



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107427477 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 26

(21) 申请号 201680014744.6

(22) 申请日 2016.03.07

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107427477 A

(43) 申请公布日 2017.12.01

(30) 优先权数据
1178/CHE/2015 2015.03.10 IN
1180/CHE/2015 2015.03.10 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.08

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2016/051266 2016.03.07

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/142833 EN 2016.09.15

(73) 专利权人 奥瑞基尼探索技术有限公司
地址 印度班加罗尔

(72) 发明人 波塔伊尔·戈文丹·奈尔·萨斯库
马

穆拉利达拉·拉马钱德拉
西塔拉马伊阿·塞提·苏达山·纳
里马德帕里

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 王旭

(51) Int.Cl.
A61K 31/00 (2006.01)

(56) 对比文件
US 5665718 A, 1997.09.09
WO 2010051447 A1, 2010.05.06
WO 2005056550 A2, 2006.06.23
WO 2012168944 A1, 2012.12.13
Vommina V.Sureshababu等.Synthesis of
1,2,4-oxadiazole-linked orthogonally
urethane-protected dipeptide mimetics.
《Tetrahedron Letters》.2008,第49卷(第35
期),5133-5136.

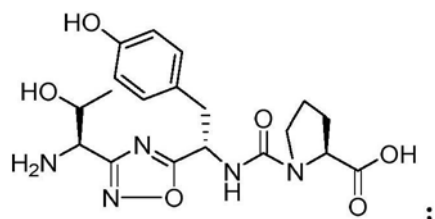
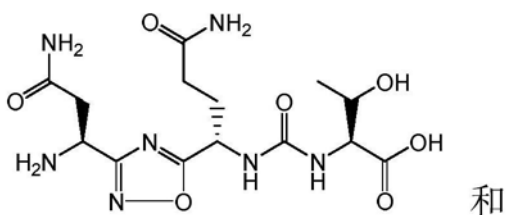
审查员 卢立明

权利要求书1页 说明书82页

(54) 发明名称
作为免疫调节剂的1,2,4-噁二唑和噻二唑
化合物

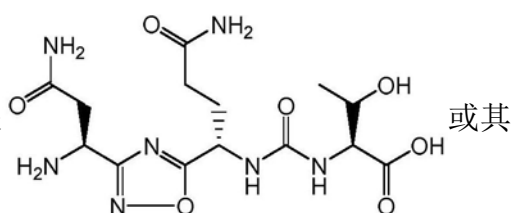
(57) 摘要
本发明涉及式(I)的1,2,4-噁二唑化合物,
以及其通过抑制由PD-1、PD-L1或PD-L2诱导的免
疫抑制性信号来抑制程序性细胞死亡(PD1)信号
传导途径和/或用于治疗病症的用途。

1. 化合物,其选自:



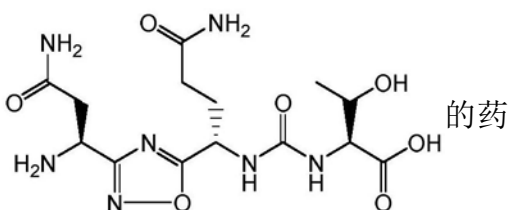
或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



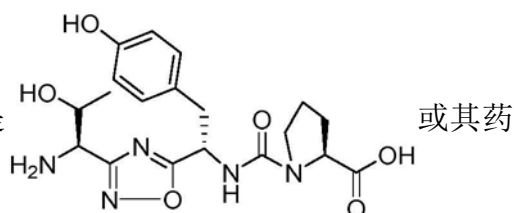
药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



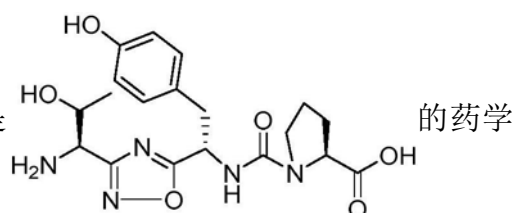
药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



药学上可接受的盐。

6. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-5中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

作为免疫调节剂的1,2,4-噁二唑和噻二唑化合物

[0001] 本申请要求2015年3月10日提交的印度临时申请号1180/CHE/2015和2015年3月10日提交的印度临时申请号1178/CHE/2015的权益；所述临时申请的说明书特此以引用的方式整体并入。

技术领域

[0002] 本发明涉及作为免疫调节剂在治疗上有用的1,2,4-噁二唑和噻二唑化合物及其衍生物。本发明还涉及包含1,2,4-噁二唑和噻二唑化合物及其衍生物的药物组合物。

[0003] 发明背景

[0004] 程序性细胞死亡-1 (PD-1) 是在与其两种配体PD-L1或PD-L2相互作用时传递负信号的CD28超家族的成员。与其它CD28成员相比,PD-1及其配体被广泛表达并在T细胞活化和耐受中发挥更广泛范围的免疫调控作用。PD-1及其配体参与减弱感染性免疫和肿瘤免疫并促进慢性感染和肿瘤进展。PD-1及其配体的生物学意义表明PD-1途径的操纵对各种人疾病的治疗潜力(Hyun-Tak Jin,等人,Curr Top Microbiol Immunol. (2011);350:17-37)。

[0005] T细胞活化和功能障碍依赖于直接和调节的受体。基于其功能结果,共信号传导分子可分为共刺激因子和共抑制因子,其正控制和负控制T细胞应答的引发、生长、分化和功能成熟(Li Shi,等人,Journal of Hematology&Oncology 2013,6:74)。

[0006] 阻断程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 免疫检查点途径的治疗性抗体阻止T细胞下调并促进针对癌症的免疫应答。几种PD-1途径抑制剂已经在临床试验的各个阶段显示稳健活性(RD Harvey,Clinical Pharmacology&Therapeutics

[0007] 程序性死亡-1 (PD-1) 是主要由T细胞表达的共受体。PD-1与其配体PD-L1或PD-L2的结合对于免疫系统的生理调控至关重要。PD-1信号传导途径的主要功能作用是抑制自身反应性T细胞,其用于保护免受自身免疫性疾病。因此,消除PD-1途径可导致免疫耐受的瓦解,其可最终导致致病性自身免疫的发展。相反,肿瘤细胞有时可选择PD-1途径以从免疫监视机制中逃逸。因此,PD-1途径的阻断已成为癌症治疗中的有吸引力的靶标。目前的方法包括为靶向PD-1和PD-L1的中和抗体或融合蛋白的六种试剂。正在进行40多项临床试验,以更好地界定PD-1阻断在多种肿瘤类型中的作用(Ariel Pedoeem等人,Clinical Immunology (2014),153(1),145-152)。

[0008] 国际申请W02002086083、W02004004771、W02004056875、W02006121168、W02008156712、W02010077634、W02011066389、W02014055897和W02014100079报道了PD-1、PD-L1抑制性抗体和/或鉴别此类抗体的方法。此外,诸如US8735553和US8168757的美国专利报道了PD-1或PD-L1抑制性抗体和/或融合蛋白。

[0009] 此外,国际申请W02011161699、W02012168944、W02013144704和W02013132317报道了能够遏制和/或抑制程序性细胞死亡1 (PD1) 信号传导途径的肽或肽模拟化合物。

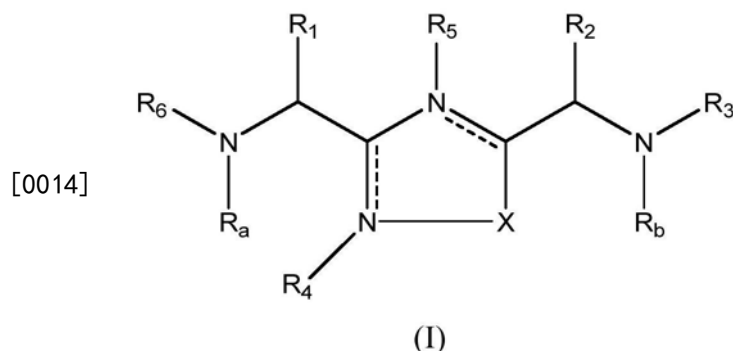
[0010] 仍然需要PD-1途径的更有效、更好和/或选择性的免疫调节剂。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明提供1,2,4-噁二唑和噻二唑化合物及其药学上可接受的盐或立体异构体。

这些化合物能够遏制和/或抑制程序性细胞死亡1 (PD1) 信号传导途径。

[0013] 一方面,本发明提供式(I)的1,2,4-噁二唑和噻二唑化合物:



[0015] 或其药学上可接受的盐或立体异构体;其中,

[0016] -----是任选的双键:

[0017] X是0或S:

[0018] R_1 和 R_2 独立地是氨基酸的侧链或氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基或环烷基;其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基和环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、环烷基、(环烷基)烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、(杂环基)烷基、杂芳基、(杂芳基)烷基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基);任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代,并且任选地其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0019] R_3 是氢、 $-CO-[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m$ 、 $-S(O)_p-[Aaa1]_m$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-COR_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基；其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氨基、烷基氨基、酰基氨基、 $-COO-$ 烷基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基、(杂芳基)烷基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基)；任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代，任选地其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(例如环丁基或环氧乙烷环)的一部分；

[0020] R_4 和 R_5 独立地是氢或不存在;

[0021] R_6 是氢、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基)烷基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰基、 $[Aaa2]_n$ 、 $-CO-[Aaa2]_n$ 、 $[Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n$ 或 $-S(O)_n-[Aaa2]_n$;

[0022] R_7 和 R_8 独立地是氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基或杂环基；其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基、芳基和杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基、胍基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基和(杂芳基)烷基；任选地其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分；

[0023] 或者R₇和R₈与它们所连接的氮一起形成任选取代的3-7元环,所述3-7元环含有0-2

个独立地选自以任何稳定组合形式的N、O和S的另外杂原子；其中任选的取代基在每次出现时选自羟基、-COOH、-COO-烷基、酰胺、卤代、氨基、硝基和氰基；

[0024] [Aaa1]和[Aaa2]对于每次出现独立地表示氨基酸残基；其中氨基酸残基的C-末端羧基是游离C-末端羧基(-COOH)或修饰的C-末端羧基，并且氨基酸残基的N-末端氨基是游离N-末端(-NH₂)或修饰的N-末端氨基；

[0025] R_a是氢或烷基、烯基、炔基、酰基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基)烷基、氨基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基；

[0026] R_b是氢或烷基、烯基、炔基、酰基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基)烷基、氨基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基；或R_b和R₂与它们所连接的原子一起可形成任选地被一个或多个独立地选自羟基、卤代、氨基、氰基和烷基的基团取代的吡咯烷或哌啶；

[0027] R_c是(C₁-C₆)烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述(C₁-C₆)烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：羧酸、羟基、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸酯、环烷基、杂环基、杂芳基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基或(杂芳基)烷基；

[0028] m和n独立地是选自1至3的整数；

[0029] p是选自1至2的整数；

[0030] 条件是R₁不是Ser或Thr的侧链，当R₂是Asp、Asn、Glu或Gln的侧链时，R₃是氢、-CO-Ser或-CO-Thr，R₆是氢、烷基或酰基，并且R_a和R_b是氢。

[0031] 另一方面，本发明涉及一种用于制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的方法。

[0032] 在另一方面，本发明涉及包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的药物组合物，以及用于制备此类组合物的方法。

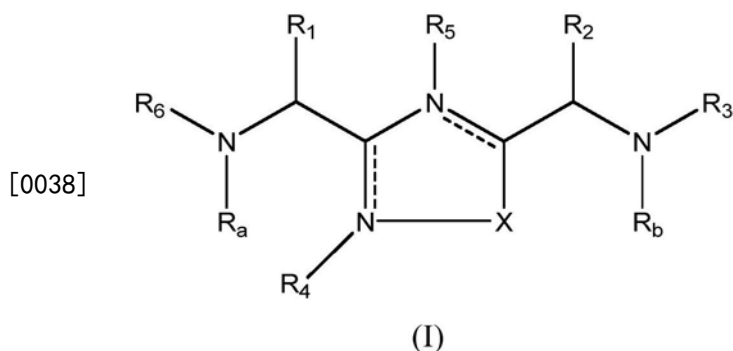
[0033] 本发明的另一方面提供施用式(I)化合物或药学上可接受的盐或立体异构体以遏制和/或抑制程序性细胞死亡1(PD1)信号传导途径的方法。例如，这些化合物可用于治疗一种或多种以PD1信号传导途径的异常或不期望的活性为特征的疾病。

[0034] 发明详述

[0035] 本发明提供作为适用于通过免疫增强治疗病症的治疗剂的1,2,4-噁二唑和噻二唑化合物及其衍生物，所述免疫增强包括抑制由于PD-1、PD-L1或PD-L2诱导的免疫抑制性信号；以及使用所述化合物及其衍生物的疗法。

[0036] 每个实施方案用以解释本发明而非限制本发明。事实上，对于本领域的技术人员将清楚的是，可在不脱离本发明的范围或精神的情况下对本文所述的化合物、组合物和方法进行各种修改和变化。例如，说明或描述为一个实施方案的一部分的特征可应用于另一实施方案以产生又一实施方案。因此，本发明意图包括此类修改和变化及其等效物。本发明的其它目的、特征和方面公开于以下详细描述中或者从以下详细描述中变得清楚。本领域的普通技术人员应理解，本论述仅是对示例性实施方案的描述，而不应被解释为限制本发明的更广泛的方面。

[0037] 在某些实施方案中，本发明提供式(I)化合物：



[0039] 或其药学上可接受的盐或立体异构体;其中,

[0040] -----是任选的双键;

[0041] X是O或S;

[0042] R_1 和 R_2 独立地是氨基酸的侧链或氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基或环烷基;其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基和环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、环烷基、(环烷基)烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、(杂环基)烷基、杂芳基、(杂芳基)烷基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基);任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代,并且任选地其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0043] R_3 是氢、 $-CO-[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m$ 、 $-S(O)_p-[Aaa1]_m$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-COR_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基;其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、 $-COO-$ 烷基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基、(杂芳基)烷基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基);任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代,任选地其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(例如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0044] R_4 和 R_5 独立地是氢或不存在;

[0045] R_6 是氢、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基)烷基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰基、 $[Aaa2]_n$ 、 $-CO-[Aaa2]_n$ 、 $[Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n$ 或 $-S(O)_p-[Aaa2]_n$;

[0046] R_7 和 R_8 独立地是氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基或杂环基;其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基、芳基和杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基、胍基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基和(杂芳基)烷基;任选地其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0047] 或者 R_7 和 R_8 与它们所连接的氮一起形成任选取代的3-7元环,所述3-7元环含有0-2个独立地选自以任何稳定组合形式的N、O和S的另外杂原子;其中任选的取代基在每次出现时选自羟基、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 烷基、酰胺、卤代、氨基、硝基和氰基;

[0048] [Aaa1]和[Aaa2]对于每次出现独立地表示氨基酸残基;其中氨基酸残基的C-末端羧基是游离C-末端羧基(-COOH)或修饰的C-末端羧基,并且氨基酸残基的N-末端氨基是游离N-末端(-NH₂)或修饰的N-末端氨基;

[0049] R_a是氢或烷基、烯基、炔基、酰基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基)烷基、氨基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基;

[0050] R_b是氢或烷基、烯基、炔基、酰基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基)烷基、氨基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基;或R_b和R₂与它们所连接的原子一起可形成任选地被一个或多个独立地选自羟基、卤代、氨基、氰基和烷基的基团取代的吡咯烷或哌啶;

[0051] R_c是(C₁-C₆)烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;其中所述(C₁-C₆)烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:羧酸、羟基、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸酯、环烷基、杂环基、杂芳基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基或(杂芳基)烷基;

[0052] m和n独立地是选自1至3的整数;

[0053] p是选自1至2的整数;

[0054] 条件是R₁不是Ser或Thr的侧链,当R₂是Asp、Asn、Glu或Gln的侧链时,R₃是氢、-CO-Ser或-CO-Thr,R₆是氢、烷基或酰基,并且R_a和R_b是氢。

[0055] 在式(I)化合物的某些实施方案中:或其药学上可接受的盐或立体异构体;其中,

[0056] -----是任选的双键;

[0057] X是O或S;

[0058] R₁和R₂独立地是氨基酸的侧链或氢、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基或环烷基;其中(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基和环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、-CONR₇R₈、羟基、环烷基、(环烷基)烷基、芳基、杂环基、杂芳基、胍基、-SH和-S(烷基);任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代;

[0059] R₃是氢、-CO-[Aaa1]_m、[Aaa1]_m、[Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m、-S(O)_p-[Aaa1]_m、-CONR₇R₈、-COR_c、-SO₂R_c、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基;其中(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基和(C₂-C₆)炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、-CONR₇R₈、羟基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、胍基、-SH和-S(烷基);任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代;

[0060] R₄和R₅独立地是氢或不存在;

[0061] R₆是氢、烷基、酰基、[Aaa2]_n、-CO-[Aaa2]_n、[Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n或-S(O)_p-[Aaa1]_n;

[0062] R₇和R₈独立地是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、芳基或杂环基;其中(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基和(C₂-C₆)炔基、芳基和杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基、胍基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基和(杂芳基)烷基;任选地其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0063] 或者 R_7 和 R_8 与它们所连接的氮一起形成任选取代的3-7元环,所述3-7元环含有0-2个独立地选自以任何稳定组合形式的N、O和S的另外杂原子;其中任选的取代基在每次出现时选自羟基、-COOH、-COO-烷基、酰胺、卤代、氨基、硝基和氰基;

[0064] [Aaa1]和[Aaa2]各自独立地是选择的氨基酸残基;其中氨基酸残基的C-末端羧基是游离C-末端羧基(-COOH)或修饰的C-末端羧基,并且氨基酸残基的N-末端氨基是游离N-末端(-NH₂)或修饰的N-末端氨基;

[0065] R_a 是氢或烷基;

[0066] R_b 是氢或烷基;或 R_b 和 R_2 与它们所连接的原子一起可形成任选地被一个或多个独立地选自羟基、卤代、氨基、氰基和烷基的基团取代的吡咯烷或哌啶;

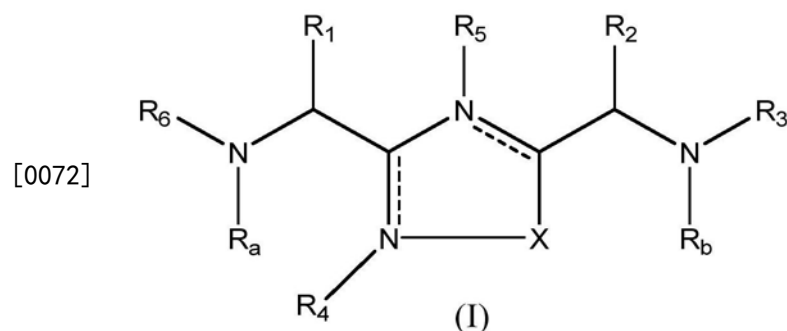
[0067] R_c 是(C₁-C₆)烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;其中所述(C₁-C₆)烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:羧酸、羟基、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸酯、环烷基、杂环基、杂芳基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基或(杂芳基)烷基;

[0068] m和n独立地是选自1至3的整数;

[0069] p是选自1至2的整数;

[0070] 条件是 R_1 不是Ser或Thr的侧链,当 R_2 是Asp、Asn、Glu或Gln的侧链时, R_3 是氢、-CO-Ser或-CO-Thr, R_6 是氢、烷基或酰基,并且 R_a 和 R_b 是氢。

[0071] 在某些实施方案中,本发明的化合物由式(I)表示,



[0073] 其中,

[0074] X是O或S;

[0075] 每个虚线[----]独立地表示任选的双键;

[0076] R_a 和 R_b 各自独立地是氢或取代基,如烷基、烯基、炔基、酰基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基)烷基、氨基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基;

[0077] R_1 是被一个或多个选自以下的取代基取代的(C₁-C₆)烷基:氨基、烷基氨基、酰基氨基、杂环基、杂芳基、胍基、(杂环基)烷基和(杂芳基)烷基,其中任何杂环基或杂芳基含有至少一个氮原子,并且 R_1 包括碱性氮原子,所述碱性氮原子的共轭酸具有高于3、优选高于5的pKa,并且任选地其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0078] R_2 是被一个或多个选自以下的取代基取代的(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基:羧酸根、羧酸、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸、酰胺基、氨基和杂环基,任选地其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0079] R_3 是氢或-CO-Aaa;

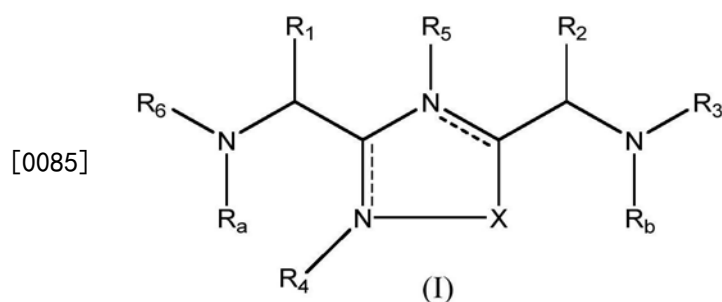
[0080] Aaa表示氨基酸残基,其中所述氨基酸残基包含侧链,所述侧链包含-OH、-O-酰基、-SH、-NH₂或NH(烷基)部分;

[0081] R_4 和 R_5 各自独立地是氢或不存在;以及

[0082] R_6 表示氢、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基)烷基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或酰基;

[0083] 或其药学上可接受的盐。

[0084] 在式(I)化合物的另一实施方案中:



[0086] 或其药学上可接受的盐或立体异构体;其中

[0087] -----是任选的双键;

[0088] X是O或S;

[0089] R_1 和 R_2 独立地是氨基酸的侧链或(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基;其中(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基和(C₂-C₆)炔基被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、-COO-烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、胍基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基和(杂芳基)烷基;任选地其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0090] R_3 是氢、-CO-[Aaa]、-CONR₇R₈、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基;其中(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基和(C₂-C₆)炔基被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、-COO-烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、胍基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基和(杂芳基)烷基;任选地其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0091] R_4 和 R_5 独立地是氢或不存在;

[0092] R_6 是氢、烷基或酰基;

[0093] R_7 和 R_8 独立地是氢、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基;其中(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基和(C₂-C₆)炔基被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基、胍基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基和(杂芳基)烷基;任选地其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0094] 或者 R_7 和 R_8 与它们所连接的氮一起形成任选取代的3-7元环,所述3-7元环含有0-2个独立地选自以任何稳定组合形式的N、O和S的另外杂原子;其中任选的取代基在每次出现时选自羟基、-COOH、-COO-烷基、酰胺、卤代、氨基、硝基或氰基;

[0095] [Aaa]是氨基酸残基;

[0096] R_a 是氢或烷基;

[0097] R_b 是氢或烷基;

[0098] 或 R_b 和 R_2 与它们所连接的原子一起可形成任选地被一个或多个独立地选自羟基、卤代、氨基、氰基和烷基的基团取代的吡咯烷或哌啶;以及

[0099] 条件是 R_1 不是 Ser、Thr、Lys、Arg 或 His 的侧链, 当 R_2 是 Asp、Asn、Glu 或 Gln 的侧链时, R_3 是氢、-CO-Ser 或 -CO-Thr, 并且 R_a 和 R_b 是氢。

[0100] 在式 (I) 的某些优选的实施方案中, X 是 O。在某些此类实施方案中, 含有 X 的环是噁二唑环。

[0101] 在某些实施方案中, R_1 或 R_2 表示氨基酸的侧链。或者, R_1 或 R_2 可表示氢。

[0102] 在某些实施方案中, R_1 和 R_2 可独立地表示 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基或环烷基, 其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基和环烷基被羧酸、羧酸根、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸、-CONR₇R₈、羟基、环烷基和芳基取代。在某些此类实施方案中, R_1 和 R_2 可独立地表示被羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸或环烷基取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基。

[0103] 在某些实施方案中, R_1 是氨基酸的侧链或氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基或环烷基; 其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基和环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸、-CONR₇R₈、羟基、环烷基、(环烷基) 烷基、芳基、杂环基、(杂环基) 烷基、杂芳基、(杂芳基) 烷基、胍基、-SH 和 -S (烷基); 任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代, 并且任选地其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成 3-7 元碳环或杂环 (如环丁基或环氧乙烷环) 的一部分;

[0104] 在某些实施方案中, R_1 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基; 其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、-CONR₇R₈、羟基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、胍基、-SH 和 -S (烷基)。

[0105] 在某些实施方案中, R_1 是被一个或多个选自氨基、烷基氨基、酰基氨基、杂环基、杂芳基和胍基的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基, 并且任选地被一个或多个取代基如烷基、烷氧基、芳烷基或芳基进一步取代。

[0106] 在某些实施方案中, R_1 是被氨基、烷基氨基、酰基氨基、杂环基、杂芳基、胍基、(杂环基) 烷基取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基; 其中 (杂芳基) 烷基、杂环基或杂芳基含有至少一个碱性氮原子。碱性氮原子是指在低于其 pK_a 值的 pH 水平下质子化并带正电荷的氮。例如, 含氮化合物的共轭酸的 $pK_a > 5$, 优选 > 7 。在某些此类实施方案中, R_1 任选地被一个或多个取代基如烷基、烷氧基、芳烷基或芳基进一步取代。

[0107] 在一些实施方案中, R_1 表示被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基: 羧酸根、羧酸、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸、-CONR₇R₈、羟基、环烷基、芳基、胍基、-SH 和 -S (烷基)。在一些此类实施方案中, R_1 表示被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基: 羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸或环烷基。

[0108] 根据任何前述实施方案,在某些实施方案中, R_1 是被一个或多个选自氨基、杂芳基或胍基的取代基取代的 (C_1-C_4) 烷基。在某些实施方案中, R_1 是 $-(CH_2)$ 咪唑基、 $-(CH_2)_3NHC(=N)-NH_2$ 或 $-(CH_2)_4NH_2$ 。

[0109] 在某些实施方案中, R_2 是氨基酸的侧链或氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基或环烷基;其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基和环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、环烷基、(环烷基)烷基、芳基、杂环基、(杂环基)烷基、杂芳基、(杂芳基)烷基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基);任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代,并且任选地其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成3-7元碳环或杂环(如环丁基或环氧乙烷环)的一部分;

[0110] 在某些实施方案中, R_2 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基;其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、环烷基、芳基、杂环基、(杂环基)烷基、杂芳基、(杂芳基)烷基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基)。)。在一些此类实施方案中, R_2 表示被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基:烷基氨基、酰基氨基、环烷基和(杂环基)烷基。

[0111] 在某些实施方案中, R_2 是被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基:羧酸根、羧酸、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代酸、酰胺基、氨基和杂环基,并且任选地被一个或多个取代基如烷基、烷氧基、芳烷基或芳基进一步取代。在某些此类实施方案中, R_2 还任选地含有一个或多个双键或三键。在某些实施方案中, R_2 是被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_3-C_8) 环烷基:羧酸根、羧酸、硫代羧酸根、硫代酸、酰胺基、酯、氨基和杂环基,并且另外任选地被一个或多个其它取代基如烷基、烷氧基、芳烷基或芳基进一步取代。

[0112] 根据任何前述实施方案,在某些实施方案中, R_2 是被一个或多个选自羧酸根、羧酸和酰胺基的取代基取代的 (C_1-C_4) 烷基。在某些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)CONH_2$ 或 $-(CH_2)_2CONH_2$ 。在某些此类实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH$ (烷基)或 $-CH_2C(O)NH$ (烷基)。

[0113] 在一些实施方案中, R_2 表示被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基:氨基、烷基氨基、酰基氨基、羟基、环烷基、芳基、(杂环基)烷基、杂芳基、(杂芳基)烷基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基)。在一些此类实施方案中, R_2 表示被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基:烷基氨基、酰基氨基、环烷基和(杂环基)烷基。

[0114] 在某些实施方案中, R_3 是氢、 $-CO-[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m$ 或 $-S(O)_p-[Aaa1]_m$ 。

[0115] 在某些实施方案中, R_3 是 $-CO-Aaa1$,并且 $Aaa1$ 的侧链包含任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_4) 烷基:氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、胍基、 $-SH$ 、 $-S$ (烷基);任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代。

[0116] 或者, R_3 可表示 $-CO-[Aaa1]_m$, 其中 m 大于 1。在其它实施方案中, R_3 可表示 $[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m$ 或 $-S(O)_p-[Aaa1]_m$, 其中 m 是 1 至 3 的整数。

[0117] 在其它实施方案中, $Aaa1$ 的侧链包含被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_4) 烷基: 氨基、酰基氨基、羧酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、环烷基、芳基、杂芳基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基); 其中 R_7 和 R_8 独立地是氢、烷基、芳基或杂环基。

[0118] 在其它替代实施方案中, R_3 可表示被羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基) 取代的 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基。具体地说, R_3 是 $CONR_7R_8$; 其中 R_7 和 R_8 独立地是氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基; 其中 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基、胍基、(环烷基) 烷基、(杂环基) 烷基和 (杂芳基) 烷基。

[0119] 在其它替代实施方案中, R_3 可表示 $-CONR_7R_8$; 其中 R_7 和 R_8 独立地是氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基; 其中 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基; 任选地其中 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基的两个或三个碳原子形成 3-7 元碳环或杂环 (如环丁基或环氧乙烷环) 的一部分;

[0120] 在某些实施方案中, R_3 是 $-COR_c$ 或 $-SO_2R_c$, 其中 R_c 是 (C_1-C_6) 烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 其中所述 (C_1-C_6) 烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 羧酸、羟基、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸酯、环烷基、杂环基、杂芳基、(环烷基) 烷基、(杂环基) 烷基或 (杂芳基) 烷基。

[0121] 或者, R_3 可表示 $-COR_c$ 或 $-SO_2R_c$, 其中 R_c 是 (C_1-C_6) 烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 其中所述 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 羧酸、羟基、烷基、氨基或酰基氨基。

[0122] 在其它替代实施方案中, R_3 可表示被羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基) 取代的 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基。

[0123] 在某些实施方案中, R_6 是氢、烷基、 $[Aaa2]_n$ 或 $-CO-[Aaa2]_n$ 。 R_6 可以是 $-CO-[Aaa2]_n$ 。或者, R_6 可以是 H。

[0124] 在某些实施方案中, R_6 是 $-CO-Aaa2$, 并且 $Aaa2$ 的侧链包含任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_4) 烷基: 氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、胍基、 $-SH$ 、 $-S$ (烷基); 任选地其中环烷基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代。

[0125] 在其它实施方案中, $Aaa2$ 的侧链包含被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_4) 烷基: 氨基、酰基氨基、羧酸、 $-CONR_7R_8$ 、羟基、环烷基、芳基、杂芳基、胍基、 $-SH$ 和 $-S$ (烷基); 其中 R_7 和 R_8 独立地是氢或烷基。

[0126] 在某些实施方案中, $Aaa1$ 或 $Aaa2$ 表示氨基酸残基, 其中所述氨基酸残基包含侧链, 所述侧链包含 $-OH$ 、 $-O$ 酰基、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 或 NH (烷基) 部分。

[0127] 在某些实施方案中, R_7 是被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基、胍基、(环烷基) 烷基、(杂环基) 烷基和 (杂芳基) 烷基。

[0128] 在某些实施方案中, R_8 是被一个或多个选自以下的取代基取代的 (C_1-C_6) 烷基、

(C₂-C₆) 烯基或 (C₂-C₆) 炔基: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基、胍基、(环烷基) 烷基、(杂环基) 烷基和 (杂芳基) 烷基。

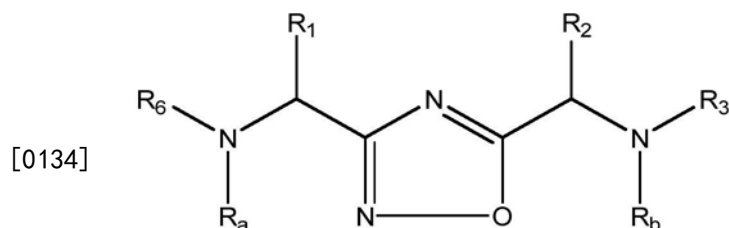
[0129] 在某些实施方案中, R_a 是烯基、炔基、酰基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基) 烷基、氨基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基。

[0130] 在某些实施方案中, R₁ 是氨基酸的侧链或氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基或环烷基; 其中 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基和环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 氨基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、羧酸酯、硫代羧酸根、硫代羧酸、-CONR₇R₈、羟基、环烷基、(环烷基) 烷基、芳基、杂环基、(杂环基) 烷基、杂芳基、(杂芳基) 烷基、胍基、-SH 和 -S (烷基); 任选地其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代, 并且任选地其中所述 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基或 (C₂-C₆) 炔基的两个或三个碳原子形成 3-7 元碳环或杂环 (如环丁基或环氧乙烷环) 的一部分; 以及

[0131] R_a 是氢或烷基、烯基、炔基、酰基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基) 烷基、氨基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基。

[0132] 在某些实施方案中, R_b 是烯基、炔基、酰基、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基、环烷基、(环烷基) 烷基、氨基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基。或者, 在某些实施方案中, R_b 和 R₂ 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个独立地选自羟基、卤代、氨基、氰基和烷基的基团取代的吡咯烷或哌啶环。

[0133] 在某些实施方案中, 本发明提供式 (IA) 化合物:



(IA)

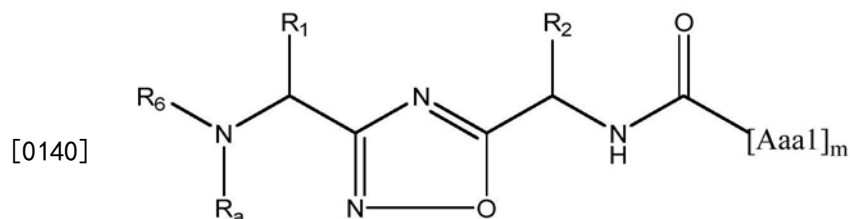
[0135] 或其药学上可接受的盐或立体异构体; 其中,

[0136] R₁、R₂、R₃、R₆、R_a 和 R_b 是如式 (I) 中所定义。

[0137] 在式 (I) 或式 (IA) 化合物的某些实施方案中, R_b 是 H。

[0138] 在式 (I) 或式 (IA) 化合物的其它实施方案中, R₃ 是 -CO-[Aaa1]_m。

[0139] 例如, 本发明的化合物可具有式 (IB) 的结构:

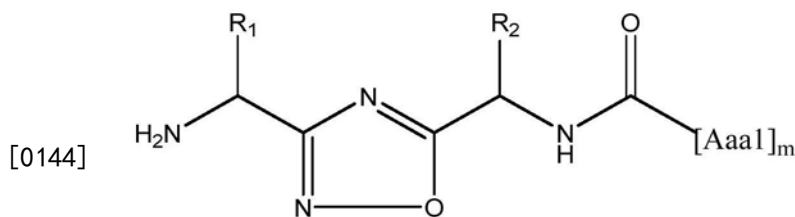


(IB)

[0141] 或其药学上可接受的盐或立体异构体; 其中,

[0142] R₁、R₂、R₆、R_a、[Aaa1] 和 m 是如式 (I) 中所定义。

[0143] 在某些实施方案中,本发明提供式 (IC) 化合物:

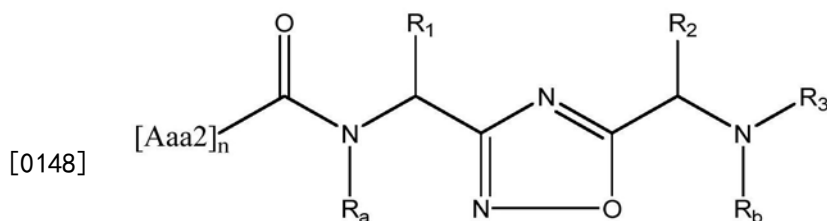


(IC)

[0145] 或其药学上可接受的盐或立体异构体;其中,

[0146] R_1 、 R_2 、[Aaa1]和 m 与式 (I) 中所定义相同。

[0147] 在某些实施方案中,本发明提供式 (ID) 化合物:

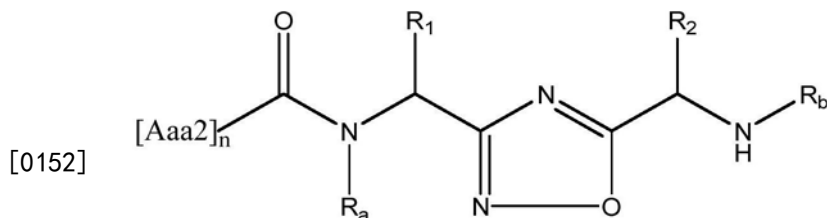


(ID)

[0149] 或其药学上可接受的盐或立体异构体;其中,

[0150] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 R_b 、[Aaa2]和 n 与式 (I) 中所定义相同。

[0151] 在某些实施方案中,本发明提供式 (IE) 化合物:



(IE)

[0153] 或其药学上可接受的盐或立体异构体;其中,

[0154] R_1 、 R_2 、 R_a 、 R_b 、[Aaa2]和 n 与式 (I) 中所定义相同。

[0155] 氨基酸残基在本领域中被理解是指是在 α 、 β 或 γ 碳处被氨基($-\text{NH}_2$)取代的羧酸。在基团 $-\text{CO}-\text{Aaa}$ 中,氨基酸残基Aaa通过所述氨基酸残基的羰基碳与氨基之间的共价键连接至羰基C=O。在优选的实施方案中,氨基酸是 α -氨基酸,并且氨基酸残基Aaa通过所述氨基酸残基的羰基碳与 α -氨基之间的共价键连接至羰基C=O。

[0156] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, X 是0。

[0157] 根据前述实施方案中的任一项,在式 (I)、(IA) 或 (ID) 的某些实施方案中, R_3 是氢。

[0158] 根据前述实施方案中的一项,在式 (I)、(IA) 或 (ID) 的某些实施方案中, R_3 是 $-\text{CO}-\text{Aaa}$ 。

[0159] 根据前述实施方案中的任一项,在式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 的某些实施方案中, R_1 是被氨基或杂芳基取代的烷基。优选地, R_1 是 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 。

- [0160] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_1 是氨基酸的侧链。
- [0161] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_2 是氨基酸的侧链。
- [0162] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_1 是Lys、Tyr、Gln、Ser、Ala、Glu、Leu、Asp或His的侧链。
- [0163] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_1 是Lys、Tyr或Gln的侧链。
- [0164] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_1 是Tyr的侧链。
- [0165] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_1 是Lys的侧链。
- [0166] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_1 是Gln的侧链。
- [0167] 在替代实施方案中, R_1 不表示Ser或Thr的侧链;即 R_1 不是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 。在其它替代实施方案中, R_1 不是Ser或Thr的被烷基化或酰化的侧链。例如,在某些实施方案中, R_1 不是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OAc}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OAc}$ 。在其它实施方案中, R_1 不表示Ser或Thr的任选烷基化或酰化的侧链,即 R_1 不是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OAc}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OAc}$ 。
- [0168] 根据前述实施方案中的任一项,在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)的某些实施方案中, R_2 是被酰胺基取代的烷基。在某些实施方案中, R_2 是 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。优选地, R_2 是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。
- [0169] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_2 是Gly、Gln、Glu、Ser、Asn、Asp、Ala或Ile的侧链。
- [0170] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_2 是Gln、Glu、Asn、Asp或Ile的侧链。
- [0171] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_2 是Ile的侧链。
- [0172] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_2 是Ala的侧链。
- [0173] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_2 是Asn的侧链。
- [0174] 在替代实施方案中, R_2 不表示Asn、Asp、Gln或Glu的侧链;即 R_2 不是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。
- [0175] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, R_1 和 R_2 与它们所连接的原子一起可以形成任选地被羟基取代的吡咯烷。
- [0176] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中, m 是1。
- [0177] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中,[Aaa1]包含含有 $-\text{OH}$ 部分的侧链。
- [0178] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中,[Aaa1]是Ala、Thr、Ile、Glu、Lys、Asp、Tyr、Gln、Ser或Phe。
- [0179] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中,[Aaa1]是Ser、Thr、Tyr、Glu、Ala或Ile。
- [0180] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中,[Aaa1]是Tyr。
- [0181] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中,[Aaa1]是Glu。
- [0182] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中,[Aaa1]是Ala。
- [0183] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中,[Aaa1]是Thr。
- [0184] 根据前述实施方案中的任一项,在某些实施方案中,[Aaa1]是Ile。

[0185] 在替代实施方案中, R_3 是 $-CO-[Aaa1]$, 并且 $Aaa1$ 不表示 Thr 或 Ser 的氨基酸残基。

[0186] 在其它替代实施方案中, R_3 不是 H 或 $-CO-[Aaa1]$ 。

[0187] 根据前述实施方案中的任一项, 在某些实施方案中, n 是 1。

[0188] 根据前述实施方案中的任一项, 在某些实施方案中, $[Aaa2]$ 是 Ala、Thr、Ile、Glu、Lys、Asp、Tyr、Gln、Ser 或 Phe。

[0189] 根据前述实施方案中的任一项, 在某些实施方案中, $[Aaa2]$ 是 Ser、Thr、Tyr、Glu、Ala 或 Ile。

[0190] 根据前述实施方案中的任一项, 在某些实施方案中, p 是 2。

[0191] 根据前述实施方案中的任一项, 在某些实施方案中, 一个、多个或所有氨基酸残基是 D 氨基酸残基。

[0192] 根据前述实施方案中的任一项, 在某些实施方案中, 一个、多于一个或所有氨基酸残基是 L 氨基酸残基。

[0193] 在某些实施方案中, 本发明提供一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其选自:

[0194]

化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

化合物编号	结构
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

[0195]

化合物编号	结构
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

[0196]

化合物编号	结构
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

[0197]

化合物编号	结构
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

[0198]

化合物编号	结构
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

[0199]

化合物编号	结构
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

[0200]

[0201]

化合物编号	结构
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

[0202]

化合物编号	结构
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

化合物编号	结构
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

[0203]

化合物编号	结构
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

[0204]

化合物编号	结构
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

[0205]

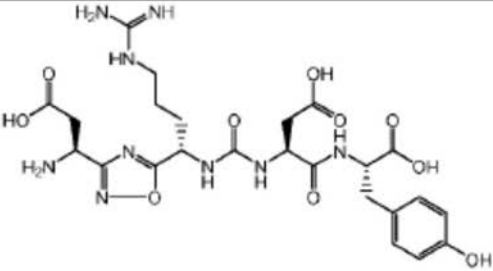
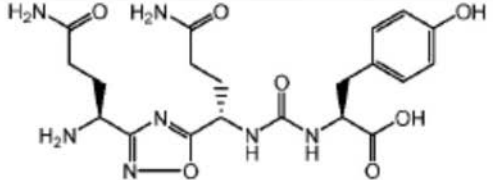
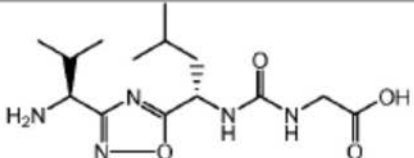
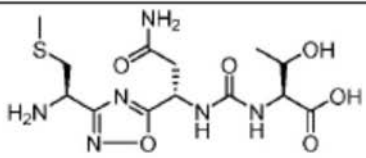
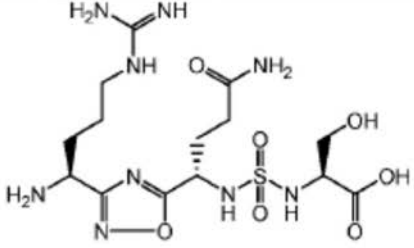
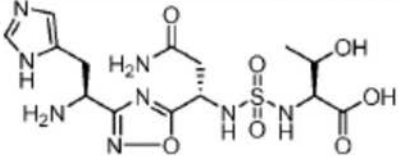
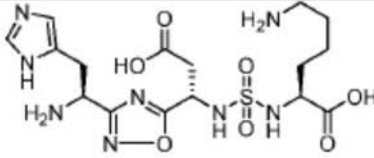
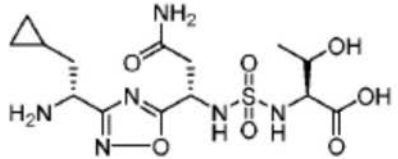
[0206]

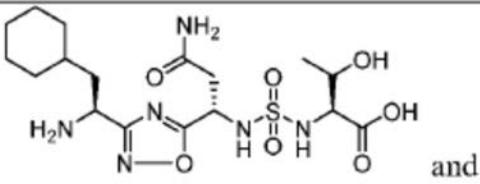
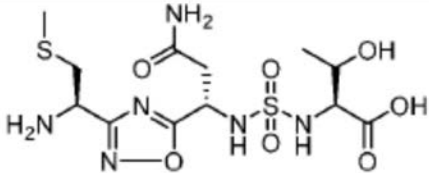
化合物编号	结构
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

化合物编号	结构
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

[0207]

[0208]

化合物编号	结构
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

化合物编号	结构
123	
124	

[0210] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体。

[0211] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以是式(I)化合物的前药,例如其中母体化合物中的羟基呈现为酯或碳酸酯,或母体化合物中存在的羧酸呈现为酯。在另一个实施方案中,前药在体内被代谢为活性母体化合物(例如,酯被水解成相应的羟基或羧酸)。

[0212] 在某些实施方案中,本发明的化合物还可在构成所述化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,本发明还涵盖本发明的同位素标记的变体,所述变体与本文所列的那些化合物相同,但事实是所述化合物的一个或多个原子被原子质量或质量数与针对所述原子通常见于自然界中的主要原子质量或质量数不同的原子置换。如所指定的任何特定原子或元素的所有同位素均涵盖在本发明的化合物以及它们的用途范围内。可并入本发明化合物的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,如²H(“D”)、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。本发明的同位素标记的化合物可通常通过遵循与以下本文方案和/或实施例公开的类似程序,通过用同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂来制备。

[0213] 药物组合物

[0214] 在某些实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含任选地与药学上可接受的载体或稀释剂混合的如本文公开的化合物。

[0215] 本发明还提供用于配制用以药物施用的所公开化合物的方法。

[0216] 本发明的组合物和方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,个体是哺乳动物,如人或非人哺乳动物。当施用至动物如人时,所述组合物或化合物优选作为包含例如本发明化合物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。药学上可接受的载体是本领域中熟知的,并且包括例如水溶液如水或生理缓冲盐水,或其它溶剂或媒介物如二醇、甘油,油如橄榄油,或可注射的有机酯。在一个优选的实施方案中,当此类药物组合物用于人施用,特别是对于侵入性施用途(即,避免通过上皮屏障输送或扩散的途径,如注射或植入)来说,水溶液是无热原的或基本上无热原的。可选择赋形剂(例如)以实现药剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可呈剂量单位形式,如片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于重构的冻干剂(lyophile)、粉剂、溶液剂、糖浆剂、栓剂、注射剂等。所述组合物也可存在于经皮递送系统中,例如皮肤贴剂中。所述组合物也可存在于适于局部施用的溶液剂中,如滴眼剂中。

[0217] 药学上可接受的载体可含有生理学上可接受的试剂,所述试剂例如用于使化合物

(如本发明化合物)稳定、增加所述化合物的溶解度或增加所述化合物的吸收。此类生理学上可接受的试剂包括例如碳水化合物,如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖;抗氧化剂,如抗坏血酸或谷胱甘肽;螯合剂;低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理学上可接受的试剂)的选择取决于(例如)组合物的施用途。药物组合物的制剂可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以是可在其中并有例如本发明的化合物的脂质体或其它聚合物基质。例如,包含磷脂或其它脂质的脂质体是制造和施用相对简单的无毒的、生理学上可接受的和可代谢的载体。

[0218] 本文采用短语“药学上可接受的”来指在合理医学判断范围内、适用于与人和动物组织接触而无过量毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0219] 如本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。各载体在可与制剂的其它成分相容并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和它的衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素;(4)粉状黄芪胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)药物组合物中采用的其它无毒相容性物质。

[0220] 药物组合物(制剂)可通过许多施用途中的任一种施用至受试者,所述施用途包括例如口服(例如,如呈水溶液或非水溶液或混悬剂形式的浸液、片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于施加至舌头的糊剂);通过口腔黏膜吸收(例如舌下);肛门、直肠或阴道(例如,作为阴道栓、霜剂或泡沫);胃肠外(包括肌内、静脉内、皮下或鞘内,作为例如无菌溶液剂或混悬剂);经鼻;腹膜内;皮下;经皮(例如作为施加至皮肤的贴剂);以及局部(例如,作为施加至皮肤的霜剂、软膏剂或喷雾剂,或作为滴眼剂)。化合物也可被配制用于吸入。在某些实施方案中,化合物可简单地溶解或悬浮在无菌水中。适当的施用途和适合于所述施用途的组合物的细节可在例如美国专利号6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896以及其中引用的专利中找到。

[0221] 制剂可方便地以单位剂型形式呈现并且可通过制药领域中熟知的任何方法来制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据正被治疗的宿主、具体施用方式而变化。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗作用的化合物的量。一般而言,在一百份中,此量将在约1%至约99%活性成分,优选约5%至约70%、最优选约10%至约30%活性成分的范围内。

[0222] 制备这些制剂或组合物的方法包括使活性化合物(如本发明的化合物)与载体以及任选地一种或多种辅助成分缔合的步骤。一般来说,通过使本发明的化合物与液体载体或精细分散的固体载体、或两者均匀地且密切地缔合,并且然后,如果必要,使产物成形来制备制剂。

[0223] 适用于口服施用的本发明的制剂可呈以下形式：胶囊（包括喷洒胶囊和明胶胶囊）、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂（使用经调味的基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶）、冻干剂、粉剂、颗粒剂、或作为在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂、或作为水包油或油包水液体乳剂、或作为酏剂或糖浆剂、或作为软锭剂（使用惰性基质，如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶）和/或作为漱口剂等，其各自含有预定量的作为活性成分的本发明化合物。组合物或化合物还可作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0224] 为了制备用于口服施用的固体剂型（胶囊（包括喷洒胶囊和明胶胶囊）、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等），将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合，所述载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下中的任一种：(1) 填充剂或增充剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2) 粘合剂，例如像羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯树胶；(3) 湿润剂，如甘油；(4) 崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶液阻滞剂，如石蜡；(6) 吸收促进剂，如季铵化合物；(7) 润湿剂，例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8) 吸收剂，如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物；(10) 络合剂，如改性的和未改性的环糊精；以及(11) 着色剂。在胶囊（包括喷洒胶囊和明胶胶囊）、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂，使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等此类赋形剂。

[0225] 片剂可通过压制或模制、任选地用一种或多种辅助成分来制备。压制片剂可使用粘合剂（例如明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如羧基乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠）、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。

[0226] 药物组合物的片剂和其它固体剂型（如糖衣丸、胶囊（包括喷洒胶囊和明胶胶囊）、丸剂和颗粒剂）可任选地具有刻痕或用包衣和外壳（如肠溶衣和药物配制领域中熟知的其它包衣）来制备。还可使用例如用于提供所需释放概况的不同比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体来将它们配制成用于提供其中的活性成分的缓释或控释。可通过例如过滤通过截留细菌的过滤器或通过在使用前立即并入呈可溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来对它们进行灭菌。这些组合物还可任选地包含遮光剂并且可具有它们仅在或优先在胃肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。活性成分还可呈微囊化形式，并且适当地具有一种或多种上述赋形剂。

[0227] 适用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于重构的冻干剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性成分之外，所述液体剂型还可包含在本领域中常用的惰性稀释剂，例如像水或其它溶剂，环糊精及其衍生物，增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类（具体地，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯，以及其混合物。

[0228] 除了惰性稀释剂，口服组合物还可包含佐剂，如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0229] 除活性组合物之外，混悬剂还可包含助悬剂，例如像乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯

山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂以及黄芪胶,以及其混合物。

[0230] 用于直肠、阴道或尿道施用的药物组合物的制剂可呈现为栓剂,所述栓剂可通过将一种或多种活性化合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体(包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯)混合来制备,并且所述栓剂在室温下为固体,但在体温下为液体并且因此将在直肠或阴道腔中熔化并释放所述活性化合物。

[0231] 用于施用至口的药物组合物的制剂可呈现为漱口剂或口腔喷雾或口腔软膏剂。

[0232] 或者或另外,组合物可被配制用于经由导管、支架、线或其它管腔内装置递送。通过此类装置递送可尤其适用于递送至膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠。

[0233] 适合于阴道施用的制剂还包括含有本领域中已知的适当的此类载体的阴道栓、棉塞、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂。

[0234] 用于局部或经皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、溶液剂、贴剂以及吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0235] 除了活性化合物外,软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶还可包含赋形剂,如动物和植物脂肪、油类、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0236] 除了活性化合物之外,粉剂和喷雾剂还可包含赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙、以及聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可另外包含常规推进剂,如氯氟烃和挥发性未取代的烃(如丁烷或丙烷)。

[0237] 经皮贴剂具有向体内提供本发明的化合物的受控递送的额外优点。此类剂型可通过将活性化合物溶解或分散于适当的介质中来制备。还可使用吸收增强剂来增加穿过皮肤的化合物的通量。可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制这种通量的速率。

[0238] 眼科制剂、眼软膏剂、粉剂、溶液剂等也被考虑为在本发明的范围内。示例性眼用制剂描述于美国公布号2005/0080056、2005/0059744、2005/0031697和2005/004074以及美国专利号6,583,124中,其内容以引用的方式并入本文。如果需要,液体眼用制剂具有类似于泪液、房水或玻璃体液的性质或与此类流体相容。优选的施用途径是局部施用(例如,局部施用,如滴眼剂或通过植入物施用)。

[0239] 如本文使用的短语“胃肠外施用”和“胃肠外地施用”是指除肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0240] 适合于胃肠外施用的药物组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性溶液剂或非水溶液剂、分散剂、混悬剂或乳剂,或可在临使用前重构成无菌可注射溶液剂或分散剂的无菌粉剂的组合,所述组合可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质,或助悬剂或增稠剂。

[0241] 可用于本发明的药物组合物中的合适水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射有机酯

(如油酸乙酯)。适当流动性可例如通过使用包覆材料如卵磷脂、在分散剂的情况下通过维持所要求的粒径、以及通过使用表面活性剂来维持。

[0242] 这些组合物还可含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂以及分散剂。可通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保防止微生物的作用。还可合乎需要的是在组合物中包括等渗剂,如糖、氯化钠等。另外,可通过包含延迟吸收的试剂如单硬脂酸铝和明胶来引起可注射药物形式的延长吸收。

[0243] 在一些情况下,为了延长药物的作用,希望减缓皮下注射或肌肉内注射的药物的吸收。这可通过使用具有低水溶性的结晶或非晶材料的液体混悬剂来实现。于是药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率进而可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来实现胃肠外施用的药物形式的延迟吸收。

[0244] 可注射储库形式是通过在诸如聚丙交酯-聚乙交酯等生物可降解聚合物中形成主题化合物的微胶囊化基质来制备。取决于药物与聚合物的比率以及所使用的特定聚合物的性质,可对药物释放的速率进行控制。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库可注射制剂。

[0245] 为了在本发明的方法中使用,活性化合物可本身或作为药物组合物给予,所述药物组合物含有例如与药学上可接受的载体组合的0.1%至99.5%(更优选0.5%至90%)的活性成分。

[0246] 引入的方法也可由可再充电或生物可降解的装置提供。各种缓释聚合物装置近年来已经开发并在体内针对药物(包括蛋白质生物药物)的控制递送进行了测试。包括生物可降解和不可降解聚合物两者的各种生物相容性聚合物(包括水凝胶)可用于形成用于在特定靶位点持续释放化合物的植入物。

[0247] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可改变以便获得对于特定患者、组合物和施用模式可有效实现所需治疗反应而对患者无毒的活性成分的量。

[0248] 所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的特定化合物或化合物的组合或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所采用的特定化合物的排泄速率、治疗持续时间、与所采用的特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗患者的年龄、性别、体重、病状、一般健康状况和先前病史、以及医学领域中熟知的类似因素。

[0249] 具有本领域的普通技术的医师或兽医能够容易地确定并开出治疗有效量的所需药物组合物。例如,医师或兽医可以低于实现所需治疗作用所需水平的水平开始药物组合物或化合物的剂量且逐渐增加剂量直到实现所需作用。“治疗有效量”是指化合物的足以引发所需治疗作用的浓度。通常应了解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可包括但不限于患者病状的严重程度、治疗的病症、化合物的稳定性以及(如果需要)与本发明的化合物一起施用的另一类型的治疗剂。可通过多次施用药剂来递送更大的总剂量。用于确定功效和剂量的方法是本领域的技术人员已知的(Isselbacher等人(1996)Harrison's Principles of Internal Medicine第13版,1814-1882,以引用的方式并入本文)。

[0250] 通常,在本发明的组合物和方法中使用的活性化合物的合适每日剂量将是有效产生治疗作用的最低剂量的化合物的所述量。所述有效剂量将通常取决于上述因素。

[0251] 如果需要,活性化合物的有效每日剂量可任选地以单位剂型以在全天内的适当时间间隔分开施用的一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量施用。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可每天施用两次或三次。在优选的实施方案中,活性化合物将每天施用一次。

[0252] 接受这种治疗的患者是任何需要的动物,包括灵长类动物,特别是人和其它哺乳动物如马、牛、猪和绵羊;以及一般家禽和宠物。

[0253] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于所述组合物中。

[0254] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,如棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α 生育酚等;以及(3)金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0255] 治疗方法

[0256] 程序性细胞死亡蛋白1途径(PD-1)途径已经牵涉于许多疾病和病状中,并且已知所述途径调控各种免疫应答。许多研究试图通过靶向PD-1途径来活化免疫应答,从而为某些病状如癌症提供治疗。事实上,研究表明,PD-1途径的阻断(例如通过抑制PD-1、PD-L1或PD-L2诱导的免疫抑制性信号)在各种癌症中产生抗肿瘤活性,所述癌症包括肺癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、骨肉瘤和何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)。

[0257] 此外,PD-1活性也一直与自身免疫性病状如红斑狼疮、幼年特发性关节炎和过敏性脑脊髓炎相关。

[0258] 在某些实施方案中,本发明提供本发明的化合物用于制备(例如)用以治疗癌症的药物的用途。

[0259] 在某些实施方案中,本发明提供用于治疗癌症的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0260] 在某些实施方案中,本发明提供用于通过向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明化合物来抑制肿瘤细胞的生长和/或转移的方法。

[0261] 在某些实施方案中,本发明提供用于通过向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)化合物来抑制肿瘤细胞的生长和/或转移的方法。

[0262] 在某些实施方案中,本发明提供用于通过向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)化合物来治疗癌症的方法。

[0263] 代表性肿瘤细胞包括癌症的细胞,所述癌症如但不限于黑色素瘤、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌和肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈部癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、睾丸癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、儿童期实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波

西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌症(包括由石棉诱导的那些癌症)以及所述癌症的组合。

[0264] 在某些实施方案中,本发明提供用于治疗癌症的方法,其中所述癌症选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、骨肉瘤和何杰金氏淋巴瘤。

[0265] 在某些实施方案中,本发明提供用于通过向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和其立体异构体来治疗细菌、病毒或真菌感染或免疫学病状的方法。

[0266] 在某些实施方案中,本发明提供本发明的化合物用于制备用以治疗细菌、病毒和真菌感染的药物的用途,以及施用治疗有效量的本发明化合物以用于治疗细菌、病毒或真菌感染的方法。

[0267] 在某些实施方案中,本发明提供式(I)化合物用于制备用以治疗细菌、病毒和真菌感染的药物的用途,以及施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和其立体异构体以用于治疗细菌、病毒或真菌感染的方法。

[0268] 本发明的其它实施方案提供一种通过阻断PD-1途径(例如抑制由PD-1、PD-L1或PD-L2诱导的免疫抑制性信号)来治疗感染的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0269] 在某些实施方案中,本发明提供本发明的化合物在抑制PD-1途径(例如PD-1、PD-L1或PD-L2)中的用途。

[0270] 在某些实施方案中,本发明提供用于治疗受试者的感染性疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本发明化合物以用于治疗感染性疾病。

[0271] 在某些实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐和其立体异构体,其用作药物。

[0272] 在某些实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐和其立体异构体,其用于治疗癌症。

[0273] 在某些实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐和其立体异构体,其用于治疗肺癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、骨肉瘤和何杰金氏淋巴瘤。

[0274] 在某些实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐和其立体异构体,其用于治疗细菌、病毒或真菌感染或免疫学病状。

[0275] 代表性感染性疾病包括但不限于HIV,流感,疱疹,贾第虫,疟疾,利什曼原虫,由以下病毒引起的病原性感染:病毒性肝炎(甲型、乙型和丙型)、疱疹病毒(例如,VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II和CMV、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黄病毒、艾柯病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒、麻疹病毒、风疹病毒、细小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革病毒、乳头瘤病毒、软疣病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒和虫媒病毒性脑炎病毒,由以下细菌引起的病原性感染:衣原体、立克次氏体细菌、分枝杆菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌和淋球菌(conococci)、克雷伯氏杆菌、变形杆菌、沙雷氏菌、假单胞菌、大肠杆菌、军团菌、白喉、沙门氏菌、杆菌、霍乱、破伤风、肉毒中毒、炭疽、瘟疫、钩端螺旋体病和莱姆氏病细菌,由以下真菌引起的病原性感染:念珠菌属(白色念珠菌、克鲁斯念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)、

新型隐球菌、曲霉属(烟曲霉、黑曲霉等)、毛霉菌目属(毛霉菌、犁头霉、如根霉)、申克孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)和荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*),以及由以下寄生虫引起的病原性感染:溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、结肠小袋纤毛虫、福氏耐格里阿米巴(*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴属、蓝氏贾第虫、隐孢子虫属、卡氏肺孢子虫、间日疟原虫、果氏巴贝虫、布氏锥虫、克氏锥虫、杜氏利什曼虫、弓形虫、巴西日圆线虫。

[0276] 本发明的化合物可作为单一药物使用(单一疗法)或与一种或多种其它药剂联合使用(联合疗法)。所述化合物可独自使用,或者优选地在药物组合物中使用,在所述药物组合物中所述化合物与一种或多种药学上可接受的材料混合。

[0277] 药物组合物可通过口服或吸入途径或通过胃肠外施用途施。例如,组合物可口服、通过静脉内输注、局部、腹膜内、膀胱内或鞘内施用。胃肠外施用的实例包括但不限于关节内(关节中)、静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内和皮下途径。合适的液体组合物可以是水性或非水性的等渗无菌注射溶液剂,并且可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬剂,其可包含助悬剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。口服施用、胃肠外施用、皮下施用和静脉内施用是优选的施用方法。

[0278] 本发明的化合物的剂量根据患者的年龄、体重或症状以及化合物的效力或治疗功效、给药方案和/或治疗时间而变化。通常,合适的施用途可例如包括口服、滴眼、直肠、经粘膜、局部或肠内施用;胃肠外递送,包括肌肉内、皮下、髓内注射以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射。本发明的化合物可以每剂量方案0.5mg或1mg直至500mg、1g或2g的量施用。剂量可每周一次、每三天一次、每两天一次、每天一次、每天两次、每天三次或更频繁地施用。在替代实施方案中,在某些成年人中,化合物可通过静脉内施用连续施用持续由医师指定的时间。由于剂量受各种条件的影响,所以在某些情况下可实施小于或大于所考虑的剂量范围的量。医师可容易地确定进行治疗性治疗的患者的适当剂量。

[0279] 本发明的化合物可与一种或多种其它药物组合施用以(1)补充和/或增强本发明化合物的作用,(2)调节本发明化合物的药效学,改进本发明化合物的吸收或减少本发明化合物的剂量和/或(3)减轻或改善本发明化合物的副作用。如本文所用,短语“联合施用”是指两种或更多种不同的治疗性化合物的任何形式的施用,以使得当先前施用的治疗性化合物在体内仍然有效时施用第二化合物(例如,两种化合物在患者中同时有效,其可包括两种化合物的协同作用)。例如,不同的治疗性化合物可在同一制剂中或在分开的制剂中同时或顺序施用。在某些实施方案中,不同的治疗性化合物可在彼此的1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因此,接受这种治疗的个体可受益于不同治疗性化合物的组合作用。相应化合物可通过相同或不同的途径和相同或不同的方法施用。

[0280] 其它药物的剂量可以是已在临床上使用的剂量,或者可以是与本发明的化合物组合施用时有有效的减少的剂量。本发明化合物与其它药物的比例可根据待施用的受试者的年龄和体重、施用方法、施用时间、待治疗的病症、症状以及其组合而变化。例如,基于1质量份的本发明的化合物,其它药物可以0.01至100质量份的量使用。

[0281] 联合治疗可用于治疗本文所讨论的任何疾病。例如,在针对癌症的治疗的本发明方法中,可使用单一药物组合物或不同药物组合物的组合将本发明的化合物与现有化学治

疗剂联合使用。化学治疗剂的实例包括烷化剂、亚硝基脲剂、抗代谢物、抗癌抗生素、植物来源的生物碱、拓扑异构酶抑制剂、激素药物、激素拮抗剂、芳香酶抑制剂、P-糖蛋白抑制剂、铂络合物衍生物、其它免疫治疗药物和其它抗癌药物。此外,本发明的化合物可与癌症治疗辅助剂如白细胞减少症(中性粒细胞减少症)治疗药物、血小板减少症治疗药物、止吐剂和癌症疼痛干预药物同时或呈混合形式联合施用。可与本发明的化合物联合施用的化学治疗剂包括:氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、喜树碱(camptothecin)、卡培他滨、卡铂、卡非佐米、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氯喹、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、去甲氧基绿胶霉素、地塞米松、二氯乙酸盐、双烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、阿霉素、表阿霉素、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、依奈替康(irinotecan)、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氯尼达明、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、二甲双胍、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、喷司他丁、哌立福辛、普卡霉素、泊马度胺、吡吩姆、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、索拉非尼、链脲菌素、舒尼替尼、苏拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替西罗莫司、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯二茂钛、拓扑替康、曲妥珠单抗、维甲酸、长春花碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0282] 在某些实施方案中,本发明的化合物可与癌症治疗的非化学方法联合施用。在另一实施方案中,本发明的化合物可与放射疗法联合施用。在另一实施方案中,本发明的化合物可与外科手术、热消融、聚焦超声疗法、冷冻疗法或这些的任何组合联合施用。

[0283] 在某些实施方案中,本发明的不同化合物可与本发明的一种或多种其它化合物联合施用。此外,此类组合可与其它治疗剂,如适合于治疗癌症、免疫性疾病或神经疾病的其它药剂,如上述鉴别的药剂联合施用。在某些实施方案中,与本发明的化合物联合施用一种或多种另外的化学治疗剂提供协同作用。在某些实施方案中,联合施用一种或多种另外的化学治疗剂提供相加作用。

[0284] 可使用单一药物组合物或不同药物组合物的组合将本发明的化合物与一种或多种其它免疫调节剂和/或增效剂联合使用。合适的免疫调节剂包括各种细胞因子、疫苗和佐剂。刺激免疫应答的细胞因子、疫苗和佐剂的实例包括GM-CSF、M-CSF、G-CSF、干扰素- α 、 β 或 γ 、IL-1、IL-2、IL-3、IL-12、聚(I:C)和C_pG。

[0285] 在某些实施方案中,增效剂包括环磷酰胺和环磷酰胺的类似物、抗TGF β 和伊马替尼(Gleevec)、有丝分裂抑制剂(如紫杉醇)、舒尼替尼(Sutent)或其它抗血管生成剂、芳香酶抑制剂(如来曲唑)、A_{2a}腺苷受体(A_{2a}R)拮抗剂、血管生成抑制剂、蒽环类药物、奥沙利铂、阿霉素、TLR4拮抗剂和IL-18拮抗剂。

[0286] 定义和缩写:

[0287] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本文的主题所属领域的技术人员通常理解的相同含义,并且此类术语的含义在其每次出现时是独立的,并且是如本文的主题所属领域的技术人员通常所理解的。尽管如此并且除非另外说明,否则以下定义适用于整个说明书和权利要求书。化学名称、通用名称和化学结构可互换使用以描述

相同的结构。如果使用化学结构和化学名称两者来提及化合物并且所述结构与所述名称之间存在歧义,则以结构为准。无论术语是单独使用还是与其它术语组合使用,这些定义都适用,除非另外指出。因此,“烷基”的定义适用于“烷基”以及“羟基烷基”、“卤代烷基”、“--O-烷基”等的“烷基”部分。

[0288] 术语“本发明的化合物”包括式(I)化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体。

[0289] 术语“酰基”是本领域公认的,并且是指由通式 $\text{C}(=\text{O})-$,优选烷基 $\text{C}(=\text{O})-$ 表示的基团。

[0290] 术语“酰基氨基”是指被酰基取代的氨基。

[0291] 术语“烷氧基”是指连接有氧的烷基,优选低级烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0292] 如本文所用的术语“烯基”是指含有至少一个双键的脂肪族基团,并且意图包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”两者,其中后者是指在烯基的一个或多个碳上具有替代氢的取代基的烯基部分。此类取代基可在包含或不包含于一个或多个双键中的一个或多个碳上发生。此外,此类取代基包括除了在稳定性禁止的情况下如下文所讨论的针对烷基基团所考虑的所有取代基。例如,考虑烯基被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代。

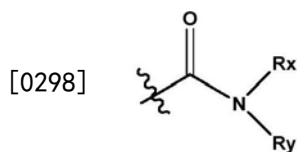
[0293] “烷基”或“烷烃”是完全饱和的直链或支链非芳族烃。通常,直链或支链烷基具有1至约20个碳原子,优选1至约10个,除非另外定义。直链和支链烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基和辛基。 C_1 - C_6 直链或支链烷基也被称为“低级烷基”。烷基可在化合价所允许的一个或多个位置处任选地被取代。此类任选的取代基包括例如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、磷酸酯、亚磷酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0294] 如本文所用的术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

[0295] 如本文所用,术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基,并且可由通式烷基 $\text{S}-$ 表示。

[0296] 如本文所用,术语“炔基”是指含有至少一个三键的脂肪族基团,并且意图包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”两者,其中后者是指在炔基的一个或多个碳上具有替代氢的取代基的炔基部分。此类取代基可在包含或不包含于一个或多个三键中的一个或多个碳上发生。此外,此类取代基包括除了在稳定性禁止的情况下如下文所讨论的针对烷基基团所考虑的所有取代基。例如,考虑炔基被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代。

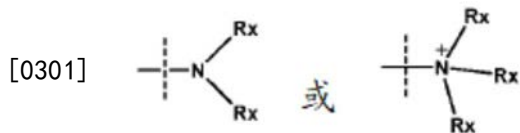
[0297] 如本文所用的术语“酰胺”或“酰胺基”是指基团



[0299] 其中每个 R^x 和 R^y 独立地表示氢或烃基,或 R^x 和 R^y 两者与它们所连接的N原子一起完成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0300] 术语“胺”和“氨基”是本领域中公认的,并且是指未取代的和取代的胺及其盐,例

如可由下式表示的部分



[0302] 其中每个R^x独立地表示氢或烃基,或两个R^x与它们所连接的N原子一起完成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0303] 如本文所用的术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0304] 如本文所用的术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0305] 如本文所用的术语“芳基”包括取代的或未取代的单环芳基,其中环的每个原子都是碳。优选环是5至7元环,更优选6元环。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳是两个相邻环共用的,其中至少一个环是芳族的,例如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0306] “环烷基”是完全饱和的环状烃。“环烷基”包括单环和双环。通常,除非另外定义,否则单环环烷基具有3至约10个碳原子,更通常3至8个碳原子。双环环烷基的第二环可选自饱和环、不饱和环和芳环。环烷基包括双环分子,其中在两个环之间共享一个、两个或三个或更多个原子。术语“稠合环烷基”是指其中每个环与另一个环共享两个相邻原子的双环环烷基。稠合双环环烷基的第二环可选自饱和环、不饱和环和芳环。“环烯基”是含有一个或多个双键的环状烃。环烷基可在化合价允许的一个或多个位置处被本文所述的任何任选的取代基取代。环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0307] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN基团。

[0308] 如本文所用的术语“羧基”或“羧酸”是指由式 $\text{—CO}_2\text{H}$ 表示的基团。

[0309] 术语“羧酸根”是指由式- (CO₂)⁻表示的基团。

[0310] 如本文所用的术语“酯”是指基团-C(O)OR^x, 其中R^x表示烷基。

[0311] 如本文所用,术语“胍基”是指-NH-C(=NH)-NH₂基团。

[0312] 如本文所用的术语“卤代”和“卤素”是指卤素,并且包括氯、氟、溴和碘。

[0313] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指被卤素基团取代的烷基。

[0314] 如本文所用,术语“碳环”、“碳环的”或“碳环基”意图指任何稳定的3-、4-、5-、6-或7元单环或双环或7-、8-、9-、10-、11-、12-或13元双环或三环烃环,其中任一者可以是饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷、[2.2.2]双环辛烷、苈基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒽基和四氢萘基(四氢化萘)。如上所示,桥环也包括于碳环的定义中(例如[2.2.2]双环辛烷)。除非另外说明,否则优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和茛满基。当使用术语“碳环”或“碳环基”时,其意图包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个不相邻的碳原子时,发生桥环。优选的桥是一个或两个碳原子。应注意桥总是将单环环转化成三环。当环被桥接时,对于所述环叙述的取代基也可存在于桥上。

[0315] 如本文所用的术语“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基(heteroaralkyl)”是指被杂芳基取代的烷基。

[0316] 如本文所用的术语“杂烷基”是指碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和链,其

中没有两个杂原子相邻。

[0317] 术语“杂芳基 (heteroaryl/hetaryl)”包括取代的或未取代的芳族单环结构,优选5至7元环,更优选5至6元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂芳基 (heteroaryl/hetaryl)”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳是两个相邻环共用的,其中至少一个环是杂芳族的,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、吡啶、1,3,4-噁二唑、嘧啶等。杂芳基可在化合价允许的一个或多个位置处被本文所述的任何任选的取代基取代。

[0318] 如本文所用的术语“杂原子”是指除碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0319] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”是指取代的或未取代的非芳族环结构,优选3至10元环,更优选3至7元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳是两个相邻环共用的,其中至少一个环是杂环的,例如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英、内酯、内酰胺等。杂环基可如化合价所允许任选地被取代。

[0320] 如本文所用的术语“杂环基烷基”或“(杂环基)烷基”是指被杂环基团取代的烷基。

[0321] 如本文所用的术语“羟基烷基”是指被羟基取代的烷基。

[0322] 如本文所用,术语“羟基 (hydroxy/hydroxyl)”是指-OH基团。

[0323] 如本文所用,术语“硝基”是指-NO₂基团。

[0324] 当与化学部分如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基结合使用时,术语“低级”意在包括其中在取代基中存在十个或更少、优选六个或更少非氢原子的基团。“低级烷基”例如是指含有10个或更少碳原子、优选6个或更少碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论它们单独出现还是与其它取代基组合出现,如在叙述羟基烷基和芳烷基中(在这种情况下,例如,当计算烷基取代基中的碳原子时,芳基中的原子不进行计数)。

[0325] 术语“取代的”是指具有替代主链的一个或多个碳上的氢的取代基的部分。应理解,“取代”或“被…取代”包括隐含条件,即这种取代与被取代原子及取代基的允许化合价一致,并且取代产生稳定的化合物,例如所述化合物不会通过如重排、环化、消除等自发经历转化。如本文所用,术语“取代的”预期包括有机化合物的所有可允许的取代基。在广义方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环和环状的、支链和非支链的、碳环和杂环的、芳族和非芳族的取代基。对于适当的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个以及相同或不同的。出于本发明的目的,杂原子如氮可具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子的化合价的有机化合物的任何可允许的取代基。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域的技术人员将理解,在适当的情况下取代基本身可被取代。除非

具体地说明为“未取代的”，否则对本文的化学部分的提及应被理解为包括取代的变体。例如，提及“芳基”基团或部分隐含地包括取代的和未取代的变体。

[0326] 如本文所用的术语“硫代烷基”是指被硫醇基取代的烷基。

[0327] 如本文所用的术语“硫酯”是指基团—C(O)SR^x或—SC(O)R^x，其中R^x表示烃基。

[0328] 如本文所用的术语“硫代酸”、“硫代羧基”或“硫代羧酸”是指由式—C(O)SH表示的基团。

[0329] 术语“硫代羧酸根”是指由式—C(O)S⁻表示的基团。

[0330] 如本文所用，“预防”病症或病状的治疗剂是指化合物，其在统计学样本中，相对于未治疗的对照样本降低所治疗样本中的病症或病状的发生率，或者相对于未治疗的对照样本延迟病症或病状的一种或多种症状的发作或降低其严重程度。

[0331] 术语“治疗”包括预防性和/或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的，并且包括向宿主施用一种或多种主题组合物。如果在不想要的病状（例如宿主动物的疾病或其它不想要的状态）的临床表现之前施用治疗，则所述治疗是预防性的（即，其保护宿主免于发展不想要的病状），而如果在不想要的病状的表现之后施用治疗，则所述治疗是治疗性的（即，意图减轻、改善或稳定现有的不想要的病状或其副作用）。

[0332] 术语“前药”意图涵盖在生理条件下转成本发明的治疗活性剂（例如，式(I)化合物）的化合物。用于制备前药的常用方法是包括在生理条件下水解以显示所需分子的一个或多个选定部分。在其它实施方案中，前药通过宿主动物的酶活性进行转化。例如，酯或碳酸酯（例如，醇或羧酸的酯或碳酸酯）是本发明的优选前药。在某些实施方案中，上述制剂中的一些或全部式(I)化合物可用相应的合适前药代替，例如，其中母体化合物中的羟基呈现为酯或碳酸酯，或母体化合物中存在的羧酸呈现为酯。

[0333] 如本文所用，术语“包含(comprise)”或“包含(comprising)”通常在包括的意义上使用，也就是说允许存在一个或多个另外的（未指定的）特征或组分。

[0334] 如本文所用，术语“包括(including)”以及其它形式，如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”不是限制性的。

[0335] 如本文所用，术语“氨基酸”是指含有氨基和羧基两者的分子，并且包括其盐、酯、其各种盐的组合以及互变异构形式。在溶液中，在中性pH下，氨基酸的氨基和酸基团可交换质子以形成被鉴别为两性离子的双离子化但总体呈中性的实体。在一些实施方案中，氨基酸是 α -、 β -、 γ -或 δ -氨基酸，包括其立体异构体和外消旋体。如本文所用，术语“L-氨基酸”表示在 α -碳周围具有左旋构型的 α -氨基酸，即通式CH(COOH)(NH₂)-(侧链)的羧酸，其具有L构型。术语“D-氨基酸”类似地表示在 α -碳周围具有右旋构型的通式CH(COOH)(NH₂)-(侧链)的羧酸。L-氨基酸的侧链可包括天然存在的和非天然存在的部分。非天然存在的（即非天然的）氨基酸侧链是在例如氨基酸类似物中代替天然存在的氨基酸侧链使用的部分。

[0336] 如本文所用的“氨基酸残基”是指与母体氨基酸共享结构相似性的部分。氨基酸残基可通过残基的氨基或残基的羧酸根基团与另一个化学部分共价键合（即—NH₂或—OH的氢原子被另一个化学部分的键代替）。

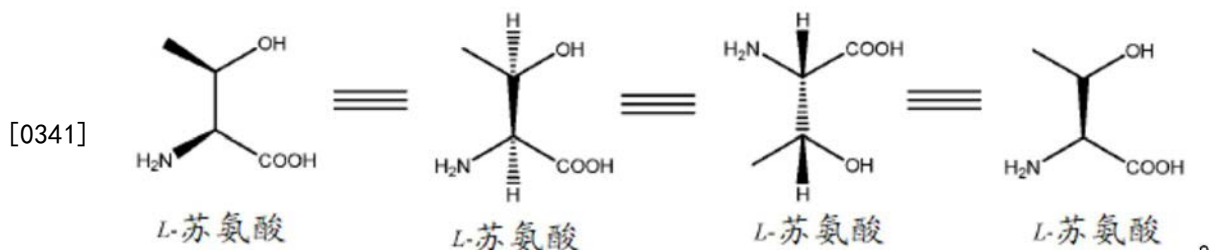
[0337] 如本文所用，短语“氨基酸的侧链”是指共价连接至D或L-氨基酸结构并且可表示为CH(COOH)(NH₂)-R的部分。例如，在丙氨酸CH(COOH)(NH₂)(CH₃)的情况下，氨基酸(R)的侧链是—CH₃。“氨基酸的侧链”的实例包括但不限于(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基。

氨基酸的侧链可被一个或多个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自但不限于氨基、酰胺基、烷基氨基、酰基氨基、羧酸、羧酸根、硫代羧酸根、硫代酸、-羟基、环烷基、(环烷基)烷基、芳基、杂环基、杂芳基、胍基、-SH、-S(烷基);任选地,其中环烷基、芳基、杂环基和杂芳基被一个或多个取代基如羟基、烷氧基、卤代、氨基、硝基、氰基或烷基进一步取代。

[0338] 氨基酸包括在蛋白质合成中由大多数生物有机体使用的20种标准氨基酸。非天然氨基酸残基可选自但不限于 α 和 α -二取代的氨基酸、N-烷基氨基酸以及被低级烷基、芳烷基、羟基、芳基、芳氧基、卤代烷基或酰基取代的天然氨基酸。

[0339] 例如,赖氨酸可例如在其侧链的碳原子处或者可替代地通过其末端 NH_2 基团的单或二烷基化被取代以形成非天然氨基酸(例如,其中赖氨酸侧链的氨基与其取代基一起形成杂环,如哌啶或吡咯烷)。在另一个实例中,赖氨酸侧链的末端氨基可与氨基酸主链形成环,如在卷须霉啶(capreomycin)中。赖氨酸的其它非天然衍生物包括高赖氨酸和降赖氨酸(norlysine)。赖氨酸的侧链可替代地被第二氨基取代。在另一个实例中,赖氨酸侧链的烷基部分可并入碳环结构中以形成半刚性类似物,例如像环己基或环戊基。

[0340] 在整个说明书以及权利要求中,在式(I)化合物和/或其制剂中提及的“L-苏氨酸残基”和/或“L-苏氨酸的侧链”可由以下式中的任一个表示。



[0342] 在某些实施方案中,非天然氨基酸可以是天然氨基酸的具有一个或多个双键的衍生物。

[0343] 在其它示例性实施方案中,在苏氨酸中, β -甲基可被乙基、苯基或其它高级烷基替代。在组氨酸中,咪唑部分可被取代,或者可替代地,侧链的亚烷基主链可被取代。

[0344] 非天然氨基酸的其它实例包括高丝氨酸以及天然氨基酸的同源物。

[0345] 在其它示例性实施方案中,非天然氨基酸可在 α 位置处烷基化(例如,甲基化)。

[0346] 非天然氨基酸的其它实例包括 α , β -和 β , γ -脱氢氨基酸类似物。

[0347] 其它示例性氨基酸包括青霉胺和 β 甲氧基缬氨酸。

[0348] 非天然氨基酸的其它实例包括其中侧链包含氨基、烷基氨基、酰基氨基、-COO-烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、胍基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基和(杂芳基)烷基的氨基酸。

[0349] “修饰的N-末端氨基”和“修饰的C-末端羧基”是指所述氨基或羧基被改变。

[0350] N-末端氨基的修饰优选具有通式 $\text{-NR}_x\text{R}_y$;其中 R_x 是氢或烷基,并且 R_y 是烷基、烯基、 -C(=NH)NH_2 、炔基、酰基、环烷基、芳基或杂环基。

[0351] N-末端修饰的实例包括但不限于乙酰化、甲酰化或胍基化(guanylated)N-末端。

[0352] C-末端羧基的修饰优选具有通式 COR_z (R_z 替代最后一个氨基酸的羟基);其中 R_z 是 $\text{-NR}_7\text{R}_8$ 、烷氧基、氨基或酰亚胺。C-末端羧基也可被转化成任选地被羟基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或环烷基取代的杂环(如1,2,4-噁二唑或1,3,4-噁二唑环)。

[0353] 本发明包括本发明的化合物的药学上可接受的盐以及其在本发明的组合物和方

法中的用途。在某些实施方案中,所考虑的本发明的盐包括但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施方案中,所考虑的本发明的盐包括但不限于L-精氨酸、苯乙苄胺、苯苄生、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟基乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟基乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、氨丁三醇以及锌盐。在某些实施方案中,所考虑的本发明的盐包括但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。

[0354] 药学上可接受的酸加成盐也可作为如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的各种溶剂化物存在。还可制备此类溶剂化物的混合物。此类溶剂化物的来源可以是来自结晶溶剂,其是溶剂制备或结晶中所固有的或偶发于这种溶剂。

[0355] “药学上可接受的”是指适用于制备药物组合物,其通常是安全、无毒的并且既不是生物学上不合需要也不是其它方面不合需要的,并且包括兽用以及人药物使用可接受的。

[0356] 术语“立体异构体”是指如本发明化合物的任何对映异构体、非对映异构体或几何异构体。当本发明的化合物为手性时,它们可以外消旋形式或光学活性形式存在。既然根据本发明的化合物的外消旋体或立体异构体的药物活性可不同,理想的是使用富含对映异构体中的一种的化合物。在这些情况下,最终产物或甚至中间体可通过本领域技术人员所已知的化学或物理手段分离成对映异构体化合物或甚至按原样用于合成中。在外消旋胺的情况下,非对映异构体通过与光学活性拆分剂反应而由混合物形成。合适的拆分剂的实例是光学活性酸,如R和S形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、合适的N-保护的氨基酸(例如N-苯甲酰基脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。还有利的是借助于光学活性拆分剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或碳水化合物的其它衍生物或固定在硅胶上的手性衍生的甲基丙烯酸酯聚合物)进行色谱法对映异构体拆分。

[0357] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以是外消旋的。在某些实施方案中,本发明的化合物可富含一种对映异构体。例如,本发明的化合物可具有大于30%ee、40%ee、50%ee、60%ee、70%ee、80%ee、90%ee或甚至95%或更大ee。在某些实施方案中,本发明的化合物可具有多于一个立体中心。在某些此类实施方案中,本发明的化合物可富含一种或多种非对映异构体。例如,本发明的化合物可具有大于30%de、40%de、50%de、60%de、70%de、80%de、90%de或甚至95%或更大de。

[0358] 术语“受试者”包括哺乳动物(尤其人)和其它动物,如家畜(例如家养宠物,包括猫和狗)和非家畜(如野生动物)。

[0359] 在整个说明书和权利要求书中通过下表中所示的常规三字母缩写来鉴别天然存在的氨基酸。

[0360] 表(氨基酸代码)

[0361]

名称	3 字母代码	名称	3 字母代码
丙氨酸	Ala	赖氨酸	Lys
精氨酸	Arg	甲硫氨酸	Met
天冬酰胺	Asn	苯丙氨酸	Phe
天冬氨酸	Asp	脯氨酸	Pro
谷氨酸	Glu	丝氨酸	Ser
谷氨酰胺	Gln	苏氨酸	Thr
组氨酸	His	酪氨酸	Tyr

[0362]

异亮氨酸	Ile	缬氨酸	Val
------	-----	-----	-----

[0363] 整个说明书中使用的缩写可在本文中以其具体含义在下文总结。

[0364] °C (摄氏度); % (百分比); 盐水 (NaCl 溶液); CH₂Cl₂/DCM (二氯甲烷); Boc (叔丁氧基羰基); Bzl (苄氧基-羰基); Cs₂CO₃ (碳酸铯); DIC: N,N'-二异丙基碳二亚胺; DIPEA (N,N-二异丙基乙胺); DMF (二甲基甲酰胺); EtOH (乙醇); Et₂NH (二乙胺); Fmoc (9-芴基甲氧基羰基); g 或 gr (克); HOBT (1-羟基苯并三唑); h 或 hr (小时); HPLC (高效液相色谱法); K₂CO₃ (碳酸钾); LCMS (液相色谱质谱法); Liq. NH₃ (液氨); mmol (毫摩尔); M (摩尔); μl (微升); mL (毫升); mg (毫克); MS (ES) (质谱-电喷雾); min (分钟); Na (钠); NaHCO₃ (碳酸氢钠); NH₂NH₂·H₂O (水合肼); NMM (N-甲基吗啉); Na₂SO₄ (硫酸钠); NH₂OH·HCl (盐酸羟胺); PD1/PD-1 (程序性细胞死亡 1); PD-L1 (程序性死亡配体 1); PD-L2 (程序性细胞死亡 1 配体 2); prep-HPLC/制备型 HPLC (制备型高效液相色谱法); TEA/Et₃N (三乙胺); TFAA: 三氟乙酸酐; TLC (薄层色谱法); THF (四氢呋喃); TIPS (三异丙基硅烷); TFA (三氟乙酸); t_R (保留时间); Trt (三苯甲基或三苯基甲基) 等。

[0365] 实验

[0366] 本发明提供使用适当的材料根据以下实施例的程序制备式 (I) 化合物的方法。本领域的技术人员将理解, 以下制备程序的条件和方法的已知变化可用于制备这些化合物。此外, 通过利用详细描述的程序, 本领域的普通技术人员可制备本发明的另外化合物。

[0367] 合成所需的中间体或起始材料是可商购的 (商业来源, 如 Sigma-Aldrich, USA 或 Germany; Chem-Impex USA; G.L. Biochem, China 和 Spectrochem, India), 或者可替代地, 可使用已知的文献方法来制备这些中间体或起始材料。通过具体实施例的方式更详细地描述本发明。

[0368] 化合物的纯化和表征

[0369] 分析型 HPLC 方法:

[0370] 分析型HPLC在ZIC HILIC 200A°柱(4.6mm×250mm,5μm)上进行,流速:1.0mL/分钟。所使用的洗脱条件是:缓冲液A:5mmol乙酸铵,缓冲液B:乙腈,用90%缓冲液B平衡柱,并通过90%至40%缓冲液B的梯度在30分钟期间洗脱。

[0371] 制备型HPLC方法:

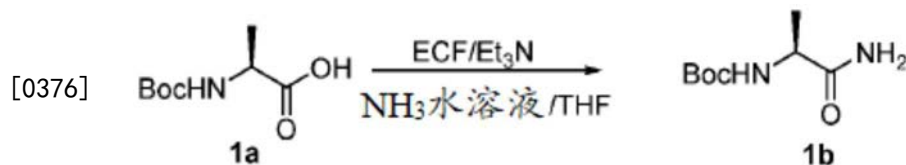
[0372] 制备型HPLC在SeQuant ZIC HILIC 200A°柱(10mm×250mm,5μm)上进行,流速:5.0mL/分钟。所使用的洗脱条件是:缓冲液A:5mmol乙酸铵(用乙酸调节至pH-4),缓冲液B:乙腈,用90%缓冲液B平衡柱,并通过90%至40%缓冲液B的梯度在20分钟期间洗脱。

[0373] LCMS在具有Agilent 1100系列HPLC与G1315B DAD的API 2000LC/MS/MS三重四级(Applied biosystems)上进行,使用Mercury MS柱或使用具有Agilent 1100序列HPLC与G1315B DAD的Agilent LC/MSD VL单四级,使用Mercury MS柱或使用具有Prominence UFLC系统与SPD-20A DAD的Shimadzu LCMS 2020单四级。

实施例

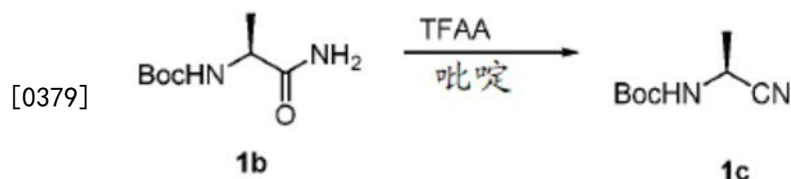
[0374] 实施例1:化合物1的合成

[0375] 步骤1a



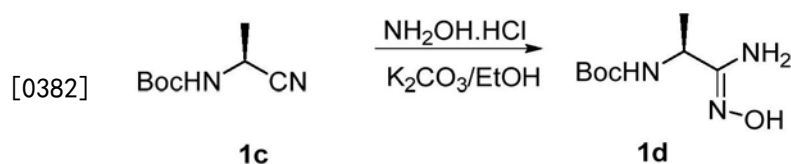
[0377] 将氯甲酸乙酯(3.4g,31.3mmol)和Et₃N(7.0mL,52.8mmol)添加至化合物1a(5.0g,26.4mmol)在THF(20mL)中的溶液中,并在-20℃下搅拌20分钟。20分钟后,将25%氨水(10mL,132.0mmol)添加至活性混合酸酐中,并在0℃-5℃下搅拌30分钟。通过TLC分析确认反应完成。将挥发物在减压下蒸发并分配在水与乙酸乙酯之间。将有机层用NaHCO₃溶液洗涤,然后用柠檬酸溶液和盐水溶液洗涤。将分离的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发以得到4.0g化合物1b。LCMS:89.3(M-Boc+H)⁺。

[0378] 步骤1b



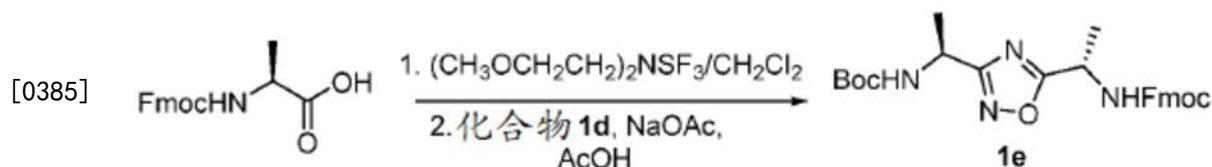
[0380] 将三氟乙酸酐(8.4g,39.9mmol)添加至化合物1b(5g,26.6mmol)于吡啶(21.0mL,26.6mmol)中的溶液并在室温下搅拌2小时。通过TLC分析确认反应完成。将挥发物在减压下蒸发并分配在水与乙酸乙酯之间。将有机层用NaHCO₃溶液洗涤,然后用柠檬酸溶液和盐水溶液洗涤。将分离的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发以得到3.5g的化合物1c,其直接用于下一步骤。

[0381] 步骤1c:



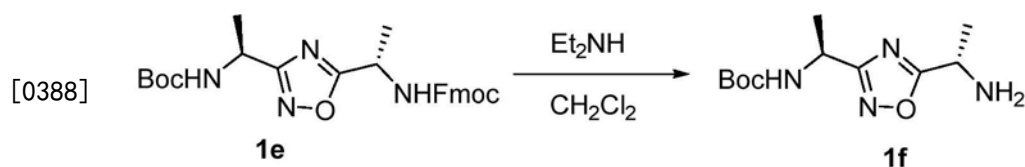
[0383] 将盐酸羟胺 (0.92g, 13.2mmol)、水 (0.5mL) 和碳酸钾 (1.8g, 13.2mmol) 添加至化合物 1c (1.5g, 8.8mmol) 于 EtOH (20mL) 中的溶液, 并在 86℃ 下搅拌 4 小时。通过 TLC 分析确认反应完成。将挥发物在减压下蒸发并分配在水与乙酸乙酯之间。将有机层用盐水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 然后过滤并在减压下蒸发以得到 0.9g 的化合物 1d。LCMS: 104.3 (M-Boc+H)⁺。

[0384] 步骤 1d:



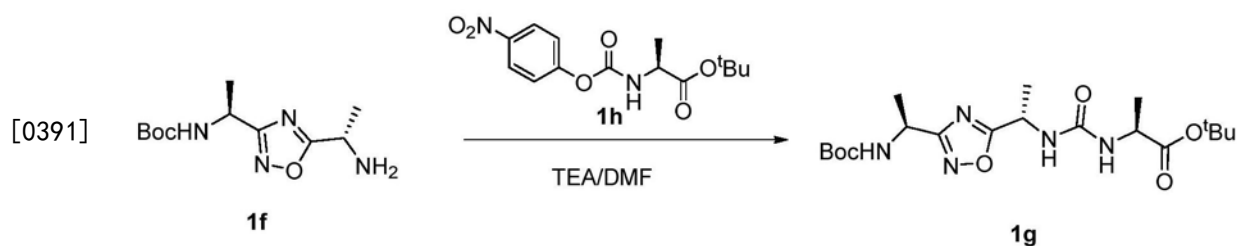
[0386] 将 Deoxo-Fluor (3.7g, 16.1mmol) 添加至 Fmoc-Ala-OH (5.0g, 15.0mmol) 于 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液, 并在 0℃ 下搅拌 1 小时。然后蒸发 CH_2Cl_2 并用己烷研磨。将乙酸中的乙酸钠 (0.2g, 2.4mmol) 和化合物 1d (0.5g, 2.4mmol) 放入圆颈烧瓶中并搅拌 30 分钟。向此混合物中添加 Fmoc-Ala-COF (0.996g, 3.1mmol) 并在室温下搅拌 30 分钟。在 90℃ 下搅拌反应混合物持续 3 小时。通过 TLC 分析确认反应完成。将挥发物在减压下蒸发并分配在水与乙酸乙酯之间。将有机层用 NaHCO_3 溶液洗涤, 然后用柠檬酸溶液和盐水溶液洗涤。将分离的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下蒸发以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 0% - 5% 在己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到 0.3g 的化合物 1e。LCMS: 379.0 (M-Boc+H)⁺, 501.3 (M+Na)⁺。

[0387] 步骤 1e:



[0389] 将二乙胺 (1.0mL) 添加至化合物 1e (0.35g, 0.73mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 3 小时, 且然后将所得溶液在氮气氛下浓缩, 并用二乙醚洗涤且离心, 以得到 0.18g 化合物 1f, 其直接用于下一步骤。

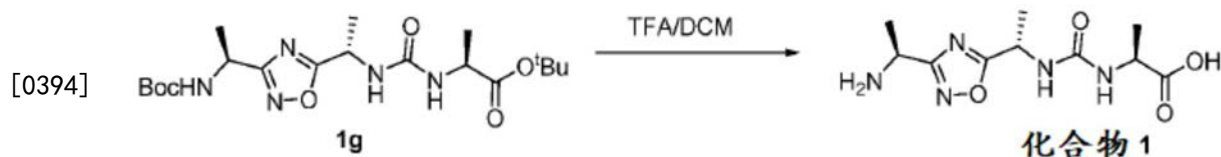
[0390] 步骤 1f:



[0392] 在室温下使用 DMF (5.0mL) 中的化合物 1f (0.18g, 0.71mmol) 与化合物 1h (0.24g, 0.77mmol) 的偶联进行脲键联。通过添加 TEA (0.2mL, 1.4mmol) 引发偶联, 并在室温下搅拌所得混合物。在 3 小时完成后, 将反应物质分配在水与乙酸乙酯之间。将有机层用水洗涤, 随后用盐水溶液洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。将分离的有机层过滤并在减压下蒸发以得到 0.2g 化合

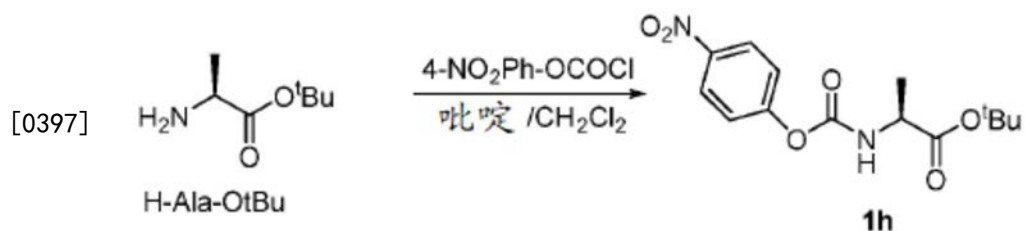
物1g。LCMS:450.1 (M+Na)⁺。

[0393] 步骤1g:



[0395] 向化合物1g (0.15g, 0.35mmol) 于CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液添加三氟乙酸 (0.5mL) 和催化量的三异丙基硅烷, 并在室温下搅拌3小时。将所得溶液在减压下浓缩以得到0.10g的粗化合物。将粗固体材料在实验条件下根据所描述的制备型HPLC方法进行纯化。LCMS:272.2 (M+H)⁺; HPLC (t_R); 6.2分钟。

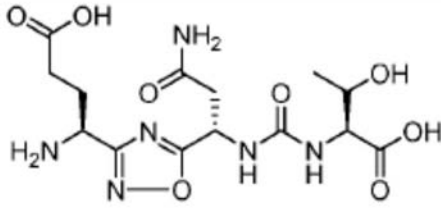
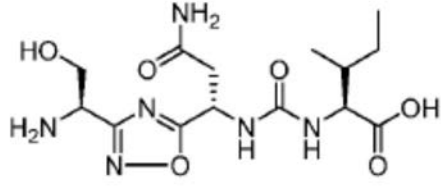
[0396] 化合物1h的合成:



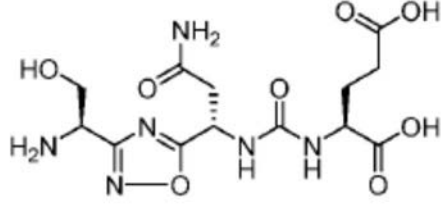
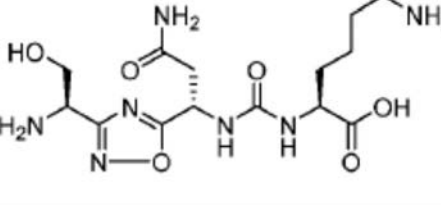
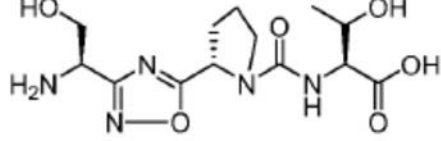
[0398] 将吡啶 (12.0g, 25.2mmol) 添加至H-Ala-OtBu (2.3g, 12.6mmol) 于CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液, 并将所得溶液在室温下搅拌5-10分钟。将氯甲酸4-硝基苯酯 (2.8g, 13.8mmol) 于CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液添加至以上反应混合物中, 并在室温下继续搅拌1小时。通过TLC分析确认反应完成。在反应完成后, 将其用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释, 并用1.0M硫酸氢钠溶液 (50mL × 2) 洗涤, 然后用1.0M碳酸钠溶液 (50mL × 2) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发以得到粗化合物, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 0% - 20% 在己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到2.0g的化合物1h。

[0399] 通过与实施例1 (化合物1) 中所描述的程序类似的程序, 在反应物或氨基酸、溶剂、试剂的量和反应条件的适当变化的情况下制备以下化合物。所述化合物的分析数据在本文中总结在下表中。

[0400]

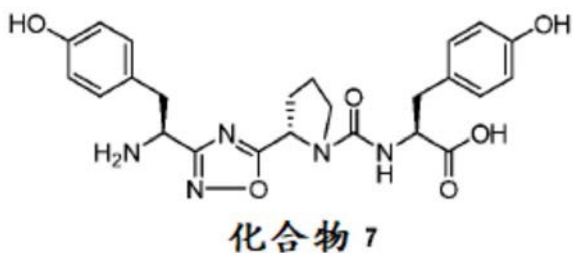
化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
2.		403.2	12.6
3.		373.1	9.4

[0401]

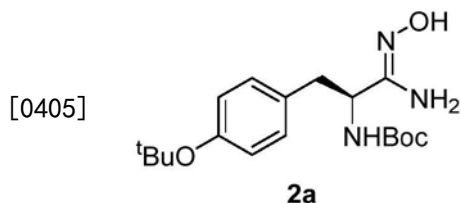
化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
4.		389.1	13.1
5.		388.1	21.9
6.		344.2	12.4

[0402] 实施例2:化合物7的合成

[0403]

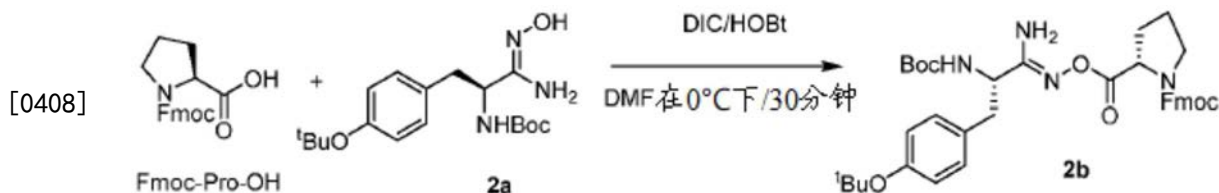


[0404] 步骤-2a:



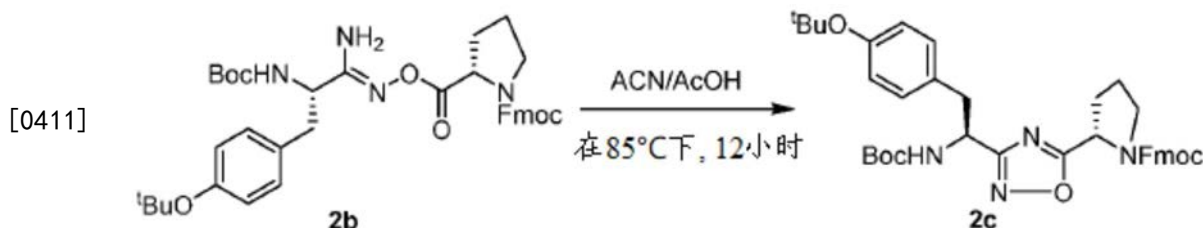
[0406] 通过使用Boc-Tyr (tBu)-OH代替Boc-Ala-OH,使用与在实施例1(化合物1)的步骤1a至1c中所描述的类似程序合成化合物2a以得到9g化合物2a。

[0407] 步骤-2b:



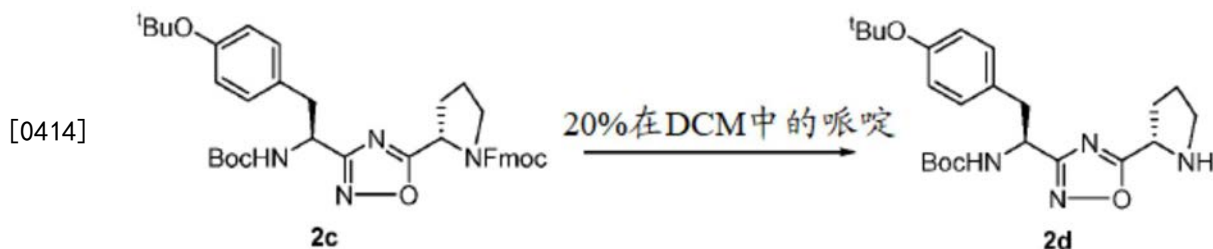
[0409] 在0℃下将HOBt (3.45g, 30.8mmol) 和DIC (4.5mL, 30.8mmol) 添加至Fmoc-Pro-OH (8.6g, 25.6mmol) 于DMF (250mL) 中的溶液并搅拌30分钟。在同一温度下将化合物2a (9g, 25.6mmol) 进一步添加至上述反应混合物中,并且在0℃下继续搅拌2小时,然后在室温下搅拌2小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物用冰水淬灭,过滤沉淀的白色固体,用水 (1L) 洗涤,并在高在减压下干燥。将固体与二乙醚 (500mL) 一起搅拌15分钟,过滤并干燥以得到14g的化合物2b。LCMS: 671.3 (M+H)⁺, 693.3 (M+Na)⁺。

[0410] 步骤2c:



[0412] 在室温下向化合物2b (13g, 19.4mmol) 于乙腈 (130mL) 中的溶液添加乙酸 (10.0mL), 并在85℃下回流12小时。通过TLC分析确认反应完成。将挥发物在减压下蒸发以获得粗半固体,将所述半固体用水和乙酸乙酯稀释。将有机层用NaHCO₃溶液洗涤,然后用柠檬酸溶液和盐水溶液洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发以得到粗固体,将其用10%在己烷 (500mL) 中的乙腈稀释并搅拌2小时以得到白色固体。将白色固体过滤并用正戊烷 (500L) 洗涤并干燥以得到13g的化合物2c。LCMS: 653.4 (M+H)⁺, 675.6 (M+Na)⁺。

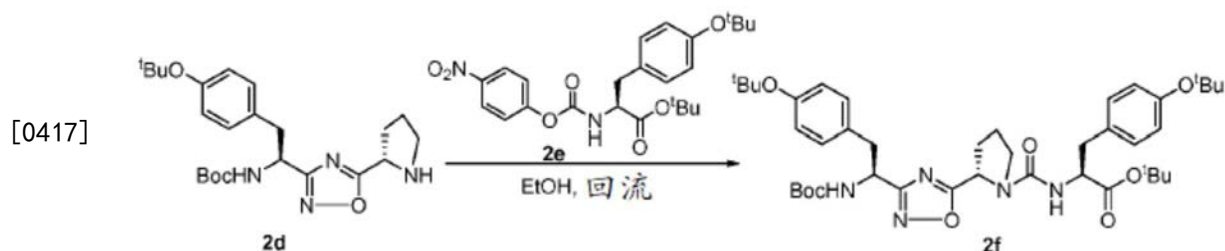
[0413] 步骤2d:



[0415] 在0℃下将化合物2c (13g, 19.9mmol) 添加至20%哌啶的DCM溶液 (150mL), 并在0℃下搅拌1小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物在减压下浓缩并用己烷稀释,搅拌

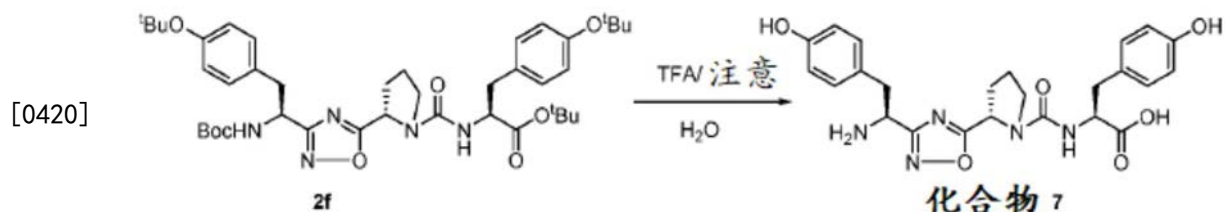
并过滤。将过滤的固体溶解于EtOAc中,并用饱和NaHCO₃溶液、盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥、过滤并蒸发,以得到白色化合物2d。LCMS 431.1 (M+H)⁺; 453.4 (M+Na)⁺。

[0416] 步骤2e:



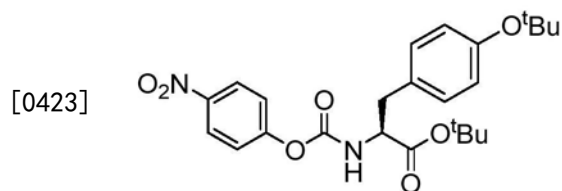
[0418] 在0℃下将DIPEA添加至化合物2e (5g, 11.6mmol) 和化合物2d (5.3g, 11.6mmol) 在无水THF (50mL) 中的溶液并搅拌2小时。将反应混合物在环境温度下搅拌另外4小时。将挥发物蒸发并分配在乙酸乙酯与水之间。将有机层用饱和NaHCO₃、10%柠檬酸、盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗化合物使用25%在己烷中的乙酸乙酯通过柱色谱法经中性氧化铝纯化以得到化合物2f。LCMS: 772.5 (M+Na)⁺。

[0419] 步骤2f:



[0421] 将化合物2f (6.5g, 8.7mmol) 和三氟乙酸 (16mL) 于DCM (16mL) 中的溶液在0℃下搅拌1小时。将所得反应混合物在减压下蒸发,用二乙醚稀释并过滤以得到4g粗化合物。将粗固体材料在实验条件下通过所描述的制备型HPLC方法进行纯化。LCMS: 482.3 (M+H)⁺; HPLC: t_R = 12.92分钟。

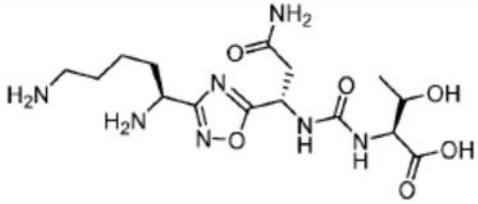
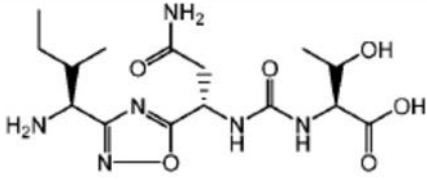
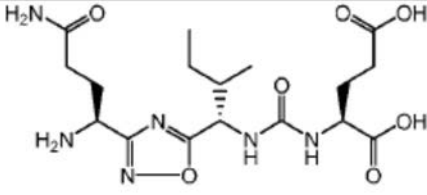
[0422] 化合物2e的合成



[0424] 通过使用H-Tyr (tBu) -OtBu代替H-Ala-OtBu,使用如针对实施例1中的化合物1h所描绘的类似程序合成化合物。

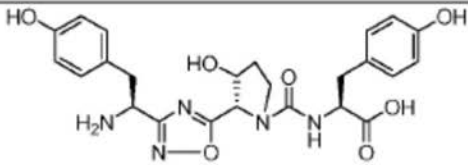
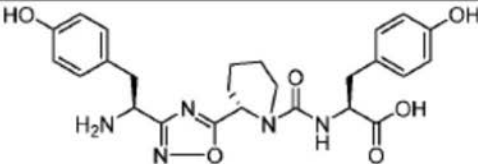
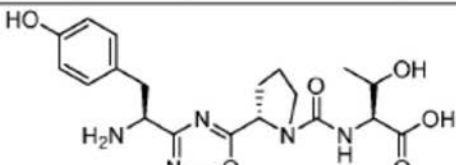
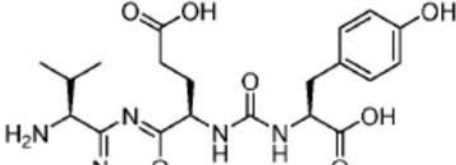
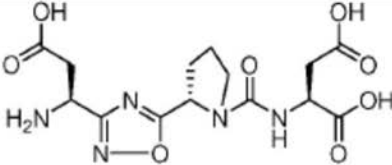
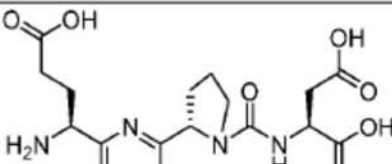
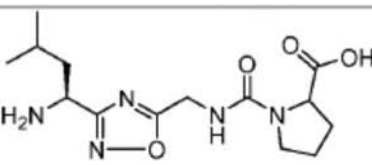
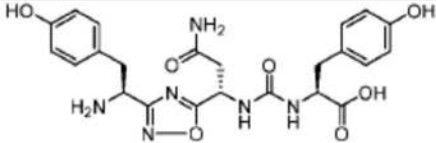
[0425] 通过与实施例2 (化合物7) 中所描述的类似程序,在反应物或氨基酸、溶剂、试剂的量和反应条件的适当变化的情况下制备以下化合物。所述化合物的分析数据在本文中总结在下表中。

[0426]

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
8.		402.3	11.87
9.		387.0	11.8
10.		428.9	9.2

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
11.		375.1	10.6
12.		443.2	-
13.		421	11.0
14.		394.3	7.6
15.		345.3	12.7
16.		360.3	8.4
17.		318.0	11.3
18.		331.0	12.5

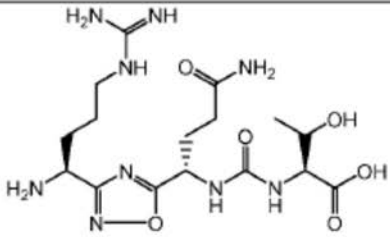
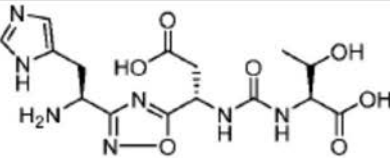
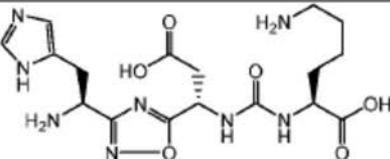
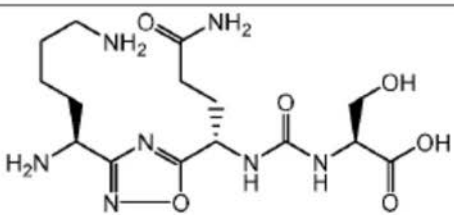
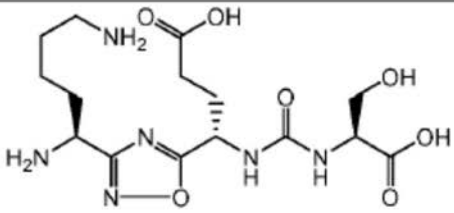
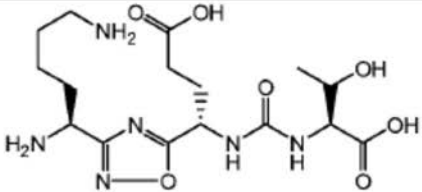
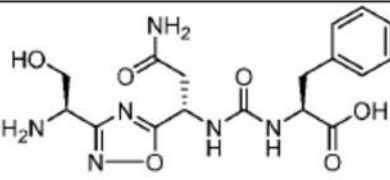
[0427]

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
19.		498.4	7.6
20.		496.3	5.6
21.		420.3	7.7
22.		450.4	11.4
23.		386.1	14.5
24.		400.0	14.0
25.		325.7	10.3
26.		499.3	9.4

[0428]

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
27.		417.3	13.1
28.		387.9	14.9
29.		401.3	14.0
30.		416.2	13.4
31.		388.1	11.2
32.		431.2	18.9

[0429]

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
33.		444.4	12.2
34.		412.2	15.4
35.		439.3	11.5
36.		402.4	11.9
37.		403.1	8.5
38.		417.0	8.4
39.		407.5	12.2

[0430]

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
40.		373.1	12.7
41.		460.2	11.9
42.		437.2	12.9
43.		433.3	11.6
44.		346.5	11.9
45.		400.1	10.6
46.		419.0	12.7

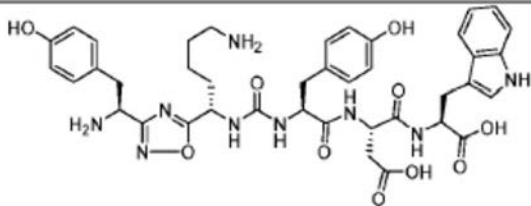
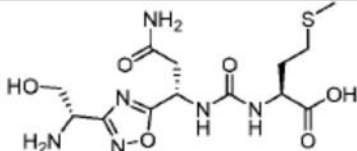
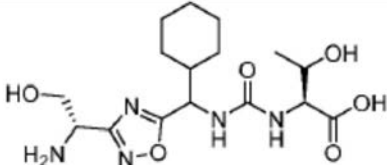
[0431]

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
47.		320.1	14.9
48.		404.1	14.7
49.		385.1	12.6
50.		427.0	10.9
51.		493.3	13.8
52.		386.1	8.5
53.		495.0	11.2
54.		359.0	14.0

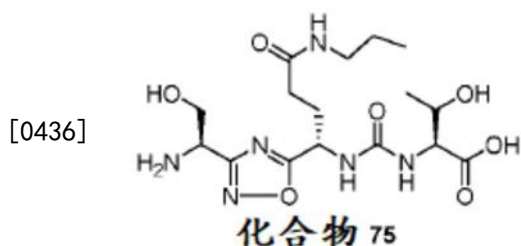
[0432]

[0433]

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (tr, 分钟)
56.		401.0	13.6
58.		374.9	14.1
59.		416.1	12.9
60.		420.1	10.6
62.		403.9	9.2
63.		403.1	14.8
64.		458.5	11.8

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (tr, 分钟)
65.		814.1	14.9
73.		391.6	-
74.		386.1	-

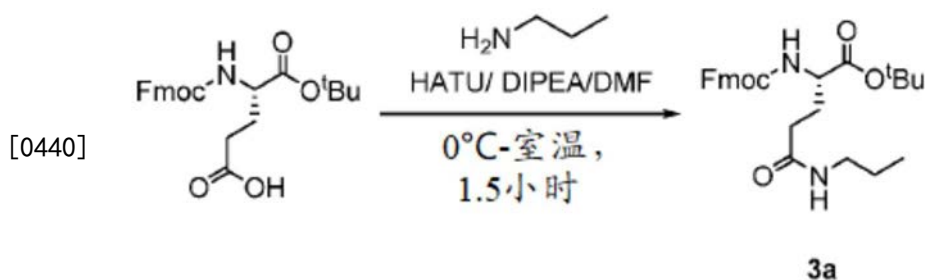
[0435] 实施例3:化合物75的合成



[0437] 通过使用化合物3b(按照下文给出的程序制备)代替Fmoc-Pro-OH,使用如在实施例2中描绘的类似程序合成化合物。将粗固体材料在实验条件下使用所描述的制备型HPLC方法进行纯化。LCMS: 417.5 (M+H)⁺, HPLC: t_R=12.2分钟。

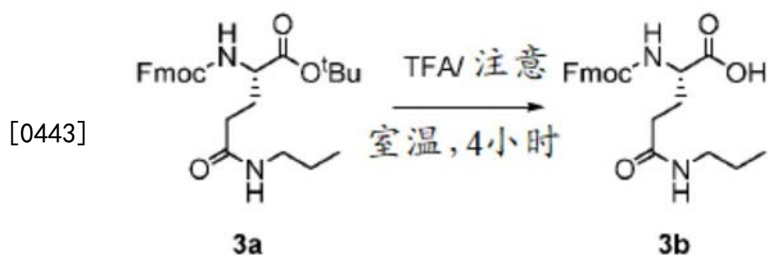
[0438] 化合物3b的合成:

[0439] 步骤3a:



[0441] 在0℃下将丙胺(2.9mL, 35.25mmol)、HATU(14.8g, 38.8mmol)和DIPEA(12.3mL, 70.5mmol)添加至Fmoc-Glu-OtBu(15.0g, 35.3mmol)于DMF(50mL)中的溶液并在室温下搅拌1.5小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物用水淬灭, 将所得固体过滤, 用二乙醚洗涤, 在减压下干燥以得到化合物3a(19.0g)并且不经纯化用于下一步骤。LCMS: 489.4 (M+Na+H)⁺。

[0442] 步骤3b:

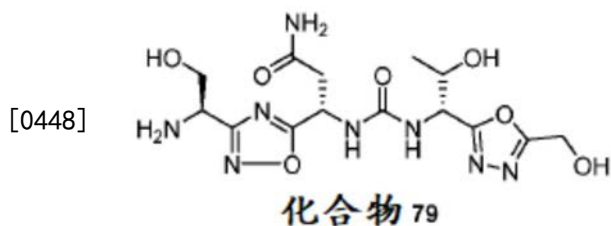


[0444] 向化合物3a (19.0g, 40.72mmol) 于三氟乙酸 (19.0mL) 中的溶液添加催化量的三异丙基硅烷并在室温下搅拌4小时。将所得溶液在氮气下蒸发, 用二乙醚洗涤以得到13.3g粗化合物, 其不经纯化用于下一步骤。LCMS: 417.5 (M+H)⁺。

[0445] 通过与实施例3中所描述的程序类似的程序, 在反应物或氨基酸、溶剂、试剂的量和反应条件的适当变化的情况下制备以下化合物。所述化合物的分析数据在本文中总结在下表中。

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 分钟)
76.		459.3	9.8
[0446] 77.		445.0	9.6
78.		587.3	10.7

[0447] 实施例4: 化合物79的合成

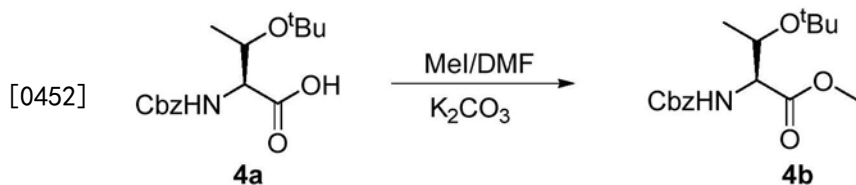


[0449] 通过使用化合物4f (按照下文给出的程序) 代替H-Tyr (tBu) -OtBu, 使用如在实施例2中描绘的类似程序合成化合物。将粗固体材料在实验条件下使用所描述的制备型HPLC

方法进行纯化。LCMS: 415.0 (M+H)⁺, HPLC: t_R = 13.1 分钟。

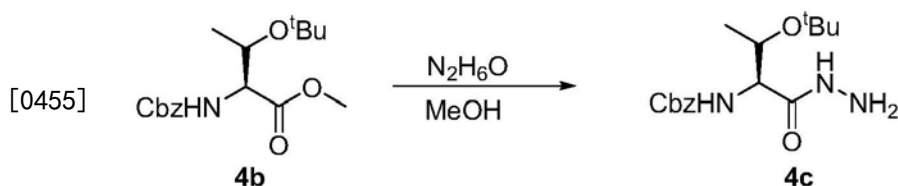
[0450] 化合物4f的合成:

[0451] 步骤4a:



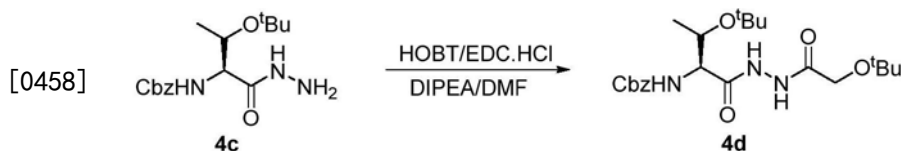
[0453] 将甲基碘 (4.9g, 34mmol) 和碳酸钾 (6.0g, 44mmol) 添加至化合物4a (7.1g, 22mmol) 于DMF (70mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌3小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物分配在冰水与乙酸乙酯之间。将有机层用盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下蒸发以得到6.4g的化合物4b。LCMS: 324.0 (M+H)⁺。

[0454] 步骤4b:



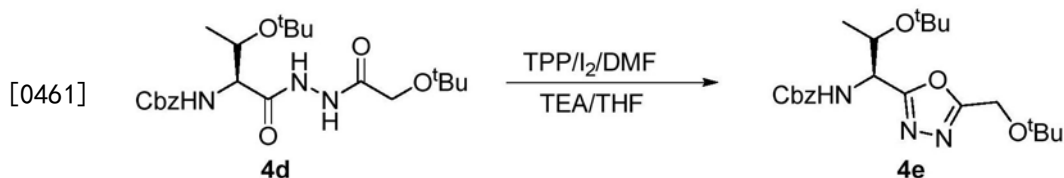
[0456] 将水合肼 (6.4mL) 添加至化合物4b (6.4g) 于甲醇 (64mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌12小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物分配在冰水与乙酸乙酯之间。将有机层用盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下蒸发以得到5.5g的化合物4c。LCMS: 324.2 (M+H)⁺。

[0457] 步骤4c:



[0459] 将2-(叔丁氧基) 乙酸 (1.16g, 8.8mmol)、HOBT (1.3g, 9.6mmol)、EDC.HCl (1.83g, 9.6mmol)、DIPEA (2.5g, 21mmol) 添加至化合物4c (2.6g, 8.8mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌4小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物分配在冰水与乙酸乙酯之间。将有机层用NaHCO₃、柠檬酸盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发以得到粗化合物6, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 0%-50% 在己烷中的乙酸乙酯) 进一步纯化以得到3g的产物4d。LCMS: 438.2 (M+H)⁺。

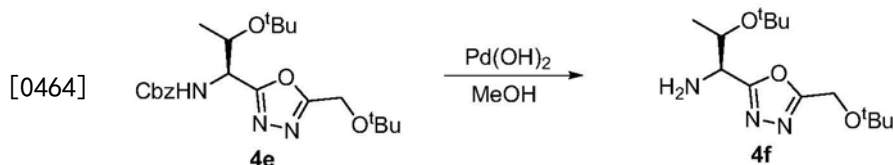
[0460] 步骤4d:



[0462] 将三苯基膦 (6.5g, 24mmol)、碘 (6.2g, 24mmol)、TEA (3.5g, 35mmol) 添加至化合物4d (3.1g, 7.0mmol) 于THF (50mL) 和DMF (10mL) 中的溶液并在室温下搅拌3小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物分配在硫代硫酸钠溶液与乙酸乙酯之间。将有机层用盐水溶

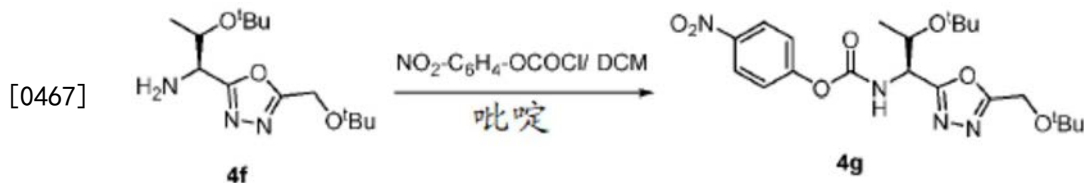
液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发以得到粗化合物4e,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:0%-50%在己烷中的乙酸乙酯)进一步纯化以得到2.4g的产物4e。LCMS:420.2 (M+H)⁺。

[0463] 步骤4e:



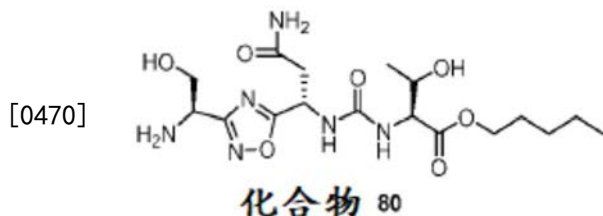
[0465] 将氢氧化钯(0.5g)添加至化合物4e(2.3g)于甲醇(30mL)中的溶液,并在 H_2 气下在室温下搅拌2小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物在硅藻土床上过滤,并将滤液在减压下蒸发以得到1.2g的产物4f。LCMS:286.1 (M+H)⁺。

[0466] 步骤4f:



[0468] 将氯甲酸4-硝基苯酯(0.85g,4.2mmol)、吡啶(0.36g,4.6mmol)添加至化合物4f(1.2g,4.2mmol)于 CH_2Cl_2 (40mL)中的溶液并在室温下搅拌1小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物分配在冰水与乙酸乙酯之间。将有机层用柠檬酸盐水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发以得到粗化合物4g,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:0-40%在己烷中的乙酸乙酯)进一步纯化以得到1.8g的产物4g。

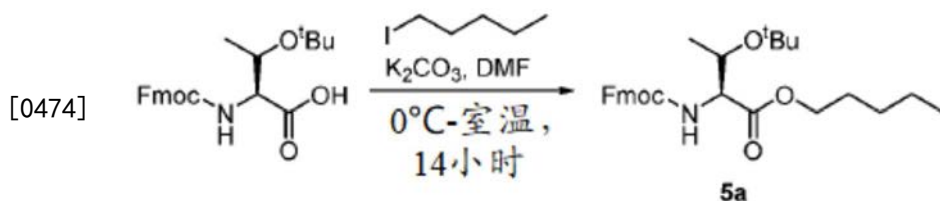
[0469] 实施例5:化合物80的合成



[0471] 通过使用化合物5b(按照下文给出的程序制备)代替H-Tyr(tBu)-OtBu,使用如在实施例2中描绘的类似程序来合成此化合物。将粗固体材料在实验条件下使用所描述的制备型HPLC方法进行纯化。LCMS:431.5 (M+H)⁺,HPLC: t_R =12.6分钟。

[0472] 化合物5b的合成:

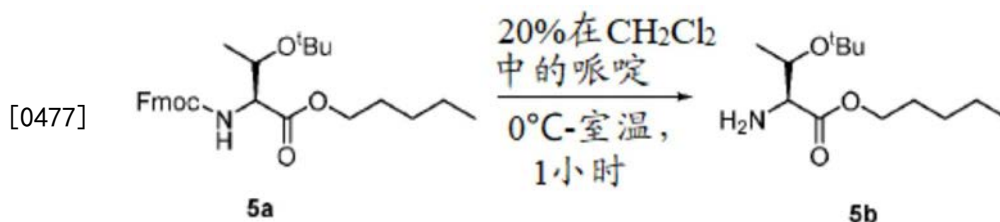
[0473] 步骤5a:



[0475] 在0℃下向Fmoc-Thr(tBu)-OH(5.5g,13.8mmol)于DMF(25.0mL)中的溶液添加 K_2CO_3 (2.9g,20.8mmol)并搅拌30分钟,随后在0℃下添加碘戊烷(2.1mL,16.6mmol)。将以上反应混合物在室温下搅拌14小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物分配在水与乙酸乙

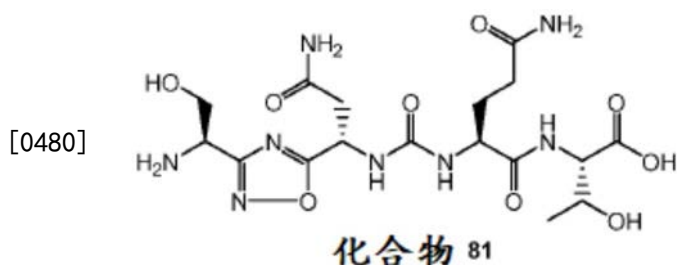
酯之间。将有机层用 NaHCO_3 、盐水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下蒸发以得到化合物5a (6.86g)并且不经纯化用于下一步骤。LCMS: $246.4 (\text{M}-\text{Fmoc}+\text{H})^+$ 。

[0476] 步骤5b:



[0478] 向化合物5a (6.86g, 14.67mmol) 中添加 CH_2Cl_2 (34.3mL) 中的20%哌啶,并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物在氮气下蒸发并分配于水与乙酸乙酯之间。将有机层用 NaHCO_3 、盐水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将粗化合物5b通过硅胶柱色谱法(洗脱液:0-40%在己烷中的乙酸乙酯)纯化以得到2.5g的5b。LCMS: $246.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

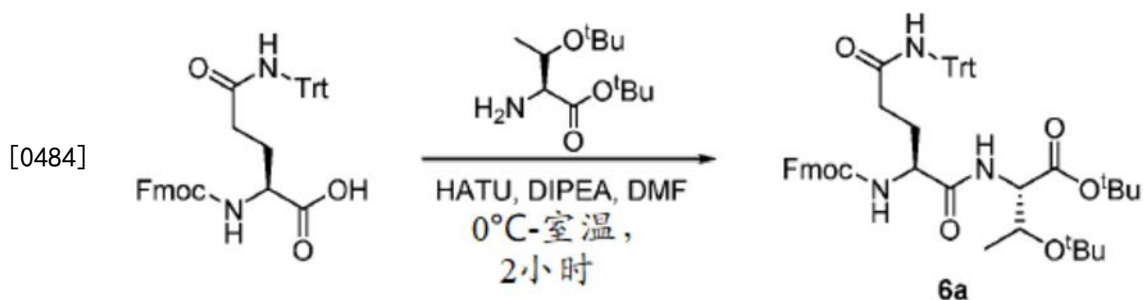
[0479] 实施例6:化合物81的合成



[0481] 通过使用化合物6b(按照下文给出的程序制备)代替H-Tyr(tBu)-OtBu,使用如实施例2中描绘的类似程序合成化合物。将粗固体材料在实验条件下使用所描述的制备型HPLC方法进行纯化。LCMS: $443.8 (\text{M}+\text{H})^+$, HPLC: $t_R = 8.8$ 分钟。

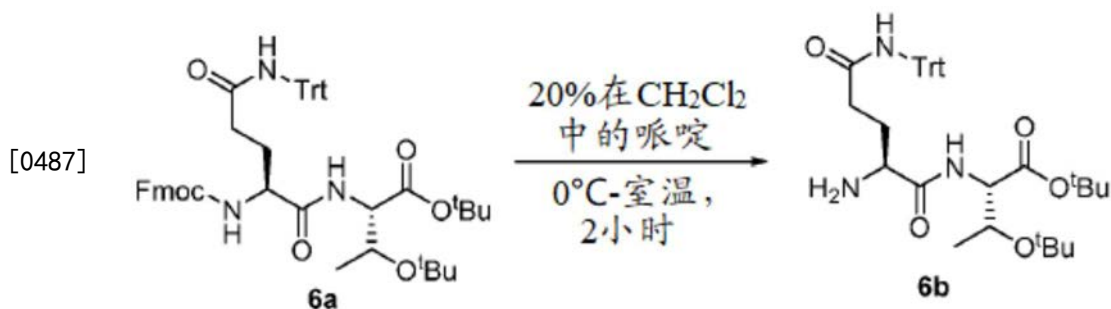
[0482] 化合物6b的合成:

[0483] 步骤6a:



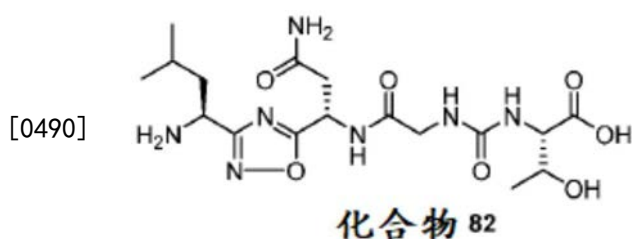
[0485] 在 0°C 下向Fmoc-Gln(Trt)-OH (5.0g, 8.2mmol) 于DMF (25.0mL) 中的溶液添加HATU (3.4g, 9.0mmol)、H-Thr(OtBu)-OtBu (1.9g, 8.2mmol) 和DIPEA (2.9mL, 16.4mmol) 并在室温下搅拌2小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物用水淬灭,将所得固体过滤,用己烷洗涤并干燥以得到7.4g的化合物6a。LCMS: $824.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0486] 步骤6b



[0488] 向化合物6a (7.4g, 8.9mmol) 中添加20%在 CH_2Cl_2 (37.0mL) 中的哌啶, 将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物在氮气下蒸发并分配于水与DCM之间。将有机层用 NaHCO_3 、盐水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将粗产物用己烷洗涤并在减压下干燥以得到3.7g的化合物6b。LCMS: 601.8 (M+H)⁺。

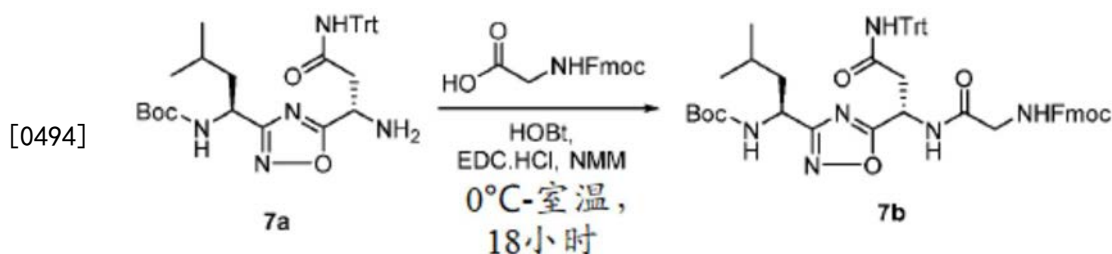
[0489] 实施例7: 化合物82的合成



[0491] 通过使用化合物7c (按照下文给出的程序制备) 代替化合物2d, 使用如在实施例2中描绘的类似程序合成化合物。将粗固体材料在实验条件下使用所描述的制备型HPLC方法进行纯化。LCMS: 443.8 (M+H)⁺, HPLC: t_R = 8.8分钟。

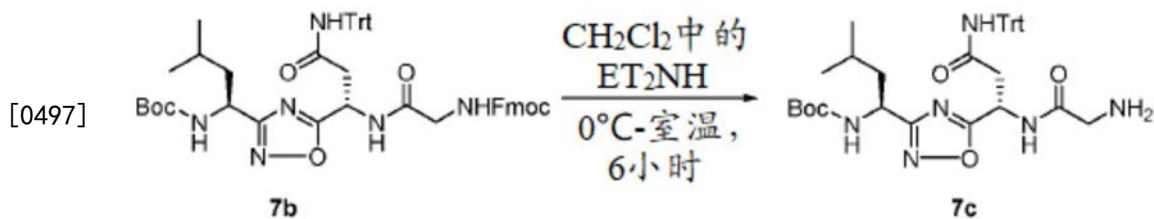
[0492] 化合物7c的合成

[0493] 步骤7a:



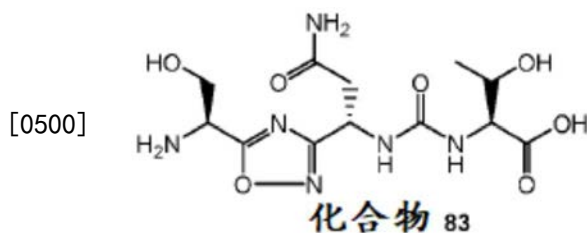
[0495] 在 0°C 下将EDC.HCl (2.9g, 14.97mmol)、HOBt (2.3g, 14.97mmol)、Fmoc-Gly-OH (2.97g, 9.98mmol) 和NMM (2.7mL, 24.95mmol) 添加至化合物7a (5.83g, 9.98mmol, 化合物7a使用如针对实施例-2中的化合物2d描述的类似程序合成) 于DMF (30.0mL) 中的溶液并在室温下搅拌18小时。将反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间。将有机层用柠檬酸、 NaHCO_3 、盐水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 10%在己烷中的乙酸乙酯-100%乙酸乙酯) 进一步纯化以得到6.0g的化合物7b。LCMS: 885.4 (M+Na+H)⁺。

[0496] 步骤7b:

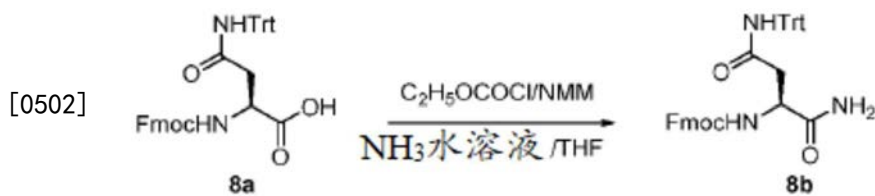


[0498] 将二乙胺 (24.0mL) 添加至化合物7b (6.0g, 6.95mmol) 于 CH_2Cl_2 (24.0mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌6小时, 并将所得溶液在氮气氛下浓缩以得到化合物7c, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 0% - 10% 在己烷中的乙酸乙酯, 然后2% 在DCM中的甲醇) 纯化以得到4.5g的化合物7c。LCMS: 641.2 (M+H)⁺。

[0499] 实施例8: 化合物83的合成

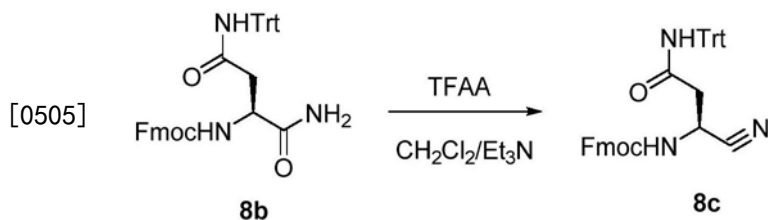


[0501] 步骤8a:



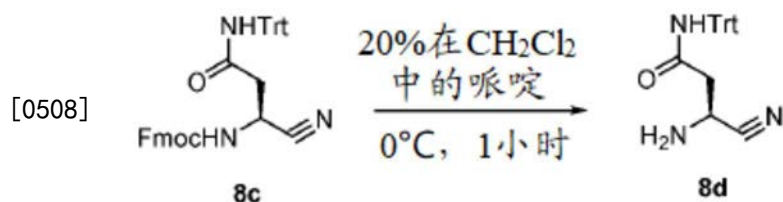
[0503] 将氯甲酸乙酯 (2.35mL, 25.05mmol) 和N-甲基吗啉 (2.75mL, 25.05mmol) 添加至化合物8a (5.0g, 8.35mmol) 在THF (50mL) 中的溶液, 并在-20℃下搅拌。在20分钟后, 将氨水 (3.0mL) 添加至原位形成的活性混合酸酐并在0-5℃下搅拌1小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物倒入水和己烷中, 将所得固体过滤, 用己烷洗涤并干燥以得到4.2g的化合物8b。LCMS: 596.3 (M+H)⁺。

[0504] 步骤8b:



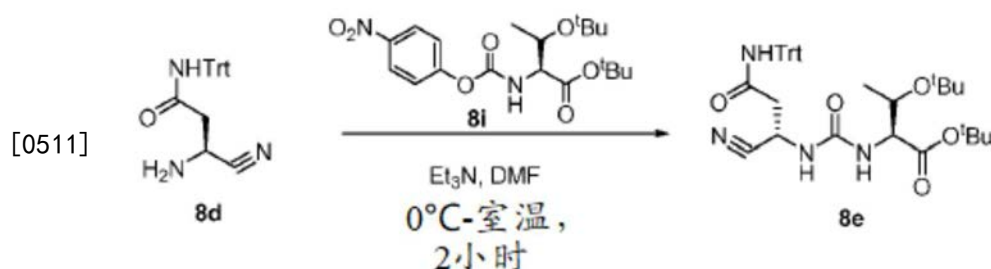
[0506] 将三乙胺 (3.5mL, 24.7mmol) 和三氟乙酸酐 (1.5mL, 10.6mmol) 添加至化合物8b (4.2g, 7.1mmol) 于THF (70mL) 中的溶液并在0℃下搅拌1小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间。将有机层用 NaHCO_3 、盐水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下蒸发以得到4g粗化合物8c, 其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS: 578.2 (M+H)⁺, 600.2 (M+Na)⁺。

[0507] 步骤8c:



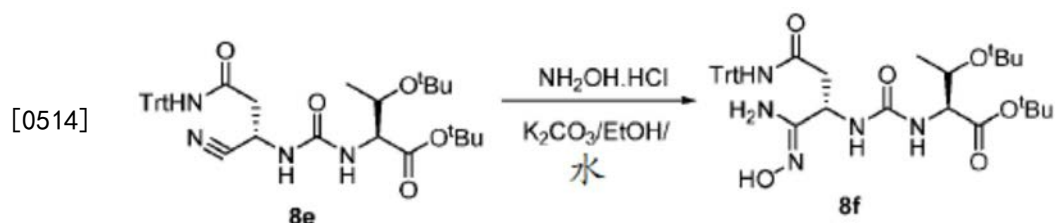
[0509] 向化合物8c (1.5g, 2.59mmol) 中添加20%在CH₂Cl₂ (20.0mL) 中的哌啶, 并且将反应混合物在0°C下搅拌1小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物在氮气下蒸发并分配于水与乙酸乙酯之间。将有机层用NaHCO₃、盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗化合物用己烷和20%在己烷中的二乙醚洗涤以得到0.8g的化合物8d, 其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS: 378.4 (M+Na)⁺。

[0510] 步骤8d:



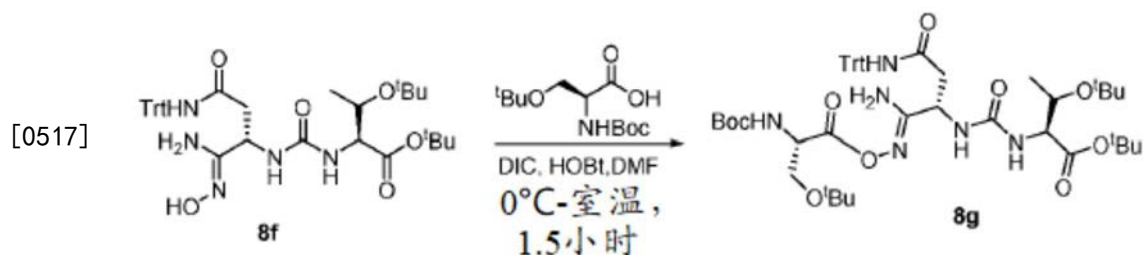
[0512] 在0°C下经2分钟的时间段将三乙胺添加至化合物8d (0.8g, 2.3mmol) 于DMF (15.0mL) 中的溶液。随后将此添加化合物8i (1.0g, 27.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物倒入水中, 并将所得固体过滤, 用己烷和20%在己烷中的二乙醚洗涤以得到1.2g的化合物8e。LCMS 613.6 (M+H)⁺。

[0513] 步骤8e:



[0515] 将盐酸羟胺 (0.204g, 29.37mmol)、水 (10.0mL) 和碳酸钾 (0.4g, 29.37mmol) 添加至化合物8e (1.2g, 19.58mmol) 于EtOH (26.0mL) 中的溶液, 并在85°C下搅拌2小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物在减压下蒸发并用水淬灭, 将所得固体过滤, 用己烷洗涤并干燥以得到1.0g的化合物8f。LCMS: 646.9 (M+H)⁺。

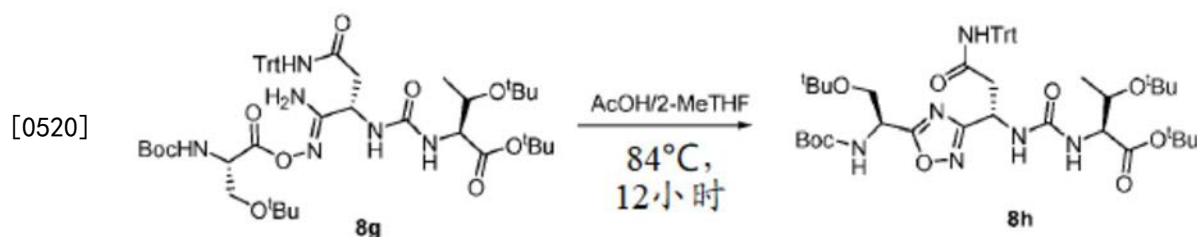
[0516] 步骤8f:



[0518] 在0°C下将DIC (0.29mL, 18.58mmol) 和HOBT (0.25g, 18.58mmol) 添加至Boc-Ser(tBu)-OH (0.4g, 15.48mmol) 于DMF (20.0mL) 中的溶液并搅拌30分钟, 然后添加化合物8f

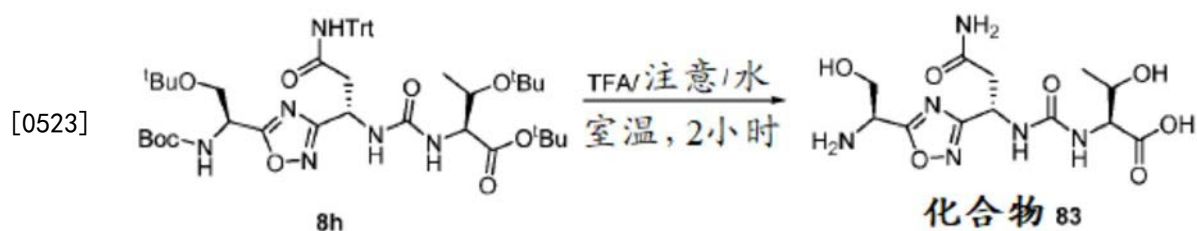
(1.0g, 15.48mmol) 并在室温下搅拌1.5小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物用水淬灭, 将所得固体过滤, 用二乙醚洗涤, 在减压下干燥以得到1.4g的化合物8g, 其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS: 889.4 (M+H)⁺。

[0519] 步骤8g:



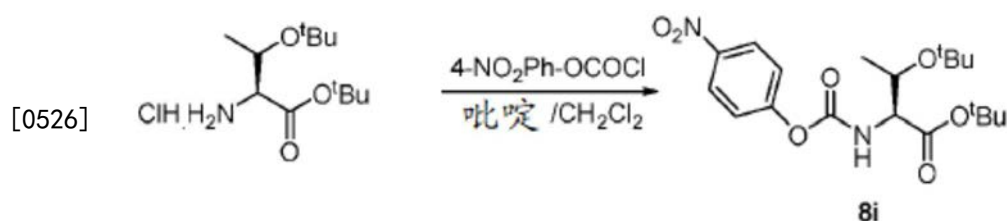
[0521] 将乙酸 (1.2mL) 添加至化合物8g (1.2g, 13.49mmol) 于2-甲基THF (30.0mL) 中的溶液。将反应混合物在84°C下搅拌12小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间。将有机层用NaHCO₃、盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗化合物用己烷和5%在己烷中的二乙醚洗涤以得到0.45g的化合物8h, 其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS: 871.4 (M+H)⁺。

[0522] 步骤8h



[0524] 向化合物8h (0.4g, 4.55mmol) 于三氟乙酸 (9.5mL) 中的溶液添加三异丙基硅烷 (0.25mL) 和水 (0.25mL) 并在室温下搅拌2小时。将所得溶液在氮气下蒸发以得到0.1g的粗化合物83。将粗固体材料在实验条件下使用所描述的制备型-HPLC方法进行纯化。LCMS: 361.1 (M+H)⁺; HPLC: t_R = 13.9分钟。

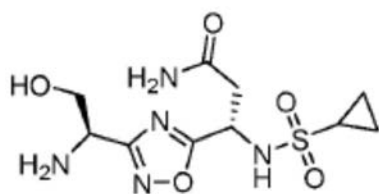
[0525] 化合物8i的合成:



[0527] 向HCl·H-Thr (tBu) -O^tBu (8g, 29.9mmol) 于CH₂Cl₂ (80mL) 中的溶液添加吡啶 (5.9g, 74.0mmol), 并将溶液在室温下搅拌5-10分钟。向此添加氯甲酸4-硝基苯酯 (7.2g, 35.0mmol) 于CH₂Cl₂中的溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。通过TLC分析确认反应完成。在反应完成后, 将反应混合物用CH₂Cl₂稀释, 并用水和5.0M柠檬酸溶液洗涤。将分离的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发以得到粗化合物, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 0-20%在己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到9g的化合物8i。LCMS: 397.3 (M+H)⁺。

[0528] 实施例9: 化合物84的合成

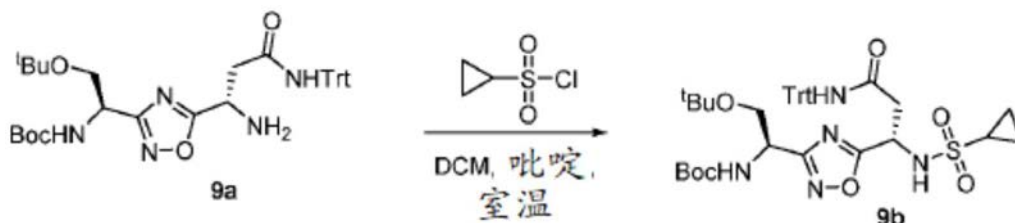
[0529]



化合物 84

[0530] 步骤9a:

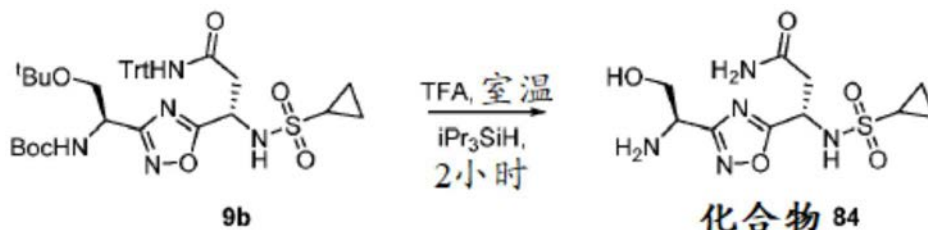
[0531]



[0532] 向化合物9a (1.00g) 于DCM (40.0mL) 中的搅拌溶液添加吡啶 (0.33mL), 然后添加环丙烷磺酰氯 (0.33mL), 并将所得混合物在环境条件下搅拌16小时, 此时TLC分析表明反应完成。将反应混合物分配在水与DCM之间, 并且用稀HCl (1.0N) 洗涤有机层。然后将有机相经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以提供粗磺胺, 将其通过柱色谱法 (中性氧化铝, 洗脱液己烷-EtOAc (2:3)) 进一步纯化以提供所需化合物9b (1.10g)。LCMS: 735.4 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺。

[0533] 步骤9b:

[0534]

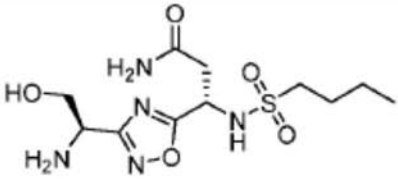
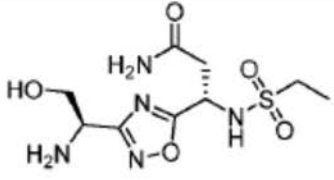
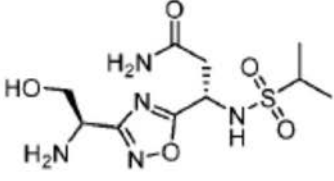
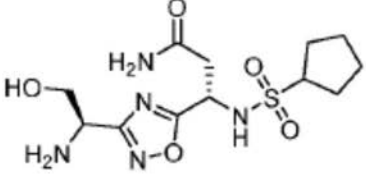
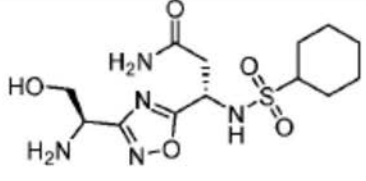
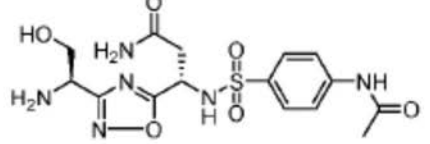


化合物 84

[0535] 根据实施例-1的步骤1g中描述的程序, 在反应物、试剂的量、溶剂和反应条件的适当变化的情况下从化合物9b制备化合物84。LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 319.9

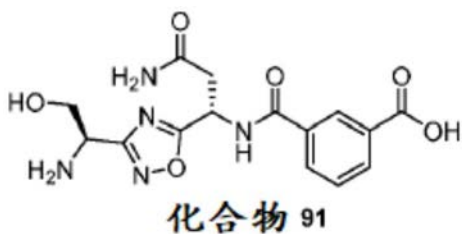
[0536] 通过与实施例9 (化合物84) 中所描述的程序类似的程序, 在反应物或氨基酸、溶剂、试剂的量和反应条件的适当变化的情况下制备以下化合物。所述化合物的分析数据在本文中总结在下表中。

[0537]

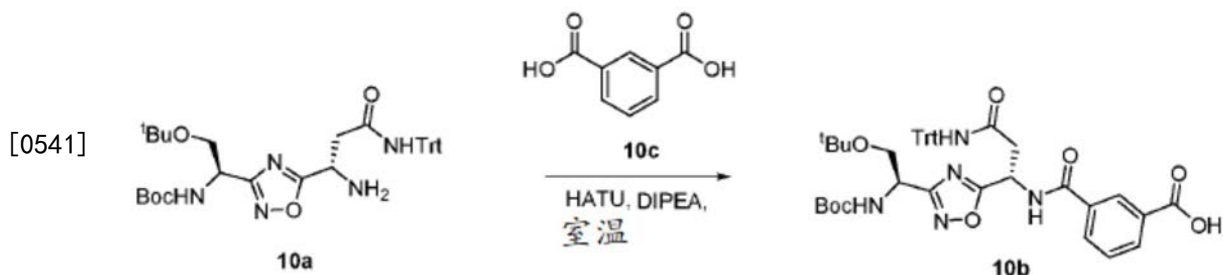
化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺
85.		336.2
86.		308.3
87.		322.3
88.		348.2
89.		362.3
90.		413.1

[0538] 实施例10: 化合物91的合成

[0539]

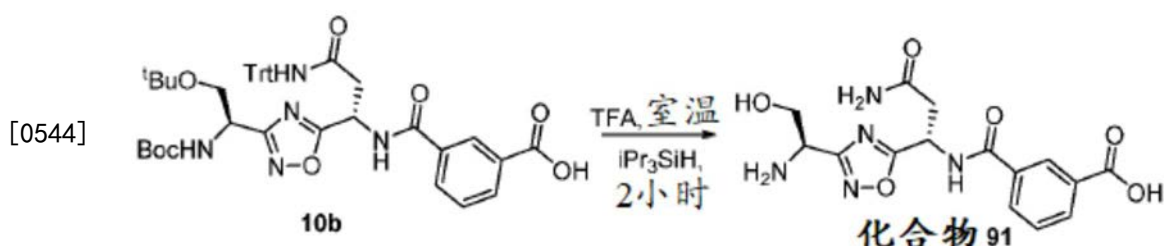


[0540] 步骤10a:



[0542] 将DIPEA (0.11g, 0.89mmol) 在惰性气氛下添加至含有化合物10a (0.25g, 0.4mmol)、羧酸10c (74mg, 0.44mmol) 和HATU (0.23g, 0.61mmol) 于无水DMF (3.0mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在环境条件下搅拌16小时。将所得反应混合物分配在水 (50mL) 与EtOAc (25mL) 之间, 并将水层用EtOAc (25mL x 3) 萃取。将合并的有机相用冷水洗涤一次, 经Na₂SO₄ 干燥, 并在减压下除去溶剂以提供化合物10b (0.12g)。LCMS: 779.0 (M+H₂O)⁺。

[0543] 步骤10b:



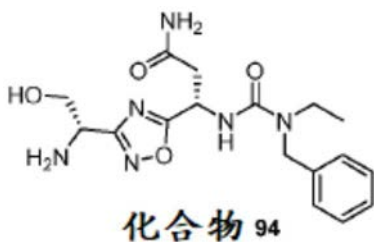
[0545] 根据实施例-1的步骤1g中描述的程序, 在反应物、试剂的量、溶剂和反应条件的适当变化的情况下从化合物10b制备化合物90。LCMS (M+H)⁺: 363.9

[0546] 通过与实施例10 (化合物91) 中所描述的程序类似的程序, 在反应物或氨基酸、溶剂、试剂的量和反应条件的适当变化的情况下制备以下化合物。所述化合物的分析数据在本文中总结在下表中。

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺
92.		329.3
93.		317.1

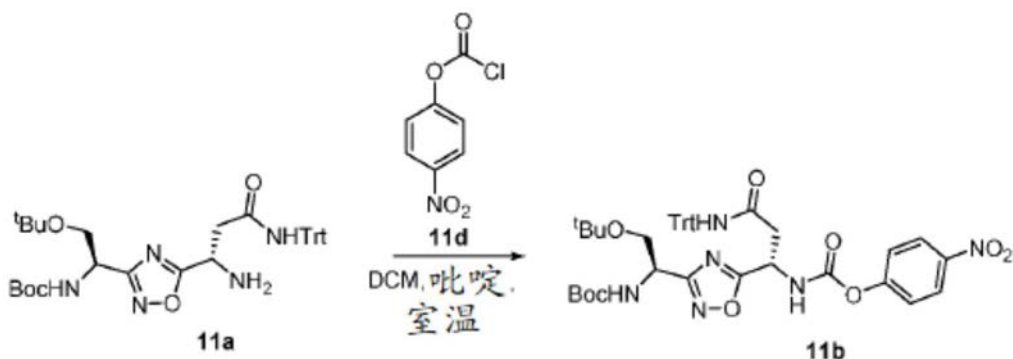
[0548] 实施例11: 化合物94的合成

[0549]



[0550] 步骤11a:

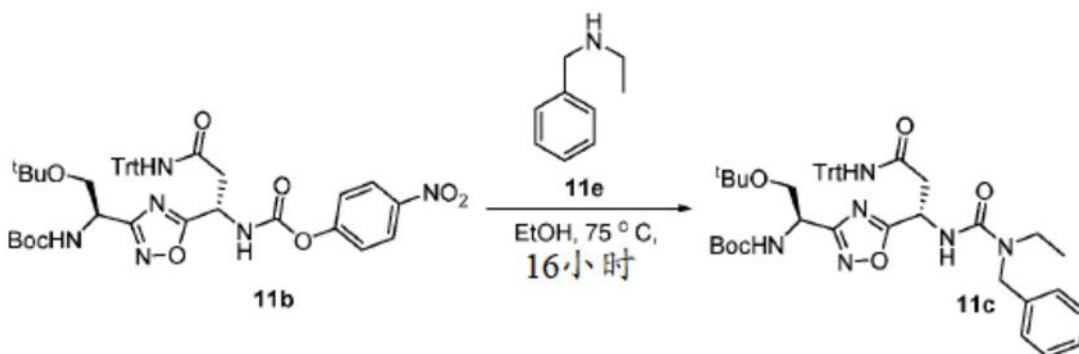
[0551]



[0552] 向11a (2.00g) 于DCM (40.0mL) 中的搅拌溶液添加吡啶 (0.53mL), 然后添加氯甲酸 4-硝基苯酯 (0.65g), 并将所得混合物在环境条件下搅拌16小时。将反应混合物进一步分配在水与DCM之间, 并且用稀HCl (1.0N) 洗涤有机层。然后将有机相经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以提供粗磺胺, 将其通过柱色谱法 (中性氧化铝, 洗脱液己烷-EtOAc (2:3)) 进一步纯化以提供所需氨基甲酸酯11b (2.66g)。LCMS: 801.4 (M+H+Na)⁺。

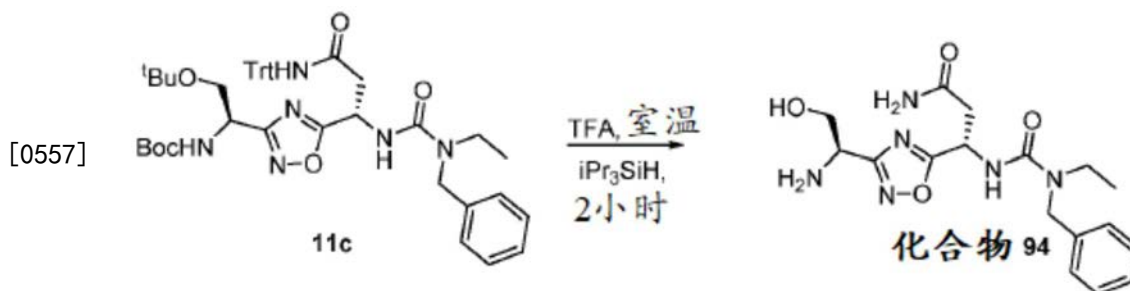
[0553] 步骤11b:

[0554]



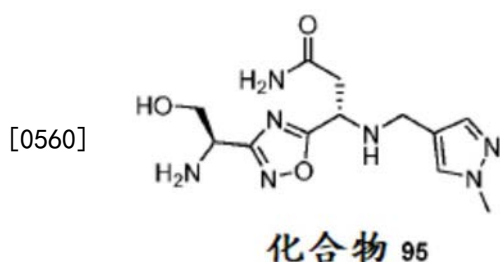
[0555] 将胺11e (0.55g, 4.09mmol) 添加至化合物11b (2.66g, 3.41mmol) 于乙醇 (30.0mL) 中的搅拌溶液, 并将所得混合物在75℃下回流16小时。通过TLC分析确认反应完成。将反应混合物在减压下蒸发, 用乙酸乙酯 (75mL) 稀释, 并且用水 (80mL)、然后饱和 K_2CO_3 溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 按顺序洗涤。在经 Na_2SO_4 干燥有机物后, 在减压下除去溶剂以提供化合物11c (1.0g)。LCMS: 775.3 (M+H)⁺。

[0556] 步骤11c:

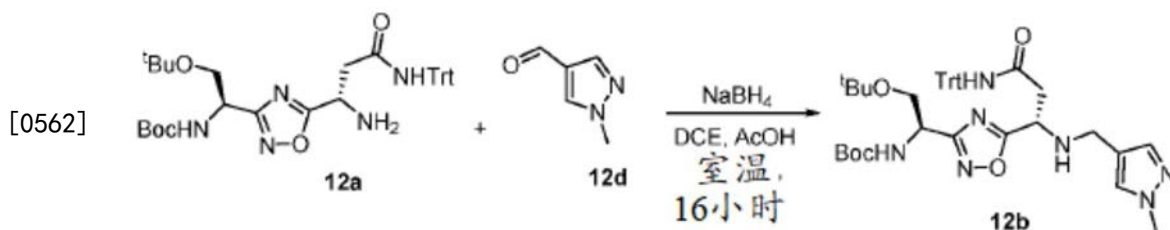


[0558] 根据实施例-1的步骤1g中描述的程序,在反应物、试剂的量、溶剂和反应条件的适当变化的情况下从化合物11c制备化合物91。LCMS (M+H)⁺:377.2

[0559] 实施例12:化合物95的合成

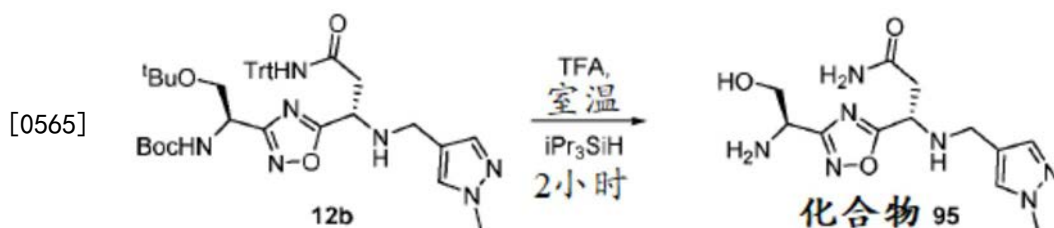


[0561] 步骤12a:



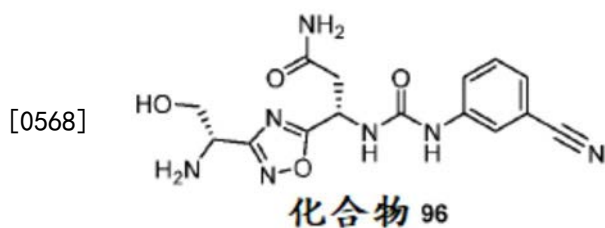
[0563] 将乙酸(0.2mL)添加至化合物12a(500mg)和化合物12d(134mg)于无水DCE(20.0mL)中的搅拌溶液,并将所得混合物在室温下搅拌12小时。将硼氢化钠(77.0mg)添加至上述混合物中,并将所得混合物在环境温度下搅拌4小时。将反应混合物用水(25mL)稀释,并用DCM(3x 25mL)萃取。将合并的有机相用盐水和水洗滌,经Na₂SO₄干燥,并在减压下除去溶剂以提供粗化合物12b,其不经进一步纯化进行至下一步骤(200mg)。LCMS:708.0 (M+H)⁺。

[0564] 步骤12b:

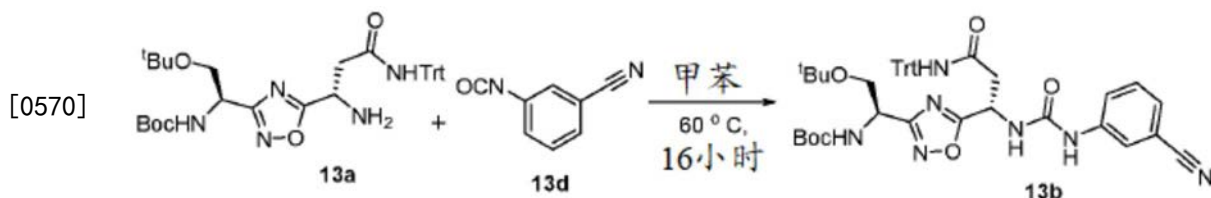


[0566] 根据实施例-1的步骤1g中描述的程序,在反应物、试剂的量、溶剂和反应条件的适当变化的情况下从12b制备化合物92。LCMS (M+H)⁺:310.2

[0567] 实施例13:化合物96的合成

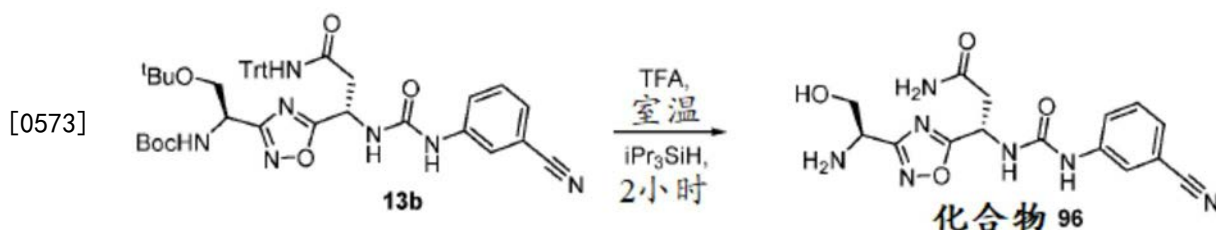


[0569] 步骤13a:



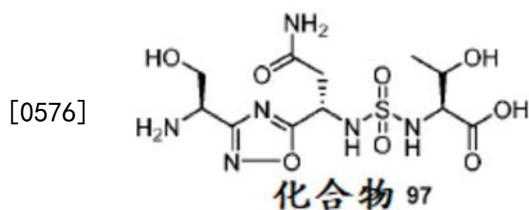
[0571] 在惰性气氛下将化合物13d (77.0mg) 添加至化合物13a (0.3g) 于甲苯 (10.0mL) 中的搅拌溶液, 并将所得混合物在60℃下加热16小时。将溶剂在减压下除去, 将粗产物用戊烷 (2x 10mL) 和二乙醚 (2x 10mL) 反复洗涤并在减压下干燥以提供化合物13b (200.0mg)。LCMS: 702.0 (M+H-^tBu)⁺。

[0572] 步骤2:

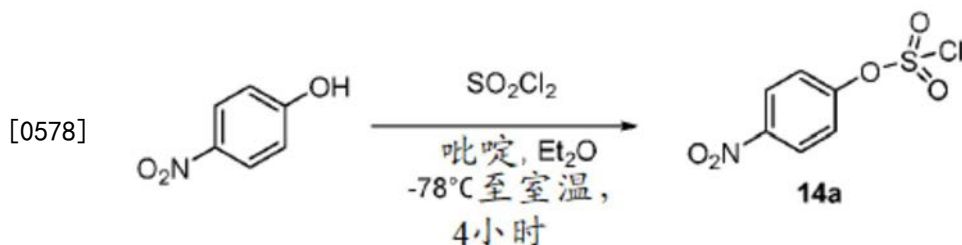


[0574] 根据实施例-1的步骤1g中描述的程序, 在反应物、试剂的量、溶剂和反应条件的适当变化的情况下从13b制备化合物96。LCMS (M+H)⁺: 360.0

[0575] 实施例14: 化合物97的合成



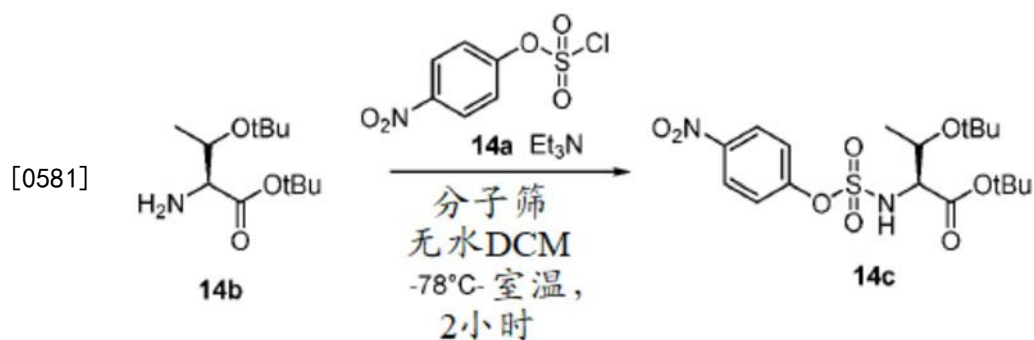
[0577] 步骤14a:



[0579] 在-78℃下在氮气下将4-硝基酚 (1.3g, 9.99mmol) 和吡啶 (0.8mL, 9.99mmol) 于Et₂O (20mL) 中的溶液逐滴添加至SO₂Cl₂ (0.8mL, 9.99mmol) 于Et₂O (20mL) 中的溶液。使反应混合物温至室温, 搅拌4小时。通过TLC分析确认反应完成。在减压下蒸发挥发物以得到粗化合物。将粗化合物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 0-3% 在己烷中的乙酸乙酯) 纯化并且产生

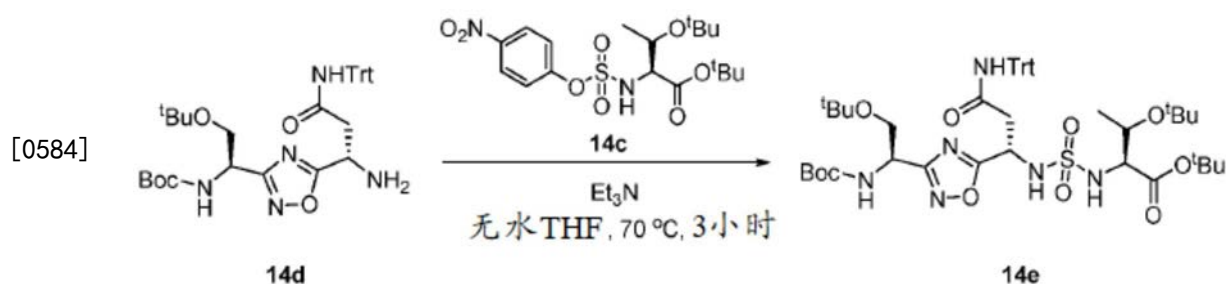
1.2g的化合物14a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.39-8.36 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H)。

[0580] 步骤14b:



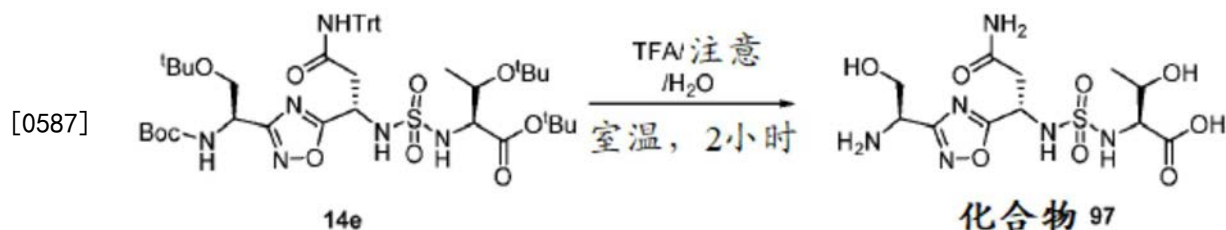
[0582] 将化合物14b (0.6g, 2.59mmol)、分子筛 (1.0g)、4-硝基酚 (0.72g, 5.18mmol) 和 Et₃N (1.1mL, 7.77mmol) 于无水CH₂Cl₂ (25.0mL) 中的混合物在 -78°C 下在氩气氛下逐滴添加至化合物14a (1.2g, 5.18mmol) 于无水CH₂Cl₂ (5.0mL) 中的溶液。在搅拌30分钟后, 将反应混合物温至室温持续2小时。通过TLC分析确认反应完成。在减压下蒸发反应混合物以得到粗化合物。将粗化合物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 0-7% 在己烷中的乙酸乙酯) 纯化并且产生 0.7g 的化合物14c。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.30-8.27 (m 2H), 7.52-7.49 (m 2H), 5.70-5.67 (1H d, J 9.6), 4.17-3.90 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.28-1.23 (3H, m), 1.15 (9H, s)。

[0583] 步骤14c:



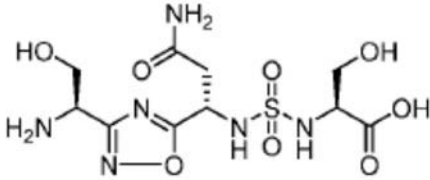
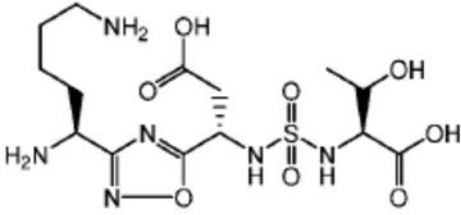
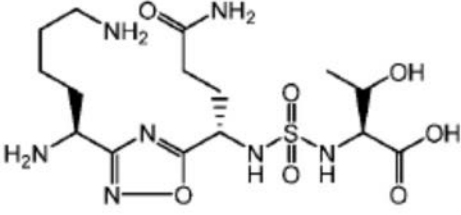
[0585] 将THF (5.0mL) 中的化合物14c (0.69g, 1.59mmol) 添加至化合物14d (0.7g, 1.14mmol) 和 Et₃N (0.5mL, 3.42mmol) 于无水THF (10.0mL) 中的搅拌溶液, 并将所得反应混合物在 70°C 下搅拌3小时。通过TLC分析确认反应完成。在减压下蒸发挥发物以得到粗化合物。将粗化合物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: 0-33% 在己烷中的乙酸乙酯) 纯化并且产生 0.55g 的化合物14e。LCMS: 907.4 (M+H)⁺。

[0586] 步骤14d:



[0588] 向化合物14e (0.55g, 0.55mmol) 于三氟乙酸 (9.5mL) 中的溶液添加三异丙基硅烷 (0.25mL) 和水 (0.25mL) 并在室温下搅拌2小时。将所得溶液在氮气下蒸发以得到 0.3g 的粗化合物97。将粗固体材料在实验条件下使用所描述的制备型-HPLC方法进行纯化。LCMS: 397.0 (M+H)⁺; HPLC: t_R = 10.547分钟。

[0589] 通过与实施例14 (化合物97) 中所描述的程序类似的程序, 在反应物或氨基酸、溶剂、试剂的量和反应条件的适当变化的情况下制备以下化合物。所述化合物的分析数据在本文中总结在下表中。

化合物 编号	结构	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (tr, 分钟)
98		403.1	14.7
99		439.1	16.9
100		452.4	8.9

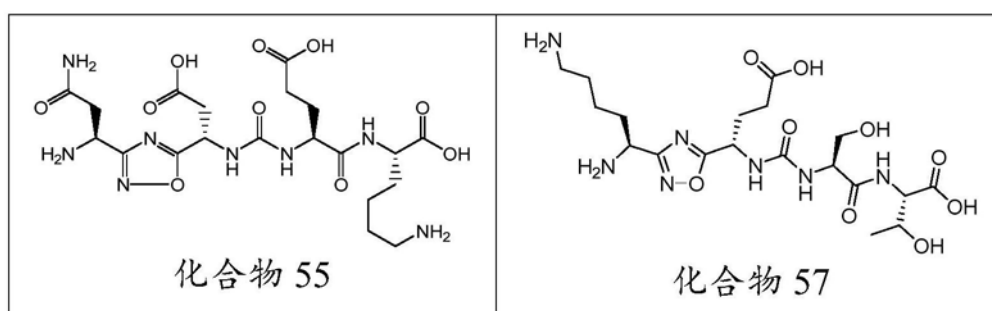
[0590]

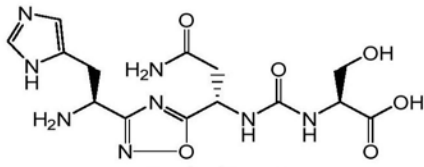
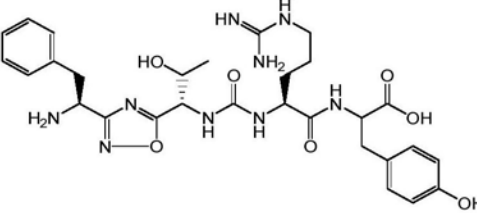
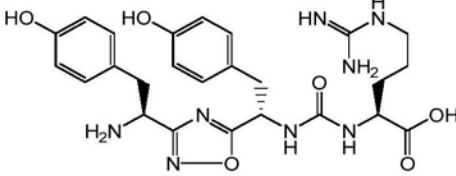
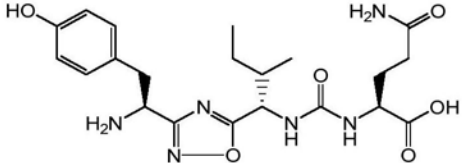
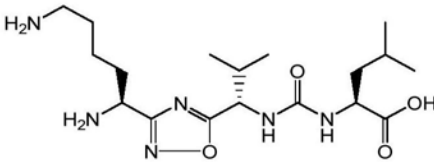
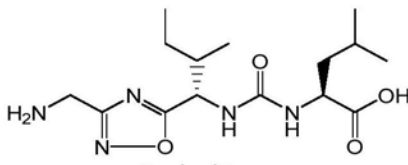
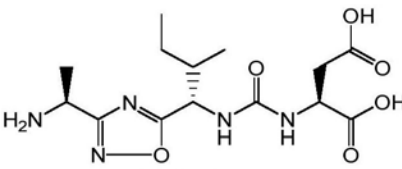
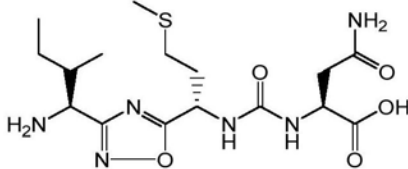
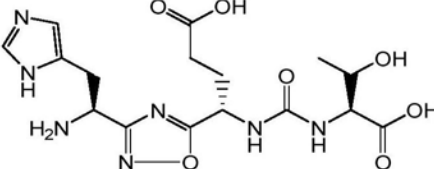
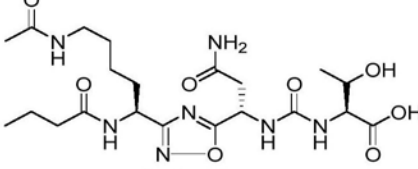
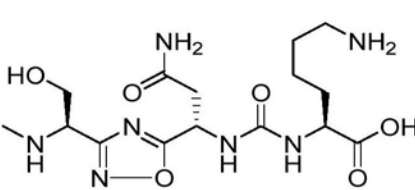
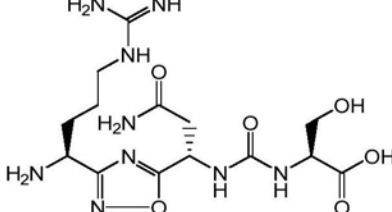
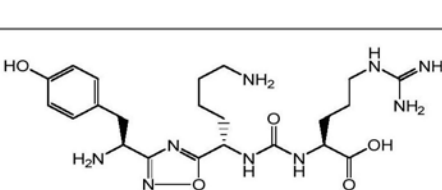
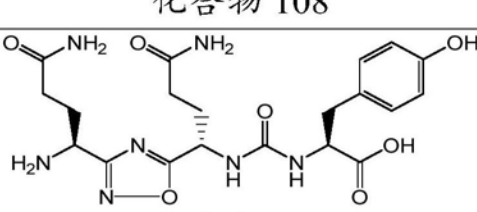
[0591]

101		452.0	-
102		493.4	-
103		438.7	-
104		395.2	10.2

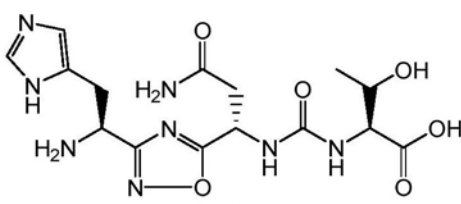
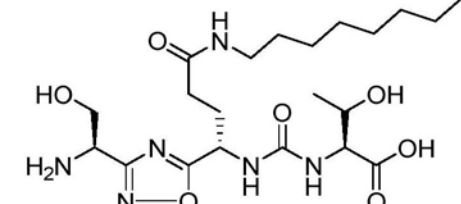
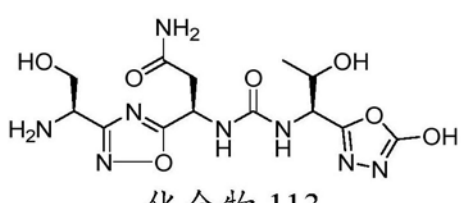
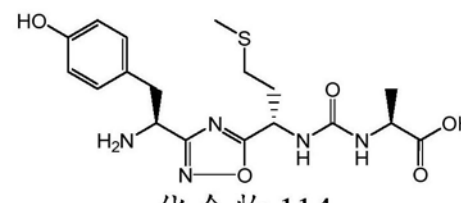
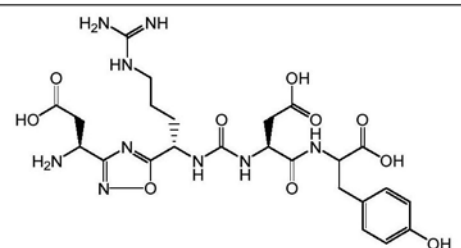
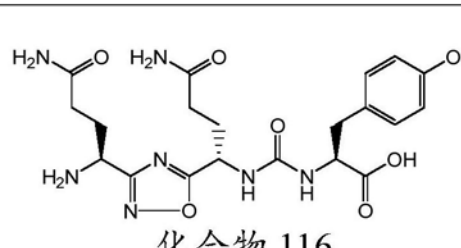
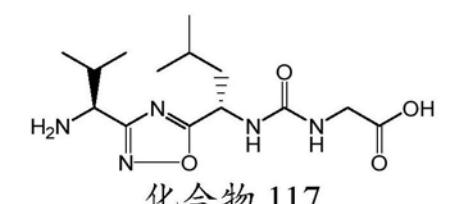
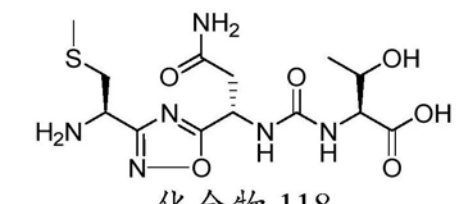
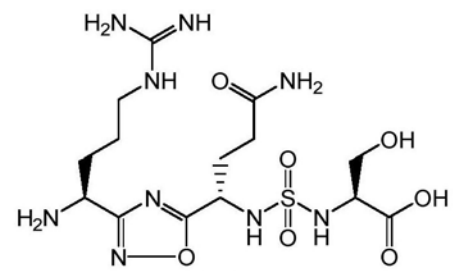
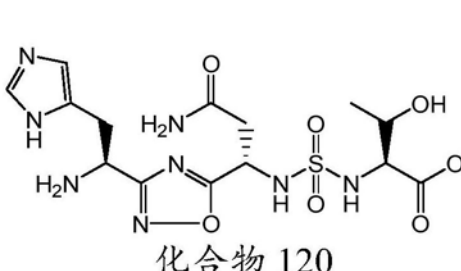
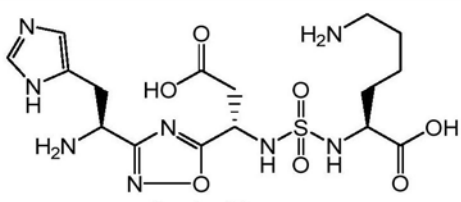
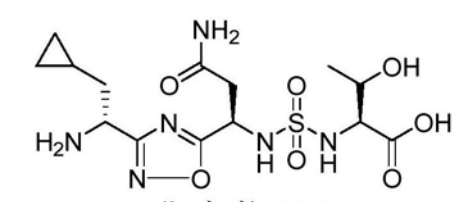
[0592] 虽然本申请已经通过某些前述实施例进行了说明,但是不应将其解释为受限于此;而是,本申请涵盖如上文所公开的通用领域。在不脱离其精神和范围的情况下,可进行各种修改和实施方案。例如,可在本领域的普通技术人员已知的合适修改的情况下通过遵循如上所述的类似程序制备的以下化合物也包括在本申请的范围:

[0593]



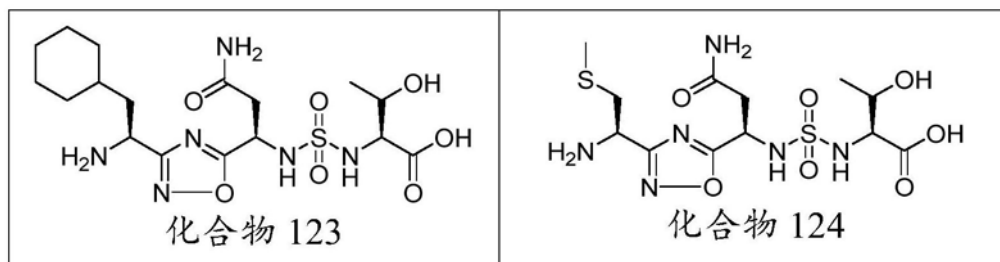
 化合物 61	 化合物 66
 化合物 67	 化合物 68
 化合物 69	 化合物 70
 化合物 71	 化合物 72
 化合物 105	 化合物 106
 化合物 107	 化合物 108
 化合物 109	 化合物 110

[0594]

 化合物 111	 化合物 112
 化合物 113	 化合物 114
 化合物 115	 化合物 116
 化合物 117	 化合物 118
 化合物 119	 化合物 120
 化合物 121	 化合物 122

[0595]

[0596]



[0597] 实施例15:在重组PD-L1的存在下挽救小鼠脾细胞增殖

[0598] 重组小鼠PD-L1 (rm-PDL-1, 目录号:1019-B7-100; R&D Systems) 用作PD-L1的来源。

[0599] 要求:

[0600] 小鼠脾细胞从6-8周龄C57BL6小鼠收获; RPMI 1640 (GIBCO, 目录号11875); 具有高葡萄糖的DMEM (GIBCO, 目录号D6429); 胎牛血清 [Hyclone, 目录号SH30071.03]; 青霉素 (10000单位/mL) - 链霉素 (10,000 μ g/mL) 液体 (GIBCO, 目录号15140-122); MEM丙酮酸钠溶液 100mM (100x), 液体 (GIBCO, 目录号11360); 非必需氨基酸 (GIBCO, 目录号11140); L-谷氨酰胺 (GIBCO, 目录号25030); 抗CD3抗体 (eBiosciences-16-0032); 抗CD28抗体 (eBiosciences-16-0281); ACK溶解缓冲液 (1mL) (GIBCO, 目录号-A10492); Histopaque (密度-1.083gm/mL) (SIGMA 10831); 台盼蓝溶液 (SIGMA-T8154); 2mL Norm Ject Luer Lock注射器 (Sigma 2014-12); 40 μ m尼龙细胞滤网 (BD FALCON 35230); 血细胞计数器 (Bright line-SIGMA Z359629); FACS缓冲液 (PBS/0.1% BSA); 具有0.1%牛血清白蛋白 (BSA) (SIGMA A7050) 和叠氮化钠 (SIGMA 08591) 的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) pH 7.2 (HiMedia TS1006); CFSE的5mM储备溶液: 通过将冻干的CFSE用180 μ L的二甲亚砜 (DMSO C₂H₆SO, SIGMA-D-5879) 稀释来制备CFSE储备溶液并将其等分到管中用于进一步使用。工作浓度从10 μ M滴定至1 μ M。 (eBioscience-650850-85); 0.05%胰蛋白酶和0.02% EDTA (SIGMA 59417C); 96孔形式ELISA板 (Corning CLS3390); BD FACS caliber (E6016); 重组小鼠B7-H1/PDL1Fc嵌合体, (rm-PD-L1 目录号:1019-B7-100)。

[0601] 方案

[0602] 脾细胞制备和培养:

[0603] 将在40 μ m细胞滤网中通过捣碎小鼠脾收获在50mL falcon管中的脾细胞在室温下用1mL ACK溶解缓冲液进一步处理5分钟。在用9mL的RPMI完全培养基洗涤后, 将细胞重新悬浮于15mL管中的3mL的1xPBS中。将3mL的Histopaque小心地添加至管的底部, 而不扰动上覆脾细胞悬浮液。在室温下在800xg下离心20分钟后, 小心地收集脾细胞的不透明层而不扰动/混合各层。将脾细胞用冷1xPBS洗涤两次, 然后使用台盼蓝排除法进行总细胞计数, 并进一步用于基于细胞的测定。

[0604] 将脾细胞在RPMI完全培养基 (RPMI+10%胎牛血清+1mM丙酮酸钠+10,000单位/mL青霉素和10,000 μ g/mL链霉素) 中培养, 并在37 $^{\circ}$ C下保持在具有5%CO₂的CO₂孵育箱中。

[0605] CFSE增殖测定:

[0606] CFSE是被动地扩散到细胞中并结合至细胞内蛋白质的染料。在37 $^{\circ}$ C下将1 $\times 10^6$ 个细胞/mL的收获的脾细胞在预热的1xPBS/0.1% BSA溶液中用5 μ M的CFSE处理10分钟。将过量CFSE用5体积的冰冷培养基淬灭至细胞, 并在冰上孵育5分钟。将CFSE标记的脾细胞进一步

用冰冷的完全RPMI培养基洗涤三次。将CFSE标记的 1×10^5 个脾细胞添加至含有MDA-MB231细胞(在高葡萄糖DMEM培养基中培养的 1×10^5 个细胞)或重组人PDL-1 (100ng/mL) 和测试化合物的孔中。用抗小鼠CD3和抗小鼠CD28抗体(各自 $1 \mu\text{g/mL}$) 刺激脾细胞,并将培养物在 37°C 下用5% CO_2 进一步孵育72小时。收获细胞,并用冰冷的FACS缓冲液洗涤三次,且通过流式细胞术用488nm激发和521nm发射滤光器分析增殖%。

[0607] 数据汇编、加工和推断:

[0608] 使用细胞查询FACS程序分析脾细胞增殖百分比,并且在扣除背景增殖值%并标准化至刺激的脾细胞增殖%(阳性对照)作为100%后,估计化合物对脾细胞增殖的挽救百分比。结果在表I中给出。

[0609] 刺激的脾细胞:脾细胞+抗CD3/CD28刺激

[0610] 背景增殖:脾细胞+抗CD3/CD28+PD-L1

[0611] 化合物增殖:脾细胞+抗CD3/CD28+PD-L1+化合物

[0612] 通过在配体(PDL-1)存在下将所需浓度的化合物添加至抗CD3/CD28刺激的脾细胞来检查化合物作用。

[0613] 表I:本发明化合物的脾细胞增殖数据的挽救百分比

[0614]

化合物 编号	脾细胞增殖的挽救% (@100 nM)	化合物 编号	脾细胞增殖的挽救% (@100 nM)
1	76	39	75
2	68	40	67
3	73	41	78
4	44	42	50
5	38	43	60
6	69	44	71
7	91	45	17
8	48	46	53
9	84	47	49
10	84	51	20
11	66	52	71
13	62	56	26
14	92	60	99
15	28	62	35
16	50	75	119
17	58	76	67
18	57	77	75
19	54	78	42
20	51	79	37
21	51	80	55
23	49	81	18
24	17	82	12
27	37	83	34
28	36	84	71

[0615]

化合物 编号	脾细胞增殖的挽救% (@100 nM)	化合物 编号	脾细胞增殖的挽救% (@100 nM)
30	65	88	10
31	42	89	54
32	70	90	66
33	60	94	97
34	59	95	30
35	66	101	70
36	68	102	38
37	60	103	79
38	52		