klebsiella*)、變形桿菌屬(*proteus*)、沙雷氏菌屬(*serratia*)、假單胞菌屬(*Pseudomonas*)、軍團菌屬(*legionella*)、白喉、沙門氏菌屬(*salmonella*)、桿菌(*bacilli*)、霍亂、破傷風、肉毒中毒、炭疽、鼠疫、鉤端螺旋體病以及萊姆病細菌。

【0192】 本公開提供了治療真菌感染的方法。該方法包括向需要該方法的患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物、或其鹽。本公開的方法可以治療的引起感染的病原真菌的非限制性實例包括念珠菌屬(*Candida*)(白色(*albicans*)、克魯斯(*krusei*)、光滑(*glabrata*)、熱帶(*tropicalis*)等)、新型隱球菌(*cryptococcus neoformans*)、麴黴屬(*Aspergillus*)(煙曲黴菌(*fumigatus*)、黑麴黴(*niger*)等)、毛黴目屬(*Genus Mucorales*)(毛黴菌(*mucor*)、犁頭黴屬(*absidia*)、如根黴(*rhizophus*))、申克氏孢子絲菌(*Sporothrix schenckii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌屬(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球黴菌(*Coccidioides immitis*)和荚膜組織胞漿菌(*Histoplasma capsulatum*)。

【0193】 本公開提供了治療寄生蟲感染的方法。該方法包括向需要該方法的患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物、或其鹽。本公開的方法可以治療的引起感染的病原寄生蟲的非限制性實例包括：溶組織內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、結腸小袋蟲(*Balantidium coli*)、福氏內格裡(*Naegleria fowleri*)、棘變形蟲屬(*Acanthamoeba sp.*)、

賈第鞭毛蟲屬(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium sp.*)、卡氏肺孢子(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、田鼠巴貝蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼蟲(*Leishmania donovani*)、弓形蟲(*Toxoplasma gondi*)以及巴西日圓線蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0194】 在某些實施方案中，本文提供了治療炎症的方法。該方法包括向需要該方法的患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物、或其鹽。

【0195】 在某些實施方案中，本文提供了治療自身免疫性疾病的方法。該方法包括向需要該方法的患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物、或其鹽。

【0196】 式(I)化合物或其任何實施方案可以具有令人滿意的藥理特性和有前景的生物醫藥性質，例如毒理學特性、代謝和藥代動力學性質、溶解度和滲透性。應當理解，適當的生物醫藥性質的測定在所屬技術領域中具有通常知識者的知識範圍內，例如測定細胞的細胞毒性或抑制某些靶或通道以測定潛在毒性。

【0197】 在某些實施方案中，本申請的化合物可用於預防或降低本文所指的任何疾病進展的風險；例如，預防或降低個體中疾病、疾病狀態或病症進展的風險，所述個體可能易患疾病、疾病狀態或病症，但尚未經歷或顯示疾病的病理或症狀。

【0198】 在某些實施方案中，本公開提供了增強、刺激和/或增加患者中免疫應答的方法。該方法包括向需要該方法的患者給予治療有效量的如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物或組合物、或其鹽。

組合療法

【0199】 本公開的化合物能夠與一種或多種用於治療疾病(例如癌症或感染)的療法組合使用。使用組合療法可以治療的疾病和適應證的實例包括如本文所述的那些。

【0200】 癌症的實例包括實體瘤和非實體瘤，諸如液體瘤、血癌。感染的實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。例如，本公開的化合物能夠與以下激酶的一種或多種抑制劑組合以治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK、TGF-PR、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFotR、PDGi'PR、PI3K (α 、 β 、 γ 、 δ 以及多重的或選擇性的)、CSF1R、KIT、FLK-1I、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、IRKA、TRKB、TRKC、TAM激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/FH2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK以及B-Raf。在某些實施方案中，本公開的化合物能夠與以下抑制劑中的一種或多種組合以治療癌症或感染。能夠與本公開的化合物組合以治療癌症和感染的抑制劑的非限制性實例包括FGFR抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4，例如培米替尼(INCY54828)、INCB62079)、JAK抑制劑(JAK1和/或JAK2，例如，盧梭利替尼、巴瑞替尼或itacitinib(INCB39110))、IDO抑制劑(例如，艾卡噪司他、NLG919或BMS-986205、MK7162)、LSD1抑制劑(例如，INCB59872和INCB60003)、TDO抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如，Parsaclisib(INCB50465)和INCB50797)、PI3K- γ 抑制劑

(例如，PI3K- γ 選擇性抑制劑)、Pim抑制劑(例如，INCB53914)、EGFR抑制劑(也稱為ErB-1或HER-1；例如，厄洛替尼、吉非替尼、凡德他尼、奧希替尼、西妥昔單抗、耐昔妥珠單抗或帕尼單抗)、VEGFR抑制劑或通路阻斷劑(例如，貝伐單抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、西妥昔單抗、布替卡尼、拉替尼單抗)、PARP抑制劑(例如，奧拉帕尼、普利那尼、威尼替尼、拉克雷尼單抗、他拉唑帕利、或尼拉帕利)、CSF1R抑制劑、TAM受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl和Mer)、腺苷受體拮抗劑(例如，A2a/A2b受體拮抗劑)、HPK1抑制劑、趨化因數受體抑制劑(例如，CCR2或CCR5抑制劑)、SHP1/2磷酸酶抑制劑、組蛋白脫乙酰酶抑制劑(HDAC)(例如，HDAC8抑制劑)、血管生成抑制劑、白介素受體抑制劑、溴和額外末端家族成員抑制劑(例如，溴域抑制劑或BET抑制劑，如INCB54329和INCB57643)、精胺酸酶抑制劑(INCB001158)、PARP抑制劑(如盧卡帕尼或奧拉帕尼)、sitravatinib、B-Raf抑制劑-MEK抑制劑組合(例如，恩考芬尼加比美替尼、達拉菲尼加曲美替尼或考比替尼加維莫非尼)以及腺苷受體拮抗劑或其組合。

【0201】在某些實施方案中，本公開的化合物能夠與TLR7激動劑(例如，咪喹莫特)組合。

【0202】本公開的化合物還能與治療癌症的其他方法組合使用，例如通過化療、放療、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或外科手術。免疫療法的實例包括細胞因數治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫療法、癌症疫苗、單複製抗體、雙特異性或多特異性抗體、抗體藥物偶聯物、T細胞輸入、Toll受體激動劑、STING激動劑、RIG-I激動劑、溶瘤細胞病毒療法和包括沙利度胺或JAK1/2抑制劑、PI3K6抑制劑等的免疫調節小分子。化合物能夠與一種或多種諸如化療劑的抗癌藥物組合給予。化療藥物的實例包括以下任一：阿

巴瑞克、阿地白介素、阿侖單抗、阿利維 A 酸、別嘌吟醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷、貝伐單抗、蓓薩羅丁、巴瑞替尼、博來黴素、硼替佐米、靜脈注射白消安、口服白消安、卡普鞏酮、卡培他濱、卡鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素 D、達肝素鈉、達沙替尼、柔紅黴素、地西他濱、denileukin、地尼白介素、右雷佐生、多西他賽、多柔比星、丙酸屈他雄酮、依庫麗單抗、表柔比星、厄洛替尼、雌莫司汀、依託泊苷磷酸酯、依託泊苷、依西美坦、枸橼酸芬太尼、非格司亭、氟尿苷、氟達拉濱、氟脲嘧啶、氟維司群、吉非替尼、吉西他濱、吉妥單抗、醋酸戈舍瑞林、醋酸組氨瑞林、替伊莫單抗、伊達比星、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼、干擾素 α -2a、伊立替康、拉帕替尼、來那度胺、來曲唑、甲醯四氫葉酸、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、醋酸甲地孕酮、美法侖、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、絲裂黴素 C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸諾龍、奈拉濱、諾非妥莫單抗、奧沙利鉑、紫杉醇、帕米膦酸二鈉、帕尼單抗、培門冬酶、聚乙二醇化非格司亭、培美曲塞二鈉、噴司他丁、呱泊溴烷、普卡黴素、甲基苄肼、拉布立酶、利妥昔單抗、蘆可替尼、索拉非尼、鏈脲佐菌素、舒尼替尼、馬來酸舒尼替尼、它莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、鞏內酯、沙利度胺、硫鳥嘌呤、噻替派、托撲替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲妥珠單抗、維甲酸、烏拉莫司汀、戊柔比星、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、伏立諾他和唑來膦酸。

【0203】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，例如曲妥珠單抗(赫塞汀)、對諸如 CTLA-4(例如，易普利姆瑪)、4-1BB(例如，urelumab、utomilumab)的共刺激分子的抗體，對 PD-1 和 PD-L1 的抗體或對細胞因數(IL-10、TGF-b 等)的抗體。能夠

與本公開的化合物組合以治療癌症或諸如病毒、細菌、真菌和寄生蟲感染的感染的 PD-1 和/或 PD-L1 的抗體的實例包括但不限於：納武利尤單抗、帕博利珠單抗、阿替利珠單抗、德瓦魯單抗、阿維魯單抗和 SHR-1210。

【0204】本公開的化合物能夠與一種或多種用於治療諸如癌症或感染的疾病的免疫檢查點抑制劑組合使用。

【0205】示例性的免疫檢查點抑制劑包括針對免疫檢查點分子，如 CBL-B、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精氨酸酶、CD137(也稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1 以及 PD-L2 的抑制劑。在某些實施方案中，免疫檢查點分子是選自 CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 和 CD137 的刺激性的檢查點分子。在某些實施方案中，免疫檢查點分子是選自 A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3 和 VISTA 的抑制性的檢查點分子。在某些實施方案中，本文提供的化合物能夠與選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑和 TGF β 抑制劑的一種或多種藥劑組合使用。

【0206】在某些實施方案中，免疫檢查點分子的抑制劑是抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0207】在某些實施方案中，免疫檢查點分子的抑制劑是 PD-1 抑制劑，例如抗 PD-1 單複製抗體。在某些實施方案中，抗 PD-1 單複製抗體是納武利尤單抗、帕博利珠單抗(也稱為 MK-3475)、匹地利珠單抗、SHR-1210、PDR001 或 AMP-224。在某些實施方案中，抗 PD-1 單複製抗體是納武利尤單抗或帕博利珠單抗。在某些實施方案中，抗 PD1 抗體是帕博利珠單抗。

【0208】 在某些實施方案中，免疫檢查點分子的抑制劑是 CTLA-4 的抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在某些實施方案中，抗 CTLA-4 抗體是易普利姆瑪或曲美木單抗。

【0209】 在某些實施方案中，免疫檢查點分子的抑制劑是 LAG3 的抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在某些實施方案中，抗 LAG3 抗體是 BMS-986016、LAG525 或 INCAGN2385。

【0210】 在某些實施方案中，免疫檢查點分子的抑制劑是 TIM3 的抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在某些實施方案中，抗 TIM3 抗體是 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0211】 在某些實施方案中，免疫檢查點分子的抑制劑是 GITR 的抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在某些實施方案中，抗 GITR 抗體是 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323 或 MEDI1873。

【0212】 在某些實施方案中，免疫檢查點分子的抑制劑是 OX40 的抑制劑，例如，抗 OX40 抗體或 OX40L 融合蛋白。在某些實施方案中，抗 OX40 抗體是 MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998 或 BMS-986178。在某些實施方案中，OX40L 融合蛋白是 MEDI6383。

【0213】 本公開的化合物還能夠與一種或多種抗炎劑、類固醇、免疫抑制劑或治療性抗體組合使用。

【0214】 如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物或其鹽能夠與另一免疫原性劑組合，諸如癌細胞、純化的腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽和碳水化合物分子)、細胞以及用編碼免疫刺激細胞因數的基因轉染的細胞。能夠使用的腫瘤疫苗的非限制性實例包括黑素瘤抗原的肽，例如

gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI 和/或酪胺酸酶的肽，或被轉染以表達細胞因數 GM-CSF 的腫瘤細胞。

【0215】如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物或其鹽能夠與用於治療癌症的免疫程式組合使用。在某些實施方案中，轉導腫瘤細胞以表達 GM-CSF。在某些實施方案中，腫瘤疫苗包括來自涉及人類癌症的病毒，例如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 和 HCV)和卡波西氏肉瘤疱疹病毒(KHSV)的蛋白。在某些實施方案中，本公開的化合物能夠與腫瘤特异性抗原組合使用，例如與腫瘤組織本身分離的熱休克蛋白。在某些實施方案中，如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物或其鹽能夠與樹突細胞免疫組合以啟動強效的抗腫瘤回應。

【0216】本公開的化合物能夠與將表達 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受體的效應細胞靶向腫瘤細胞的雙特异性大環肽組合使用。本公開的化合物還能與啟動宿主免疫回應性的大環肽組合。

【0217】本公開的化合物能夠與用於治療造血來源的多種腫瘤的骨髓移植組合使用。

【0218】如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物或其鹽能夠與疫苗組合使用，以刺激對病原體、毒素和自身抗原的免疫應答。

【0219】當向患者給予多於一種藥劑時，他們能夠同時、單獨、序貫或組合給予(例如，用於多於兩種藥劑)。

製劑、劑型和給藥途徑

【0220】 當用作藥物時，本公開的化合物能以藥物組合物的形式給予。因此，本公開提供了組合物，其包含如本文所述的任何式的化合物、任一請求項記載的和本文所述的化合物或其藥物可接受的鹽，或其任何實施方案、以及至少一種藥物可接受的載體或賦形劑。這些組合物能以藥學領域熟知的方式製備，並且能通過各種途徑給予，這取決於是否為局部或全身治療以及待治療的區域。給藥可以是局部的(包括經皮、表皮、眼睛以及粘膜，包括鼻內、陰道和直腸遞送)、肺部的(例如，通過包括通過霧化器的吸入或吹入粉末或氣溶膠；氣管內或鼻內)、口服或腸胃外的。腸胃外給藥包括靜脈、動脈、皮下、腹膜內、肌內或者注射或輸注；或諸如鞘內顱內或心室內給藥。

【0221】 腸胃外給藥可以是單一的單次劑量的形式，或者可以是例如通過連續灌注泵。用於局部給藥的藥物組合物和製劑可包括透皮貼劑、軟膏劑、洗劑、霜劑、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體和粉劑。常規的藥物載體、水性的、粉末或油性基、增稠劑等可能是必需的或期望的。

【0222】 本申請還包括藥物組合物，其含有與一種或多種藥物可接受的載體或賦形劑組合的作為活性成分的本公開的化合物或其藥物可接受的鹽。在某些實施方案中，組合物適用於局部給藥。在製備本申請的組合物的過程中，活性成分通常與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或封閉在諸如膠囊、小袋、紙或其他容器的形式的載體內。當賦形劑用作稀釋劑時，它可以是固體、半固體或液體材料，其充當活性成分的載體(vehicle)、載體(carrier)或介質。因此，組合物可以是片劑、丸劑、粉劑、錠劑、囊劑、扁囊劑、酏劑、混懸劑、乳劑、溶液劑、糖漿劑、氣霧劑(作為固體或在液體介質中)、含有例如高至 10%重量比活性化合物的軟膏劑、軟和硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液和無菌包裝粉末的形式。

【0223】 在製備製劑時，能夠研磨活性化合物以在與其他成分組合之前提供適當的細微性。如果活性化合物基本上不溶解，則可將其研磨至小於 200 目的細微性。如果活性化合物是基本上水溶性的，則能夠通過研磨來調節細微性以在製劑中提供基本均勻的分佈，例如約 40 目。

【0224】 可以使用已知的諸如濕磨的研磨過程來研磨本申請的化合物，以獲得適合片劑成型和其他製劑類型的細微性。能通過本領域已知的方法製備本申請化合物的細分(納米顆粒)製劑，參見例如 WO 2002/000196。

【0225】 合適的賦形劑的某些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、纖維素、水、糖漿和甲基纖維素。製劑還能夠包括：潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂和礦物油；潤濕劑；乳化劑和懸浮劑；防腐劑，例如甲基-和丙基羥基-苯甲酸酯；甜味劑；和矯味劑。能夠採用本領域已知的過程配製本申請的組合物以便給予患者後提供活性成分的快速、持續或延遲釋放。

【0226】 在某些實施方案中，藥物組合物包含矽化微晶纖維素(SMCC)和本文所述的至少一種化合物或其藥物可接受的鹽。在某些實施方案中，矽化微晶纖維素包含約 98%重量比的微晶纖維素和約 2%重量比的二氧化矽。

【0227】 在某些實施方案中，組合物是包含本文所述的至少一種化合物或其藥物可接受的鹽和至少一種藥物可接受的載體或賦形劑的緩釋組合物。在某些實施方案中，組合物包含至少一種本文所述的化合物或其藥物可接受的鹽，和至少一種選自微晶纖維素、乳糖一水合物、羥丙基甲基纖維素和聚環氧乙烷的組分。在某些實施方案中，組合物包含至少一種本文所述的化合物或其藥物可接受的鹽、微晶纖維素、乳糖一水合物以及羥丙基甲基纖維素。在某些實施方案中，

組合物包含至少一種本文所述的化合物或其藥物可接受的鹽、微晶纖維素、乳糖一水合物以及聚環氧乙烷。在某些實施方案中，組合物還包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在某些實施方案中，微晶纖維素是 Avicel PH102™。在某些實施方案中，乳糖一水合物是 Fast-flo 316™。在某些實施方案中，羥丙基甲基纖維素是羥丙基甲基纖維素 2208 K4M(例如甲基纖維素 K4 M Premier™)和/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV(例如甲基纖維素 K00LV™)。在某些實施方案中，聚環氧乙烷是聚環氧乙烷 WSR 1105(例如，Poly ox WSR 1105™)。

【0228】 在某些實施方案中，使用濕法造粒製備組合物。在某些實施方案中，使用幹法制粒製備組合物。

【0229】 組合物能夠以單位劑型配製，每一劑量含有約 5 至約 1000 mg(1 g)，更通常約 100 mg 至約 500mg 的活性成分。在某些實施方案中，每一劑量含有約 10 mg 的活性成分。在某些實施方案中，每一劑量含有約 50 mg 的活性成分。在某些實施方案中，每一劑量含有約 25 mg 的活性成分。術語“單位劑型”係指適合作為人類個體和其他哺乳動物的單一劑量的物理離散單元，每一單位含有與合適的藥物賦形劑相關的經計算以產生期望治療效果的預定量的活性材料。

【0230】 用於配製藥物組合物的組分具有高純度並且基本上不含潛在有害的污染物(例如，至少國家食品級，通常至少分析級，更典型地至少藥物級)。特別是對於人類消費，較佳在美國食品藥品監督管理局的適用規定中定義的良好操作規範標準下製造或配製該組合物。例如，合適的製劑可以是無菌的和/或基本上等滲的和/或完全符合美國食品藥品監督管理局的所有良好操作規範的規定。

【0231】 活性化合物可以在寬劑量範圍內有效，並且通常以治療有效量給予。然而，應當理解，根據包括待治療的疾病狀態，選擇的給藥途徑，給予的實際化合物，個體患者的年齡、體重和回應，患者症狀的嚴重性等內在的相關情況，實際給予的化合物的量將通常由醫師確定。

【0232】 本申請化合物的治療劑量能夠根據例如進行治療的特定用途、化合物的給藥方式、患者的健康和狀況以及處方醫師的判斷而變化。藥物組合物中的本申請化合物的比例或濃度能夠根據包括劑量、化學特性(如疏水性)和給藥途徑內在的許多因素而變化。例如，能夠在含有約 0.1% 至約 10% w/v 的化合物的水性生理緩衝溶液中提供本申請的化合物以用於腸胃外給藥。某些典型的劑量範圍為每天約 1 pg/kg 體重至約 1 g/kg 體重。在某些實施方案中，劑量範圍為每天約 0.01 mg/kg 體重至約 100 mg/kg 體重。劑量可能取決於這樣的變數：疾病或病症的進展類型和程度、特定患者的總體健康狀態、所選擇的化合物的相對生物效力、賦形劑的配方及其給藥途徑。能夠從源自體外或動物模型測試系統的劑量回應曲線外推有效劑量。

【0233】 為了製備諸如片劑的固體組合物，將主要活性成分與藥物賦形劑混合以形成含有本申請化合物的均勻混合物的固體預配製組合物。當將這些預配製組合物稱為均勻時，活性成分通常均勻地分散在整個組合物中，使得組合物能夠容易地被再分為相同效果的單位劑型，例如片劑、丸劑和膠囊劑。然後將該固體預配製物再分為含有例如約 0.1 至約 1000 mg 的本申請的活性成分的上述類型的單位劑型。

【0234】 本申請的片劑或丸劑能夠塗覆或以其他方式混合，以提供給予長效優點的劑型。例如，片劑或丸劑可包括內劑量組分和外劑量組分，外劑量組分

為包封內劑量組分的形式。兩個組分能夠通過腸溶層分離，該腸溶層用於抵抗在胃中的分解並且允許內部組分完整地傳遞到十二指腸中或在釋放時延緩。多種材料能用於此類腸溶層或包衣，此類材料包括多種聚合酸和聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇和醋酸纖維素等材料的混合物。

【0235】 能夠將本申請的化合物和組合物併入的用於口服或通過注射給予的液體劑型包括水溶液、適當矯味糖漿、水性或油性混懸液和含有諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的食用油的矯味乳液，以及酞劑和類似的藥物載體。

【0236】 用於吸入或吹入的組合物包括藥物可接受的水性或有機溶劑或其混合物中的溶液和混懸液以及粉末。液體或固體組合物可以含有前述的合適的藥物可接受的賦形劑。在某些實施方案中，通過口或鼻呼吸途徑給予組合物，以進行局部或全身作用。能夠通過使用惰性氣體霧化組合物。可以直接從霧化裝置吸入霧化溶液，或者霧化裝置能夠與面罩、面帳或間歇式正壓呼吸機連接。能夠以適當的方式經口或鼻從遞送製劑的裝置給予溶液、混懸液或粉末組合物。

【0237】 局部製劑可以含有一種或多種常規載體。在某些實施方案中，軟膏劑可以含有水和選自例如液體石蠟、聚環氧乙烷烷基醚、丙二醇、白凡士林等的一種或多種疏水載體。霜劑的載體組合物能夠基於與甘油和諸如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯和十六烷基硬脂醇的一種或多種其他組分組合的水。能夠使用異丙醇和水，適當地與諸如甘油、羥乙基纖維素等其他組分組合而配製凝膠。在某些實施方案中，局部製劑含有至少約 0.1%重量比、至少約 0.25%重量比、至少約 0.5%重量比、至少約 1%重量比、至少約 2%重量比或至少約 5%重量比的本申請化合物。能夠將局部製劑適當地包裝在例如 100 g 的管中，該管

任選地與用於治療諸如牛皮癬或其他皮膚疾病狀態的所選擇的適應證的說明書組合。

【0238】 給予患者的化合物或組合物的量將根據所給予的物質、諸如預防或治療的給藥目的、患者的狀態、給藥方式等而變化。在治療應用中，能夠將組合物以足以治癒或至少部分阻止疾病及其併發症的症狀的量給予已經患有疾病的患者。有效劑量將取決於所治療的疾病狀況以及主治醫生的判斷，這取決於諸如疾病嚴重程度，患者年齡、體重和一般狀況等因素。

【0239】 給予患者的組合物可以是上述藥物組合物的形式。這些組合物能夠通過常規的消毒技術消毒，或者可以進行無菌過濾。水性溶液能夠被包裝使用或凍幹，凍幹製劑在給藥之前與無菌水性載體組合。化合物製劑的 pH 通常為 3 至 11，更較佳 5 至 9，最較佳 7 至 8。應當理解，使用某些前述賦形劑、載體或穩定劑將導致藥物鹽的形成。

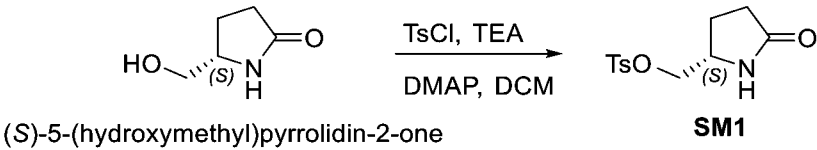
【0240】 本申請化合物的治療劑量能夠根據諸如進行治療的特定用途、化合物的給藥方式、患者的健康和狀況以及處方醫師的判斷而變化。藥物組合物中的本申請化合物的比例或濃度能夠根據包括劑量、化學特性(如疏水性)和給藥途徑在內的許多因素而變化。例如，能夠在含有約 0.1% 至約 10% w/v 化合物的水性生理緩衝溶液中提供本申請的化合物以用於腸胃外給藥。某些典型的劑量範圍為每天約 1 pg/kg 體重至約 1 g/kg 體重。在某些實施方案中，劑量範圍為每天約 0.01 mg/kg 體重至約 100 mg/kg 體重。劑量可能取決於這樣的變數：疾病或病症的進展類型和程度、特定患者的總體健康狀態、所選擇的化合物的相對生物效力、賦形劑的配方及其給藥途徑。能夠從源自體外或動物模型測試系統的劑量回應曲線外推有效劑量。

【0241】 通過以下實施例進一步說明本申請，這些實施例不應被解釋為限制性的。本申請中引用的所有參考文獻、專利和公開的專利申請以及圖式和表格的內容通過引用併入本文。

實施例

實施例 1

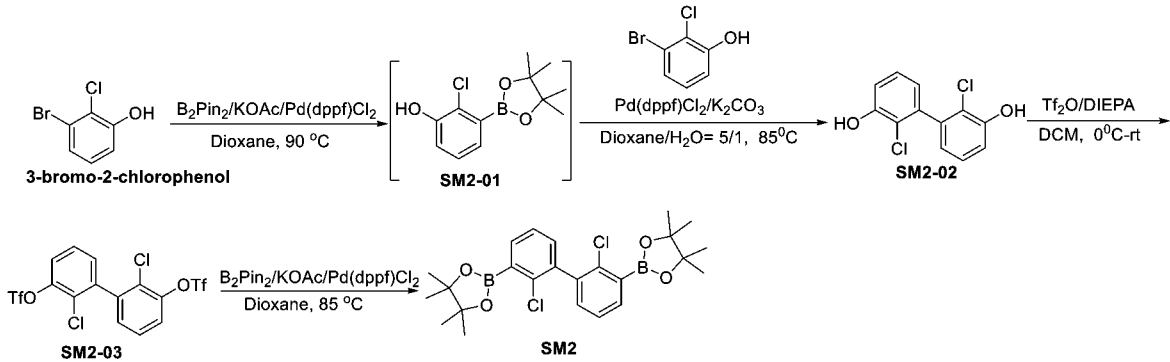
(S)-(5-氧代吡咯烷-2-基)甲基-4-甲基苯磺酸酯(中間體 SM1)的製備



【0242】 將(S)-5-(羥甲基)吡咯烷-2-酮(0.100 g, 0.869 mmol, 1 eq)、TsCl(0.182 g, 0.954 mmol, 1.10 eq)、TEA(0.132 g, 1.306 mmol, 1.5 eq)、DMAP(0.006 g, 0.049 mmol, 0.05 eq)的 DCM(2 ml)溶液在室溫下攪拌 16 小時，緩慢加入 1N HCl(5 ml)，用 DCM 萃取，濃縮有機物得到 SM1(0.170 g, 73%)。

實施例 2

2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊
硼烷)(中間體 SM2)的製備



步驟 1 和 2

【0243】向 500 ml 圓底燒瓶中加入 3-溴-2-氯苯酚(12.4 g, 0.060 mol, 1.0 eq)、 B_2Pin_2 (16.4 g, 0.065 mol, 1.08 eq)、KOAc(20.5 g, 0.210 mol, 3.5 eq)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (4.1 g, 5.1 mmol, 0.085 eq), 然後添加溶劑二噁烷(300 ml), 向最終混合物加入 N_2 並在 95°C 下攪拌 3 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫, 過濾, 用二噁烷(100 ml)洗滌濾餅, 濾液直接用於下一步。

【0244】向先前的濾液中加入 3-溴-2-氯苯酚(12.0 g, 0.059 mol, 0.99 eq)、 K_2CO_3 (24.8 g, 0.180 mol, 3.0 eq)和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (2.1 g, 2.40 mmol, 0.042 eq), 然後加入 H_2O (80 ml), 向最終混合物加入 N_2 並在 85°C 下攪拌 3.5 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並過濾, 用 EA(300 ml)洗滌濾餅。將鹽水(300 ml)添加到濾液並分離, 用 EA(100 ml x2)萃取水相, 用活性炭在室溫下將合併的有機相脫色過夜。使用矽藻土墊過濾混合物, 用 EA 洗滌濾餅, 真空濃縮合併的有機相。以 DCM/PE = 1.5/1 通過重結晶純化殘餘物, 提供淺黃色固體形式的期望產物(10.1 g, 收率: 46%)。

步驟 3

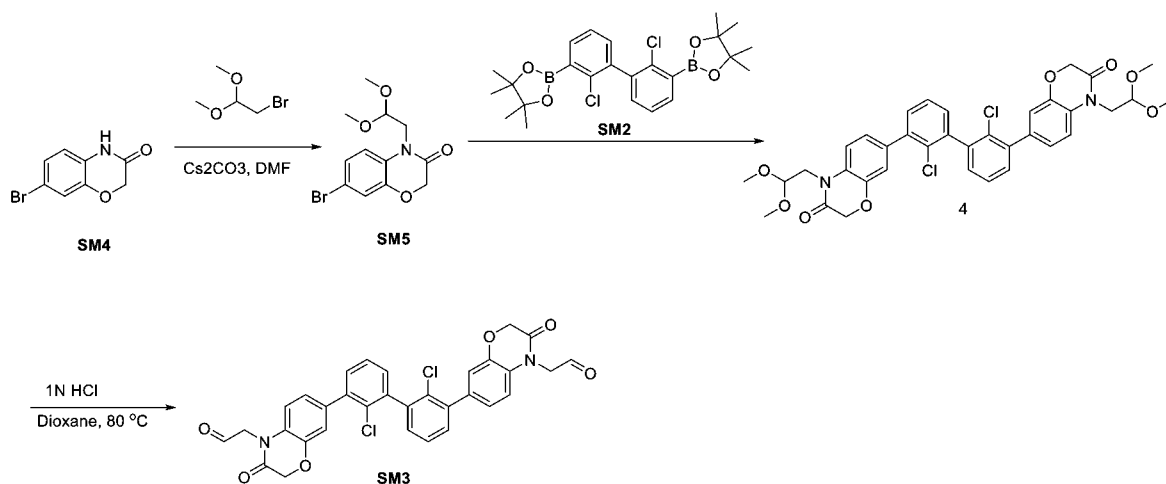
【0245】在 0°C 下向 SM2-02(10.1 g, 0.039 mol, 1.0 eq)的 DCM(200 ml)攪拌混合物中加入 DIPEA(19.4 g, 0.151 mol, 3.8 eq), 在 SM2-02 溶解之後, 在該溫度下加入 Tf_2O (26.8 g, 0.095 mol, 2.4 eq), 然後在室溫下再攪拌 2 小時。加入水(100 ml)引起反應, 然後分離, 用 DCM(100 ml)萃取水相。用鹽水(200 ml)洗滌合併的有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 真空濃縮濾液。以 EtOH/ H_2O =1/1 通過重結晶純化殘餘物, 得到淺黃色固體形式的期望產物(18.3 g, 收率 89%)。

步驟 4

【0246】在室溫下，向 SM2-03(14.2 g，0.027 mol，1.0 eq)的二噁烷(80 ml)攪拌溶液加入 B_2Pin_2 (27.8 g，0.109 mol，4.0 eq)、KOAc(16 g，0.164 mol，6.0 eq)和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (3.3 g，4.1 mmol，0.15 eq)，然後加入 N_2 ，並在 $85^\circ C$ 下攪拌 2 小時。然後冷卻至室溫，將 EA(150 ml)和水(150 ml)加入到混合物中，分離，用 EA(100 ml)萃取水相。用鹽水(200 ml)洗滌合併的有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮濾液。用 EA(50 ml)溶解殘餘物，然後將 PE(300 ml)緩慢加入到溶液中以形成黑色混懸液。在攪拌 30 分鐘之後，過濾，用 140 ml(PE/EA = 6/1)洗滌濾餅，真空濃縮濾液。用 EtOH(150 ml)重結晶殘餘物，得到灰白色固體形式的期望產物(9.5 g，收率：75%)。

實施例 3

2,2'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-7,4-二基))二乙醛(中間體 SM3)的製備



步驟 1

【0247】將 7-溴-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(5.00 g，21.93 mmol，1 eq)、溴乙醛二甲基縮醛(5.55 g，32.89 mmol，1.5 eq)、 Cs_2CO_3 (14.29 g，43.86 mmol，

2.0 eq)的 DMF(60 ml)溶液在 60°C 下攪拌 16 小時，添加 180 ml 的 H₂O，使用 EA 萃取，收集有機層並使用矽膠純化，得到 7-溴-4-(2,2-二甲氧基乙基)-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(5.40 g，78%)。

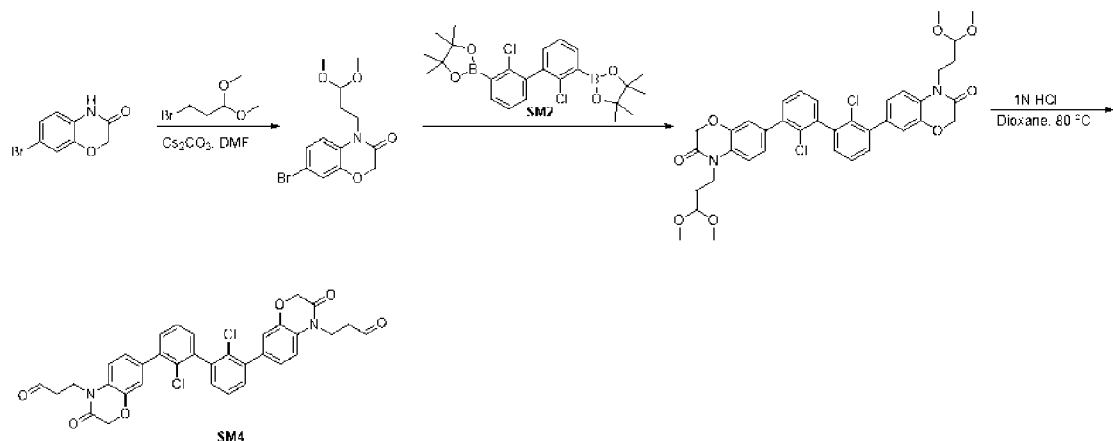
步驟 2

【0248】 將化合物 SM2(2.50 g，5.26 mmol，1 eq)、7-溴-4-(2,2-二甲氧基乙基)-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(3.49 g，11.04 mmol，2.1 eq)、K₂CO₃(2.90 g，21.04 mmol，4.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂ DCM(0.21 g，0.263 mmol，0.05 eq)的二噁烷(40 ml)和 H₂O(8 ml)溶液在 80°C 在 N₂ 下攪拌 2 小時，添加 30 mL H₂O，使用 EA 萃取，收集有機層並使用矽膠純化，得到 7,7'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4-(2,2-二甲氧基乙基)-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)(3.10 g，85%)。

步驟 3

【0249】 將 7,7'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4-(2,2-二甲氧基乙基)-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)(3.10 g，4.47 mmol，1 eq)的 1 N HCl 水/二噁烷(15 ml/30 ml)溶液在 80°C 下攪拌 1 小時，添加 30 mL H₂O，使用 EA 萃取，用 NaHCO₃ 洗滌有機層並濃縮，以得到標題化合物 SM3(2.91 g，粗品)。

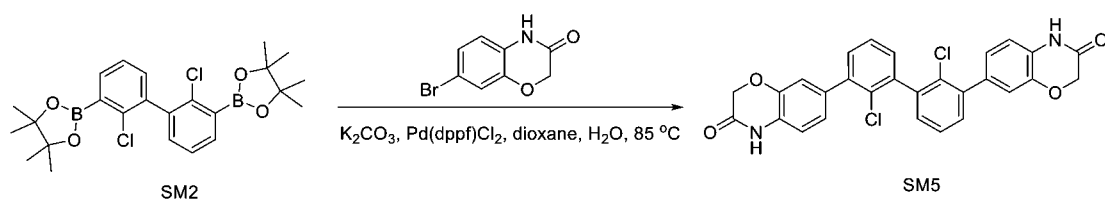
【0250】 3,3'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-7,4-二基))二丙醛(中間體 SM4)的製備



【0251】 能夠使用 3-溴-1,1-二甲氧基丙烷作為反應物遵循與 SM3 相同的過程製備化合物 SM4。

實施例 4

7,7'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)(中間體 SM5)的製備

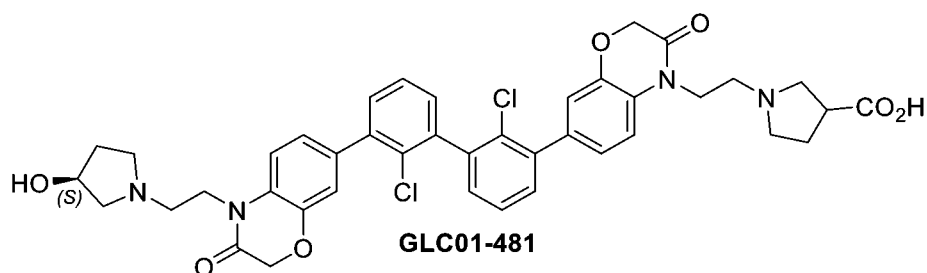


【0252】 參見以下反應方程式，將 SM2(0.05 g，0.11 mmol，1 eq)、7-溴-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.062 g，0.27 mmol，2.5 eq)、Pd(dppf)Cl₂(0.008 g，0.01 mmol，0.1 eq)以及碳酸鉀(0.058 g，0.42 mmol，4 eq)溶於二噁烷/H₂O(3 ml，v/v = 5:1)中。該反應在 N₂ 環境下 85°C 下進行 2 小時。冷卻後，加入 10 ml 水和 10 ml EA 用於萃取，並且使用製備型 TLC(DCM/MeOH = 10/1 洗脫)濃縮和純化

有機相，以得到化合物 SM5，7,7'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)(13 mg，收率：15.6%)。

實施例 5(還原胺化的製備)

5A. 1-(2-(7-(2,2'-二氯-3'-(4-(2-((S)-3-羥基吡咯烷-1-基)乙基)-3-氧代-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-7-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-4-基)乙基)吡咯烷-3-甲酸的製備

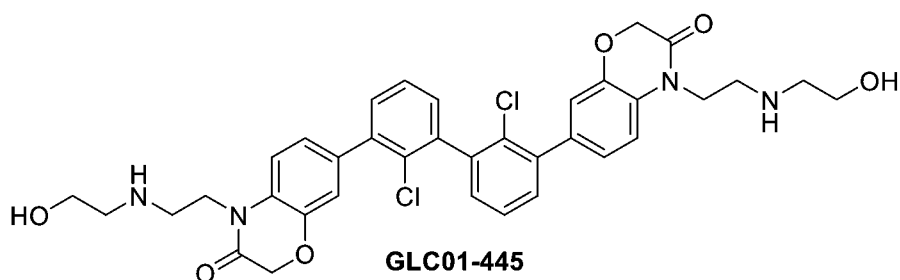


【0253】室溫下，向化合物 SM3(0.015 g，0.024 mmol，1 eq)、吡咯烷-3-羧酸(0.0035 g，0.03 mmol，1.3 eq)、(S)-吡咯烷-3-醇鹽酸鹽(0.004 g，0.032 mmol，1.3 eq)和一滴 AcOH(1 mL/0.5 mL)的 CH₂Cl₂/MeOH 攪拌溶液添加三乙醯氧基氫硼化鈉(0.051 g，0.24 mmol，10 eq)。4 小時後，直接濃縮並加入 0.5 mL H₂O 和 3 mL MeOH，使用反相 HPLC(水/乙腈中 0.1%三氟乙酸)純化混合物，以提供 GLC01-481(6 mg，31%)。

【0254】¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.49 – 4.43 (m, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 4H), 3.75 – 3.67 (m, 4H), 3.24 – 3.17 (m, 4H), 2.34 – 2.16 (m, 4H), 1.57 – 1.35 (m, 4H).

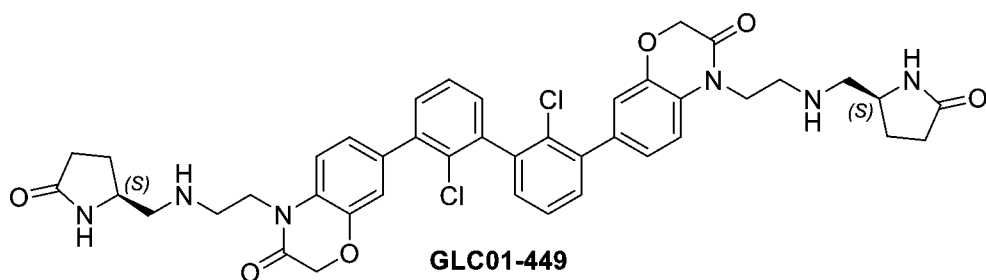
【0255】LCMS(ESI)：針對 C₄₁H₄₀Cl₂N₄O₇；[M+H]⁺：計算值：771.23，測量值：771.50

5B. 能夠使用不同胺底物和 SM3 或 SM4 來製備以下化合物：



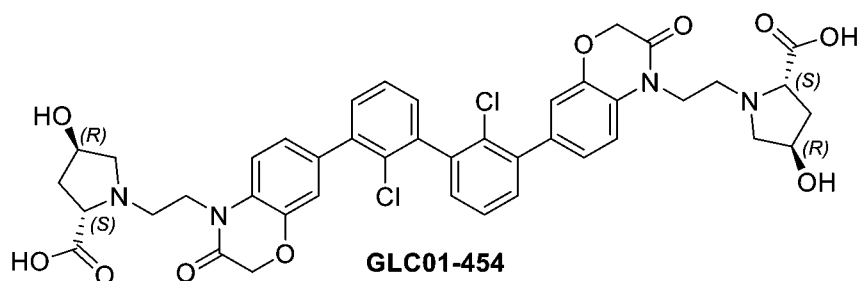
【0256】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.66 (s, 2H) 3.35-3.29 (m, 8H), 2.29-2.20 (m, 8H).

【0257】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：691.2，測量值：691.2



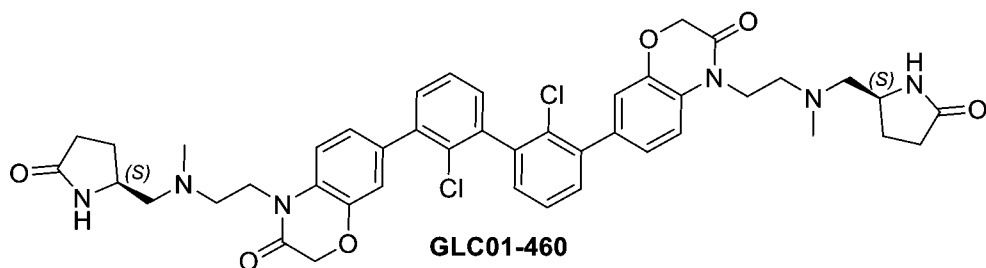
【0258】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (s, 2H), 7.52-7.44 (m, 5H), 7.38 (dd, $J = 17.4$ Hz, 7.9 Hz, 4H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 3.99 (td, $J = 14.8$ Hz, 7.5 Hz, 4H), 3.55 (dd, $J = 12.1$ Hz, 6.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.15-1.96 (m, 8H), 1.71-1.61 (m, 2H).

【0259】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：797.3，測量值：797.3



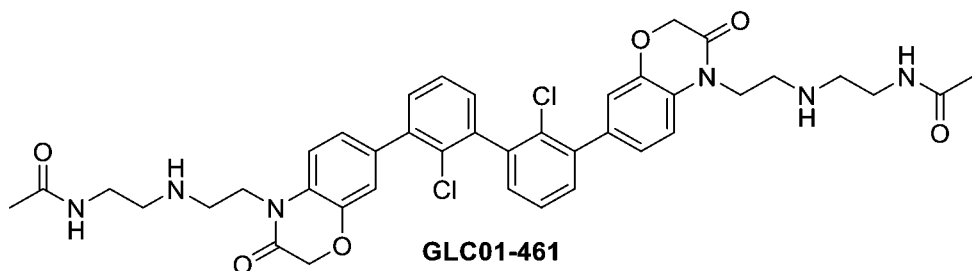
【0260】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.31 – 4.14 (m, 6H), 3.72 – 3.64 (m, 4H), 3.12 – 2.97 (m, 4H), 2.20 – 2.08 (m, 4H).

【0261】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：831.22，測量值：831.45



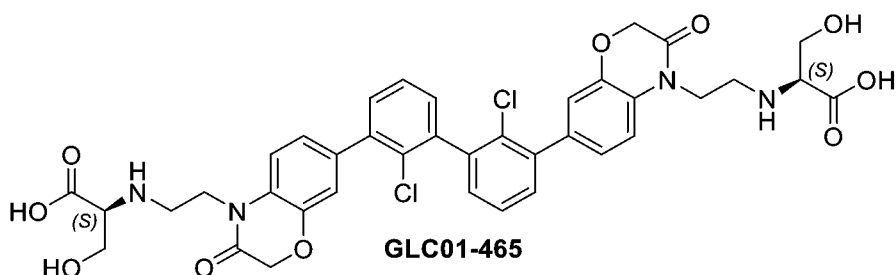
【0262】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48 (dt, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 6H), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.14 – 1.92 (m, 8H), 1.65 – 1.57 (m, 2H).

【0263】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：825.3，測量值：825.3



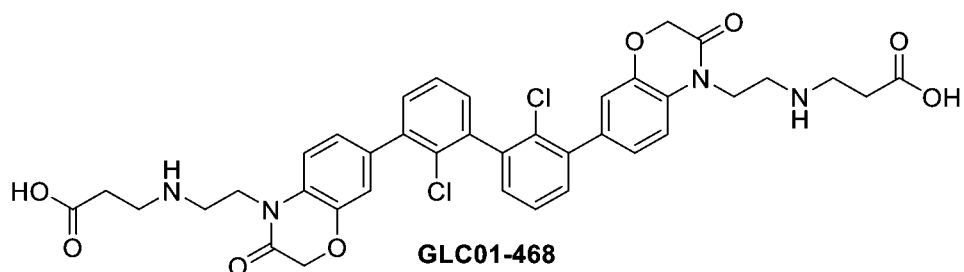
【0264】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H), 3.32 (q, $J = 6.2$ Hz, 5H), 3.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 3.07 (t, $J = 5.9$ Hz, 4H), 1.84 (s, 6H).

【0265】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：773.26，測量值：773.55



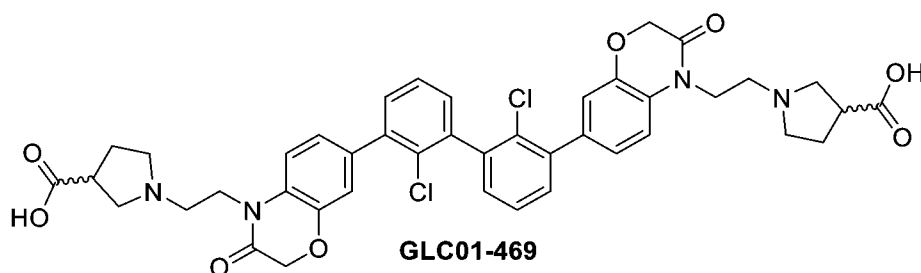
【0266】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.38 – 4.18 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.97 – 3.77 (m, 4H), 3.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.53 – 2.51 (m, 2H).

【0267】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：779.19，測量值：779.25



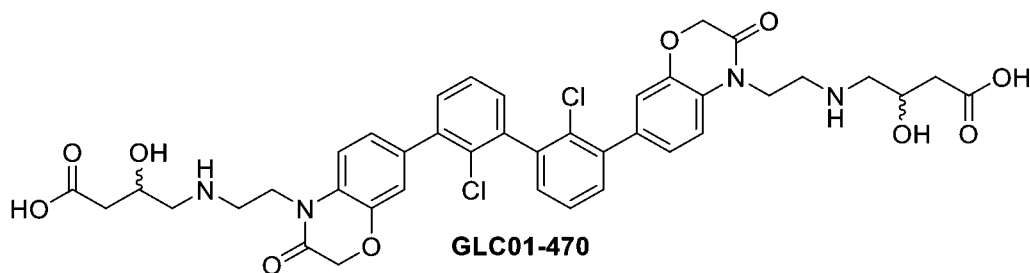
【0268】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 3.24 – 3.15 (m, 8H), 2.63 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H).

【0269】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_8$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：747.2，測量值：747.2



【0270】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.50-3.30 (m, 14H), 2.20 (d, $J = 63.2$ Hz, 4H)

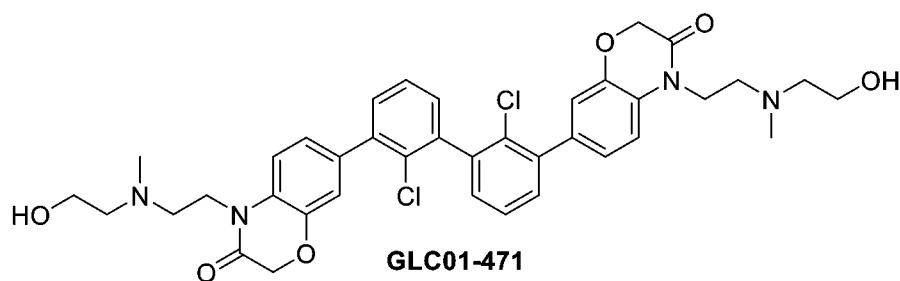
【0271】 LCMS(ESI)：針對 $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_8$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：799.2，測量值：799.2



【0272】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.34 – 4.18 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.13 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H), 2.39 – 2.36 (m, 4H).

【0273】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：807.22，測量值：807.25

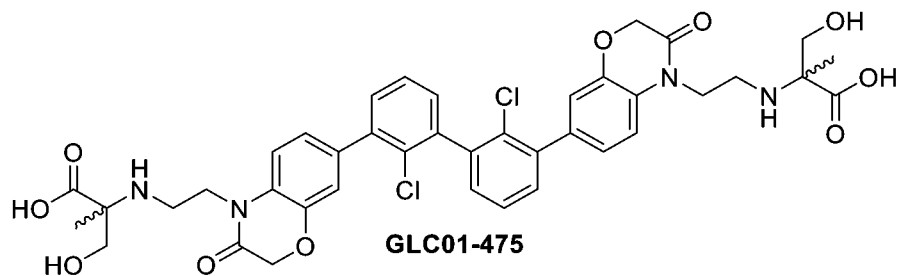
【0274】



【0275】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (s, 2H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.50 – 3.40 (m, 4H), 3.33 – 3.16 (m, 4H), 2.93 (s, 6H).

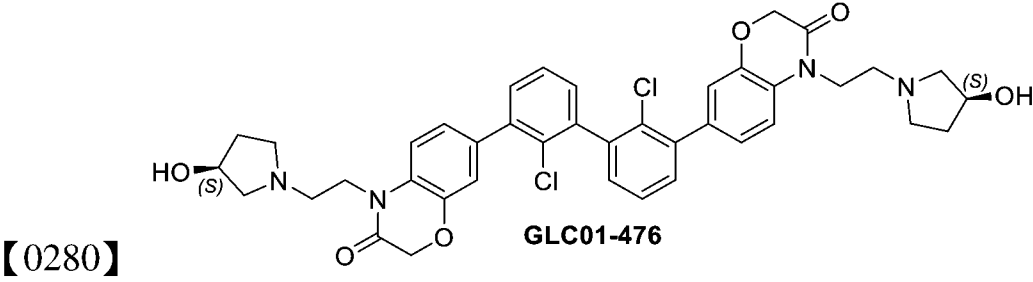
【0276】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：719.23，測量值：719.52

【0277】



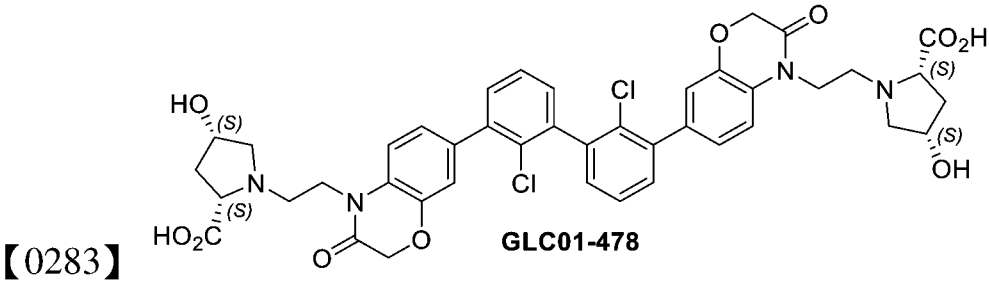
【0278】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.25 (s, 4H), 3.75 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 1.35 (s, 6H).

【0279】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：807.22，測量值：807.41



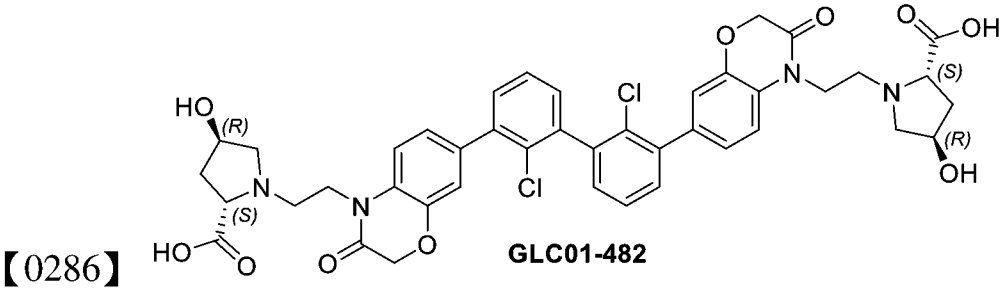
【0281】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52–7.44 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.70 (s, 6H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.80 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 2H), 2.67–2.60 (m, 6H), 2.38 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 2H), 2.03–1.91 (m, 4H), 1.53 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 2H).

【0282】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：743.2，測量值：743.2



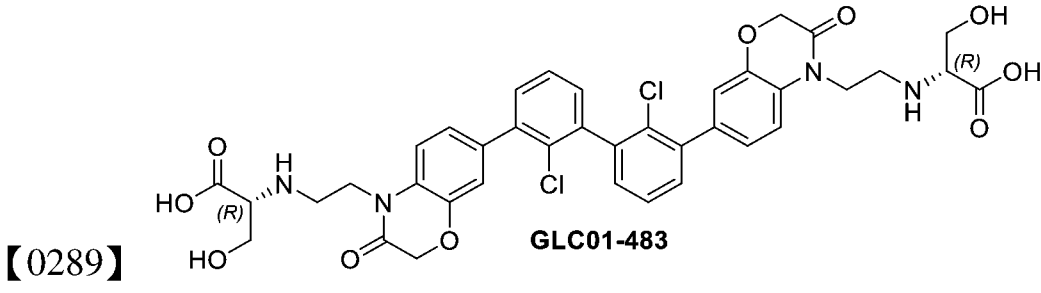
【0284】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52–7.44 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.70 (s, 5H), 4.24–4.18 (m, 3H), 4.03 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) 3.24–3.15 (m, 4H), 2.80 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 1H), 2.67–2.60 (m, 5H). 2.38 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.03–1.91 (m, 2H), 1.53 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H).

【0285】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：831.2，測量值：831.2



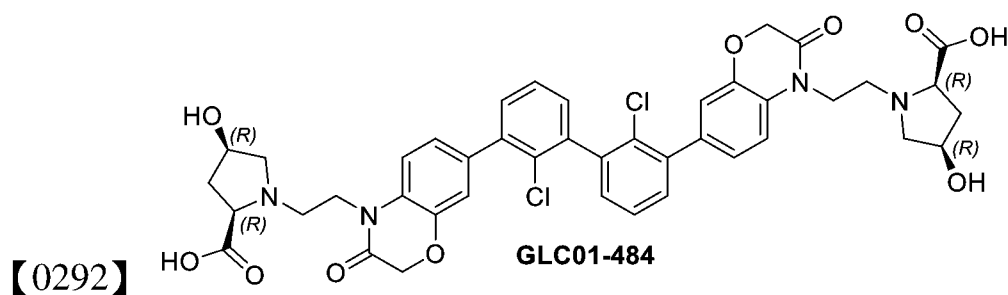
【0287】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.33 – 4.29 (m, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 4H), 4.07 – 3.87 (m, 4H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 3.07 – 3.02 (m, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 4H).

【0288】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：831.21，測量值：831.50



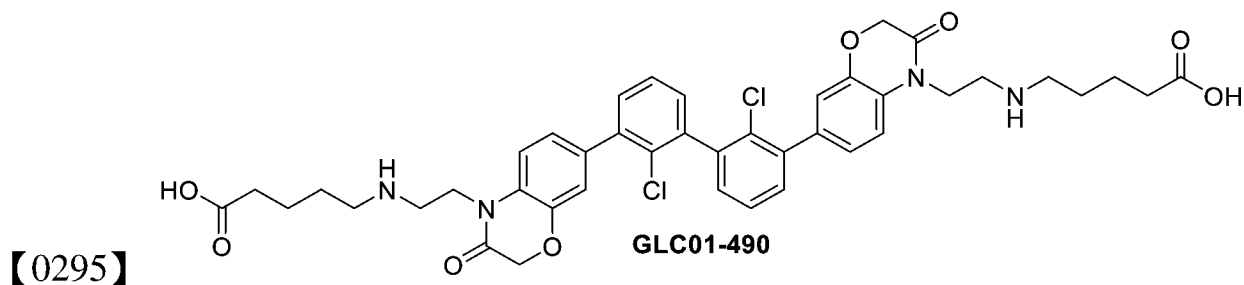
【0290】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.38 – 4.18 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.97 – 3.77 (m, 4H), 3.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.53 – 2.51 (m, 2H).

【0291】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：779.19，測量值：779.25



【0293】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.39 (s, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 6H), 3.55 - 3.51 (m, 4H), 3.25 - 3.20 (m, 4H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.07 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H).

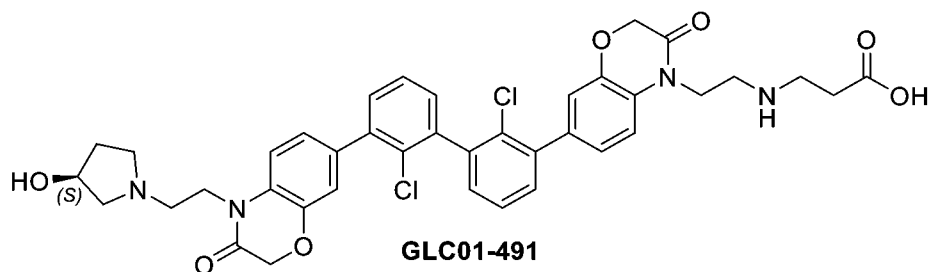
【0294】 LCMS(ESI)：針對 $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：831.21，測量值：831.45



【0296】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 2H), 8.56 (s, 4H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.24 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.23 – 3.16 (m, 4H), 3.03 – 2.97 (m, 4H), 2.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.62 – 1.52 (m, 8H).

【0297】 LCMS(ESI)：針對 $C_{42}H_{44}Cl_2N_4O_8$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：803.25，測量值：803.51

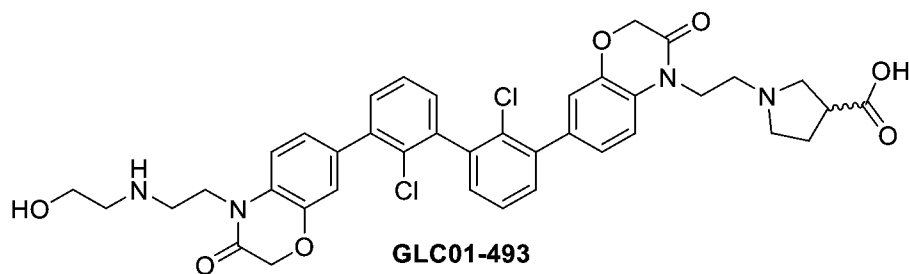
【0298】



【0299】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52–7.44 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.24–4.18 (m, 3H), 4.03 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) 3.24–3.15 (m, 4H), 2.80 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 1H), 2.67–2.60 (m, 5H). 2.38 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.03–1.91 (m, 2H), 1.53 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H).

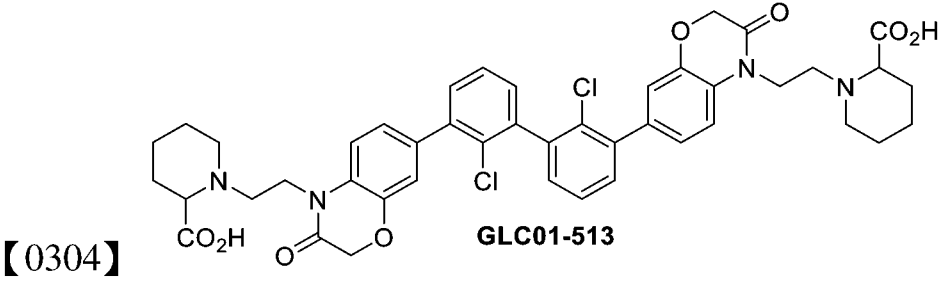
【0300】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：745.2，測量值：745.2

【0301】



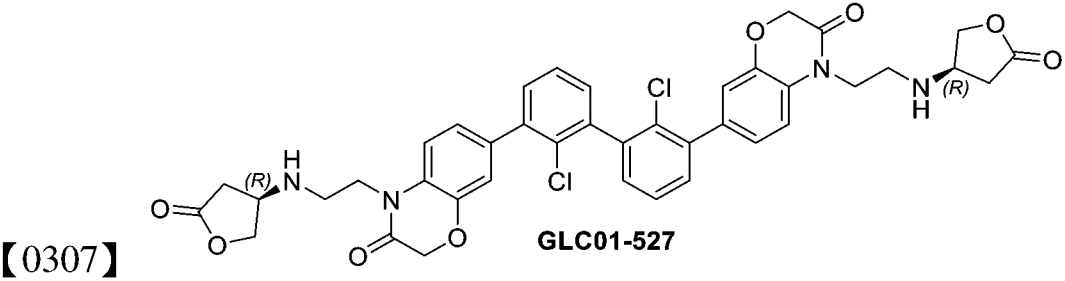
【0302】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.40–3.20 (m, 11H), 3.10 (s, 1H), 2.23 (s, 4H)

【0303】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：745.2，測量值：745.2



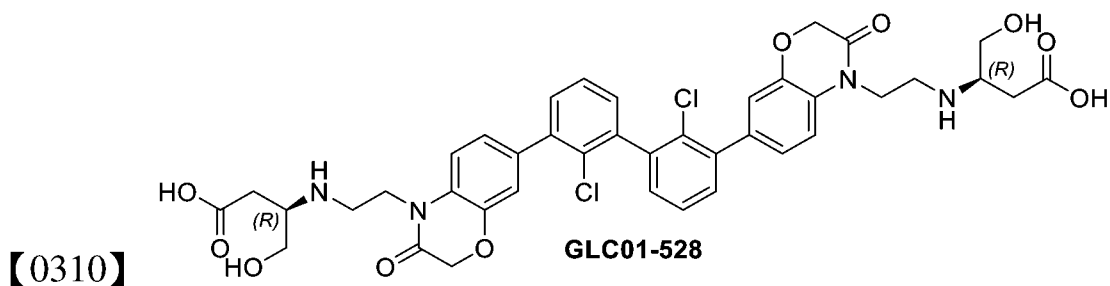
【0305】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 4.67 (s, 4H), 4.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 3.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 4H), 2.92 – 2.81 (m, 4H), 2.74 – 2.66 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 4H), 1.67 – 1.48 (m, 6H).

【0306】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：827.25，測量值：827.50



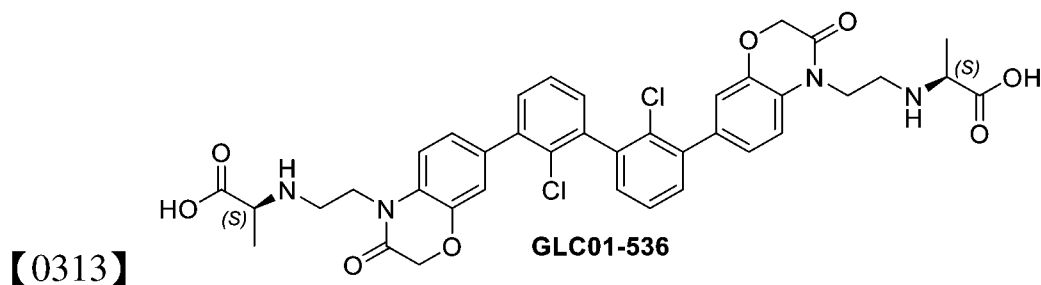
【0308】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.29 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.82-2.66 (m, 4H), 2.24 (dd, $J = 17.2, 3.3$ Hz, 1H).

【0309】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：771.20，測量值：771.48



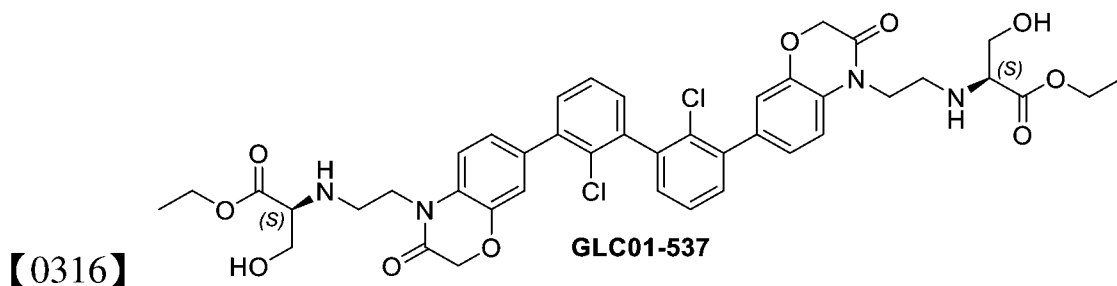
【0311】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51-7.43 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 7.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.59-3.44 (s, 3H), 2.83-2.64 (m, 4H), 2.25-2.20 (m, 1H).

【0312】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：807.22，測量值：807.45



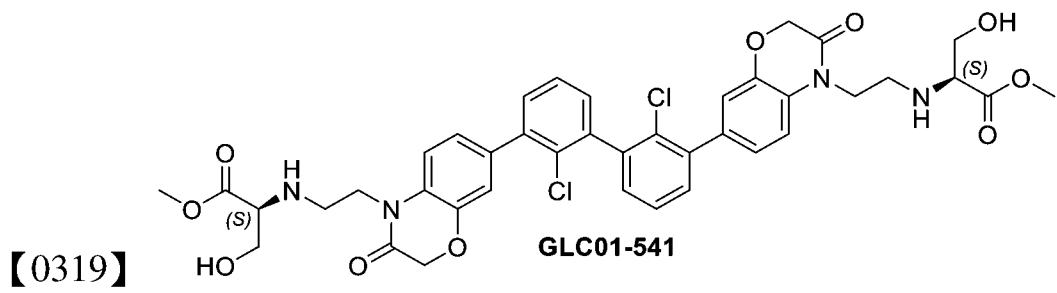
【0314】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.4$, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.2$, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

【0315】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：747.20，測量值：747.41



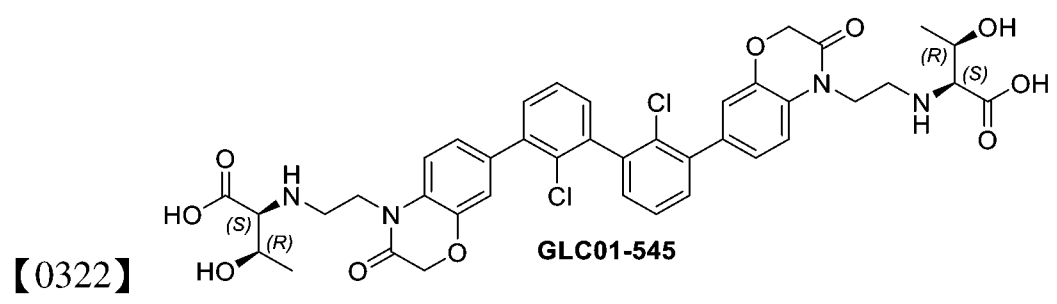
【0317】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 4.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 6H).

【0318】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：835.24，測量值：835.51



【0320】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 3H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.40 - 4.21 (m, 6H), 3.95 - 3.87 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.30 - 3.22 (m, 4H).

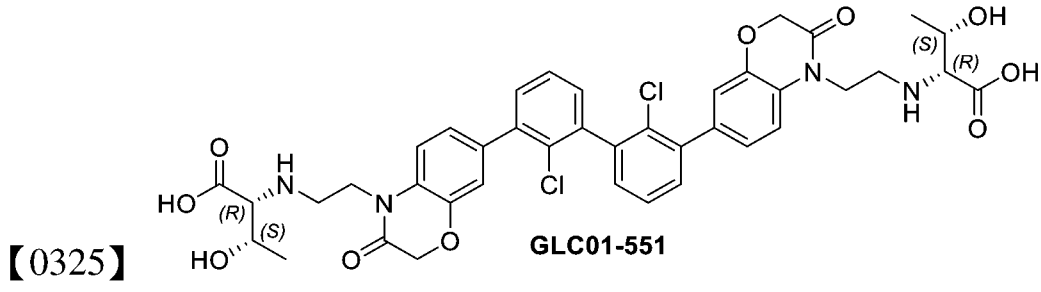
【0321】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：807.21，測量值：807.49



【0323】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51-7.45 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.16 (m, 2H), 4.08 (m, 2H),

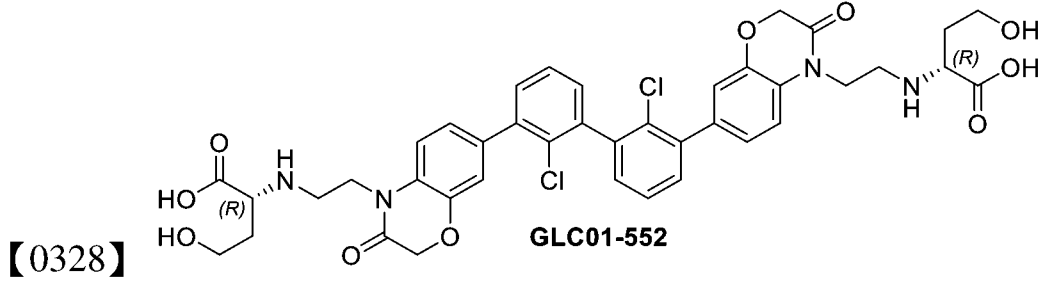
3.85 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H).

【0324】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：807.21，測量值：807.21



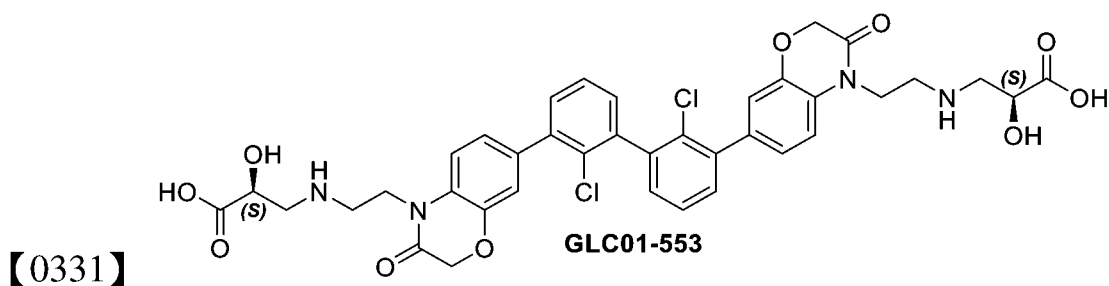
【0326】 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.53-7.43 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.15 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H).

【0327】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：807.21，測量值：807.21



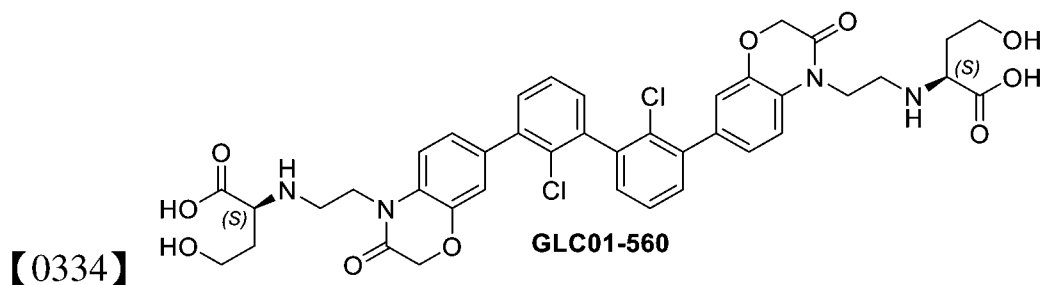
【0329】 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.52-7.35 (m, 10H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.02-6.82 (m, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.10 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.99 (t, $J = 6$ Hz, 4H), 2.87 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).

【0330】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：807.21，測量值：807.21



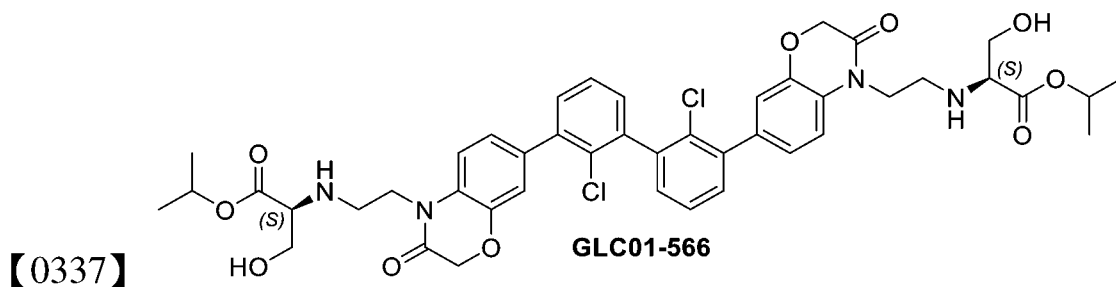
【0332】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.69 (s, 2H), 3.92 (dd, $J = 6.0, 2.7$ Hz, 4H), 3.72 – 3.65 (m, 4H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 3.08 – 2.87 (m, 4H).

【0333】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：779.18，測量值：779.40



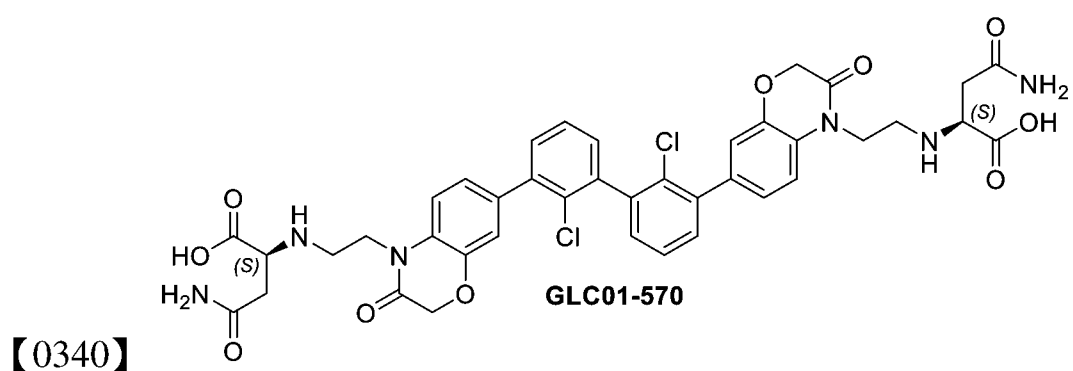
【0335】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.35 (m, 10H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.02-6.82 (m, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.11 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 3.02 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.90 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

【0336】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：807.21，測量值：807.21



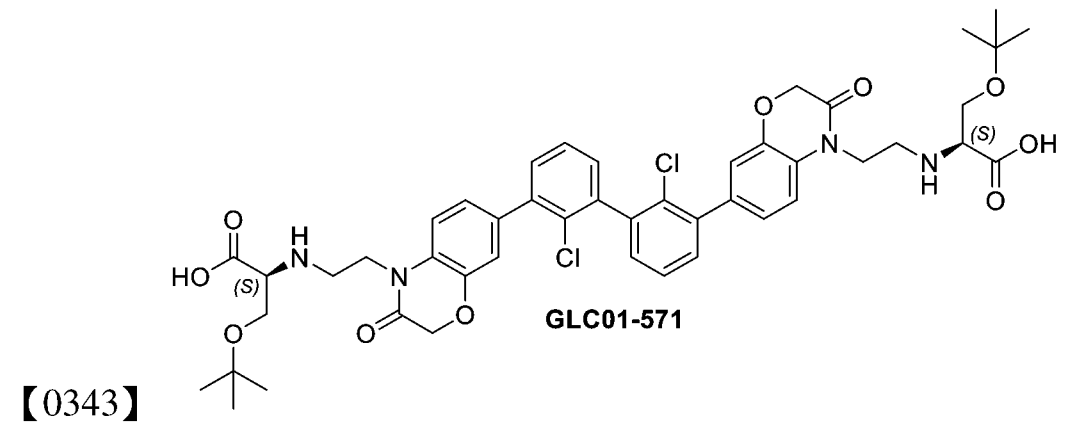
【0338】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.92 – 4.87 (m, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.03 – 3.95 (m, 4H), 3.55 – 3.51 (m, 6H), 3.29 – 3.27 (m, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 1.16 (t, J = 6.6 Hz, 12H).

【0339】 LCMS(ESI)：針對 C₄₄H₄₈Cl₂N₄O₁₀；[M+H]⁺: 計算值：863.27，測量值：863.77



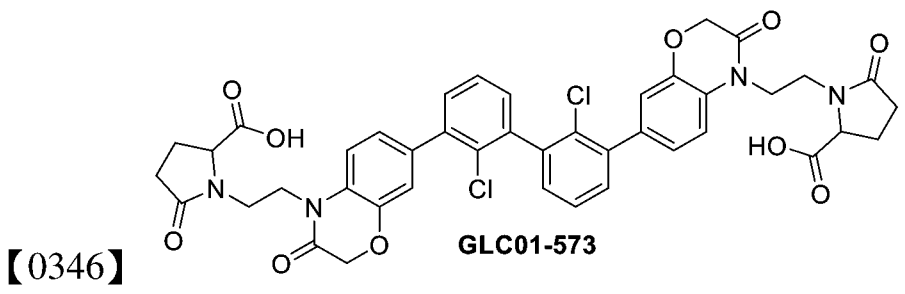
【0341】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.7 (s, 2H), 7.52-7.21 (m, 10H), 4.73 (s, 4H), 4.40-4.20 (m, 4H), 3.94-3.90(m, 2H), 3.50-3.20 (m, 4H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.87 (m, 2H).

【0342】 LCMS(ESI)：針對 C₄₀H₃₈Cl₂N₆O₁₀；[M+H]⁺: 計算值：833.20，測量值：833.20



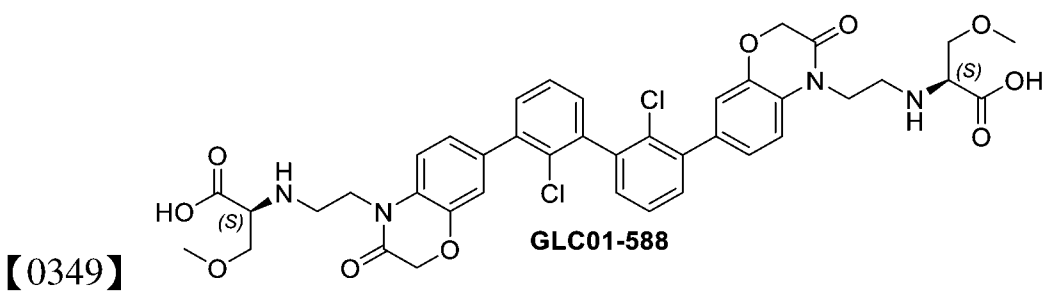
【0344】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.5 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 4H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.14 (hept, $J = 7.2, 6.7$ Hz, 4H), 3.61 (dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz, 2H), 3.54 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.33 (p, $J = 6.0$ Hz, 4H), 1.10 (s, 18H).

【0345】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：891.31，測量值：891.31



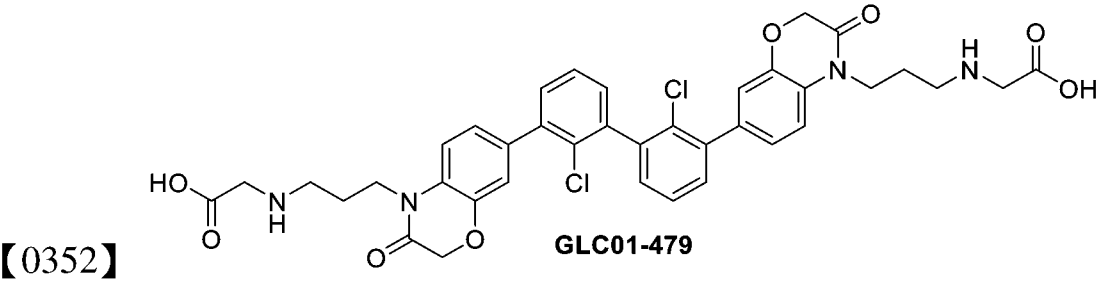
【0347】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.07 (s, 2H), 7.52-7.38 (m, 10H), 7.10 (s, 2H), 4.87 (s, 4H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 4H), 4.01-3.95 (m, 4H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 4H).

【0348】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：827.18，測量值：827.18



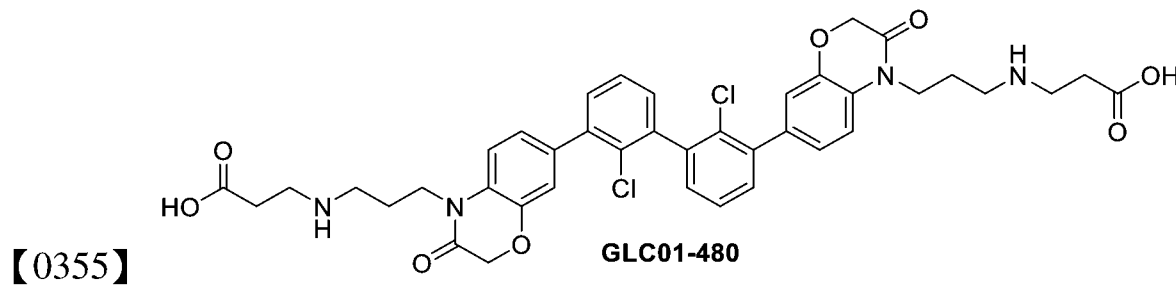
【0350】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.18 (q, $J = 11.6, 9.3$ Hz, 4H), 3.66 (m, 4H), 3.26 (s, 6H), 3.07 (m, 4H).

【0351】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：807.21，測量值：807.21



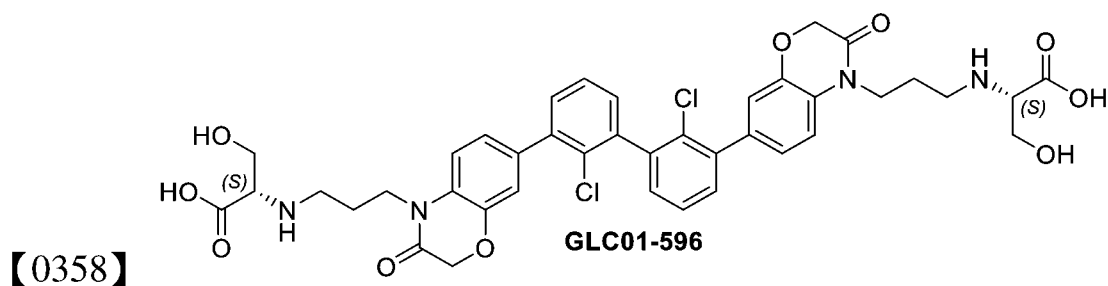
【0353】 ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.04 – 3.00 (m, 4H), 1.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H).

【0354】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_8$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：747.19，測量值：747.46



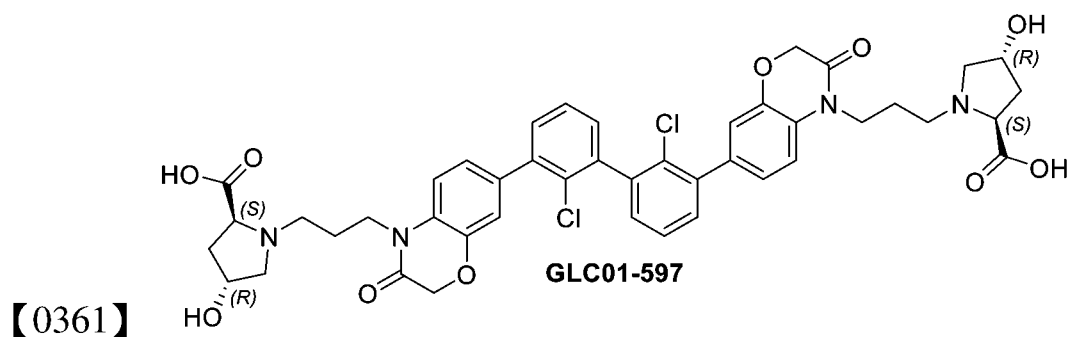
【0356】 ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 2.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.98 – 1.90 (m, 4H).

【0357】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_8$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：775.22，測量值：775.50



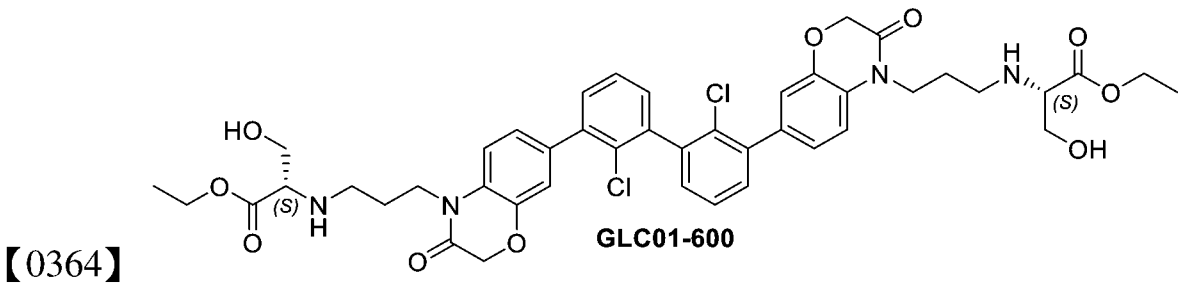
【0359】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 4.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 3.04 – 3.00 (m, 4H), 1.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H).

【0360】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：807.21，測量值：807.50



【0362】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.28 – 4.19 (m, 4H), 4.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 3.24 – 3.20 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 4H)

【0363】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：859.24，測量值：859.50

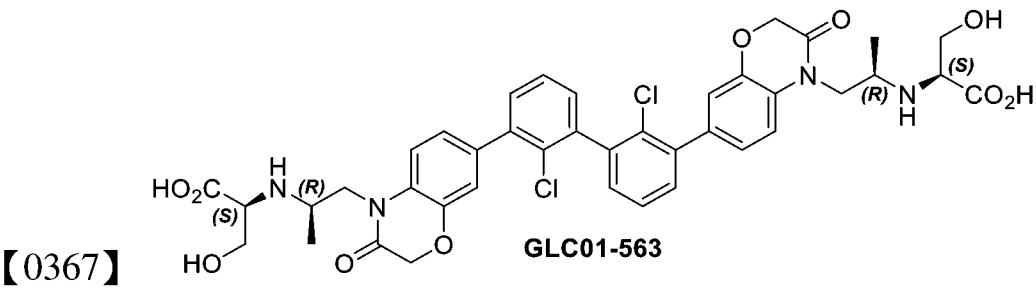


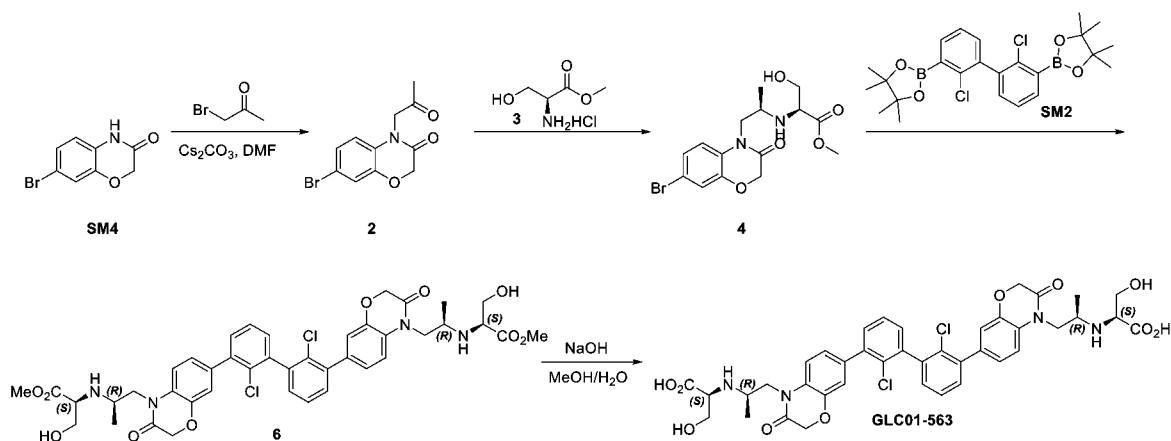
【0365】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 4.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 3.04 – 3.00 (m, 4H), 1.97 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 1.19-1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0366】 LCMS(ESI)：針對 C₄₄H₄₈Cl₂N₄O₁₀；[M+H]⁺：計算值：863.27，測量值：863.50

實施例 6

(2S,2'S)-2,2'-(((2R,2'R)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-7,4-二基))雙(丙烷-1,2-二基))雙(氮烷二基))雙(3-羥基丙酸)的製備





【0368】

【0369】 中間體 2 的合成

【0370】 將化合物 SM4(0.515 g, 2.258 mmol, 1 eq)、1-溴丙-2-酮(0.340 g, 2.48 mmol, 1.10 eq)、 Cs_2CO_3 (0.960 g, 2.93 mmol, 1.30 eq)的 DMF(5 ml)溶液在室溫下攪拌 1 小時，緩慢添加 15 mL H₂O，收集固體並乾燥以得到標題化合物 2(0.400 g, 62%)。

【0371】 中間體 4 的合成

【0372】 在室溫下，向化合物 SM2(0.300 g, 1.056 mmol, 1 eq)、化合物 3(0.315 g, 2.024 mmol, 1.90 eq)、DIEA(0.274 g, 2.124 mmol, 2.01 eq)、4A 和 2 滴 AcOH 的 DCM(6 ml)溶液加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.00 g, 4.73 mmol, 4 eq)。在 3 至 4 小時後，加入 10 mL H₂O，使用 DCM 萃取，收集有機層並使用矽膠純化，以得到標題化合物 4(0.07 g, 17%)。

【0373】 中間體 6 的合成

【0374】 將化合物 SM2(0.043 g, 0.09 mmol, 1 eq)、化合物 4(0.07 g, 0.18 mmol, 2.0 eq)、 K_2CO_3 (0.05 g, 0.36 mmol, 4.0 eq)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM(0.008 g, 0.009 mmol, 0.1 eq)的二噁烷(3 ml)和 H₂O(0.5 ml)溶液在 80°C 下在 N₂ 下攪拌 2 小時，添加 5 mL H₂O，使用 EA 萃取，收集有機層並使用製備型 TLC 純化，以得到標題化合物 6(0.05 g, 66%)。

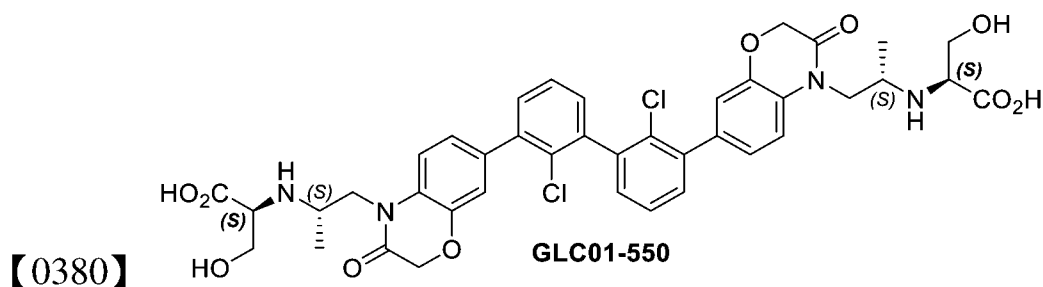
【0375】 GLC01-563 的合成

【0376】 在室溫下，向化合物 6 的 MeOH(2 mL)攪拌溶液(0.025 g，0.030 mmol，1 eq)添加 NaOH(0.020 g，0.50 mmol，16.6 eq)的 H₂O(0.5 mL)溶液。1 小時後，通過反相 HPLC(水/乙腈中 0.1%三氟乙酸)純化混合物，以提供 GLC01-563(12 mg，50%)。

【0377】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.12 – 4.07 (m, 2H), 4.00 – 3.96 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 6H), 3.24 – 3.22 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

【0378】 LCMS(ESI)：針對 C₄₀H₄₀Cl₂N₄O₁₀；[M+H]⁺: 計算值：807.21，測量值：807.43

【0379】 使用相同的過程製備 GLC01-550。

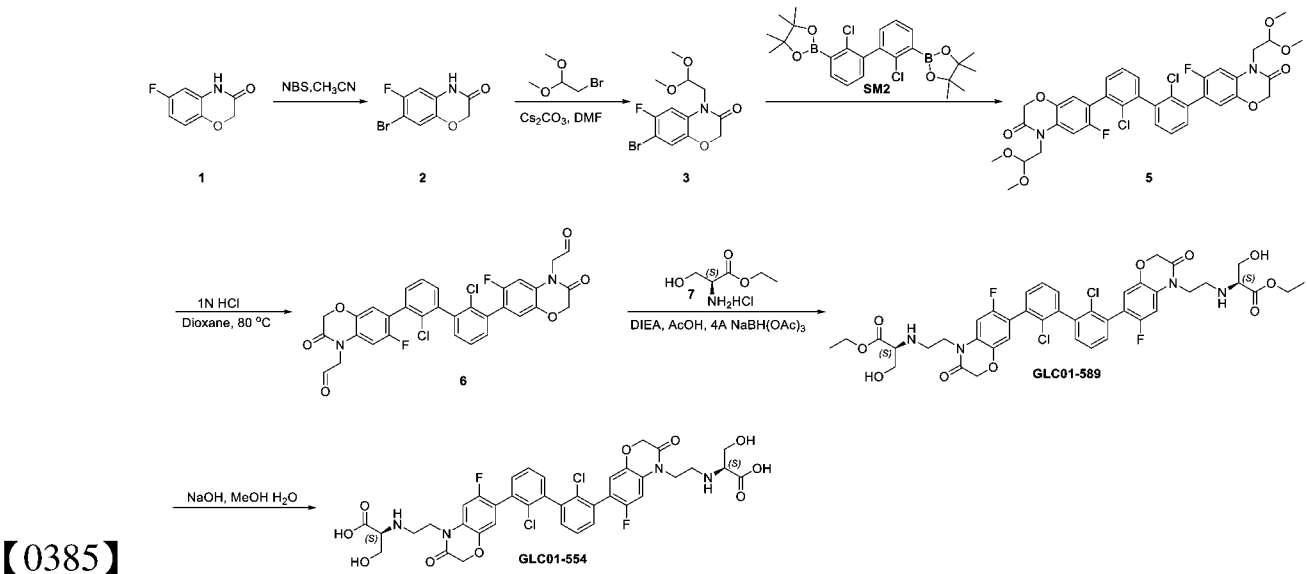
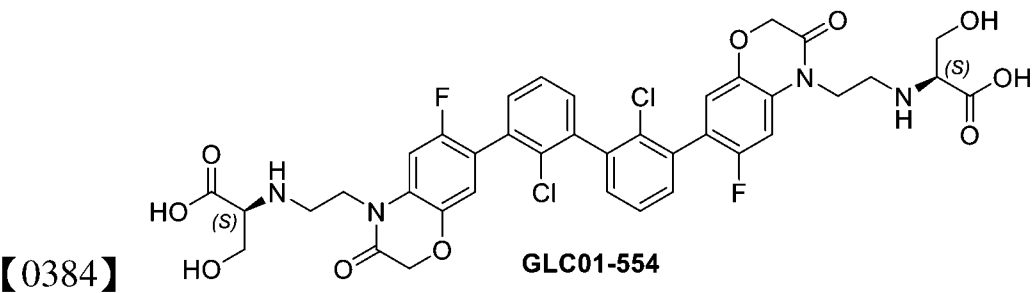
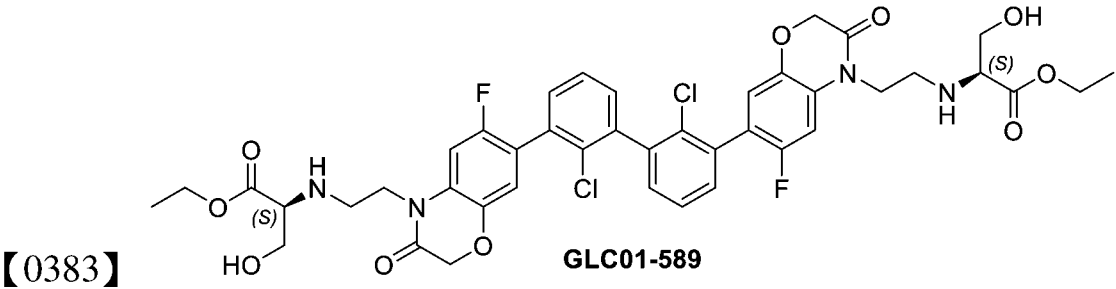


【0381】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.12 – 4.07 (m, 2H), 4.00 – 3.96 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 6H), 3.24 – 3.22 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

【0382】 LCMS(ESI)：針對 C₄₀H₄₀Cl₂N₄O₁₀；[M+H]⁺: 計算值：807.21，測量值：807.43

實施例 7

7A. 2'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(6-氟-3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-7,4-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氮烷二基))(2S,2'S)-雙(3-羥基丙酸酯)和(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(6-氟-3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-7,4-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氮烷二基))雙(3-羥基丙酸)的製備



【0386】 中間體 2 的合成

【0387】 將化合物 1(0.100 g, 0.598 mmol, 1.00 eq)、NBS(0.115 g, 0.646 mmol, 1.08 eq)、一滴 AcOH 的 CH₃CN(1.5 ml)溶液在 50°C 下攪拌 16 小時，緩慢加入 H₂O(5 ml)，使用 EA 萃取，濃縮有機物，以得到標題化合物 2(0.100 g, 68%)。

【0388】 中間體 3 的合成

【0389】 將化合物 2(1.50 g, 6.09 mmol, 1.00 eq)、2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(2.00 g, 11.83 mmol, 1.94 eq)、Cs₂CO₃(5.00 g, 15.33 mmol, 2.51 eq)的 DMF(15 ml)溶液在 60°C 下攪拌 16 小時，緩慢加入 45 mL H₂O，真空收集乾燥的固體，以得到化合物 3(0.65 g, 32%)。

【0390】 中間體 5 的合成

【0391】 將化合物 SM2(0.280 g, 0.589 mmol, 1.00 eq)、化合物 3(0.400g, 1.197 mmol, 2.03 eq)、K₂CO₃ (0.350g, 2.536 mmol, 4.3 eq)、Pd(dppf)Cl₂ 在 DCM(0.030 g, 0.036 mmol, 0.06eq)的二噁烷(3 ml)和 H₂O(0.5 ml)溶液在 80°C 下在 N₂下攪拌 2 小時，添加 5 mL H₂O，使用 EA 萃取，將有機層濃縮並使用矽膠(PE:EA = 3:1-1:1)純化，以得到化合物 5(0.330 g, 77%)。

【0392】 中間體 6 的合成

【0393】 將化合物 5(0.340 g, 0.466 mmol, 1 eq)的二噁烷/1 N HCl(4 ml/2 ml)溶液在 80°C 下攪拌 0.5 小時，添加 10 mL 的 H₂O，使用 EA 萃取，濃縮有機層，以得到化合物 6(0.330 g, 粗品)。

【0394】 GLC01-589 的合成

【0395】 在室溫下，向化合物 6(0.330 g, 0.520 mmol, 1.0 eq)、化合物 7(0.440 g, 2.59 mmol, 5.0 eq)、DIEA(0.351 g, 2.72 mmol, 5.2 eq)、4A 和 AcOH(0.155

g, 2.59 mmol, 5.0 eq)的 DCM(7 ml)溶液加入 NaBH(OAc)₃(0.500 g, 2.37 mmol, 4.5 eq)。在 3 至 4 小時後，加入 10 mL H₂O，使用 DCM 萃取，收集有機層並使用矽膠(DCM:MeOH = 50:1-20:1)純化，以得到 GLC01-589(0.200 g, 44%)。

【0396】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 4H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 3.60 - 3.49 (m, 4H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 1.19 - 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0397】 LCMS(ESI)：針對 C₄₂H₄₂Cl₂F₂N₄O₁₀；[M+H]⁺：計算值：871.22，測量值：871.50

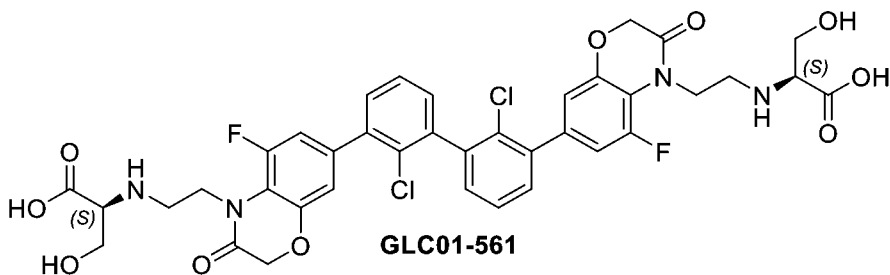
【0398】 GLC01-554 的合成

【0399】 在室溫下，向 GLC01-589(0.015 g, 0.017 mmol, 1 eq)的 MeOH(0.2 ml)溶液加入 NaOH(0.020 g, 0.5 mmol, 29eq)的 H₂O(0.1 ml)溶液。1 小時後，通過反相 HPLC(水/乙腈中 0.1%三氟乙酸)純化混合物，以提供 GLC01-554(7.7 mg, 55%)。

【0400】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 6H), 7.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.72 - 3.65 (m, 4H), 3.31 - 3.29 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H).

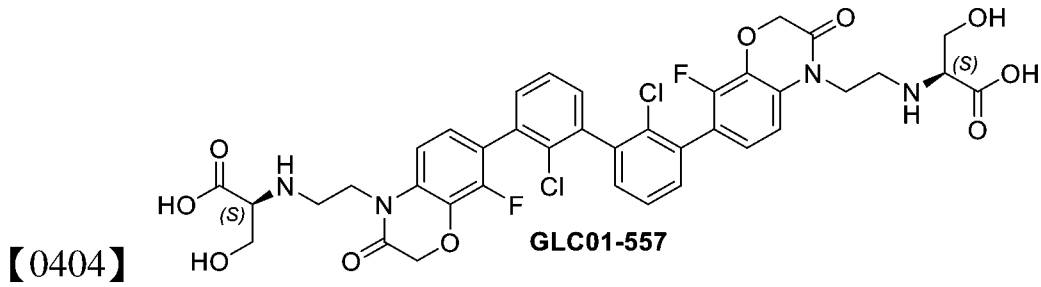
【0401】 LCMS(ESI)：針對 C₃₈H₃₄Cl₂F₂N₄O₁₀；[M+H]⁺：計算值：815.16，測量值：815.33

7B. 能夠使用不同原材料製備以下化合物。



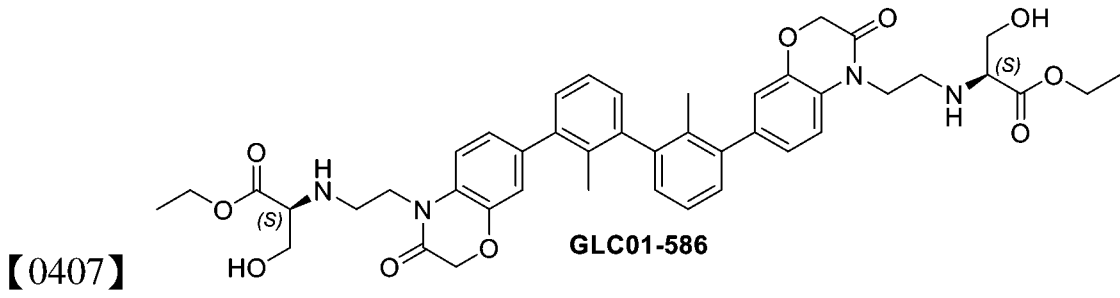
【0402】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.26 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.34 (m, 4H).

【0403】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：815.16，
測量值：815.16



【0405】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.26 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.34 (m, 4H).

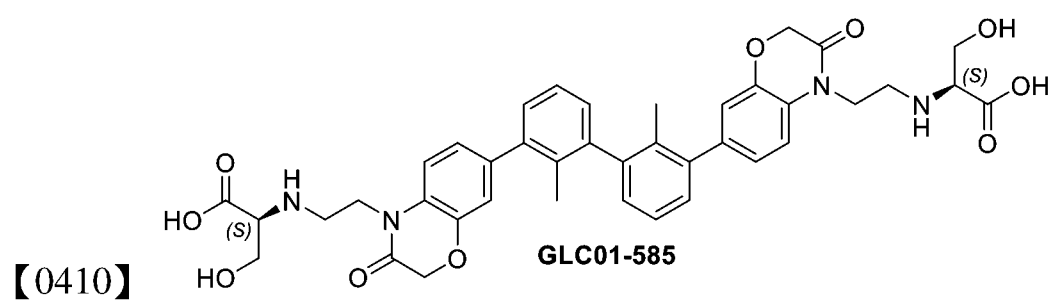
【0406】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：815.16，
測量值：815.16



【0408】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (dd, $J = 8.1, 5.3$ Hz, 4H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 2H), 7.01 (d, J

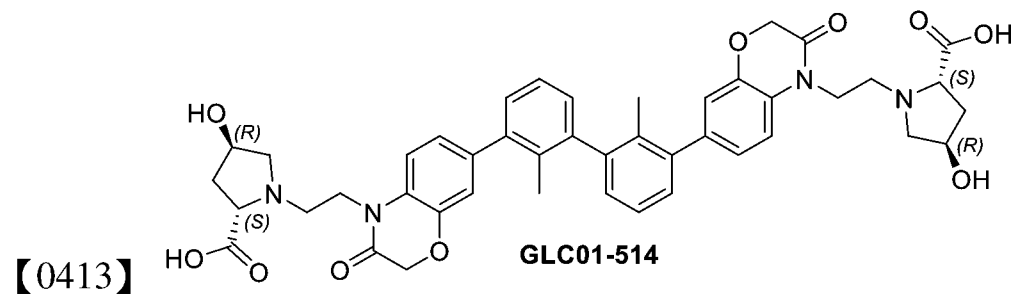
= 2.0 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.68 (s, 4H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.56 (hept, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.85 (dd, $J = 12.3$ 6.8 Hz, 2H), 2.69 (dq, $J = 13.3, 7.1, 6.3$ Hz, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H),

【0409】 LCMS(ESI)：針對 $C_{44}H_{50}N_4O_{10}$ ；[M+H]⁺：計算值：795.35，測量值：795.35



【0411】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 3H), 7.42-7.28 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.29 (hept, $J = 7.5, 7.0$ Hz, 4H), 4.18 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 3.4$ Hz, 4H), 3.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 1.95 (s, 6H),

【0412】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{42}N_4O_{10}$ ；[M+H]⁺：計算值：739.29，測量值：739.50

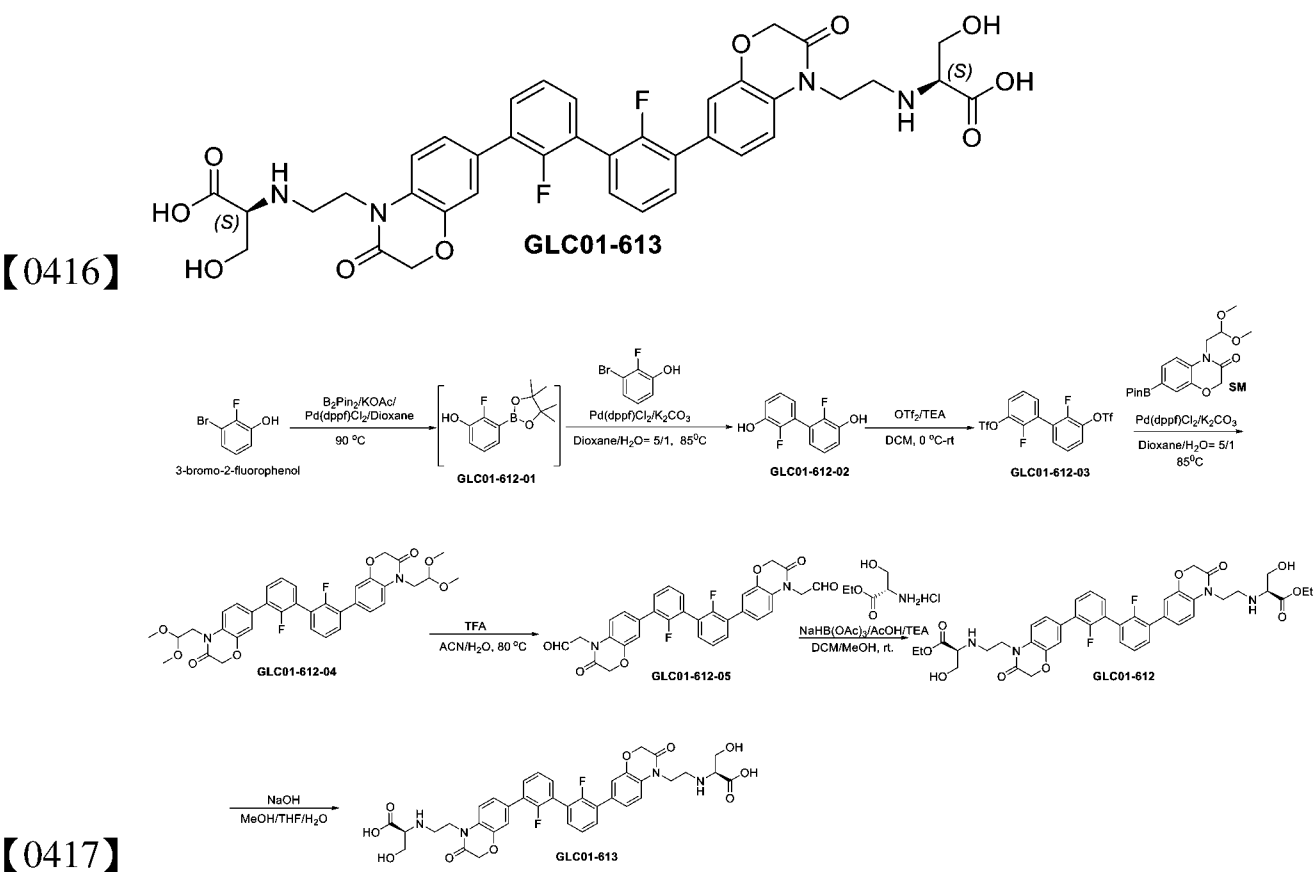


【0414】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.33 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 4H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.28 – 4.19 (m, 4H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 3.24 – 3.20 (m, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 4H), 1.95 (s, 6H)..

【0415】 LCMS(ESI)：針對 $C_{44}H_{46}N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：791.32，測量值：791.58

實施例 8

8A. 2,2'-((((2,2'-二氟-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-7,4-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氮烷二基))(2S,2'S)-雙(3-羥基丙酸酯)和(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二氟-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-7,4-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氮烷二基))雙(3-羥基丙酸)的製備



溶液加入 K_2CO_3 (114 mg, 0.826 mmol, 4.0 eq) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (33 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq)。然後將所得混合物在 85°C 下加熱 2 小時。加入水 (15 ml) 稀釋反應混合物，使用 EA (3 x 15 ml) 萃取。用 15 ml 的飽和鹽水洗滌合併的有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮濾液。使用製備型 TLC (PE/EA = 2/1) 純化殘餘物，以得到淺黃色固體形式的期望產物 (70 mg, 收率：52%)。

【0420】 GLC01-612 的合成

【0421】 在環境溫度下，向 GLC01-612-04 (50 mg) 在 ACN (3 ml) 和水 (3 ml) 中的攪拌混合物中加入 TFA (0.3 ml)。在 80°C 攪拌 1 小時後，使用 K_2CO_3 水溶液調節所得溶液 pH = 8 至 9，使用 EA 萃取，鹽水洗滌，在減壓下濃縮有機相，將殘餘物 (43 mg, 100% 收率) 直接用於下一步驟。在上述過程之後進行還原性胺化步驟。

【0422】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.53 – 7.31 (m, 8H), 7.12 (dd, J = 31.2, 8.5 Hz, 4H), 4.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.68 (s, 4H), 4.10 – 4.03 (m, 4H), 3.98 (ddd, J = 21.0, 14.1, 7.1 Hz, 4H), 3.54 (ddt, J = 16.0, 10.5, 5.2 Hz, 4H), 2.83 (dt, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 6H).

【0423】 LCMS (ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：803.3，測量值：803.3

【0424】 GLC01-613 的合成

【0425】 在上述過程之後進行水解反應。

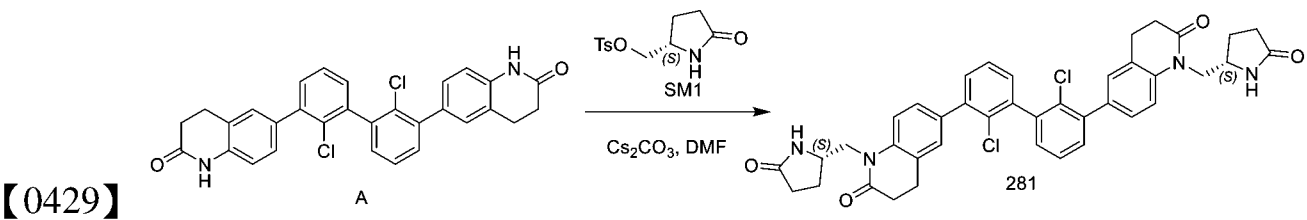
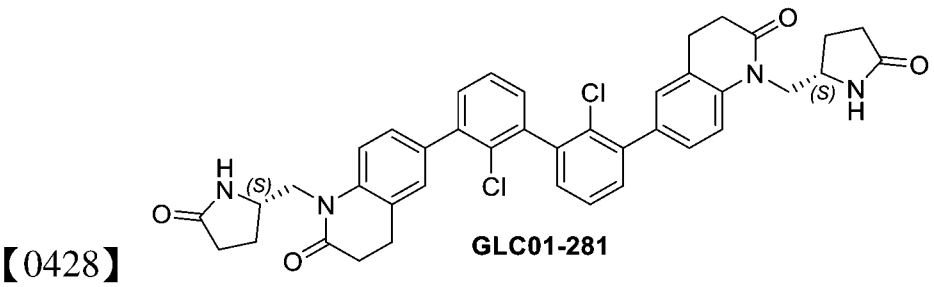
【0426】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 1.9

Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.31-4.20 (m, 4H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.25-3.19 (m, 4H).

【0427】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{36}F_2N_4O_{10}$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：747.3，測量值：747.3

實施例 9(不同核心、相同側鏈的製備)

9A. 6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(1-(((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮)的製備



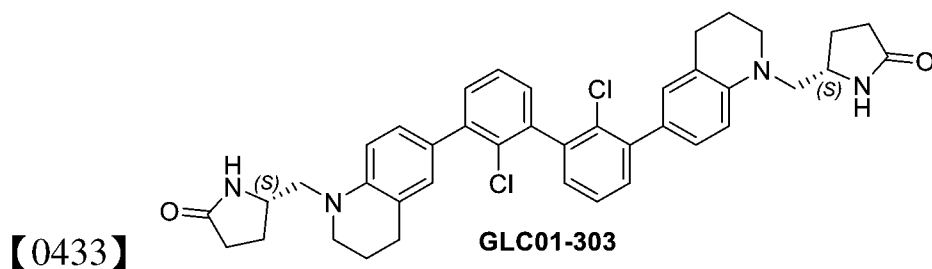
【0430】 使用與 SM5 相同的過程製備底物 A。

【0431】 將化合物 A(100 mg，1 eq)、 CS_2CO_3 (253 mg，4.0 eq)、SM1(157 mg，3.0 eq)在 DMF 中的混合物在 40°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物用水稀釋並使用 EA 萃取。使用鹽水洗滌合併的有機層， Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。使用柱(DCM/MeOH = 20/1)純化殘餘物，以得到標題化合物 281(98 mg，收率：71%)。 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46-7.37 (m, 3H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.20-3.98

(m, 3H), 2.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 2H).

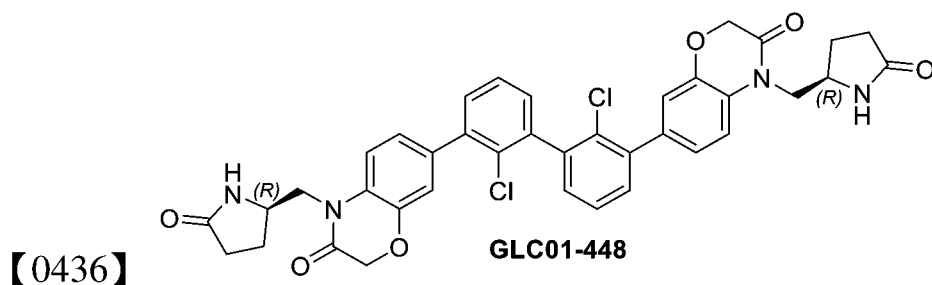
【0432】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{36}Cl_2N_4O_4$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：707.22，測量值：707.43

9B. 能夠使用不同溴化物底物製備以下化合物。



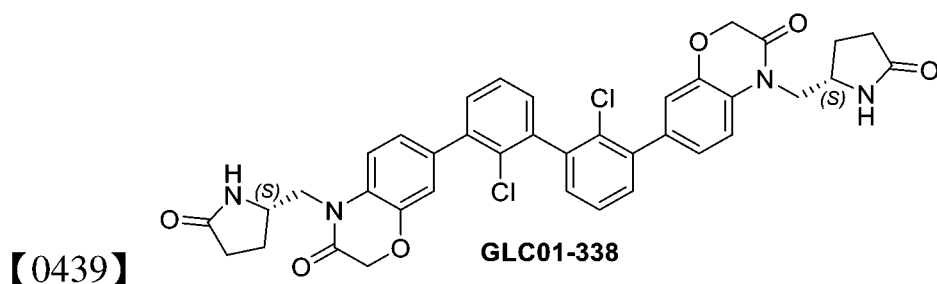
【0434】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 4H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 3.41 – 3.33 (m, 4H), 2.85 – 2.76 (m, 4H), 2.39 – 2.26 (m, 4H), 2.25 – 2.06 (m, 6H), 1.92 – 1.84 (m, 2H)

【0435】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_2$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：679.25，測量值：679.45



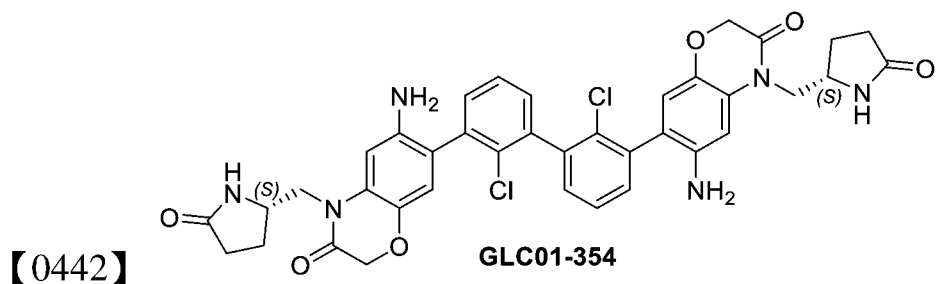
【0437】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 2H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.06 – 3.89 (m, 6H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 4H), 1.84 – 1.72 (m, 2H)..

【0438】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{32}Cl_2N_4O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：711.17，測量值：711.47



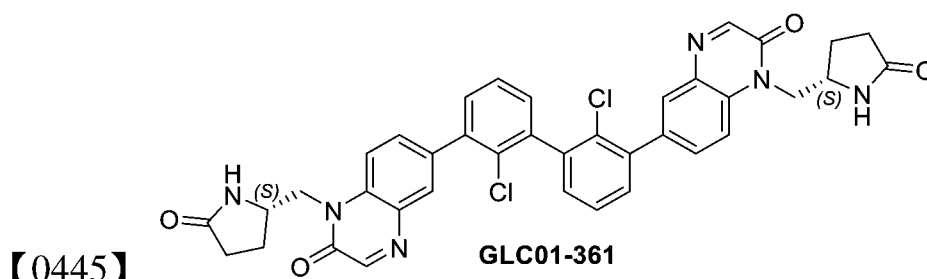
【0440】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 2H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.07 – 3.88 (m, 6H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 4H), 1.84 – 1.73 (m, 2H)..

【0441】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{32}Cl_2N_4O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：711.17，測量值：711.50



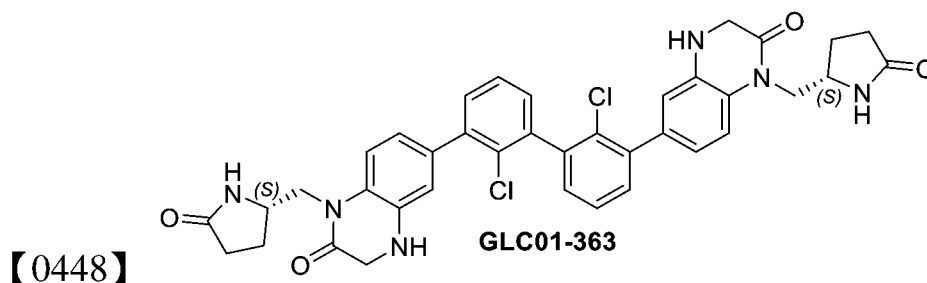
【0443】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 2H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.07 – 3.88 (m, 6H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 4H), 1.84 – 1.73 (m, 2H).

【0444】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{34}Cl_2N_6O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：741.19，測量值：741.50



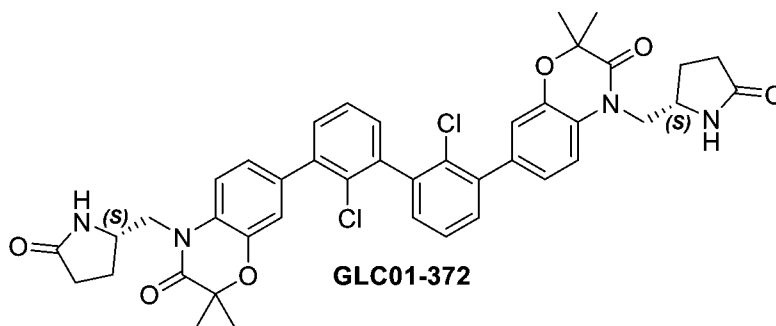
【0446】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 5.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.891-1.84 (m, 1H).

【0447】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：705.18，測量值：705.52



【0449】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 4H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 14.0, 8.6$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 13.8, 5.3$ Hz, 2H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 3H), 2.25 – 2.06 (m, 5H), 1.92 – 1.84 (m, 2H).

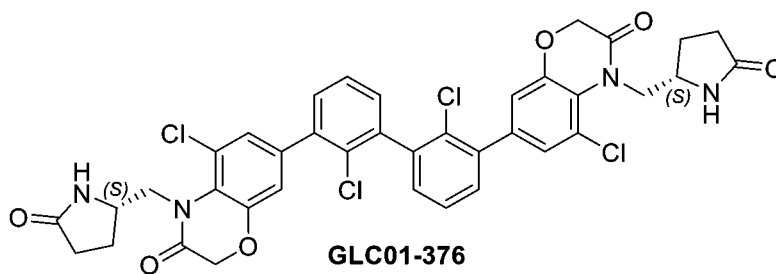
【0450】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：709.20，測量值：709.44



【0451】

【0452】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 6H), 7.46 (dd, $J = 5.9, 3.6$ Hz, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 2H), 2.20 (q, $J = 10.8$ Hz, 4H), 2.08 (dd, $J = 11.3, 3.9$ Hz, 4H), 1.53 (s, 6H), 1.48 (s, 6H).

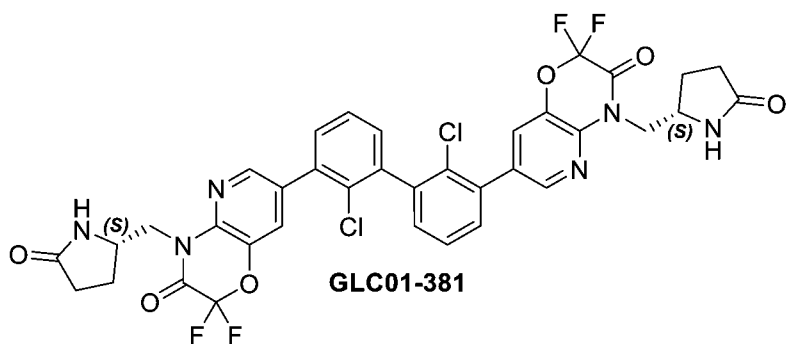
【0453】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：767.24，測量值：767.50



【0454】

【0455】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79-7.71 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.38 (td, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.04-3.88 (m, 6H), 2.33-1.94 (m, 6H), 1.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H).

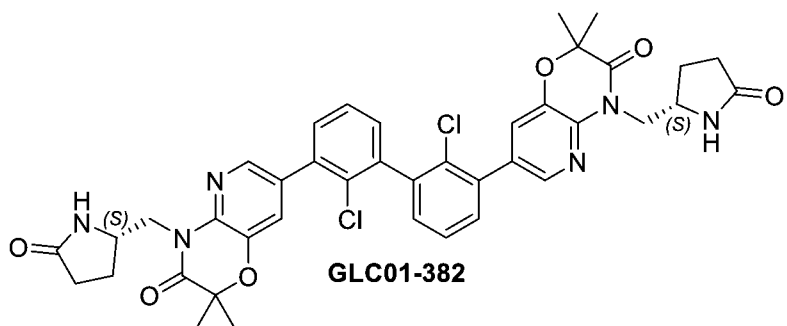
【0456】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：779.10，測量值：779.41



【0457】

【0458】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (s, 2H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 6H), 7.45 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 4$ Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H) 1.80 (m, 2H).

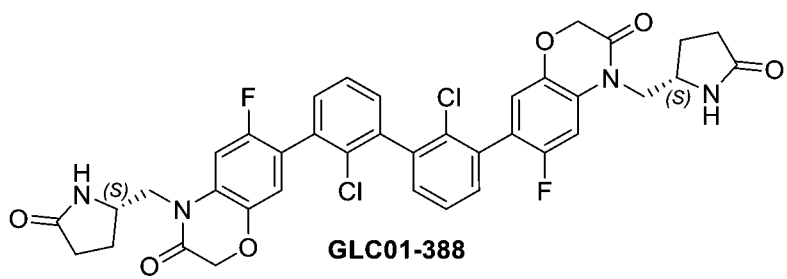
【0459】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：785.12，
測量值：785.12



【0460】

【0461】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 6H), 7.46 (dd, $J = 5.9, 3.6$ Hz, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 2H), 2.20 (q, $J = 10.8$ Hz, 4H), 2.08 (dd, $J = 11.3, 3.9$ Hz, 4H), 1.53 (s, 6H), 1.48 (s, 6H).

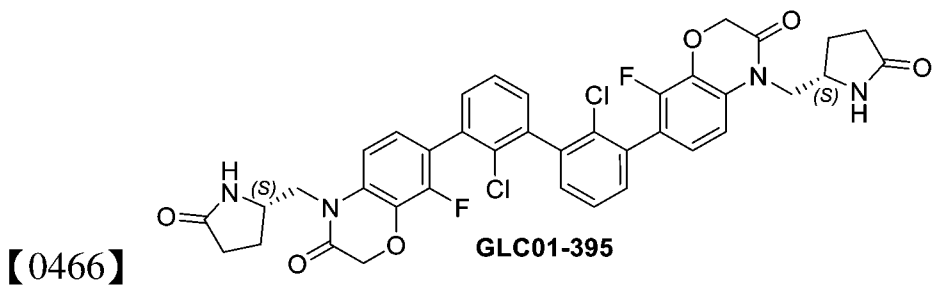
【0462】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：769.23，測
量值：769.50



【0463】

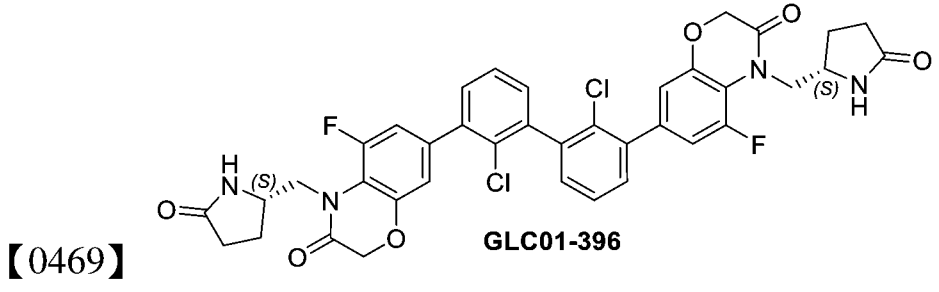
【0464】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (s, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.31 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.05 – 3.87 (m, 6H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 2.20 – 2.04 (m, 4H), 1.77 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 2H).

【0465】 LCMS(ESI)：針對 C₃₈H₃₀Cl₂F₂N₄O₆；[M+H]⁺：計算值：747.15，
測量值：747.10



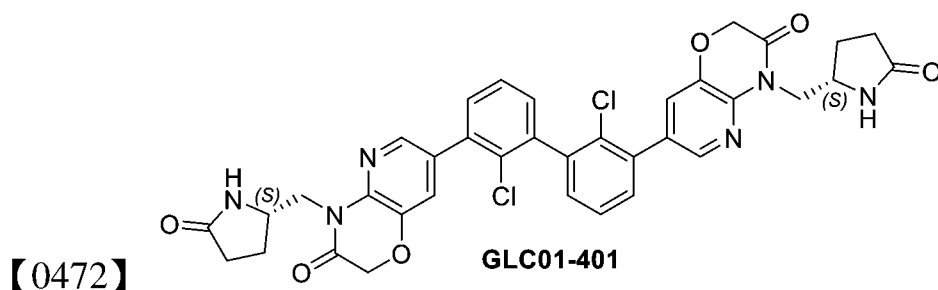
【0467】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 14.7 Hz, 4H), 4.08 – 4.01 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 4H), 1.77 (dd, *J* = 13.2, 8.2 Hz, 2H).

【0468】 LCMS(ESI)：針對 C₃₈H₃₀Cl₂F₂N₄O₆；[M+H]⁺：計算值：747.15，
測量值：747.11



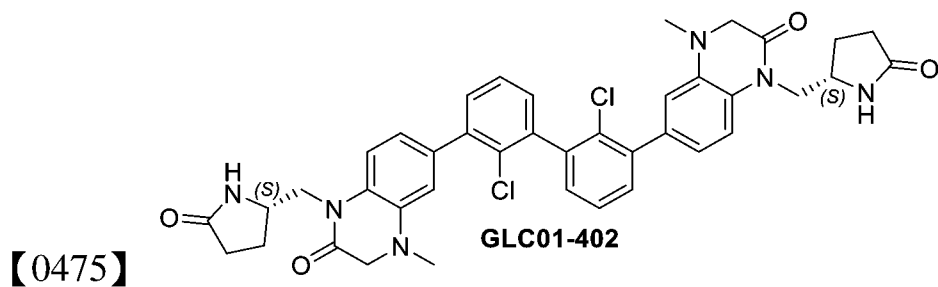
【0470】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 2H), 7.51 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 4H), 7.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.74 – 4.67 (m, 4H), 4.10 (dd, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 4H), 2.19 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 4H), 1.70 (dd, *J* = 16.5, 7.0 Hz, 2H).

【0471】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{30}Cl_2F_2N_4O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：747.15，
測量值：747.15



【0473】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.62-7.75 (m, 6H), 4.78 (s, 4H), 4.22 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 4$ Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H) 1.80 (m, 2H).

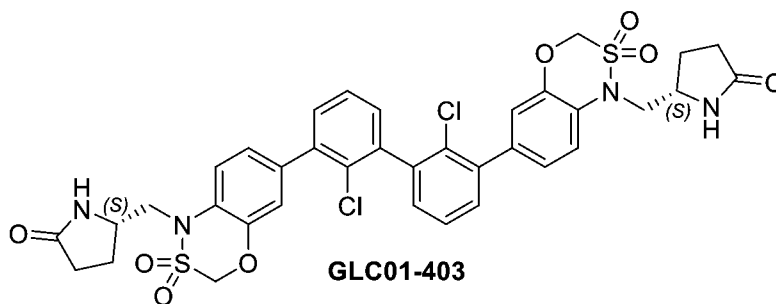
【0474】 LCMS(ESI)：針對 $C_{36}H_{30}Cl_2N_6O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：713.16，測
量值：713.16



【0476】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 4H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 14.0, 8.6$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 13.8, 5.3$ Hz, 2H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.50 (s, 6H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 3H), 2.25 – 2.06 (m, 5H), 1.92 – 1.84 (m, 2H).

【0477】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{38}Cl_2N_6O_4$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：737.23，測
量值：737.52

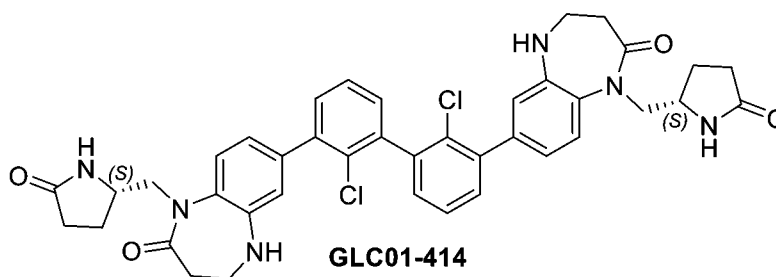
【0478】



【0479】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (s, 2H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.53 (s, 4H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 4H), 1.90 – 1.80 (m, 2H).

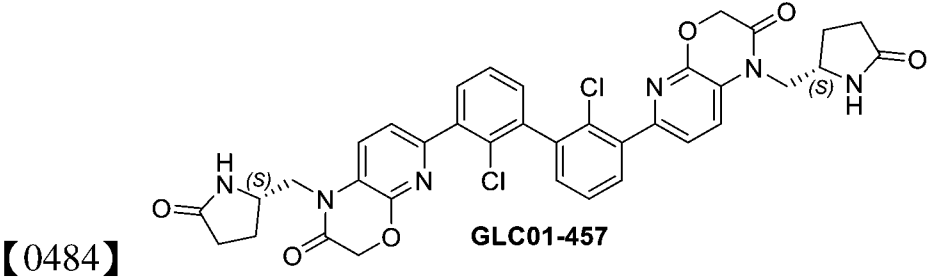
【0480】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：783.10，測量值：783.42

【0481】



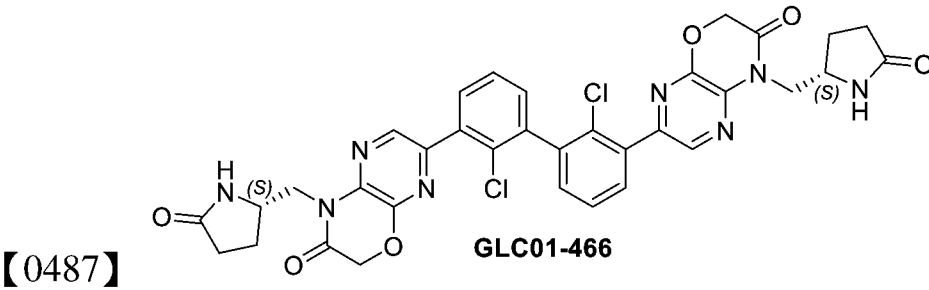
【0482】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.68-3.50 (m, 3H), 2.48 -2.32 (m, 2H), 2.15 -1.93 (m, 4H).

【0483】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：737.24，測量值：737.57



【0485】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78-7.73 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H).

【0486】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：713.17，測量值：713.48

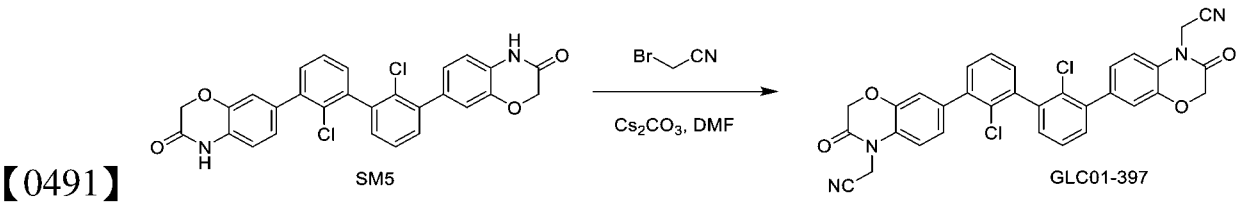
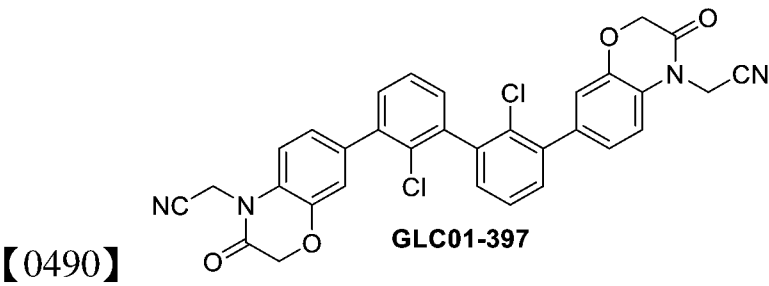


【0488】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.62-7.75 (m, 6H), 4.78 (s, 4H), 4.22 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 4 Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H) 1.80 (m, 2H).

【0489】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：715.15，測量值：715.15

實施例 10(相同核心、不同側鏈的製備)

10A. 2,2'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-7,4-二基))二乙腈的製備

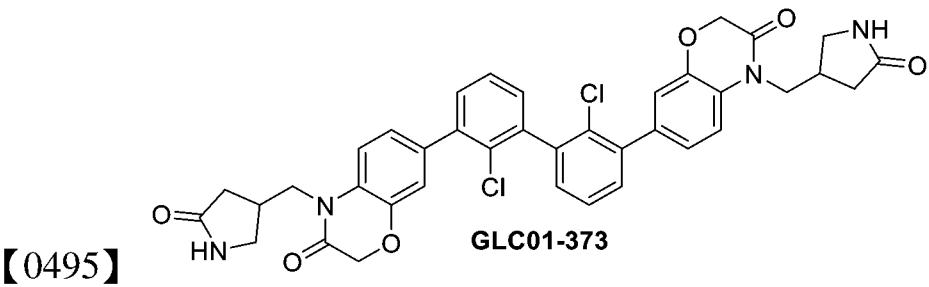


【0492】 將化合物 SM5(100mg，1eq)、Cs₂CO₃(251 mg，4.0 eq)、溴乙腈 (69 mg，3.0eq)在 DMF 中的混合物在 40°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物用水稀釋並使用 EA 萃取。使用鹽水洗滌合併的有機層，Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。使用柱(DCM/MeOH= 20/1)純化殘餘物，以得到標題化合物 397(92 mg，收率：67.6%)。

【0493】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54-7.46 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.84 (s, 2H).

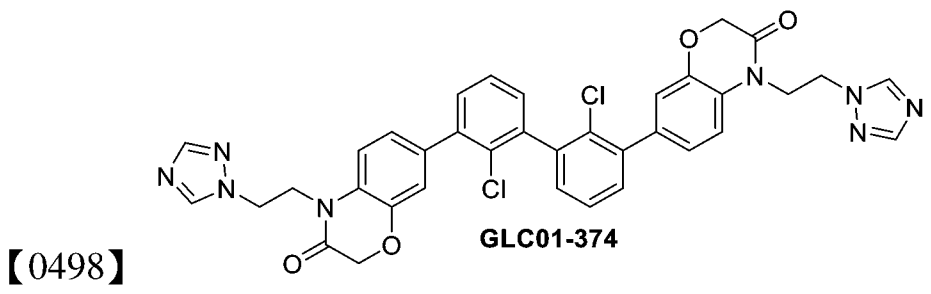
【0494】 LCMS(ESI)：針對 C₃₂H₂₀Cl₂N₄O₄；[M+H]⁺: 計算值：595.09，測量值：595.40

10B. 在上述過程之後，能夠由不同溴化物側鏈製備化合物。



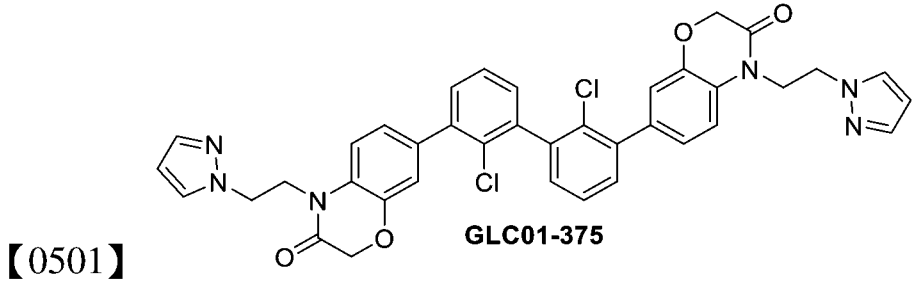
【0496】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (br s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H).

【0497】 LCMS(ESI)：針對 C₃₈H₃₂Cl₂N₄O₆；[M+H]⁺：計算值：711.18，測量值：711.47



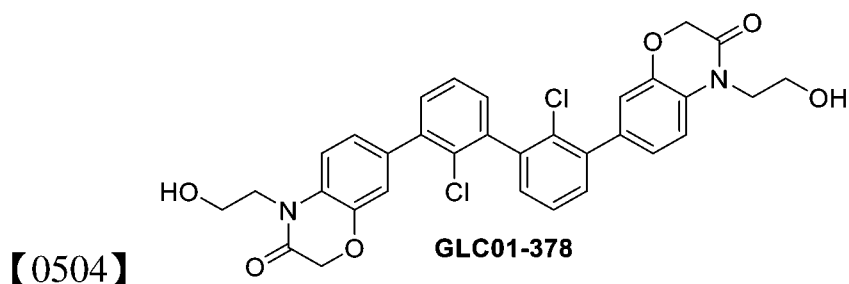
【0499】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

【0500】 LCMS(ESI)：針對 C₃₆H₂₈Cl₂N₈O₄；[M+H]⁺：計算值：707.17，測量值：707.43



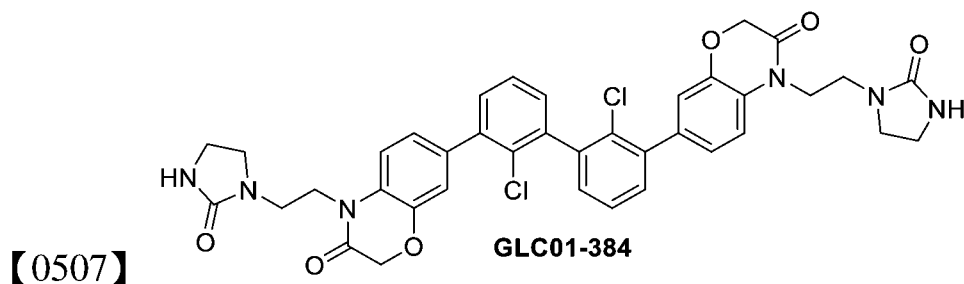
【0502】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

【0503】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{30}Cl_2N_6O_4$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：705.18，測量值：705.42



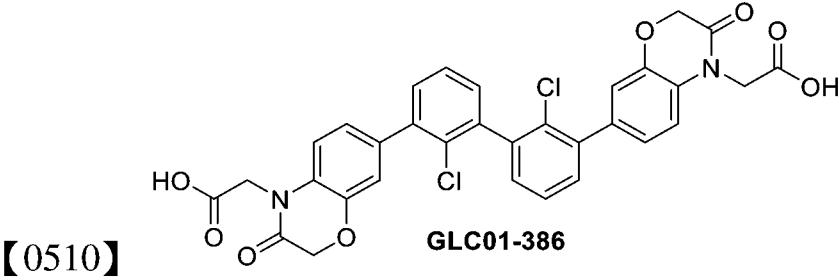
【0505】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.65 – 3.59 (m, 4H)..

【0506】 LCMS(ESI)：為 $C_{32}H_{26}Cl_2N_2O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：605.12，測量值：605.50



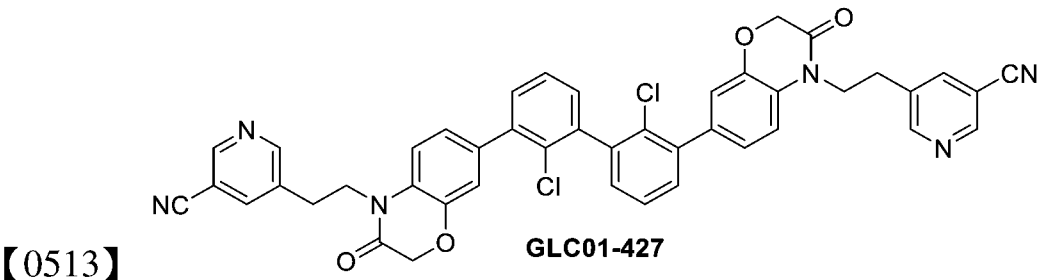
【0508】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.45 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 2H).

【0509】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{34}Cl_2N_6O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：741.20，測量值：741.50



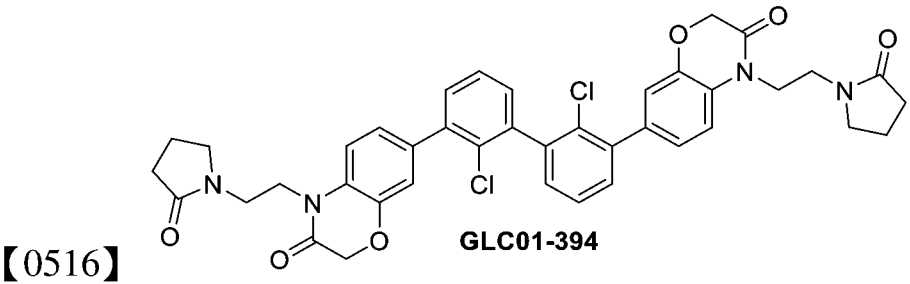
【0511】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.16 (s, 2H).

【0512】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_8$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：633.08，測量值：633.37



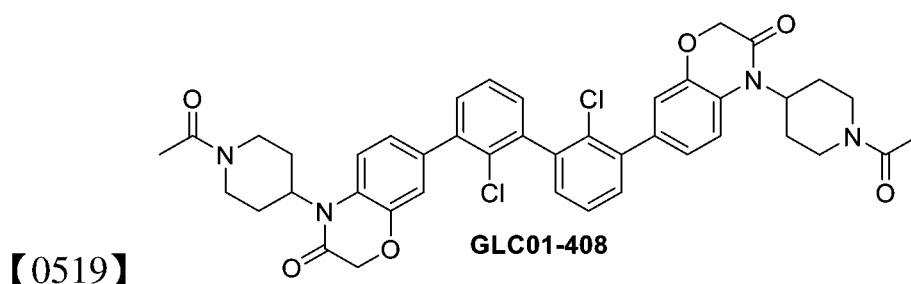
【0514】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.67 (s, 4H), 4.23 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 4H).

【0515】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：777.17，測量值：777.45



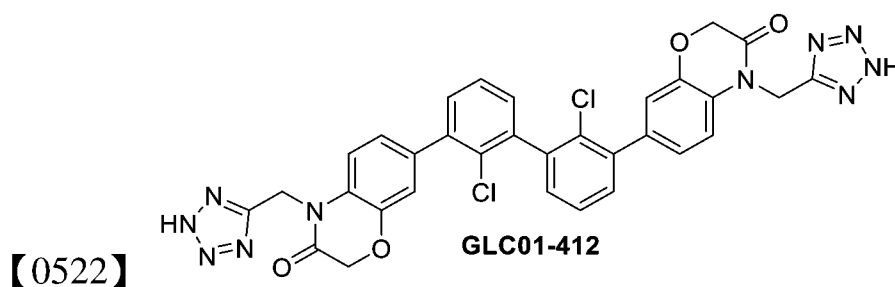
【0517】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 4H), 3.75 – 3.67 (m, 4H), 3.24 – 3.17 (m, 4H), 3.08 – 3.02 (m, 4H), 2.34 – 2.16 (m, 4H), 1.97 – 2.01 (m, 4H).

【0518】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{36}Cl_2N_4O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：739.20，測量值：739.50



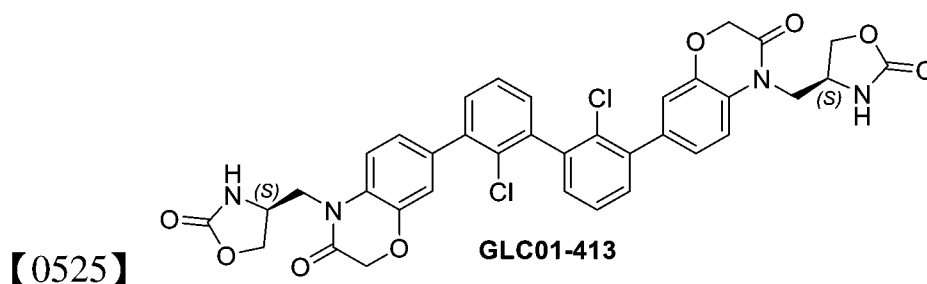
【0520】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.86-1.71 (m, 2H).

【0521】 LCMS(ESI)：針對 $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：767.24，測量值：767.56



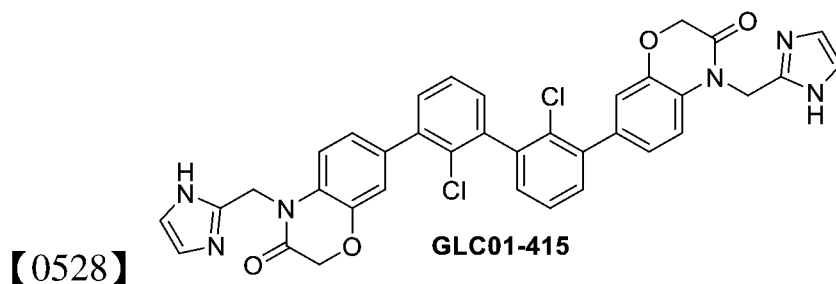
【0523】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53-7.31 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.77 (s, 2H).

【0524】 LCMS(ESI)：針對 $C_{32}H_{22}Cl_2N_{10}O_4$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：681.13，
測量值：681.41



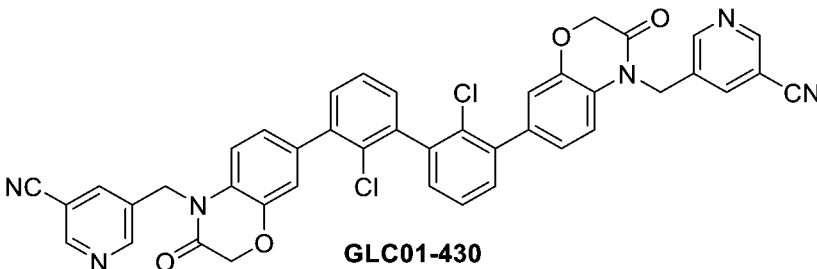
【0526】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 3H), 4.02-3.94 (m, 1H).

【0527】 LCMS(ESI)：針對 $C_{36}H_{28}Cl_2N_4O_8$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：715.14，測量值：715.42



【0529】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 2H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 5.4, 2.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 4.74 (s, 4H),

【0530】 LCMS(ESI)：針對 $C_{36}H_{26}Cl_2N_6O_4$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：677.14，測量值：677.43



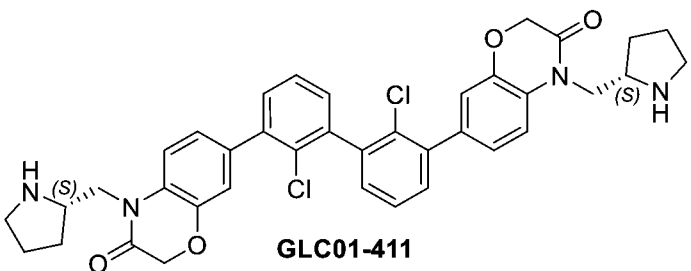
【0531】

【0532】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dq, J = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 5.27 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 4.2 Hz, 2H).

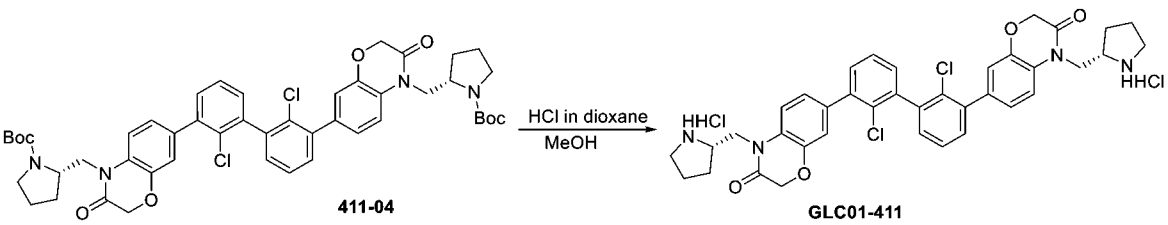
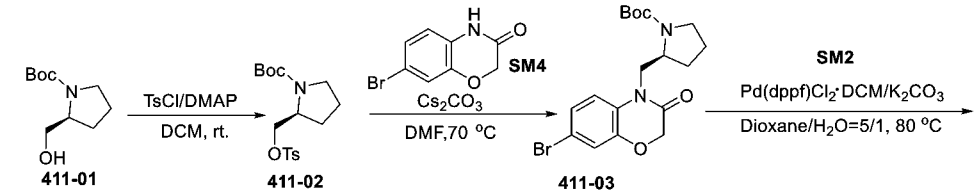
【0533】 LCMS(ESI)：針對 C₄₂H₂₆Cl₂N₆O₄；[M+H]⁺: 計算值：749.15，測量值：749.44

實施例 11(相同核心、不同側鏈)

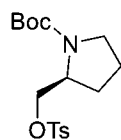
11A. 7,7'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(4-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)的製備



【0534】

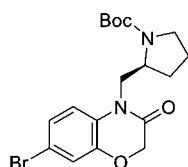


【0535】



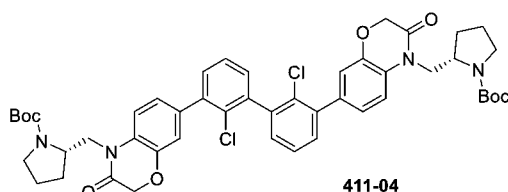
【0536】 1. 411-02

【0537】 向 411-01(500 mg, 2.49 mmol, 1.0 eq)的 DCM(5 ml)攪拌溶液加入 TosCl(567 mg, 2.98 mmol, 1.2 eq)和 TEA(502 mg, 4.97 mmol, 2.0 eq), 然後在室溫下加入 DMAP(30 mg, 0.249 mmol, 0.1 eq)並攪拌 4 小時。向反應中加入水和 DCM 並分離, 無水硫酸鈉乾燥有機相、過濾、真空濃縮濾液。在下一步驟中直接使用殘餘物(950 mg, 收率: 107%)。



【0538】 2. 411-03

【0539】 在環境溫度下, 向 SM4(117 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq)的 DMF(2 ml)攪拌溶液加入 411-02(219 mg, 0.62 mmol, 1.2 eq)和 CS_2CO_3 (337 mg, 1.03 mmol, 2.0 eq)。然後將所得混合物在 70°C 下攪拌過夜。反應用水淬滅, 使用 EA 萃取。合併的有機相用經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、真空濃縮濾液。使用製備型 TLC(PE/EA = 4/1)純化殘餘物, 以得到淺黃色油狀形式的期望產物(105 mg, 收率: 50%)。

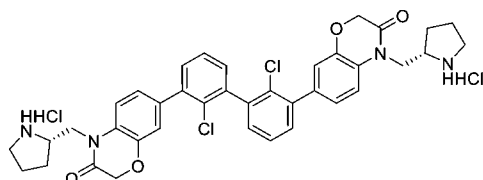


【0540】 3.

411-04

【0541】 在 N_2 環境下, 向 411-03(105 mg, 0.26 mmol, 2.2 eq)和(55 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)SM2 的二噁烷(2.5 ml)和 H_2O (0.5 ml)溶液加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (19 mg, 0.024 mmol, 0.2 eq)、 K_2CO_3 (64 mg, 0.48 mmol, 4.0

eq)。然後將最終混合物在 80°C 下加熱用於攪拌 2 小時。冷卻至室溫，加入水並使用 EA 萃取兩次，使用鹽水洗滌合併的有機相，無水硫酸鈉乾燥、過濾、真空濃縮濾液。使用製備型 TLC(DCM/MeOH = 15/1)純化殘餘物，以得到白色固體形式的期望產物(50 mg，收率：49%)。



【0542】 4.

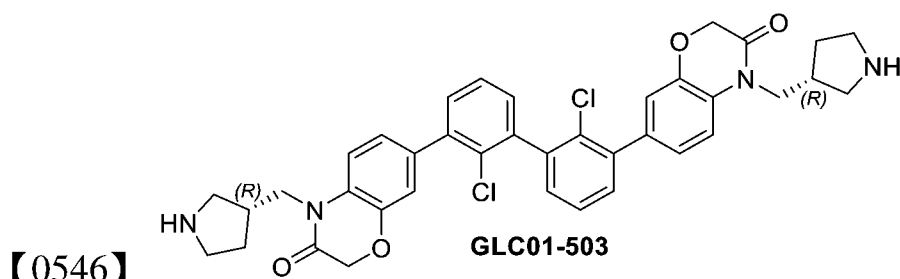
GLC01-411

【0543】 向 411-03(50 mg，0.056 mmol，1.0 eq)的 MeOH(1 ml)攪拌溶液加入 HCl 的二噁烷(1 ml，4M)溶液，然後將溶液在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，通過減壓除去溶劑並在凍幹下乾燥，以得到期望產物(36 mg，收率：95%)。

【0544】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 4H), 4.78 (t, $J = 8.6$ Hz, 4H), 4.35 (dd, $J = 15.0, 7.8$ Hz, 2H), 4.24 (dd, $J = 14.9, 5.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 4H), 1.71 (dt, $J = 18.8, 9.3$ Hz, 2H).

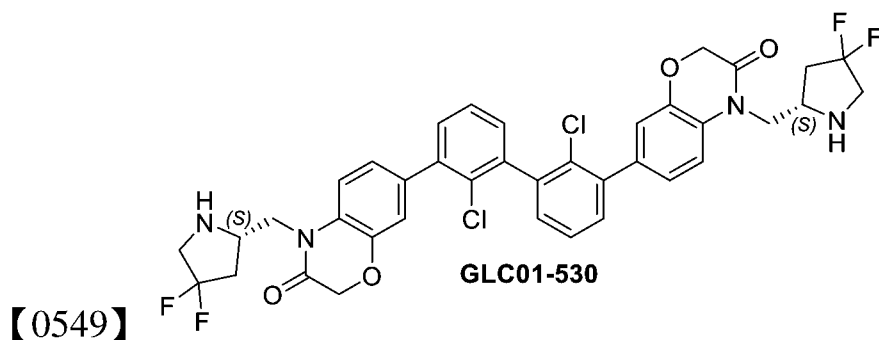
【0545】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (游離形式)； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：683.2，測量值：683.2

11B. 也可以製備以下化合物：



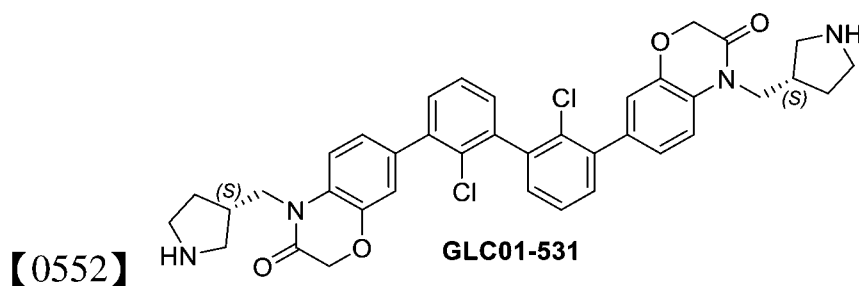
【0547】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 4H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 4H), 4.08 (ddd, $J = 41.2, 14.4, 7.4$ Hz, 4H), 3.32 – 3.23 (m, 4H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.66 (dd, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.69 (dq, $J = 16.8, 8.4$ Hz, 2H).

【0548】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (游離形式)； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：683.2，測量值：683.2



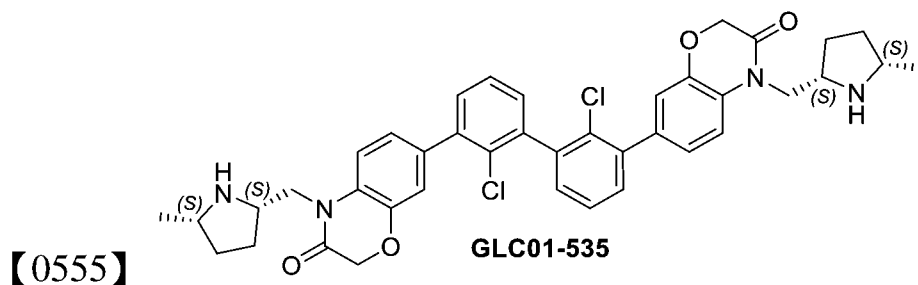
【0550】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 2H), 9.63 (s, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 6H), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.81 – 4.72 (m, 4H), 4.45 (dd, $J = 15.2, 7.8$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 15.2, 4.7$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.84 (dd, $J = 24.5, 11.5$ Hz, 2H), 3.73 – 3.54 (m, 4H), 2.92 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H).

【0551】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$ (游離形式)計算； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：755.2，測量值：755.2



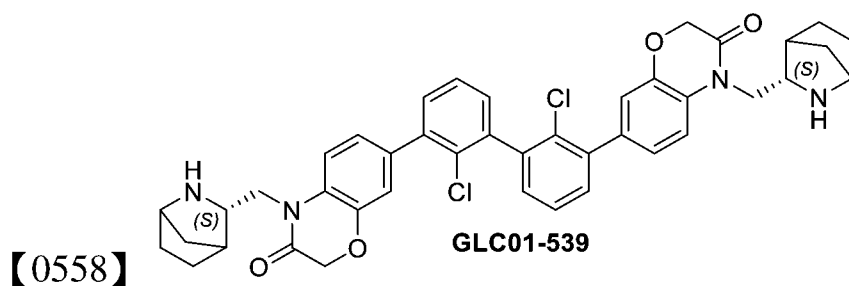
【0553】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 4H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.08 (ddd, $J = 41.0, 14.5, 7.4$ Hz, 4H), 3.31 – 3.22 (m, 4H), 3.11 (dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 2H), 2.94 (td, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.66 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 2H), 2.04 (dt, $J = 12.6, 6.4$ Hz, 2H), 1.69 (dq, $J = 16.7, 8.3$ Hz, 2H).

【0554】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (游離形式)計算； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：683.2，測量值：683.2



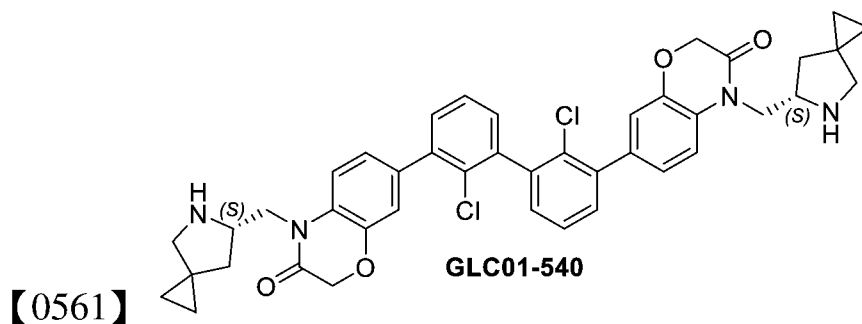
【0556】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 2H), 8.51 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.77 (s, 4H), 4.42 (dd, $J = 15.4, 8.2$ Hz, 2H), 4.19 (dd, $J = 15.0, 4.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.83 (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

【0557】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (游離形式)； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：711.2，測量值：711.2



【0559】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.77 (dd, $J = 31.2, 15.1$ Hz, 4H), 4.39 – 4.30 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.95 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.73 (dd, $J = 18.0, 10.2$ Hz, 2H), 1.62 (dd, $J = 18.2, 9.8$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.23 (s, 2H).

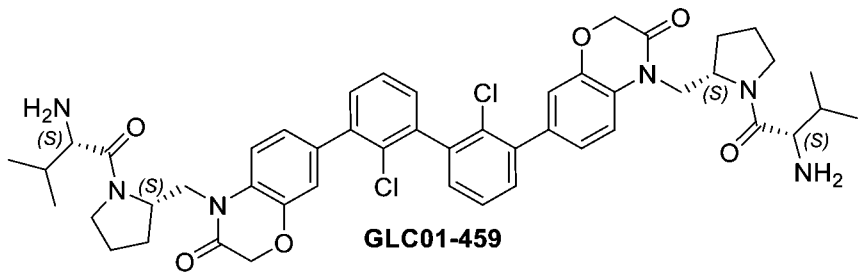
【0560】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (游離形式)； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：735.2，測量值：735.2



【0562】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 6H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 4H), 4.41 – 4.30 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.11 – 3.05 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 4H), 0.74 – 0.61 (m, 8H).

【0563】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (游離形式)； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：735.2，測量值：735.2

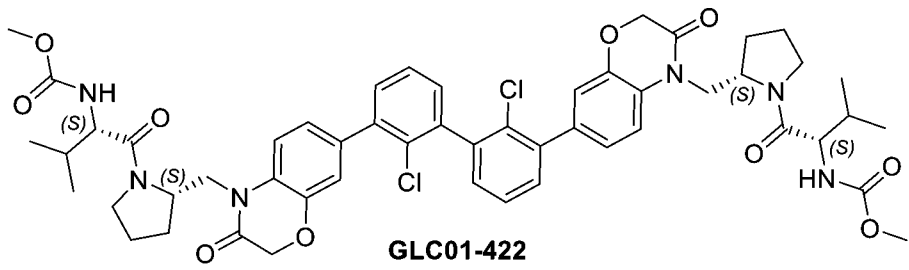
【0564】



【0565】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 6H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.72 (dd, J = 39.8, 15.0 Hz, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.27 – 4.19 (m, 2H), 3.95 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 4H), 2.11 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0566】 LCMS(ESI)：針對 C₄₈H₅₄Cl₂N₆O₆(游離形式)；[M+H]⁺: 計算值：881.4，測量值：881.4

【0567】



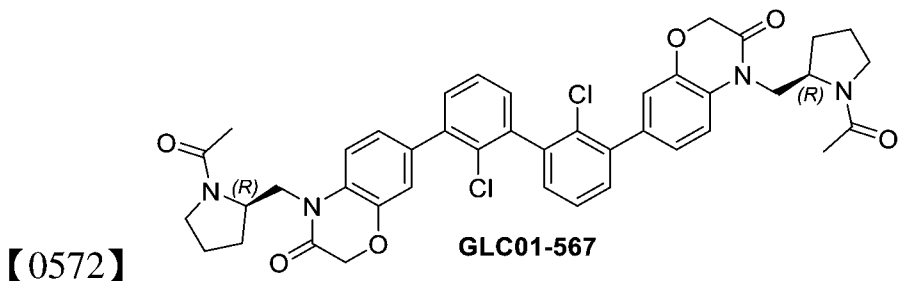
【0568】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.72 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.27 – 4.19 (m, 2H), 3.95 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.68 – 3.56 (m, 4H), 2.11 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0569】 LCMS(ESI)：針對 C₅₂H₅₈Cl₂N₆O₁₀；[M+H]⁺: 計算值：997.4，測量值：997.4

【0570】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 2H), 8.84 (s, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 6H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 5.32 (s,

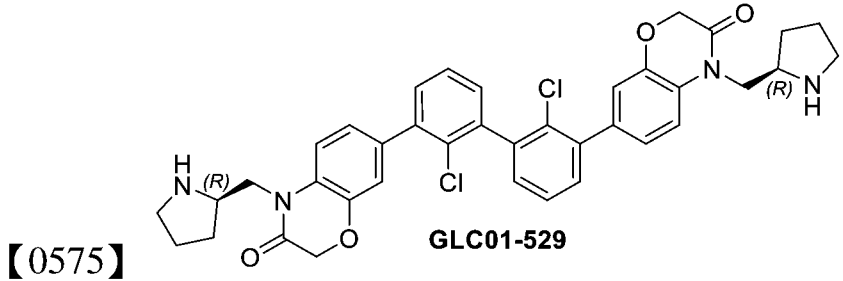
2H), 4.76 (t, J = 10.6 Hz, 4H), 4.35 (ddd, J = 20.6, 17.7, 8.9 Hz, 8H), 3.91 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.09 (dd, J = 12.9, 5.0 Hz, 2H), 1.87 (td, J = 12.8, 4.7 Hz, 2H).

【0571】 LCMS(ESI)：針對 C₃₈H₃₆Cl₂N₄O₆(游離形式)；[M+H]⁺：計算值：715.2，測量值：715.2



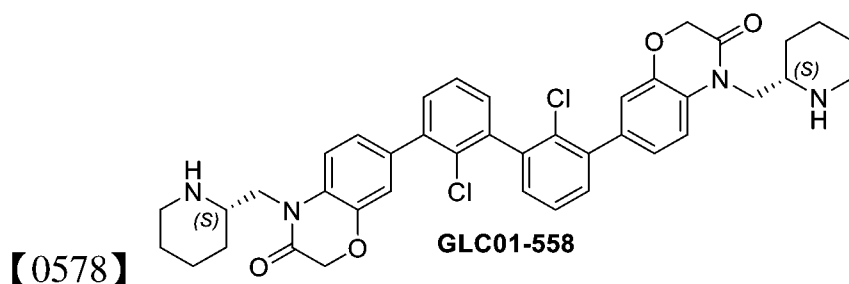
【0573】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.78 – 4.64 (m, 4H), 4.24 (dd, J = 24.9, 11.7 Hz, 4H), 3.74 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 17.3, 9.7 Hz, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 4H).

【0574】 LCMS(ESI)：針對 C₄₂H₄₀Cl₂N₄O₆；[M+H]⁺：計算值：767.2，測量值：767.2



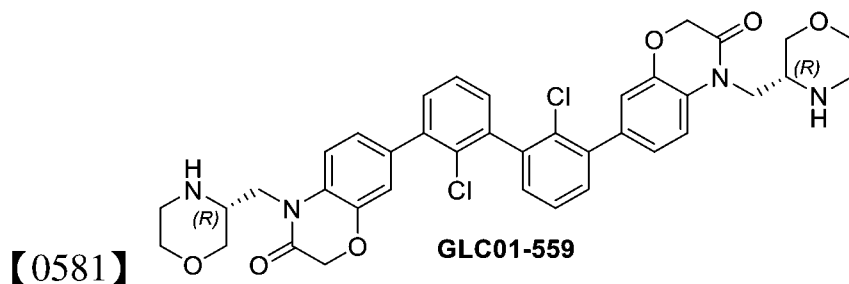
【0576】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 7.54-7.49 (m, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.31-3.04 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.94-1.66 (m, 2H).

【0577】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_4$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：683.22，測量值：683.49



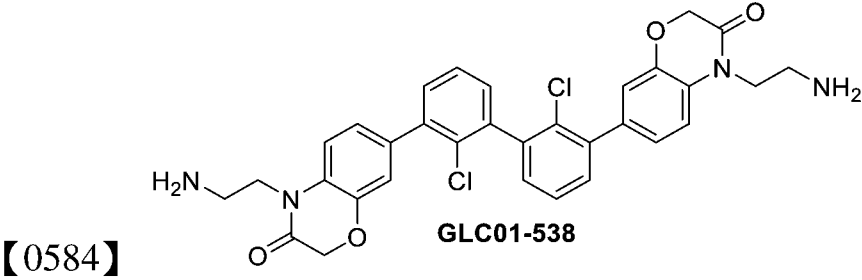
【0579】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.35-4.01 (m, 2H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H).

【0580】 LCMS(ESI)：針對 $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_4$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：711.25，測量值：711.43



【0582】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H).

【0583】 LCMS(ESI)：針對 $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_6$ ； $[M+H]^+$ ：計算值：715.21，測量值：715.39

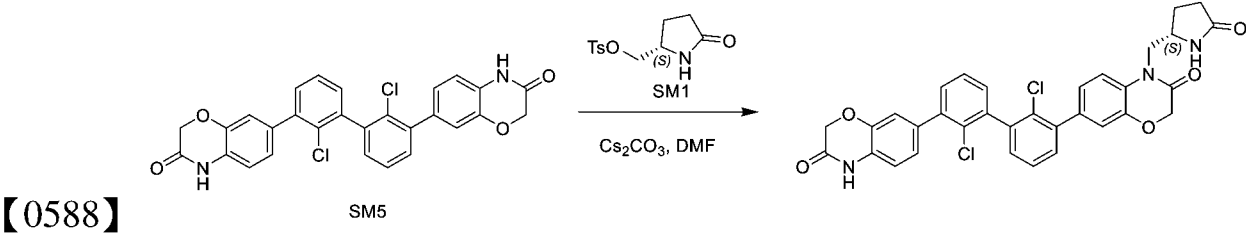
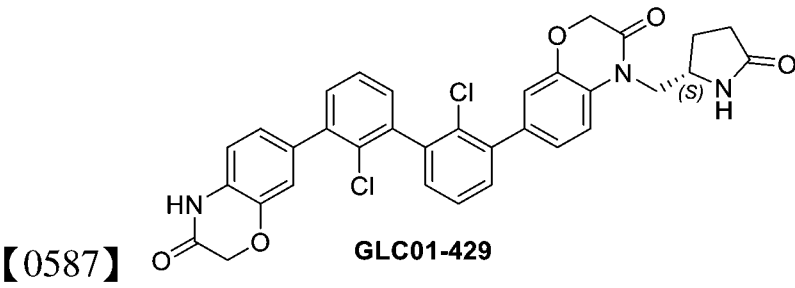


【0585】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 6H), 7.52 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.19 (t, J = 6 Hz, 4H), 3.09 (t, J = 6 Hz, 4H).

【0586】 LCMS(ESI)：針對 C₃₂H₂₈Cl₂N₄O₄；[M+H]⁺：計算值：603.15，測量值：603.15

實施例 12(不對稱)

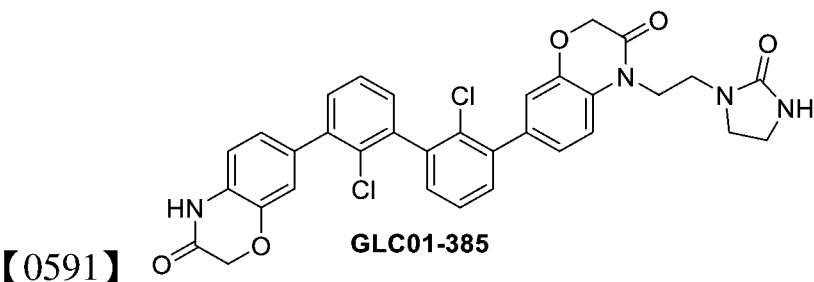
(S)-7-(2,2'-二氯-3'-(3-氧代-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-7-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮的製備



【0589】 將 SM5(20.0 mg，1 eq)、SM1(10.4 mg，1 eq)和碳酸銫(25 mg，2 eq)溶解在 DMF(1 ml)中。該反應在 40°C 下進行 2 小時。冷卻後，加入 5 ml 水和 5 ml EA 進行萃取，使用水洗滌有機相並濃縮至幹。使用柱(DCM/MeOH =

20/1)純化殘餘物，以得到標題化合物 429(11 mg，收率：46.3%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.04-3.92 (m, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H). LCMS(ESI)：針對 C₃₃H₂₅Cl₂N₃O₅；[M+H]⁺：計算值：614.13，測量值：614.41

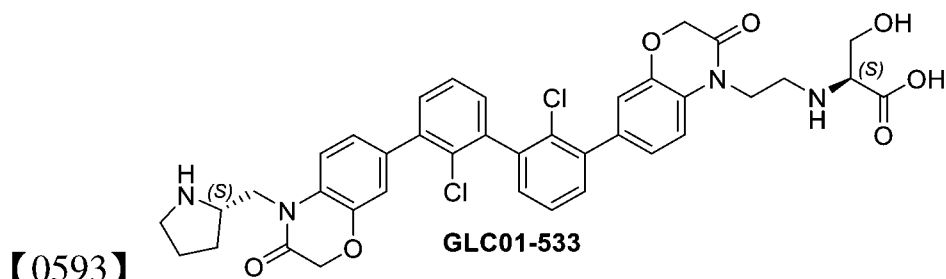
【0590】 在上述過程之後，通過相同的過程獲得標題為 385 的化合物。



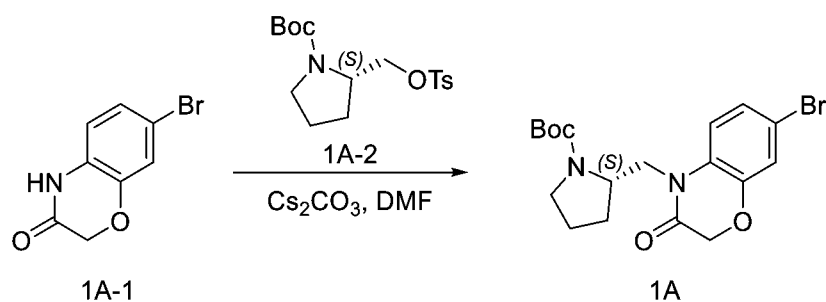
【0592】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H). LCMS(ESI)：針對 C₃₃H₂₆Cl₂N₄O₅；[M+H]⁺：計算值：629.14，測量值：629.44

實施例 13

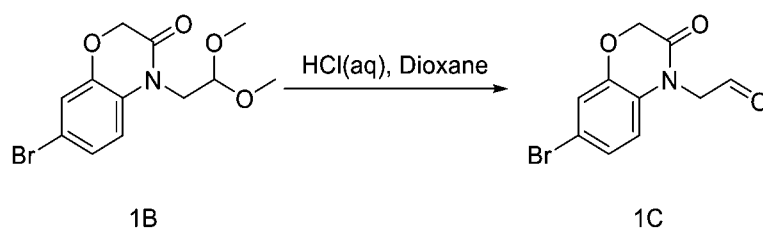
13A. (2-(7-(2,2'-二氯-3'-(3-氧代-4-((S)-吡咯烷-2-基)甲基)-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-7-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-4-基)乙基)-L-絲胺酸的製備



【0594】 (a) 參考以下反應方程式，將化合物 1A-1(0.35 g，1.54 mmol，1 eq)、化合物 1A-2(1.10 g，3.07 mmol，2.0 eq)和碳酸鉀(0.75 g，2.30 mmol，1.5 eq)溶於 DMF(10 ml)中。該反應在 60°C 下進行 5 小時。冷卻後，加入 10 ml 水和 10 ml EA(乙酸乙酯)用於萃取，使用水洗滌有機相並在矽膠上純化，使用 PE/EA(v/v，8:1)洗脫，以得到化合物 1A、(S)-2-((7-溴-3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-4-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。(0.35 g，收率：55.5%)

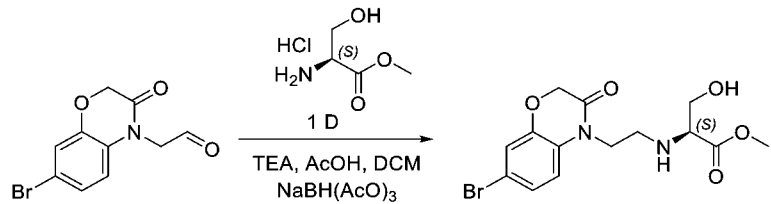


【0596】 (b) 參考以下反應方程式，將化合物 1B(25 mg)溶解於二噁烷(0.5 ml)，然後滴加 1 N HCl 溶液(0.5 ml)，將溫度升高至 85°C，並進行反應 0.5 小時。通過加入 Na₂CO₃ 飽和溶液，將反應液的 pH 值調至 7 至 8，並加入 10 ml EA 進行萃取。濃縮有機相，以得到 1B(25 mg，收率：107.0%)。



【0598】 (c) 參考以下反應方程式，將化合物 1C(25 mg，0.09 mmol，1 eq)、1D(29 mg，0.19 mmol，2 eq)、TEA(19 mg，0.19 mmol)和一滴 AcOH 溶解

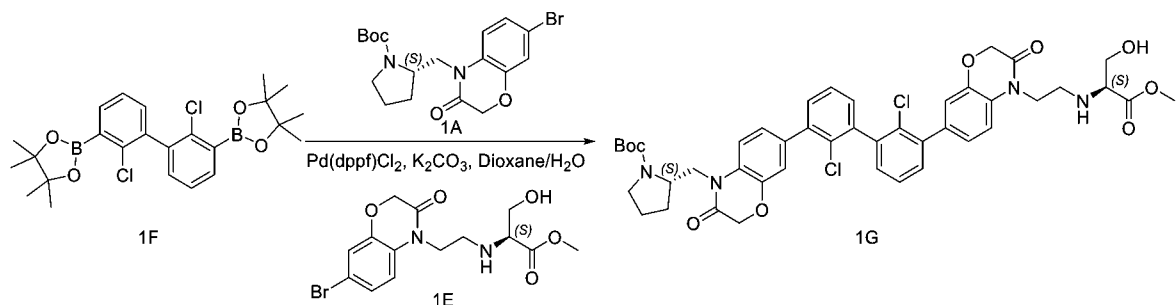
在 DCM(3 ml)中，並使所得混合物在室溫下攪拌 1 小時。然後，加入 NaBH(OAc)₃(37mg，0.45 mmol，5 eq)，進行反應 1 小時。加入 10 ml H₂O 和 10 ml DCM 用於萃取。濃縮有機相，以得到 1C(25 mg，收率：72%)。



【0599】 1C 1E

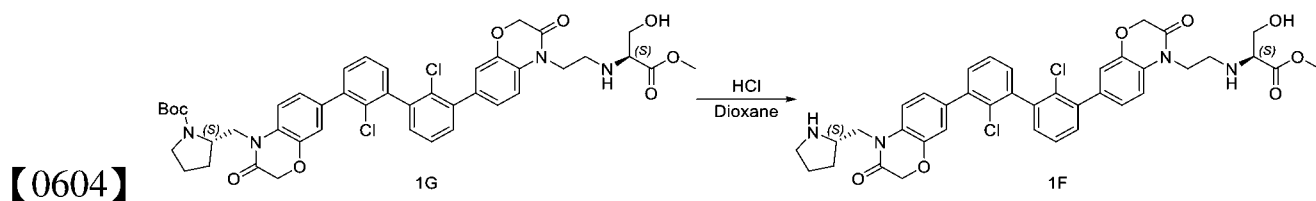
【0600】 (d) 參考以下反應方程式，將化合物 1F(0.05 g，0.11 mmol，1 eq)、1A(0.043 g，0.11 mmol，1 eq)、1E(0.04 g，0.11 mmol，1 eq)、Pd(dppf)Cl₂(0.008 g，0.01 mmol，0.1 eq)以及碳酸鉀(0.058 g，0.42 mmol，4 eq)溶於二噁烷/H₂O(3 ml，v/v = 5:1)中。該反應在 N₂環境下 85°C 下進行 2 小時。冷卻後，加入 10 ml 水和 10 ml EA 用於萃取，並且使用製備型 TLC(PE/EA = 1/1 洗脫)濃縮和純化有機相，以得到化合物 1G，(S)-2-((7-(2,2'-二氯-3'-(4-(2-(((S)-3-羥基-1-含甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)氨基)乙基)-3-氧代-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-7-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-氧代-2,3-二氫-4H-苯並[b][1,4]噁嗪-4-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯，0.017 g，收率：20%。

【0601】 LCMS(ESI)：針對 C₄₄H₄₆Cl₂N₄O₉；[M+H]⁺：計算值：845.26，測量值：845.26。



【0602】

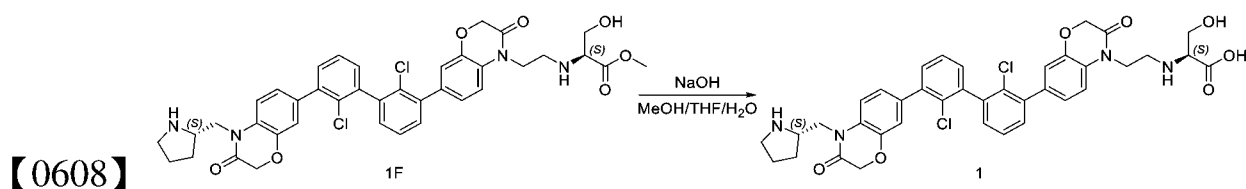
【0603】 (e) 參考以下反應方程式，將 1N HCl(1 mL)加入化合物 1G(17 mg, 0.02 mmol)的二噁烷(1 mL)溶液，然後在室溫下攪拌 3 小時。然後，向反應混合物加入 Na_2CO_3 (水劑)以中和未反應的 HCl。使用 EA 和水萃取反應混合物。濃縮並使用製備型 HPLC 純化有機相，以得到 1F(10 mg, 收率：67%)。



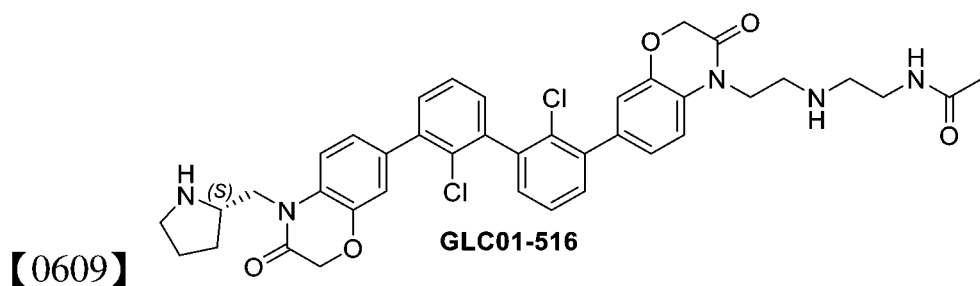
【0605】 (e) 參考以下反應方程式，將 NaOH(0.5 ml, 水中 0.26 M)加入 1F(10 mg, 0.013 mmol)的 MeOH/THF(3 mL, 2:1)溶液，然後在室溫下攪拌 1 小時。然後，向反應混合物加入 HCl(1 M)以中和未反應的 NaOH。使用製備型 HPLC 純化反應混合物，以得到標題化合物 1(7.4 mg, 收率：75.5%)。

【0606】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53-7.36 (m, 8H), 7.19-7.12 (m, 4H), 5.58 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.32-4.13 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 1H).

【0607】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：731.21，測量值：731.21

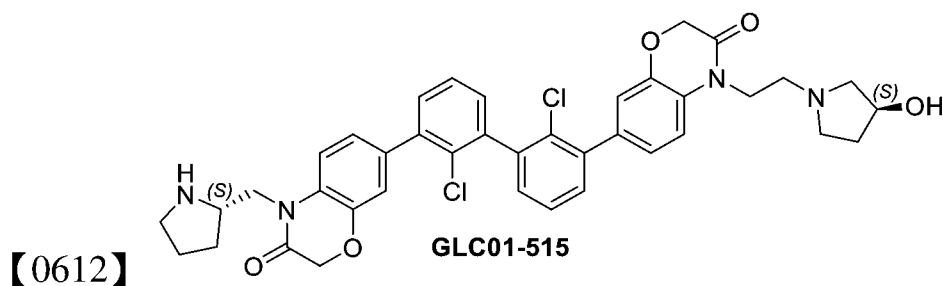


13B. 使用相同的過程製備以下化合物。



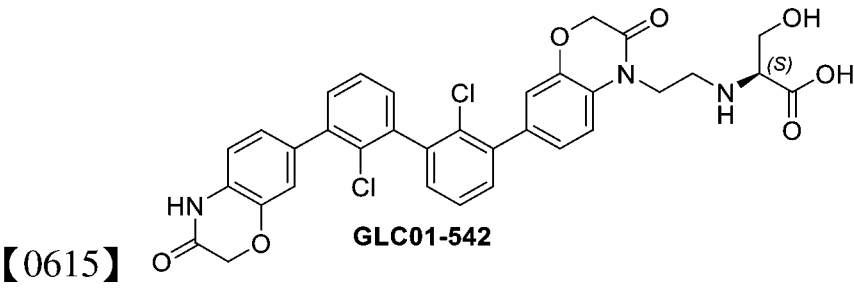
【0610】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.24 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.19 (dd, $J = 12.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.31 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.70 (m, 1H)

【0611】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：728.23，測量值：728.23



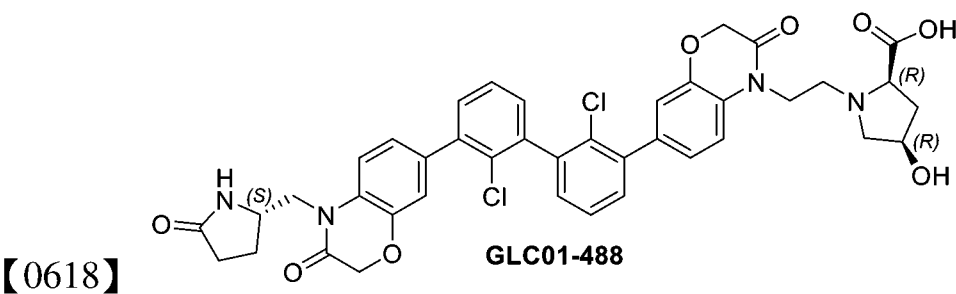
【0613】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 3H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.27-3.03 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H).

【0614】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：713.22，測量值：713.22



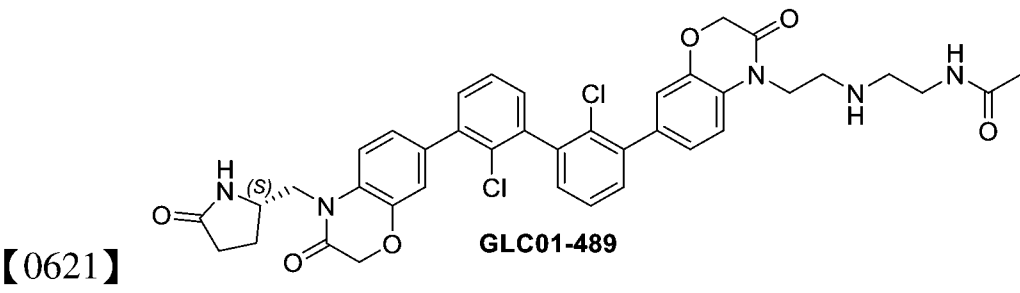
【0616】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.51-7.37 (m, 7H), 7.17-6.97 (m, 5H), 4.71 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.05-2.99 (m, 2H).

【0617】 LCMS(ESI)：針對 C₃₃H₂₇Cl₂N₃O₇；[M+H]⁺: 計算值：648.12，測量值：648.12



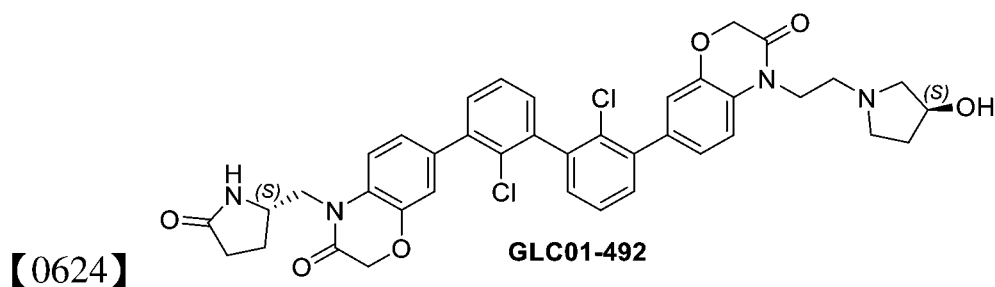
【0619】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.22 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.29 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.27-3.25 (m, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H).

【0620】 LCMS(ESI)：針對 C₄₀H₃₆Cl₂N₄O₈；[M+H]⁺: 計算值：771.19，測量值：771.19



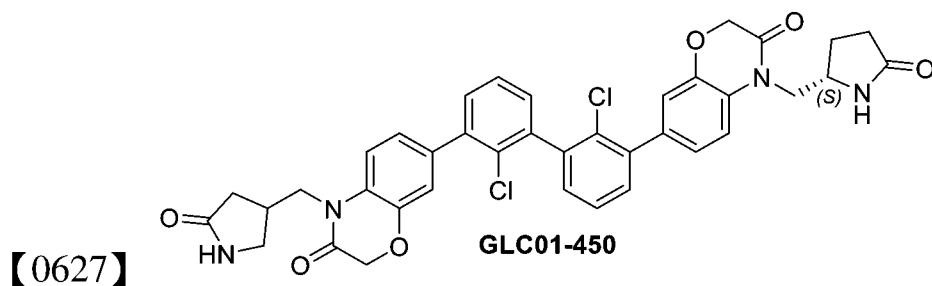
【0622】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (s, 2H), 8.14 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.24 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.32-3.30 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.85 (s, 3H).

【0623】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：742.21，測量值：742.21

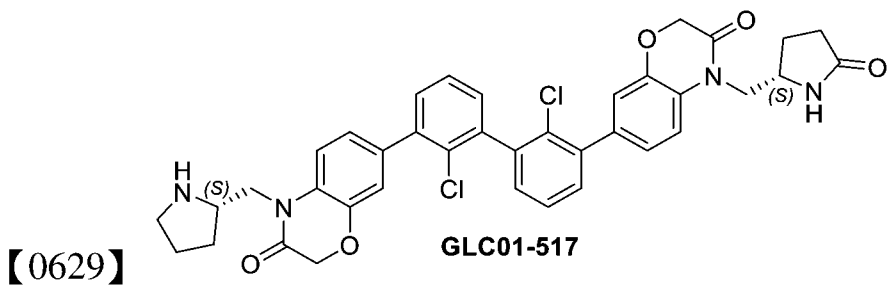


【0625】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.89-4.06 (m, 3H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.27-3.03 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H).

【0626】 LCMS(ESI)：針對 $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：727.20，測量值：727.20



【0628】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.09-3.90 (m, 5H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H). LCMS(ESI) : 針對 C₃₈H₃₂Cl₂N₄O₆ ; [M+H]⁺: 計算值 : 711.18 , 測量值 : 711.51



【0630】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (br s, 1H), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.04-3.70 (m, 4H), 3.31-3.04 (m, 2H), 2.40-1.66 (m, 8H).

【0631】 LCMS(ESI) : 針對 C₃₈H₃₄Cl₂N₄O₅ ; [M+H]⁺: 計算值 : 697.20 , 測量值 : 697.47.

實施例 14

PD-1/PD-L1 均相時間分辨螢光(HTRF)結合分析

【0632】 在標準黑色 384 孔聚苯乙烯板中進行測定，最終體積為 20 μL。首先將抑制劑在 DMSO 中連續稀釋，然後在加入其他反應組分之前將其添加到板孔中。測定中 DMSO 的最終濃度為 1%。使用 0.05%吐溫-20 和 0.1% BSA 在 PBS 緩衝液(pH7.4)中在 25°C 下進行測定。在 C-末端具有 His 標籤的重組人 PD-L1 蛋白(19-238)購自 AcroBiosystems(PD1-H5229)。在 C-末端具有 Fe 標籤的重

組人 PD-1 蛋白(25-167)也購自 AcroBiosystems(PD1-H5257)。在測定緩衝液中稀釋 PD-L1 和 PD-1 蛋白，並添加 10 µL 到板孔中。離心板，並將蛋白與抑制劑預孵育 40 分鐘。在溫育之後加入 10 µL 的補充有鎔穴狀化合物標記的抗人 IgG(Perkin Elmer-AD0212)的 HTRF 檢測緩衝液，所述抗人 IgG(PerkinElmer-AD0212)對與 SureLight®-別藻藍蛋白(APC，PerkinElmer-AD0059H)偶聯的 Fe 和抗 His 抗體具有特異性。離心後，在 PHERAstar FS 讀板機(665 nm/620 nm 比率)上讀取之前將板在 25°C 下孵育 60 分鐘。測定中的最終濃度為 3 nM PD1、10 nM PD-L1、1 nM 鎔抗人類 IgG 和 20 nM 抗 His 別藻藍蛋白。通過擬合對照活性百分比與抑制劑濃度的對數的曲線來進行 IC₅₀ 測定。

表 1

化 合 物 ID	HTRF IC ₅₀ (nm)	化 合 物 ID	HTRF IC ₅₀ (nm)	化 合 物 ID	HTRF IC ₅₀ (nm)
281	26.74	454	1.42	523	10.89
303	187.43	457	8.78	527	9.41
338	1.46	458	1686.1	528	5.04
448	5.45	459	435.78	529	8.62
354	2184.69	460	9.9	530	76.88
361	1.75	461	4.06	531	7.22
363	2.16	465	3.58	533	7.11
372	3000	466	5	535	4.41
373	3.79	468	4.9	536	4.31
374	68.16	469	4.02	538	8.18
375	2707.11	470	2.28	539	7.73
376	199.54	471	4.7	540	10.5
378	69.66	472	5.27	542	5.24
381	145.86	475	3.23	545	4.81

382	3000	476	5.22	550	3.96
384	260.37	478	8.76	551	2.64
385	263.89	479	6.02	552	7.25
386	3000	480	5.48	554	5.51
388	1.1	481	4.69	557	5.33
394	470.58	482	6.72	558	10.64
395	6.26	483	6.31	559	8.98
396	11.66	484	6.53	560	7.78
397	304.73	486	1382.63	561	8.95
401	9.78	487	650.11	563	7.18
402	1.98	488	6.2	568	11.27
403	191.26	489	6.31	570	10.87
408	571.47	490	3.51	571	16.04
411	6.14	491	5.22	573	287.3
412	3000	492	3.15	576	10.94
413	7.05	493	5.59	585	10.87
414	737.11	494	6.95	588	7.35
415	103.69	500	10.69	590	6.04
422	3000	503	4.19	591	17.8
427	68.65	513	8.23	596	6.47
429	20.81	514	4.46	597	10.14
430	3000	515	8.71	607	13.89
445	5.01	516	10.5	608	28.1
449	3.89	517	7.46	614	7.7
450	6.47	518	7.19		

實施例 15

PD-L1 內化

1. 實驗方案

【0633】第 1 天：接種細胞：在燒瓶中使用胰蛋白酶消化 PD-L1/CHO-K1 細胞，然後計數細胞數並稀釋至 1×10^5 細胞/ml。將細胞接種到 6 孔板(Corning, #3516)，2 mL/孔。將板在 37°C、5% CO₂ 培養箱中孵育 24 小時。

【0634】第 2 天：製備化合物和經處理的細胞：使用 DMSO 將 GLC01-258 從 15 mM 稀釋至 0.5 mM，並使用 DMSO 將 15 mM 化合物從 15 mM 連續稀釋至 15 nM，然後使用測定緩衝液稀釋化合物 500 次。在用於載體對照和低對照的測定緩衝液中製備 0.2% DMSO。取出板，吸出培養基並丟棄。向相應的孔中加入 2 mL 的稀釋化合物、載體對照和低對照。將板在 37°C、5% CO₂ 培養箱下孵育 17 小時。

【0635】第 3 天：製備用於 FACS 的樣品：在孵育 17 小時後，丟棄培養基並用 PBS 洗滌。使用胰蛋白酶消化每個孔中的細胞。離心並丟棄上清液，然後使用 DPBS(不含 Ca²⁺、Mg²⁺)洗滌細胞兩次。使用 DPBS 十倍稀釋抗體(PE 偶聯的小鼠抗人 CD274)，然後將染色溶液加入化合物處理的樣品和載體對照樣品中。低對照僅添加 DPBS 而無抗體。將板在室溫下孵育 20 分鐘並避光。20 分鐘後，使用 DPBS 洗滌樣品兩次。然後離心並丟棄上清液。使用 300 uL DPBS 再懸浮細胞，並將樣品轉移到 5 mL 聚苯乙烯圓底管(Falcon, #352054)，然後由 BD FACSCanto 測試。使用 BDFACSCanto 測試樣品。

2. 資料分析

【0636】將載體對照的 PD-L1 信號設定為 100%，將低對照的 PD-L1 信號設定為 0%。然後計算化合物處理的樣品的 PD-L1 信號。

【0637】0% PD-L1 信號：在沒有抗 CD274 的情況下染色的低對照

【0638】100% PD-L1 信號：用抗 CD274 染色的載體對照

【0639】 PD-L1 內化的活化% = 1 - 化合物的 PD-L1 信號。

表 2

化合物 ID	內化	化合物 ID	內化	化合物 ID	內化
338	6.80%	481	8.70%	551	3.10%
363	5.50%	483	19.80%	552	4.90%
373	3.20%	500	19.50%	553	9.40%
388	6.10%	503	3.50%	554	23.20%
395	2.50%	517	22.80%	557	20.30%
402	2.40%	523	73.90%	560	3.10%
411	66.90%	528	13.30%	561	5.30%
445	20.50%	529	98.10%	563	25.50%
449	12.20%	530	1.60%	585	39.00%
454	5.20%	533	32.70%	588	2.00%
460	1.90%	535	21.00%	590	3.50%
465	67.00%	536	7.90%	596	2.90%
468	20.90%	538	3.60%	608	2.60%
470	20.90%	539	11.60%	613	4.80%
472	17.20%	540	10.60%	614	45.70%
475	31.50%	542	3.30%	620	43.90%
476	6.10%	545	7.80%		
480	5.70%	550	3.00%		

實施例 16

PD-L1 二聚化

【0640】 在生物化學蛋白-蛋白相互作用測定中測試化合物以確定他們是

否能夠特異性地二聚化 PD-L1 的胞外域。

- 【0641】 (1) 對於 10+0 pts 對每列在 DMSO 中連續稀釋 cpd 1:3(參考稀釋板圖)
- 【0642】 (2) 使用 Echo 將每行中的 0.2 µL cpd 溶液轉移到 384 測定板，每一列含有 2 個重複物(參考測定板圖)。
- 【0643】 (3) 將 20 µL 包括 PDL1-Eu 和 PDL1-A2 溶液的製備混合物添加到測定板，在 1000 rpm 下離心 1 分鐘。
- 【0644】 (4) 在 25°C 下孵育 120 分鐘。
- 【0645】 (5) 在 Envision 2104 讀板機上讀取螢光信號。
- 【0646】 (6) 在 Envision 上讀取比率(665 nm)/615 nm)信號。
- 【0647】 (7) 使用方程式(V.資料分析)分析原始資料。

表 3

化 合 物 ID	二 聚 EC ₅₀ (nm)	化 合 物 ID	二 聚 EC ₅₀ (nm)	化 合 物 ID	二 聚 EC ₅₀ (nm)
411	356.8	535	354.3	596	121.3
454	326.4	550	224.7	614	50.36
465	77.9	554	55.82	620	61.6
472	358.6	563	37.71	641	58.11
523	1330	585	130.3	648	59.15
528	174.9	588	154.4	649	63.7
533	90.96	590	220.1		

實施例 17

PDL1 Jurkat-NFAT 報告測定

a. Hep3B-OS8-hPDL1 的製備

【0648】 1. 將 Hep3B-OS8-hPDL1 細胞在補充有 10%胎牛血清、1%青黴素和鏈黴素的 1640 培養基中培養，其中還添加了 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 G418 和潮黴素 B。

【0649】 2. 用含有 10%FBS 的 RPMI 1640 培養基再懸浮細胞，並將細胞密度調節至 1.25E5 個細胞/mL。

【0650】 3. 將細胞接種到 96 孔平底板(1.25E4 細胞/100 μL /孔)中。

b. 化合物溶液製備

【0651】 4. 從預加入板的 Hep3B-OS8-PDL1 細胞中移除培養基。用 200 μL 測定培養基洗滌一次。

【0652】 5. 根據設計，在具有 10%FBS 的 RPMI 1640 培養基中製備化合物稀釋液。

【0653】 6. 將化合物以 9 種濃度(3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001 和 0.0003 μM)添加到每個體積為 50 μL 的孔中。濃度為 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 Keytruda 作為陽性對照。

【0654】 7. 在 37°C、5% CO_2 下孵育 20-30 分鐘。

c. Jurkat-NFAT-PD1 的製備

【0655】 8. 將 Jurkat-NFAT-PD1 細胞在補充有 10%胎牛血清、1%青黴素和鏈黴素的 1640 培養基中培養，其中還添加了 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的潮黴素 B 和 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的嘌呤黴素。

【0656】 9. 在測定的第二天，使用含有 10%FBS 的 RPMI 1640 培養基再懸浮細胞，並將細胞密度調節至 2.5E5 個細胞/mL。

【0657】 10. 將細胞接種到 96 孔平底板中(1.25E4 個細胞/50 μL /孔)。

【0658】 11. 將測定板在潮濕的 37°C、5%CO₂ 培養箱中孵育 6 小時。

【0659】 12. 將培養的細胞在室溫下平衡 5-10 分鐘。

【0660】 13. 將等體積(100 µL/孔)的 ONE-Glo™ 螢光素酶測定系統添加到每個孔中，等待至少 3 分鐘以允許光度計中完全的細胞裂解和測量。

表 4

化合物 ID	Jurkat-NFAT EC ₅₀ (nm)
465	0.3
529	111.1

實施例 18

a. Hep3B-OS8-hPDL1 和 T 細胞共培養測定

腫瘤製備

【0661】 1. 將 Hep3B-OS8-hPDL1 細胞在補充有 10%胎牛血清、1%青黴素和鏈黴素的 1640 培養基中培養，其中還添加了 100 µg/mL 的 G418 和潮黴素 B。

【0662】 2. 收穫 Hep3B-OS8-hPDL1 細胞並在 37°C 下用 10 µg/mL 絲裂黴素 C 處理 1.5 小時，然後用 PBS 充分洗滌細胞四次。

【0663】 3. 用含有 10%FBS 的 RPMI 1640 培養基再懸浮細胞，並將細胞密度調節至 5E5 個細胞/mL。

【0664】 4. 將細胞接種到 96 孔平底板中(2.5E4 個細胞/50 µL/孔)。

b. CD3+T 細胞分離(30 mL 血液)

【0665】 5. 將來自個體供者的人血液樣品用相同體積的無菌 PBS 稀釋，例如將 25 mL 無菌 PBS 添加到 25 mL 新鮮全血中，並且通過輕柔搖動充分混合。

【0666】 6. 將 15 mL Lymphoprep 培養基轉移到新的 50 mL 離心管中。

【0667】 7. 將稀釋的血液樣品盡可能輕地加到 Ficoll 培養基的表面上，以確保在兩種液體之間存在清楚的分界線，並且 Ficoll 和稀釋血液(30 mL)的體積比為 1:2。

【0668】 8. 在離心期間，在 $1000 \times g$ 、25 min、 20°C 下將管輕輕地移動到具有加速(5)和最小減速(0)設置的離心機。

【0669】 9. 在離心之後能觀察到一共四個介面，從頂部到底部，他們是血漿層、單核細胞層、Ficoll 培養基層和 RBC 層，並且盡可能輕地移動管，以保持四個介面分離。吸取並小心地將第二層的單核細胞轉移到另一個新的無菌離心管中，並且如果不可避免，則吸取一定體積的血漿而不是 Ficoll 培養基。

【0670】 10. 在具有 PBMC 的管中添加 PBMC 三倍體積的無菌 PBS。

【0671】 11. 在使用細胞計數器細胞計數之前，用 5 至 10mL PBS 洗滌細胞兩次。在 $350 \times g$ ，10 min， 20°C 下離心。在離心期間具有加速(5)和減速(5)的設置。

【0672】 12. 使用推薦的培養基再懸浮細胞並將 PBMC 的密度調節至 5×10^7 個細胞/mL 的最終濃度。

【0673】 13. 用 EasySep™ 人 T 細胞分離試劑盒 (STEMCELL Technologies#17951)分離 CD3+T 細胞，並將細胞接種到 96 孔平底板中(5×10^4 細胞/100 μL /孔)。

c. 化合物溶液製備

【0674】 14. 根據設計，在具有 10%FBS 的 RPMI 1640 培養基中製備化合物稀釋液。

【0675】 15. 在每個孔中加入體積為 50 μ L 的化合物。7 種濃度(0.03、0.1、0.3、1、3、10 和 30 μ M)的 3 種化合物(GLC01-258、GLC01-269、GLC01-465)和相同濃度(1 μ M)的 6 種化合物(GLC01-411、GLC01-292、GLC01-445、GLC01-475、GLC01-470 和 GLC01-468)}

【0676】 16. 將 Keytruda 作為陽性對照，濃度為 5 μ g/mL。

【0677】 17. 在 37°C、5%CO₂下孵育 72 小時。

【0678】 18. 通過離心收集上清液並使用 ELISA 測量 IFN- γ 。

表 5

化合物 ID	腫瘤和 T 細胞 EC ₅₀ (nm)
465	1.2
529	324.9
533	6.032
554	5.1

實施例 19

小鼠 PK 研究

【0679】 (1)將化合物稱重並溶解在 1 mg/mL 的 5%鹽水溶液的載體中，充分搖動，並進行聲處理以形成無色透明溶液。在一夜禁食後，以 10 mg/kg 的劑量將溶液口服給予一組 3 只小鼠。

【0680】 (2)從下頷下靜脈採集血液，並將肝素鈉用於抗凝血。在採集之後將血液放置在冰上，並且在 1 小時內通過離心分離血漿(離心條件：8000 rpm、6 分鐘、2-8°C)。血液採樣時間點是 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小時。

【0681】 (3) 將樣品儲存在-20°C 冰箱中。向血漿樣品(40 µL)中加入 160 µL 含內部標準物的冰冷乙腈，渦旋 3 分鐘，並以 11000 rpm 離心 5 分鐘。將 100 µL 上清液加入 100 µL 水中，並在 LC/MS/MS 儀器中注入 5 µL 上清液以檢測化合物(如果化合物是酯，則檢測到酸)。

【0682】 數據在表 6 中：

表 6

化合物 ID	觀察到的化合物	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h•ng/mL)	T _{1/2} (h)
527	528	312	0.333	326	1.04
537	465	1426	0.333	1280	1.11
541	465	1533	0.333	1367	1.04
566	465	311	0.500	520	2.48
567	529	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
589	554	575	0.250	338	1.04
594	465	916	0.500	1307	1.47
633	614	473	0.500	507	N.D.
634	639	702	0.500	571	N.D.
631	641	2160	0.667	2419	N.D.
638	629	4210	0.750	4639	N.D.
619	620	5237	0.500	10077	N.D.
640	647	3447	0.667	4055	N.D.
650	563	409	0.667	542	N.D.
652	653	68.2	0.833	94.7	N.D.

【0683】 雖然上文已經描述了各種實施方案，但是應當理解，這樣的公開僅以示例的方式呈現並且不是限制性的。因此，題述組合物和方法的廣度和範圍

不應受任何上述示例性實施方案的限制，而應僅根據所附申請專利範圍及其等同物來限定。

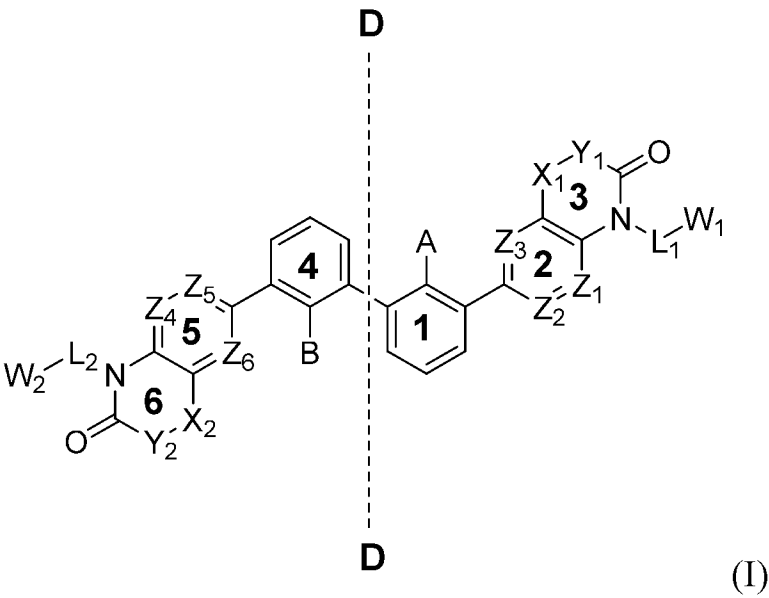
【0684】 以上說明書是為了教導所屬技術領域中具有通常知識者如何實現本申請，並且其不旨在詳述其所有那些明顯的修改和變化，對於所屬技術領域中具有通常知識者在閱讀說明書後這些修改和變化將變得顯而易見。然而，旨在將所有該等明顯的修改和變化均包括在由所附申請專利範圍限定的本申請的範圍內。申請專利範圍旨在涵蓋部件和任何順序的步驟，該順序對於滿足意圖的目標是有效的，除非上下文明確地相反指明。

【符號說明】

（無）

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物：



其中，

A和B各自獨立地選自鹵素、氰基、-N₃、烷基和取代的烷基、胺、烷基胺、烷氧基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基或環己基；

Z₁是-CR¹=或-N=；

Z₂是-CR²=；

Z₃是-CR³=或-N=；

Z₄是-CR⁴=或-N=；

Z₅是-CR⁵=；

Z₆是-CR⁶=或-N=；

R¹和R⁴各自獨立地為-H、鹵素、氰基、烷基、具有3至10個碳原子的環烷基、取代的烷基、具有2至12個原子的烯基、具有2至12個原子的炔基、具有

5至14個環原子的芳基、胺、烷基胺、烷氧基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基或環己基；

R^2 和 R^5 各自獨立地為-H、鹵素、氰基、烷基、具有3至10個碳原子的環烷基、取代的烷基、具有2至12個原子的烯基、具有2至12個原子的炔基、具有5至14個環原子的芳基、胺、烷基胺、烷氧基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基或環己基；

R^3 和 R^6 各自獨立地為-H、鹵素、氰基、烷基、具有3至10個碳原子的環烷基、取代的烷基、具有2至12個原子的烯基、具有2至12個原子的炔基、具有5至14個環原子的芳基、胺、烷基胺、烷氧基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基或環己基；

Y_1 和 Y_2 獨立地為 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-CR^9=$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

X_1 和 X_2 各自獨立地為 $-C(R^{11})(R^{12})-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{13}-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ ；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地為-H、鹵素、氰基、烷基、具有3至10個碳原子的環烷基、取代的烷基、具有2至12個原子的烯基、具有2至12個原子的炔基、具有5至14個環原子的芳基、胺、烷基胺、烷氧基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基或環己基；

R^{10} 和 R^{13} 各自獨立地為-H、烷基、具有3至10個碳原子的環烷基、取代的烷基、具有2至12個原子的烯基、具有2至12個原子的炔基、具有5至14個環原子的芳基、胺、烷基胺、烷氧基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基或環己基；

L_1 和 L_2 各自為在環3和 W_1 之間以及環6和 W_2 之間包含 m 個原子的烷基、取代的烷基或雜原子鏈，其中 $m=0、1、2、3、4、5$ 或 6 ；當 m 為 0 時， W_1 或 W_2 分別直接與環3或環6中相應的氮連接；

W_1 和 W_2 各自獨立地為氫、五元雜環或取代的五元雜環、六元雜環或取代的六元雜環、羧基烷基或取代的羧基烷基、氰基烷基或取代的氰基烷基、氨基烷基或取代的氨基烷基、羧基或取代的羧基、氨基酸、氨基酸的酯、氨基酸的鹽、非天然氨基酸、非天然氨基酸的酯或非天然氨基酸的鹽。

【請求項2】 如請求項1所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中

A 和 B 各自獨立地選自鹵素、烷基和取代的烷基、氰基和 $-N_3$ ，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基或環己基，

Z_1 是 $-CR^1=$ 或 $-N=$ ；

Z_2 是 $-CR^2=$ ；

Z_3 是 $-CR^3=$ 或 $-N=$ ；

Z_4 是 $-CR^4=$ 或 $-N=$ ；

Z_5 是 $-CR^5=$ ；

Z_6 是 $-CR^6=$ 或 $-N=$ ；

R^1 和 R^4 各自獨立地為 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CH_3$ ；

R^2 和 R^5 各自獨立地為 $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 或 $-NH_2$ ；

R^3 和 R^6 各自獨立地為 $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 或 $-NH_2$ ；

X_1 和 X_2 各自獨立地為 $-C(R^{11})(R^{12})-$ 、 $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^{13})-$ 或 $-O-$ ；

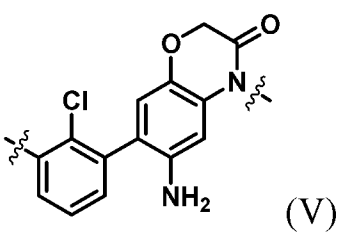
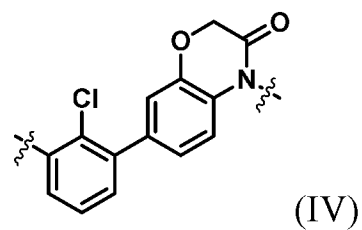
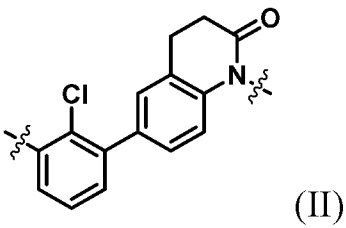
Y_1 和 Y_2 獨立地為 $-CH_2-$ 、 $-CH=$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ ；

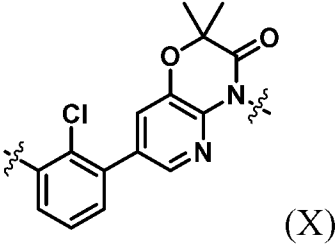
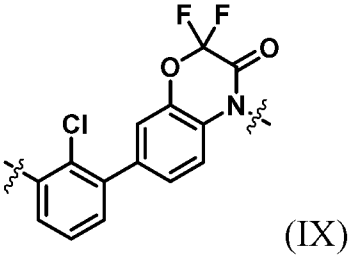
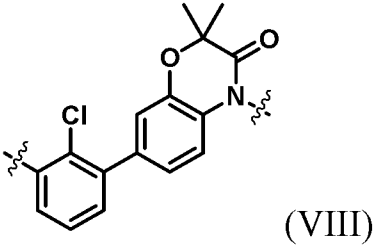
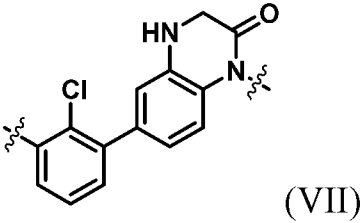
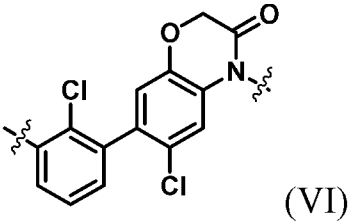
R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地為 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CH_3$ ；

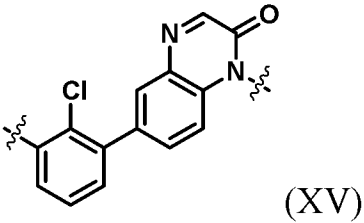
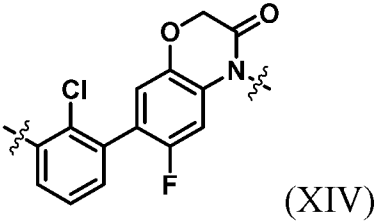
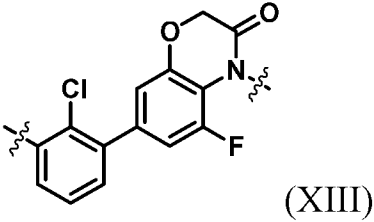
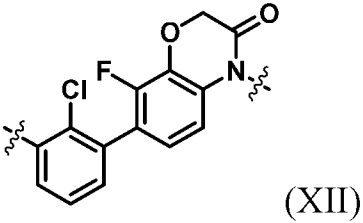
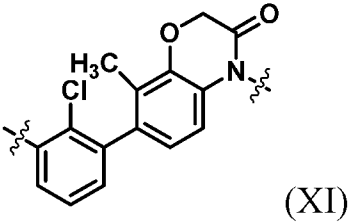
L_1 和 L_2 各自為包含 m 個碳原子的烷基或取代的烷基，其中 $m=0$ 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 或 6 ；當 m 為 0 時， W_1 或 W_2 分別直接與環 3 或環 6 中相應的氮連接；

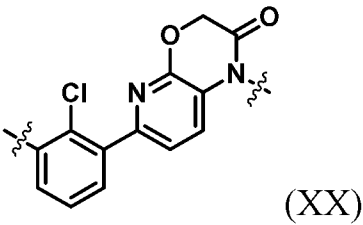
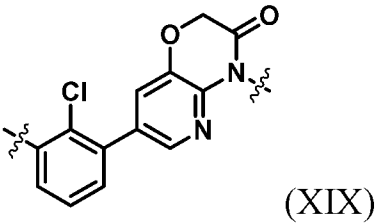
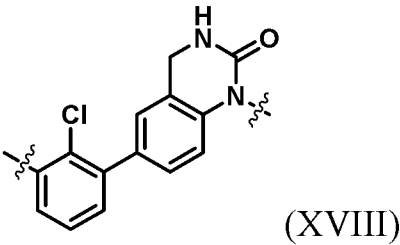
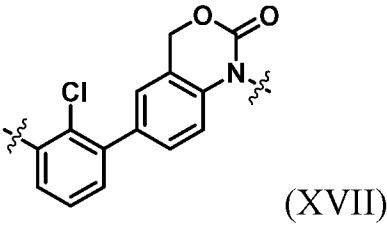
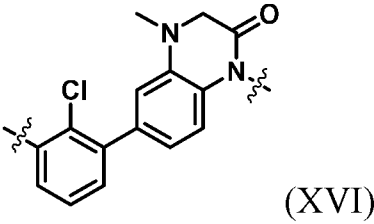
W_1 和 W_2 各自獨立地為氫、五元雜環或取代的五元雜環、六元雜環或取代的六元雜環、羧基烷基或取代的羧基烷基、氰基烷基或取代的氰基烷基、氨基烷基或取代的氨基烷基、羧基或取代的羧基、氨基酸、氨基酸的酯、氨基酸的醯胺、非天然氨基酸、非天然氨基酸的酯或非天然氨基酸的醯胺。

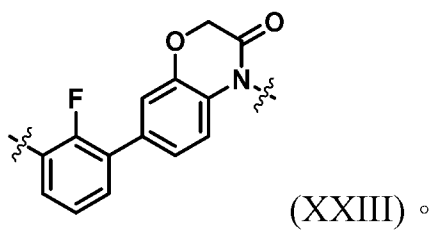
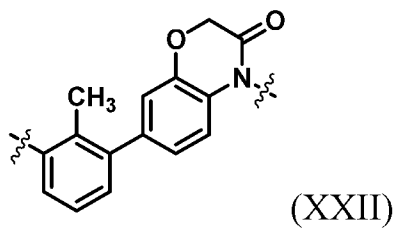
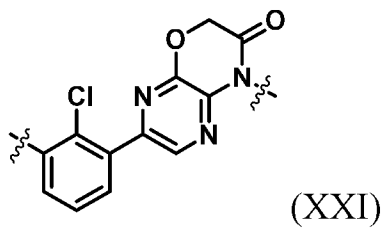
【請求項3】 如請求項1所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中所述化合物包括選自式(II)至(XXIII)的核心結構：





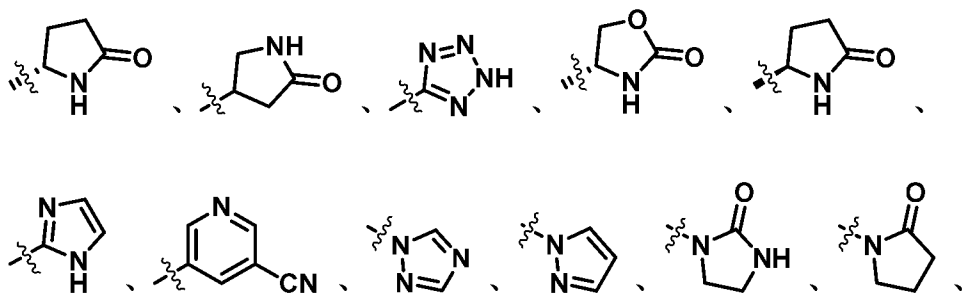






【請求項4】 如請求項3所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中L₁和L₂各自獨立地為C₁-C₃烷基。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中W₁和W₂各自獨立地為I型側鏈，其中I型側鏈選自：





的II型側鏈具有以下通式：

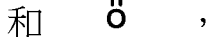


或環己基，

其中 W_2 的 II 型側鏈具有以下通式：

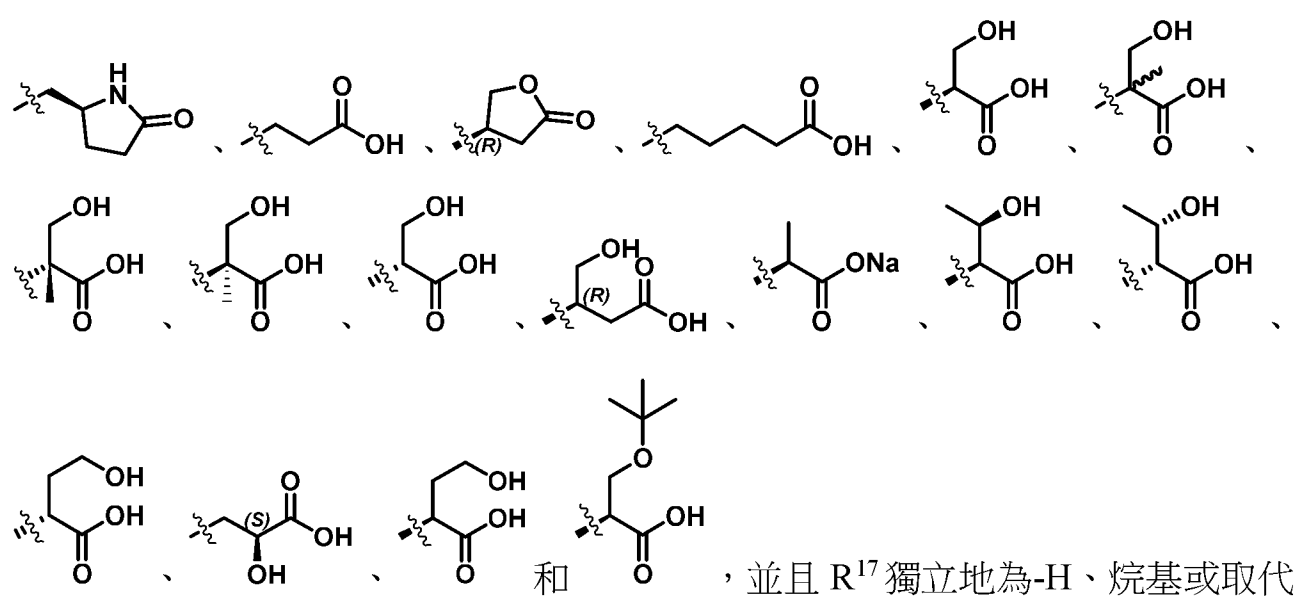


【請求項7】 如請求項6所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中R¹⁴是以下之一：



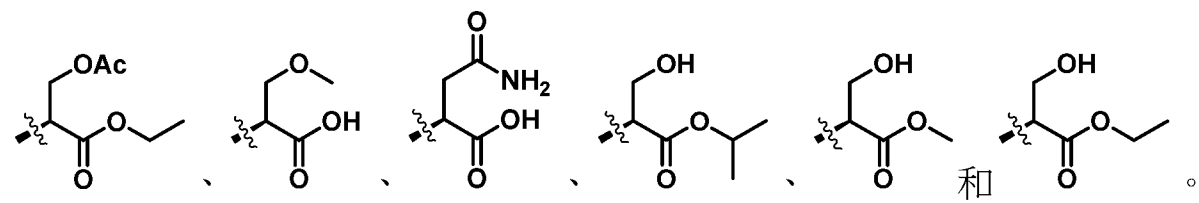
其中 R^{16} 是以下之一：





，並且 R¹⁷ 獨立地為-H、烷基或取代的烷基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、戊基、環戊基、己基或環己基。

【請求項8】 如請求項6所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中R¹⁴和R¹⁶各自獨立地選自：



【請求項9】 如請求項6所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中W₁或W₂為L-絲胺酸。

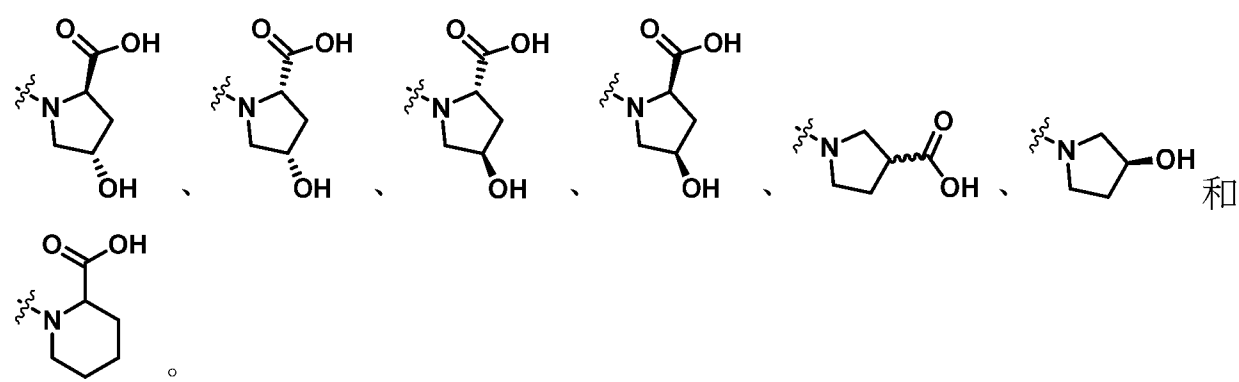
【請求項10】 如請求項9所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中W₁和W₂均為L-絲胺酸。

【請求項11】 如請求項6所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中W₁或W₂是L-絲胺酸的酯。

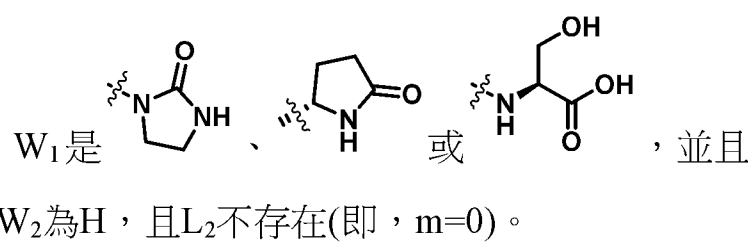
【請求項12】 如請求項11所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中W₁和W₂均為L-絲胺酸的酯。

【請求項13】 如請求項6所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中W₁和/或W₂是L-絲胺酸的酯。

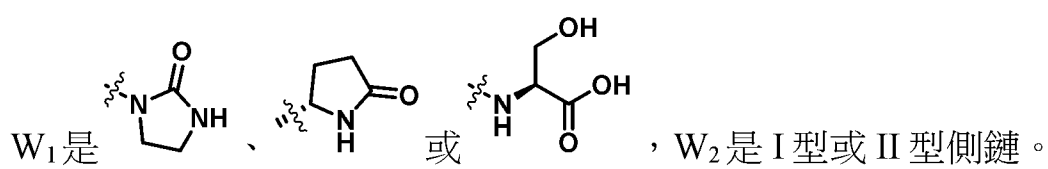
【請求項14】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中W₁和W₂獨立地選自：



【請求項15】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中



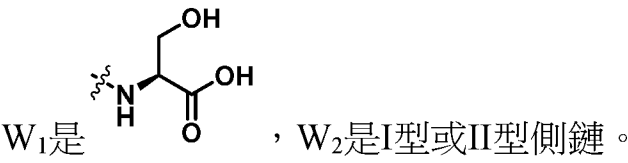
【請求項16】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中



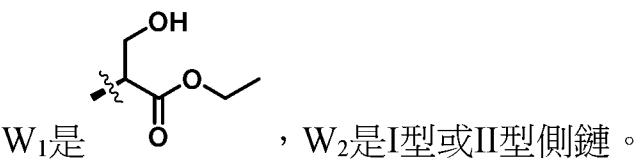
【請求項17】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中



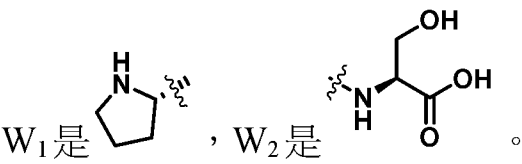
【請求項18】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中



【請求項19】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中



【請求項20】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中



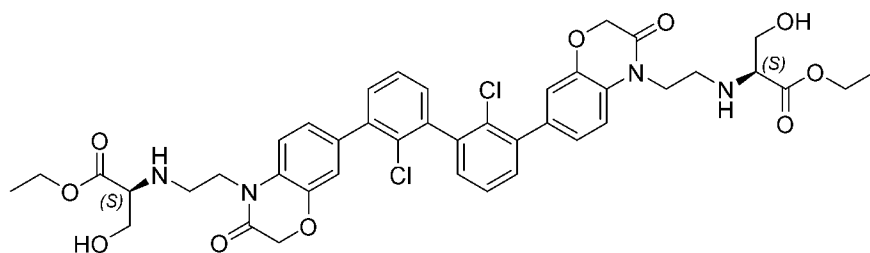
【請求項21】 如請求項1至4中任一項所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中L₁和L₂各自獨立地為C₁-C₃烷基。

【請求項22】 如請求項1所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中所述化合物選自表1的化合物281、303、448、338、

354、361、363、372、376、381、382、388、395、396、401、402、457、466、481、445、449、454、460、461、465、468、469、470、471、475、476、478、482、483、484、490、491、493、513、527、528、536、537、541、545、551、552、553、560、566、570、571、573、588、479、480、563、550、554、589、561、557、586、585、514、373、374、375、378、384、386、427、394、397、408、411、503、530、531、535、539、540、412、413、415、459、422、430、472、567、529、558、559、538、429、385、533、516、515、542、488、489、492、450、517，其藥物可接受的鹽，其立體異構體和其立體異構體的混合物。

【請求項23】 如請求項1所述的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物，其中所述化合物選自表1的化合物338、361、411、465、475、483、529、533、537、541、554、585、613、614、619、620、628、633、648、649，其藥物可接受的鹽，其立體異構體和其立體異構體的混合物。

【請求項24】 一種化合物，其為



或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物。

【請求項25】 一種請求項1的化合物或其藥物可接受的鹽、立體異構體或立體異構體的混合物在製備用於治療個體中與PD-L1和PD-1之間的相互作用相關的疾病或疾病狀態的藥物中的用途。

【請求項26】 如請求項25所述的用途，其中所述疾病是癌症。