



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109803651 B

(45) 授权公告日 2022.05.31

(21) 申请号 201780052652.1

(22) 申请日 2017.06.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109803651 A

(43) 申请公布日 2019.05.24

(30) 优先权数据

62/355,119 2016.06.27 US

62/440,100 2016.12.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.02.26(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/039313 2017.06.26(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/005374 EN 2018.01.04(73) 专利权人 凯莫森特里斯股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C·兰格 V·马拉索恩

D·J·麦克默特里 S·普纳

R·辛格 杨菊 张朋烈

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 马莉华 徐迅

(51) Int.Cl.

A61K 31/357 (2006.01)

C07C 15/24 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 105705489 A, 2016.06.22

US 2010292227 A1, 2010.11.18

WO 2015034820 A1, 2015.03.12

WO 2015160641 A2, 2015.10.22

审查员 刘会英

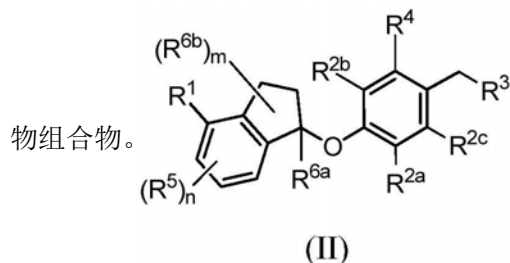
权利要求书12页 说明书221页

(54) 发明名称

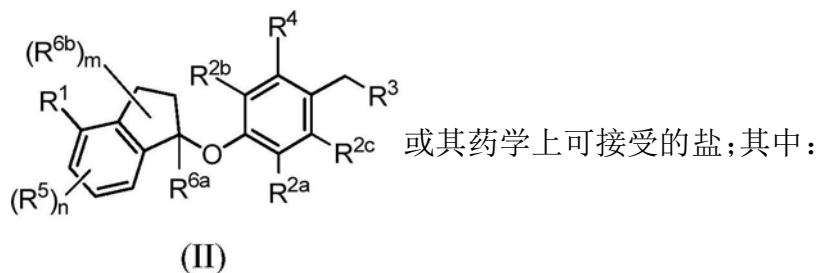
免疫调节剂化合物

(57) 摘要

提供的化合物可用作免疫调节剂。该化合物具有下式(II):包括其立体异构体和药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、m和n如本文所定义。还公开了与这些化合物的制备和使用相关的方法,以及包含这些化合物的药



1. 式 (II) 的化合物



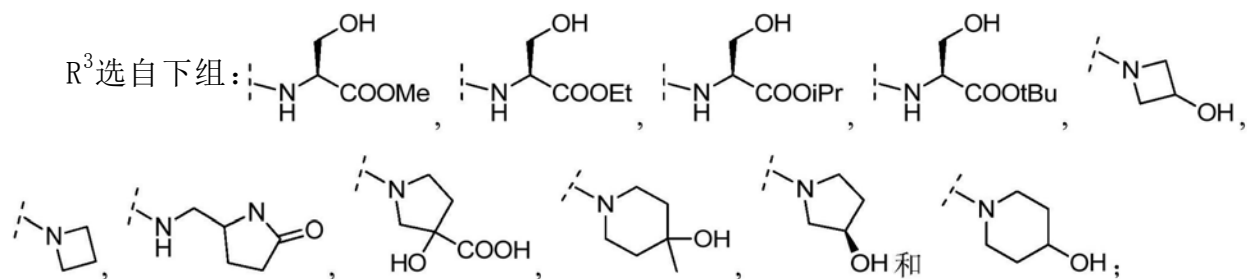
R^1 为被 0-5 个 R^x 取代基取代的苯基;

每个 R^x 独立地选自下组: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 和 $-\text{X}^1-\text{OR}^a$, 其中每个 X^1 为 C_{1-4} 亚烷基; 每个 R^a 和 R^b 独立地选自下组: 氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基;

每个 R^c 独立地选自下组: C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基; 或当两个 R^x 取代基在相邻原子上时, 它们结合形成稠合的六元碳环或杂环, 其被 0-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自下组: 卤素、氧代、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷基;

每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自下组: H 和卤素;

R^3 为 NHR^h , 其中 R^h 是被 1 至 2 个取代基取代的 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基, 所述取代基独立地选自 OH 、 COOH 、 CONH_2 、 PO_3H_2 、四唑基、四唑酮基和吡唑基, 或



R^4 选自下组: $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-吡啶基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-嘧啶基和 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-苯基, 其中所述吡啶基、嘧啶基和苯基被 0-5 个 R^z 取代;

每个 R^z 独立地选自下组: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^m$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{R}^p$ 和 $-\text{OR}^n$;

其中每个 R^n 和 R^p 独立地选自下组: 氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基, 每个 R^m 独立地选自下组: C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基;

n 为 0、1、2 或 3;

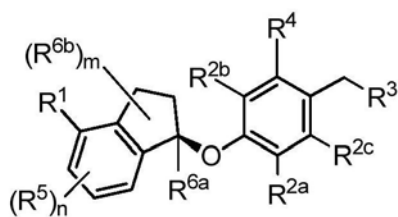
每个 R^5 独立地为卤素;

R^{6a} 选自下组: H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

每个 R^{6b} 独立地选自下组: F、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 卤代烷基; 和

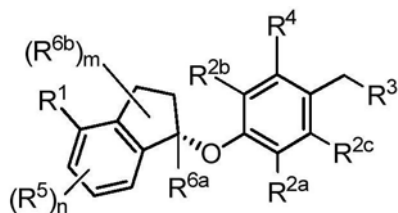
m 为 0、1、2、3 或 4。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 具有式 (IIa)



(IIa)_o

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 具有式 (IIb)

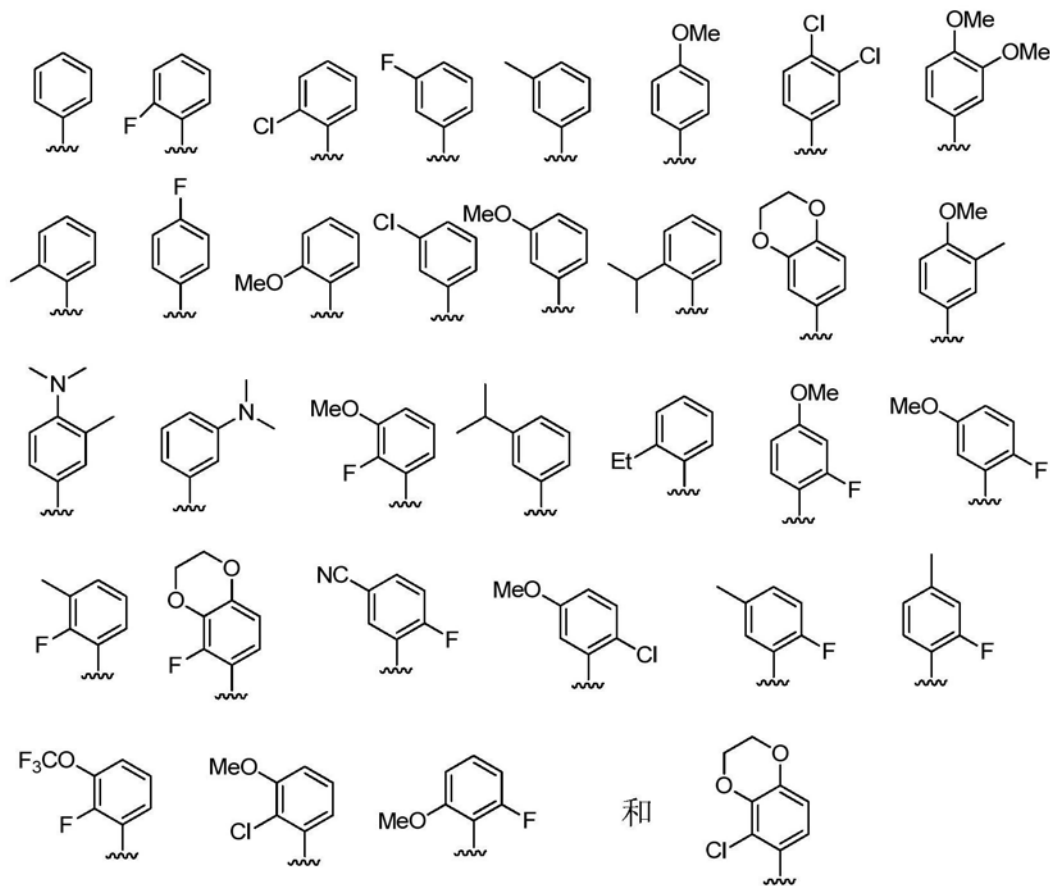


(IIb) \circ

4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^1 是被0或2个 R^x 取代的苯基,其中每个 R^x 独立地选自下组:卤素、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $O-C_{1-8}$ 卤代烷基、 $-NR^aR^b$ 和CN,或当两个 R^x 取代基在相邻原子上时,它们结合形成稠合的六元杂环,所述环被0至3个取代基取代,所述取代基独立地选自下组:氧、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷基。

5. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,R¹被0或1个F取代的苯基。

6. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,R¹选自下组:



7. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^{2b} 和 R^{2c} 都为H且 R^{2a} 为卤素。

8. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^{2b} 和 R^{2c} 都为H且 R^{2a} 为Cl。

9. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, n 为0。

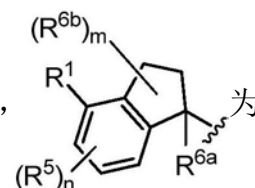
10. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^{6a} 为H。

11. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, m 为0。

12. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, m 为1。

13. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, m 为1且 R^{6b} 为F。

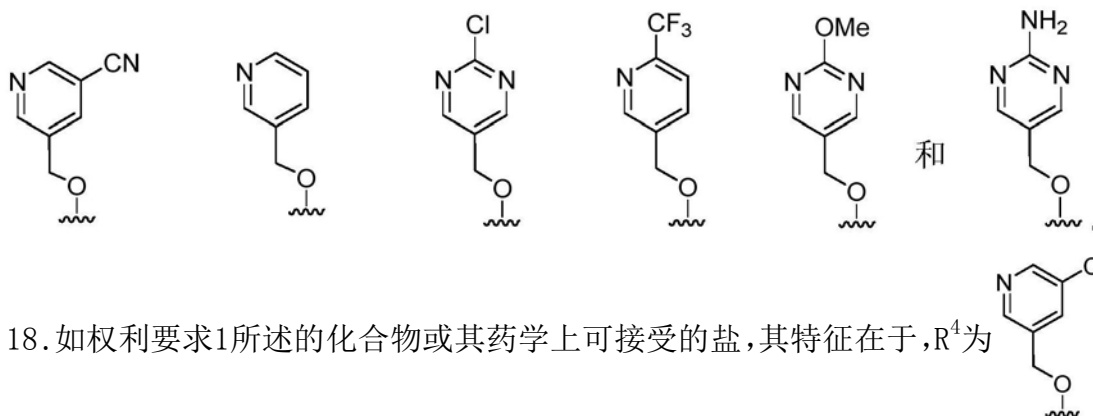
14. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,



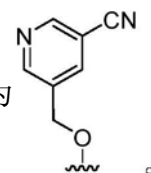
15. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^4 为被0-2个 R^2 取代的-0- C_{1-2} 烷基吡啶基。

16. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 R^2 独立地选自下组:卤素、-CN、-CO₂Rⁿ、-NRⁿR^p、和-ORⁿ。

17. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^4 选自下组:

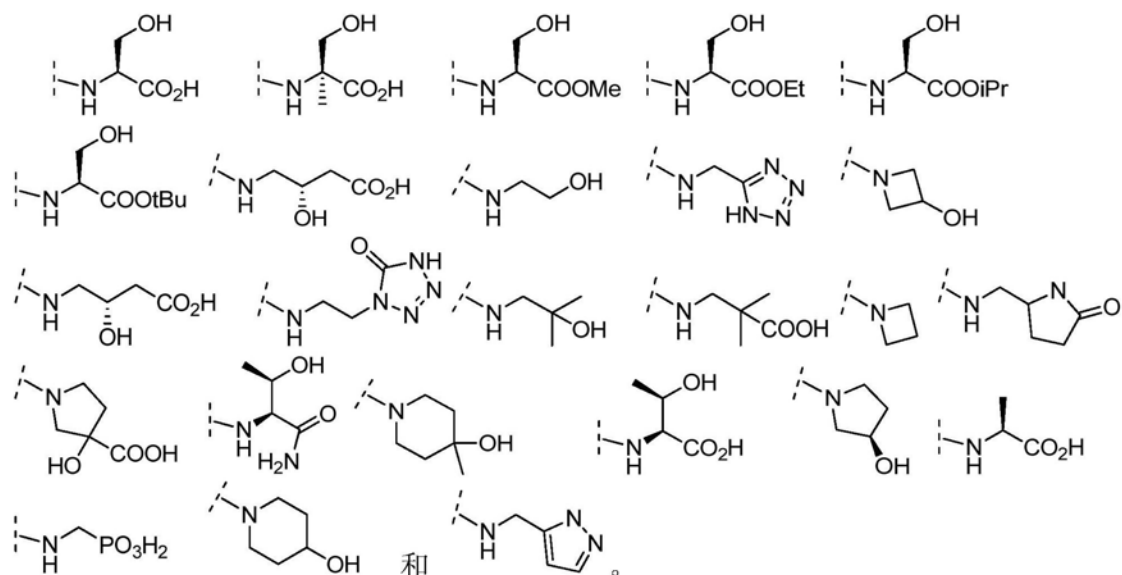


18. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^4 为

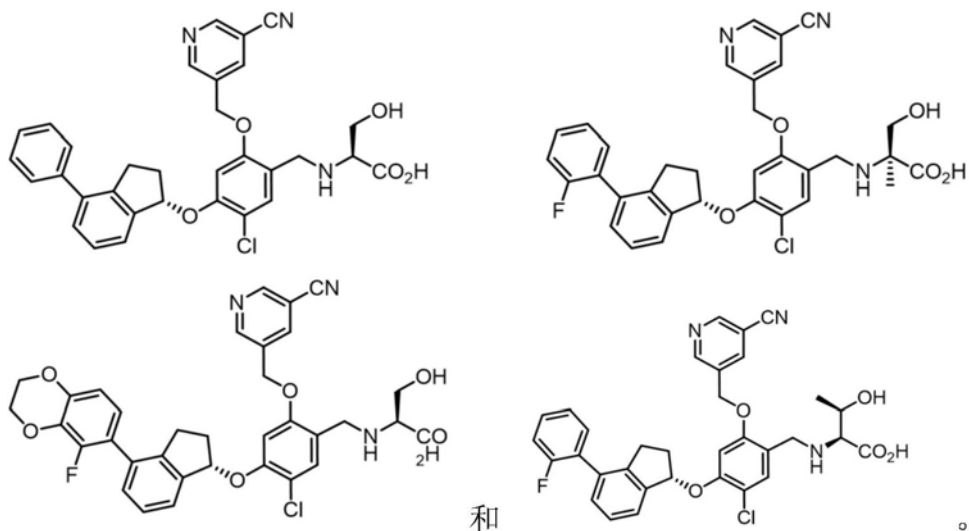


19. 如权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^3 是NHR^h,其中R^h是被1至2个取代基取代的-C₁₋₈烷基,所述取代基独立地选自OH、COOH、CONH₂、PO₃H₂、四唑基、四唑酮基和吡唑基。

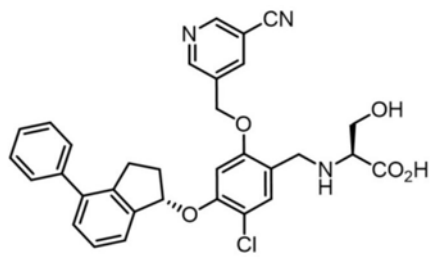
20. 如权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^3 选自下组:



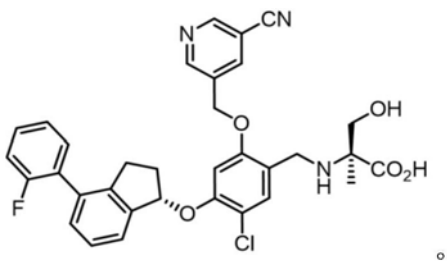
21. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物选自下组:



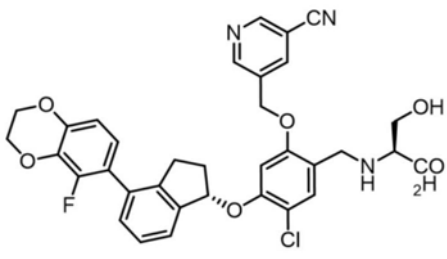
22. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物为



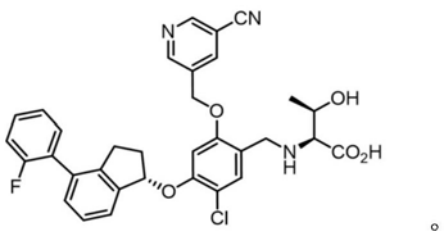
23. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物为



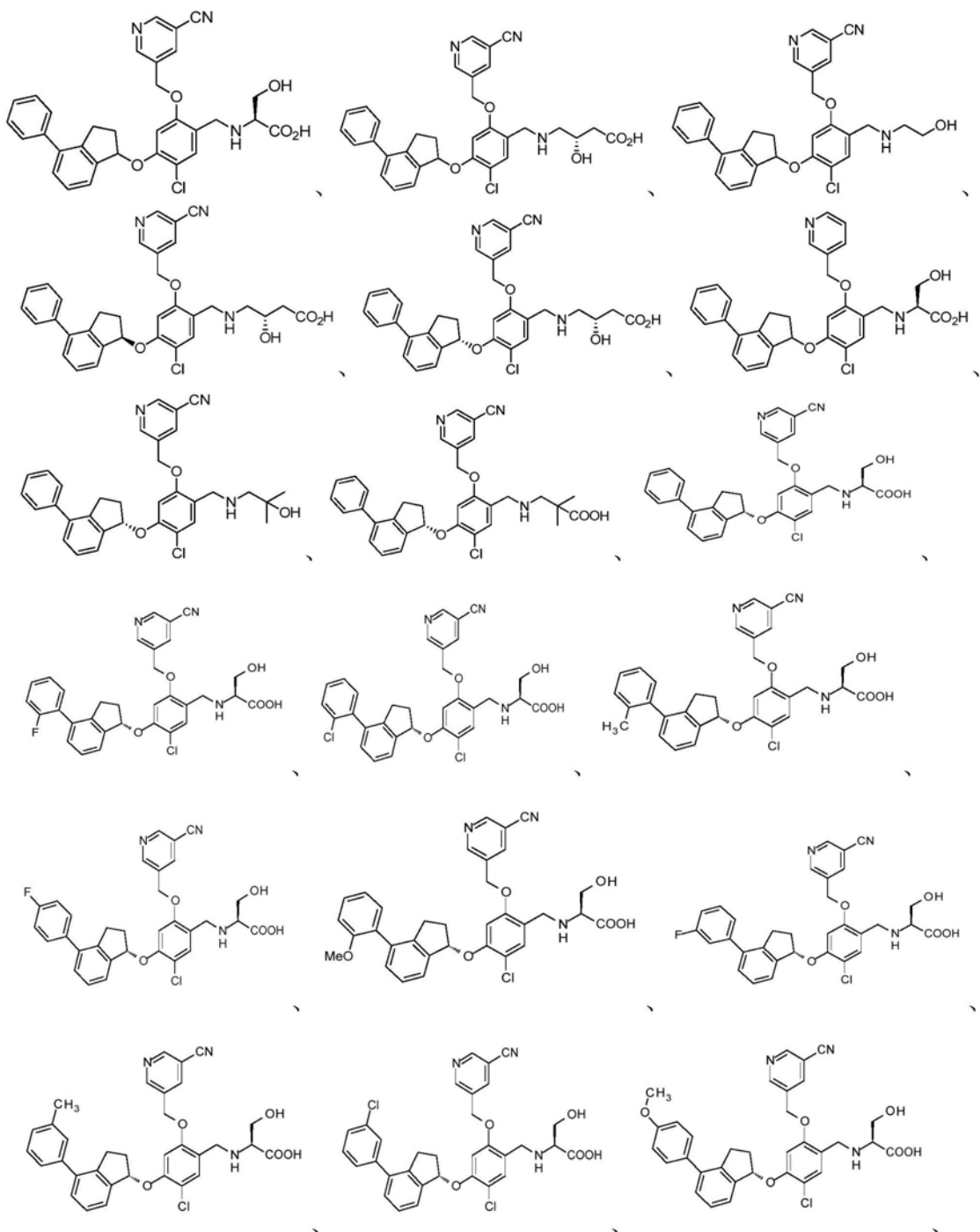
24. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物为

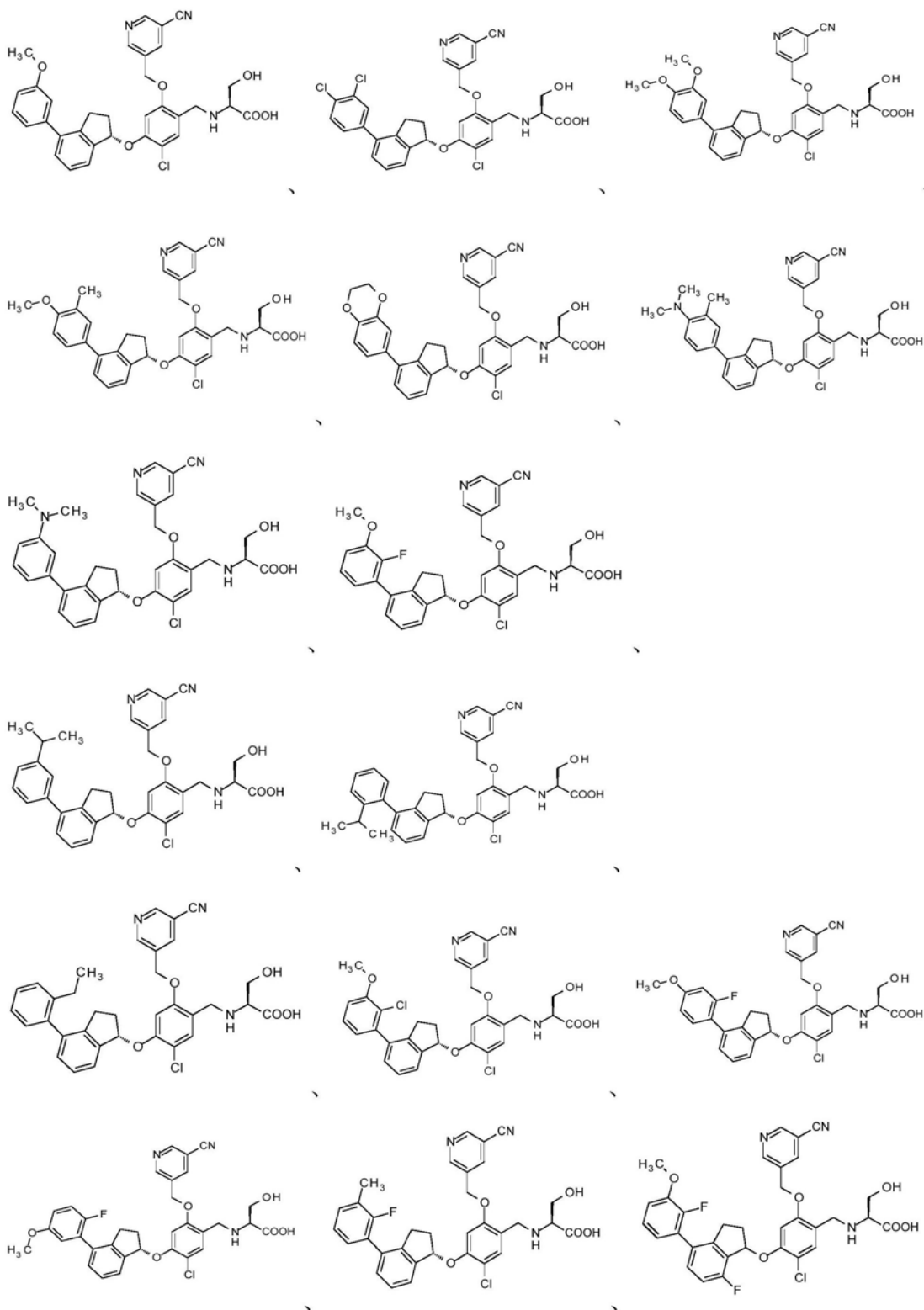


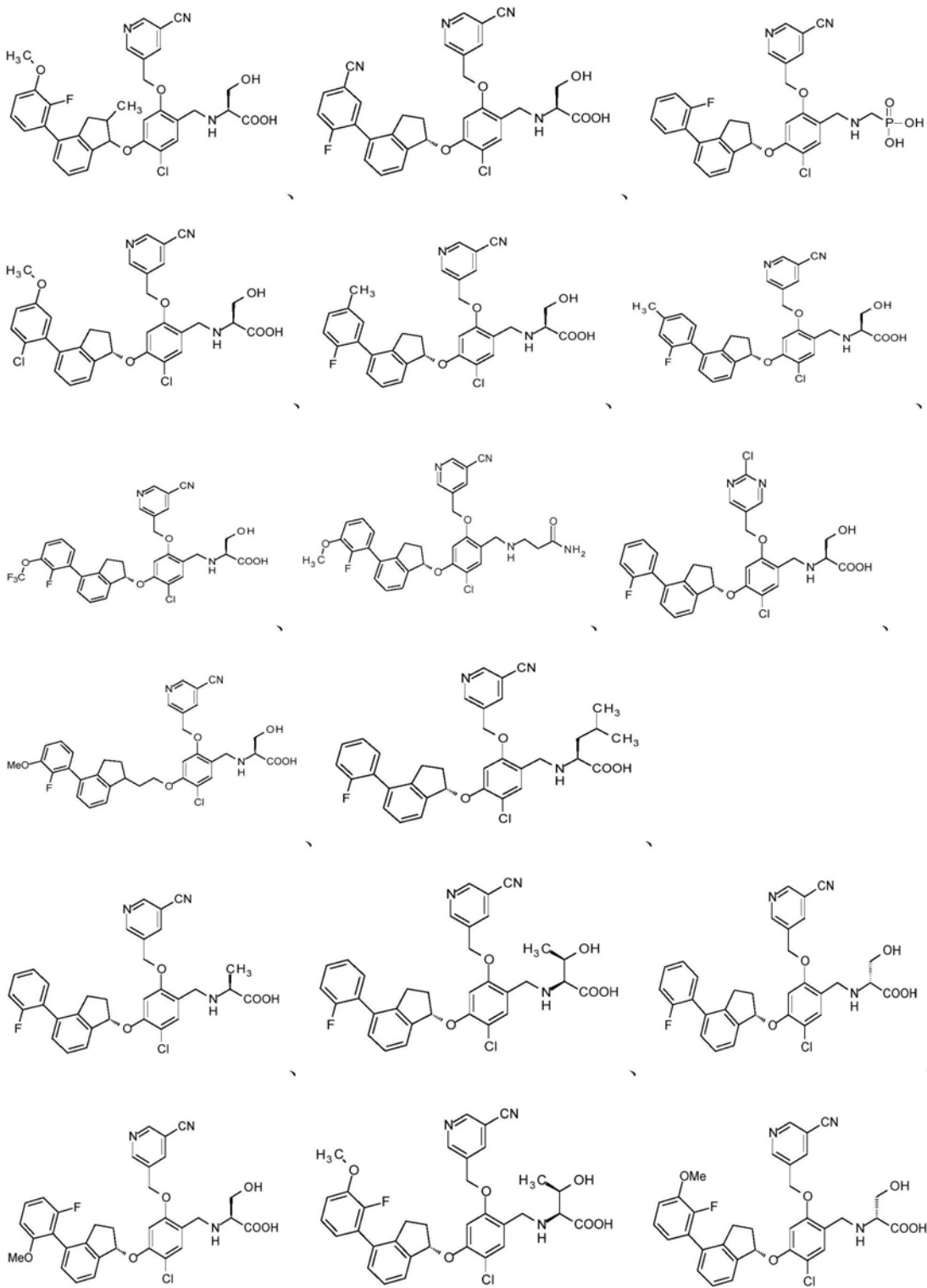
25. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物为

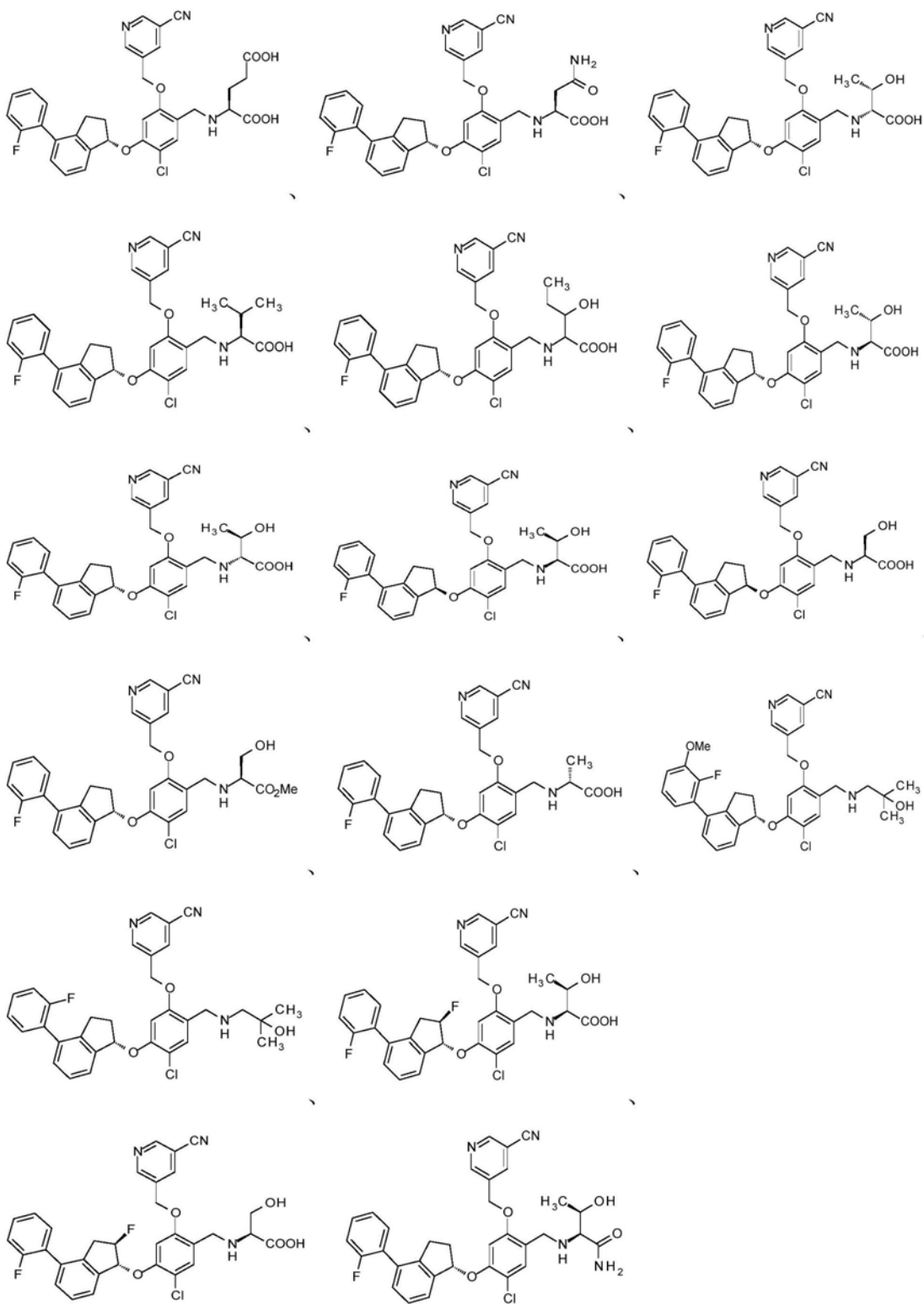


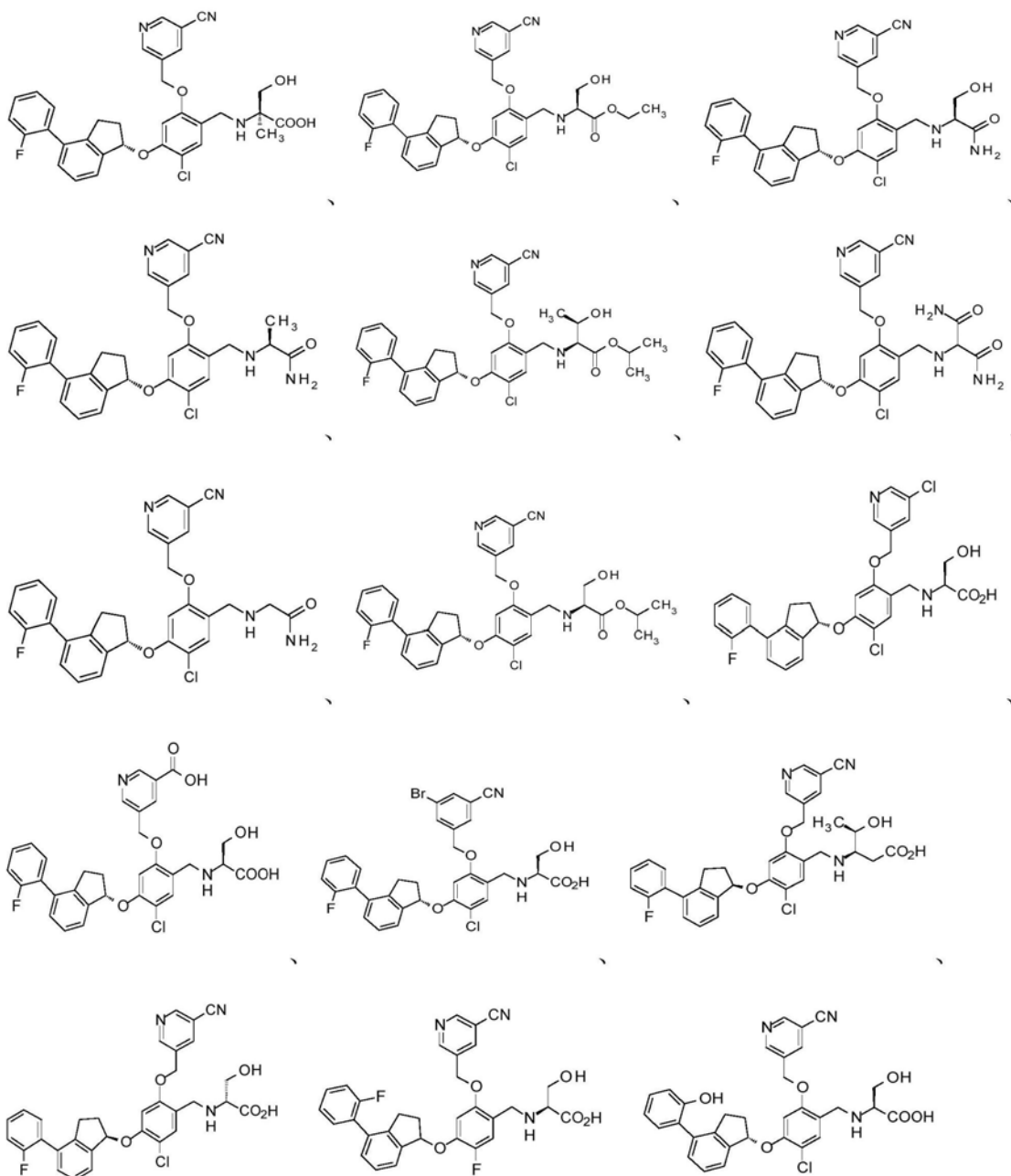
26.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物选自下组:

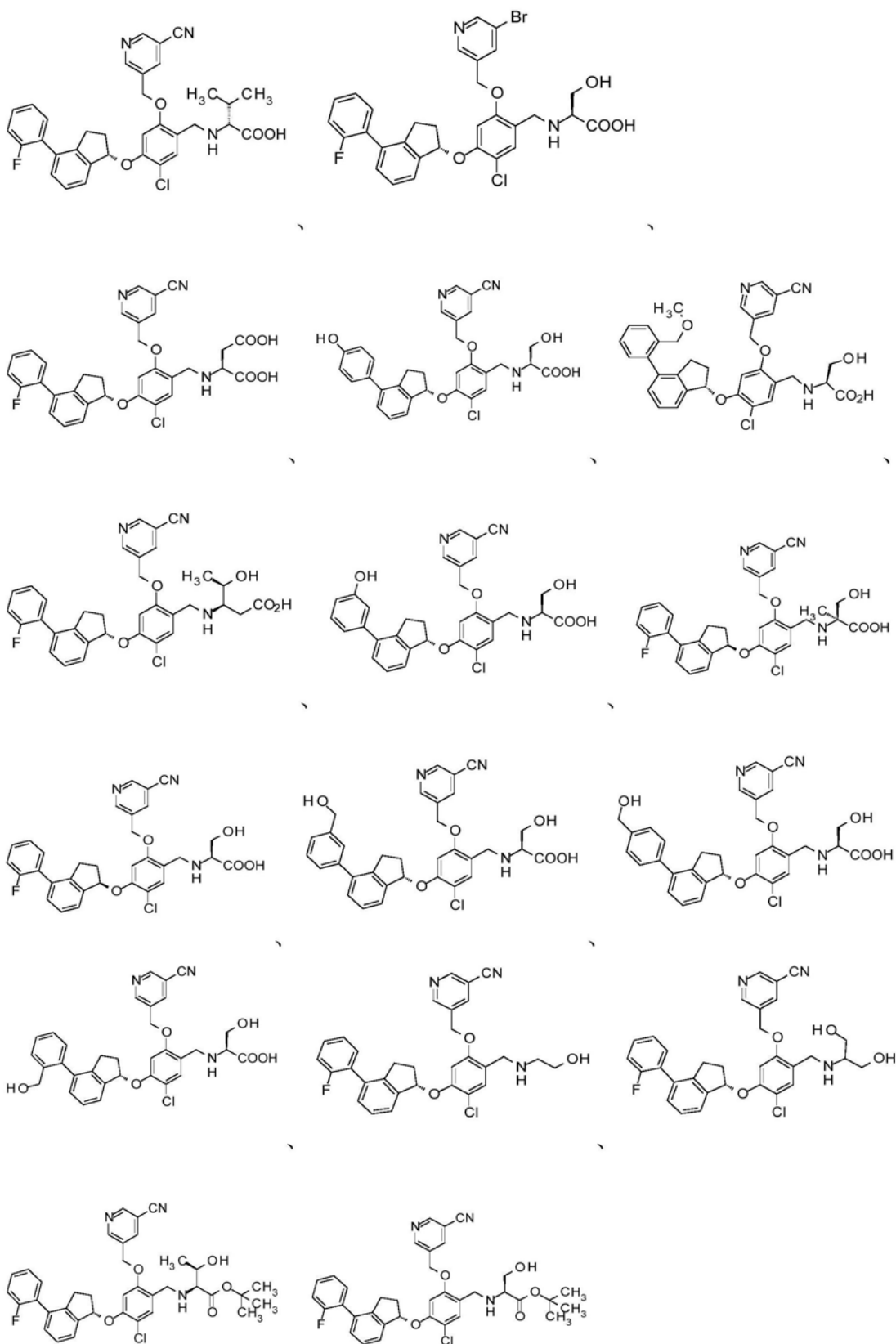












和

27. 一种调节由PD-1信号传导途径介导的免疫应答的药物组合物,其包含权利要求1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

28. 如权利要求1至26任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求27所

述的组合在制备调节由PD-1信号传导途径介导的免疫应答的药物中的用途。

29. 如权利要求1至26任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备增强、刺激、调节和/或增加免疫应答的药物中的用途。

免疫调节剂化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年12月29日提交的系列号为62/440,100的美国临时专利申请和2016年6月27日提交的系列号为62/355,119的美国临时专利申请的优先权,它们的全部内容通过引用整体结合到本文中。

[0003] 对发明权利的声明联邦政府资助的研究和开发

[0004] 不适用

[0005] 参考“序列表”、表格或计算机程序列表附录在光盘上提交

[0006] 不适用

[0007] 发明背景

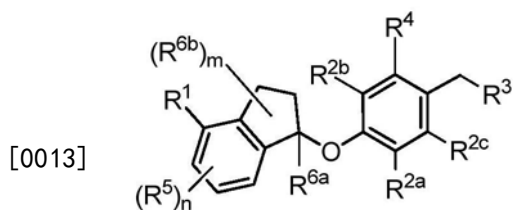
[0008] 程序性细胞死亡-1 (PD-1) 是CD28超家族的成员,其在与其两个配体PD-L1或PD-L2相互作用时递送负信号。PD-1及其配体广泛表达,并在T细胞活化和耐受中发挥广泛的免疫调节作用。PD-1及其配体参与减弱感染性免疫和肿瘤免疫,并促进慢性感染和肿瘤进展。

[0009] PD-1途径的调节在各种人类疾病中具有治疗潜力 (Hyun-Tak Jin等,微生物学和免疫学的当前主题, (2011); 350:17-37)。阻断PD-1途径已成为癌症治疗中有吸引力的靶标。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途径抑制剂在临床试验的各个阶段显示出强大的活性 (RD Harvey, 临床药理学和治疗学 (2014); 96 (2), 214-223)。

[0010] 因此,需要阻断PD-L1与PD-1或CD80相互作用的试剂。已经开发并商业化了一些抗体。然而,仍然需要替代的化合物,例如小分子,其在口服给药、稳定性、生物利用度、治疗指数和毒性方面可具有有利的特征。已有一些公开非肽小分子的专利申请见诸公开 (百时美施贵宝公司 (BMS) 的W02015/160641, W02015/034820和W02017/066227; 金基因 (Aurigene) 的W02015/033299和W02015/033301; 因赛特 (Incyte) 的W02017/070089, US 2017/0145025和W02017/106634)。然而,仍然需要可用作PD-1途径抑制剂的替代性小分子。

[0011] 发明内容简述

[0012] 在一个方面,本文提供具有式 (II) 的化合物:



(II)

[0014] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 m 和 n 如本文所定义。

[0015] 除了本文提供的化合物之外,本公开还提供了含有一种或多种这些化合物的药物组合物,以及这些化合物的制备和用途相关的方法。在一些实施方式中,所述化合物用于治疗与PD-1/PD-L1途径相关的疾病的治疗方法中。

[0016] 附图简要说明

[0017] 不适用

[0018] 发明的详细说明

[0019] 缩写和定义

[0020] 这里使用的术语“一”、“一个”或“该”不仅包括具有一个成员的方面,而且还包括具有多个成员的方面。例如,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指示物。因此,例如,对“一个细胞”的引用包括多个这样的细胞,并且对“药剂(agent)”的引用包括对本领域技术人员已知的一种或多种药剂的引用等等。

[0021] 术语“大约”和“近似”通常意味着在给定测量的性质或精度的情况下,测量的量的可接受的误差程度。典型的,示例性误差度在给定值或数值范围的20%(%)内,优选在10%内,更优选在5%内。或者,特别是在生物系统中,术语“大约”和“近似”可以表示在给定值的一个数量级内,优选在5倍内,更优选在2倍内的值。此处给出的数量值是近似的,除非另有说明,这意味着在没有明确说明时可以推断术语“大约”或“近似”。

[0022] 除非另有说明,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分,是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基(即 C_{1-8} 表示1-8个碳)。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。在最广泛的意义上,术语“烷基”也意味着包括那些不饱和基团,如烯基和炔基。术语“烯基”是指具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地,术语“炔基”是指具有一个或多个三键的不饱和烷基。这种不饱和烷基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基和较高级的同系物和异构体。术语“环烷基”是指具有指定数目的环原子(例如,C3-6环烷基)并且是完全饱和的或在环顶点之间具有不超过一个双键的烃环。“环烷基”还意指双环和多环烃环,例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。双环或多环可稠合、桥连、螺环或其组合。术语“杂环烷基”或“杂环基”是指含有1至5个选自N、O和S的杂原子的环烷基,其中氮和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。杂环烷基可以是单环、双环或多环环系。双环或多环可以是稠合的、桥接的、螺环的或其组合。应理解,述及 C_{4-12} 杂环基是指具有5至12个环成员的杂环烷基部分,其中至少一个环成员是杂原子。杂环烷基的非限制性实例包括吡咯烷、咪唑烷、吡啶烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环等。杂环烷基可以通过环碳或杂原子与分子的其余部分连接。

[0023] 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团,例如 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。通常,烷基(或亚烷基)基团具有1至24个碳原子,在本发明中优选具有10个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链的烷基或亚烷基,通常具有四个或更少的碳原子。类似地,“亚烯基”和“亚炔基”分别指具有双键或三键的不饱和形式的“亚烷基”。

[0024] 除非另有说明,术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指稳定的直链或支链,或环烃基,或其组合,由规定数的碳原子和1至3个选自O、N、Si和S的杂原子组成,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化,氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N和S可以位于杂烷基的任何内部位置。杂原子Si可以位于杂烷基的任何位置,包括烷基与分子其余部分连接的位

置。实例包括 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。最多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。类似地,除非另有说明,术语“杂烯基”和“杂炔基”本身或与另一术语组合,分别表示含有规定数的碳原子且具有1-3个选自O、N、Si和S的杂原子的烯基或炔基,其中氮和硫原子可任选地被氧化,氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N和S可以位于杂烷基的任何内部位置。

[0025] 术语“杂亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自杂烷基的饱和或不饱和或多不饱和的二价基团,例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 和 $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ 。对于杂亚烷基,杂原子也可占据链末端中的任一个或两个(例如亚烷氧基、亚烷二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。

[0026] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规含义使用,并且是指分别通过氧原子、氨基或硫原子与分子的其余部分连接的那些烷基。另外,对于二烷基氨基,烷基部分可以相同或不同,也可以与各自连接的氮原子结合形成3-7元环。因此, NR^aR^b 所示基团意在包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基等。

[0027] 除非另有说明,术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。另外,诸如“卤代烷基”的术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“ C_{1-4} 卤代烷基”是指包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0028] 术语“羟烷基”或“烷基-OH”是指如上定义的烷基,其中至少一个氢原子被羟基取代。至于烷基,羟烷基可具有任何合适数量的碳原子,例如 C_{1-6} 。示例性的烷基羟基包括但不限于羟甲基、羟乙基(其中羟基在1或2位)、羟丙基(其中羟基在1,2或3位)等。

[0029] 术语“ C_{1-3} 烷基-胍基”是指如上定义的 C_{1-3} 烷基,其中至少一个氢原子被胍基($-\text{NC}(\text{NH})\text{NH}_2$)取代。在一些实施方式中, C_{1-3} 烷基-胍基是指 C_{1-3} 烷基,其中一个氢原子被胍基取代。

[0030] 除非另有说明,术语“芳基”是指多不饱和的、通常为芳族的烃基,其可以是单环或多环(最多三个环),其耦合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有1至5个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。杂芳基可以通过杂原子与分子的其余部分连接。应理解,述及 C_{5-10} 杂芳基是指具有5至10个环成员的杂芳基部分,其中至少一个环成员是杂原子。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基和联苯基,而杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、异苯甲酰基、异吲哚基、吲哚基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。上述每个芳基和杂芳基环系统的取代基选自下述可接受的取代基。

[0031] 术语“碳环”或“碳环基”是指仅具有碳原子作为环顶点的环状部分。碳环部分是饱和的或不饱和的并且可以是芳族的。通常,碳环部分具有3至10个环成员。具有多个环结构的碳环部分(例如双环)可包括与芳环耦合的环烷基环(例如1,2,3,4-四氢化萘)。因此,碳环基环包括环戊基、环己烯基、萘基和1,2,3,4-四氢萘基。术语“杂环”是指“杂环烷基”和

“杂芳基”部分。因此，杂环是饱和的或不饱和的并且可以是芳族的。通常，杂环是4至10个环成员，包括哌啶基、四嗪基、吡唑并吡啶基。

[0032] 为简洁起见，术语“芳基”当与其他术语（例如芳氧基、芳硫基氧基、芳基烷基）组合使用时，包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳基烷基”意指包括芳基与烷基连接的那些基团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等）。

[0033] 在一些实施方式中，上述术语（例如，“烷基”、“芳基”和“杂芳基”）将包括所示基团的取代和未取代形式。下面提供了每种类型基团的优选取代基。为简洁起见，术语芳基和杂芳基是指如下提供的取代或未取代的形式，而术语“烷基”和相关的脂族基团是指未取代的形式，除非指明被取代。

[0034] 烷基的取代基（包括通常称为亚烷基、烯基、炔基和环烷基的那些基团）可以是选自以下的各种基团： $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ ，数量范围从0到 $(2m'+1)$ ，其中 m' 是这种基团中碳原子的总数。 R' 、 R'' 和 R''' 各自独立地表示氢、未取代的 C_{1-8} 烷基、未取代的杂烷基、未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、未取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基或 C_{1-8} 硫代烷氧基或未取代的芳基- C_{1-4} 烷基。当 R' 和 R'' 与同一氮原子连接时，它们可与氮原子结合形成3-、4-、5-、6-或7-元环。例如， $-\text{NR}'\text{R}''$ 意指包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。术语“酰基”单独使用或作为另一基团的一部分使用是指碳上最接近连接点的两个取代基被取代基 $=\text{O}$ 替代的烷基（例如， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}'$ 等）。

[0035] 类似地，芳基和杂芳基的取代基是变化的，通常选自： $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{N}_3$ 、全氟 (C_1-C_4) 烷氧基和全氟 (C_1-C_4) 烷基，其数量范围为0至芳环系统上的开放化合价总数；其中 R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、未取代的芳基和杂芳基、（未取代的芳基）- C_{1-4} 烷基、和未取代的芳氧基- C_{1-4} 烷基。其它合适的取代基包括通过1-4个碳原子的亚烷基系链连接环原子的每个上述芳基取代基。

[0036] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$ 的取代基取代，其中T和U独立地为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或单键， q 是0-2的整数。或者，芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基取代，其中A和B独立地是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ 或单键， r 是1至3的整数。如此形成的新环的单键之一可任选地用双键代替。或者，芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$ 的取代基取代，其中 s 和 t 独立地为0至3的整数，X是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ，或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 。 $-\text{NR}'-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ 中的取代基 R' 选自氢或未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0037] 如本文所用，术语“杂原子”意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0038] 术语“离子液体”是指主要含有离子的任何液体。优选地，在本发明中，“离子液体”是指熔点相对较低（例如，低于 250°C ）的盐。离子液体的实例包括但不限于1-丁基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐、1-己基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐、1-辛基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐、

1-壬基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐、1-癸基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐、1-己基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐和1-己基-3-甲基咪唑鎓溴化物等。

[0039] 术语“患者”和“受试者”包括灵长类动物(尤其是人类),驯养的伴侣动物(例如狗、猫、马等)和家畜(例如牛、猪、绵羊等)。

[0040] 如本文所用,术语“治疗”或“治疗”包括疾病调节治疗和对症治疗,其中任一种都可以是预防性的(即,在症状发作之前,以预防、延迟或减轻症状的严重性)或治疗性的(即,在症状发作后,为了减轻症状的严重性和/或持续时间)。

[0041] 术语“药学上可接受的盐”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述化合物上的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,碱加成盐可以通过使中性形式的这些化合物与足量的所需碱(纯净的或在合适的惰性溶剂中)接触而获得。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯、仲和叔胺的盐,包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、氯化胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使中性形式的这些化合物与足量的所需酸(纯净的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些,如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等,以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸盐如精氨酸盐等,以及有机酸盐如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等(参见,例如, Berge, SM等,“药用盐”,药学杂志,1977,66,1-19)。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性官能团,其允许化合物转化成碱或酸加成盐。

[0042] 通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物,可以再生化合物的中性形式。该化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,例如在极性溶剂中的溶解度,但是为了本公开的目的,盐与化合物的母体形式等同。

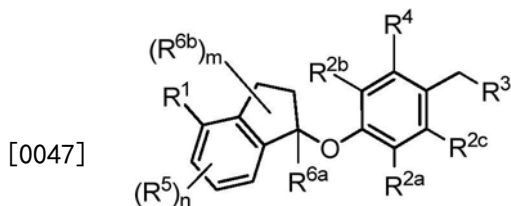
[0043] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。通常,溶剂化形式等同于未溶剂化形式,并且旨在包括在本公开的范围内。本公开的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本公开所考虑的用途是等同的,并且旨在落入本公开的范围内。

[0044] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体(例如,单独的对映异构体)都旨在包括在本发明的范围内。本发明的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素放射性标记,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。无论是否具有放射性,本公开化合物的所有同位素变体都包括在本公开的范围内。例如,可以制备化合物,使得任何数量的氢原子被氘(^2H)同位素取代。本发明的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。非天然比例的同位素可以定义为从自然界中发现的量到由所讨论的原子的100%组成的量。

例如,化合物可以掺入放射性同位素,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C),或非放射性同位素,例如氘(^2H)或碳-13(^{13}C)。这种同位素变化可以为本申请中其他地方描述的那些提供另外的效用。例如,本公开化合物的同位素变体可以发现另外的用途,包括但不限于,作为诊断和/或成像试剂,或作为细胞毒性/放射性毒性治疗剂。另外,本公开化合物的同位素变体可具有改变的药代动力学和药效学特征,其可有助于在治疗期间增强安全性、耐受性或功效。无论是否具有放射性,本公开化合物的所有同位素变体都包括在本公开的范围之内。

[0045] 化合物

[0046] 在一个方面,本公开提供了具有式(II)的化合物



(II)

[0048] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0049] R^1 选自卤素、 C_{5-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或噻吩基,其中所述 C_{6-10} 芳基和噻吩基任选地被1-5个 R^x 取代基取代;

[0050] 每个 R^x 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 R^c 、 CO_2R^a 、 CONR^aR^b 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^a-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 NR^aR^b 、 OR^a 、 $\text{O}-\text{X}^1\text{OR}^a$ 、 $\text{O}-\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $\text{OX}^1\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 X^1OR^a 、 $\text{X}^1\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $\text{X}^1\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 SF_5 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$,其中每个 X^1 为 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与所述氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,其中所述五元或六元环任选地被氧代;每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基或 C_{1-8} 卤代烷基;任选地,当两个 R^x 取代基在相邻原子上时,它们结合形成稠合的五元、六元或七元碳环或杂环,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氧(oxo)、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷基;

[0051] 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自H、卤素、 $-\text{CN}$ 、 R^d 、 CO_2R^e 、 CONR^eR^f 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 NR^eR^f 、 OR^e 、 $\text{O}-\text{X}^2\text{OR}^e$ 、 $\text{O}-\text{X}^2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $\text{O}-\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $\text{OX}^2\text{CONR}^e\text{R}^f$ 、 X^2OR^e 、 $\text{X}^2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $\text{X}^2\text{CONR}^e\text{R}^f$ 、 SF_5 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基,其中每个 X^2 为 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^e 和 R^f 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O和S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧代;每个 R^d 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基;

[0052] R^3 选自 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 或 C_{4-12} 杂环基,其中所述 C_{4-12} 杂环基任选地被1至6个 R^y 取代;

[0053] 每个 R^y 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 R^i 、 CO_2R^j 、 CONR^jR^k 、 CONHC_{1-6} 烷基-OH、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 CONOH 、 PO_3H_2 、 $-\text{NR}^j-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 NR^jR^k 、 OR^j 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^j 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^jR^k 、 OC_{1-6} 烷基 CO_2R^j 、 OC_{1-6} 烷基 CONR^jR^k 、 C_{1-6} 烷基 OR^j 、 C_{1-6} 烷基 NR^jR^k 、 C_{1-6} 烷基 CO_2R^j 、 C_{1-6} 烷基 CONR^jR^k 或 SF_5 ,

[0054] 其中所述 R^y 的 C_{1-6} 烷基部分进一步任选地被OH、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、 CONOH 、 PO_3H_2 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代,其中每个 R^j 和 R^k 独立地选自氢、任选地被1至2个选自OH、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、

CONOH、 PO_3H_2 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,和任选地被1至2个选自OH、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、CONOH、 PO_3H_2 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 的取代基取代的 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时, R^j 和 R^k 可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,且任选地被氧代;每个 R^i 独立地选自-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基,其各自可任选地被OH、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、CONOH、 PO_3H_2 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代;

[0055] R^g 选自H、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{1-8} 烷基;

[0056] R^h 选自 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷基- COOH 、 C_{1-8} 烷基-OH、 C_{1-8} 烷基- CONH_2 、 C_{1-8} 烷基- SO_2NH_2 、 C_{1-8} 烷基- PO_3H_2 、 C_{1-8} 烷基-CONOH、 C_{1-8} 烷基- $\text{NR}^{h1}\text{R}^{h2}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-8}$ 烷基-OH、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-8}$ 烷基- COOH 、 C_{3-10} 环烷基、 $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基- COOH 、 $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基-OH、 C_{4-8} 杂环基、 $-\text{C}_{4-8}$ 杂环基- COOH 、 $-\text{C}_{4-8}$ 杂环基-OH、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- C_{4-8} 杂环基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 C_{5-10} 杂芳基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基、 C_{10} 碳环基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-8}$ 炔基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- COOH 或 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基-OH,任选地被 CO_2H 取代;或

[0057] R^h 与其所连接的N结合,是包含1-3个天然氨基酸和0-2个非天然氨基酸的单肽、二肽或三肽,其中

[0058] 非天然氨基酸具有选自 C_{2-4} 羟烷基、 C_{1-3} 烷基-胍基或 C_{1-4} 烷基-杂芳基的 α 碳取代基,

[0059] 每种天然或非天然氨基酸的 α 碳任选进一步被甲基取代,和

[0060] 单肽、二肽或三肽的末端部分选自 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 PO_3H_2 ,

[0061] 其中

[0062] R^{h1} 和 R^{h2} 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 羟烷基;

[0063] R^h 的所述 C_{1-8} 烷基部分任选地进一步被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、 COOH 、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、CONOH、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 PO_3H_2 和任选地被1至2个 C_{1-3} 烷基取代基取代的 C_{5-6} 杂芳基,

[0064] R^h 的所述 C_{10} 碳环基、 C_{5-10} 杂芳基和 C_{6-10} 芳基部分任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 COOH 、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、CONOH、 PO_3H_2 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-OH、 C_{1-4} 烷基- SO_2NH_2 、 C_{1-4} 烷基CONH₂、 C_{1-4} 烷基-CONOH、 C_{1-4} 烷基- PO_3H_2 、 C_{1-4} 烷基- COOH 和苯基,和

[0065] R^h 的所述 C_{4-8} 杂环基和 C_{3-10} 环烷基部分任选地被1-4个 R^w 取代基取代;

[0066] 每个 R^w 取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-OH、 C_{1-4} 烷基- COOH 、 C_{1-4} 烷基- SO_2NH_2 、 C_{1-4} 烷基CONH₂、 C_{1-4} 烷基-CONOH、 C_{1-4} 烷基- PO_3H_2 、OH、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 COOH 、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、CONOH、 PO_3H_2 和氧;

[0067] R^4 选自 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 卤代烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- R^z 、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基,其中 C_{6-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基任选地被1-5个 R^z 取代;

[0068] 每个 R^z 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 R^m 、 CO_2R^n 、 CONR^nR^p 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^n-\text{C}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 NR^nR^p 、 OR^n 、 $\text{O}-\text{X}^3\text{OR}^n$ 、 $\text{O}-\text{X}^3\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $\text{O}-\text{X}^3\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $\text{OX}^3\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 X^3OR^n 、 $\text{X}^3\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $\text{X}^3\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $\text{X}^3\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 SF_5 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n\text{R}^p$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^p$ 或3至7元碳环或4至7元杂环,其中所

述3至7元碳环或4至7元杂环任选地被1至5个 R^t 取代,其中每个 R^t 独立地选自下组: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 CO_2R^n 、 $CONR^nR^p$ 、 $C(O)R^n$ 、 $OC(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nC(O)R^p$ 、 $-NR^nC(O)_2R^m$ 、 $NR^n-C(O)NR^nR^p$ 、 NR^nR^p 、 OR^n 、 $O-X^3OR^n$ 、 $O-X^3NR^nR^p$ 、 $O-X^3CO_2R^n$ 、 $OX^3CONR^nR^p$ 、 X^3OR^n 、 $X^3NR^nR^p$ 、 $X^3CO_2R^n$ 、 $X^3CONR^nR^p$ 、 SF_5 或 $S(O)_2NR^nR^p$;

[0069] 其中每个 X^3 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^n 和 R^p 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环并任选地被氧代;每个 R^m 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基;任选地,当两个 R^z 取代基在相邻原子上时,它们结合形成稠合的五元或六元碳环或杂环,任选地被氧代;

[0070] n 为0、1、2或3;

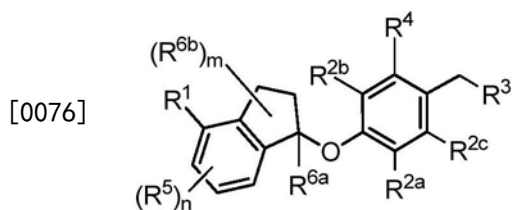
[0071] 每个 R^5 独立地选自卤素、 CN 、 R^q 、 CO_2R^r 、 $-CONR^rR^s$ 、 $C(O)R^r$ 、 $OC(O)NR^rR^s$ 、 $-NRR^c(O)R^s$ 、 $-NRR^c(O)_2R^q$ 、 $NR^r-C(O)NR^rR^s$ 、 $-NR^rR^s$ 、 OR^r 、 $O-X^4OR^r$ 、 $O-X^4NR^rR^s$ 、 $O-X^4CO_2R^r$ 、 $OX^4CONR^rR^s$ 、 $-X^4OR^r$ 、 $-X^4NR^rR^s$ 、 $X^4CO_2R^r$ 、 $X^4CONR^rR^s$ 、 SF_5 、 $S(O)_2NR^rR^s$,其中每个 X^4 为 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^r 和 R^s 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O和S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧代;每个 R^q 独立地选自 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

[0072] R^{6a} 选自H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0073] 每个 R^{6b} 独立地选自F、 C_{1-4} 烷基、 $O-R^u$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、 NR^uR^v ,其中每个 R^u 和 R^v 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O和S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧代;和

[0074] m 为0、1、2、3或4。

[0075] 在一些实施方式中,本公开提供了具有式(II)的化合物



[0077] (II)

[0078] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0079] R^1 选自 C_{6-10} 芳基或噻吩基,其中所述 C_{6-10} 芳基和噻吩基任选地被1-5个 R^x 取代基取代;

[0080] 每个 R^x 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^c$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)_2R^c$ 、 $-NR^a-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-X^1-OR^a$ 、 $-O-X^1-CO_2R^a$ 、 $-O-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-X^1-OR^a$ 、 $-X^1-NR^aR^b$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SF_5$ 或 $-S(O)_2NR^aR^b$,其中每个 X^1 为 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与所述氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,其中所述五元或六元环任选地被氧代;每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基或 C_{1-8} 卤代烷基;任选地,当两个 R^x 取代基在相邻原子上时,它们结合形成稠合的五元、六元或七元碳环或杂环,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自、氧、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷

基;

[0081] 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自H、卤素、-CN、- R^d 、- CO_2R^e 、-CONR^eR^f、-C(O)R^e、-OC(O)NR^eR^f、-NR^fC(O)R^e、-NR^fC(O)₂R^d、-NR^e-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-OR^e、-O-X²-OR^e、-O-X²-NR^eR^f、-O-X²-CO₂R^e、-O-X²-CONR^eR^f、-X²-OR^e、-X²-NR^eR^f、-X²-CO₂R^e、-X²-CONR^eR^f、-SF₅或-S(O)₂NR^eR^f,其中每个X²为C₁₋₄亚烷基;每个R^e和R^f独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧代;每个R^d独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基或C₁₋₈卤代烷基;

[0082] R³选自NR^gR^h或C₄₋₁₂杂环基,其中所述C₄₋₁₂杂环基任选地被1至6个R^y取代;

[0083] 每个R^y独立地选自卤素、-CN、-Rⁱ、-CO₂R^j、-CONR^jR^k、-CONHC₁₋₆烷基-OH、-C(O)R^j、-OC(O)NR^jR^k、-NR^jC(O)R^k、-NR^jC(O)₂R^k、-CONOH、-PO₃H₂、-NR^j-C₁₋₆烷基-C(O)₂R^k、-NR^jC(O)NR^jR^k、-NR^jR^k、-OR^j、-S(O)₂NR^jR^k、-O-C₁₋₆烷基-OR^j、-O-C₁₋₆烷基-NR^jR^k、-O-C₁₋₆烷基-CO₂R^j、-O-C₁₋₆烷基-CONR^jR^k、-C₁₋₆烷基-OR^j、-C₁₋₆烷基-NR^jR^k、-C₁₋₆烷基-CO₂R^j、-C₁₋₆烷基-CONR^jR^k或SF₅,其中所述的C₁₋₆烷基任选地被OH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈烷基或CO₂H取代,其中每个R^j和R^k独立地选自氢、任选地被OH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈烷基或CO₂H取代的C₁₋₈烷基,和任选地被OH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈烷基或CO₂H取代的C₁₋₈卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时,R^j和R^k可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,且任选地被氧代;每个Rⁱ独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基或C₁₋₈卤代烷基,其各自可任选地被OH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈烷基或CO₂H取代;

[0084] R^g选自H、C₁₋₈卤代烷基或C₁₋₈烷基;

[0085] R^h选自-C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷基-N(C=O)-C₁₋₈烯基、-C₁₋₈烷基-N(C=O)-C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷基-N(C=O)-C₁₋₈炔基、任选地被CO₂H取代的-C₁₋₈烷基-(C=O)-N-C₁₋₈烷基-OH、-C₁₋₈烷基-C(O)-N-C₁₋₈烷基-COOH、C₃₋₁₀环烷基、-C₃₋₁₀环烷基-COOH、C₄₋₈杂环基、-C₄₋₈杂环基-COOH、-C₄₋₈杂环基-OH、-C₃₋₁₀环烷基-OH、-C(O)-C₁₋₈烷基、-C(O)-C₁₋₈烷基-OH、-C(O)-C₁₋₈烷基-COOH、C₁₋₈卤代烷基、-C₁₋₈烷基-C₄₋₈杂环基、-C₁₋₈烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₈烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₈烷基-OH、C₁₋₈烷基-CONH₂、C₁₋₈烷基-SO₂NH₂、C₁₋₈烷基-PO₃H₂、C₁₋₈烷基-CONOH、C₃₋₁₀环烷基和C₁₋₈烷基-COOH,其中所述C₁₋₈烷基任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、COO-C₁₋₈烷基和PO₃H₂,其中所述C₅₋₁₀杂芳基和C₆₋₁₀芳基任选地被1-3个独立地选自OH、B(OH)₂、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄烷基-SO₂NH₂、C₁₋₄烷基CONH₂、C₁₋₄烷基-CONOH、C₁₋₄烷基-PO₃H₂和C₁₋₄烷基-COOH的取代基取代,其中所述C₄₋₈杂环基和C₃₋₁₀环烷基任选地被1-3个R^w取代基取代;

[0086] 每个R^w取代基独立地选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄烷基-COOH、C₁₋₄烷基-SO₂NH₂、C₁₋₄烷基CONH₂、C₁₋₄烷基-CONOH、C₁₋₄烷基-PO₃H₂、OH、COO-C₁₋₈烷基、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂和氧;

[0087] R⁴选自O-C₁₋₈烷基、O-C₁₋₈卤代烷基、O-C₁₋₈烷基-R^z、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀-芳基或-O-C₁₋₄烷基-C₅₋₁₀杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基和C₅₋₁₀杂芳基任选地被1-5个R^z取代;

[0088] 每个R^z独立地选自卤素、-CN、-R^m、-CO₂Rⁿ、-CONRⁿR^p、-C(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^p、-NRⁿC

(O)R^p、-NRⁿC(O)₂R^m、-NRⁿ-C(O)NRⁿR^p、-NRⁿR^p、-ORⁿ、-O-X³-ORⁿ、-O-X³-NRⁿR^p、-O-X³-CO₂Rⁿ、-O-X³-CONRⁿR^p、-X³-ORⁿ、-X³-NRⁿR^p、-X³-CO₂Rⁿ、-X³-CONRⁿR^p、-SF₅、-S(O)₂NRⁿR^p或3至7元碳环或4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或4至7元杂环任选地被1至5个R^t取代,其中每个R^t独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、-CO₂Rⁿ、-CONRⁿR^p、-C(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^p、-NRⁿC(O)R^p、-NRⁿC(O)₂R^m、-NRⁿ-C(O)NRⁿR^p、-NRⁿR^p、-ORⁿ、-O-X³-ORⁿ、-O-X³-NRⁿR^p、-O-X³-CO₂Rⁿ、-O-X³-CONRⁿR^p、-X³-ORⁿ、-X³-NRⁿR^p、-X³-CO₂Rⁿ、-X³-CONRⁿR^p、-SF₅或-S(O)₂NRⁿR^p;

[0089] 其中每个X³是C₁₋₄亚烷基;每个Rⁿ和R^p独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环并任选地被氧代;每个R^m独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基或C₁₋₈卤代烷基;任选地,当两个R^z取代基在相邻原子上时,它们结合形成稠合的五元或六元碳环或杂环,任选地被氧代;

[0090] 所述下标n为0、1、2或3;

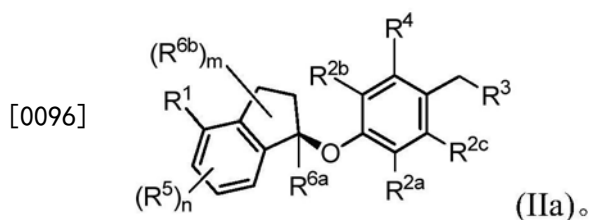
[0091] 每个R⁵独立地选自卤素、-CN、-R^q、-CO₂R^r、-CONR^rR^s、-C(O)R^r、-OC(O)NR^rR^s、-NRR^c(O)R^s、-NRR^c(O)₂R^q、-NR^r-C(O)NR^rR^s、-NR^rR^s、-OR^r、-O-X⁴-OR^r、-O-X⁴-NR^rR^s、-O-X⁴-CO₂R^r、-O-X⁴-CONR^rR^s、-X⁴-OR^r、-X⁴-NR^rR^s、-X⁴-CO₂R^r、-X⁴-CONR^rR^s、-SF₅、-S(O)₂NR^rR^s,其中每个X⁴为C₁₋₄亚烷基;每个R^r和R^s独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O和S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧代;每个R^q独立地选自C₁₋₈烷基或C₁₋₈卤代烷基;

[0092] R^{6a}选自H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

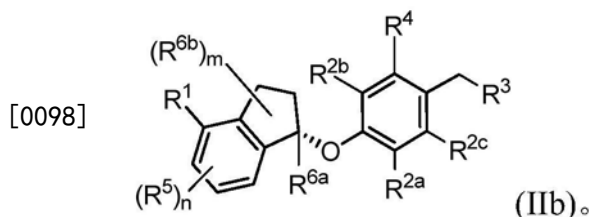
[0093] 每个R^{6b}独立地选自F、C₁₋₄烷基、O-R^u、C₁₋₄卤代烷基、NR^uR^v,其中每个R^u和R^v独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O和S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧代;和

[0094] 所述下标n为0、1、2或4。

[0095] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa)

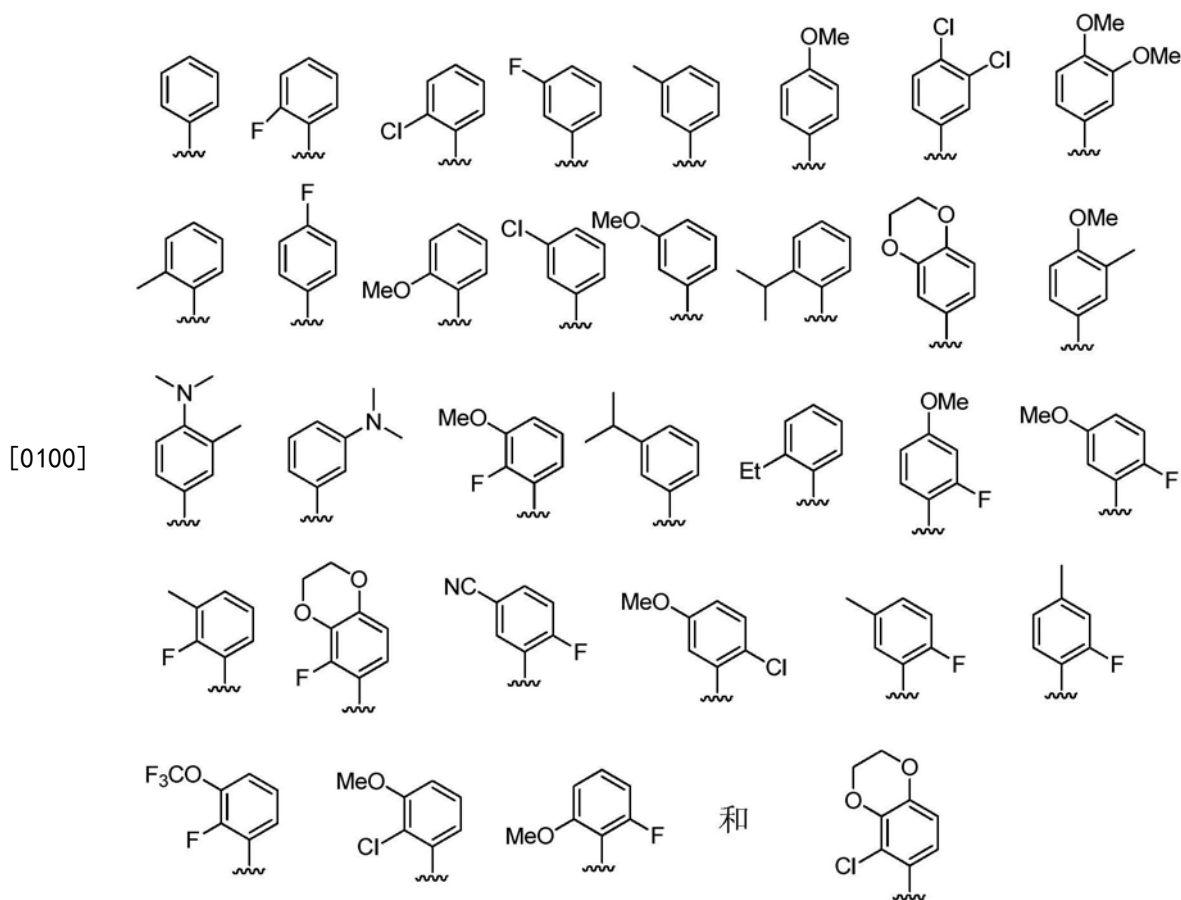


[0097] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIb)



[0099] 在一些实施方式中,R¹选自苯基或噻吩基,其中所述苯基和噻吩基任选地被1至5个R^x取代基取代。在一些实施方式中,R¹是任选地被1或2个R^x取代的苯基,其中每个R^x独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、O-C₁₋₈烷基、O-C₁₋₈卤代烷基、NR^a、R^b和CN,并且任选地当两个R^x取代基在相邻原子上,它们结合形成稠合的六元杂环,所述环任选地被1-3个独立地选自氧、C₁₋₈卤

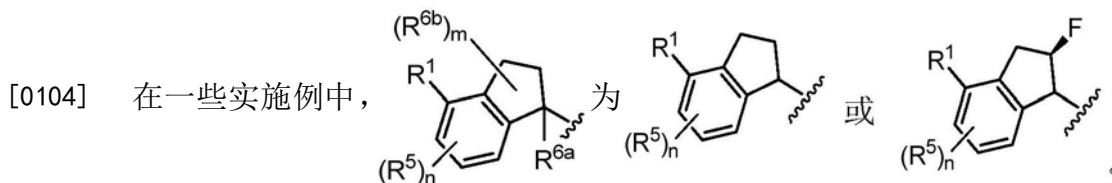
代烷基和 C_{1-8} 烷基的取代基取代。在一些实施方式中, R^1 是任选地被F取代的苯基。在一些实施方式中, R^1 选自:



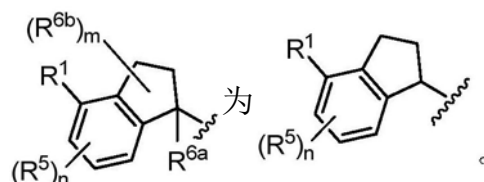
[0101] 在一些实施方式中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自H、卤素、 $-CN$ 、 $-R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-X^2-OR^e$ 、 $-X^2-NR^eR^f$,其中 X^2 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^e 和 R^f 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧化;每个 R^d 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 都为H且 R^{2a} 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-CN$ 、 Ome 或 OEt 。在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 都为H且 R^{2a} 为卤素。在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 都为H且 R^{2a} 为Cl。

[0102] 在一些实施方式中, n 为0、1或2且每个 R^5 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^q$ 、 $-NR^rR^s$ 或 $-OR^r$,其中每个 R^r 和 R^s 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基和每个 R^q 独立地选自 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方式中, n 为0。

[0103] 在一些实施方式中, R^{6a} 是H。在一些实施方式中, m 是0。在一些实施方式中, m 为1且 R^{6b} 选自F、 C_{1-4} 烷基、 $O-R^u$ 、 C_{1-4} 卤代烷基或 NR^uR^v ,其中每个 R^u 和 R^v 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方式中, m 为1且 R^{6b} 为F。

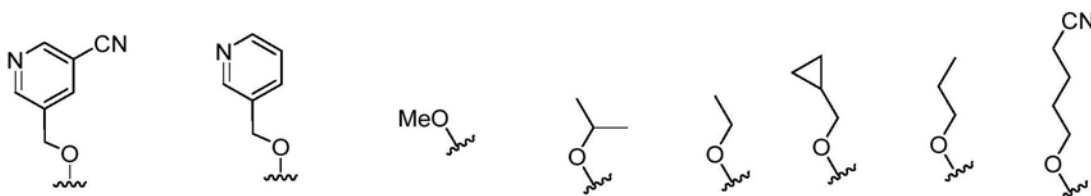


[0105] 在一些实施例中,

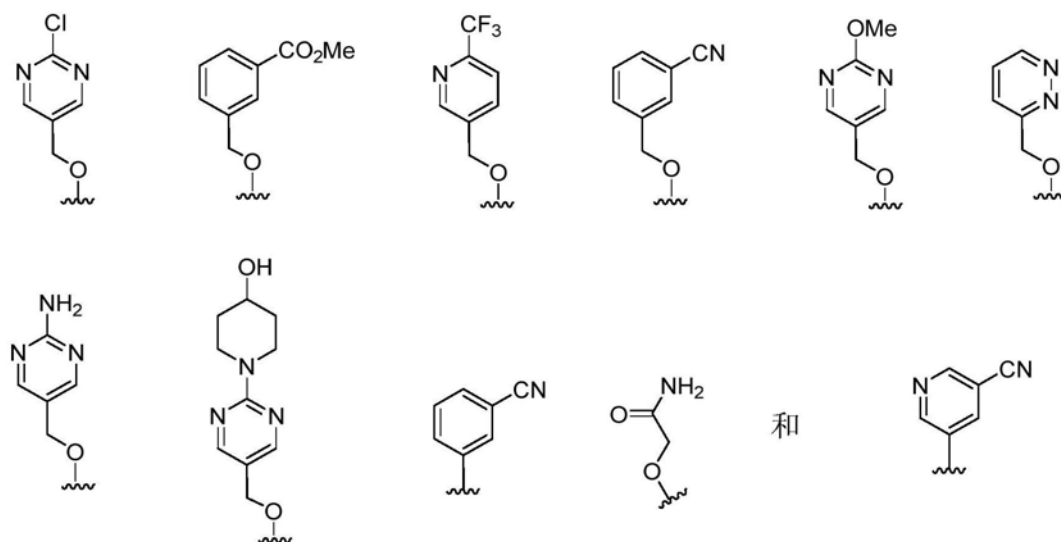


[0106] 在一些实施方式中, R^4 选自 $0-C_{1-4}$ 烷基、 $0-C_{1-6}$ 烷基- R^Z 、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 $0-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基或 $0-C_{1-4}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基, 其中 C_{6-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基任选地被 1-2 个 R^Z 取代, 其中每个 R^Z 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^m$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-CONR^nR^p$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nC(O)R^p$ 、 $-NR^nC(O)_2R^m$ 、 $-NR^n-C(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 、 $-S(O)_2NR^nR^p$, 三至七元碳环或四至七元杂环, 其中三至七元碳环或四至七元杂环任选地被 1 至 2 个 R^t 取代, 其中每个 R^t 独立地选自 C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 卤代烷基, C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $-CO_2R^n$ 、 $-CONR^nR^p$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nC(O)R^p$ 、 $-NR^nC(O)_2R^m$ 、 $-NR^n-C(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 或 $-S(O)_2NR^nR^p$ 。在一些实施方式中, R^4 选自 $0-C_{1-4}$ 烷基, $0-C_{1-6}$ 烷基- CN , 苯基, 吡啶基, $0-C_{1-2}$ 烷基-吡啶基, $0-C_{1-2}$ 烷基-嘧啶基, $0-C_{1-2}$ 烷基-哒嗪基或 $0-C_{1-2}$ 烷基-苯基, 其中吡啶基, 苯基, 嘧啶基和哒嗪基任选地被 1-2 个 R^Z 取代, 其中每个 R^Z 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 或任选地被 OH 取代的哌啶基。

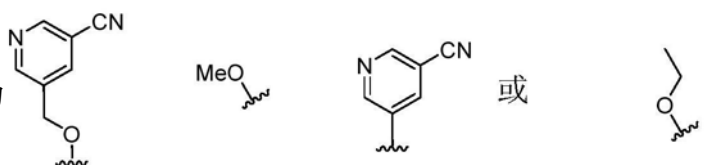
[0107] 在一些实施方式中, R^4 选自:



[0108]

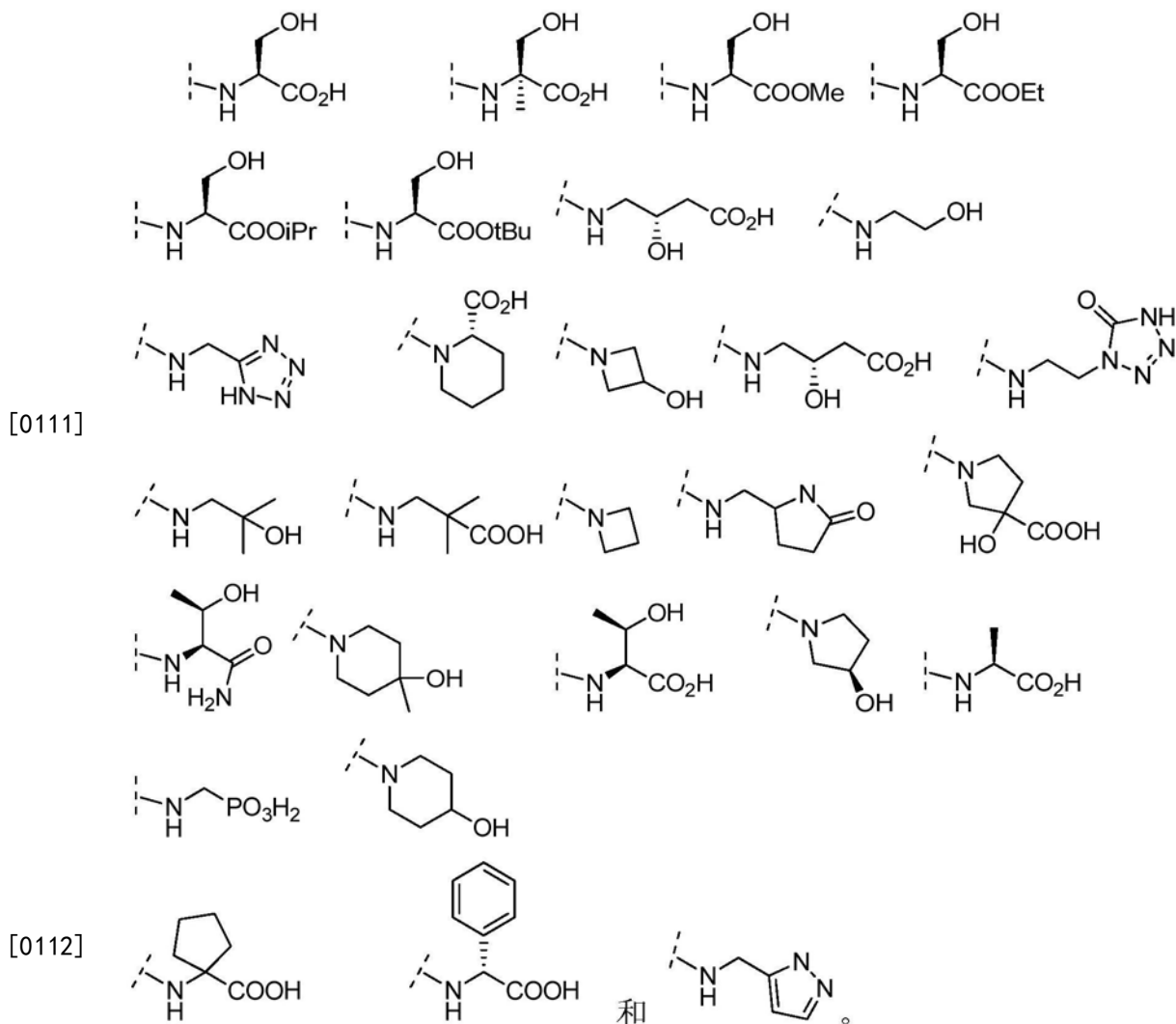


[0109] 在一些实施例中, R^4 为



[0110] 在一些实施方式中, R^3 选自 NR^gR^h 或 C_{4-6} 杂环基, 其中所述 C_{4-6} 杂环基任选地被 1 至 3 个 R^y 取代, 其中 R^g 选自 H 、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{1-8} 烷基, 并且其中 R^h 为被 1 至 3 个取代基取代的 $-C_{1-8}$

烷基,所述取代基独立地选自OH、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、COO-C₁₋₈烷基、C₅₋₆杂芳基、C₅₋₆杂环基和PO₃H₂,其中所述C₅₋₆杂芳基和C₅₋₆杂环基任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、B(OH)₂、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈烷基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄烷基-SO₂NH₂、C₁₋₄烷基CONH₂、C₁₋₄烷基-CONOH、C₁₋₄烷基-PO₃H₂和C₁₋₄烷基-COOH,并且其中所述C₅₋₆杂环基另外任选地被氧代。在一些实施方式中,R³选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基,其中所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基通过氮原子连接,并且其中所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基任选地被1至3个R^y取代,其中每个R^y独立地选自CO₂H、CONOH、PO₃H₂、OH、SO₂NH₂、CONH₂或COO-C₁₋₈烷基。在一些实施方式中,R³为NHR^h,其中R^h是被1至2个取代基取代的-C₁₋₈烷基,所述取代基独立地选自OH、COOH、CONH₂、PO₃H₂、四唑基、四唑基和吡唑基。在一些实施方式中,R³选自:



[0113] 在一些实施例中,R³是-NR^gR^h。在一些实施例中,R^h与其所连接的N结合是包含1-3个天然氨基酸和0-2个非天然氨基酸的单肽、二肽或三肽,其中

[0114] 非天然氨基酸具有选自C₂₋₄羟烷基、C₁₋₃烷基-胍基或C₁₋₄烷基-杂芳基的α碳取代基,

[0115] 每种天然或非天然氨基酸的α碳任选进一步被甲基取代,和

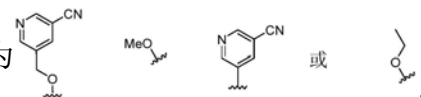
[0116] 单肽、二肽或三肽的末端部分选自C(O)OH、C(O)O-C₁₋₆烷基或PO₃H₂。

[0117] 在一些实施方式中, R^h 的每个天然氨基酸独立地选自丝氨酸、丙氨酸、甘氨酸、赖氨酸、氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸或亮氨酸。

[0118] 在一些实施方式中, R^1 是任选地被1至3个 R^x 取代的苯基, R^{6a} 是H, R^4 选自 $O-C_{1-4}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基-CN、苯基、吡啶基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-吡啶基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-嘧啶基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-哒嗪基或 $-O-C_{1-2}$ 烷基-苯基, 其中所述吡啶基、苯基、嘧啶基和哒嗪基, 任选地被1至2个 R^z 取代, 其中每个 R^z 独立地选自卤素、-CN、 $-CO_2R^n$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 或哌啶基, 任选地被OH取代, 并且 R^3 选自 NR^gR^h 或 C_{4-6} 杂环基, 其中所述 C_{4-6} 杂环基任选地被1至3个 R^y 取代, 其中 R^g 选自H、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{1-8} 烷基, 并且其中 R^h 是被1至3个取代基取代的 $-C_{1-8}$ 烷基, 所述取代基独立地选自OH、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{5-6} 杂环基和 PO_3H_2 , 其中所述 C_{5-6} 杂芳基和 C_{5-6} 杂环基任选地被1-3个独立地选自OH、 $B(OH)_2$ 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-OH、 C_{1-4} 烷基- SO_2NH_2 、 C_{1-4} 烷基- $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基- $CONOH$ 、 C_{1-4} 烷基- PO_3H_2 和 C_{1-4} 烷基- $COOH$ 的取代基取代, 其中, 所述 C_{5-6} 杂环基另外任选地被氧化。

[0119] 在一些实施方式中, R^1 是任选地被1或2个 R^x 取代的苯基, 其中每个 R^x 独立地选自卤素、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $O-C_{1-8}$ 卤代烷基、 NR^a 、 R^b 和CN, 其中 R^{2b} 和 R^{2c} 都为H, R^{2a} 选自卤素、 C_{1-4}

烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-CN、-OMe或OEt, R^{6a} 为H, m 为0, n 为0, R^4 为

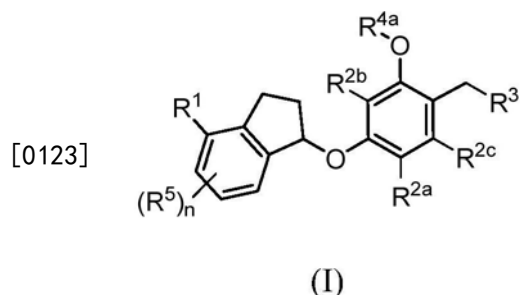


且 R^3 选自 NHR^h 、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基, 其中所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基通过氮原子连接, 并且其中所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基任选地被1至3个 R^y 取代, 其中每个 R^y 独立地选自 CO_2H 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、OH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 和 $COO-C_{1-8}$ 烷基组成的组, 并且其中 R^h 是被1至2个取代基取代的 C_{1-8} 烷基, 所述取代基独立地选自OH、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 PO_3H_2 、四唑基、四唑酮基(tetrazolonyl)和吡唑基。在一些实施例中, R^{2a} 是卤素。

[0120] 在一些实施方式中, 所述化合物或其药学上可接受的盐是选自表2的具有++或+++的活性的化合物。在一些实施方式中, 所述化合物或其药学上可接受的盐是选自表2的具有+++的活性的化合物。在一些实施方式中, 所述化合物或其药学上可接受的盐是选自表2的具有++的活性的化合物。在一些实施方式中, 所述化合物或其药学上可接受的盐是选自表2的具有+的活性的化合物。

[0121] 在一些实施方式中, 所述化合物或其药学上可接受的盐是选自表3的具有++或+++的活性的化合物。在一些实施方式中, 所述化合物或其药学上可接受的盐是选自表3的具有+++的活性的化合物。在一些实施方式中, 所述化合物或其药学上可接受的盐是选自表3的具有++的活性的化合物。在一些实施方式中, 所述化合物或其药学上可接受的盐是选自表3的具有+的活性的化合物。

[0122] 在一个方面, 本公开提供了具有式(I)的化合物



[0124] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0125] R^1 选自 C_{6-10} 芳基或噻吩基,其中所述 C_{6-10} 芳基和噻吩基任选地被1-5个 R^x 取代基取代;

[0126] 每个 R^x 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^c$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)_2R^c$ 、 $-NR^a-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-X^1-OR^a$ 、 $-O-X^1-CO_2R^a$ 、 $-O-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-X^1-OR^a$ 、 $-X^1-NR^aR^b$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SF_5$ 或 $-S(O)_2NR^aR^b$,其中每个 X^1 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧化;每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基和 C_{1-8} 卤代烷基;任选地,当两个 R^x 取代基在相邻原子上时,它们结合形成稠合的五元或六元碳环或杂环,所述环任选地被氧化;

[0127] 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自H、卤素、 $-CN$ 、 $-R^d$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CONR^eR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^e$ 、 $-NR^fC(O)_2R^d$ 、 $-NR^e-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-O-X^2-OR^e$ 、 $-O-X^2-NR^eR^f$ 、 $-O-X^2-CO_2R^e$ 、 $-O-X^2-CONR^eR^f$ 、 $-X^2-OR^e$ 、 $-X^2-NR^eR^f$ 、 $-X^2-CO_2R^e$ 、 $-X^2-CONR^eR^f$ 、 $-SF_5$ 或 $-S(O)_2NR^eR^f$,其中每个 X^2 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^e 和 R^f 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧化;每个 R^d 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基;

[0128] R^3 选自 $-NR^gR^h$ 或 C_{4-8} 杂环基,其中所述 C_{4-8} 杂环基任选地被1至6个 R^y 取代;

[0129] R^g 选自H或 C_{1-8} 烷基;

[0130] R^h 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{4-8} 杂环基、 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基、 C_{1-8} 烷基-OH或 C_{1-8} 烷基-COOH,其中所述 C_{1-8} 烷基任选地被OH或COOH取代,其中 C_{5-10} 杂芳基任选地被1-3个独立地选自OH、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-OH和 C_{1-4} 烷基-COOH的取代基取代,且其中所述 C_{4-8} 杂环基任选地被1-3个 R^w 取代基取代;

[0131] 每个 R^w 取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-OH、 C_{1-4} 烷基-COOH和氧;

[0132] 每个 R^y 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^i$ 、 $-CO_2R^j$ 、 $-CONR^jR^k$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基1-OH、 $-C(O)R^j$ 、 $-OC(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、 $-NR^jC(O)_2R^k$ 、 $-NR^j-C_{1-4}$ 烷基1- $R^jC(O)_2R^k$ 、 $-NR^jC(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-OR^j$ 、 $-S(O)_2NR^jR^k$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基1- OR^j 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基1- NR^jR^k 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基1- CO_2R^j 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基1- $CONR^jR^k$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基1- OR^j 、 $-C_{1-4}$ 烷基1- NR^jR^k 、 $-C_{1-4}$ 烷基1- CO_2R^j 、 $-C_{1-4}$ 烷基1- $CONR^jR^k$ 或 SF_5 ,其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被OH或 CO_2H 取代,其中每个 R^j 和 R^k 独立地选自氢、任选地被OH或 CO_2H 取代的 C_{1-8} 烷基或任选地被OH或 CO_2H 取代的 C_{1-8} 卤代烷基,或当与同一氮原子连接时, R^j 和 R^k 可与该氮原子结合形成具有0至2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧化;每个 R^i 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基,其可以任选地被OH或 CO_2H 取代;

[0133] R^{4a} 选自 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基和 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基任选地被1-5个 R^z 取代;

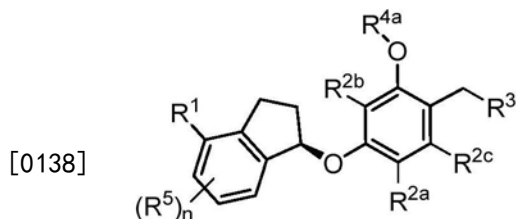
[0134] 每个 R^z 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^m$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-CONR^nR^p$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nC(O)R^p$ 、 $-NR^nC(O)_2R^m$ 、 $-NR^n-C(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 、 $-O-X^3-OR^n$ 、 $-O-X^3-NR^nR^p$ 、 $-O-X^3-CO_2R^n$ 、 $-O-X^3-CONR^nR^p$ 、 $-X^3-OR^n$ 、 $-X^3-NR^nR^p$ 、 $-X^3-CO_2R^n$ 、 $-X^3-CONR^nR^p$ 、 $-SF_5$ 和 $-S(O)_2NR^nR^p$,其中每个 X^3 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^n 和 R^p 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元

环,并任选地被氧代;每个 R^m 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基;任选地,当两个 R^z 取代基在相邻原子上时,它们结合形成稠合的五元或六元碳环或杂环,所述环任选地被氧代;

[0135] 所述下标 n 为0、1、2或3;

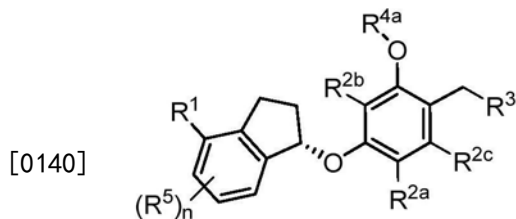
[0136] 每个 R^5 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^q$ 、 $-CO_2R^r$ 、 $-CONR^rR^s$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-OC(O)NR^rR^s$ 、 $-NRR^c(O)R^s$ 、 $-NRR^c(O)_2R^q$ 、 $-NR^r-C(O)NR^rR^s$ 、 $-NR^rR^s$ 、 $-OR^r$ 、 $-O-X^4-OR^r$ 、 $-O-X^4-NR^rR^s$ 、 $-O-X^4-CO_2R^r$ 、 $-O-X^4-CONR^rR^s$ 、 $-X^4-OR^r$ 、 $-X^4-NR^rR^s$ 、 $-X^4-CO_2R^r$ 、 $-X^4-CONR^rR^s$ 、 $-SF_5$ 或 $-S(O)_2NR^rR^s$,其中每个 X^4 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^r 和 R^s 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧代;每个 R^q 独立地选自 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基。

[0137] 在一些实施方式中,提供具有式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐



(Ia)

[0139] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有式(Ib)



(Ib)

[0141] 在一些实施方式中, R^1 选自 C_{6-10} 芳基或噻吩基,其中所述 C_{6-10} 芳基和噻吩基任选地被1-5个 R^x 取代基取代;

[0142] 在一些实施方式中, R^1 选自苯基或噻吩基,其中所述苯基和噻吩基任选地被1至5个 R^x 取代基取代。在一些实施方式中, R^1 是被1至5个 R^x 取代基取代的苯基。在一些实施方式中, R^1 是未取代的苯基。

[0143] 在一些实施方式中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自H、卤素、 $-CN$ 、 $-R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-X^2-OR^e$ 、 $-X^2-NR^eR^f$,其中 X^2 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^e 和 R^f 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到同一氮原子上时可以与该氮原子结合形成具有0-2个选自N、O或S的额外杂原子作为环成员的五元或六元环,并任选地被氧代;每个 R^d 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{1-8} 卤代烷基。

[0144] 在一些实施方式中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-CN$ 、 Ome 或 OEt 。

[0145] 在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 都为H且 R^{2a} 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-3} 卤代烷

基、-CN、Ome或OEt。

[0146] 在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 都为H且 R^{2a} 为卤素。

[0147] 在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 都为H且 R^{2a} 为Cl。

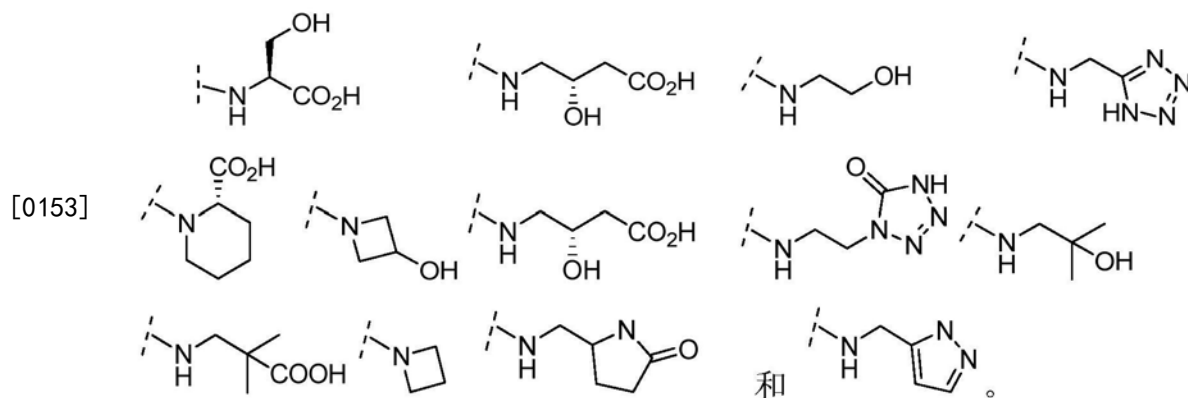
[0148] 在一些实施方式中, n为0、1或2。在一些实施方式中, n为0或1。在一些实施方式中, n为0。

[0149] 在一些实施方式中, R^3 选自 NR^gR^h 或 C_{4-8} 杂环基, 其中 R^g 是H并且其中所述 C_{4-8} 杂环基通过N连接并且任选地被1至6个 R^y 取代。

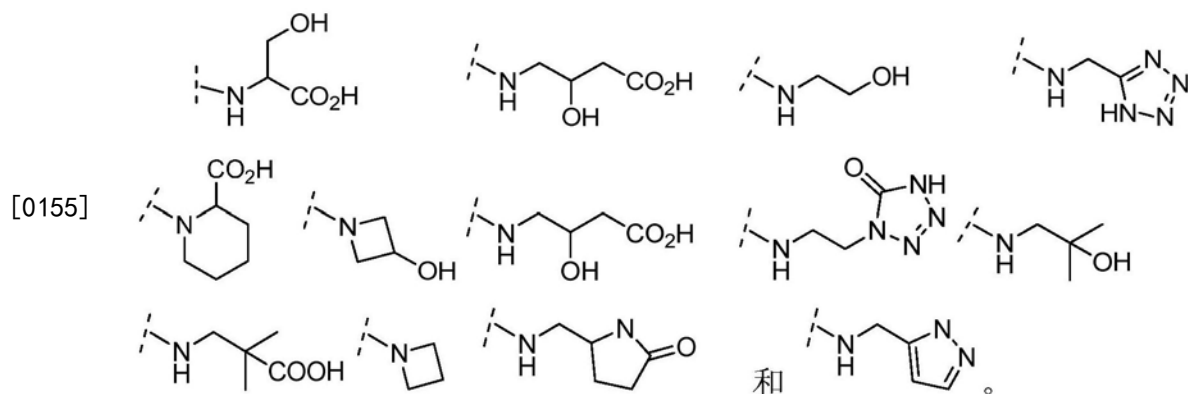
[0150] 在一些实施方式中, R^3 选自 NR^gR^h 或 C_{4-8} 杂环基, 其中 R^g 是H, R^h 选自- C_{1-8} 烷基-四唑、- C_{1-8} 烷基-吡唑、- C_{1-8} 烷基-吡咯烷、 C_{1-8} 烷基-OH和 C_{1-8} 烷基-COOH, 其中所述 C_{1-8} 烷基任选地被OH或COOH取代, 其中所述四唑任选地被OH取代, 其中所述吡咯烷任选地被氧代, 其中所述 C_{4-8} 杂环基是氮杂环丁烷或哌啶并通过N连接并且任选地被OH或COOH取代。

[0151] 在一些实施方式中, R^3 选自 NR^gR^h 或 C_{4-8} 杂环基, 其中 R^g 是H, R^h 选自- C_{1-4} 烷基-四唑、- C_{1-4} 烷基-吡唑、- C_{1-4} 烷基-吡咯烷、 C_{1-4} 烷基-OH和 C_{1-4} 烷基-COOH, 其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被OH或COOH取代, 其中所述四唑任选地被OH取代, 其中所述吡咯烷任选地被氧代, 其中所述 C_{4-8} 杂环基是氮杂环丁烷或哌啶并通过N连接并且任选地被OH或COOH取代。

[0152] 在一些实施方式中, R^3 选自:



[0154] 在一些实施方式中, R^3 选自:



[0156] 在一些实施方式中, R^{4a} 选自- C_{1-2} 烷基- C_{6-10} 芳基和- C_{1-2} 烷基- C_{5-10} 杂芳基, 其中所述 C_{6-10} 芳基和所述 C_{5-10} 杂芳基任选地被1至5个 R^z 取代。在一些实施方式中, R^{4a} 是- C_{1-2} 烷基- C_{5-6} 杂芳基, 其中所述 C_{5-6} 杂芳基任选地被1至3个 R^z 取代。在一些实施方式中, R^{4a} 是任选地被1至3个 R^z 取代的- CH_2 - C_{5-10} 杂芳基。在一些实施方式中, R^{4a} 是任选地被1至3个 R^z 取代的- CH_2 - C_{5-6} 杂芳基。在一些实施方式中, R^{4a} 是任选地被1至2个 R^z 取代的- CH_2 -吡啶基。

[0157] 在一些实施方式中, R^{4a} 是



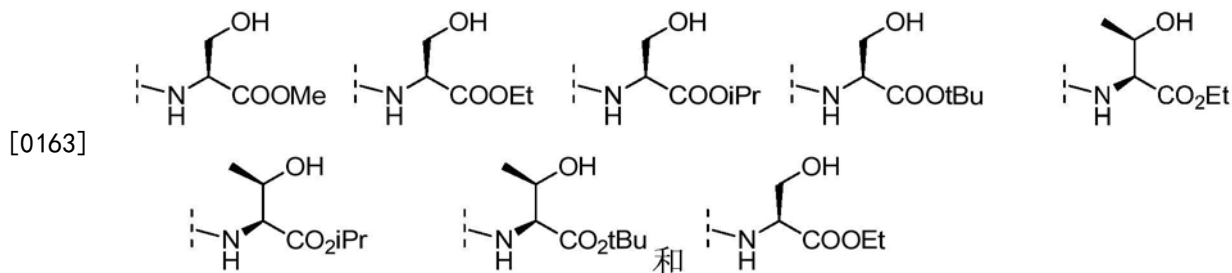
[0158] 除了上面提供的化合物外, 还提供了那些化合物的药学上可接受的盐。在一些实施方式中, 药学上可接受的盐选自铵、钙、镁、钾、钠、锌、精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N, N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、氢化胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌嗪、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇、盐酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、精氨酸、葡糖醛酸和半乳糖酸(的盐)。在一些实施方式中, 药学上可接受的盐选自铵、钙、镁、钾、钠、盐酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、精氨酸、葡糖醛酸和半乳糖酸(的盐)。在一些实施方式中, 药学上可接受的盐是钠或盐酸(盐)。

[0159] 除盐形式外, 本发明还提供了前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下易于发生化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外, 前药可以通过化学或生物化学方法在离体环境中转化为本公开的化合物。例如, 当将前药置于具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时, 可以将前药缓慢转化为本发明的化合物。

[0160] 酯可以用作相应羧酸的前药。 C_{1-10} 烷基酯或 C_{1-10} 卤代烷基酯可用作相应羧酸的前药。可以使用以下酯: 叔丁酯、甲酯、乙酯、异丙酯。更具体地, 酯前药可以用作 R^3 基团, 例如苏氨酸或丝氨酸前药酯, 其通过其氮与分子的其余部分连接。更具体地, 以下前药可用于 R^3 :



[0162] 更具体地, 以下前药可用于 R^3 :



[0164] 药物组合物

[0165] 除本文提供的化合物外, 这些化合物的组合物通常含有药物载体或稀释剂。

[0166] 这里使用的术语“组合物”旨在涵盖包含特定量的特定成分的产品, 以及直接或间接地以特定量的特定成分的组合物产生的任何产品。“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0167] 在另一个实施方式中, 提供了药物组合物, 其包含本公开的化合物, 所述化合物包

括式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0168] 在一些实施方式中,药物组合物还包含一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方式中,所述一种或多种另外的治疗剂选自抗微生物剂、抗病毒剂、细胞毒剂、基因表达调节剂、化学治疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、抗激素药、抗纤维化剂、放射疗法、放射治疗剂、抗肿瘤剂和抗增殖剂。在一些实施方式中,所述一种或多种另外的治疗剂选自CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168和CCX168-M1中的一种或多种。

[0169] 用于施用本公开化合物的药物组合物可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学和药物递送领域中熟知的任何方法制备。所有方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,药物组合物通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合在一起制备,然后,如果需要,将产品成型为所需的制剂。在药物组合物中,活性目标化合物的含量足以对疾病的过程或病症产生所需的效果。

[0170] 含有活性成分的药物组合物可以是适于口服使用的形式,例如,片剂、锭剂、含片,水性或油性悬浮液,可分散的粉末或颗粒,如美国专利申请2002-0012680中所述的乳液和自乳化剂、硬或软胶囊、糖浆、酏剂、溶液、口腔贴剂、口服凝胶、口香糖、咀嚼片、泡腾粉和泡腾片。用于口服的组合物可以根据本领域已知的任何制备药物组合物的方法制备,并且为了提供药学上优雅和可口的制剂,这种组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂,抗氧化剂和防腐剂的试剂。片剂含有活性成分与适合制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂的混合物。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如PVP、纤维素、PEG、淀粉、明胶或阿拉伯胶,和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或者可以通过已知技术包衣、肠溶或其他方式,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供更长时间的持续作用。例如,延时材料可以使用单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以通过美国专利4,256,108;4,166,452和4,265,874中描述的技术进行涂覆以形成用于控制释放的渗透性治疗片剂。

[0171] 口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土,各种平均大小的聚乙二醇(PEG)(例如,PEG400、PEG4000)和某些表面活性剂如聚氧乙烯蓖麻油或聚乙二醇硬脂酸酯,或作为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质混合,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。另外,乳液可以用非水混溶性成分如油制备,并用表面活性剂如甘油单酯或甘油二酯、PEG酯等稳定。

[0172] 水性悬浮液含有活性物质与适于制备水性悬浮液的赋形剂的混合物。这些赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七烷氧基乙醇、环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇的缩合产物,如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇酐的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。含水悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对

羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂,和一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0173] 油性悬浮液可以通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入如上所述的甜味剂和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0174] 可分散粉末和颗粒适于通过加入水提供活性成分与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物制备水性悬浮液。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂的例子如上所述。还可以存在另外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0175] 本公开的药物组合物还可以是水包油乳液的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯胶或黄蓍胶,天然存在的磷脂,例如大豆、卵磷脂,以及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可含有甜味剂和调味剂。

[0176] 糖浆和酏剂可以用甜味剂配制,例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。此类制剂还可含有缓和剂、防腐剂和调味剂和着色剂。口服溶液可以与例如环糊精、PEG和表面活性剂组合制备。

[0177] 药物组合物可以是无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。该悬浮液可以根据已知技术使用上面提到的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水,林格氏(Ringer's)溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[0178] 本公开的化合物还可以以栓剂的形式施用,用于直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下是液体,因此在直肠中融化以释放药物。这些材料包括可可脂和聚乙二醇。另外,化合物可以通过溶液或软膏通过眼部递送给药。此外,主题化合物的透皮递送可以通过离子电渗疗法贴剂等实现。对于局部使用,使用含有本公开化合物的乳膏、软膏、凝胶、溶液或悬浮液等。如本文所用,局部施用还意味着包括使用漱口水和漱口剂。

[0179] 本发明的化合物还可以与作为靶向药物载体的合适聚合物的载体偶联。这些聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、多羟基-丙基-甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基-天冬酰胺-苯酚、或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以与载体偶联,所述载体是可用于实现药物控制释放的一类可生物降解的聚合物,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、多羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。聚合物和半透性聚合物基质可以形成成型制品,例如瓣膜、支架、管、假体等。在本公开的一个实施方式中,本公开的化合物与聚合物或半透性聚合物基质偶联,所述聚合物或半透性聚合物基质形成为支架或支架-移植物装置。

[0180] 治疗疾病与病症的方法

[0181] 本公开的化合物可以用作免疫调节剂。本公开的化合物可以在体外和体内的多种情况下用作激动剂、拮抗剂、部分激动剂、反向激动剂、PD-1和/或PD-L1抑制剂。在一些实施方式中,本公开的化合物可以用作PD-1/PD-L1蛋白蛋白相互作用的抑制剂。在一些实施方式中,本公开的化合物可以用作PD-L1的抑制剂。在一些实施方式中,本公开的化合物可以用作CD80/PD-L1蛋白质蛋白质相互作用的抑制剂。在一些实施方式中,本公开的化合物可用于在体外或体内抑制PD-1和PD-L1和/或PD-1和CD80和/或PD-1和PD-L2之间的相互作用。在一些实施方式中,本公开的化合物可用于抑制VISTA和/或TIM-3。在一些实施方式中,本公开的化合物可以是PD-1/PD-L1蛋白蛋白相互作用的抑制剂和VISTA和/或TIM-3的抑制剂。在一些实施方式中,除了作为PD-1/PD-L1蛋白蛋白相互作用的抑制剂之外,本公开的化合物可以是CTLA-4和/或BTLA和/或LAG-3和/或KLRg-1和/或2B4和/或CD160和/或HVEM和/或CD48和/或E-钙粘蛋白和/或MHC-II和/或半乳糖凝集素-9和/或CD86和/或PD-L2和/或VISTA和/或TIM-3和/或CD80的抑制剂。

[0182] 本公开的化合物可以与它们相互作用的受体在水溶液中和在适合于配体与受体结合的条件下接触。受体可以在悬浮液(例如,在分离的膜或细胞制剂中)、培养的或分离的细胞中,或在组织或器官中存在。

[0183] 优选地,与受体接触的本公开化合物的量应足以在体外抑制PD-1/PD-L1结合,例如使用ELISA测量。受体可以存在于溶液或悬浮液中、培养的或分离的细胞制剂中或患者体内。

[0184] 在一些实施方式中,本公开的化合物可用于恢复和增强T细胞活化。在一些实施方式中,本公开的化合物可用于增强患者的免疫应答。在一些实施方式中,本公开的化合物可用于治疗、预防或减缓多种治疗领域(例如癌症和传染病)中的疾病或病症的进展。

[0185] 在一些实施方式中,本公开的化合物可用于治疗患有对PD-1/PD-L1蛋白蛋白相互作用调节有应答的病症的患者。

[0186] 在一些实施方式中,提供了调节受试者中由PD-1信号传导途径介导的免疫应答的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本公开化合物,包括式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或包含本公开的化合物的组合物,其包含式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0187] 在一些实施方式中,提供了一种增强、刺激、调节和/或增加有此需要的受试者的免疫应答的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本公开化合物,包括式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或包含本公开的化合物的组合物,其包含式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0188] 在一些实施方式中,提供了一种抑制有此需要的受试者中癌细胞的生长、增殖或转移的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本公开化合物,包括式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或包含本公开的化合物的组合物,其包含式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0189] 在一些实施方式中,提供了一种治疗有此需要的受试者的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本公开化合物,包括式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或包含本公开的化合物的组合物,其包含式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0190] 在一些实施方式中,所述疾病或病症选自黑色素瘤、胶质母细胞瘤、食道肿瘤、鼻咽癌、葡萄膜黑色素瘤、淋巴瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌、慢性粒细胞白血病、卡波西肉瘤纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、脑膜瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤、败血症、胆道肿瘤、基底细胞癌、胸腺肿瘤、甲状腺癌、甲状旁腺癌、子宫癌、肾上腺癌、肝脏感染、默克尔(MeR^ke1)细胞癌、神经肿瘤、卵泡中心淋巴瘤、结肠癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、白血病、慢性或急性白血病,包括急性髓性白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、卵巢肿瘤、骨髓增生异常综合征、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、肾细胞癌、小细胞肺癌、肺癌、间皮瘤、乳腺癌、鳞状非小细胞肺癌(SC1C)、非鳞状非小细胞肺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、胃癌、肝细胞癌、胰腺癌、胰腺癌、胰腺导管腺癌、头颈部鳞状细胞癌、头颈部癌、胃肠道、胃癌、HIV、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳头瘤病毒、流行性感、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肛门癌、睾丸癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、表皮样癌、石棉沉滞症、癌、腺癌、乳头状癌、囊腺癌、支气管肺癌、肾细胞癌、移行细胞癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏瘤、多形性腺瘤、肝细胞乳头状瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、乳头状瘤、腺瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、软骨瘤、脂肪瘤和纤维瘤。

[0191] 在一些实施方式中,进一步向受试者施用治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方式中,所述一种或多种另外的治疗剂选自抗微生物剂、抗病毒剂、细胞毒剂、基因表达调节剂、化学治疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、抗激素药、抗纤维化剂、放射疗法、放射治疗剂、抗肿瘤剂和抗增殖剂。在一些实施方式中,所述一种或多种另外的治疗剂选自CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168和CCX168-M1中的一种或多种。

[0192] 在一些实施方式中,本公开的化合物可用于抑制传染病。所述传染病包括但不限于HIV、流感、疱疹、贾第虫、疟疾、利什曼原虫、病毒性肝炎(A、B和C)的致病性感染、疱疹病毒(如VZV、HSV-I、HAV-6、HSV-II、CMV、Epstein BaRr病毒)、腺病毒、流感病毒、黄病毒、埃可病毒、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、痘苗病毒、人类T细胞白血病(HTLV)病毒、登革热病毒、乳头瘤病毒、软体动物病毒、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,细菌衣原体、立克次体细菌、分枝杆菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌和球菌、克雷伯氏菌、变形杆菌、沙雷氏菌属、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、鼠疫、钩端螺旋体病和莱姆病细菌的致病性感染,真菌念珠菌(白色念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)、新生隐球菌、曲霉菌(烟曲霉、黑曲霉等)、毛霉菌(毛霉、犁头霉、根霉)、申克氏胞丝菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌和荚膜组织胞浆菌的致病性感染,以及寄生虫溶组织内阿米巴、结肠小袋纤毛虫、福氏耐格里变形虫、棘阿米巴(Acanthamoeba sp.)、贾第鞭毛虫、隐孢子虫(Cryptosporidium sp.)、卡氏肺孢子虫、间日疟原虫、微小巴贝虫、布氏锥虫、克氏锥虫、杜氏利什曼虫、弓形虫、巴西日圆线

虫的致病性感染。

[0193] 在一些实施方式中,本公开的化合物可用于抑制HIV感染,延迟AIDS进展,消耗HIV病毒储库或降低症状或HIV感染和AIDS的严重性。

[0194] 本公开的化合物可用于治疗受试者的癌症和癌前病症。

[0195] 本文提供的治疗方法通常包括向患者施用有效量的一种或多种本文提供的化合物。合适的患者包括患有或易患(即,预防性治疗)本文鉴定的病症或疾病的那些患者。如本文所述的用于治疗的患者包括哺乳动物,特别是灵长类动物,尤其是人。其他合适的患者包括驯养的伴侣动物,例如狗、猫、马等,或家畜动物,例如牛、猪、绵羊等。

[0196] 通常,本文提供的治疗方法包括向患者施用有效量的本文提供的化合物的一种或多种化合物。在一个优选的实施方式中,本发明的化合物患者(例如人)优选静脉内、口服或局部给药。有效量可以是足以调节PD-1/PD-L1相互作用的数量和/或足以减轻或缓解患者所呈现的症状的量。优选地,施用的量足以产生足够高至足以调节PD-1/PD-L1相互作用的化合物(或其活性代谢物,如果化合物是前药)的血浆浓度。治疗方案可根据使用的化合物和待治疗的具体病症而变化;对于大多数病症的治疗,优选每日4次或更少的给药频率。通常,更优选每日2次的剂量方案,特别优选每天给药一次。然而,应理解,任何特定患者的具体剂量水平和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合(即患者施用的其他药物)和接受治疗的特定疾病的严重程度,以及处方医师的判断。通常,优选使用足以提供有效治疗的最小剂量。通常可以使用适合于治疗或预防的病症的医学或兽医标准来监测患者的治疗效果。

[0197] 组合

[0198] 包含本公开化合物和其他药物的伴随药物可以作为组合制剂施用,其中两种组分都包含在单一制剂中,或作为单独的制剂施用。通过单独制剂给药包括同时给药和一些时间间隔给药。在以一些时间间隔给药的情况下,可以首先施用本公开的化合物,然后施用另一种药物或可以首先施用另一种药物,然后施用本公开的化合物。各药物的给药方法可以相同或不同。

[0199] 可以基于临床使用的剂量适当选择其他药物的剂量。本发明化合物与其他药物的配合比例可根据给药对象的年龄和体重、给药方法、给药时间、治疗方法、症状及其组合适当选择。例如,基于1质量份本公开化合物,其他药物可以以0.01至100质量份的量使用。另一种药物可以是适当比例的两种或更多种任意药物的组合。

[0200] 本文描述的化合物可以与一种或多种治疗剂一起使用或组合,例如抗微生物剂、抗病毒剂、细胞毒剂、基因表达调节剂、化学治疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、抗激素药、抗纤维化剂、放射疗法、放射治疗剂、抗肿瘤剂和抗增殖剂。这些治疗剂可以是化合物、抗体、多肽或多核苷酸的形式。

[0201] 本文所述的化合物可以与治疗性抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白质(例如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗体-药物偶联物(ADC)、病毒、溶瘤病毒、基因修饰物或编辑器,如规律成簇间隔短回文重复基因编辑器(包括CRISPR Cas9)、锌指核酸酶或合成核酸酶(TALENs)、CAR(嵌合抗原受体)T细胞免疫治疗剂,或其任何组合中的一种或多种一起使用或组合。

[0202] 化学治疗剂的实例包括烷基化剂、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、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、其他免疫治疗药和其他抗癌药。

[0203] 本文所述的化合物可以与癌症治疗辅助剂例如白细胞减少症(中性粒细胞减少症)治疗药物、血小板减少症治疗药物、止吐药和癌症疼痛干预药物,同时或以混合物形式一起使用或组合。

[0204] 本文描述的化合物可以与激酶抑制剂一起使用或组合。

[0205] 在一个实施方式中,本公开的化合物可以与其他免疫调节剂和/或增效剂同时或以混合物形式使用。免疫调节剂的实例包括各种细胞因子、疫苗和佐剂。刺激免疫应答的这些细胞因子、疫苗和佐剂的实例包括但不限于GM-CSF、M-CSF、G-CSF、干扰素- α 、 β 或 γ 、IL-1、IL-2、IL-3、IL-12、聚肌胞苷酸(Poly(I:C))和CPG。增效剂包括环磷酰胺和环磷酰胺类似物,抗TGF和伊马替尼(格列卫),有丝分裂抑制剂,如紫杉醇、舒尼替尼(索坦)或其他抗血管生成剂、芳香酶抑制剂,如来曲唑,A2a腺苷受体(A2AR)拮抗剂、血管生成抑制剂、蒽环霉素、奥沙利铂、多柔比星、TLR⁴拮抗剂和IL-18拮抗剂。

[0206] 在一些实施方式中,本文描述的化合物可以与CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、类驱化因子受体CMLR1(ChemR23)、C5aR、C5a和C5的一种或多种调节剂一起使用或组合。在一些实施方式中,调节剂是拮抗剂。

[0207] 在一些实施方式中,本文描述的化合物可以与CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX 2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168和CCX168-M1中的一种或多种一起使用或组合。

[0208] 剂量

[0209] 每天每千克体重约0.1mg至约140mg的剂量水平可用于治疗或预防涉及PD-1/PD-L1相互作用的病症(约0.5mg至约7g每病人每天)。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的主体和特定的给药方式而变化。剂量单位形式通常含有约1mg至约500mg活性成分。对于口服、经皮、皮内或皮下给药的化合物,优选施用足够量的化合物以达到5ng(毫微克)/mL-10 μ g(微克)/mL血清的血清浓度,更优选应施用足够的化合物以达到20ng-1 μ g/mL血清的血清浓度,最优选应施用足够的化合物以达到50ng/mL-200ng/mL血清的血清浓度。对于直接注射到滑膜中(用于治疗关节炎),应施用足够的化合物以达到约1微摩尔的局部浓度。

[0210] 剂量频率也可根据所用化合物和所治疗的特定疾病而变化。然而,对于大多数病症的治疗,优选每日4次、每日3次或更少的剂量方案,特别优选每日一次或每日2次的剂量方案。然而,应理解,任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、给药速度、药物组合(即,患者施用的其他药物)、接受治疗的特定疾病的严重程度,以及其他因素,包括处方医师的判断。

[0211] 在本公开的另一个方面,本公开的化合物可以用于各种非药理学体外和体内应用。本发明的化合物还可以用作PD-1/PD-L1相互作用活性测定中的阳性对照,即,作为确定候选试剂结合PD-1和/或PD-L1的能力的标准,或用作正电子发射断层扫描(PET)成像或单光

子发射计算机断层扫描 (SPECT) 的放射性示踪剂。

[0212] 包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐和使用说明的试剂盒也在本公开的范围。该试剂盒可以进一步含有至少一种另外的试剂。试剂盒通常包括指示试剂盒内容物的预期用途的标签。术语标签包括在试剂盒上或与试剂盒一起提供的任何书写或记录材料,或者试剂盒附带的任何书写或记录材料。

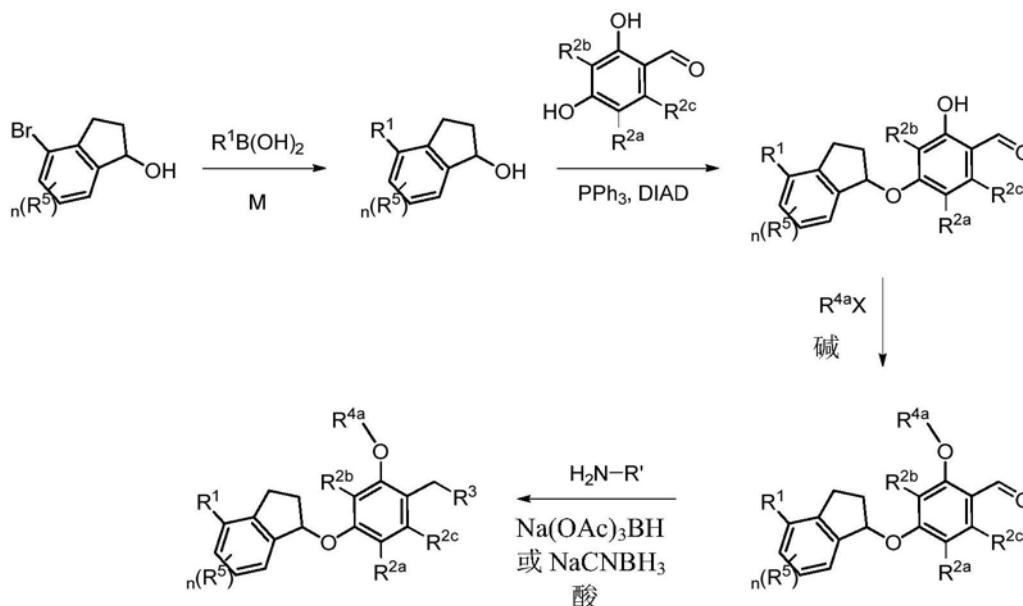
[0213] 一般合成方法

[0214] 实施方式还涉及可用于制备主题化合物或其药学上可接受的盐的方法和中间体。

[0215] 现在将通过参考本文一般制备的示例性合成方案和随后的具体实施例来描述可用于实施方式的方法的示例性化学实体。技术人员将认识到,为了获得本文的各种化合物,可以适当地选择起始材料,使得最终所需的取代基在适当的情况下在有或没有保护的情况下通过反应方案实施,以产生所需的产物。或者,可能需要或希望在最终所需取代基的位置使用合适的基团,该基团可以通过反应方案实施并适当地用所需的取代基取代。此外,本领域技术人员将认识到,以下方案中所示的变换可以以与特定侧基的官能度相容的任何顺序进行。

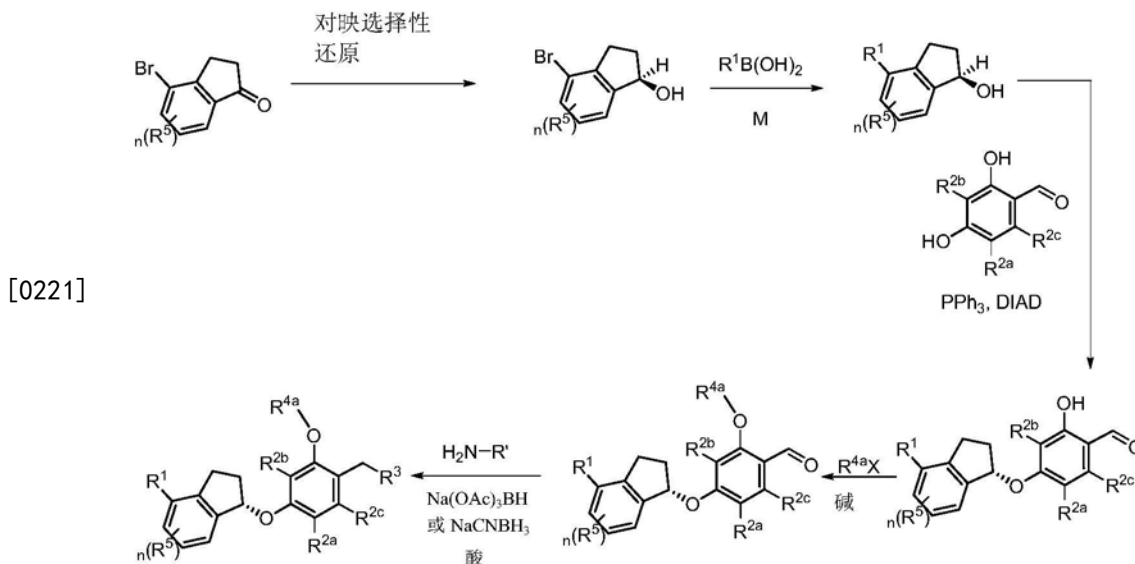
[0216] 在下面的方案和随后的具体实施例中描述了本公开化合物的代表性合成。提供方案1和2作为本公开内容的进一步实施方式,并说明用于制备本公开化合物的一般方法,包括式 (II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia), 或 (Ib) 化合物,其可用于制备具有式 (II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia) 或 (Ib) 的其他化合物。该方法与各种功能兼容。

[0217] 方案1



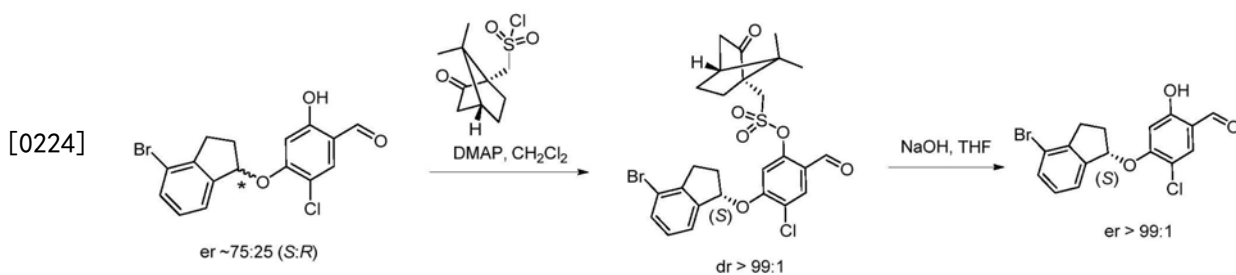
[0219] 茚满环4-位上的偶联可以使用适当的4-溴茚满醇和硼酸或酯通过过渡金属介导的偶联来完成。在随后的步骤中,可以使用合适的试剂如三苯基膦和二异丙基或偶氮二羧酸二乙酯形成醚键。使用相应的烷基卤化物或甲磺酸酯试剂可以实现酚中间体的烷基化。在温和的酸如乙酸存在下,使用适当的伯胺或仲胺(显示为 H_2N-R')和还原剂如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠可以实现以下还原胺化。在还原胺化中加入的胺基团在上图中显示为 R^3 。方案1中所示的变换可以以与特定侧基的功能相容的任何顺序执行。

[0220] 方案2



[0222] 使用含硼的手性还原剂,可以将4-溴茚满酮化合物对映选择性地还原成其光学纯的4-溴茚满醇衍生物。茚满环4-位上的偶联可以使用4-溴茚满醇和硼酸或酯通过过渡金属介导的偶联来完成。在随后的步骤中,可以使用诸如三苯基膦和二异丙基或偶氮二羧酸二乙酯的试剂形成醚键(在这种情况下,反应导致构型的反转,然而,观察到一些外消旋化)。使用适当的烷基卤化物或甲磺酸酯试剂可以实现酚中间体的烷基化。还原胺化可以使用适当的伯胺或仲胺(显示为 H_2N-R')和还原剂如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠,在弱酸如乙酸存在下完成。在还原胺化中加入的胺基团在上图中显示为 R^3 。方案2中所示的变换可以以与特定侧基的功能相容的任何顺序执行。在第一步中获得的具有与方案2中所示的立体中心相反的立体中心的茚满醇衍生物可以使用合适的手性还原剂制备,并且序列中的其余合成步骤可以在没有任何改变的情况下进行以获得具有相反的立体中心最终化合物。

[0223] 方案3



[0225] 例如,如方案3中所述,可以实现光学纯的手性中间体的富集。

实施例

[0226] 以下实施例说明制备本公开化合物的各种方法,包括式(II)、(IIa)、(IIb)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物。提供以下实施例以说明但不限制要求保护的公开内容。

[0227] 下面使用的试剂和溶剂可以从商业来源获得,例如奥德里奇化学公司(密尔沃基,威斯康星州,美国)。在瓦里安公司的水星(Mercury) 400MHz NMR光谱仪上记录 1H -NMR光谱。相对于TMS提供显著的峰,并按以下顺序制表:多重性(s,单重态;d,双重态;t,三重态;q,四重态;m,多重态)和质子数。质谱结果报告为质量与电荷的比率。在实施例中,报道了含有最常见原子同位素的M+H(或,如所指出的,M-H)离子的单个m/z值。在所有情况下,同位素模式

对应于预期的公式。使用HP1100HPLC用于样品递送到惠普MSD电喷雾质谱仪上进行电喷雾电离(ESI)质谱分析。通常将分析物以0.1mg/mL溶解在甲醇或CH₃CN中,并将1微升与递送溶剂一起注入质谱仪,质谱仪扫描100至1000道尔顿。可以使用乙腈/水和1%甲酸作为递送溶剂,以正或负ESI模式分析所有化合物。

[0228] 以下缩写用于实施例和整个说明书中:TLC意指薄层色谱。

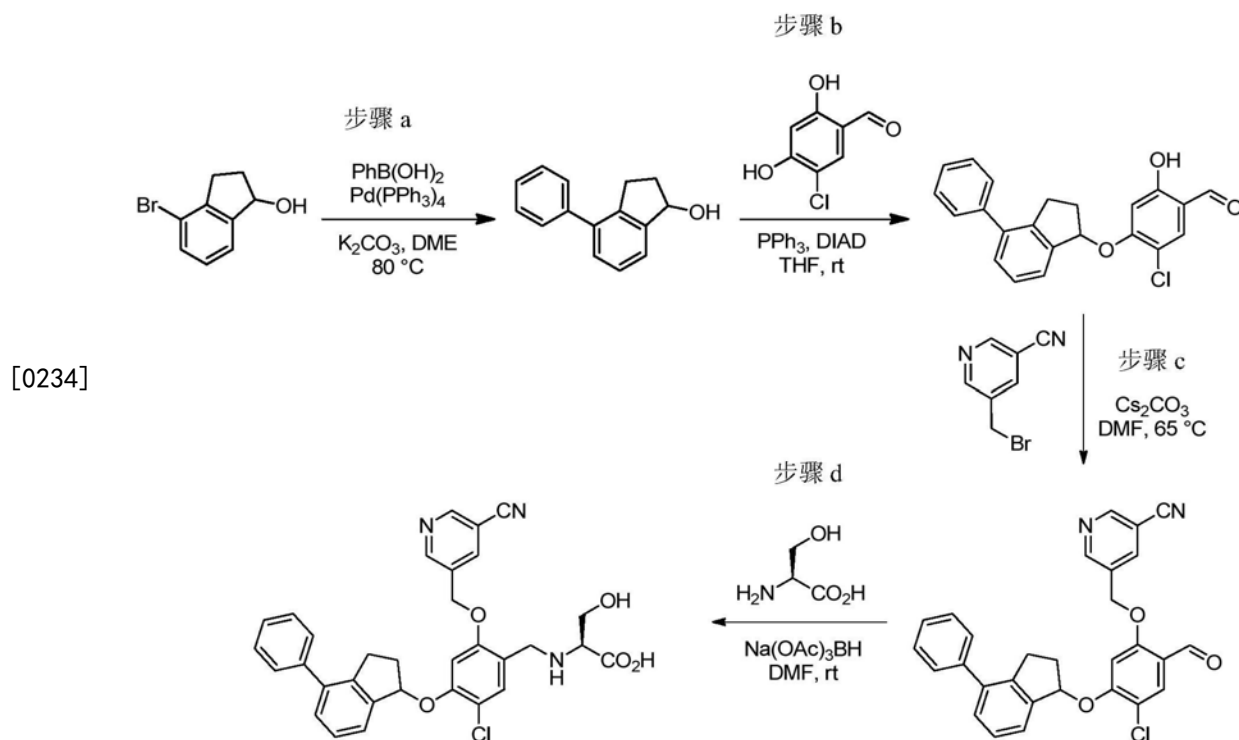
[0229] 可以使用本领域技术人员已知的各种反应,如下所述合成本公开范围内的化合物。本领域技术人员还将认识到,可以采用替代方法来合成本公开的目标化合物,并且本文件正文中描述的方法并非详尽无遗,但确实为目标化合物提供了广泛适用和实用的途径。

[0230] 本专利中要求保护的某些分子可以以不同的对映体和非对映体形式存在,并且要求保护这些化合物的所有这些变体,除非指定了特定的对映体。

[0231] 在本文中用于合成关键化合物的实验程序的详细描述导致通过识别它们的物理数据以及与它们相关的结构描述来描述的分子。

[0232] 本领域技术人员还将认识到,在有机化学中的标准后处理过程中,经常使用酸和碱。如果在本专利中描述的实验程序中如果它们具有必要的内在酸性或碱性,则有时会产生母体化合物的盐。

[0233] 实施例1:(2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基苯基]甲氨基]-3-羟基丙酸的合成



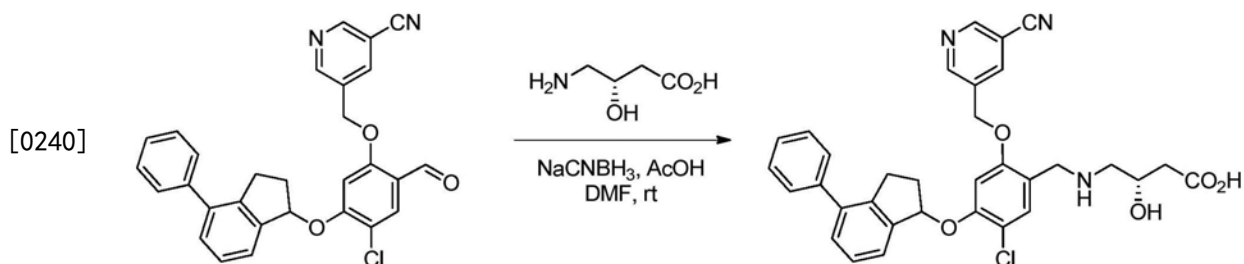
[0235] 步骤a:向4-溴茚满-1-醇(500mg,2.34mmol)的DME(10mL)溶液中加入苯基硼酸(286mg,2.34mmol),K₂CO₃(969mg,7.02mmol),并用氮气将所得悬浮液鼓泡一分钟。然后加入Pd(PPh₃)₄(271mg,0.234mmol),将反应混合物用氮气再鼓泡一分钟,并在80℃下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到4-苯基茚满-1-醇。MS:(ES)对于C₁₅H₁₃[M-OH]⁻m/z计算值193.1,实测值193.1。

[0236] 步骤b:在室温下向4-苯基茚满-1-醇(418mg,1.99mmol)的THF(5mL)溶液中加入5-氯-2,4-二羟基-苯甲醛(309mg,1.791mmol)和 PPh_3 (521mg,1.99mmol)。将所得溶液冷却至0℃,然后缓慢滴加DIAD(402mg,1.99mmol)的THF(2mL)溶液。在搅拌下将所得溶液升温至室温(rt)。在室温下12小时后,将挥发物真空蒸发。通过快速色谱法(SiO_2 ,50%EtOAc的己烷溶液)纯化得到的残留物,得到5-氯-2-羟基-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯甲醛。MS:(ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ m/z 计算值360.1,实测值360.0(负模式)。

[0237] 步骤c:向5-氯-2-羟基-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯甲醛(100mg,0.274mmol)的DMF(5mL)溶液中加入5-(溴甲基)吡啶-3-甲腈(108mg,0.549mmol),然后加入 Cs_2CO_3 (178mg,0.549mmol)。然后将所得悬浮液在65℃下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,用水(20mL)洗涤,干燥(MgSO_4),真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,80%EtOAc的己烷溶液)纯化粗残留物,得到5-[[4-氯-2-甲酰基-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS:(ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值481.1,实测值481.3。

[0238] 步骤d:向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(50mg,xxmmol)的DMF(2mL)溶液中加入(2S)-2-氨基-3-羟基-丙酸(100mg)和 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (100mg,xxmmol),并将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 CHCl_3 /IPA(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并真空浓缩。通过反相制备型HPLC($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$,含有0.1%TFA)纯化粗残留物,得到(2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸。MS:(ES) $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值570.2,实测值570.1。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.99(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.43(t,J=2.1Hz,1H),7.53(s,1H),7.50-7.28(m,8H),7.11(d,J=1.6Hz,1H),6.02(dd,J=6.4,4.2Hz,1H),5.45-5.33(m,2H),4.35(q,J=13.1Hz,2H),4.01(s,3H),3.34-3.14(m,1H),2.98(ddd,J=16.2,8.2,5.3Hz,1H),2.56(dq,J=13.7,6.7Hz,1H),2.21-2.10(m,1H)。

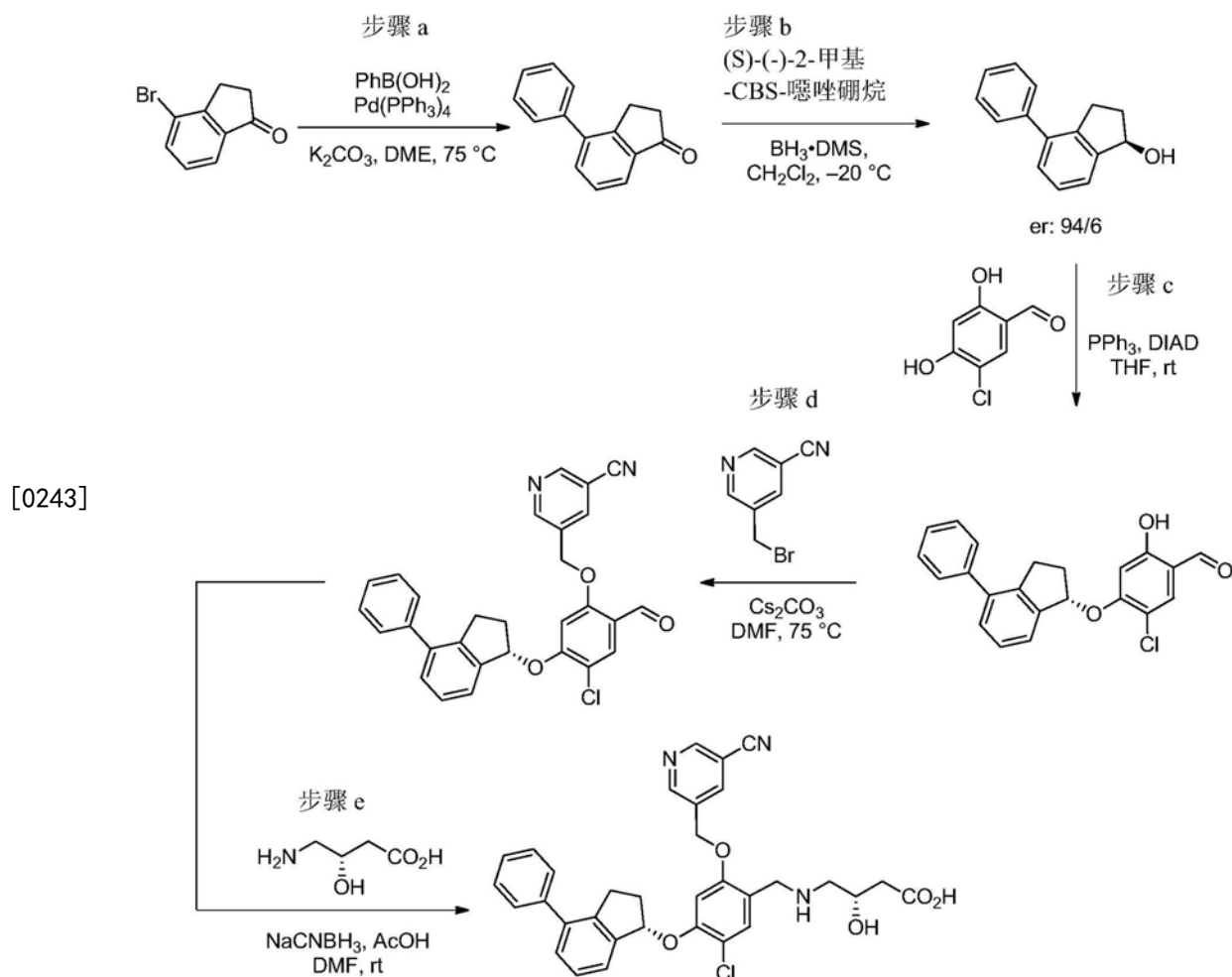
[0239] 实施例2:(3S)-4-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸的合成



[0241] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(120mg,0.25mmol)的DMF(3mL)溶液中加入(3S)-4-氨基-3-羟基-丁酸(200mg,1mmol)和AcOH(100 μL),然后加入 NaCNBH_3 (100mg,1.58mmol)。将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 CHCl_3 /IPA(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并真空浓缩。通过反相制备型HPLC($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$,含有0.1%TFA)纯化粗产物,得到(3S)-4-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸。MS:(ES) $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值584.2,实测值584.1。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.99(d,J=2.2Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.44-8.34(m,1H),7.57-7.28(m,9H),7.11(d,J=

1.0Hz, 1H), 6.01 (dd, $J=6.4, 4.2$ Hz, 1H), 5.51-5.34 (m, 2H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H).

[0242] 实施例3: (3S)-4-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸的合成



[0244] 步骤a: 向4-溴茚满-1-酮 (3g, 2.34mmol) 的DME (15mL) 溶液中加入苯基硼酸 (1.73g, 14.2mmol) 和 K_2CO_3 (5.9g, 42.6mmol)。将所得悬浮液用氮气鼓泡1分钟, 然后加入 $Pd(PPh_3)_4$ (1.64g, 1.42mmol)。将反应混合物用氮气再鼓泡一分钟, 然后在75℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 50%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗产物, 得到4-苯基茚满-1-酮。MS: (ES) $C_{15}H_{13}O[M+H]^+$ m/z 计算值209.1, 实测值209.3。

[0245] 步骤b: 在氮气氛下, 向(S)-(-)-2-甲基-CBS (科里-巴克什-柴田)-噁唑硼烷 (900 μ L, 0.887mmol, 1M在THF中) 中加入 $BH_3 \cdot DMS$ (443 μ L, 0.887mmol, 2M的THF溶液), 并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。用 CH_2Cl_2 (5mL) 稀释反应物, 然后加入 $BH_3 \cdot DMS$ (16.3mL, 32.52mmol, 2M的THF溶液)。将混合物冷却至-20℃, 然后逐滴加入4-苯基茚满-1-酮 (1.23g, 5.913mmol) 的 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液。在-20℃下搅拌2小时后, 通过加入MeOH (10mL) 小心地淬灭反应。真空除去挥发物, 粗产物经快速色谱纯化 (SiO_2 , 50%EtOAc的己烷溶液), 得到(1R)-4-苯基茚满-1-醇 (er: 94/6)。通过相应的(S)-莫舍酯的 ^{19}F NMR分析测定对映体比率。MS: (ES) $C_{15}H_{13}[M-OH]^-$ m/z 计算值193.1, 实测值193.1。

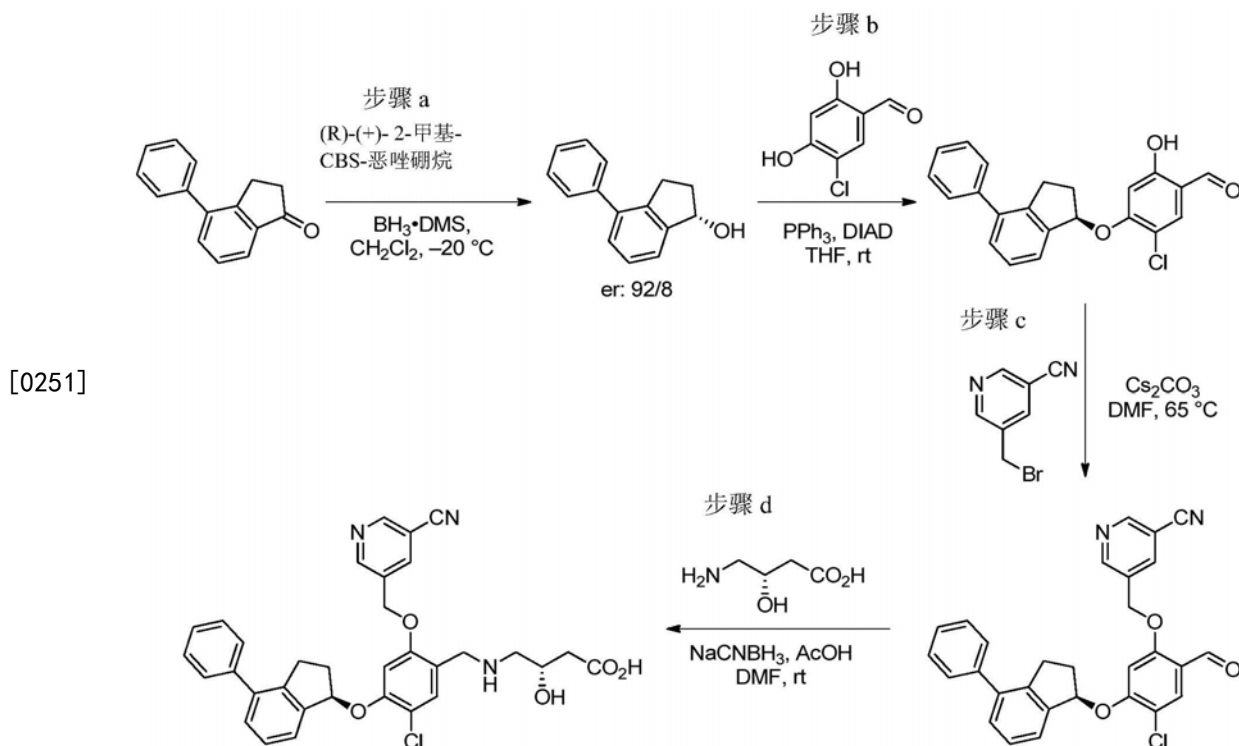
[0246] 步骤c:在室温下向(1R)-4-苯基茛满-1-醇(840mg,4.0mmol)的THF(10mL)溶液中加入5-氯-2,4-二羟基-苯甲醛(690mg),4.0mmol),然后加入PPh₃(1.05g,

[0247] 4mmol),将所得溶液冷却至0℃。缓慢滴加DIAD(808mg,4.0mmol)的THF(3mL)溶液,在搅拌下将所得溶液升温至室温。在室温下12小时后,在真空中蒸发挥发物,通过快速色谱法(SiO₂,50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到5-氯-2-羟基-4-[(1S)-4-苯基茛满-1-基]氧基-苯甲醛。MS:(ES)C₂₂H₁₆ClO₃[M+H]⁺m/z计算值363.1,实测值363.0。在反应过程中观察到大约22%的外消旋化,并且所得产物的对映体比率(er)为~3.5:1。实施例10、12、13、14和15中描述的所有最终化合物均使用er:3.5:1的中间体制备。

[0248] 步骤d:向5-氯-2-羟基-4-[(1S)-4-苯基茛满-1-基]氧基-苯甲醛(178mg,0.489mmol)的DMF(5mL)溶液中加入5-(溴甲基)吡啶-3-甲腈(192mg,0.978mmol)和Cs₂CO₃(318mg,0.978mmol),然后将所得悬浮液在75℃下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用水(20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,80%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S)-4-苯基茛满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈,er:~3.5:1。MS:(ES)C₂₉H₂₂ClN₂O₃[M+H]⁺m/z计算值481.1,实测值481.1。

[0249] 步骤e:向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S)-4-苯基茛满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(66mg,0.1375)的DMF(4mL)溶液中加入(2S)-2-氨基-3-羟基-丙酸(33mg,0.275mmol)、AcOH(20μL,0.1375mmol),然后加入NaCNBH₃(20mg),0.206mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用2:1CHCl₃/IPA(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含有0.1%TFA)纯化粗产物,得到(3S)-4-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-苯基茛满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸,dr(非对映异构体比率):~3.5:1。MS:(ES)C₃₃H₃₁ClN₃O₅[M+H]⁺m/z计算值584.2,实测值584.1。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.99(d,J=2.2Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.44-8.34(m,1H),7.57-7.28(m,9H),7.11(d,J=1.0Hz,1H),6.01(dd,J=6.4,4.2Hz,1H),5.51-5.34(m,2H),4.83-4.68(m,1H),4.32-4.17(m,2H),3.27-3.14(m,2H),3.05-2.92(m,2H),2.58-2.48(m,3H),2.19-2.11(m,1H)。

[0250] 实施例4:(3S)-4-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1R)-4-苯基茛满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸的合成



[0252] 第一步:在氮气气氛下,在室温下向(R) - (+) -2-甲基-CBS(科里-巴克什-柴田) - 恶唑硼烷(900 μL , 0.887mmol, 1M的THF溶液)中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (443 μL , 0.887mmol, 2M的THF溶液)并搅拌10分钟。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (5mL)稀释,加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (16.3mL, 32.52mmol, 2M的THF溶液),然后冷却至 -20°C 。然后逐滴加入4-苯基茚满-1-酮(1.23g, 5.913mmol)的 CH_2Cl_2 (5mL)溶液,并将混合物在 -20°C 下搅拌2小时。通过小心加入MeOH(10mL)淬灭反应。真空除去挥发物,通过快速色谱法(SiO_2 , 50% EtOAc的己烷溶液)纯化得到的粗产物,得到(1S)-4-苯基茚满-1-醇(er92/8)。通过相应的(S)-莫舍酯的 ^{19}F NMR分析测定对映体比率。MS: (ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}[\text{M}-\text{OH}]^-$ m/z计算值193.1,实测值193.1。

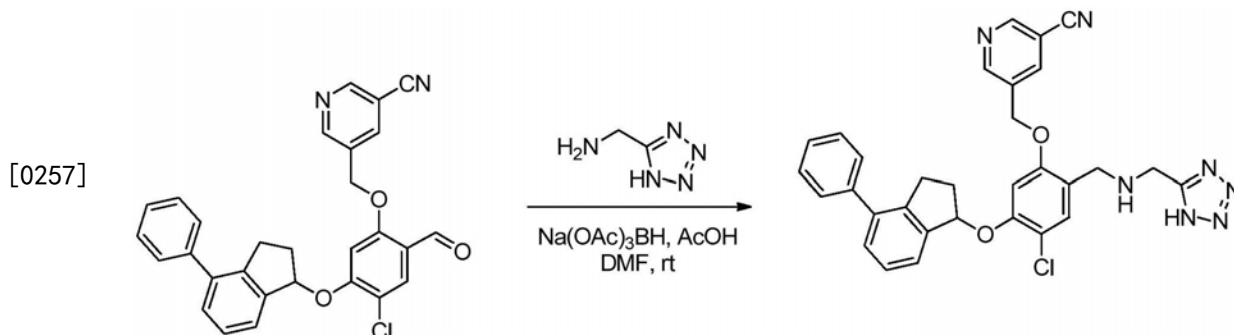
[0253] 步骤b:在室温下向(1S)-4-苯基茚满-1-醇(840mg, 4mmol)的THF(10mL)溶液中加入5-氯-2,4-二羟基-苯甲醛(690mg)然后加入 PPh_3 (1.05g, 4mmol)。将所得溶液冷却至 0°C ,然后缓慢滴加DIAD(808mg, 4mmol)的THF(3mL)溶液。将溶液升温至室温并搅拌12小时。真空除去挥发物,粗产物经快速色谱纯化(SiO_2 , 50% EtOAc的己烷溶液),得到5-氯-2-羟基-4-[(1R)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯甲醛。MS: (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClO}_3[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z计算值363.1,实测值363.0。在反应过程中观察到大约17%的外消旋化,并且所得产物的对映体比率为 $\sim 5:1$ 。

[0254] 步骤c:向5-氯-2-羟基-4-[(1R)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯甲醛(340mg, 0.934mmol)的DMF(5mL)溶液中加入5-(溴甲基)吡啶-3-甲腈(366mg, 1.868mmol),然后是 Cs_2CO_3 (607mg, 1.868mmol)。然后将所得悬浮液在 75°C 下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用水(20mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 80% EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1R)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈, er $\sim 5:1$ 。MS: (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z计算值481.1,实测值481.0。

[0255] 步骤d:向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1R)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(304mg, 0.633)的DMF溶液(5mL)中加入(2S)-2-氨基-3-羟基-丙酸(301mg,

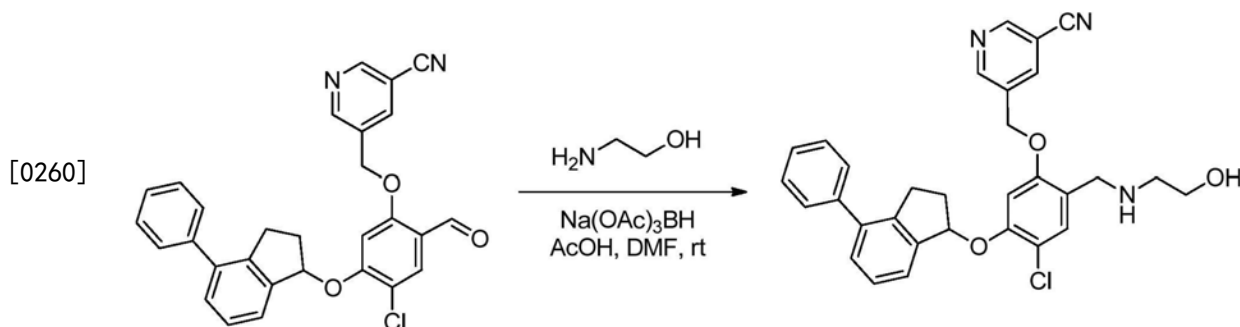
2.53mmol) 和AcOH(152 μ L, 2.53mmol), 然后加入NaCNBH₃(159mg, 2.53mmol), 将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/IPA(30mL) 稀释, 用水(15mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O, 含有0.1%TFA) 纯化粗产物, 得到(3S)-4-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基) 甲氧基]-4-[(1R)-4-苯基茚满-1-基] 氧基-苯基] 甲基氨基]-3-羟基-丁酸, dr~5:1。MS: (ES) C₃₃H₃₁ClN₃O₅ [M+H]⁺m/z 计算值584.2, 实测值584.2。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.99(d, J=2.2Hz, 1H), 8.93(d, J=2.0Hz, 1H), 8.44-8.34(m, 1H), 7.57-7.28(m, 9H), 7.11(d, J=1.0Hz, 1H), 6.01(dd, J=6.4, 4.2Hz, 1H), 5.51-5.34(m, 2H), 4.83-4.68(m, 1H), 4.32-4.17(m, 2H), 3.27-3.14(m, 2H), 3.05-2.92(m, 2H), 2.58-2.48(m, 3H), 2.19-2.11(m, 1H)。

[0256] 实施例5:5-[[4-氯-5-(4-苯基茚满-1-基) 氧基-2-[(1H-四唑-5-基甲基氨基) 甲基] 苯氧基] 甲基] 吡啶-3-甲腈的合成



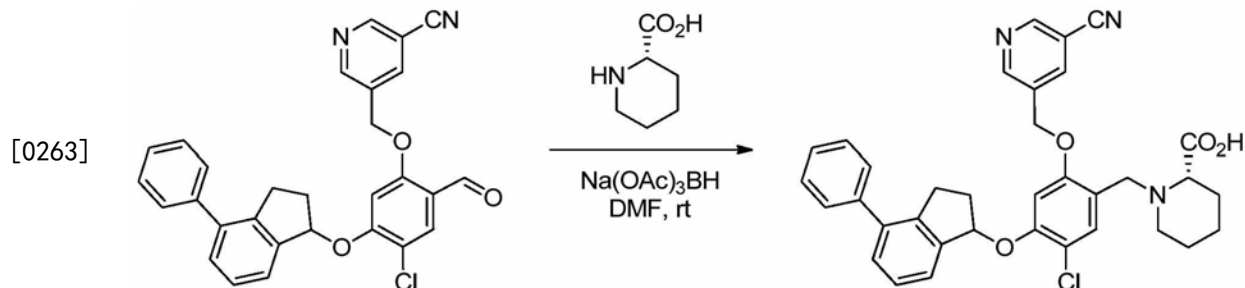
[0258] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-(4-苯基茚满-1-基) 氧基-苯氧基] 甲基] 吡啶-3-甲腈(50mg, 0.104mmol) 的DMF(2mL) 溶液中加入1H-四唑-5-基甲胺(100mg, 0.99mmol), AcOH(100 μ L, 1.66mmol), 然后加入Na(OAc)₃BH(100mg, 0.47mmol), 并将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/IPA(30mL) 稀释, 用水(15mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 并通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O, 含0.1%TFA) 纯化, 得到5-[[4-氯-5-(4-苯基茚满-1-基) 氧基-2-[(1H-四唑-5-基甲基氨基) 甲基] 苯氧基] 甲基] 吡啶-3-甲腈。MS: (ES) C₃₁H₂₇ClN₇O₂ [M+H]⁺m/z 计算值564.2, 实测值564.2。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.94(dd, J=2.9, 2.1Hz, 2H), 8.38(t, J=2.1Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.50-7.26(m, 8H), 7.11(s, 1H), 6.01(dd, J=6.5, 4.3Hz, 1H), 5.38(d, J=1.8Hz, 2H), 4.64-4.55(m, 2H), 4.40(s, 2H), 3.43-3.14(m, 1H), 2.98(ddd, J=16.2, 8.2, 5.3Hz, 1H), 2.55(ddt, J=14.2, 8.2, 6.1Hz, 1H), 2.14(ddt, J=13.3, 8.2, 4.8Hz, 1H)。

[0259] 实施例6:5-[[4-氯-2-[(2-羟基乙基氨基) 甲基]-5-(4-苯基茚满-1-基) 氧基-苯氧基] 甲基] 吡啶-3-甲腈的合成



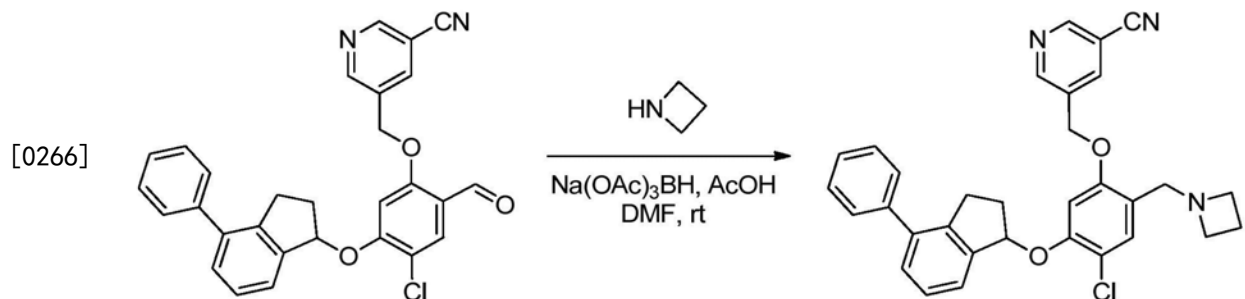
[0261] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(50mg, 0.104mmol)的DMF(2mL)溶液中加入2-氨基乙醇(100μL, 1.64mmol), 然后加入Na(OAc)₃BH(100mg, 0.47mmol), 将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/IPA(30mL)稀释, 用水(15mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 并通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O, 含0.1%TFA)纯化, 获得5-[[4-氯-2-[(2-羟乙基氨基)甲基]-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) C₃₁H₂₉ClN₃O₃[M+H]⁺m/z计算值526.2, 实测值526.2。

[0262] 实施例7: (2S)-1-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯基]甲基]哌啶-2-羧酸的合成



[0264] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(50mg, 0.104mmol)的DMF(2mL)溶液中加入(2S)-哌啶-2-羧酸(100mg, 0.775mmol), 然后加入Na(OAc)₃BH(100mg, 0.47mmol), 将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/IPA(30mL)稀释, 用水(15mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 并通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O, 含0.1%TFA)纯化, 得到(2S)-1-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯基]甲基]哌啶-2-羧酸。MS: (ES) C₃₅H₃₃ClN₃O₄[M+H]⁺m/z计算值594.2, 实测值594.1。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ9.00-8.91(m, 2H), 8.42(d, J=1.9Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.51-7.29(m, 9H), 7.13(d, J=3.5Hz, 1H), 6.03(dd, J=6.4, 4.3Hz, 1H), 5.40(d, J=2.9Hz, 2H), 4.89-4.68(m, 1H), 4.46(d, J=13.6Hz, 1H), 4.38(s, 1H), 3.99(s, 1H), 3.31-3.13(m, 1H), 3.07-2.92(m, 2H), 2.57(dt, J=13.8, 7.5Hz, 1H), 2.31(s, 1H), 2.14(tt, J=8.8, 4.6Hz, 1H), 1.86(s, 2H), 1.61(s, 2H)。

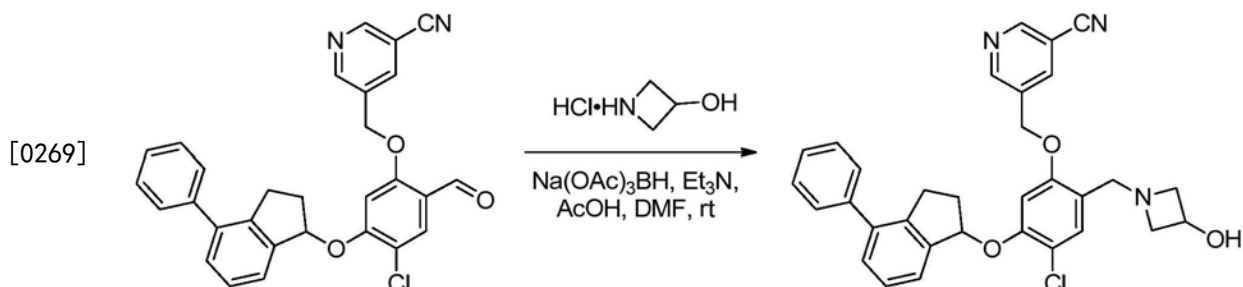
[0265] 实施例8: 5-[[2-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-氯-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈的合成



[0267] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(50mg, 0.104mmol)的DMF(2mL)溶液中加入氮杂环丁烷(100μL, 1.49mmol)、AcOH(100μL, 1.64mmol), 然后加入Na(OAc)₃BH(100mg, 0.47mmol), 将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/IPA(30mL)稀释, 用水(15mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 并通

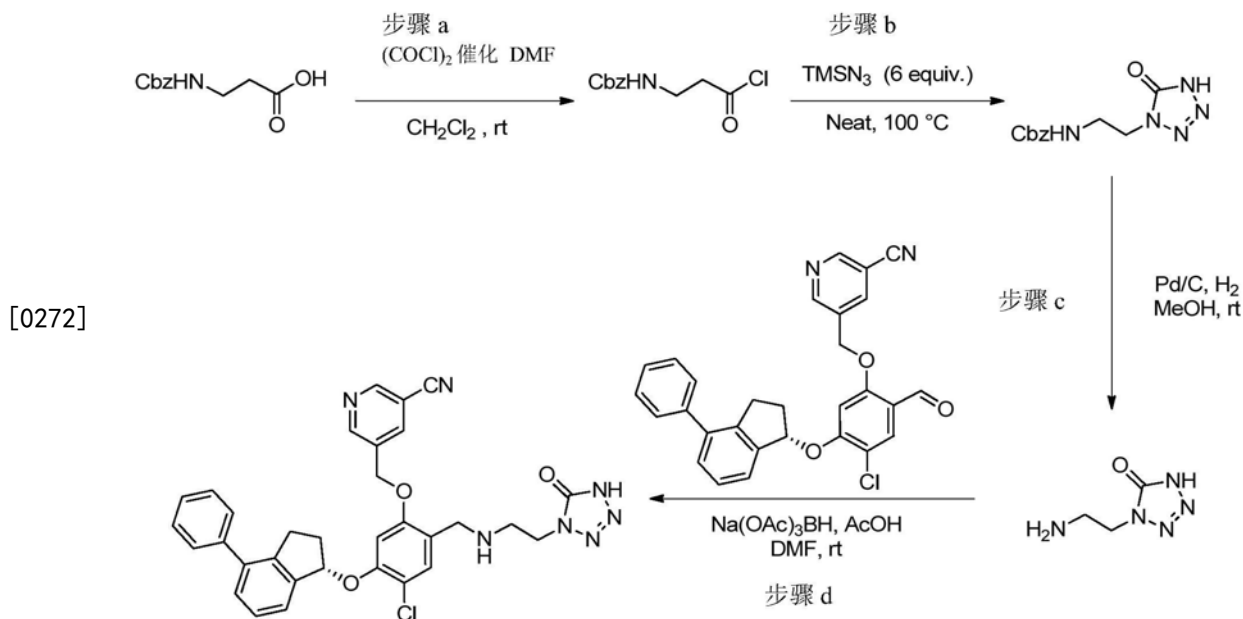
过反相制备型HPLC (CH₃CN-H₂O, 含0.1% TFA) 纯化, 获得5-[[2-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-氯-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) C₃₂H₂₉ClN₃O₂ [M+H]⁺ m/z 计算值522.2, 实测值522.1。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.96 (dd, J=15.9, 2.1Hz, 2H), 8.40 (td, J=2.0, 0.6Hz, 1H), 7.53-7.26 (m, 9H), 7.10 (s, 1H), 6.00 (dd, J=6.5, 4.2Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25-4.04 (m, 4H), 3.36-3.13 (m, 1H), 2.97 (ddd, J=16.2, 8.2, 5.3Hz, 1H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.41 (dt, J=12.0, 5.8Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H)。

[0268] 实施例9: 5-[[4-氯-2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈的合成



[0270] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈 (140mg, 0.292mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (127mg, 1.2mmol)、Et₃N (406μL, 2.92mmol)、AcOH (200μL, 2.92mmol), 然后加入Na (OAc)₃BH (186mg, 0.876mmol), 将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/IPA (30mL) 稀释, 用水 (15mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 并通过反相制备HPLC (CH₃CN-H₂O, 含0.1% TFA) 纯化, 得到5-[[4-氯-2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-5-(4-苯基茚满-1-基)氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) C₃₂H₂₉ClN₃O₃ [M+H]⁺ m/z 计算值538.2, 实测值538.1。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.96 (dd, J=19.5, 2.0Hz, 2H), 8.41 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.54-7.28 (m, 9H), 7.11 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.01 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.57 (t, J=6.6Hz, 1H), 4.46-4.29 (m, 4H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.34-3.13 (m, 1H), 2.98 (ddd, J=16.2, 8.2, 5.4Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H)。

[0271] 实施例10: 5-[[4-氯-2-[[2-(5-氧代-1H-四唑-4-基)乙基氨基]甲基]-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈的合成



[0273] 步骤a:在室温下将草酰氯(5.7mL,67.26mmol)缓慢加入溶解在CH₂Cl₂(75mL)中的3-(苄氧基羰基氨基)丙酸(5g,22.42mmol)中,然后滴加几滴DMF以催化反应(气体逸出立即观察到)。2小时后,将反应混合物真空浓缩。加入另外的CH₂Cl₂(50mL)并真空浓缩,然后在高真空泵上干燥,得到N-(3-氯-3-氧代-丙基)氨基甲酸苄酯,其原样没有进一步的纯化而用于下一步骤。MS(用MeOH淬灭酰氯后):(ES)C₁₂H₁₅N₃O₄Na[M+Na]⁺m/z计算值260.1,实测值260.3。

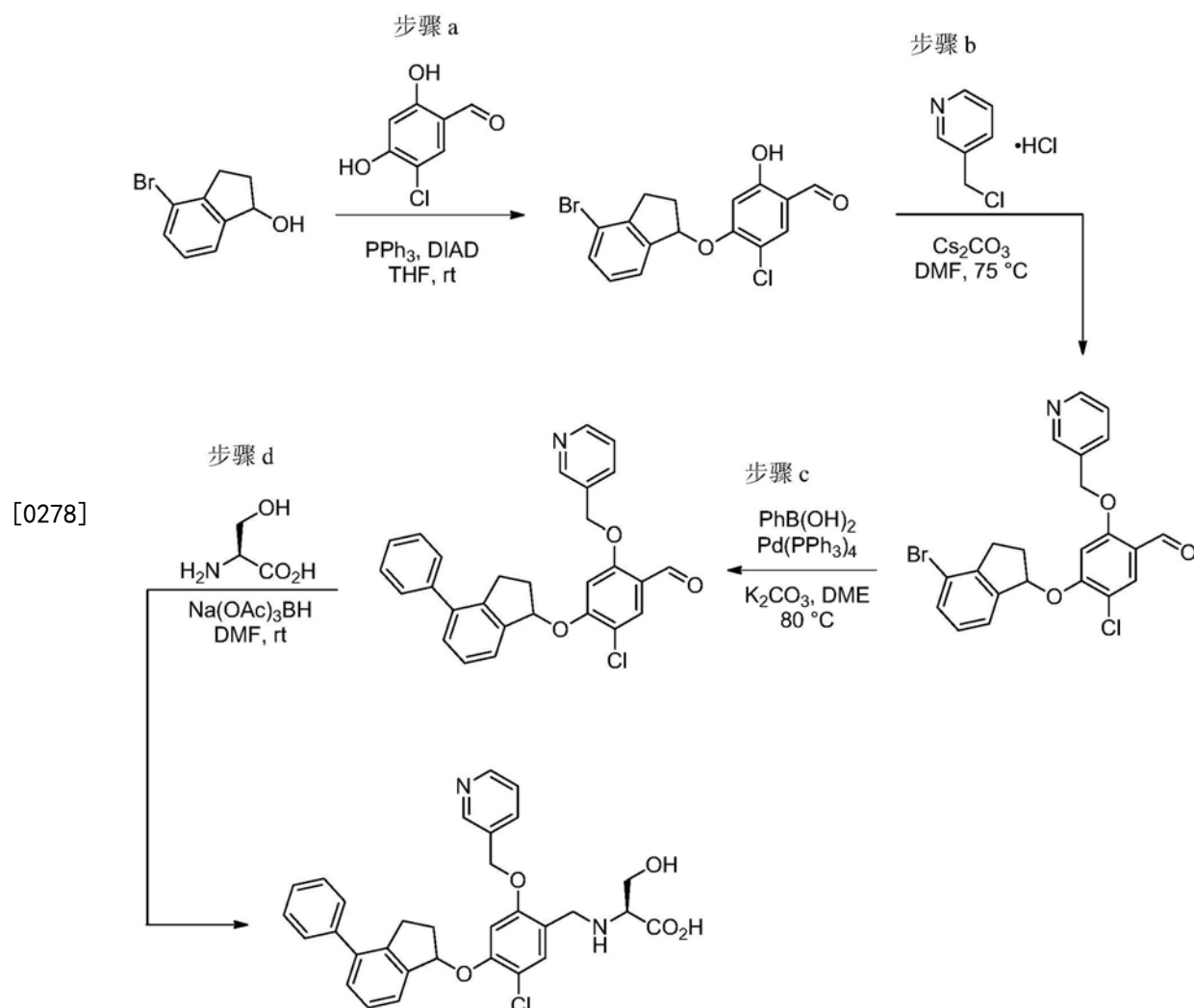
[0274] 步骤b:该程序的安全通知:叠氮化合物具有潜在的爆炸性。该反应在防爆罩后进行。在室温下将TMSN₃(2.4mL,18mmol)缓慢加入到N-(3-氯-3-氧代-丙基)氨基甲酸苄酯(723mg,6mmol)中(观察到气体逸出)。将所得反应混合物加热并在100℃下搅拌过夜。真空除去挥发物,粗产物通过快速色谱法(SiO₂,80%EtOAc的己烷溶液)直接纯化,得到N-[2-(5-氧代-1H-四唑-4-基)乙基]氨基甲酸苄酯。MS:(ES)C₁₁H₁₄N₅O₃[M+H]⁺m/z计算值264.1,实测值264.4(也观察到[M+Na]⁺的显着峰)。

[0275] 步骤c:在帕尔摇瓶中向N-[2-(5-氧代-1H-四唑-4-基)乙基]氨基甲酸苄酯(250mg,0.95mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入10%Pd/C(200mg),将所得悬浮液用氢气吹扫两次,并在室温氢气气氛下(60psi)搅拌1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用MeOH(15mL)洗涤并真空浓缩,得到4-(2-氨基乙基)-1H-四唑-5-酮,其原样用于下一步没有任何进一步的纯化。MS:(ES)C₃H₈N₅O[M+H]⁺m/z计算值130.1,实测值130.3。

[0276] 步骤d:向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(100mg,0.208)的DMF溶液(4mL)中加入4-(2-氨基乙基)-1H-四唑-5-酮(50mg,0.387mmol)、AcOH(50μL,0.53mmol),然后加入Na(OAc)₃BH(90mg,0.424mmol),将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/IPA(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,干燥(MgSO₄),真空浓缩,通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含0.1%TFA)纯化,得到5-[[[4-氯-2-[[2-(5-氧代-1H-四唑-4-基)乙氨基]甲基]-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈,er:~3.5:1。MS:(ES)C₃₂H₂₉ClN₇O₃[M+H]⁺m/z计算值594.2,实测值594.5。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.96(dd,J=27.3,2.0Hz,2H),8.47-8.38(m,1H),7.57-7.39(m,5H),7.41-7.25(m,4H),7.10(s,1H),6.00(dd,J=6.4,4.2Hz,1H),5.45-5.40(m,2H),4.39-

4.30 (m, 4H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.98 (td, $J=8.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H).

[0277] 实施例11: (2S)-2-[[5-氯-4-(4-苯基茚满-1-基)氧基-2-(3-吡啶基甲氧基)苯基]甲基氨基]-3-羟基丙酸的合成



[0279] 步骤a:在室温下向4-溴茚满-1-醇(5.3g, 24.91mmol)的THF(30mL)溶液中加入5-氯-2,4-二羟基-苯甲醛(4.3g, 24.91mmol),然后加入 PPh_3 (6.5g, 24.91mmol),将所得溶液在冰浴中冷却。在0℃下缓慢滴加DIAD(5.03g, 24.91mmol)的THF(10mL)溶液,并在搅拌下将所得溶液升温至室温。在室温下12小时后,真空蒸发挥发物,通过快速色谱法(SiO_2 , 50% EtOAc的己烷溶液)纯化得到的残留物,得到4-(4-溴茚满-1-基)氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛。MS: (ES) $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClO}_3$ [M-H]⁻ m/z计算值365.0,实测值364.9(负模式)。

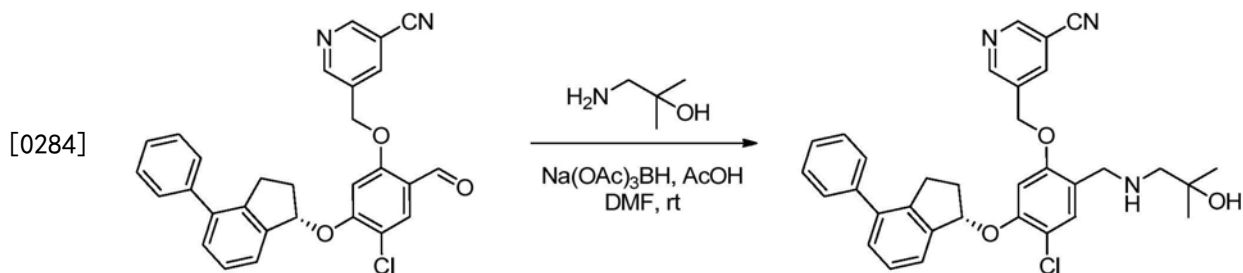
[0280] 步骤b:向4-(4-溴茚满-1-基)氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛(250mg, 0.683mmol)的DMF(3mL)溶液中加入3-(氯甲基)吡啶盐酸盐(225mg, 1.37mmol),然后是 Cs_2CO_3 (444mg, 1.37mmol)。将所得悬浮液在75℃下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,用水(20mL)洗涤,干燥(MgSO_4),真空浓缩,经快速色谱纯化(SiO_2 , 80% EtOAc的己烷溶液),得到4-(4-溴茚满-1-基)氧基-5-氯-2-(3-吡啶基甲氧基)苯甲醛。MS: (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrClNO}_3$ [M+H]⁺ m/z计算值458.0,实测值458.4。

[0281] 步骤c:向4-(4-溴茚满-1-基)氧基-5-氯-2-(3-吡啶基甲氧基)苯甲醛(312mg,

0.683mmol)的DME (5mL)溶液中加入苯基硼酸 (150mg, 将1.08mmol)、 K_2CO_3 (283mg, 2.05mmol)和所得悬浮液用氮气鼓泡1分钟。然后加入 $Pd(PPh_3)_4$ (80mg, 0.0683mmol), 将反应混合物用氮气再鼓泡一分钟并在80℃下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释, 用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 80% EtOAc 的己烷溶液) 纯化获得的粗产物, 得到5-氯-4-(4-苯基茚满-1-基) 氧基-2-(3-吡啶基甲氧基) 苯甲醛。MS: (ES) $C_{28}H_{23}ClNO_3[M+H]^+$ m/z 计算值456.1, 实测值456.2。

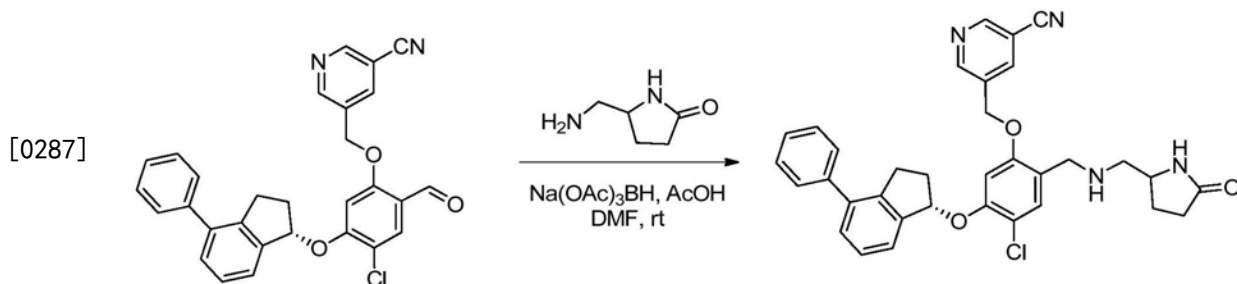
[0282] 步骤d: 向5-氟-4-(4-苯基茚满-1-基) 氧基-2-(3-吡啶基甲氧基) 苯甲醛 (55mg) 的DMF (3mL) 溶液中加入 (2S)-2-氨基-3-羟基-丙酸 (100mg), 然后加入 $Na(OAc)_3BH$ (100mg), 将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 $CHCl_3$ /IPA (30mL) 稀释, 用水 (15mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 真空浓缩, 并通过反相制备型HPLC (CH_3CN-H_2O , 含0.1% TFA) 纯化, 得到 (2S)-2-[[5-氯-4-(4-苯基茚满-1-基) 氧基-2-(3-吡啶基甲氧基) 苯基] 甲基氨基]-3-羟基-丙酸。MS: (ES) $C_{31}H_{30}ClN_2O_5[M+H]^+$ m/z 计算值545.2, 实测值545.4。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=8.0, 5.4$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.41-7.26 (m, 4H), 7.13 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J=6.5, 4.3$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 4.43-4.29 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.20 (ddd, $J=16.4, 8.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.99 (td, $J=8.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H)。

[0283] 实施例12: 5-[[4-氯-2-[[(2-羟基-2-甲基-丙基) 氨基] 甲基]-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基] 氧基-苯氧基] 甲基] 吡啶-3-甲腈的合成



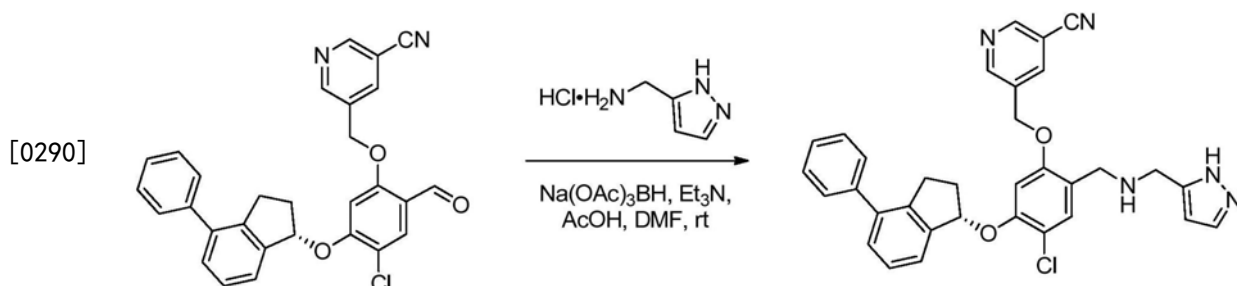
[0285] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基] 氧基-苯氧基] 甲基] 吡啶-3-甲腈 (50mg, 0.104) 的DMF (2mL) 溶液中加入1-氨基-2-甲基-丙-2-醇 (100mg, 0.89mmol)、AcOH (100 μ L, 1.64mmol), 然后加入 $Na(OAc)_3BH$ (100mg, 0.47mmol), 将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 $CHCl_3$ /IPA (30mL) 稀释, 用水 (15mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 真空浓缩, 并通过反相制备型HPLC (CH_3CN-H_2O , 含0.1% TFA) 纯化, 得到5-[[4-氯-2-[[(2-羟基-2-甲基-丙基) 氨基] 甲基]-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基] 氧-苯氧基] 甲基] 吡啶-3-甲腈, er: ~3.5:1。MS: (ES) $C_{33}H_{33}ClN_3O_3[M+H]^+$ m/z 计算值554.2, 实测值554.5。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.96 (dd, $J=19.1, 2.0$ Hz, 2H), 8.42 (dd, $J=2.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.54-7.27 (m, 9H), 7.12 (s, 1H), 6.02 (dd, $J=6.4, 4.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.27-3.14 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 3H), 2.63-2.49 (m, 1H), 2.15 (ddt, $J=13.4, 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=8.6$ Hz, 6H)。

[0286] 实施例13: 5-[[4-氯-2-[[(5-氧代吡咯烷-2-基) 甲基氨基] 甲基]-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基] 氧基-苯氧基] 甲基] 吡啶-3-甲腈的合成



[0288] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈 (50mg, 0.104) 的 DMF (2mL) 溶液中加入5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮 (100mg, 0.877mmol)、 AcOH (100 μL , 1.66mmol), 然后加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (100mg, 0.47mmol), 将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 CHCl_3/IPA (30mL) 稀释, 用水 (15mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 真空浓缩, 并通过反相制备型HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 含0.1% TFA) 纯化, 得到5-[[4-氯-2-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲基氨基]甲基]-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈, er: ~3.5:1。MS: (ES) $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值579.2, 实测值579.5。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.97 (dd, $J=18.3, 2.0\text{Hz}$, 2H), 8.39 (td, $J=2.1, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.23 (m, 8H), 7.12 (s, 1H), 6.05-5.97 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 2H), 4.36-4.20 (m, 2H), 3.99 (p, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.29-3.11 (m, 3H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.47-2.26 (m, 3H), 2.13 (ddt, $J=13.2, 8.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H)。

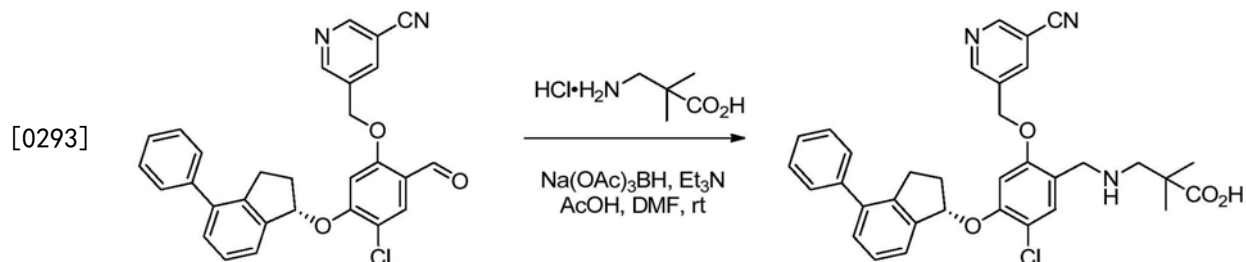
[0289] 实施例14: 5-[[4-氯-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-2-[(1H-吡唑-5-基甲基氨基)甲基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈的合成



[0291] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈 (50mg, 0.104) 的 DMF (2mL) 溶液中加入1H-吡唑-5-基甲胺盐酸盐 (100mg, 0.75mmol)、 Et_3N (100 μL , 0.723mmol)、 AcOH (100 μL , 1.66mmol), 然后加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (100mg, 0.47mmol) 并将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 CHCl_3/IPA (30mL) 稀释, 用水 (15mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 真空浓缩, 并通过反相制备型HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 含0.1% TFA) 纯化, 得到5-[[4-氯-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-2-[(1H-吡唑-5-基甲基氨基)甲基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈, er: ~3.5:1。MS: (ES) $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值562.2, 实测值562.5。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.93 (dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$, 2H), 8.33 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.26 (m, 9H), 7.10 (s, 1H), 6.41 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.01 (dd, $J=6.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 5.42-5.30 (m, 2H), 4.25 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 4H), 3.34-3.14 (m, 1H), 2.98 (ddd, $J=16.2, 8.2, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.55 (ddt, $J=13.9, 8.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 2.14 (ddt, $J=13.3, 8.5, 5.0\text{Hz}$, 1H)。

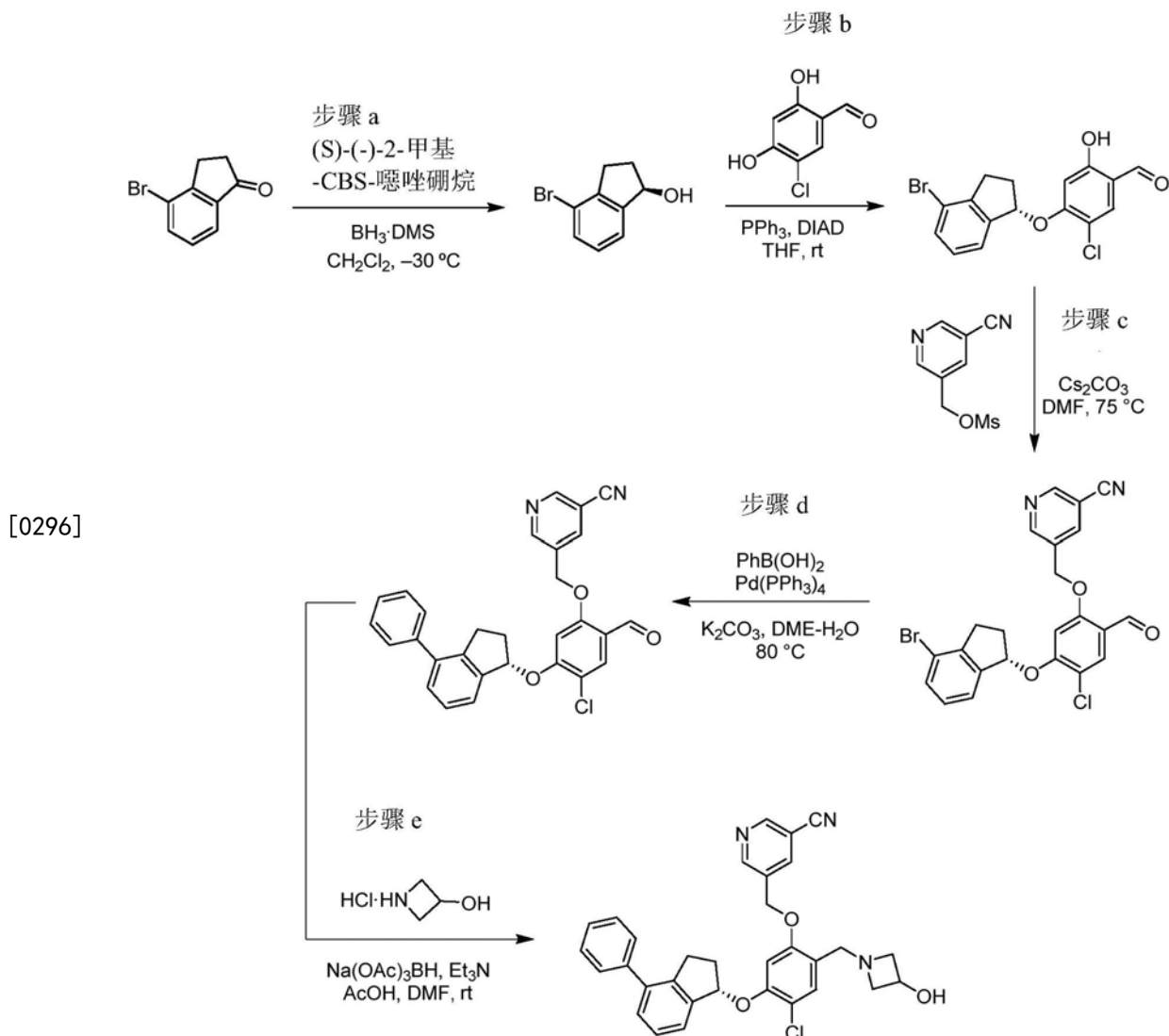
[0292] 实施例15: 3-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-苯基茚满-1-

基]氧基-苯基]甲氨基]-2,2-二甲基丙酸的合成



[0294] 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(50mg,0.104mmol)的DMF(2mL)溶液中加入3-氨基-2,2-二甲基-丙酸盐盐酸盐(100mg,0.653mmol)、Et₃N(100μL,0.723mmol)、AcOH(100μL,1.66mmol),然后加入Na(OAc)₃BH(100mg,0.47mmol),将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/IPA(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,干燥(MgSO₄),真空浓缩,并通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含0.1%TFA)纯化,得到3-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-2,2-二甲基-丙酸,er:~3.5:1。MS:(ES)C₃₄H₃₃ClN₃O₄[M+H]⁺m/z计算值582.2,实测值582.5。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ9.02(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.44(s,1H),7.51(s,1H),7.45(d,J=2.0Hz,7H),7.31(s,1H),7.11(s,1H),6.01(dd,J=6.5,4.2Hz,1H),5.43(d,J=2.2Hz,2H),4.26(s,2H),3.09(d,J=15.0Hz,3H),3.04-2.90(m,1H),2.62-2.45(m,1H),2.24-2.05(m,1H),1.28(d,J=7.9Hz,6H)。

[0295] 实施例16: (5-[[4-氯-2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-5-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈的合成



[0297] 步骤a:在氮气气氛,室温下向配有内部温度计的500mL三颈圆底烧瓶中加入(S)-(-)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(7.1mL,7.1mmol,1M THF)和硼烷-二甲基硫醚(3.6mL,7.2mmol,2M THF)。将混合物搅拌10分钟,然后用二氯甲烷(60mL)稀释。在室温下加入硼烷-二甲基硫醚(130mL,260mmol,2M THF)并将混合物冷却至 -30°C 。在25分钟内缓慢加入4-溴茚满-1-酮(13.6g,64.4mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液,同时保持内部温度在 -30°C 至 -20°C 之间。1小时后,通过逐滴加入甲醇(50mL)小心地淬灭反应。真空除去溶剂,粗制固体通过快速色谱(15%EtOAc的己烷溶液)纯化。将得到的纯(R)-4-溴茚满-1-醇从1:5EtOAc/己烷(100mL)中重结晶,得到产物,其具有99.2%ee。通过对手性分析色谱柱(RegisCell)250×4.6mm柱上以1.2mL/min的流速和5%异丙醇的己烷溶液的等度流动相分离的峰作积分来确定对映体过量。MS:(ES) $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}[\text{M-OH}]^+_{\text{m/z}}$ 计算值197.0,实测值197.2。手性HPLC:使用5%IPA的己烷溶液洗脱7(R)-4-溴茚满-1-醇: $t_{\text{R}}=7.63\text{min}$ 。

[0298] 步骤b:向冷却的(0°C) (R)-4-溴茚满-1-醇(11.2g,52.6mmol)、5-氯-2,4-二羟基-苯甲醛(9.1g,52.6mmol)溶液,和三苯基膦(13.8g,52.6mmol)的THF(100mL)溶液中缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(10.3mL,52.6mmol)的THF(25mL)溶液。使混合物逐渐升温至室温三天。真空除去挥发物,通过快速色谱法(20%EtOAc的己烷溶液)纯化得到的粗残留物,得到

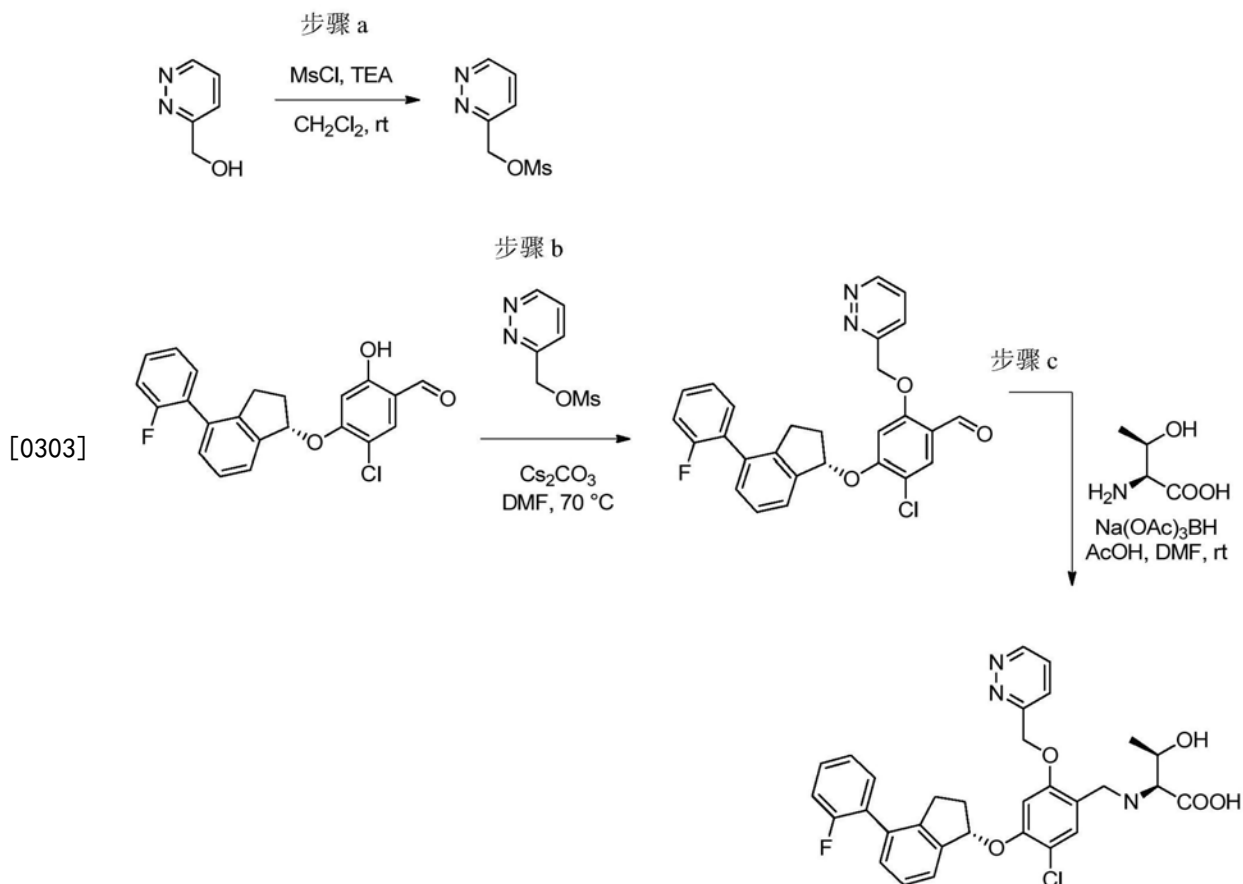
4-[(1S) -4-溴茚满-1-基]氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛。在反应过程中观察到大约22%的外消旋化,并且所得产物的对映体比率为~3.5:1。通过对手性分析色谱柱(RegisCell) 250×4.6mm柱上以1mL/min的流速和50%异丙醇的己烷溶液的等度流动相的分离峰作积分来确定对映体比率(所需对映体 t_R =6.68min,不需要的对映体 t_R =5.45min)。实施例17至36中描述的所有最终化合物均使用该er:~3.5:1的中间体制备。MS: (ES) $C_{16}H_{12}BRC10_3[M-H]^-$ m/z 计算值365.0,实测值365.1。

[0299] 步骤c:向4-[(1S) -4-溴茚满-1-基]氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛(2.0g, 5.4mmol)的DMF(12mL)溶液中加入(5-氰基-3-吡啶基)甲基甲磺酸酯(1.5g, 7.1mmol),然后加入 CS_2CO_3 (3.5g, 11mmol)。将所得悬浮液在75℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用水(20mL)洗涤。将水层用EtOAc(2×25mL)再萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到5-[[5-[(1S) -4-溴茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) $C_{23}H_{16}BRC1N_2O_3[M+H]^+$ m/z 计算值483.0,实测值483.2。

[0300] 步骤d:向5-[[5-[(1S) -4-溴茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(0.83g, 1.7mmol)的1,2-二甲氧基乙烷(10mL)溶液中加入苯基硼酸(0.22g, 1.8mmol)、2M K_2CO_3 水溶液(1.3mL, 2.6mmol),并将所得混合物用氮气鼓泡几分钟。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(0.10g, 0.086mmol),将反应混合物在80℃搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S) -4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) $C_{29}H_{21}C1N_2O_3[M+H]^+$ m/z 计算值481.1,实测值481.4。

[0301] 步骤e:向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1S) -4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(150mg, 0.31)在DMF(3mL)的溶液中加入氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(130mg, 1.2mmol)、三乙胺(0.40mL, 2.9mmol)、乙酸(0.20mL, 2.9mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(190mg, 0.88mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用2:1CHCl₃/i-PrOH(30mL)稀释,并用水(15mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(CH_3CN-H_2O , 含有0.1%TFA)纯化粗残留物,得到(5-[[4-氯-2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-5-[(1S) -4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈,为二-三氟乙酸盐。基于步骤b中使用的中间体的对映体比例,估计最终化合物的非对映异构体比率为约3:1, er:~3.5:1。MS: (ES) $C_{32}H_{28}C1N_3O_3[M+H]^+$ m/z 计算值538.2,实测值538.5。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d) δ8.98(s, 1H), 8.94(d, J=1.9Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.49-7.40(m, 4H), 7.40-7.33(m, 2H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.11(d, J=8.5Hz, 1H), 6.01(t, J=5.4Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 4.56(m, 1H), 4.43(s, 2H), 4.40-4.28(m, 2H), 4.06-3.88(m, 2H), 3.21-3.13(m, 1H), 3.04-2.88(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.13(m, 1H)。

[0302] 实施例17: (2S, 3R) -2-[[5-氯-4-[(1S) -4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-(哒嗪-3-基甲氧基)苯基]甲氨基]-3-羟基-丁酸的合成



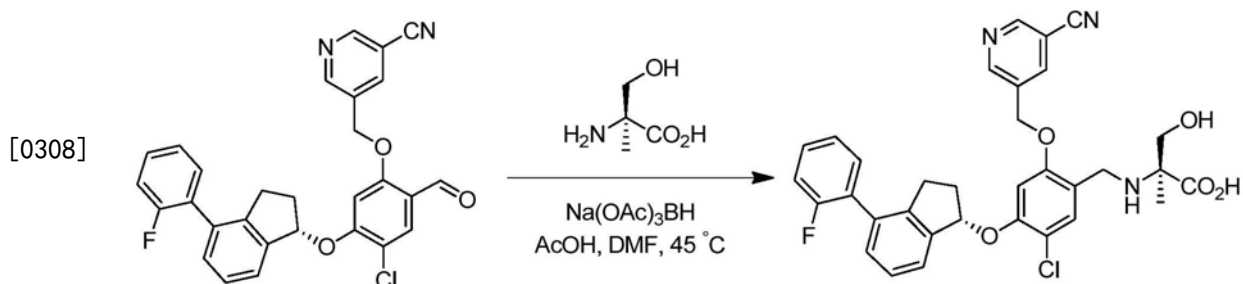
[0304] 步骤a: 向冷的 (0℃) 吡啶-3-基甲醇 (500mg, 4.5mmol) 和三乙胺 (1.26mL, 9.1mmol) 的 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液中逐滴加入甲磺酰氯 (0.60mL, 7.8mmol)。将所得混合物升温至室温并搅拌1小时。将反应混合物加入水中, 分离有机相。用EtOAc萃取水相, 并在真空中从合并的有机层中除去溶剂。通过快速色谱法 (SiO_2 , 50% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗残留物, 得到甲磺酸 (2-氯嘧啶-5-基) 甲酯。

[0305] 步骤b: 向5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-羟基苯甲醛 (150mg, 0.393mmol) 和吡啶-3-基甲基甲磺酸酯 (111mg, 0.56mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入碳酸铯 (255mg, 0.8mmol)。将混合物在70℃下搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 并通过快速色谱法纯化粗残留物, 得到5-氯-2-[(2-氯嘧啶-5-基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯甲醛。MS: (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值475.1, 实测值475.2。

[0306] 步骤c: 向5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛 (50mg, 0.1mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入 (2S,3R)-2-氨基-3-羟基-丁酸 (100mg, 0.57mmol)、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (100mg, 0.49mmol) 和乙酸 (0.10mL, 1.8mmol)。将所得悬浮液在45℃下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 CHCl_3 /i-PrOH (5mL) 稀释, 用水 (1mL) 洗涤, 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 含有0.1% TFA) 纯化粗残留物。合并组分并用2:1 CHCl_3 /i-PrOH (30mL) 稀释。用饱和 NaHCO_3 水溶液 (15mL) 洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩得到 (2S,3R)-2-[[[5-氯-2-[(5-氨基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]乙酰基]氨基]-3-羟基丁酸, dr: ~3.5:1。MS: (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClFN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值578.2, 实测值578.3。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ : ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.87 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.66 (ddd, $J=2.5, 1.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.48-

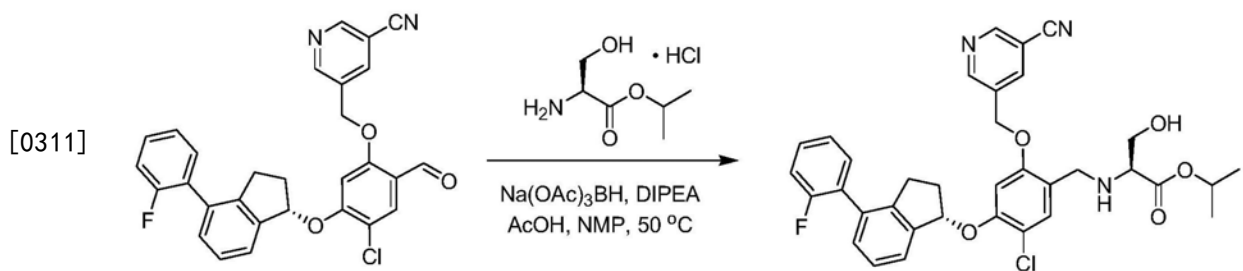
7.14 (m, 8H), 7.10 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.94 (dd, $J=6.4, 4.3\text{Hz}$, 1H), 5.60-5.45 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.14 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.52 (dq, $J=13.8, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.07 (ddq, $J=13.3, 8.9, 5.0, 4.6\text{Hz}$, 1H), 1.35-1.25 (m, 3H).

[0307] 实施例18: (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-2-甲基-丙酸的合成



[0309] 向5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈 (50mg, 0.1mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入 (2S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基-丙酸 (100mg, 0.84mmol)、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (100mg, 0.49mmol) 和乙酸 (0.10mL, 1.8mmol)。将所得悬浮液在45℃下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 $\text{CHCl}_3/\text{i-PrOH}$ (5mL) 稀释, 用水 (1mL) 洗涤, 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 含有0.1% TFA) 纯化粗残留物。合并组分并用2:1 $\text{CHCl}_3/\text{i-PrOH}$ (30mL) 稀释。用饱和 NaHCO_3 水溶液 (15mL) 洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩得到 (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-2-甲基-丙酸, dr: ~3.5:1。MS: (ES) $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClFN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值602.2, 实测值602.1。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.99 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.89 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.44 (dt, $J=9.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.14 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.00 (dd, $J=6.6, 4.4\text{Hz}$, 1H), 5.45-5.32 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.92 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.02 (ddd, $J=16.2, 8.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.82 (ddd, $J=16.2, 8.2, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.43 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.44 (s, 3H)。

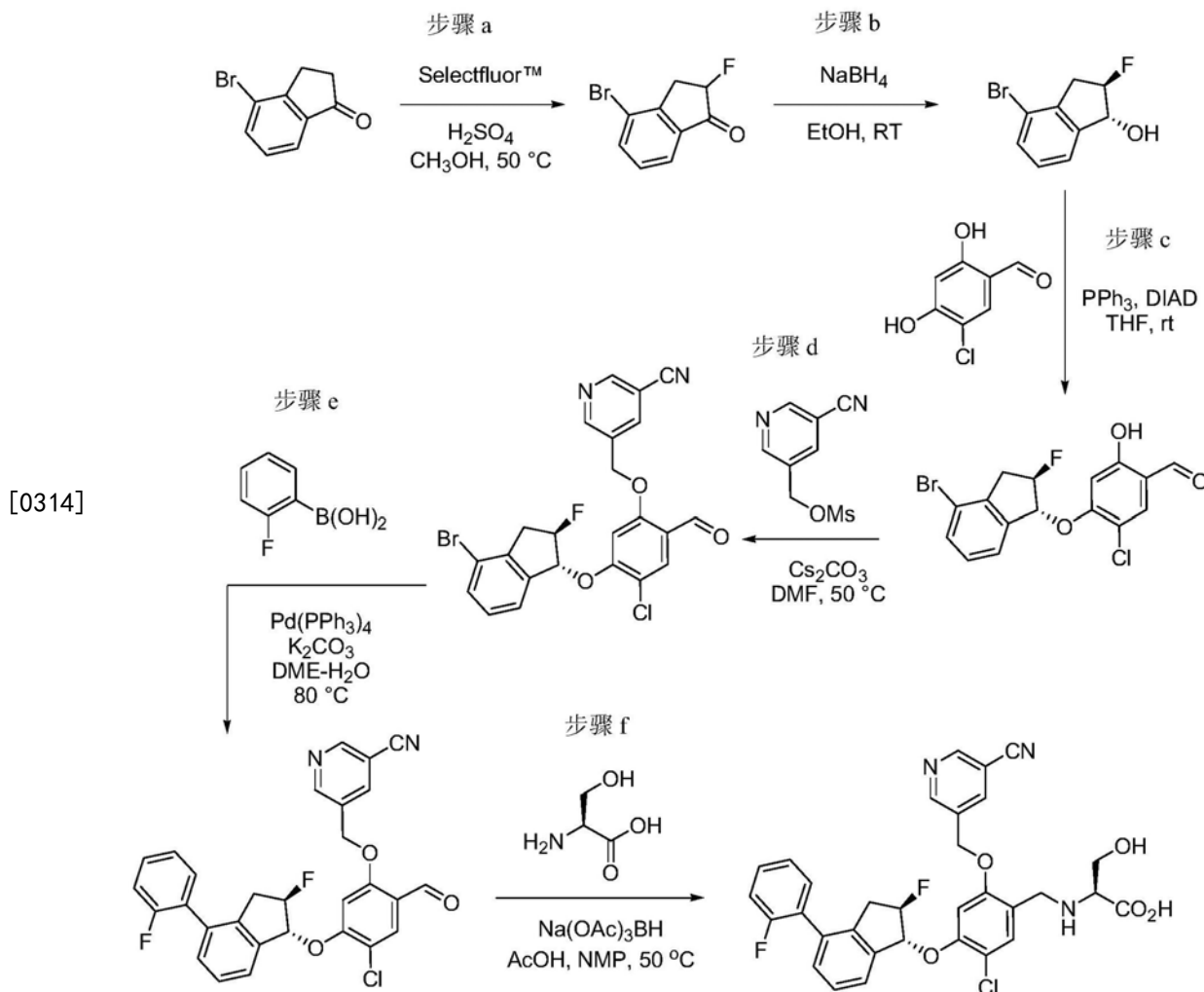
[0310] 实施例19: 1-甲基乙基 (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基苯基]甲基氨基]-3-羟基丙酸酯的合成



[0312] 向5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈 (67mg) 在NMP (1mL, 0.13mmol) 中的溶液加入L-丝氨酸异丙酯盐酸盐 (110mg, 0.59mmol, 根据药物化学杂志, 53 (19), 6625-6837; 2010中的程序制备), N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺 (0.09mL, 0.50mmol), $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (100mg, 0.49mmol) 和乙酸 (0.10mL, 1.8mmol)。将所得悬浮液在50℃下搅拌20分钟。将反应混合物用2:1 $\text{CHCl}_3/\text{i-PrOH}$ (5mL) 稀释, 用水 (1mL) 洗涤, 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 含有0.1% TFA) 纯化粗残留物, 得到1-甲基乙基 (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟

苯基) 茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸酯, 为三氟乙酸盐。通过使纯化的组分通过安捷伦科技PL-HCO3MP SPE柱中和盐以获得中性形式。dr: ~3.5:1。MS: (ES) $C_{35}H_{33}ClFN_3O_5[M+H]^+$ m/z 计算值630.2, 实测值630.2。 1H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.97 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45-7.17 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 6H)。

[0313] 实施例20: (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1R,2R)-2-氟-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成



[0315] 步骤a: 向溶解在甲醇(110mL)中的4-溴茚满-1-酮(10g, 47mmol)溶液中加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(氟试剂(SelectfluorTM), 25g, 71mmol)和98%硫酸(0.25mL)。将混合物在50℃下搅拌17小时后, 将其过滤除去白色固体。真空除去滤液中的溶剂, 并通过快速色谱法(6% MTBE的己烷溶液)纯化粗固体, 得到2-氟-4-溴茚满-1-酮。MS: (ES) $C_9H_7BrFO[M+H]^+$ m/z 计算值279.0, 实测值279.2。

[0316] 步骤b: 向4-溴-2-氟茚满-1-酮(2.0g, 8.7mmol)的乙醇(40mL)溶液中加入硼氢化钠(380mg, 10mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭。真空除去乙醇, 残留物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通

过快速色谱法纯化粗固体,得到4-溴-2-氟茚满-1-醇。MS: (ES) $C_9H_7BrF[M-OH]^+$ m/z 计算值213.0,实测值213.0。该产物任意指定反式构型,rel-(1R,2R)-4-溴-2-氟茚满-1-醇。

[0317] 步骤c:向冷却的(0℃)rel-(1R,2R)-4-溴-2-氟茚满-1-醇(1.2g,5.3mmol),5-氯-2,4-二羟基苯甲醛(0.96g,5.6mmol)和三苯基膦(1.5g,5.7mmol)的THF(40mL)溶液中缓慢加入DIAD(1.2g,5.6mmol)的THF(40mL)溶液。将混合物升温至室温并搅拌16小时。真空除去挥发物,通过快速色谱法(20%EtOAc的己烷溶液)纯化得到的粗残留物,得到4-[rel-(1R,2R)-4-溴-2-氟-茚满-1-基]氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛。¹H NMR(400MHz,DMSO-d) δ 11.25(s,1H),10.10(s,1H),7.71(s,1H),7.67(d,J=8.8Hz),7.49(d,J=8.0Hz),7.33(d,J=7.6Hz),7.00(s,1H),6.20(dd,J=16Hz,2.8Hz),5.65-5.47(m,1H),3.62-3.46(m,1H),3.21-3.03(m,1H)。

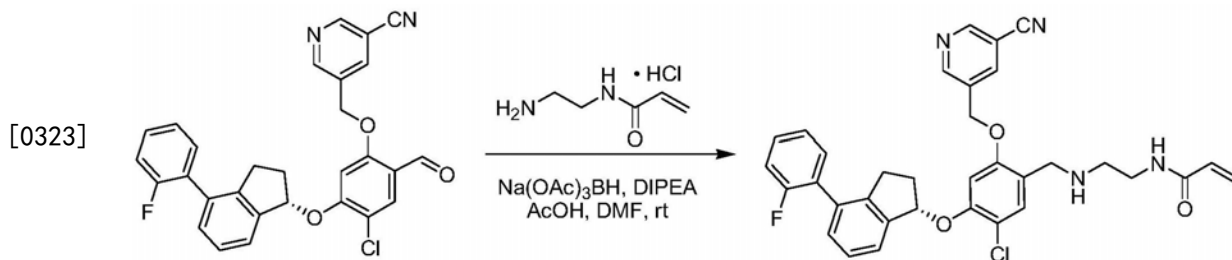
[0318] 步骤d:向4-[rel-(1R,2R)-4-溴-2-氟-茚满-1-基]氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛(340mg,0.87mmol)的DMF(4mL)溶液中加入(5-氰基-3-吡啶基)甲基甲磺酸酯(300mg,1.4mmol),然后加入 CS_2CO_3 (1.0g,3.1mmol)。将所得悬浮液在50℃下搅拌30分钟。将反应混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤,将有机层真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗残留物,得到5-[[5-[rel-(1R,2R)-4-溴-2-氟-茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS:

[0319] (ES) $C_{23}H_{16}BrClFN_2O_3[M+H]^+$ m/z 计算值501.0,实测值501.0。

[0320] 步骤e:向5-[[5-[rel-(1R,2R)-4-溴-2-氟-茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(270mg,0.54mmol)的DME(5mL)溶液中加入2-氟苯基硼酸(120mg,0.86mmol)、 K_2CO_3 (240mg,1.7mmol),并将所得混合物用氮气鼓泡几分钟。然后加入Pd(PPh_3)₄(110mg,0.096mmol),将反应混合物在80℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩,粗产物经快速色谱纯化(SiO_2 ,30%EtOAc的己烷溶液),得到5-[[4-氯-5-[rel-(1R,2R)-2-氟-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) $C_{29}H_{20}ClF_2N_2O_3[M+H]^+$ m/z 计算值517.1,实测值517.1。

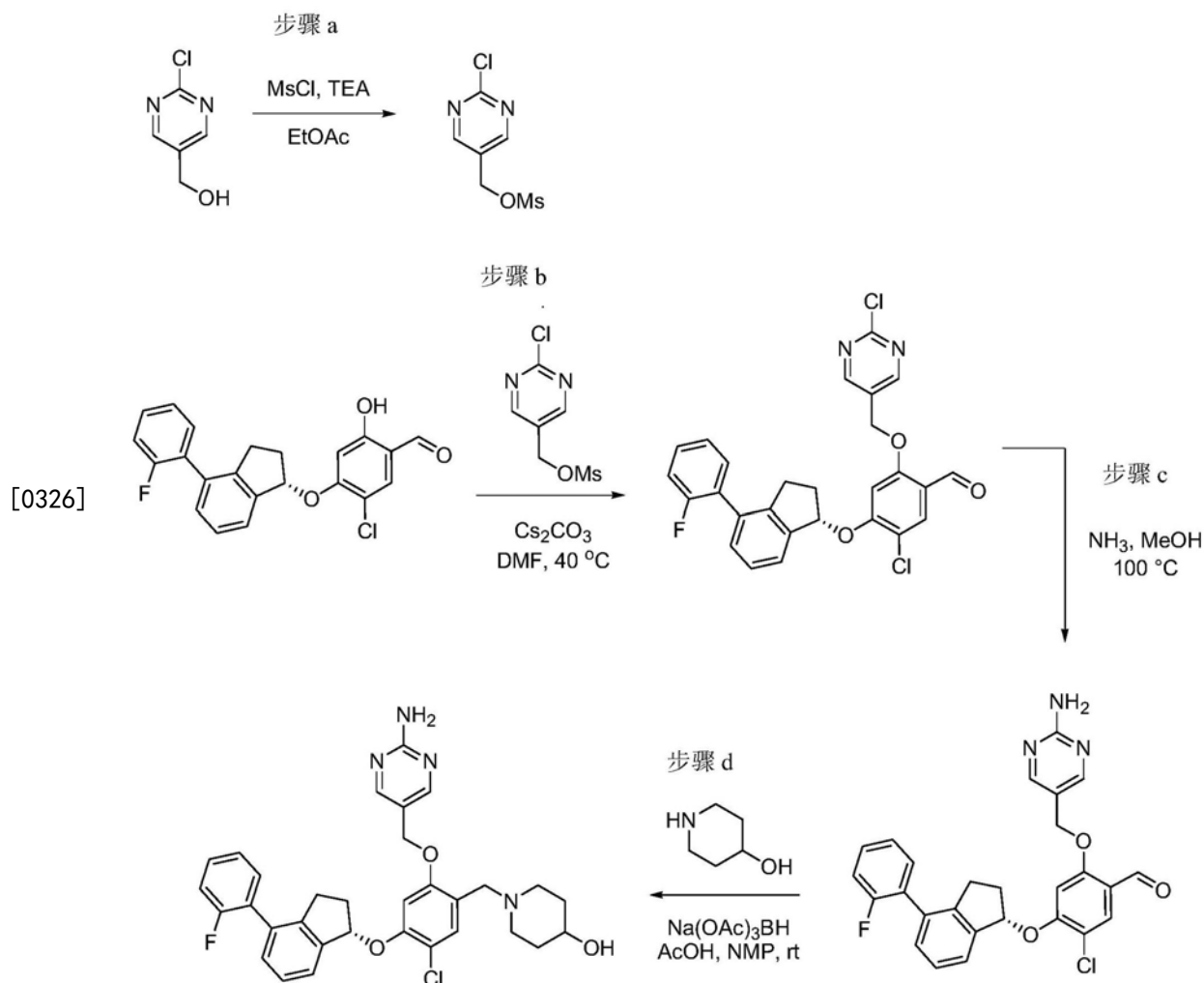
[0321] 步骤f:向5-[[4-氯-5-[rel-(1R,2R)-2-氟-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(50mg,0.097mmol)的DMF(2mL)溶液中加入L-丝氨酸(100mg,0.95mmol)、 $Na(OAc)_3BH$ (105mg,0.50mmol)和乙酸(0.10mL,1.8mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌2小时。将反应混合物用2:1CHCl₃/i-PrOH(5mL)稀释,用水(1mL)洗涤,并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含有0.1%TFA)纯化粗残留物,得到(2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[rel-(1R,2R)-2-氟-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸。为了获得中性形式,将纯化的HPLC组分用碳酸氢钠碱化,并真空除去溶剂。将残留物溶于2:1CHCl₃/i-PrOH中,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。最后将残留物从水/乙腈中冻干,得到粉末。MS: (ES) $C_{32}H_{27}ClF_2N_3O_5[M+H]^+$ m/z 计算值606.2,实测值606.2。¹H NMR(400MHz,甲醇-d) δ 8.98(s,1H),8.92(s,1H),8.42(s,1H),7.58(s,1H),7.47-7.35(m,5H),7.31-7.19(m,3H),6.11(dd,J=16Hz,3.7Hz,1H),5.50-5.30(m,3H),4.44-4.29(m,2H),4.02(s,3H),3.45-3.33(m,1H),3.17-3.02(m,1H)。

[0322] 实施例21:N-[2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1基]氧基-苯基]甲基氨基]乙基]丙-2-烯酰胺的合成



[0324] 向5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(54mg, 0.11mmol)的DMF(2mL)溶液加入N-(2-氨基乙基)丙-2-烯酰胺盐酸盐(104mg, 0.69mmol, 按照分析化学, 86(5)2429-2435; 2014中的方法制备)、N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺(0.12mL, 0.69mmol)、Na(OAc)₃BH(96mg, 0.45mmol)和乙酸(16毫克, 0.27毫摩尔)。将得到的悬浮液在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物用2:1CHCl₃/i-PrOH(5mL)稀释, 用水(1mL)洗涤, 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O, 含有0.1%TFA)纯化粗残留物, 得到N-[2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]乙基]丙-2-烯酰胺, 为三氟乙酸盐。通过使纯化的级分通过安捷伦科技PL-HC03MP SPE柱中和盐以获得中性形式。er: ~3.5:1。MS: (ES) C₃₄H₃₁ClFN₄O₃[M+H]⁺m/z 计算值597.2, 实测值597.5。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d) δ9.00(d, J=2.3Hz, 1H), 8.92(d, J=2.0Hz, 1H), 8.42(t, J=1.9Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.45-7.30(m, 5H), 7.28-7.16(m, 2H), 7.09(s, 1H), 6.22(s, 1H), 6.20(d, J=1.2Hz, 1H), 6.02(dd, J=6.8Hz, 4.0Hz), 5.71(dd, J=6.4Hz, 5.6Hz, 1H), 5.42(m, 2H), 3.52(t, J=4.8Hz, 2H), 3.22(t, J=6.0Hz, 2H), 3.08-2.98(m, 1H), 2.88-2.78(m, 1H), 2.60-2.50(m, 1H), 2.17-2.07(m, 1H)。

[0325] 实施例22: 1-[[2-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲氧基]-5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基]哌啶-4-醇的合成



[0327] 步骤a:向冷(0℃)的(2-氯嘧啶-5-基)甲醇(710mg,4.9mmol)和三乙胺(1.8mL,13mmol)的EtOAc(20mL)溶液中滴加甲磺酰氯(0.60mL,7.8mmol)。将所得混合物升温至室温并搅拌2天。将反应混合物加入水中,分离有机相。用EtOAc萃取水相,并真空除去合并的有机层中的溶剂。通过快速色谱法(SiO₂,50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗残留物,得到(2-氯嘧啶-5-基)甲基甲磺酸酯。MS:(ES)C₆H₈ClN₂O₃S[M+H]⁺m/z计算值223.0,实测值223.0。

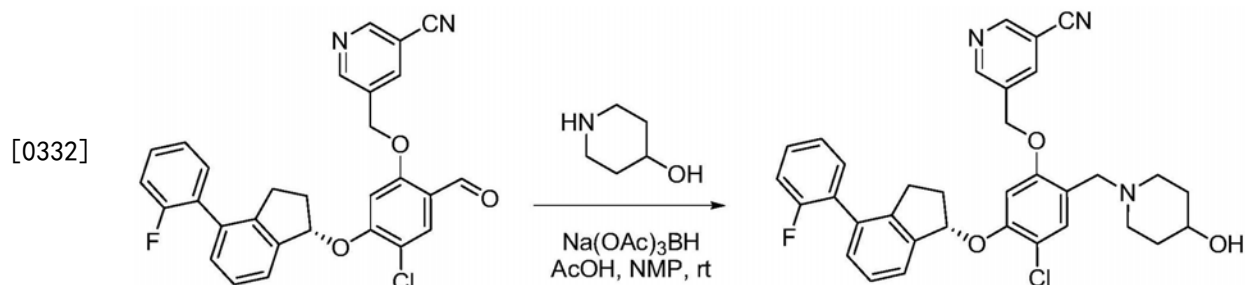
[0328] 步骤b:向5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-羟基苯甲醛(200mg,0.52mmol)和(2-氯嘧啶-5-基)甲基甲磺酸酯(200mg,0.90mmol)的DMF(2mL)溶液中加入碳酸铯(400mg,1.2mmol)。将混合物在40℃下搅拌过夜。真空除去溶剂,粗残留物经快速色谱纯化,得到5-氯-2-[(2-氯嘧啶-5-基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯甲醛。MS:(ES)C₂₇H₂₀Cl₂FN₂O₃[M+H]⁺m/z计算值509.1,实测值509.2。

[0329] 步骤c:向在4mL玻璃小瓶中的5-氯-2-[(2-氯嘧啶-5-基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯甲醛(50mg,的0.098mmol)的THF(1mL)溶液中加入7M氨的甲醇溶液(1.4mL,9.8mmol)。将小瓶用聚四氟乙烯衬里的螺旋盖固定,并置于保持在100℃的铝加热块中4小时。从反应混合物中除去溶剂,2-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲氧基]-5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基苯甲醛的粗残留物无需纯化直接使用。MS:(ES)C₂₇H₂₂ClFN₂O₃[M+H]⁺m/z计算值490.1,实测值490.2。

[0330] 步骤d:向2-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲氧基]-5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-

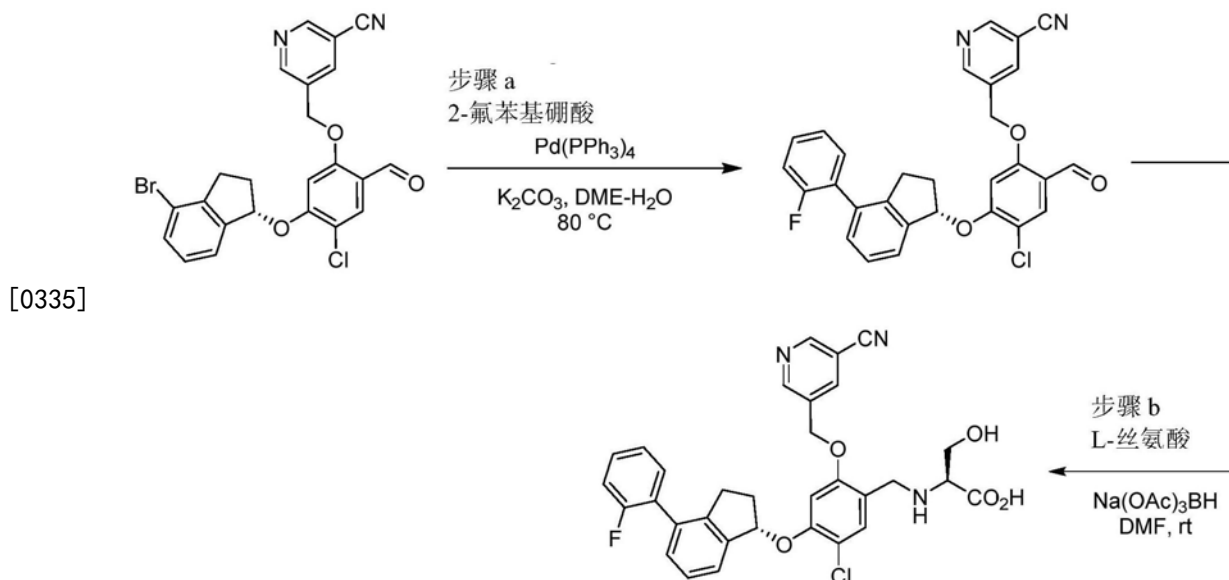
基]氧基苯甲醛粗品 (50mg, 0.1mmol) 的NMP (1mL) 溶液中加入4-羟基哌啶 (113mg, 1.1mmol)、Na(OAc)₃BH (125mg, 0.59mmol) 和乙酸 (0.075mL, 1.3mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后在50℃下再搅拌6小时。将得到的悬浮液在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物用2:1CHCl₃/i-PrOH (5mL) 稀释, 用水 (1mL) 洗涤, 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC (CH₃CN-H₂O, 含有0.1%TFA) 纯化粗残留物, 得到1-[[2-[(2-氨基嘧啶-5-基)甲氧基]-5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基]哌啶-4-醇, 为三氟乙酸盐。通过使纯化的组分通过安捷伦科技PL-HC03MP SPE柱中和盐以获得中性形式。er:~3.5:1。MS: (ES) C₃₂H₃₃ClFN₄O₃ [M+H]⁺m/z计算值575.2, 实测值575.4。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ8.45 (d, J=2.9Hz, 2H), 7.52 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.45-7.14 (m, 7H), 6.07 (dd, J=6.8Hz, 4.8Hz, 1H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.23 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H)。

[0331] 实施例23: 5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-[(4-羟基-1-哌啶基)甲基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈的合成



[0333] 向5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈 (170mg, 0.34mmol) 的NMP (2mL) 溶液中加入4-羟基哌啶 (256mg, 2.5mmol)、Na(OAc)₃BH (253mg, 1.2mmol) 和乙酸 (0.040mL, 0.7mmol)。将得到的悬浮液在室温下搅拌1天。将反应混合物用2:1CHCl₃/i-PrOH (12mL) 稀释, 用水 (4mL) 洗涤, 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC (CH₃CN-H₂O, 含有0.1%TFA) 纯化粗残留物, 得到5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-[(4-羟基-1-哌啶基)甲基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈, er:~3.5:1。MS: (ES) C₃₄H₃₂ClFN₃O₃ [M+H]⁺m/z计算值584.2, 实测值584.4。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ8.90 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.43 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 5H), 7.21-7.09 (m, 2H), 7.05 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.00-5.96 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.23 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 1H)。

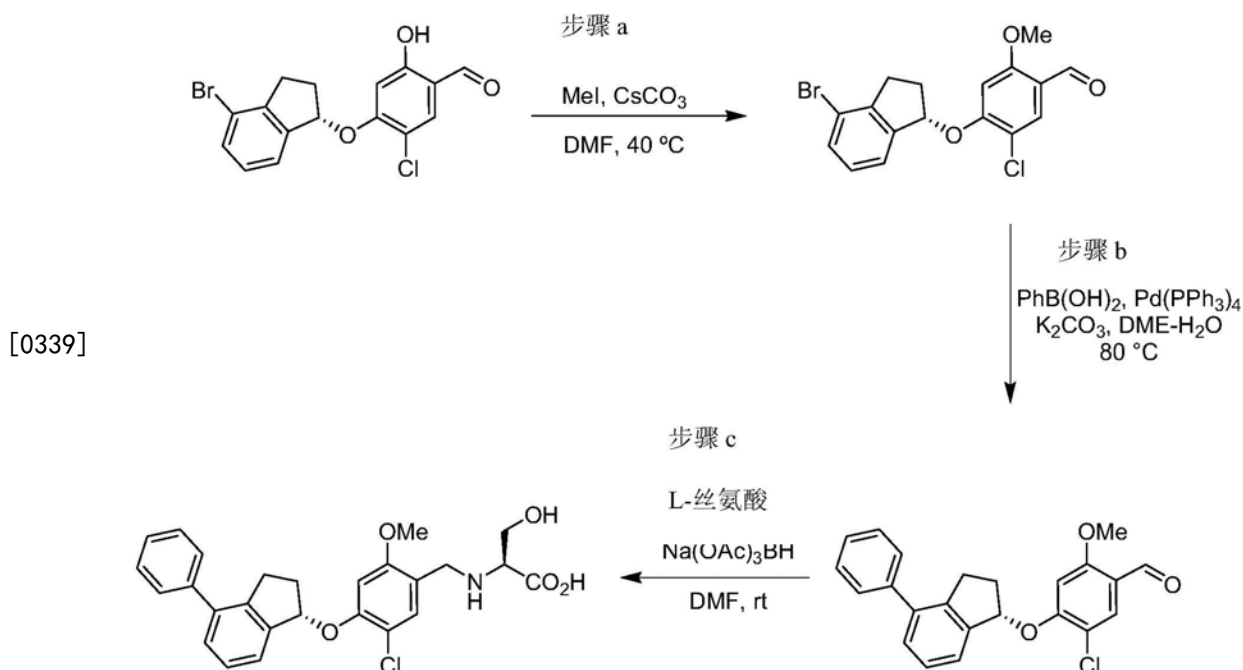
[0334] 实施例24: (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成



[0336] 步骤a: 向5-[[5-[(1S)-4-溴-茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈 (570mg, 1.2mmol) 的1,2-二甲氧基乙烷 (10mL) 的溶液中加入2-氟苯基硼酸 (250mg, 1.8mmol)、2M K_2CO_3 水溶液 (1.20mL, 3.5mmol), 并将所得混合物用氮气鼓泡几分钟。然后加入四(三苯基膦)钯 (0) (140mg, 0.12mmol), 将反应混合物在80°C下搅拌2小时。冷却至室温后, 将反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释, 并用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 40% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗产物, 得到5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值499.1, 实测值499.1。

[0337] 步骤b: 向5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈 (50mg, 0.10mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入L-丝氨酸 (100mg, 0.95mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (150mg, 0.71mmol)。将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 CHCl_3 /i-PrOH (30mL) 稀释, 用水 (15mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$, 含有0.1% TFA) 纯化粗残留物, 得到 (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸, 为二-三氟乙酸盐, dr: ~3.5:1。MS: (ES) $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值588.2, 实测值588.4。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.99 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 7.30-7.15 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.08-5.99 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.31 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 3H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H)。

[0338] 实施例25: (2S)-2-[[5-氯-2-甲氧基-4-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成



[0340] 步骤a:向4-[(1S)-4-溴茚满-1-基]氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛(200mg,0.54mmol)的DMF(1mL)溶液中加入碘甲烷(130μL,2.1mmol),然后加入Cs₂CO₃(360mg,1.1mmol)。将所得悬浮液在40℃下搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物用二氯甲烷(15mL)稀释,并用水(20mL)洗涤。将水层用二氯甲烷(2×20mL)再萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,真空浓缩,得到4-[(1S)-4-溴茚满-1-基]氧基-5-氯-2-甲氧基-苯甲醛。MS:(ES)C₁₇H₁₄BrClO₃[M+Na]⁺m/z计算值403.0,实测值403.2。

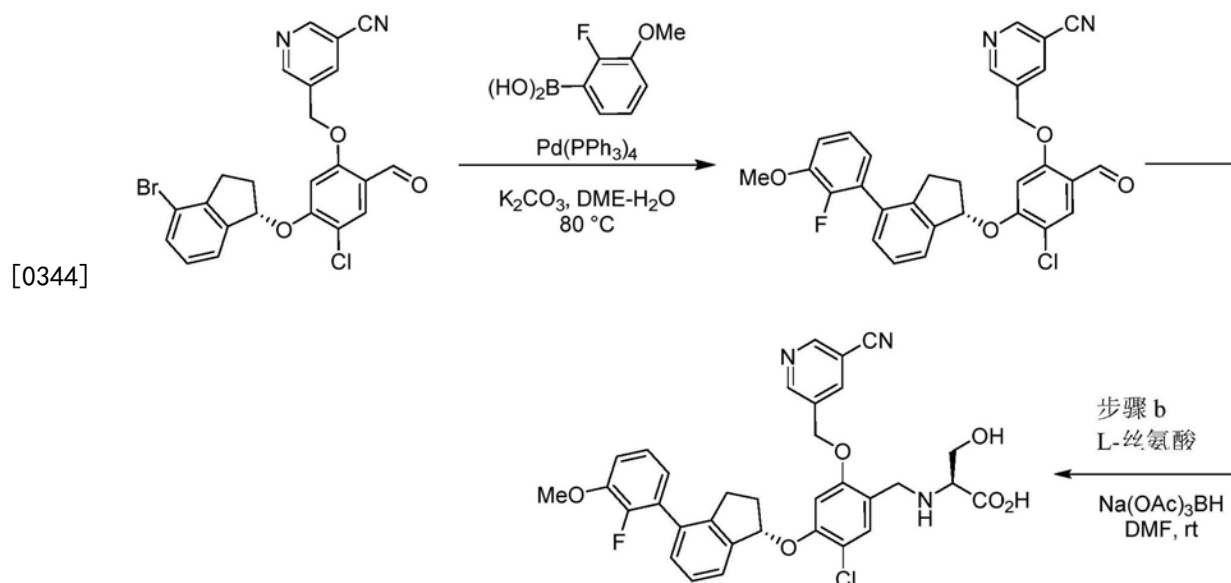
[0341] 步骤b:向4-[(1S)-4-溴茚满-1-基]氧基-5-氯-2-甲氧基-苯甲醛(210mg,0.54mmol)的DME(5mL)溶液中加入苯基硼酸(79mg,0.65mmol)、2M K₂CO₃水溶液(0.41mL,0.81mmol),并将所得混合物用氮气鼓泡几分钟。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(31mg,0.81mmol),将反应混合物在80℃搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用水(15mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到5-氯-2-甲氧基-4-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯甲醛。MS:(ES)C₂₃H₁₉ClO₃[M+Na]⁺m/z计算值401.1,实测值401.3。

[0342] 步骤c:向5-氯-2-甲氧基-4-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯甲醛(100mg,0.26mmol)的DMF(3mL)溶液中加入L-丝氨酸(100mg,0.95mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(150mg,0.71mmol)。将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/i-PrOH(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含有0.1%TFA)纯化粗残留物,得到(2S)-2-[[5-氯-2-甲氧基-4-[(1S)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯基]氨基]-3-羟基-丙酸作为二-三氟乙酸盐,dr:~3.5:1。MS:(ES)C₂₆H₂₆ClNO₆[M+Na]⁺m/z计算值490.1,实测值490.3。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.48-7.37(m,6H),7.37-7.30(m,3H),7.00(s,1H),6.01(dd,J=6.4,4.2Hz,1H),4.33(d,J=13.1Hz,1H),4.23(d,J=13.2Hz,1H),4.04-3.98(m,2H),3.96(s,3H),3.93(t,J=4.2Hz,1H),3.26-3.15(m,1H),2.98(ddd,J=16.2,8.2,5.4Hz,1H),2.59(ddt,J=13.9,8.1,6.0Hz,1H),2.24-2.10(m,1H)。

[0343] 实施例26:(2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟-3-

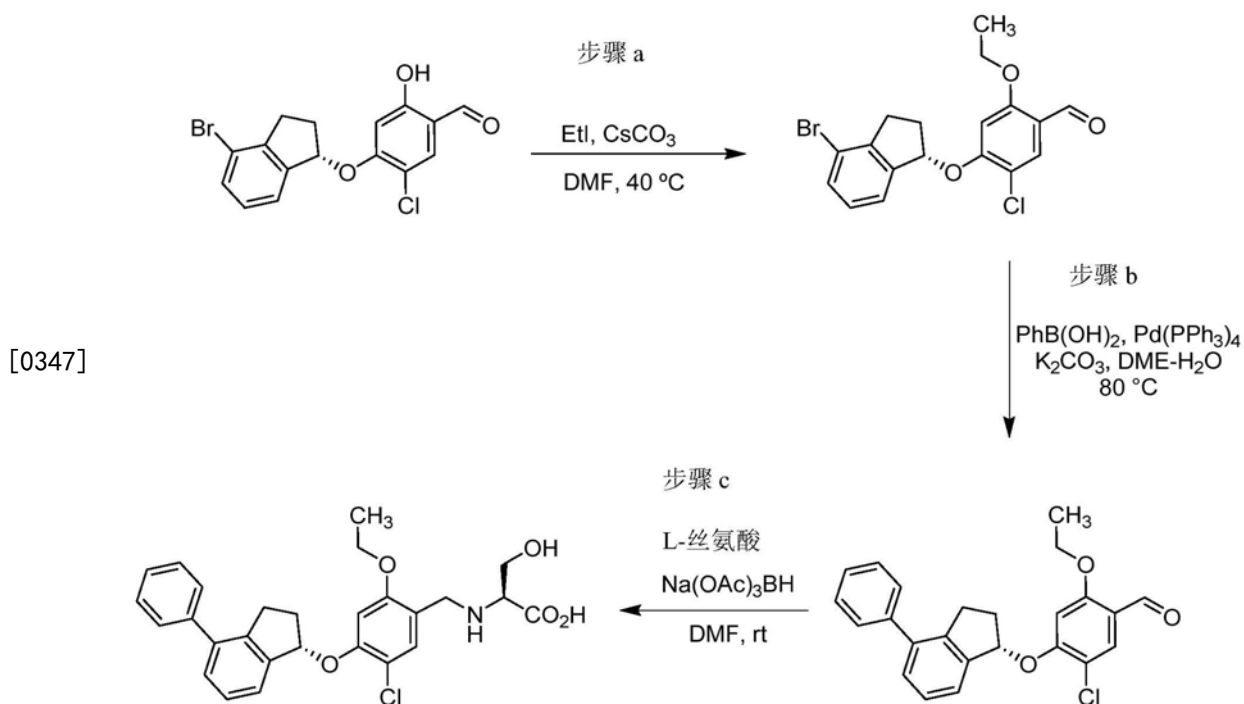
甲氧基-苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

步骤 a



[0345] (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟-3-甲氧基-苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成以与实施例24类似的方式进行,在步骤a中用2-氟-3-甲氧基苯基硼酸代替2-氟苯基硼酸。dr: ~3.5:1。MS: (ES) C₃₃H₂₉ClFN₃O₆ [M+H]⁺ m/z 计算值618.2, 实测值618.4。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.99 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (dd, J=19.5, 7.3Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23-7.04 (m, 3H), 6.89 (t, J=7.1Hz, 1H), 6.07-5.98 (m, 1H), 5.37 (d, J=2.7Hz, 2H), 4.38 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.31 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (d, J=0.6Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H)。

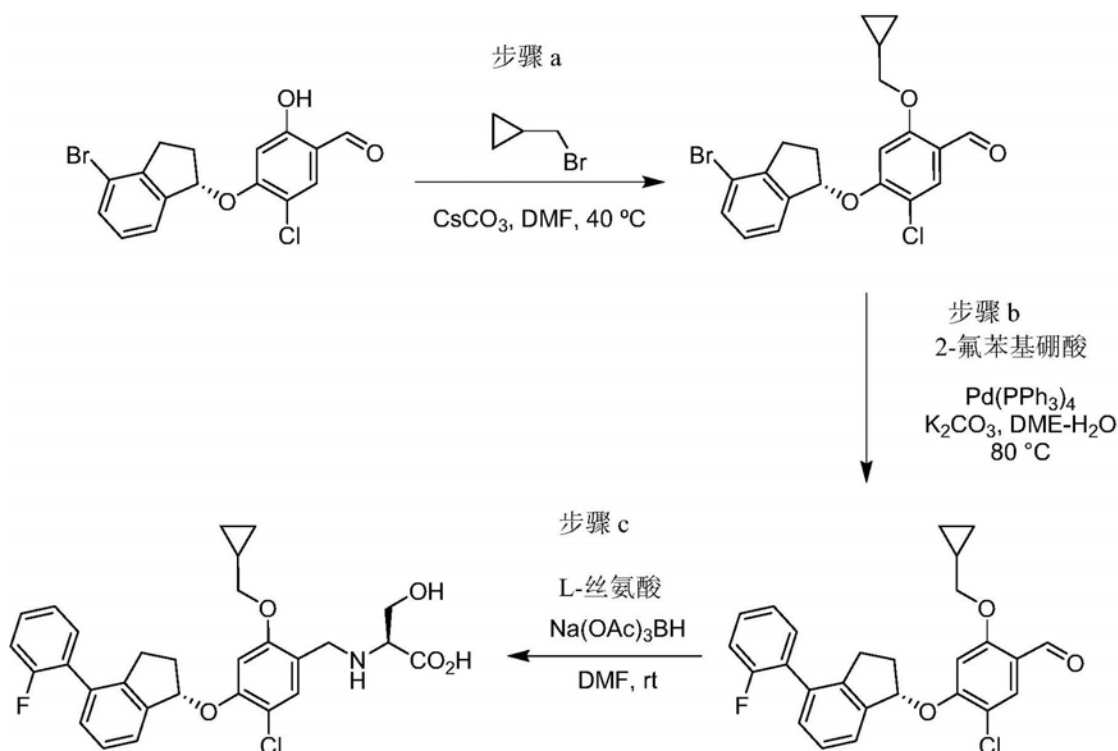
[0346] 实施例27: (2S)-2-[[5-氯-2-乙氧基-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基丙酸的合成



[0348] (2S)-2-[[5-氯-2-乙氧基-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成以与实施例25类似的方式进行,在步骤a中用碘乙烷代替碘甲烷,在步骤b中用2-氟苯硼酸代替苯基硼酸。dr:~3.5:1。MS: (ES) C₂₇H₂₇ClFNO₅ [M+Na]⁺ m/z 计算值522.2,实测值522.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.39 (m, 4H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 4.14 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.72 (dd, J=11.2, 4.5Hz, 1H), 3.62 (dd, J=11.2, 6.5Hz, 1H), 3.31 (r s, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 1H), 2.57 (dt, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.37 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0349] 实施例28: (2S)-2-[[5-氯-2-(环丙基甲氧基)-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

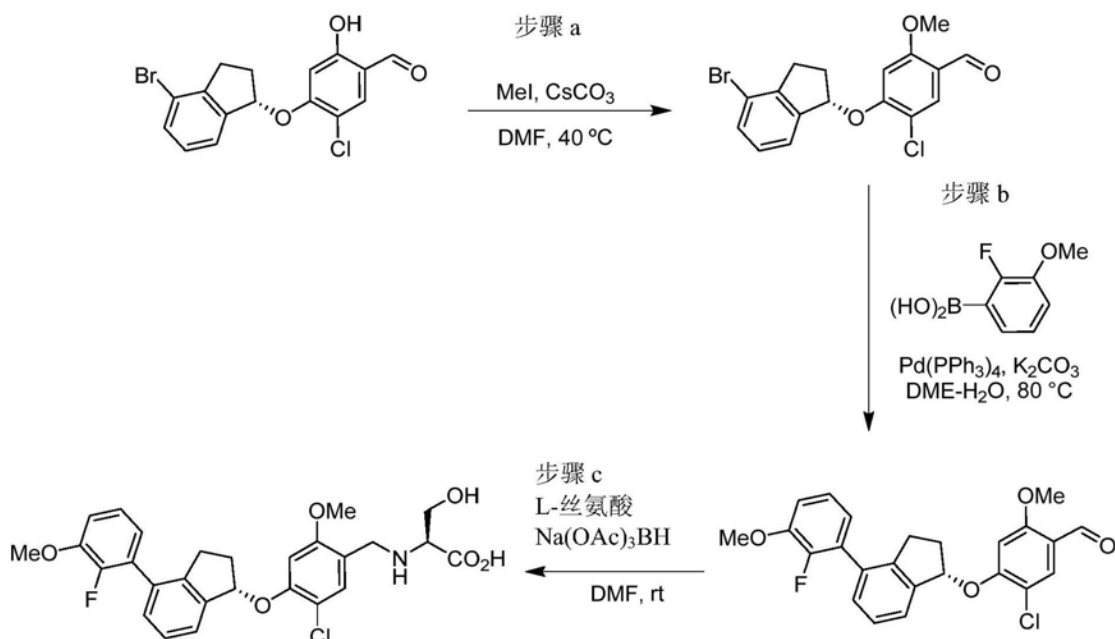
[0350]



[0351] (2S)-2-[[5-氯-2-(环丙基甲氧基)-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲氨基]-3-羟基-丙酸的合成以与实施例25类似的方式进行,在步骤a中用环丙基甲基溴代替碘甲烷,在步骤b中用2-氟苯基硼酸代替苯基硼酸。dr: ~3.5:1。MS: (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClFNO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 计算值548.2,实测值548.4。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.45 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=17.8, 8.2\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.06-5.94 (m, 1H), 4.36 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.08-3.88 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。

[0352] 实施例29: (2S)-2-[[5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟-3-甲氧基-苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

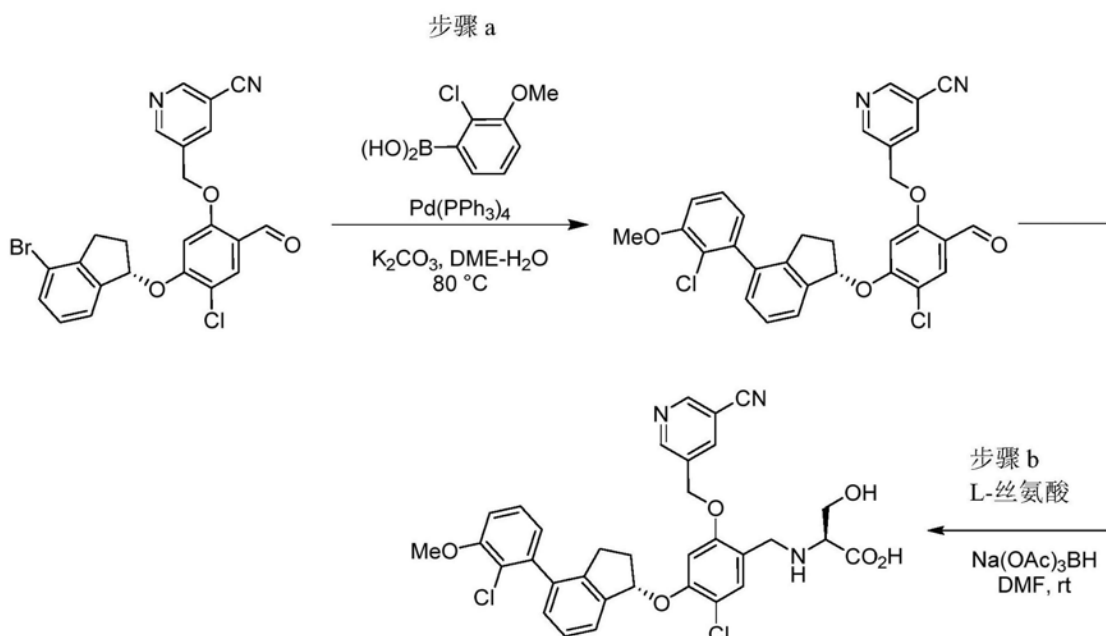
[0353]



[0354] (2S)-2-[[5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟-3-甲氧基-苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成以与实施例25类似的方式进行,在步骤b中用2-氟-3-甲氧基苯基硼酸代替苯基硼酸。dr:~3.5:1。MS: (ES) $C_{27}H_{27}ClFN_2O_6$ $[M+H]^+$ m/z 计算值516.2, 实测值516.4。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.44 (s, 1H), 7.43 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12 (td, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (ddd, J=8.0, 6.3, 1.9Hz, 1H), 6.03 (dd, J=6.5, 4.3Hz, 1H), 4.33 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.23 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (d, J=4.2Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.61 (dq, J=13.7, 6.3Hz, 1H), 2.17 (ddt, J=13.3, 9.1, 5.0Hz, 1H)。

[0355] 实施例30: (2S)-2-[[5-氯-4-[(1S)-4-(2-氯-3-甲氧基-苯基)茚满-1-基]氧基-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

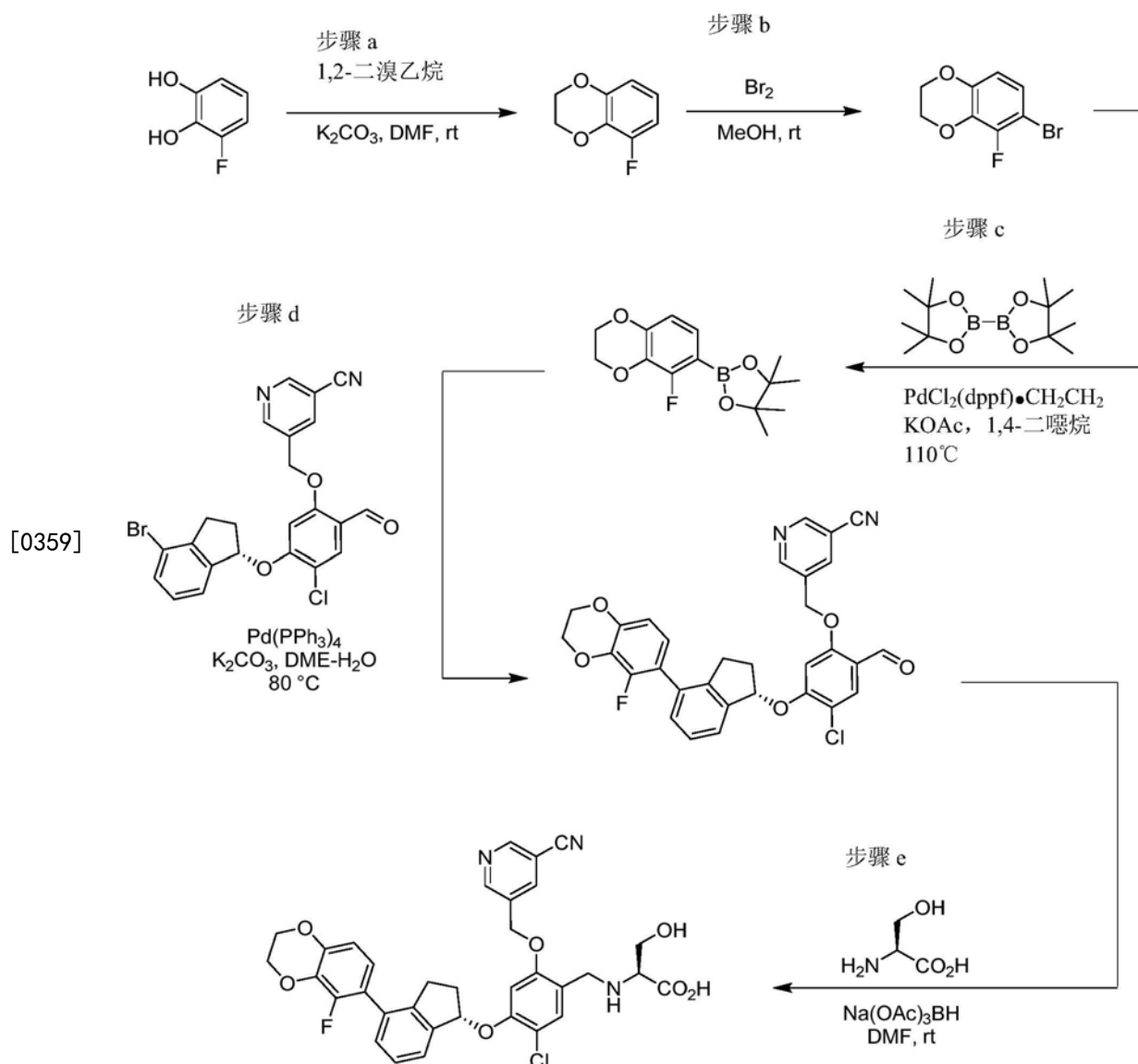
[0356]



[0357] (2S)-2-[[5-氯-4-[(1S)-4-(2-氯-3-甲氧基-苯基)茚满-1-基]氧基-2-[(5-氰

基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成以与实施例24类似的方式进行,在步骤a中用2-氯-3-甲氧基苯基硼酸代替2-氟苯基硼酸。 $\text{dr}:\sim 3.5:1$ 。MS: (ES) $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634.2m/z计算值,实测值634.4。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.92 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.18 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.07 (dd, $J=8.3, 1.4\text{Hz}$, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.02 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.01 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.06-2.90m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 1H)。

[0358] 实施例31: (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基丙酸)的合成



[0360] 步骤a:向3-氟代儿茶酚(5.30g, 41.2mmol)和 K_2CO_3 (17.1g, 124mmol)的DMF(50mL)溶液中加入1,2-二溴乙烷(3.90mL, 45.3mmol)并将混合物搅拌在室温下保持4天。加入水(50mL)并将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 6.78-6.71 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 2H), 4.40-4.24 (m,

4H)。

[0361] 步骤b:向冷却的(0℃)5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烷(1.0g,6.5mmol)的甲醇(25mL)溶液中加入溴(1.2g,0.40mL,7.8mmol),并将所得混合物升温至室温。搅拌24小时后,加入饱和的焦亚硫酸钠水溶液(100mL),用二氯甲烷(3×25mL)萃取溶液。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到6-溴-5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英。¹H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ6.96(ddt,J=9.0,7.0,0.5Hz,1H),6.59(ddt,J=9.0,2.1,0.5Hz,1H),4.34-4.25(m,4H)。

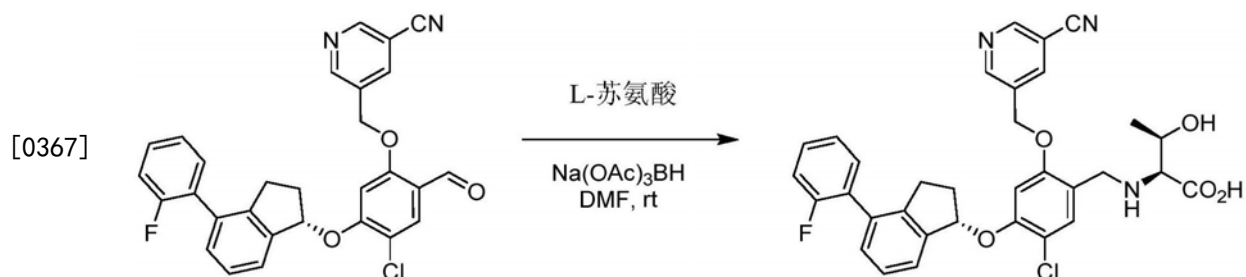
[0362] 步骤c:向6-溴-5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英(705mg,3.02mmol),双(频哪醇合)二硼(1.53g,6.04mmol)和乙酸钾(890mg,9.06mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(244mg,0.299mmol)。将混合物在100℃下加热并搅拌3小时。冷却至室温后,加入水(30mL)并将反应混合物用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,10%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到2-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.19-7.02(m,1H),6.63(ddd,J=8.4,1.5,0.6Hz,1H),4.36-4.22(m,4H),1.32(d,J=0.6Hz,12H)。

[0363] 步骤d:向5-[[5-[(1S)-4-溴-茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(100mg,0.20mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(4mL)和2M K₂CO₃水溶液(0.40mL,0.80mmol)中的溶液中加入2-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(120mg,0.41mmol),并将所得混合物用氮气鼓泡几分钟。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(25mg,0.020mmol)并将反应混合物在80℃下搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用水(20mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS:(ES) C₃₁H₂₂ClFN₂O₅[M+H]⁺m/z计算值557.1,实测值557.4。

[0364] 步骤e:向5-[[4-氯-5-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(47mg,0.084mmol)的DMF(3mL)溶液中加入L-丝氨酸(70mg,0.67mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(90mg,0.42mmol)。将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1CHCl₃/i-PrOH(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含有0.1%TFA)纯化粗残留物,得到(2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氟基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸作为二-三氟乙酸盐,dr:~3.5:1。

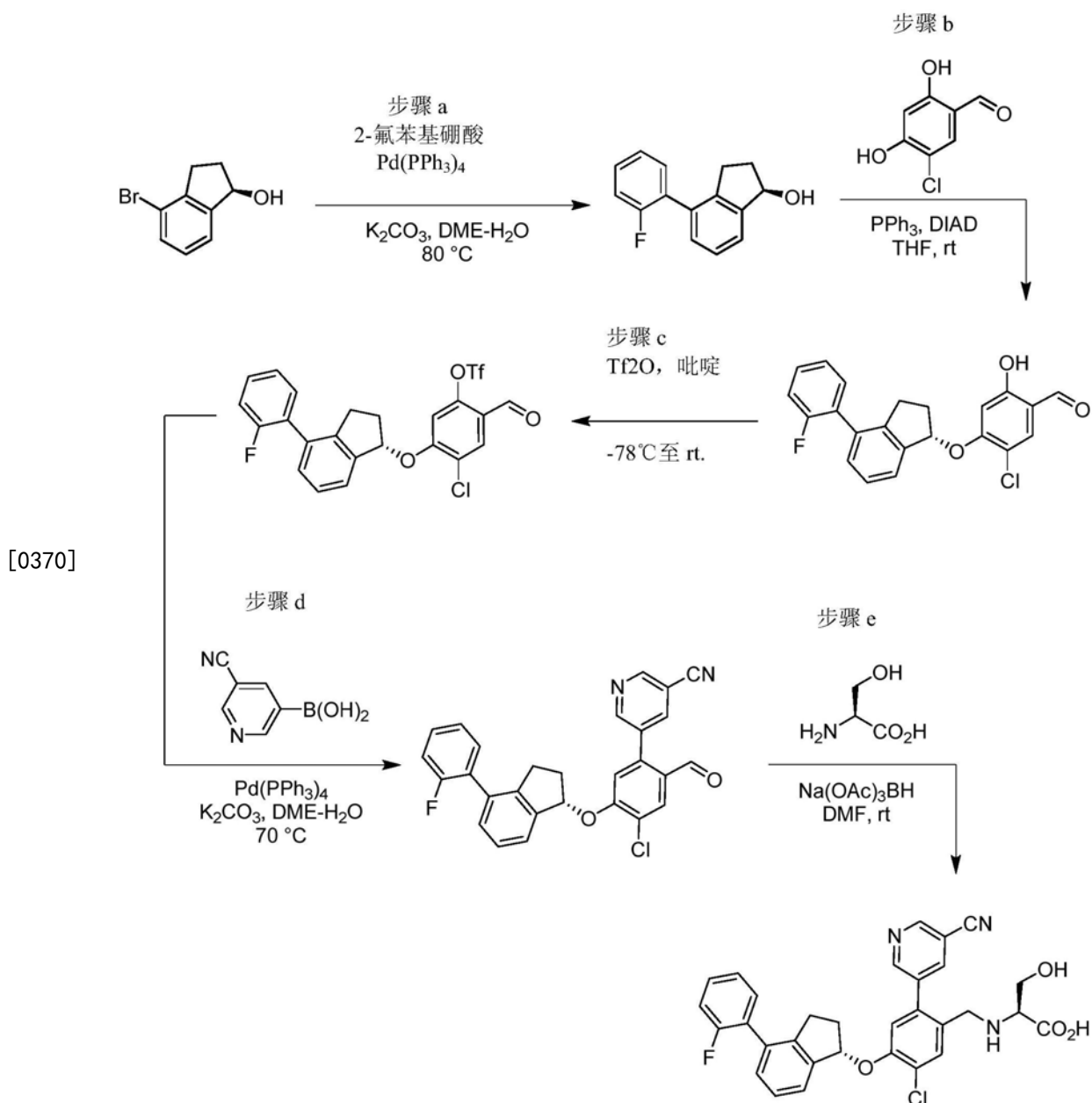
[0365] MS:(ES) C₃₄H₂₉ClFN₃O₇[M+H]⁺m/z计算值646.2,实测值646.4。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.99(s,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.43(s,1H),7.53(s,1H),7.39-7.18(m,2H),7.09(s,1H),6.84-6.69(m,3H),6.05-5.98(m,1H),5.37(s,2H),4.38(d,J=13.1Hz,1H),4.35-4.27(m,4H),4.01(s,4H),3.07-2.90(m,1H),2.90-2.69(m,1H),2.65-2.43(m,1H),2.25-1.97(m,1H)。

[0366] 实施例32:(2S,3R)-2-[[5-氯-2-[(5-氟基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸的合成



[0368] (2S,3R)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸的合成以与实施例24类似的方式进行,在步骤b中用L-苏氨酸取代L-丝氨酸。dr:~3.5:1。MS:(ES) $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 计算值602.2,实测值602.5。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.03 (dd, J=6.5, 4.3Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.28 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.06 (q, J=6.4Hz, 1H), 3.59 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.57 (dq, J=13.5, 6.3Hz, 1H), 2.14 (ddd, J=13.4, 8.6, 4.4Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[0369] 实施例33: (2S)-2-[[5-氯-2-(5-氰基-3-吡啶基)-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲氨基]-3-羟基-丙酸的合成



[0371] 步骤a: 向(R)-4-溴茚满-1-醇(5.0g, 24mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(50mL)和水(30mL)中的溶液中加入2-氟苯基硼酸(4.3, 31mmol)和 K_2CO_3 (8.1g, 59mmol), 所得混合物用氮气鼓泡几分钟。加入四(三苯基膦)钯(0)(0.81g, 0.71mmol), 并将反应混合物在 80°C 下搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释, 并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物, 得到(1R)-4-(2-氟苯基)茚满-1-醇。MS: (ES) 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}[\text{M}-\text{OH}]^+$ m/z计算值211.1, 实测值211.2。

[0372] 步骤b: 向冷却的(0°C) (R)-4-(2-氟苯基)茚满-1-醇(5.4g, 24mmol)、5-氯-2,4-二羟基-苯甲醛(4.1g, 24mmol)和三苯基膦(6.2g, 24mmol)的THF(100mL)溶液中缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(4.8g, 24mmol)的THF(10mL)溶液。使混合物逐渐升温至室温, 持续两天。真空除去挥发物, 通过快速色谱法(20%EtOAc的己烷溶液)纯化得到的粗残留物, 得到5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-羟基-苯甲醛。在反应过程中观察到大约

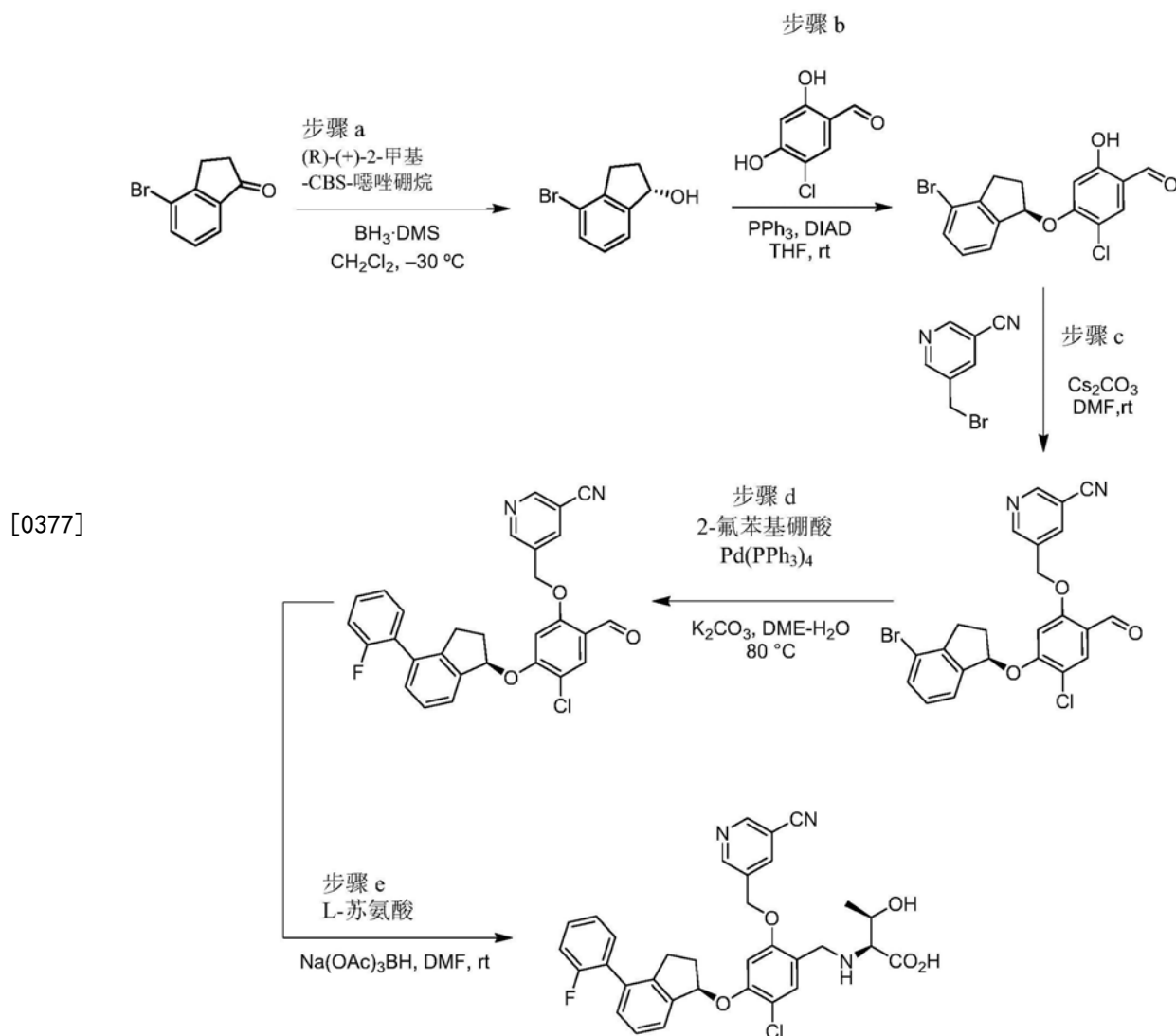
22%的外消旋化,并且所得产物的对映体比率为~3.5:1。MS: (ES) $C_{22}H_{16}ClFO_3 [M+H]^+$ m/z 计算值383.1,实测值383.3。

[0373] 步骤c:向冷却的(-78℃)5-氯-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-羟基苯甲醛(1.0g,2.6mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中依次加入吡啶(1.0mL,12mmol)和三氟甲磺酸酐(0.87mL,5.2mmol)。将反应混合物升温至室温。2小时后,通过小心加入几毫升饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭反应。将混合物用水(30mL)稀释,并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯基]三氟甲磺酸酯。MS: (ES) $C_{23}H_{15}ClF_4O_5S [M+Na]^+$ m/z 计算值537.0,实测值537.2。

[0374] 步骤d:向[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯基]三氟甲磺酸酯(100mg,0.19mmol)在1,2-甲氧基乙烷(3mL)和2M K_2CO_3 (0.30mL,0.60mmol)中的溶液中加入5-氰基吡啶-3-硼酸(35mg,0.23mmol),并将所得混合物用氮气鼓泡几分钟。加入四(三苯基膦)钯(0)(44mg,0.038mmol),并将反应混合物在70℃搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物用二氯甲烷(20mL)稀释,并用水(20mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,得到(5-[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) $C_{28}H_{18}ClFN_2O_2 [M+H]^+$ m/z 计算值469.1,实测值469.4。

[0375] 步骤e:向(5-[4-氯-5-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯基]吡啶-3-甲腈(30mg,0.064mmol)的DMF(2mL)溶液中加入L-丝氨酸(60mg,0.57mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(60mg,0.28mmol)。将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2:1 $CHCl_3/i$ -PrOH(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(CH_3CN-H_2O ,含有0.1%TFA)纯化粗残留物,得到((2S)-2-[[5-氯-2-(5-氰基-3-吡啶基)-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸,为二-三氟乙酸盐dr:~3.5:1。MS: (ES) $C_{31}H_{25}ClFN_3O_4 [M+H]^+$ m/z 计算值558.2,实测值558.4。 1H NMR (400MHz,甲醇- d_4) δ 8.99(s,1H),8.88(s,1H),8.37(s,1H),7.87(s,1H),7.54-7.11(m,8H),6.05(s,1H),4.23(s,2H),4.03-3.84(m,3H),3.07-2.92(m,1H),2.90-2.76(m,1H),2.67-2.49(m,1H),2.23-2.08(m,1H)。

[0376] 实施例34: (2S,3R)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1R)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸的合成



[0378] 步骤a:在室温、氮气气氛下,向配有内部温度计的1升三颈圆底烧瓶中加入(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(3.2mL,3.2mmol,1M THF)和硼烷-二甲基硫醚(1.6mL,3.2mmol,2M THF)。将混合物搅拌10分钟,然后用二氯甲烷(100mL)稀释。在室温下加入硼烷-二甲基硫醚(60mL,120mmol,2M THF)并将混合物冷却至-30℃。在25分钟内缓慢加入4-溴茚满-1-酮(5.0g,23.6mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液,同时保持内部温度在-30℃至-20℃之间。1小时后,通过逐滴加入甲醇(50mL)小心地淬灭反应。真空除去溶剂,粗制固体通过快速色谱(15%EtOAc的己烷溶液)纯化。将得到的纯化固体从1:5EtOAc/己烷(100mL)中重结晶,得到产物,其具有98.2%ee。通过对RegisCell 250×4.6mm柱上以1.2mL/min的流速和在己烷中的5%异丙醇的等度流动相分离的峰作积分来确定对映体过量。MS:(ES) $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}[\text{M}-\text{OH}+\text{H}]^+$ m/z计算值197.0,实测值197.2。手性HPLC:使用5%IPA的己烷溶液洗脱(S)-4-溴茚满-1-醇: $t_R=6.62\text{min}$ 。

[0379] 步骤b:向冷却的(0℃)(S)-4-溴茚满-1-醇(1.7g,7.9mmol)、5-氯-2,4-二羟基-苯甲醛(1.3g,7.9mmol)和三苯基膦(2.1g,7.9mmol)的THF(25mL)溶液中缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.7mL,8.7mmol)的THF(5mL)溶液。使混合物逐渐升温至室温三天。真空除去挥发物,通过快速色谱法(20%EtOAc的己烷溶液)纯化得到的粗残留物,得到4-[(1R)-4-溴茚满-1-基]氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛。在反应过程中观察到大约17%的外消旋化,并且所得

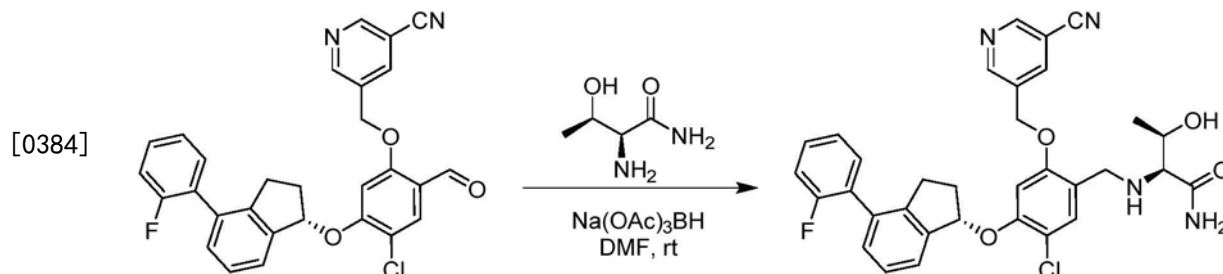
产物的对映体比率为~5:1。MS: (ES) $C_{16}H_{12}BrClO_3[M-H]^-$ m/z 计算值365.0, 实测值365.1。

[0380] 步骤c: 向4-[(1R)-4-溴茚满-1-基]氧基-5-氯-2-羟基-苯甲醛(0.84g, 2.29mmol)的DMF(12mL)溶液中加入5-(溴甲基)烟腈(0.54g, 2.75mmol), 然后加入 Cs_2CO_3 (1.5g, 4.58mmol)。在室温下搅拌过夜后, 将反应混合物用2:1CHCl₃/i-PrOH(30mL)稀释, 并用水(20mL)洗涤。用2:1CHCl₃/i-PrOH(2×15mL)再萃取水层。将合并的有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩。将粗品悬浮在1:1CH₂Cl₂/己烷(10mL)中并过滤, 得到5-[[5-[(1R)-4-溴茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) $C_{23}H_{16}BrClN_2O_3[M+H]^+$ m/z 计算值483.0, 实测值483.2。

[0381] 步骤d: 向5-[[5-[(1R)-4-溴茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(282mg, 0.58)的1,2-二甲氧基乙烷(4mL)溶液中加入2-氟苯基硼酸(122mg, 0.87mmol), 2M K_2CO_3 水溶液(1.30mL, 2.58mmol), 并将所得混合物用氮气鼓泡几分钟。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(100mg, 0.086mmol), 将反应混合物在80℃搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释, 并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物, 得到5-[[4-氯-5-[(1R)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈。MS: (ES) $C_{29}H_{20}ClFN_2O_3[M+H]^+$ m/z 计算值499.1, 实测值499.1。

[0382] 步骤e: 向5-[[4-氯-2-甲酰基-5-[(1R)-4-苯基茚满-1-基]氧基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(31mg, 0.062)的DMF(2mL)溶液中加入L-苏氨酸(50mg, 0.42mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(100mg, 0.47mmol)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩反应混合物, 并通过反相制备型HPLC(CH_3CN-H_2O , 含有0.1%TFA)纯化粗残留物。合并组分并用2:1CHCl₃/i-PrOH(30mL)稀释。用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(15mL)洗涤有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 真空浓缩得到(2S, 3R)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1R)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酸, dr: ~5:1。MS: (ES) $C_{33}H_{29}ClFN_3O_5[M+H]^+$ m/z 计算值602.2, 实测值602.5。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.00(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.46(t, J=1.9Hz, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.44-7.33(m, 3H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.29-7.16(m, 2H), 7.06(s, 1H), 6.00(dd, J=6.3, 4.4Hz, 1H), 5.47-5.26(m, 2H), 4.35-4.05(m, 1H), 3.99-3.88(m, 1H), 3.18(d, J=6.7Hz, 1H), 3.02(ddd, J=16.3, 8.3, 5.5Hz, 1H), 2.82(ddd, J=16.3, 8.2, 5.6Hz, 1H), 2.63-2.46(m, 1H), 2.13(ddd, J=13.3, 8.6, 5.3Hz, 1H), 1.29(d, J=8.2Hz, 3H)。

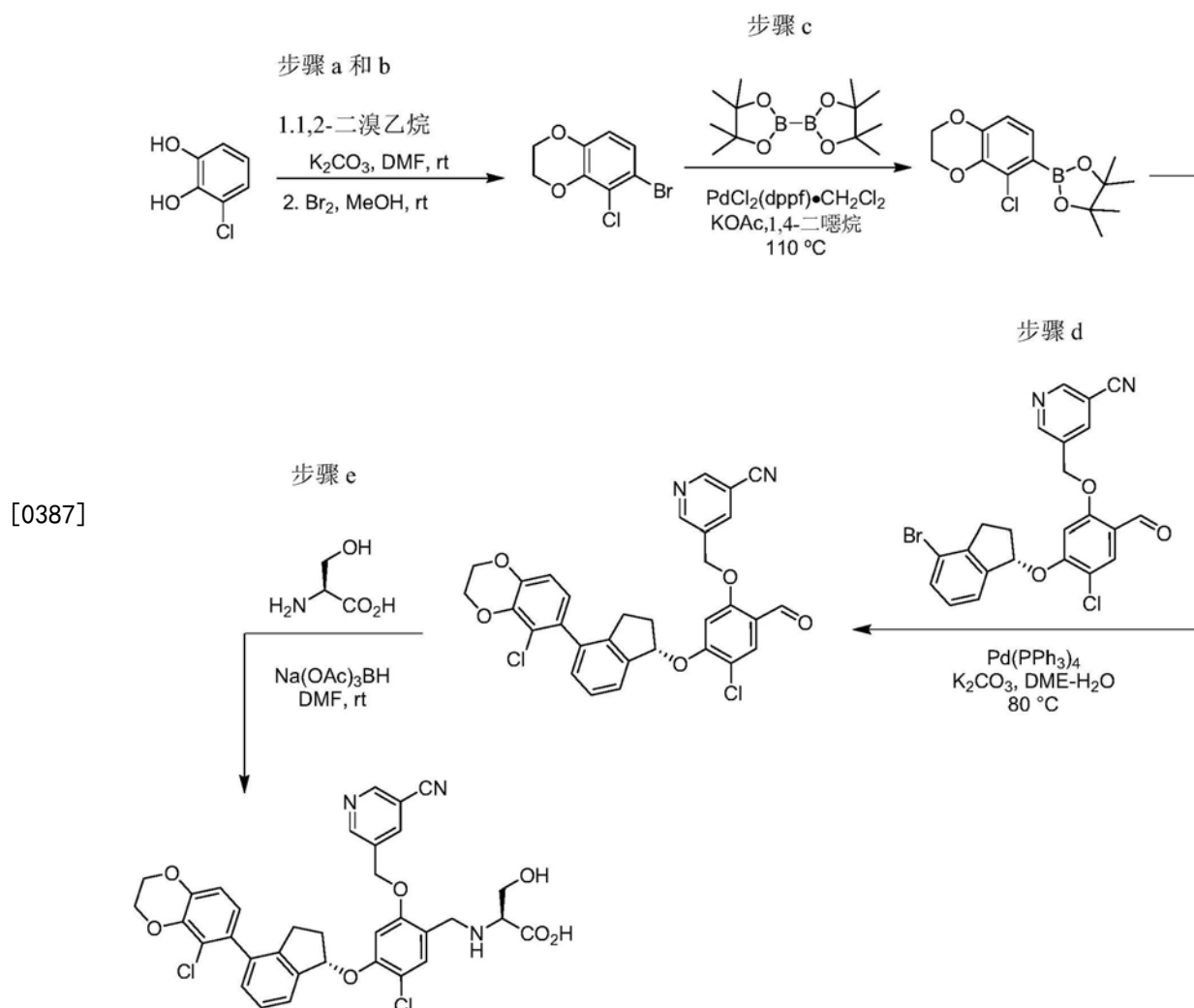
[0383] 实施例35: (2S, 3R)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酰胺的合成



[0385] (2S, 3R)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丁酰胺的合成以与实施例24类似的方式进行, 在步骤b中用(2S, 3R)-2-氨基-3-羟基丁酰胺盐酸盐代替L-丝氨酸。dr: ~3.5:1。MS: (ES)

$C_{33}H_{30}ClFN_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 计算值 601.2, 实测值 601.2. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.96 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=2.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.01-5.85 (m, 1H), 5.29 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.95 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

[0386] 实施例36: (2S)-2-[[5-氯-4-[(1S)-4-(5-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲基氨基]-3-羟基丙酸的合成

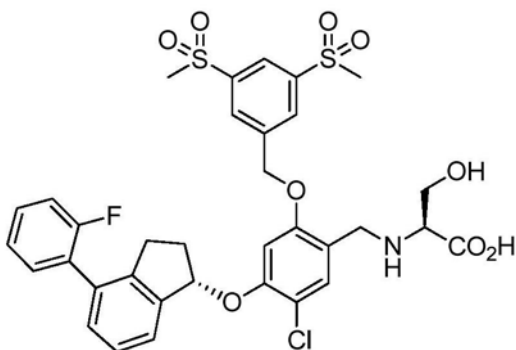


[0388] (2S)-2-[[5-氯-4-[(1S)-4-(5-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成以与实施例31类似的方式进行,步骤a中用3-氯代儿茶酚取代3-氟代邻苯二酚。 $dr: \sim 3.5:1$ 。MS: (ES) $C_{34}H_{29}Cl_2N_3O_7$ $[M+H]^+$ m/z 计算值 662.2, 实测值 662.1. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (dt, $J=14.9, 7.5$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.06-5.92 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.39-4.35 (m, 3H), 4.35-4.18 (m, 3H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.17-1.92 (m, 1H).

[0389] 实施例37: (2S)-2-[[2-[[3,5-双(甲基磺酰基)苯基]甲氧基]-5-氯-4-[(1S)-4-

(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

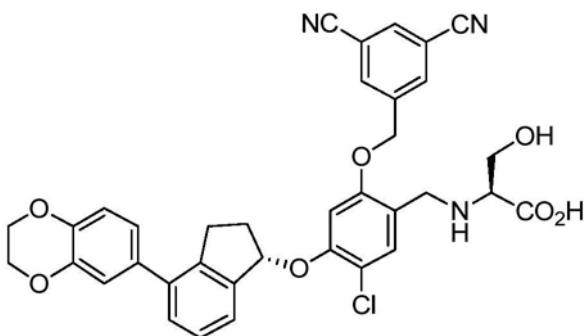
[0390]



[0391] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化合物。MS:718.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.47 (dd, J=9.4, 1.6Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.33-7.15 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.01 (dd, J=6.6, 4.4Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.51-4.23 (m, 2H), 4.11-3.95 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H)。

[0392] 实施例38: (2S)-2-[[5-氯-2-[(3,5-二氰基苯基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

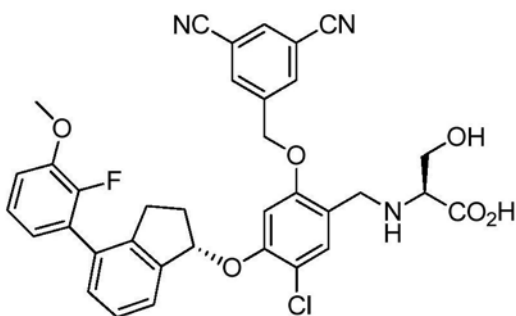
[0393]



[0394] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化合物。MS:652.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.27 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.95-6.84 (m, 3H), 5.95 (dd, J=6.4, 4.3Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.39 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.00 (dd, J=11.9, 3.9Hz, 1H), 3.86 (dd, J=11.9, 6.9Hz, 1H), 3.59 (dd, J=6.9, 3.9Hz, 1H), 3.39-3.11 (m, 2H), 2.96 (ddd, J=16.2, 8.2, 5.5Hz, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H)。

[0395] 实施例39: (2S)-2-[[5-氯-2-[(3,5-二氰基苯基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟-3-甲氧基-苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

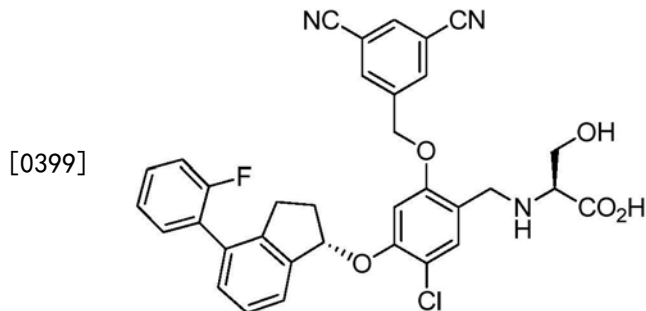
[0396]



[0397] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化

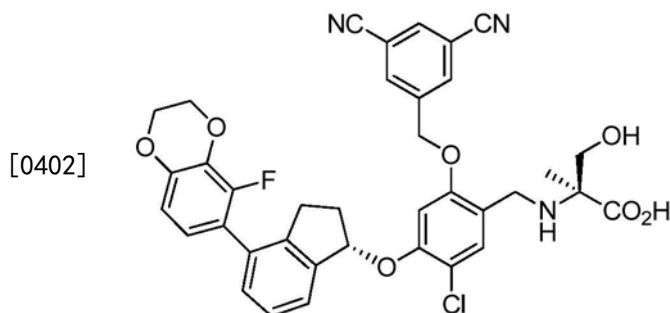
合物。MS:642.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.24 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.20-7.08 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.01 (t, J=5.5Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.44-4.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (d, J=2.0Hz, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H)。

[0398] 实施例40: (2S)-2-[[5-氯-2-[(3,5-二氰基苯基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(2-氟苯基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲氨基]-3-羟基-丙酸的合成



[0400] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化合物。MS:612.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.24 (s, 2H), 8.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47-7.14 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 6.01 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.47-4.25 (m, 2H), 3.99 (dd, J=16.6, 4.2Hz, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H)。

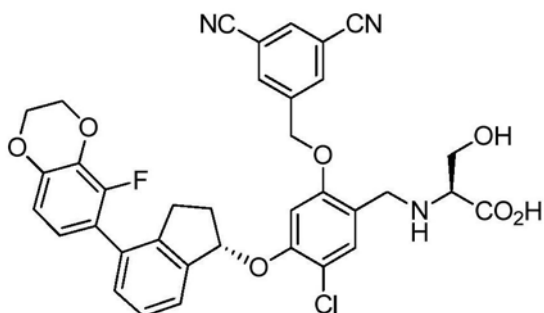
[0401] 实施例41: (2S)-2-[[5-氯-2-[(3,5-二氰基苯基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-2-甲基-丙酸的合成



[0403] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化合物。MS:684.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.26 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.75 (d, J=6.3Hz, 2H), 6.01 (t, J=5.3Hz, 1H), 5.35 (d, J=3.8Hz, 2H), 4.33 (d, J=2.0Hz, 6H), 4.04 (d, J=12.1Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.56 (d, J=1.7Hz, 3H), 1.27 (d, J=7.5Hz, 1H)。

[0404] 实施例42: (2S)-2-[[5-氯-2-[(3,5-二氰基苯基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

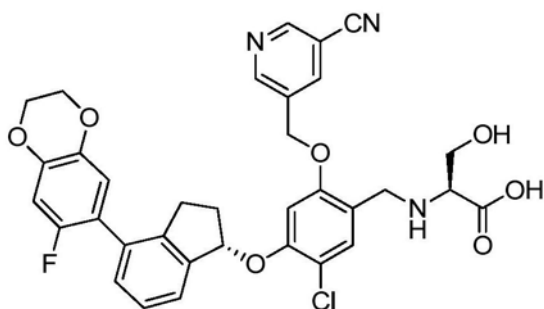
[0405]



[0406] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化合物。MS:670.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.24 (dd, J=1.4, 0.8Hz, 2H), 8.19 (t, J=1.5Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.18 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.84-6.69 (m, 2H), 6.07-5.94 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48-4.23 (m, 6H), 4.09-3.85 (m, 3H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H)。

[0407] 实施例43: (2S)-2-[[5-氯-2-[(3,5-二氰基苯基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

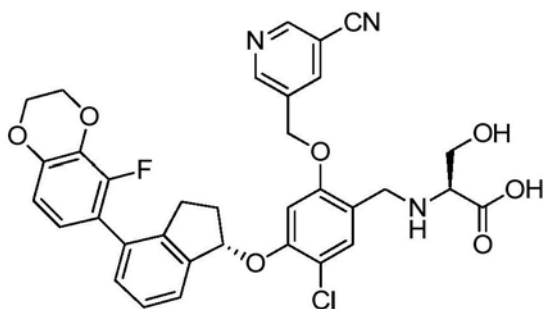
[0408]



[0409] 按照与实施例11类似的方法制备标题化合物。MS:646.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=10Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.37-4.17 (m, 6H), 4.01-3.78 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.16-2.06。

[0410] 实施例44: (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基丙酸)的合成

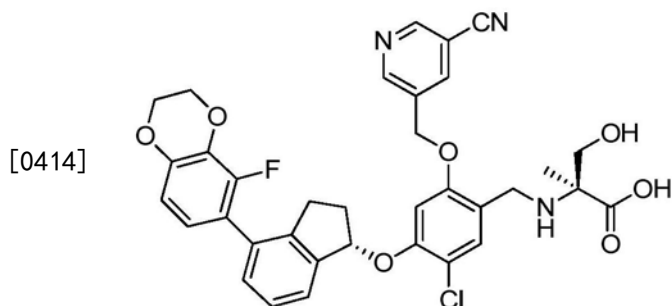
[0411]



[0412] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化合物。MS:646.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.99 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.45 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.51 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 6.03-5.96 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.40-4.29 (m, 5H), 4.25 (d, J=13.1Hz, 1H),

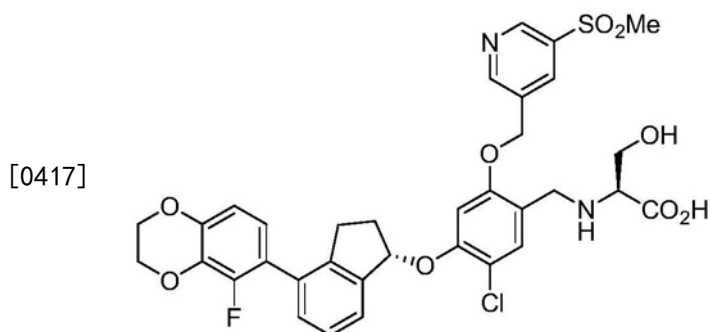
3.99 (dd, $J=11.9, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.84 (dd, $J=11.8, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.55 (dd, $J=7.1, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dt, $J=14.1, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H).

[0413] 实施例45: (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-2-甲基-丙酸的合成



[0415] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化合物。MS:660.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.99 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.90 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.46 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.83-6.69 (m, 2H), 6.05-5.96 (m, 1H), 5.38 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

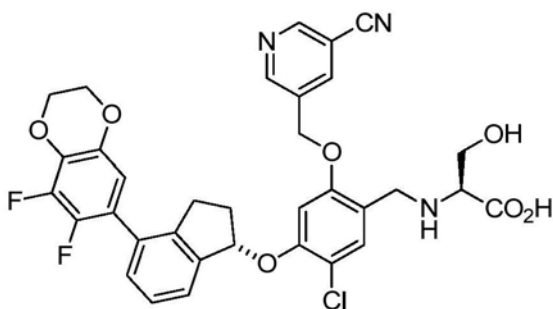
[0416] 实施例46: (5-氯-4-(((S)-4-(5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)苄基)-L-丝氨酸的合成



[0418] 按照与实施例3类似的方法制备标题化合物。MS:699.0.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.08 (dd, $J=21.4, 2.1\text{Hz}$, 2H), 8.54 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37-7.21 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 6.02 (dd, $J=6.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 6H), 4.01 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.02 (ddd, $J=16.2, 8.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.57 (td, $J=13.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H).

[0419] 实施例47: (2S)-2-[[5-氯-2-[(5-氰基-3-吡啶基)甲氧基]-4-[(1S)-4-(5,6-二氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-7-基)茚满-1-基]氧基-苯基]甲基氨基]-3-羟基-丙酸的合成

[0420]



[0421] 使用方案3中所述的光学富集的中间体,按照与实施例11类似的方式制备标题化合物。MS:664.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.99 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.90 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.45 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.63 (dd, J=6.6, 2.4Hz, 1H), 5.99 (dd, J=6.5, 4.4Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.39-4.27 (m, 5H), 4.20 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.96 (dd, J=11.6, 4.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.7, 7.0Hz, 1H), 3.51 (dd, J=6.9, 4.1Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 1H) .

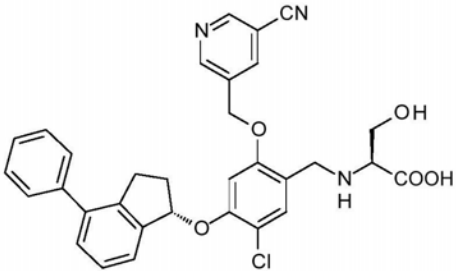
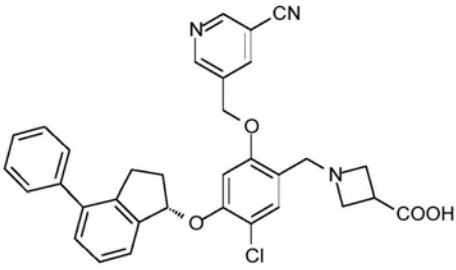
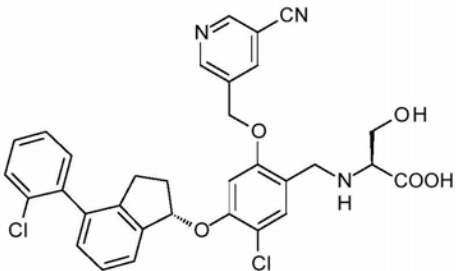
[0422] 通过类似于上述方法的方法制备另外的化合物,并提供在表1A,表1B和表1C中。

[0423] 表1A

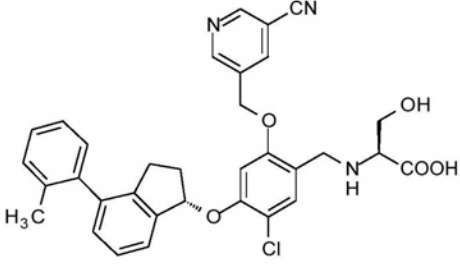
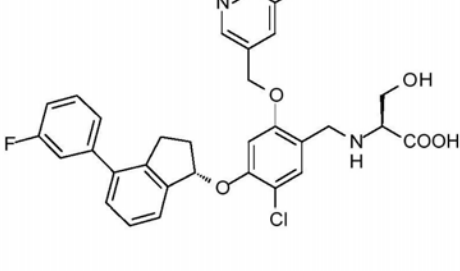
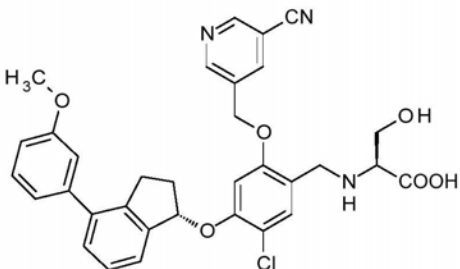
[0424]

化合物结构	¹ H NMR	MS: (ES) m/z(M+H)
-------	--------------------	----------------------

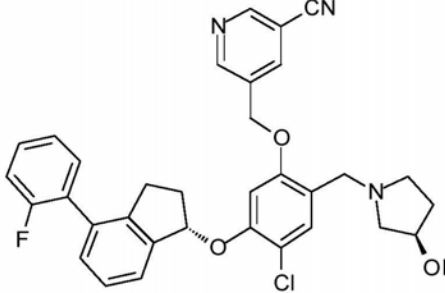
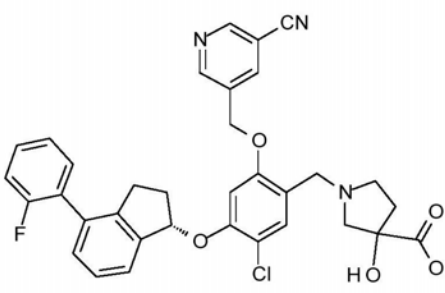
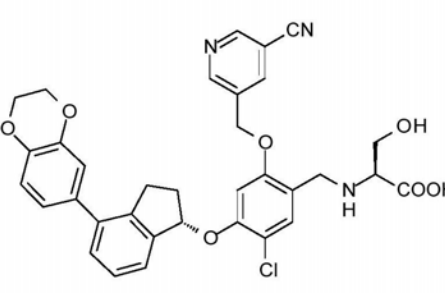
[0425]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.04 – 5.99 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.35 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 3.06 – 2.88 (m, 1H), 2.61 – 2.44 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 1H).	570.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 4H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.31 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.07 – 5.94 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.38 – 4.22 (m, 4H), 3.65 (td, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 1H), 2.98 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 1H), 2.24 – 2.04 (m, 1H).	566.5
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.08 – 5.96 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.35 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 3H), 3.02 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.66 (m, 1H), 2.66 – 2.48 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H).	626.3

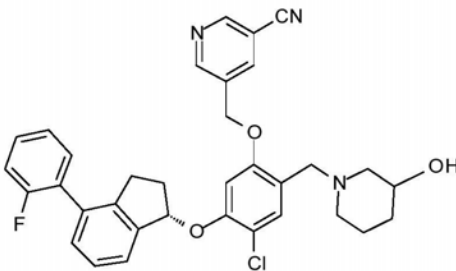
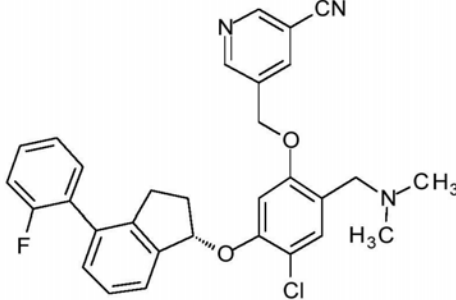
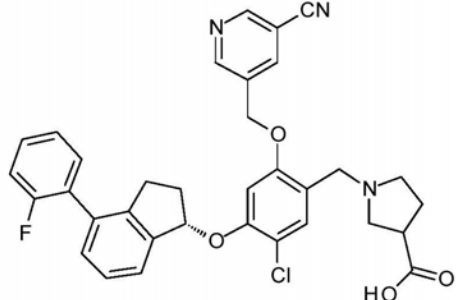
[0426]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 5H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.11 – 5.96 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.35 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.07 – 4.00 (m, 3H), 2.95 – 2.72 (m, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 4H).	606.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.12 – 5.92 (m, 1H), 5.39 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 3H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.66 – 2.48 (m, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 1H).	588.2
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.35 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 3.10 – 2.77 (m, 1H), 2.65 – 2.45 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 1H).	600.3

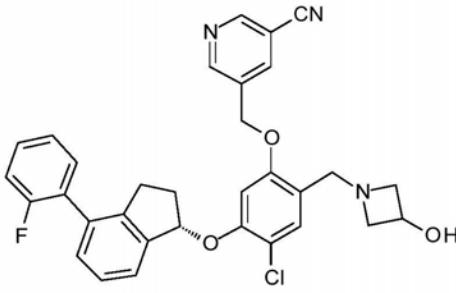
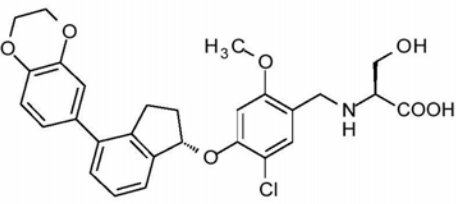
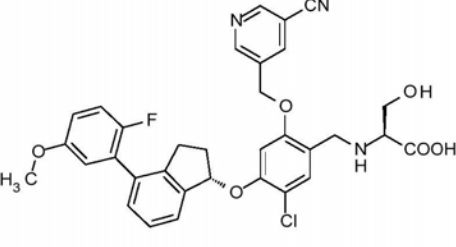
[0427]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 (t, J = 2.2 Hz 1H), 8.94 (dd, J = 4.4 Hz, 2.1 Hz 1H), 8.42 (dt, J = 11 Hz, 0.94 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44–7.17 (m, 7H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.08–6.02 (m, 1H), 5.43–5.39 (m, 2H), 4.54 (br s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 1H), 2.64–2.53 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H).	570.3
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 1.8 Hz 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45–7.17 (m, 7H), 7.13 (s, 1H), 6.05 (dd, J = 6.4 Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55–4.44 (m, 2H), 3.51–3.41 (m, 1H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.65–2.53 (m, 2H), 2.20–2.09 (m, 2H).	614.3
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.98 – 6.81 (m, 3H), 6.05 – 5.81 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.34 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 0.5 Hz, 4H), 4.02 – 3.99 (m, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 1H), 3.06 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.46 (m, 1H), 2.27 – 1.97 (m, 1H).	628.4

[0428]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 (d, J = 1.8 Hz 1H), 8.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45–7.17 (m, 7H), 7.15–7.11 (m, 1H), 6.08–6.03 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.41–4.17 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.51–3.34 (m, 1H), 3.11–2.96 (m, 2H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.65–2.54 (m, 1H), 2.27–1.98 (m, 2H), 1.87–1.58 (m, 2H).	584.3
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44–7.30 (m, 5H), 7.29–7.17 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.05 (dd, J = 6.4 Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.43–5.40 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 7H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.17–2.08 (m, 1H).	528.3
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45–7.16 (m, 7H), 7.13 (s, 1H), 6.05 (dd, J = 6.4 Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47–4.38 (m, 2H), 3.72–3.50 (m, 2H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.89–2.79 (m, 1H), 2.63–2.54 (m, 1H), 2.42–2.07 (m, 3H).	598.3

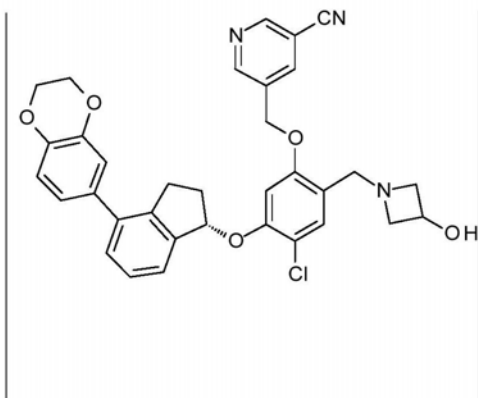
[0429]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.90 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39–7.22 (m, 5H), 7.21–7.09 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.00–5.96 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.70–4.53 (m, 1H), 4.43–4.29 (m, 4H), 4.02–3.89 (m, 2H), 3.22–3.19 (m, 1H), 3.01–2.93 (m, 1H), 2.59–2.48 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H).	556.3
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 (s, 1H), 7.35 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 3H), 6.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 6.4, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 13.7, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.56 (dq, J = 13.4, 6.5, 6.0 Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H).	548.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 3H), 7.15 – 7.01 (m, 2H), 6.94 (dt, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 6.11 – 6.00 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.34 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.59 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 2.20 – 2.04 (m, 1H).	618.5

[0430]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.15 (td, J = 7.4, 6.8, 4.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 3H), 3.09 – 2.96 (m, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 1H), 2.57 (dq, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.14 (td, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H).	602.5
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.04 – 8.95 (m, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.47 – 4.22 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.22 – 2.98 (m, 1H), 2.79 (ddd, J = 16.6, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 2.58 – 2.38 (m, 1H), 2.36 – 2.11 (m, 1H).	636.3
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.45 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.12 (td, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 7.5, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 3H), 4.02 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 – 2.94	552.4

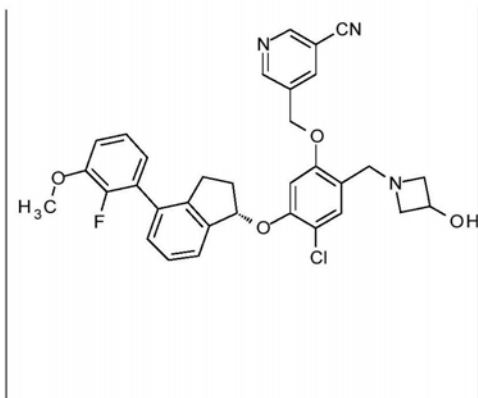
[0431]



(m, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 1H),
2.59 (dq, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H),
2.16 (ddt, J = 13.3, 9.0, 4.9 Hz,
1H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ
8.98 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.6 Hz,
1H), 8.43–8.38 (m, 1H), 7.51 (s,
1H), 7.31–7.23 (m, 3H),
7.12–7.07 (m, 1H), 6.94–6.88
(m, 3H), 6.01–5.97 (m, 1H), 5.40
(s, 2H), 4.70–4.53 (m, 1H),
4.43–4.29 (m, 4H), 4.27 (s, 4H),
4.02–3.89 (m, 2H), 3.22–3.14
(m, 1H), 3.01–2.93 (m, 1H),
2.59–2.48 (m, 1H), 2.17–2.07
(m, 1H).

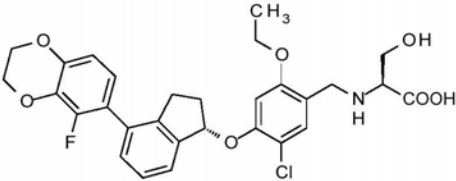
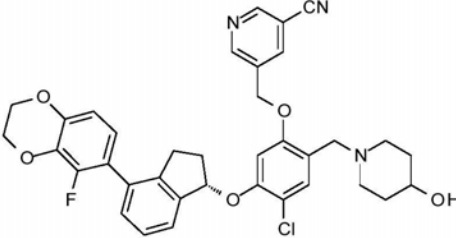
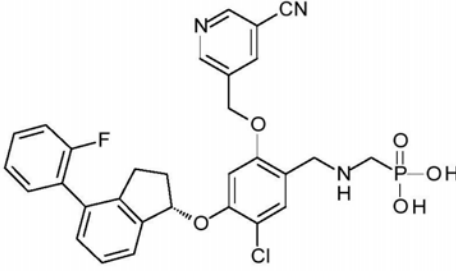
596.4



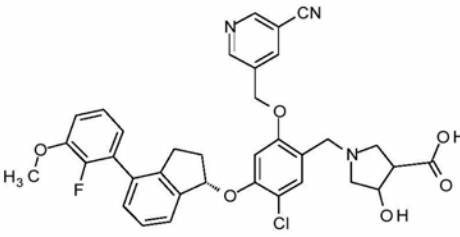
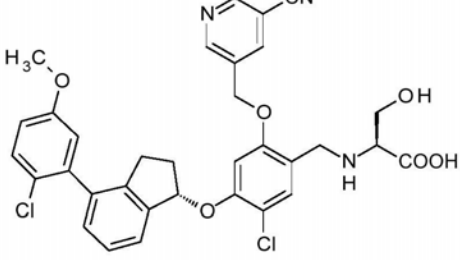
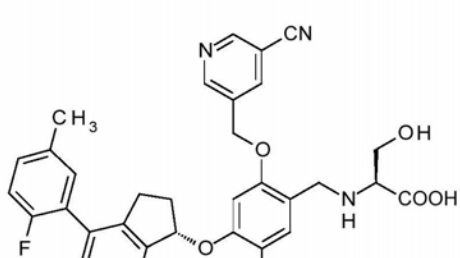
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ
8.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.94 (d,
J = 1.7 Hz, 1H), 8.43–8.41 (m,
1H), 7.51 (s, 1H), 7.38–7.27 (m,
3H), 7.20–7.06 (m, 3H),
6.92–6.87 (m, 1H), 6.05–6.00
(m, 1H), 5.41–5.37 (m, 2H),
4.60–4.53 (m, 1H), 4.43 (s, 1H),
4.38–4.28 (m, 3H), 4.00–3.92
(m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.06–2.95
(m, 1H), 2.89–2.77 (m, 1H),
2.62–2.53 (m, 1H), 2.17–2.07
(m, 1H).

586.3

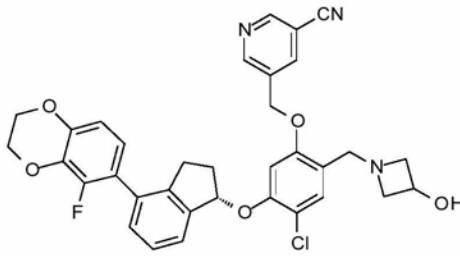
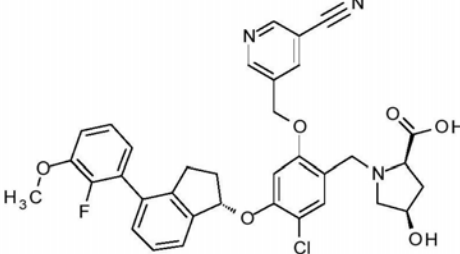
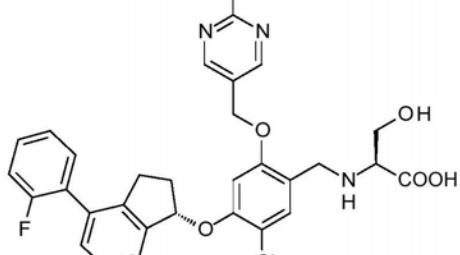
[0432]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 – 6.69 (m, 2H), 6.02 – 5.90 (m, 1H), 4.34 – 4.31 (m, 5H), 4.26 – 4.11 (m, 3H), 4.02 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	580.5
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.8, 7.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 2H), 6.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.35 – 4.32 (m, 4H), 4.31 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.83 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.14 – 2.93 (m, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 2.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H).	642.5
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 – 7.12 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).	594.3

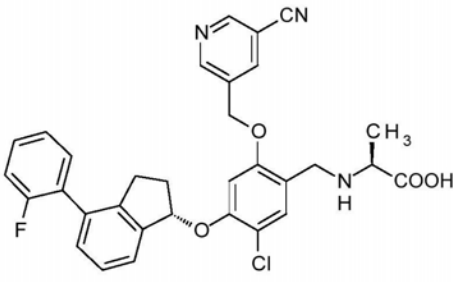
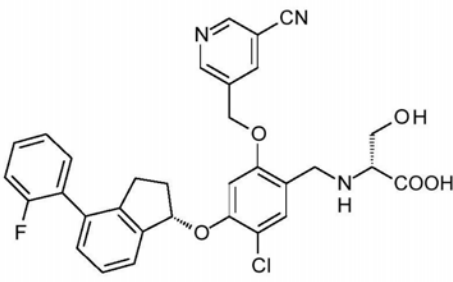
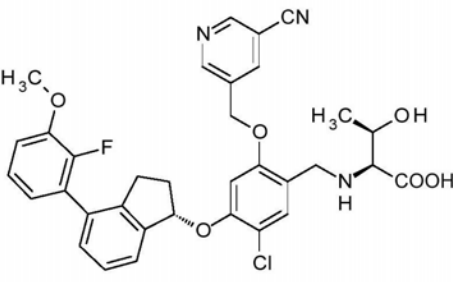
[0433]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40–7.28 (m, 3H), 7.21–7.08 (m, 3H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.08–6.03 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.53–4.37 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.07–2.97 (m, 2H), 2.89–2.79 (m, 2H), 2.65–2.53 (m, 2H), 2.20–2.09 (m, 2H).	644.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.09 – 5.96 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.34 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 4.04 – 3.96 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.05 – 2.86 (m, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.64 – 2.45 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H).	634.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.35 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 3.10 – 2.90 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.70 – 2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 – 2.05 (m, 1H).	602.5

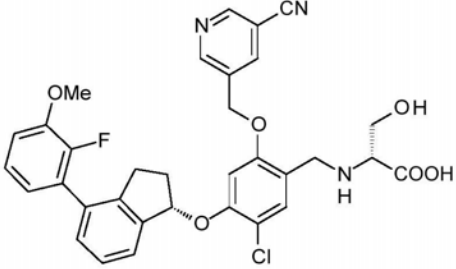
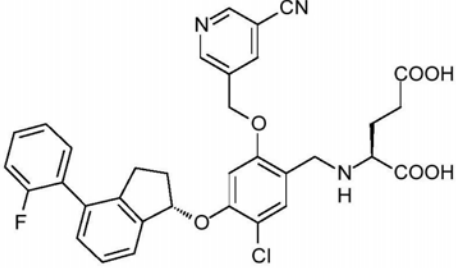
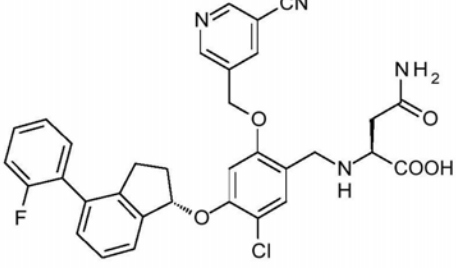
[0434]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.41 (d, J = 20.7 Hz, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 6H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.93 – 2.65 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H).	614.5
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d) δ 9.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42–7.27 (m, 3H), 7.21–7.09 (m, 3H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.05 (dd, J = 6.8 Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.46–5.34 (m, 2H), 4.56 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.43–4.37 (m, 2H), 3.50–3.44 (m, 1H), 3.08–2.97 (m, 1H), 2.89–2.79 (m, 1H), 2.71–2.55 (m, 2H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.19–2.10 (m, 1H).	644.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.89 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.18 – 5.96 (m, 1H), 5.37 – 5.27 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 24.0, 7.4 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H).	598.3

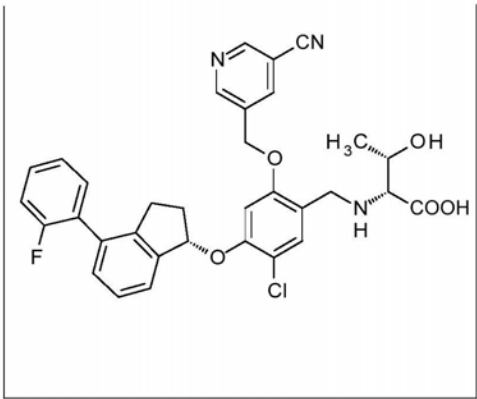
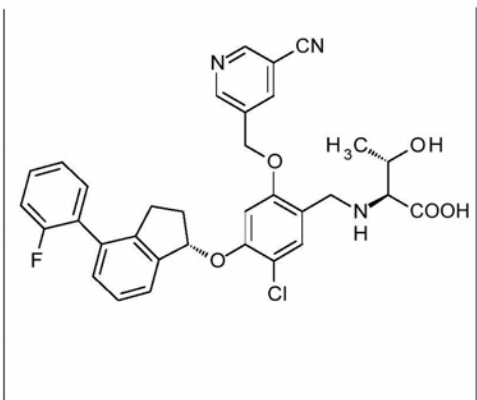
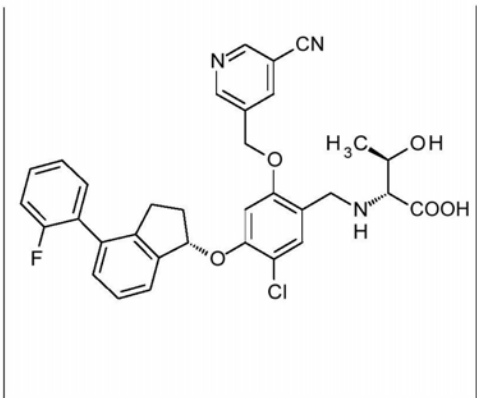
[0435]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.48 – 7.14 (m, 5H), 7.10 (s, 2H), 6.15 – 5.93 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.32 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.10 – 3.83 (m, 1H), 3.14 – 2.92 (m, 1H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.45 (m, 1H), 2.24 – 1.89 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H).	594.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 5H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.02 (ddd, J = 14.5, 8.4, 5.6 Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.56 (dt, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.12 (ddd, J = 13.2, 8.6, 4.4 Hz, 1H).	588.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.95 (dd, J = 22.8, 2.0 Hz, 2H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 3H), 7.24 – 7.03 (m, 3H), 6.89 (ddd, J = 8.0, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 6.6, 4.3 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.44 – 4.15 (m, 2H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 1H), 2.90 – 2.71 (m, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 1H), 2.14 (tt, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	632.4

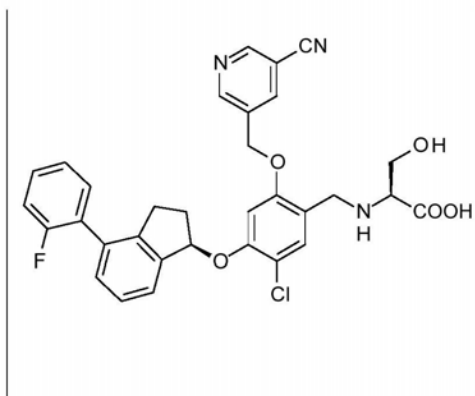
[0436]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.89 (ddd, J = 7.9, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 5.43 – 5.31 (m, 2H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 4.01 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.58 (dq, J = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 13.3, 8.9, 4.3 Hz, 1H).	618.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.46 – 4.16 (m, 3H), 4.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.13 – 2.95 (m, 1H), 2.89 – 2.65 (m, 1H), 2.65 – 2.44 (m, 4H), 2.32 – 2.02 (m, 1H).	630.5
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 18.2, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.09 – 6.02 (m, 1H), 5.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.43 – 4.25 (m, 4H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 17.5, 8.3 Hz, 2H), 2.68 – 2.49 (m, 1H), 2.27 – 2.09 (m, 1H).	615.4

[0437]

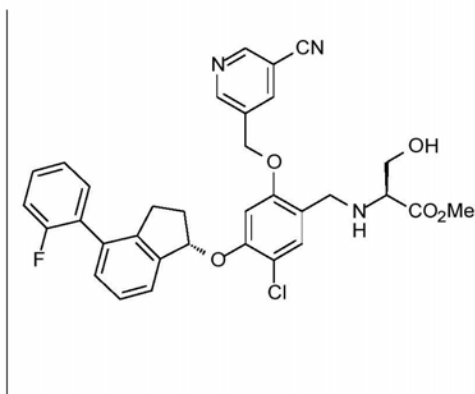
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.08 – 5.89 (m, 1H), 5.39 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 1H), 3.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 1H), 2.97 – 2.75 (m, 1H), 2.67 – 2.43 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	602.5
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.10 – 5.98 (m, 1H), 5.37 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 3.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.75 (m, 1H), 2.66 – 2.50 (m, 1H), 2.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.23 (dd, J = 6.5, 0.7 Hz, 3H).	602.4
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.07 – 6.00 (m, 1H), 5.38 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 2H), 3.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.92 – 2.73 (m, 1H), 2.73 – 2.50 (m, 1H), 2.28 – 2.06 (m, 1H), 1.23 (d, J =	602.5

[0438]



¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.20 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.08 – 5.95 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.43 – 4.09 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.57 – 3.53 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.97 – 2.68 (m, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 1H), 2.25 – 2.00 (m, 1H).

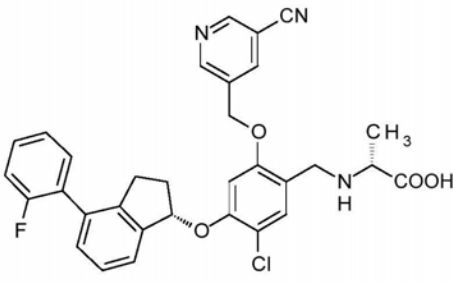
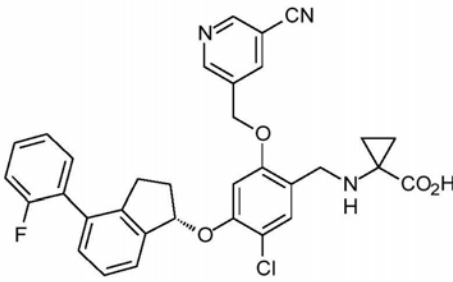
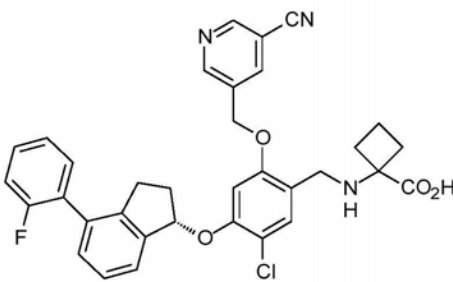
588.4

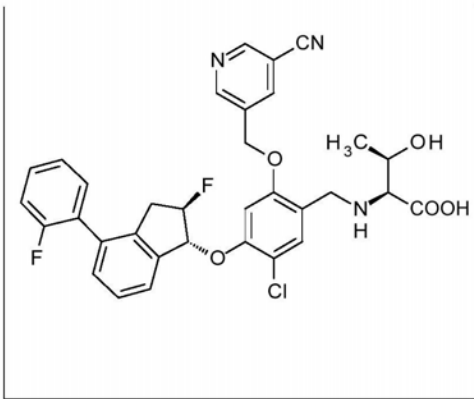
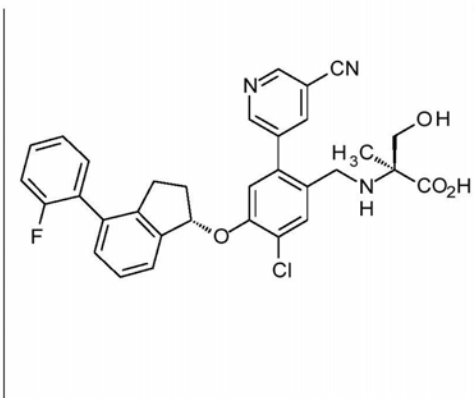
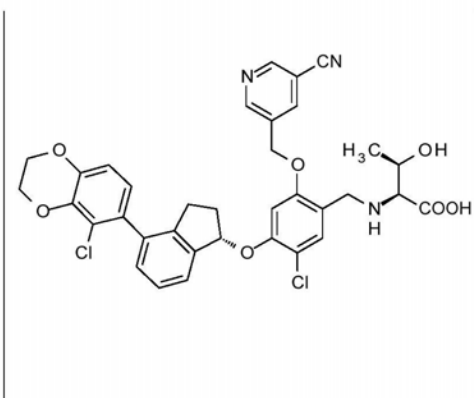
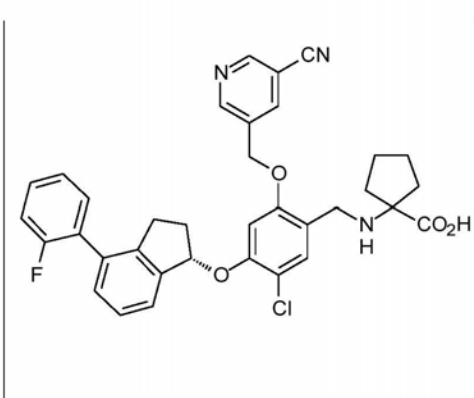


¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.02 – 8.93 (m, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 1H), 7.69 – 7.50 (m, 1H), 7.51 – 7.12 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 6.10 – 5.93 (m, 1H), 5.33 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.20 – 3.91 (m, 2H), 3.85 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 1H), 2.27 – 2.03 (m, 1H).

602.3

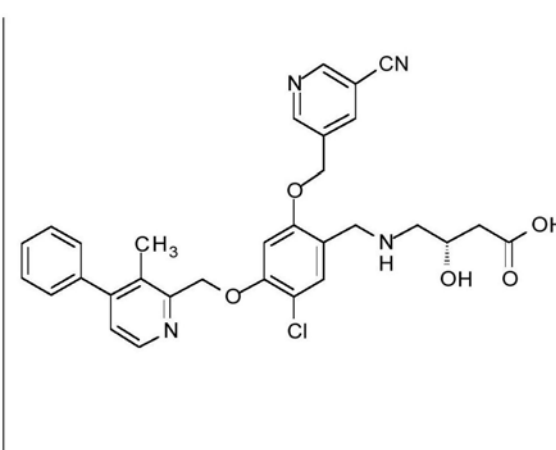
[0439]

	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 – 7.10 (m, 7H), 7.04 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 1H), 2.97 – 2.74 (m, 1H), 2.63 – 2.48 (m, 1H), 2.25 – 2.06 (m, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 3H).	594.2
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.41 – 7.07 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 5.94 (dd, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.12 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.65 (m, 1H), 2.59 – 2.32 (m, 1H), 2.21 – 1.94 (m, 1H), 1.35 – 1.16 (m, 2H), 1.01 (d, J = 2.7 Hz, 2H).	606.2
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 – 7.13 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 5.98 (dd, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.01 (ddd, J = 16.3, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dddd, J = 11.6, 6.4, 5.2, 2.9 Hz, 3H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.02 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 1H).	598.2

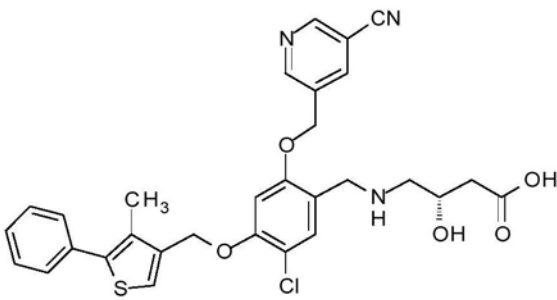
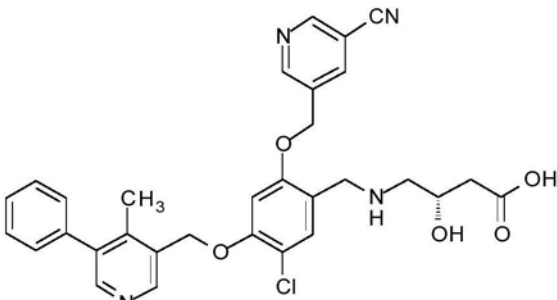
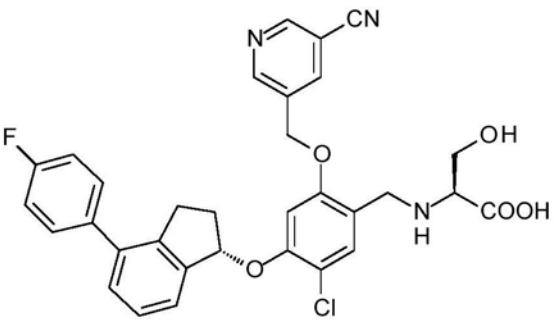
		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48–7.35 (m, 5H), 7.32–7.19 (m, 3H), 6.10 (dd, J = 16 Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.49–5.29 (m, 3H), 4.44–4.28 (m, 2H), 4.12–4.04 (m, 1H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.44–3.32 (m, 1H), 3.16–3.02 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	620.2
[0440]		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45–7.31 (m, 6H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.21–3.93 (m, 2H), 3.83–3.68 (m, 1H), 3.68–3.56 (m, 1H), 3.09–2.96 (m, 1H), 2.90–2.76 (m, 1H), 2.63–2.47 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).	572.1
		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 15.5, 8.2 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80–6.66 (m, 1H), 6.05–5.88 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.90–4.55 (m, 2H), 4.37 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.33–4.30 (m, 2H), 4.23–4.12 (m, 1H), 4.02–3.91 (m, 1H), 3.04–2.66 (m, 2H), 2.59–2.48 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.30–1.25 (m, 3H).	676.1
[0441]		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.06–8.94 (m, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (td, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.46–7.11 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.00 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.10–2.90 (m, 1H), 2.82 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.6 Hz, 1H), 2.66–2.41 (m, 1H), 2.36–1.96 (m, 3H), 1.96–1.55 (m, 6H).	612.1

[0442] 表1B

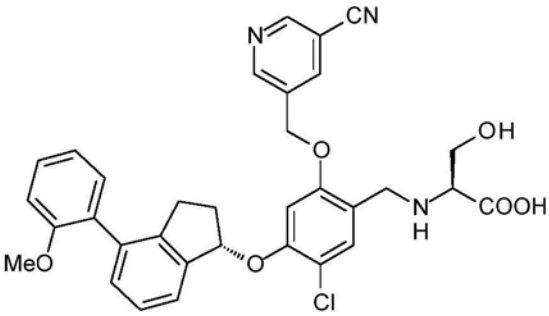
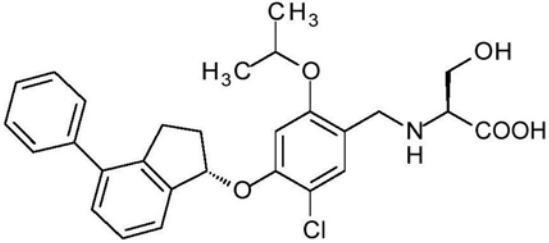
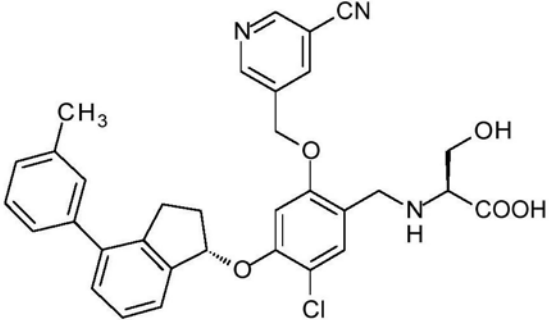
[0443]

化合物结构	MS: (ES) m/z (M+H)	RP HPLC R _t (min)
	573.1	2.48

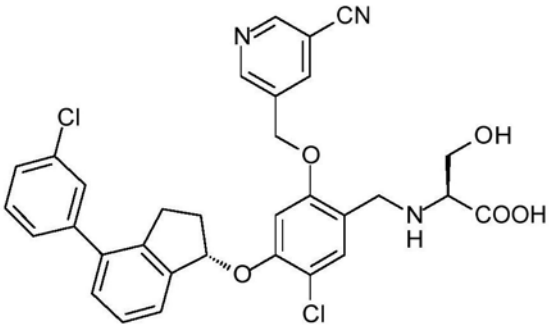
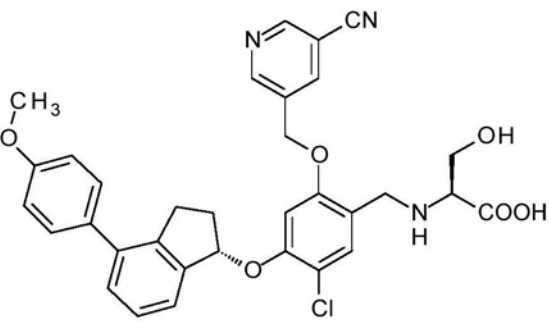
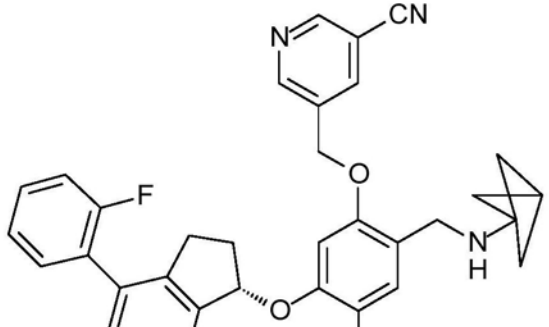
[0444]

	578.1	2.49
	573.1	2.2
	588	1.71

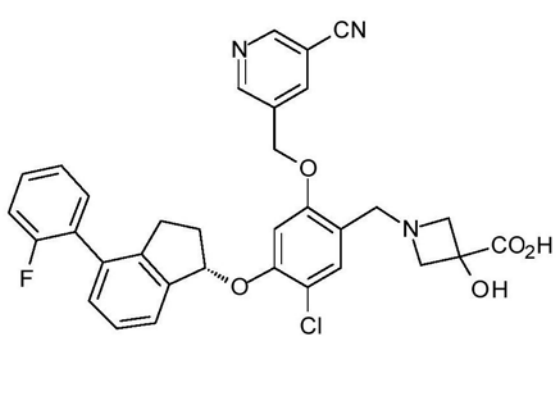
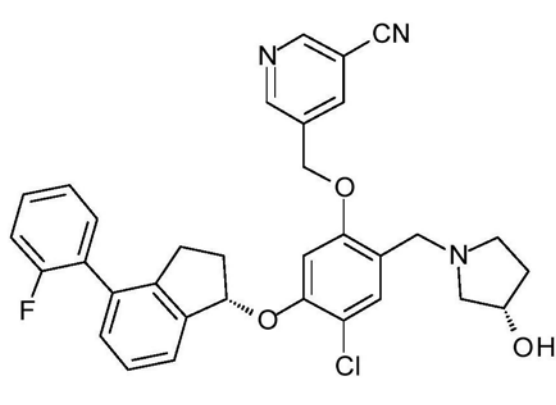
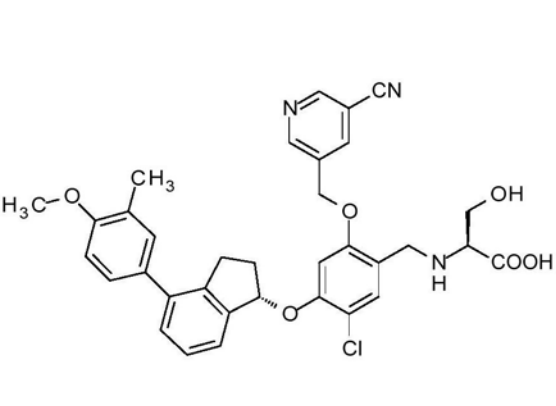
[0445]

	600.0.	1.58
	518.4	2.32
	584	1.72

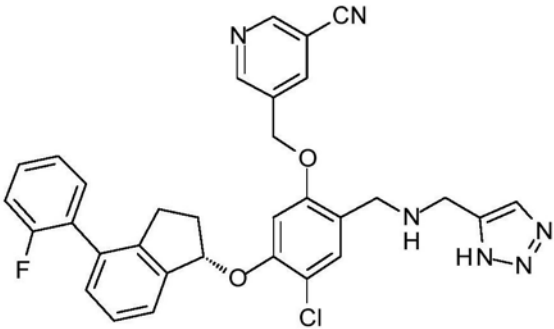
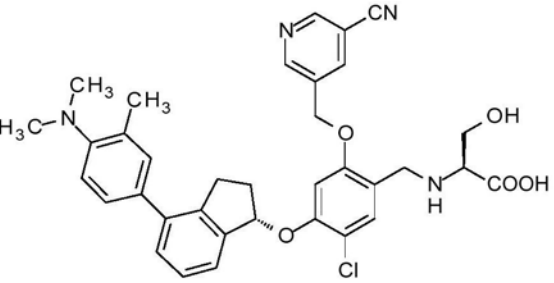
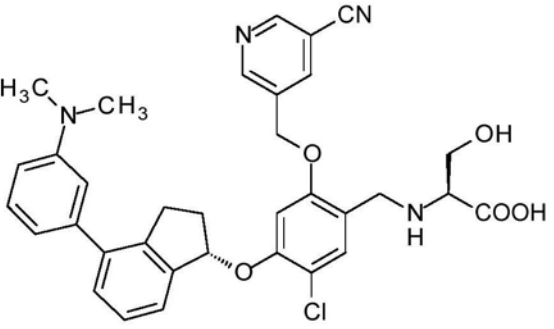
[0446]

	603.9.	1.82
	600.3	2.23
	566.4	2.68

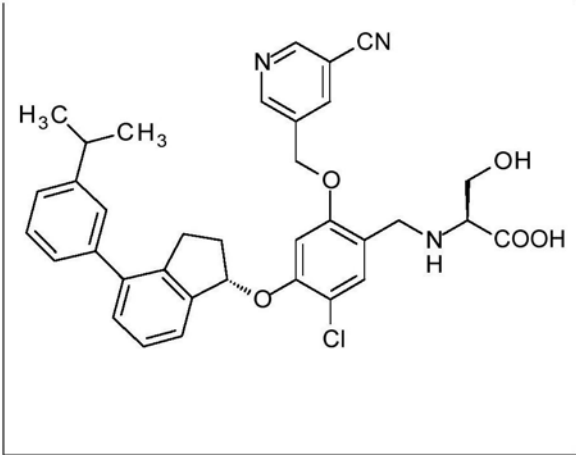
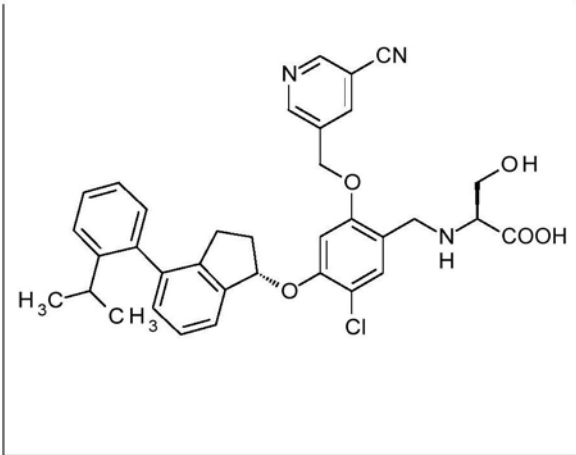
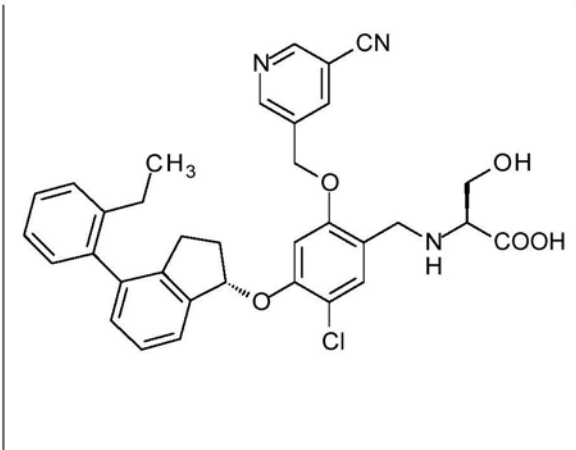
[0447]

	600.3.	3.54*
	570.3	3.42*
	636.5	2.13

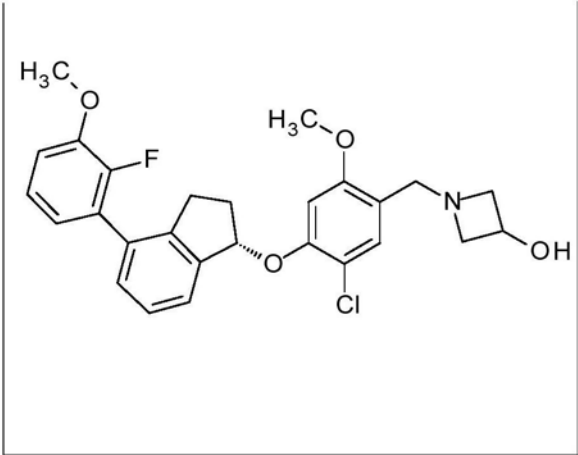
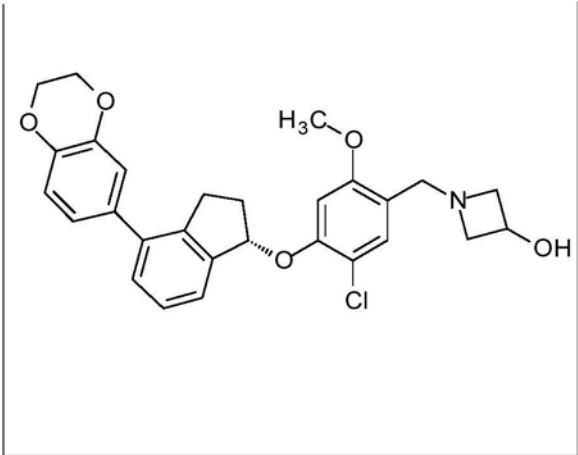
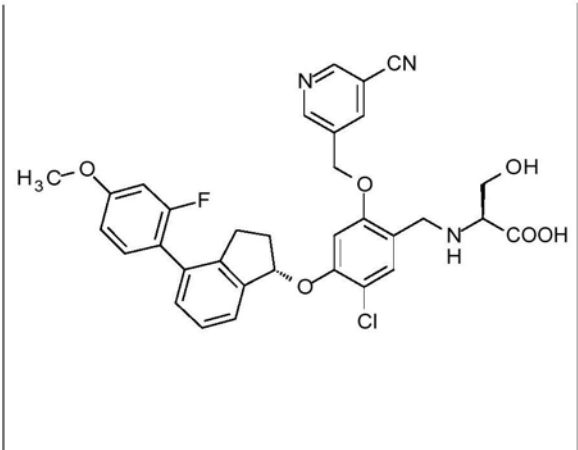
[0448]

	581.3.	2.28
	627.5	1.29
	613.5	1.57

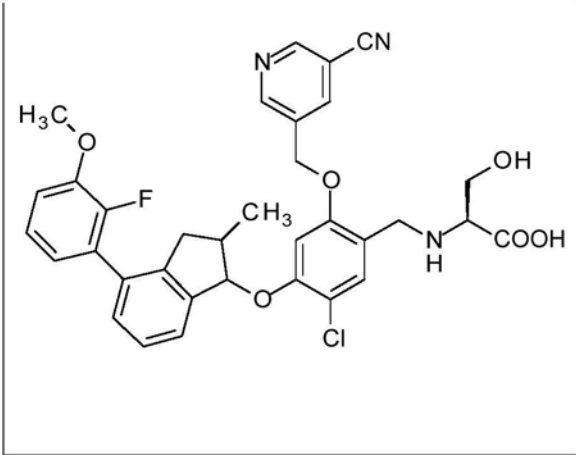
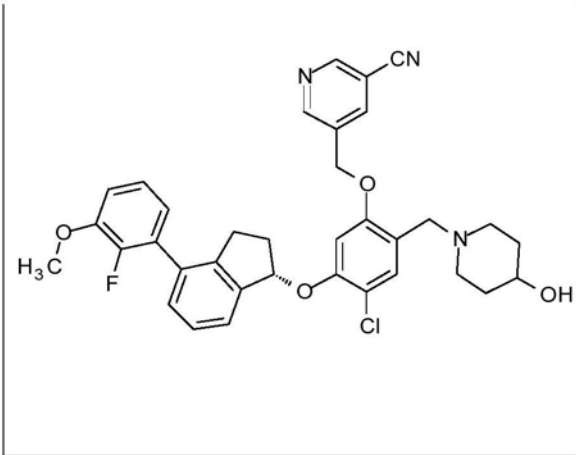
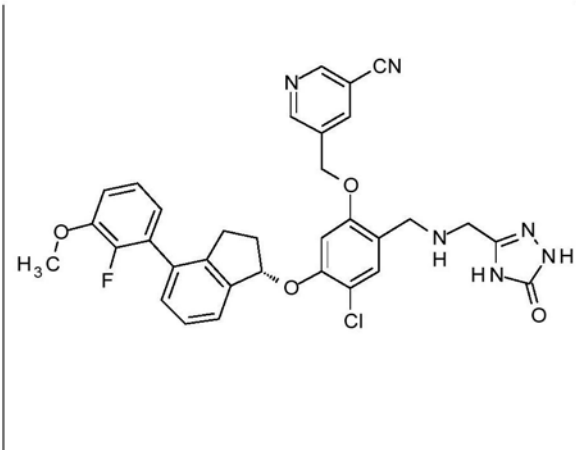
[0449]

	612.5.	2.4
	612.5	2.31
	620.4	2.25

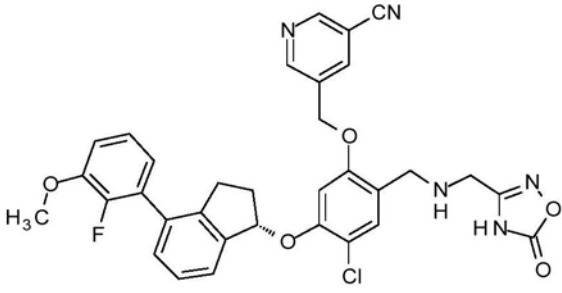
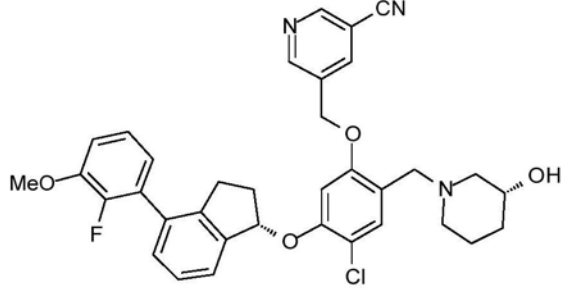
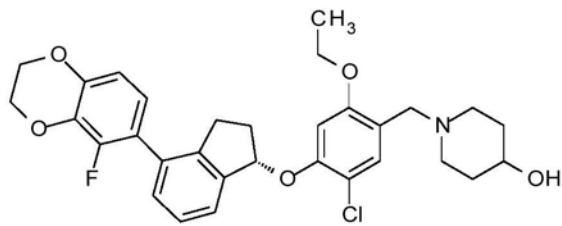
[0450]

	484.4.	1.91
	494.4	2
	618.5	2.05

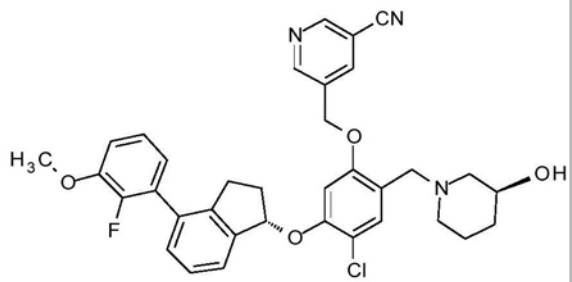
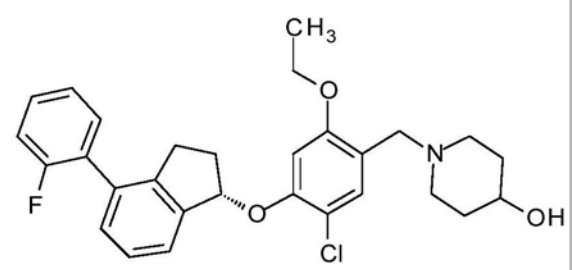
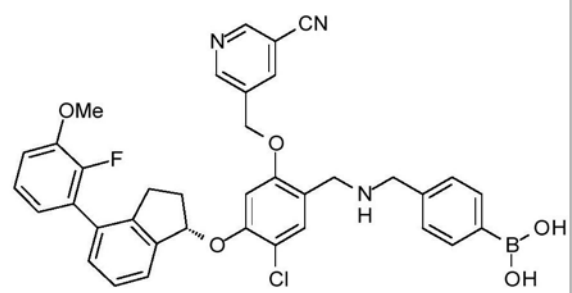
[0451]

	632.3.	2.95
	614.2	3.65*
	627.4	3.45*

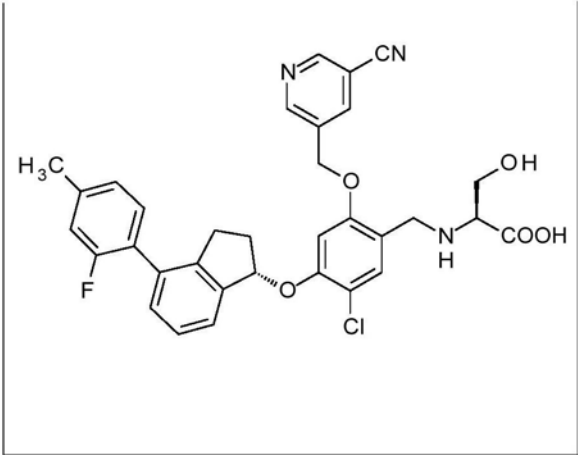
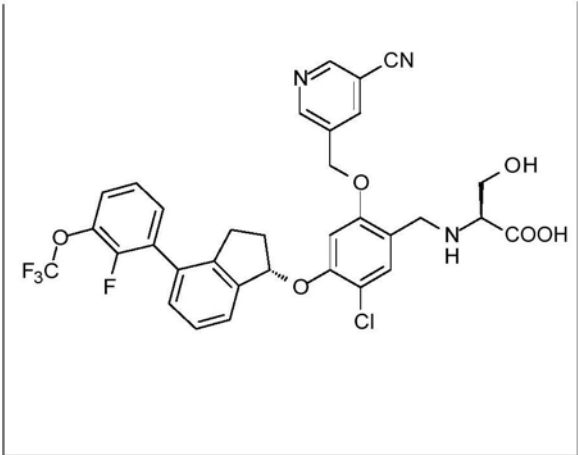
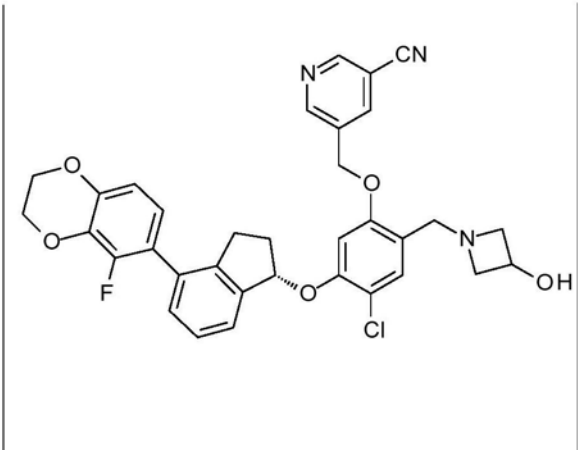
[0452]

	628.4.	3.55*
	614.4	3.82*
	554.5	2.16

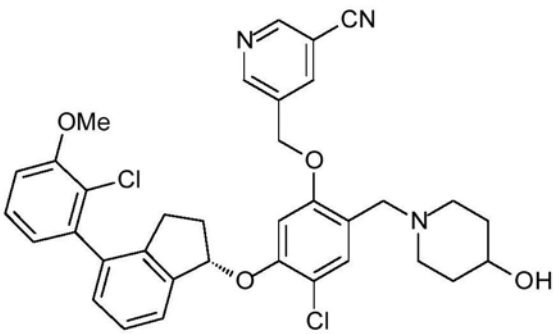
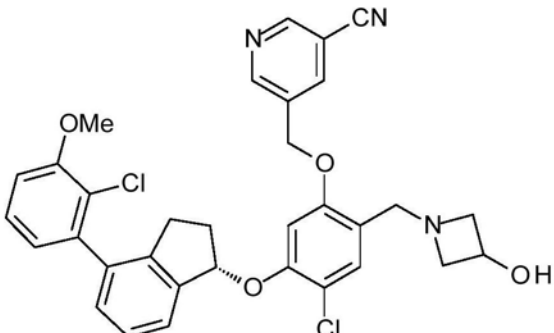
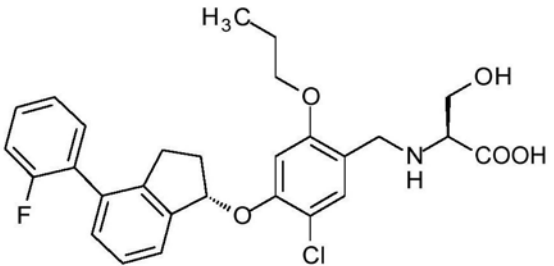
[0453]

	614.4.	3.89*
	496.3	4.3*
	664.4	2.73

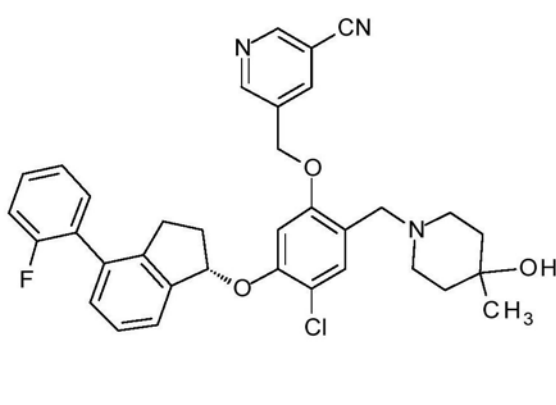
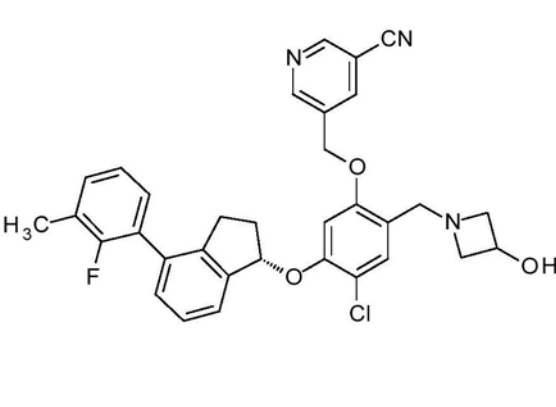
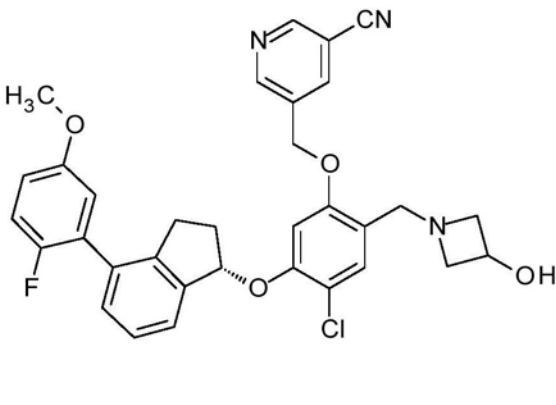
[0454]

	602.4.	2.2
	672.4	2.44
	614.4	2.35

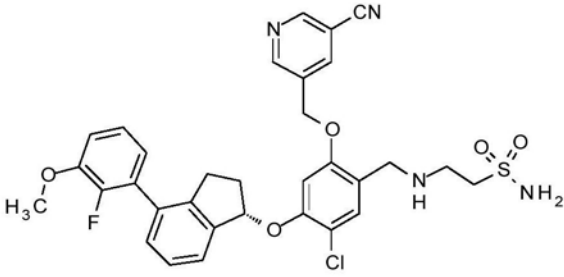
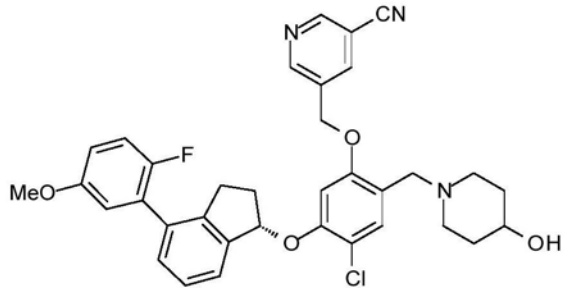
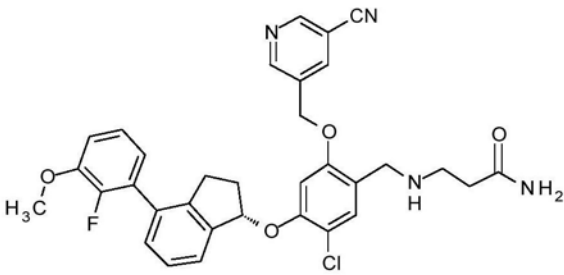
[0455]

	630.4.	2.33
	602.4	2.65
	536.5	2.19

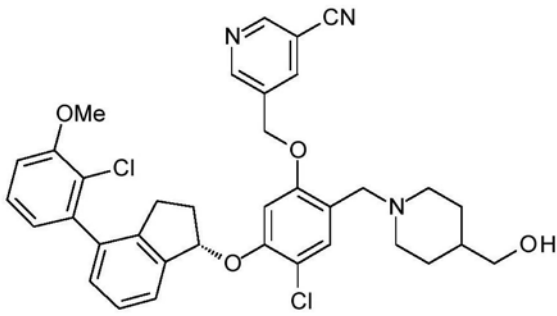
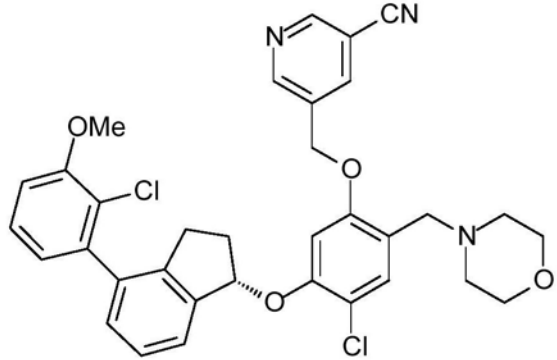
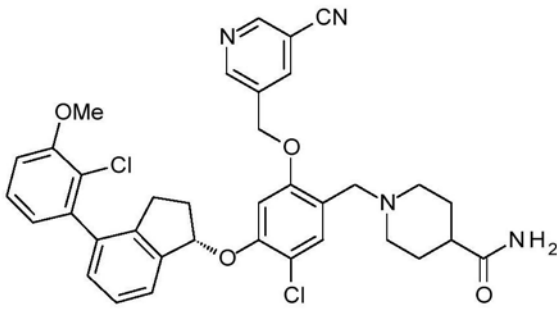
[0456]

	598.4.	3.79*
	570.5	2.27
	586.5	2.16

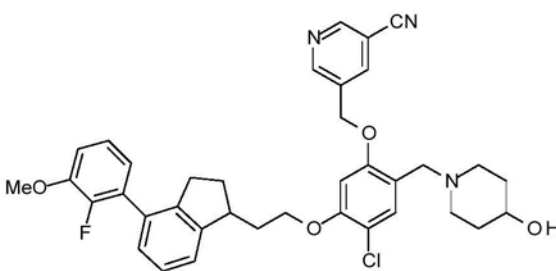
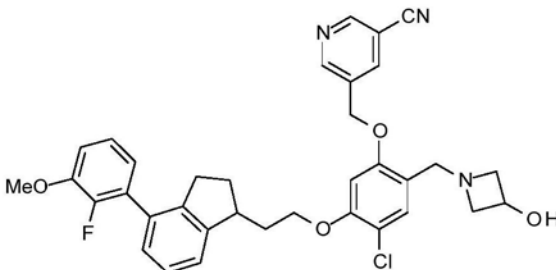
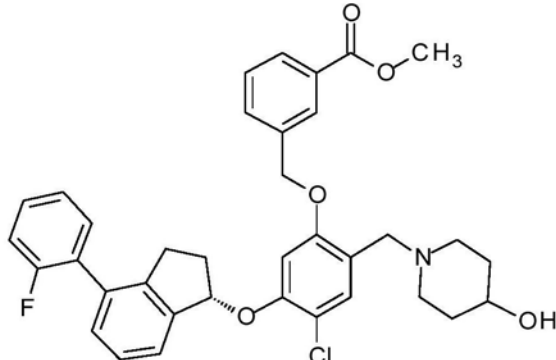
[0457]

	637.3.	
	614.5	2.36
	601.4	3.46*

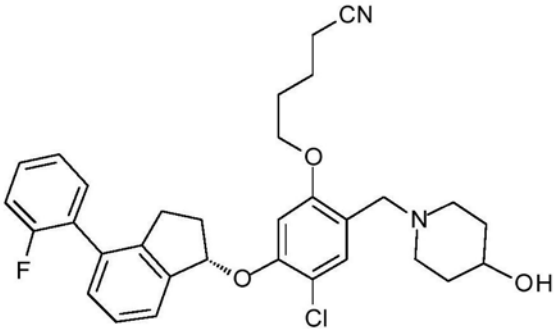
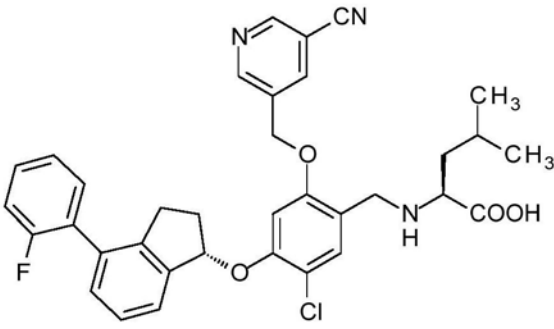
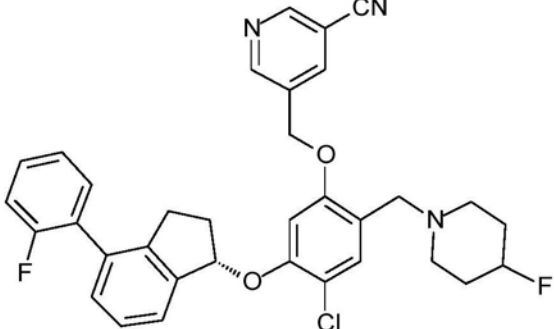
[0458]

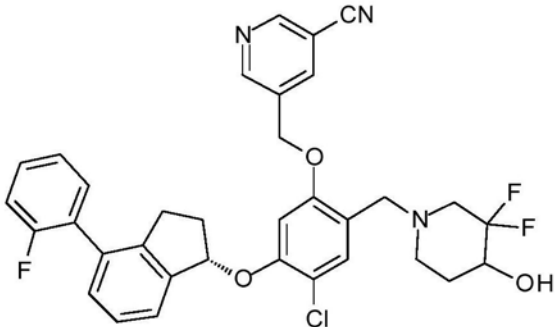
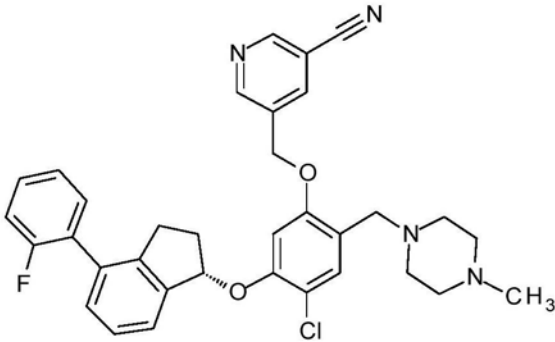
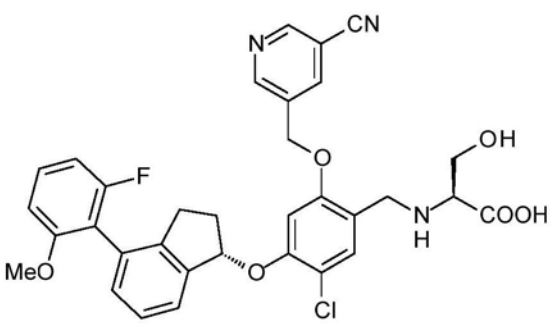
	644.4.	2.75
	616.4	3.17
	657.4	2.55

[0459]

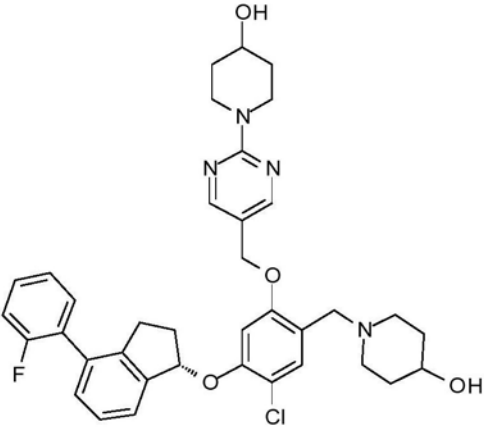
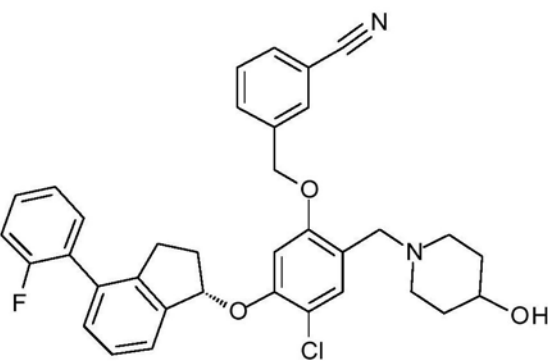
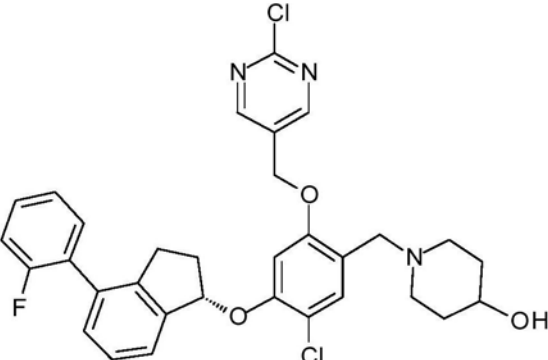
	642.5.	2.37
	614.5	2.01
	616.4	4.05*

[0460]

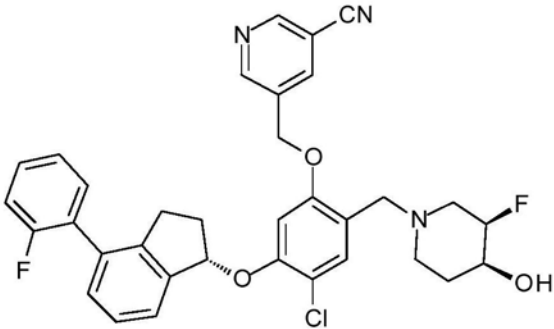
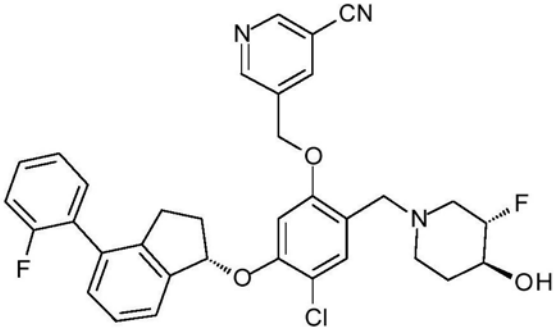
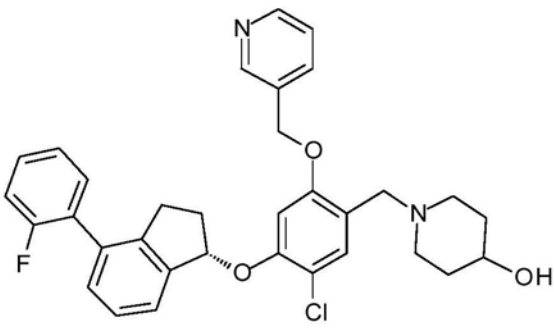
	549.3	3.75
	614.5	2.35
	586.4.	2.87

		620.4	2.73
[0461]		583.4	3.84*
		640.5	2.07

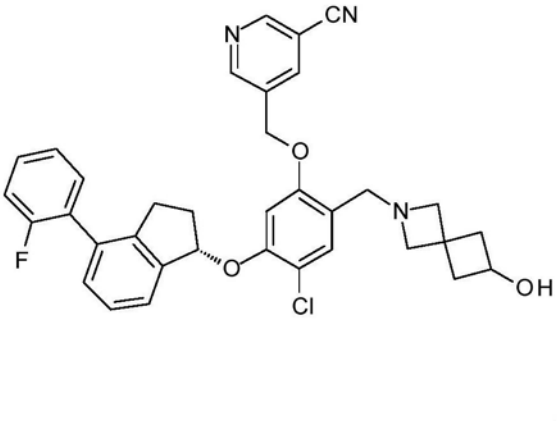
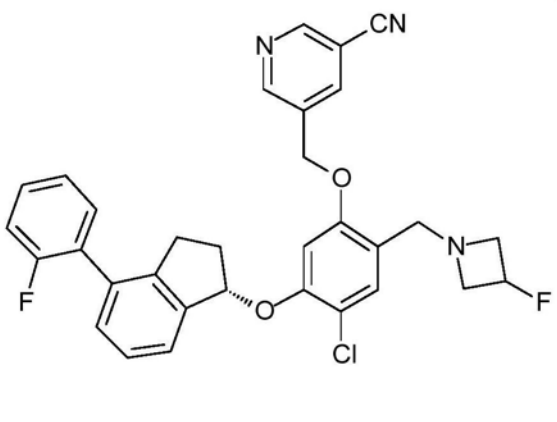
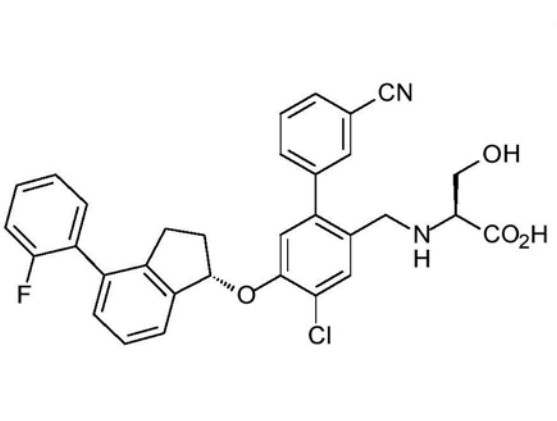
[0462]

	659.4	3.57*
	583.2	3.81*
	594.4	3.92*

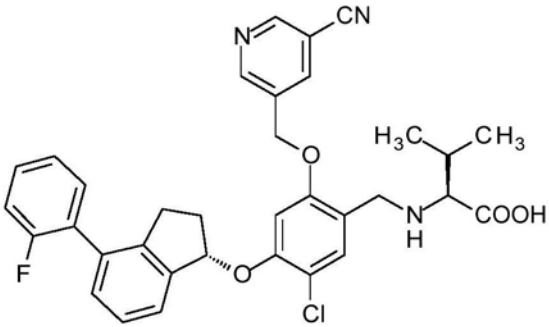
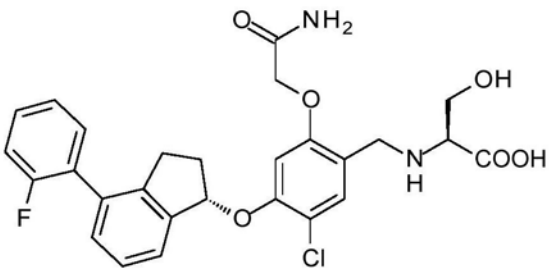
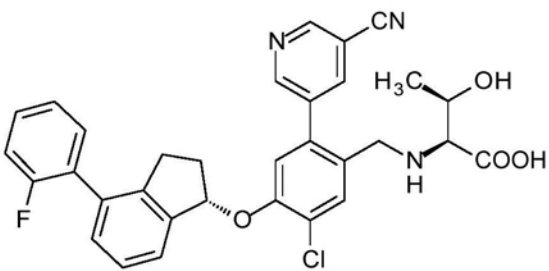
[0463]

	602.2	3.86*
	602.4	1.76
	559.4	3.17*

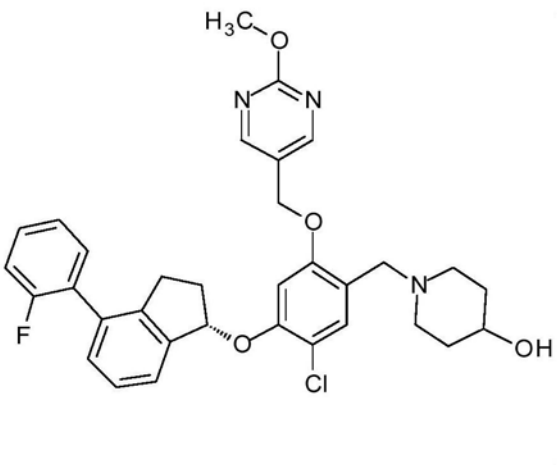
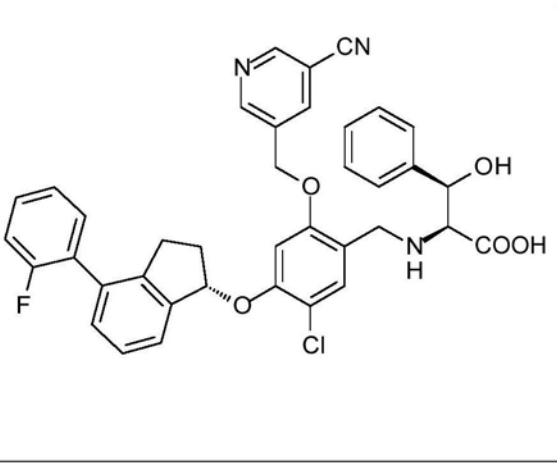
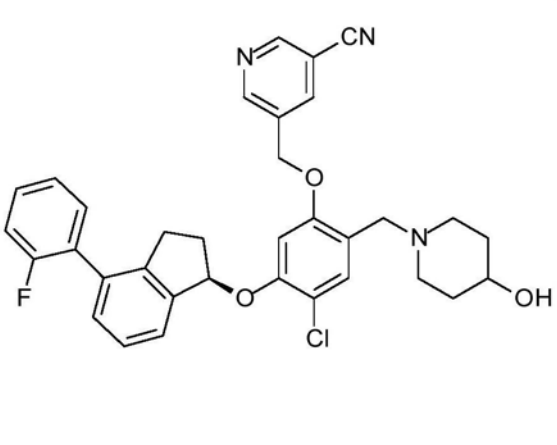
[0464]

	596.3	2.19
	558.3	2.47
	557.4	2.4

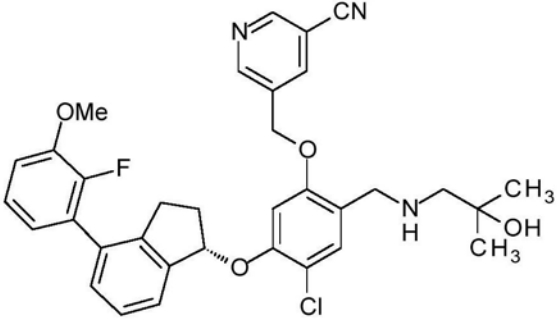
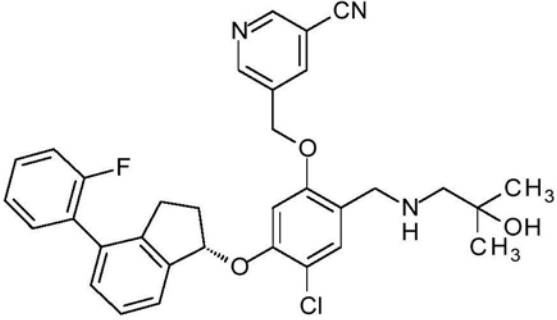
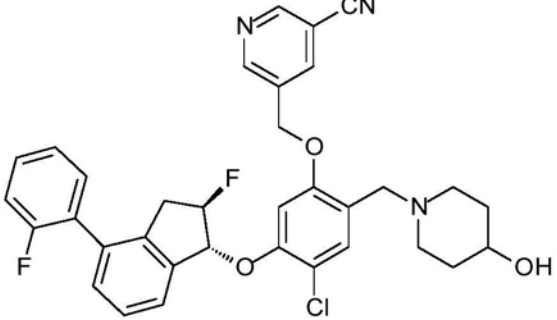
[0465]

	600.4	2.25
	529.4	1.81
	572.4	2.09

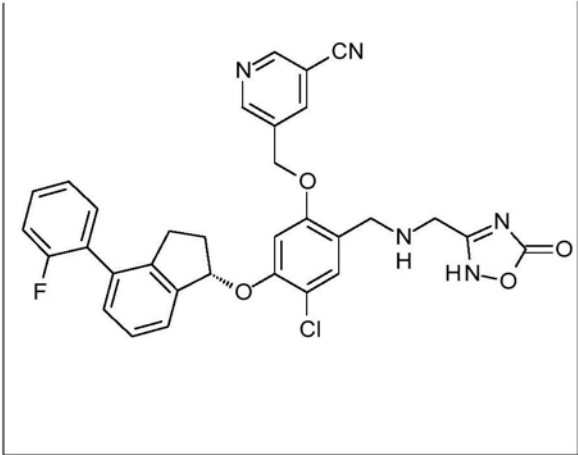
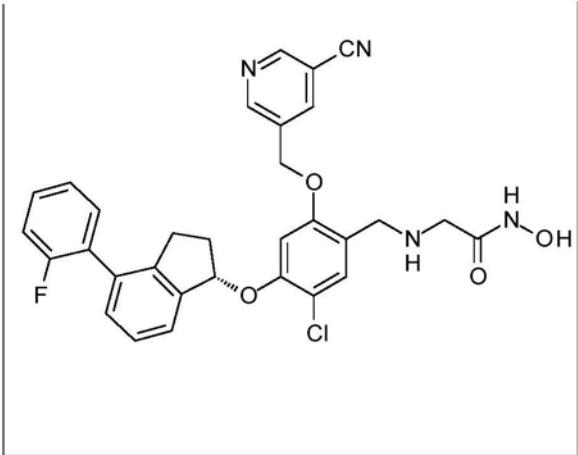
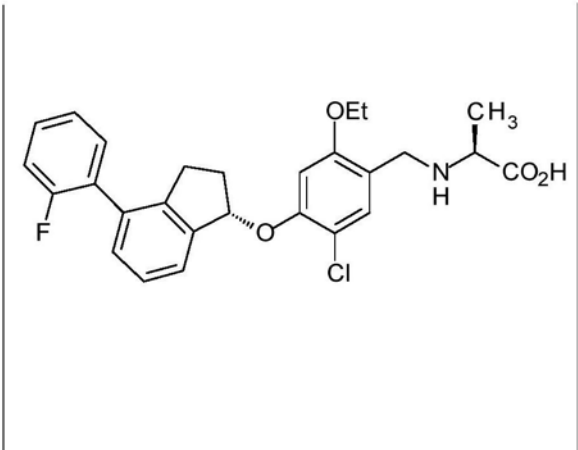
[0466]

	590.4	3.57*
	664.4	2.52
	584.5	2.26

[0467]

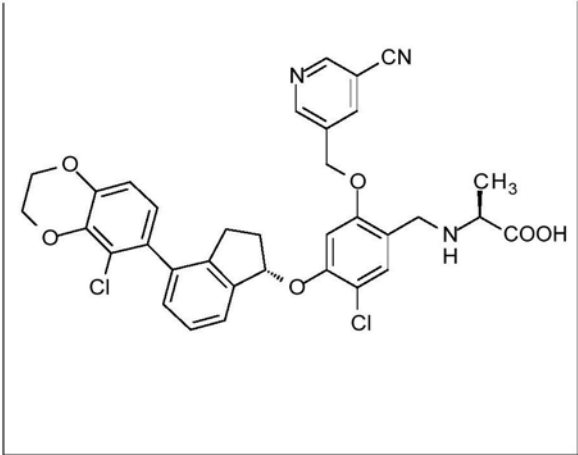
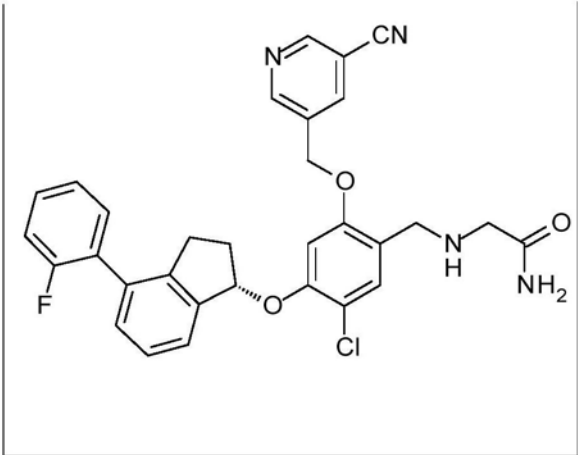
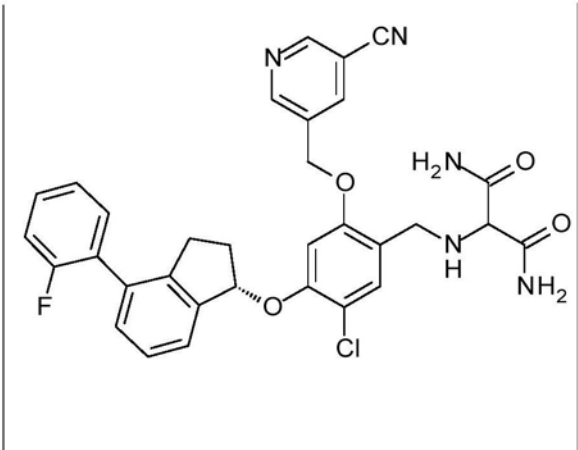
	602.4	2.46
	572.3	2.42
	602.2	3.56*

[0468]

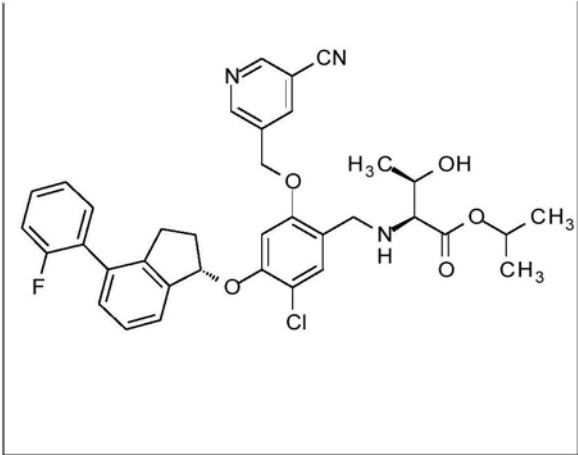
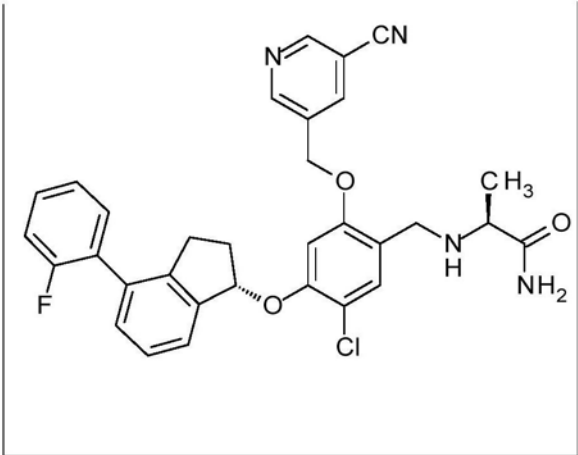
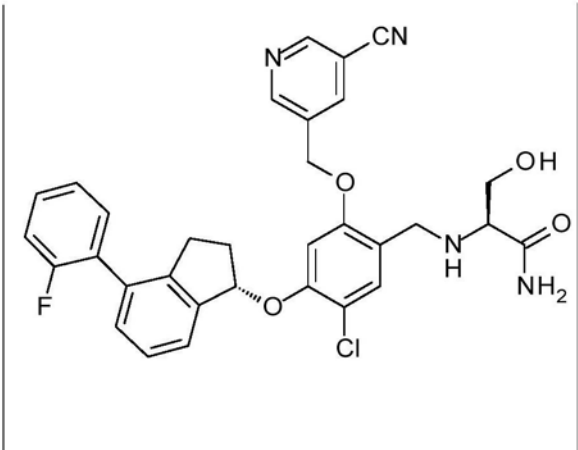
	620.1	2.27
	573.2	2.08
	506.2	2.62

		522	2.48
[0469]		514.1	2.39
		616.2	2.45

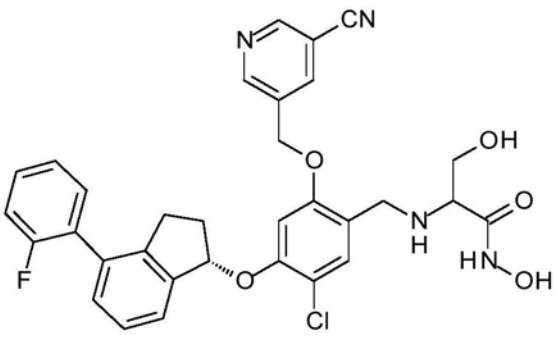
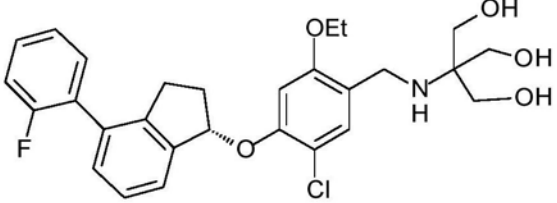
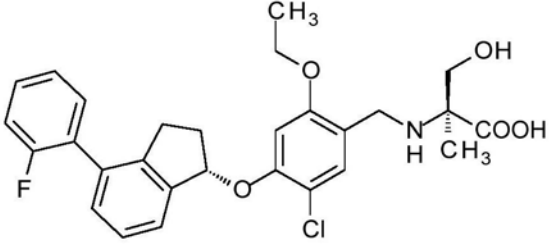
[0470]

	668.1	2.5
	557.2	1.98
	600.2	2.37

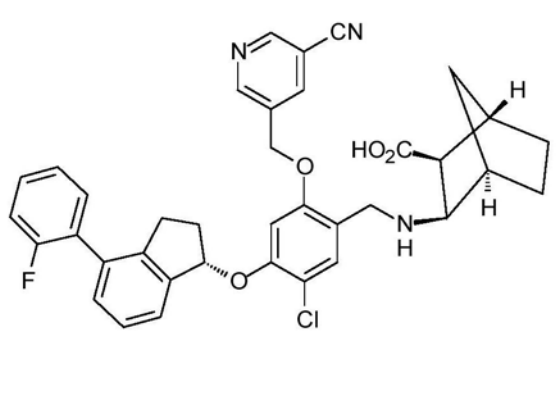
[0471]

	644.2	3.97*
	571.2	2.08
	587.2	2.28

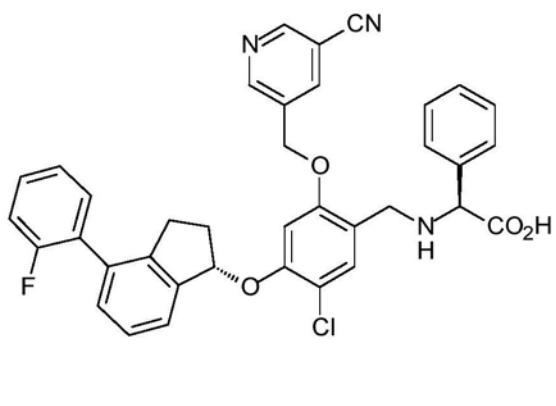
[0472]

	603.2	2.28
	516.2	2.36
	536.2	2.78

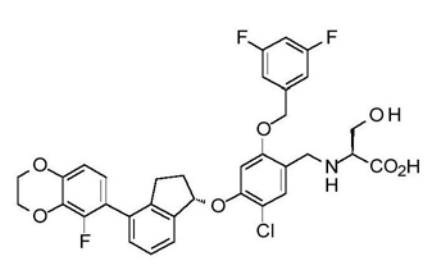
[0473]

	638.2	2.67
---	-------	------

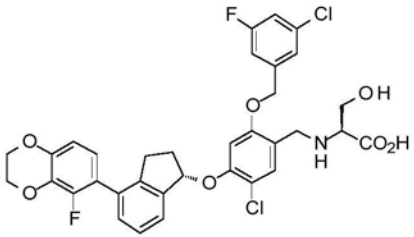
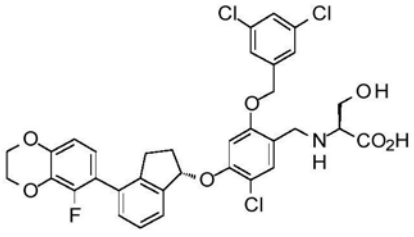
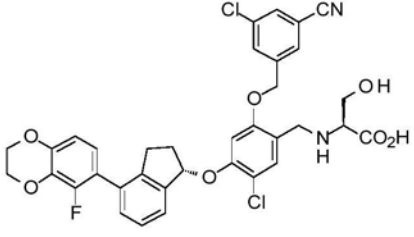
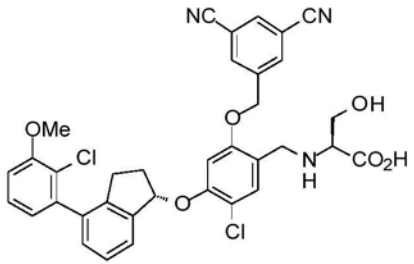
[0474] 表1C

	634.2	2.57
--	-------	------

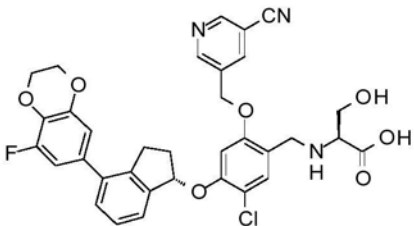
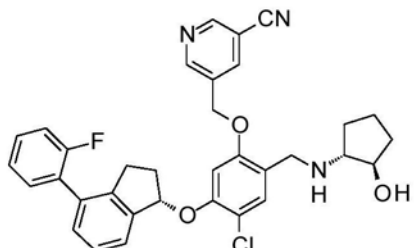
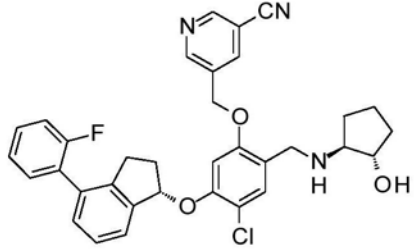
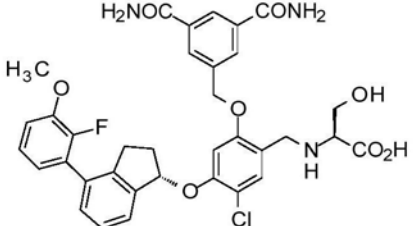
[0475]

化合物结构	MS: (ES) m/z (M+H)	R ^p HPLC R ^t (min)
	656.1	2.51

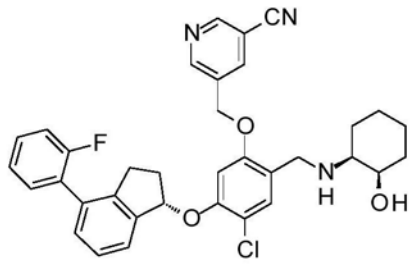
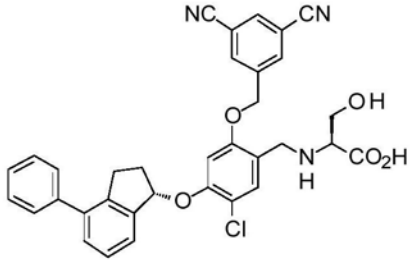
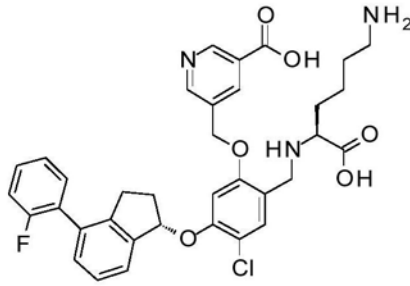
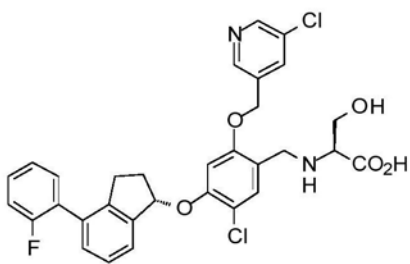
[0476]

	672	2.72
	688	2.81
	679	2.49
	658	2.38

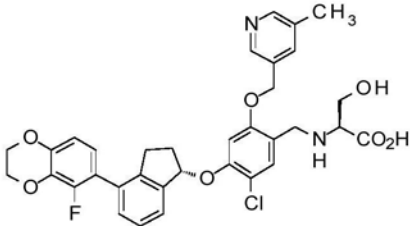
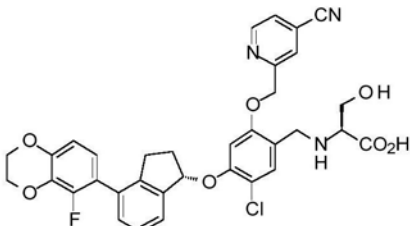
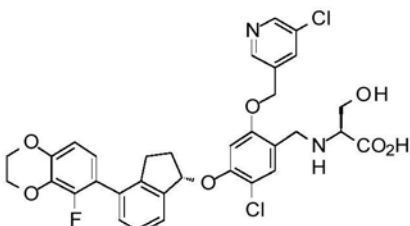
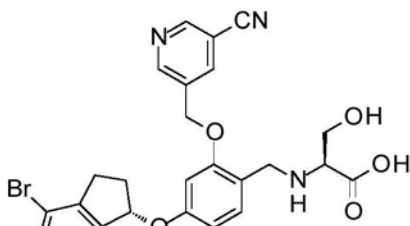
[0477]

	646.1	3.49*
	584.1	2.42
	584.1	2.99
	678.2	1.9

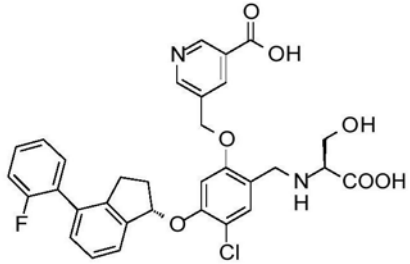
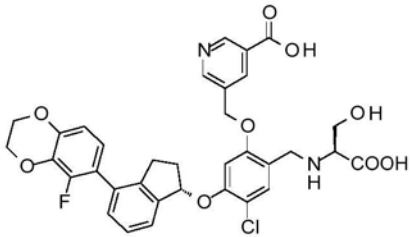
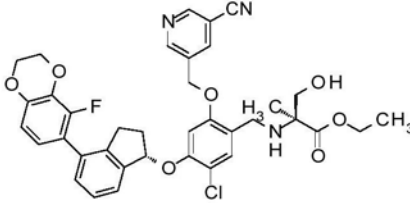
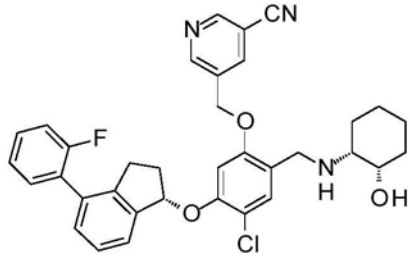
[0478]

	598.2	3.18
	594.2	2.57
	648.2	2.05
	597	2.53

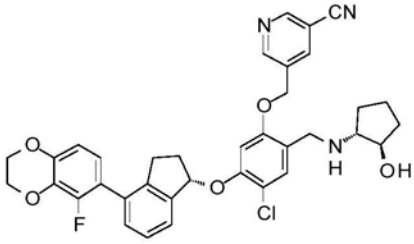
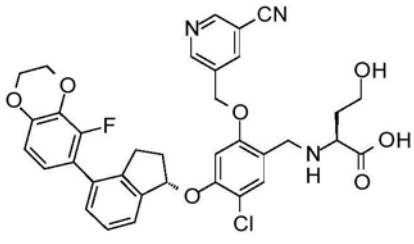
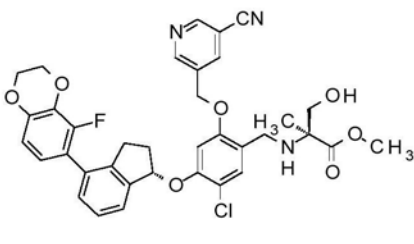
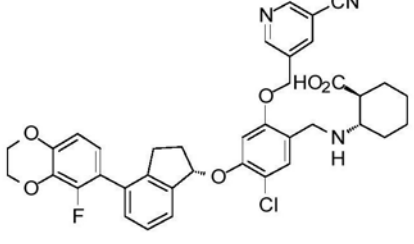
[0479]

	635	1.93
	646.2	2.45
	655	2.49
	572	3.46*

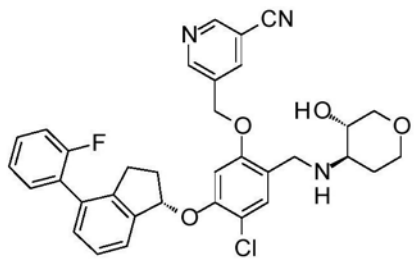
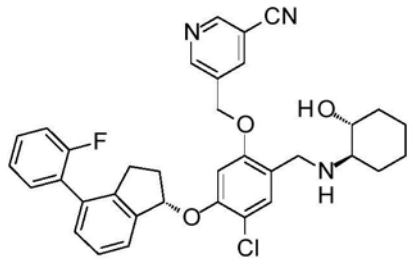
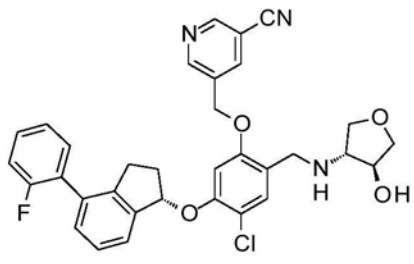
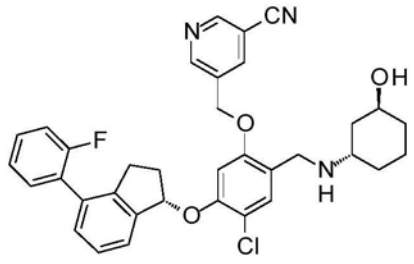
[0480]

	607.2	2.01
	665	2.23
	688.2	4.18*
	598.2	3.12

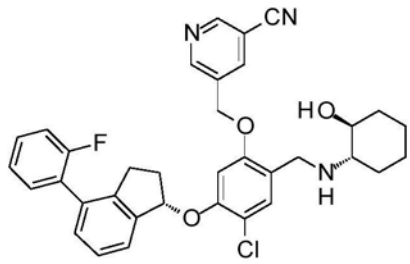
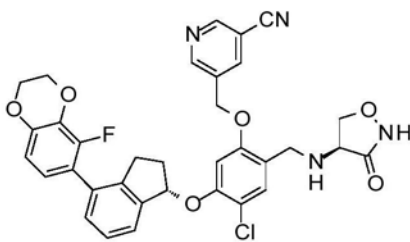
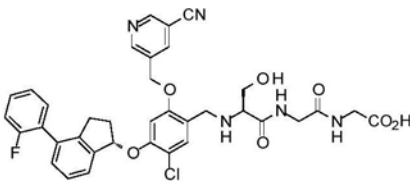
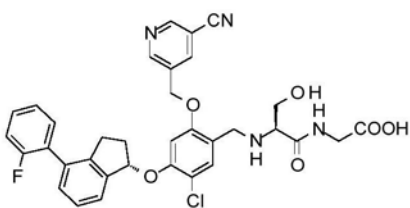
[0481]

	642.1	2.55
	660.1	2.21
	674.1	4.41*
	684.1	2.767

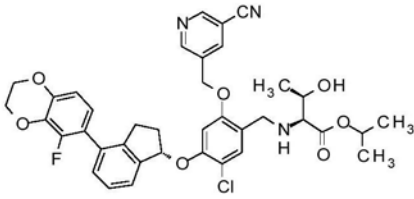
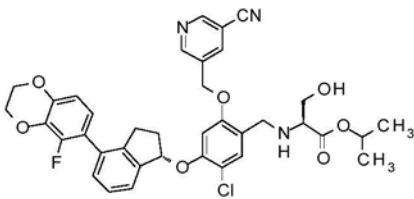
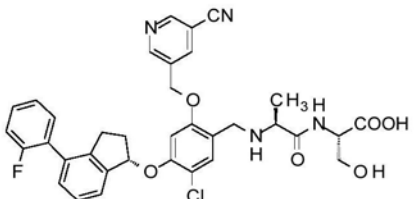
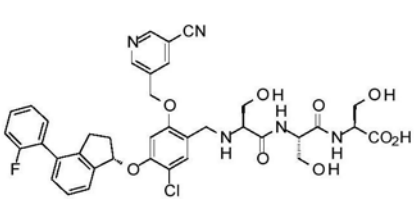
[0482]

	600.1	2.51
	598.2	2.61
	586.2	2.43
	598.2	

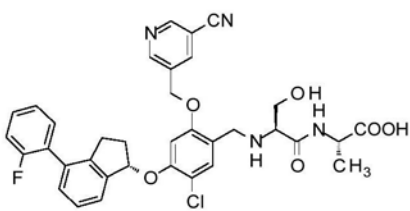
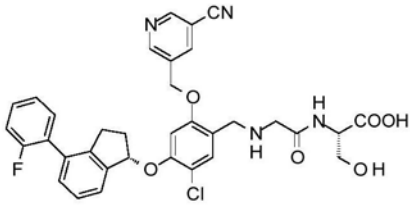
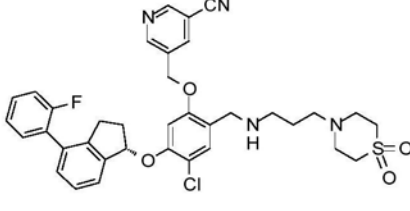
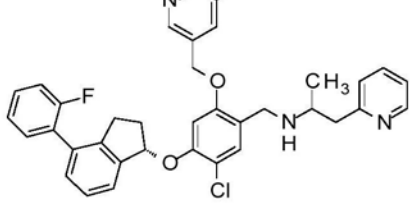
[0483]

	598.2	2.5
	643.2	2.49
	702.2	2.2
	645.1	2.22

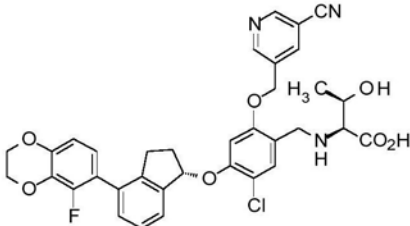
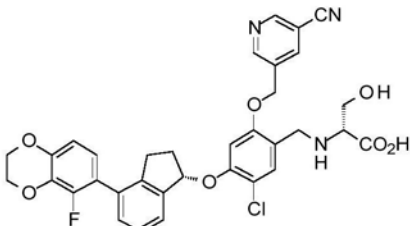
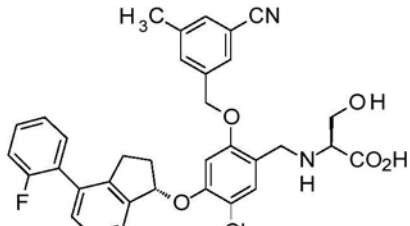
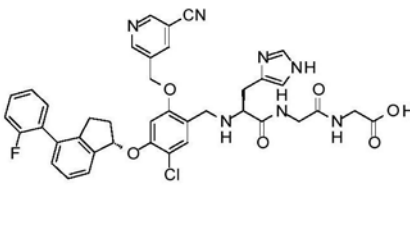
[0484]

	702.1	4.11*
	688.2	2.63
	659.2	2.13
	762.2	2.23

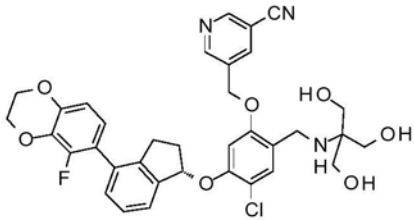
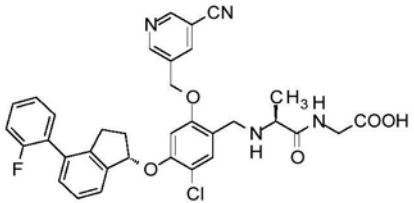
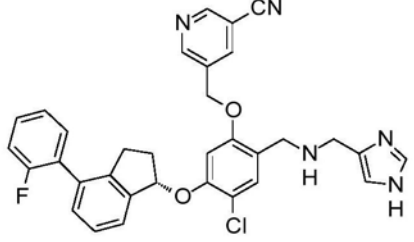
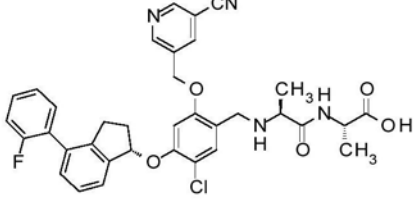
[0485]

	659.2	2.17
	645.1	2.22
	675.1	2.39
	619.2	2.67

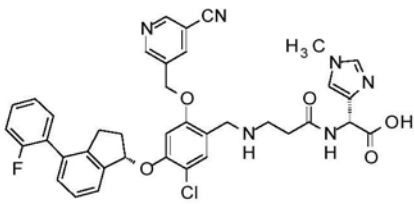
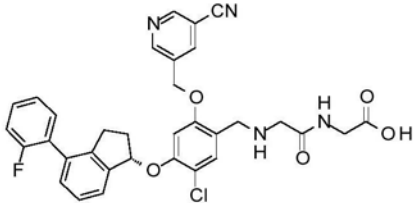
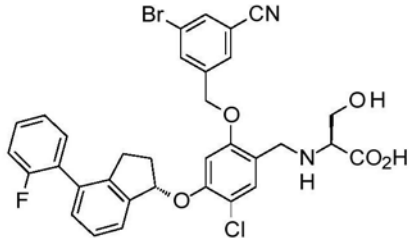
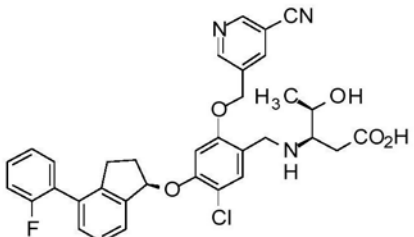
[0486]

	660	2.26
	646.2	2.38
	601.2	2.7
	752.2	2.48

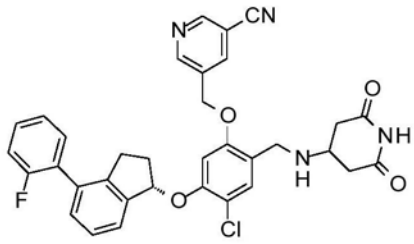
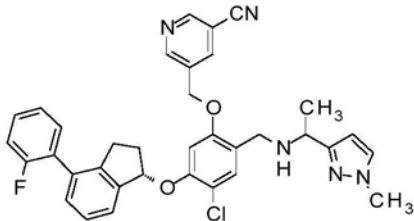
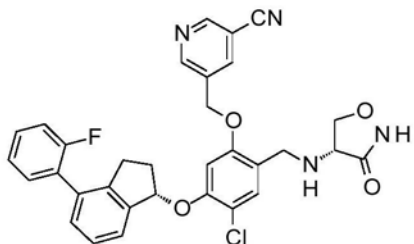
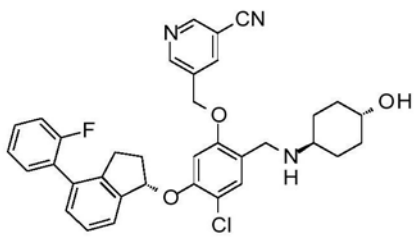
[0487]

	662.2	2.31
	629.2	2.62
	580.1	2.11
	643.2	2.53

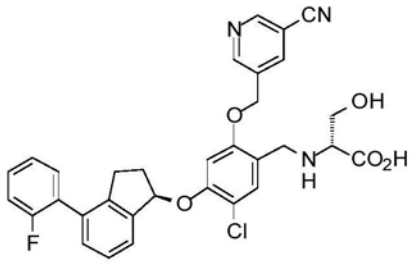
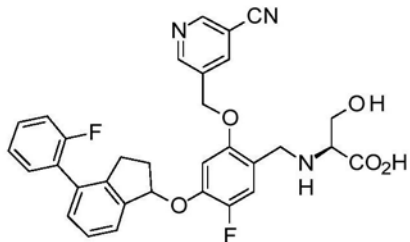
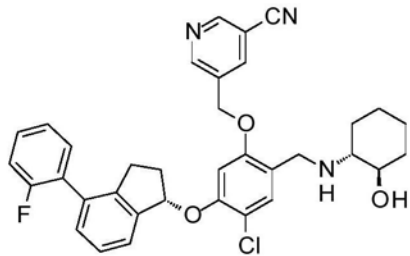
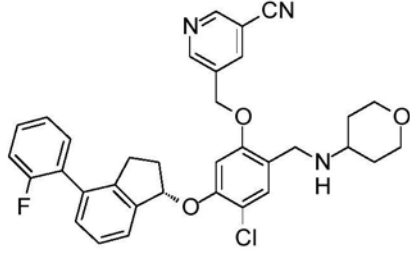
[0488]

	$[M+Na]^+$ 733.2	2.34
	615.1	2.45
	667	2.68
	597 (M-19)	2.72

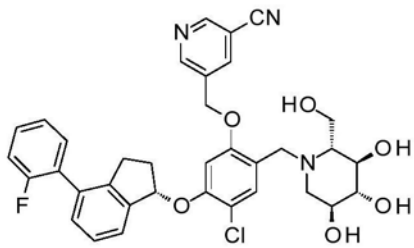
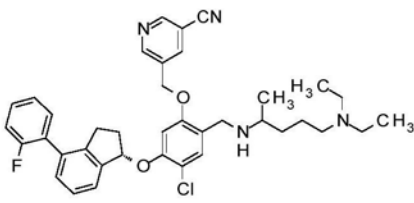
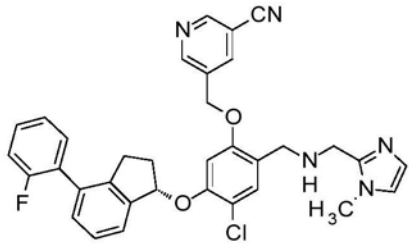
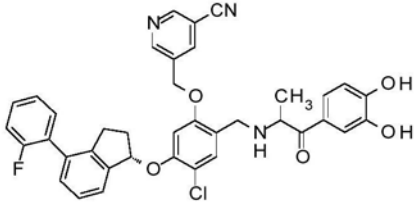
[0489]

	$[M+Na]$ 633.1	2.49
	608.2	2.85
	585.1	2.52
	598.2	2.52

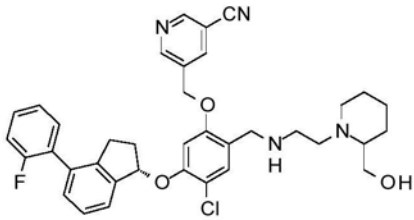
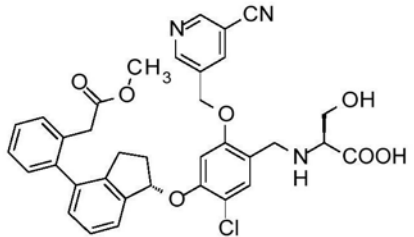
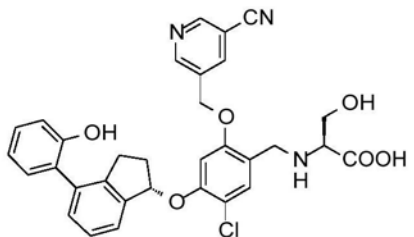
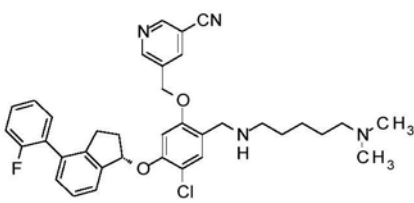
[0490]

	589	2.4
	572.1	2.27
	598.2	2.6
	584.2	2.29

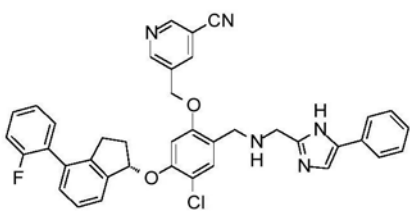
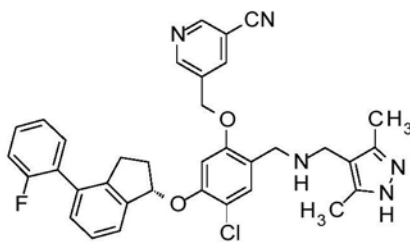
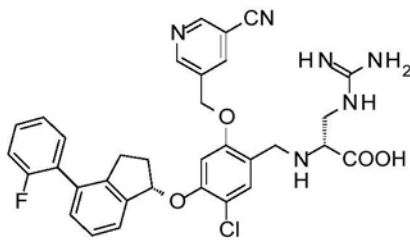
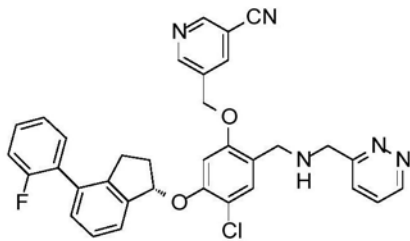
[0491]

	646.2	2.14
	641.3	2.2
	594.1	2.46
	664.2	2.34

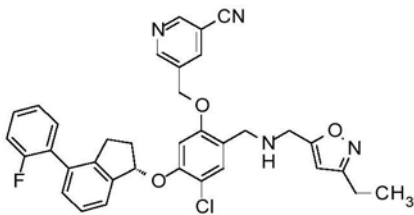
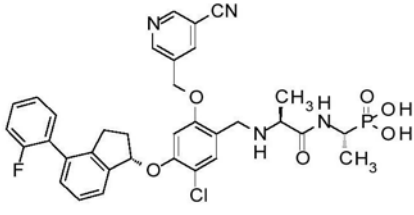
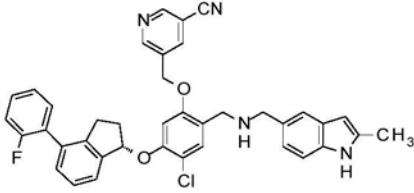
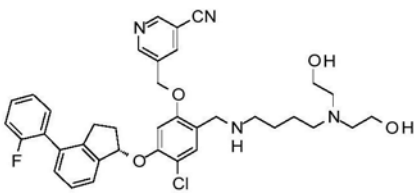
[0492]

	641.2	2.04
	642.2	2.28
	586.1	2.02
	613.2	1.99

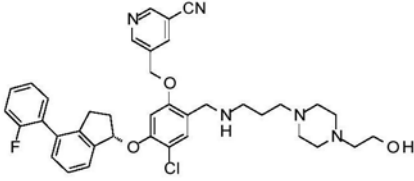
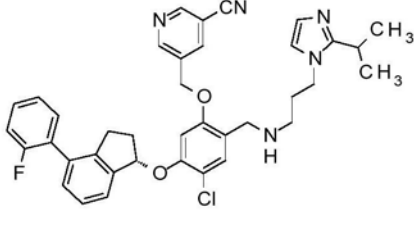
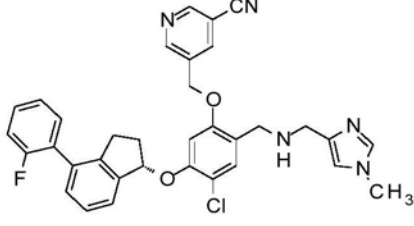
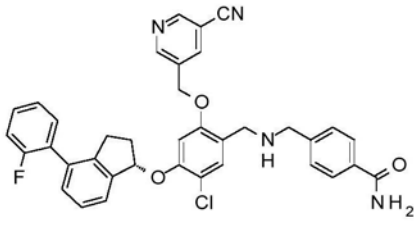
[0493]

	656.2	2.62
	608.2	2.77
	629.2.	1.94
	592.2.	2.46

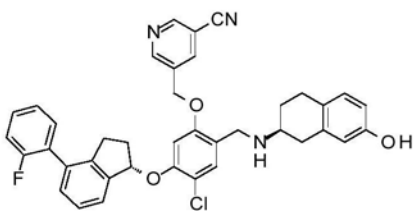
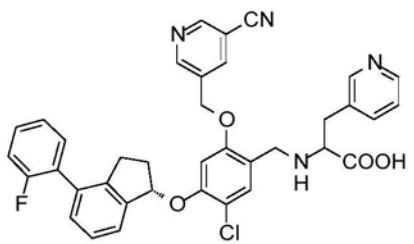
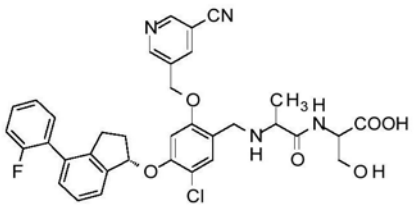
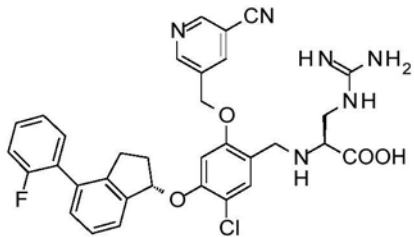
[0494]

	631.2.	2.57
	679.2.	2.04
	643.2	3.35
	659.2.	1.86

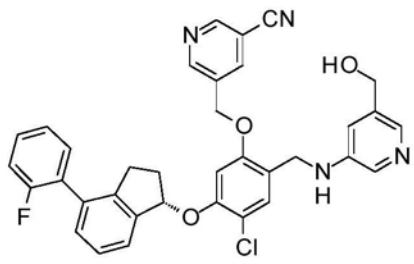
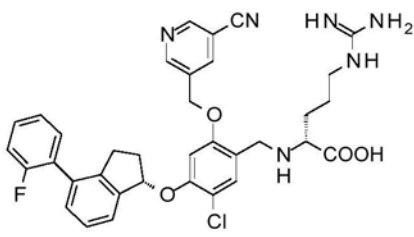
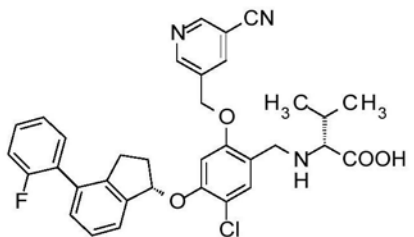
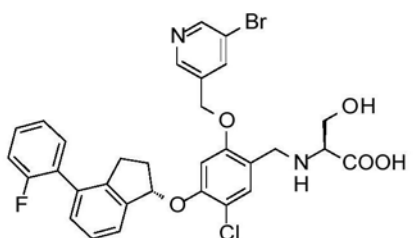
[0495]

	670.3.	1.59
	650.2.	1.59
	594.1.	1.8
	646.2.	2.13

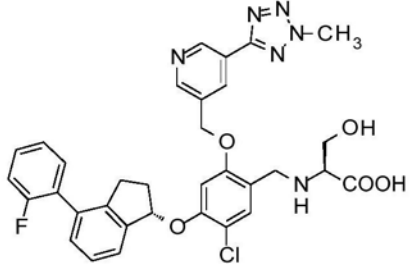
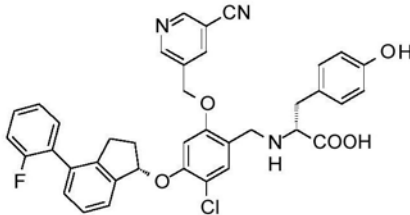
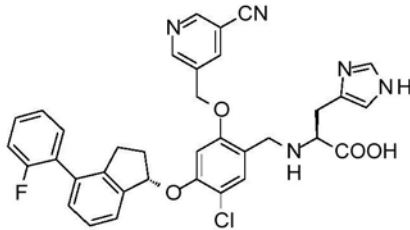
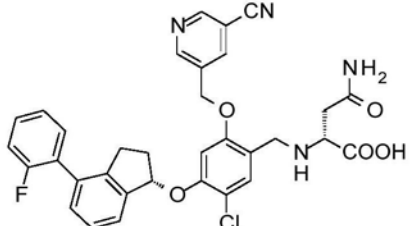
[0496]

	649.2.	2.52
	659.2.	2.12
	659.2.	2.12
	629.1.	2.16

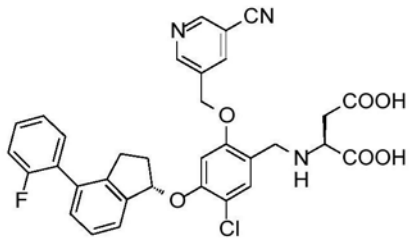
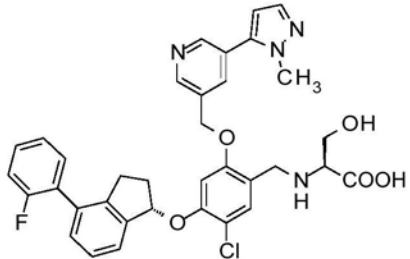
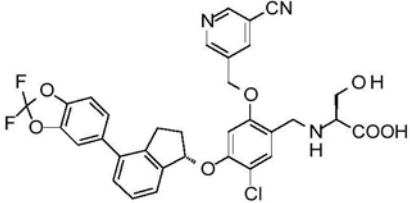
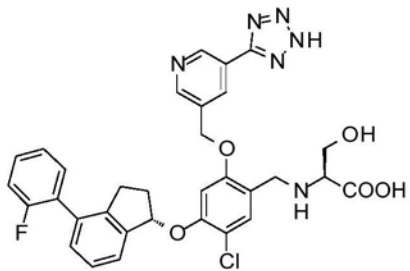
[0497]

	607.2.	2.52
	657.2.	1.64
	600.1.	2.54
	641.0.	2.42

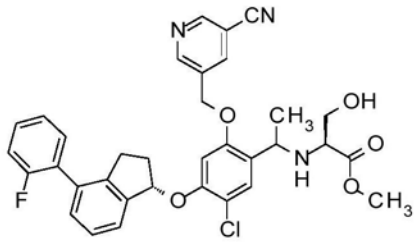
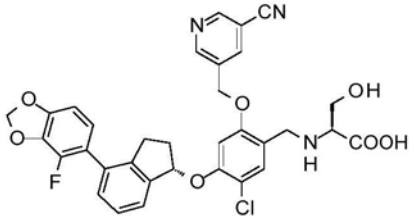
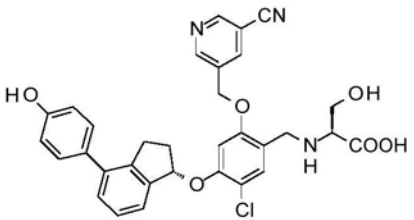
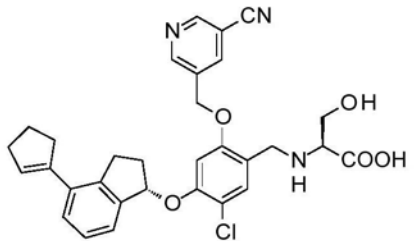
[0498]

	645.1.	2.36
	664.2.	2.34
	638.2.	2.02
	615.1.	2.37

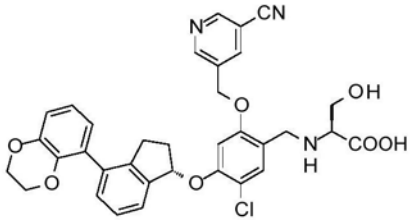
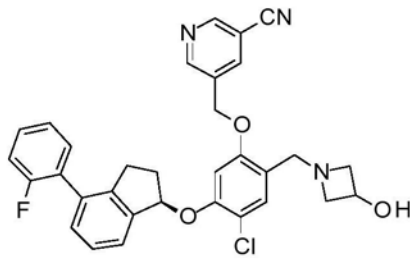
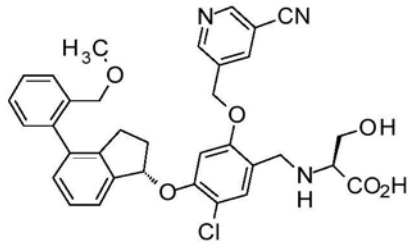
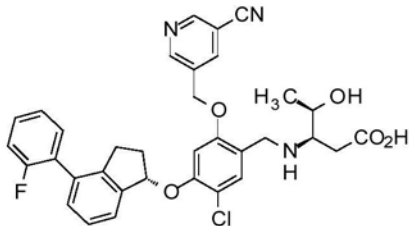
[0499]

	616.1.	2.23
	643.2.	2.35
	650.1	2.66
	631.2.	2.13

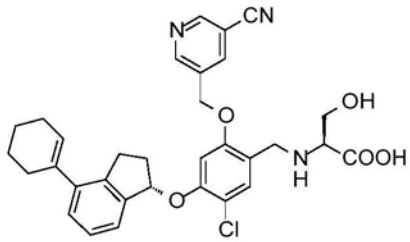
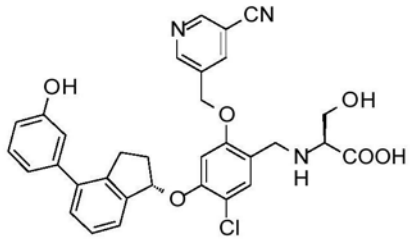
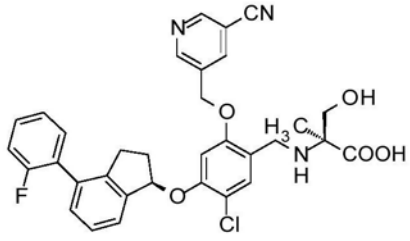
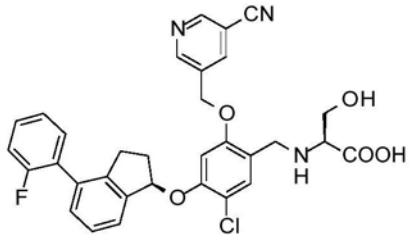
[0500]

	638.1.	2.41
	632.1	2.26
	586.0.	1.99
	560.1.	2.53

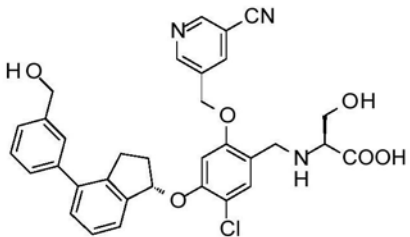
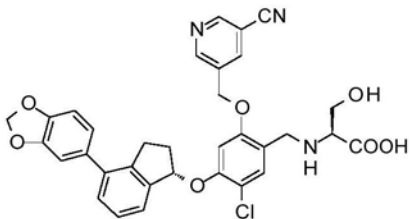
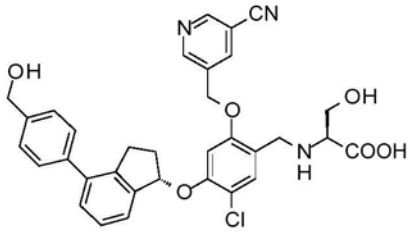
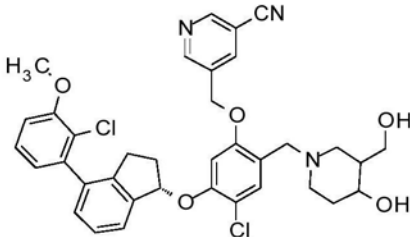
[0501]

	628.2	2.37
	556.2	2.53
	614.2	3.6
	616.1.	2.26

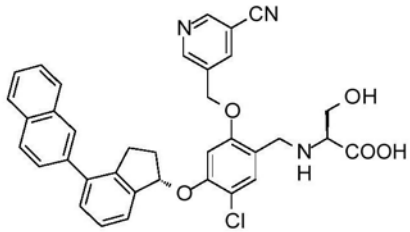
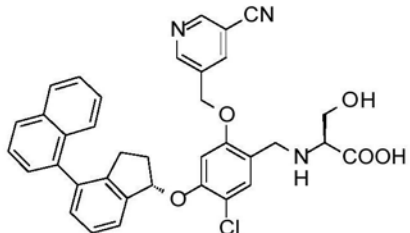
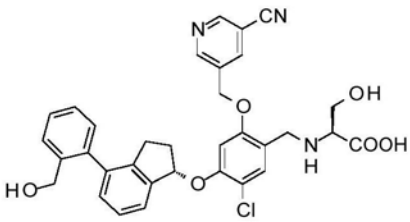
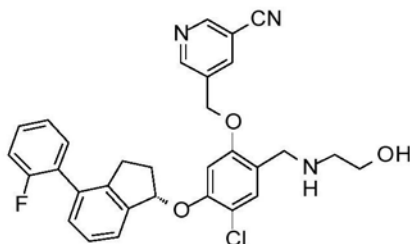
[0502]

	596.1	2.64
	586.1.	1.8
	602.1.	2.27
	588.1.	2.41

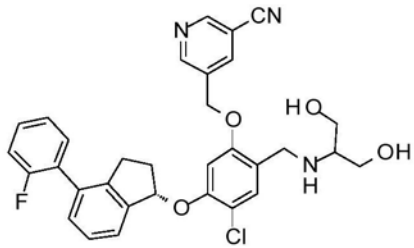
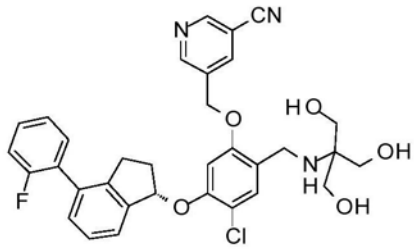
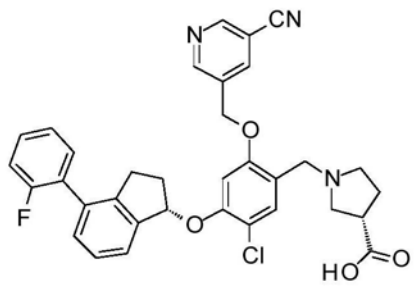
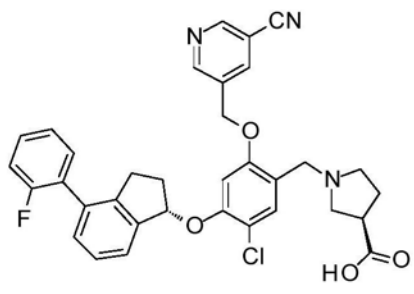
[0503]

	600.1	2.03
	614.1	2.35
	600.1	1.91
	660.1	3.62*

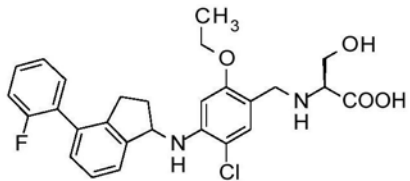
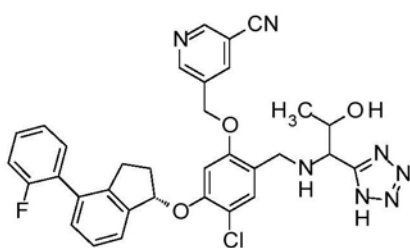
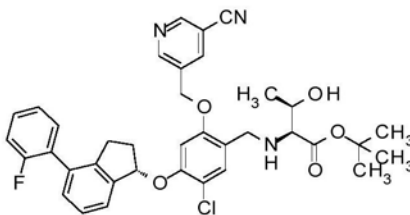
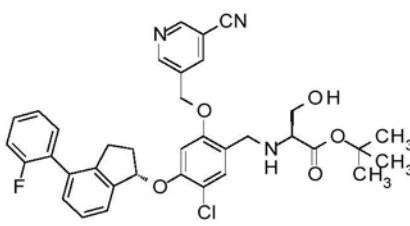
[0504]

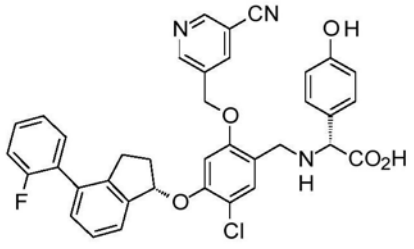
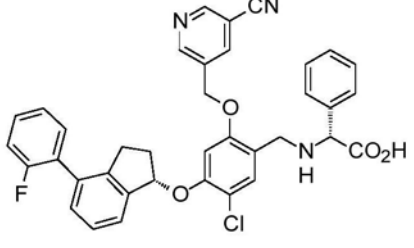
	620.1	2.79
	620.1	2.68
	600.0.	1.74
	544.2	3.62

[0505]

	574.2	3.57
	604.1	3.48
	598.2.	2.45
	598.2.	2.32

[0506]

	394.1	4.49*
	626.2	2.38
	658.2	2.58
	644.2	2.78

[0507]		650.1	2.4
		634.1	2.64

[0508] 用于测定表1B和表1C中保留时间的反相HPLC条件:

[0509] 柱: ZORBAX (SB-C18 2.1x 50mm, 5 μ m)

[0510] 流动相A: 95% H₂O, 5% MeCN (含0.1% 甲酸)

[0511] 流动相B: 5% H₂O, 95% MeCN (含0.1% 甲酸)

[0512] 流量: 1.0 mL/min

[0513] 梯度: 3.5分钟内20至100%B (R_t 不带*) 或5.5分钟内20至100%B (R_t 带*)

[0514] 实施例48: 酶联免疫吸附试验-ELISA

[0515] 将板用1 μ g/mL的人PD-L1 (从R&D获得) 在PBS中在4℃下包被过夜。然后用含有PBS配制的2% BSA (W/V) 和0.05% 吐温-20的PBS在37℃下封闭孔1小时。将板用PBS/0.05% 吐温-20洗涤3次, 并将样品在ELISA板中的稀释培养基中稀释至1:5。加入人PD-1和生物素0.3 μ g/mL (百普赛斯生物科技有限公司 (ACRO Biosystems)) 并在37℃温育1小时, 然后用PBS/0.05% 吐温-20洗涤3次。向第二个块中加入含有PBS配制的2% BSA (W/V) /0.05% 吐温-20的PBS, 在37℃下保持10分钟, 并用PBS/0.05% 吐温-20洗涤3次。在37℃下加入链霉亲和素-HRP 1小时, 然后用PBS/0.05% 吐温-20洗涤3次。加入TMB底物并在37℃下反应20分钟。加入终止溶液 (2N的H₂SO₄水溶液)。使用微板分光光度计在450nm处读取吸光度。结果显示在表2和3中。

[0516] 表2和表3中的化合物通过实施例中描述的方法制备, 并根据下面的测定进行评估。化合物的IC₅₀如下表2和表3所示:

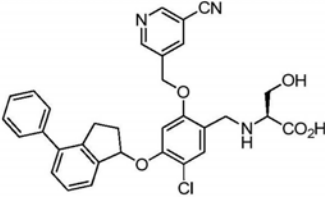
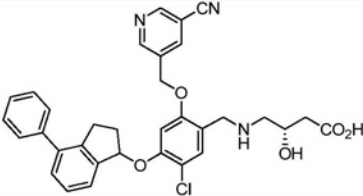
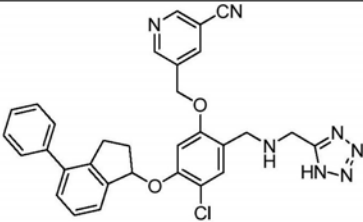
[0517] +, 20000nM \geq IC₅₀ \geq 500nM;

[0518] ++, 500nM $>$ IC₅₀ \geq 100nM;

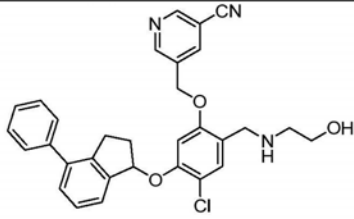
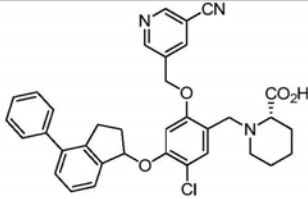
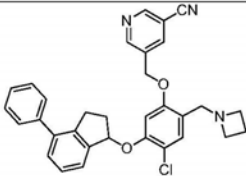
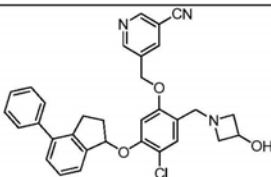
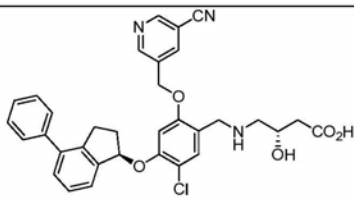
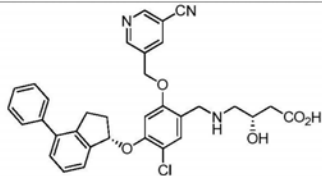
[0519] +++, 100nM $>$ IC₅₀.

[0520] 表2

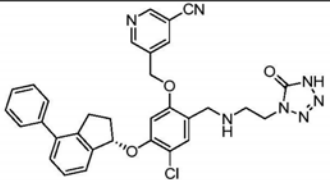
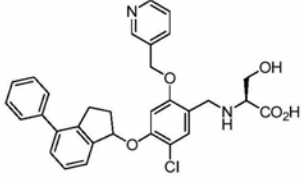
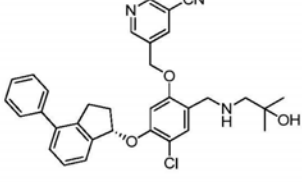
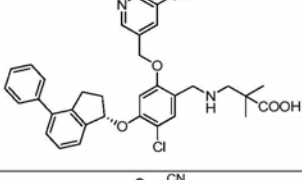
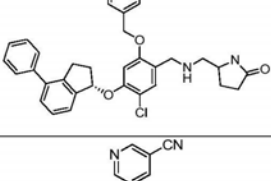
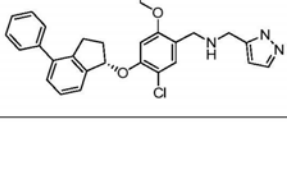
[0521]

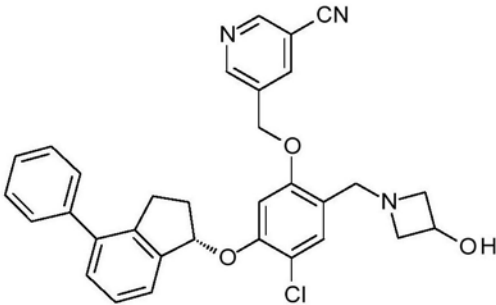
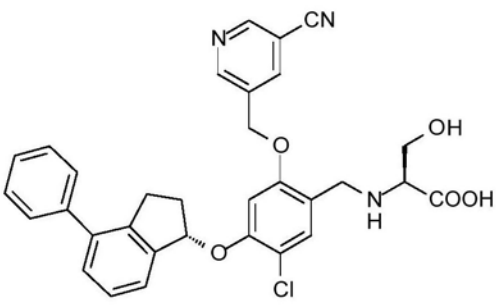
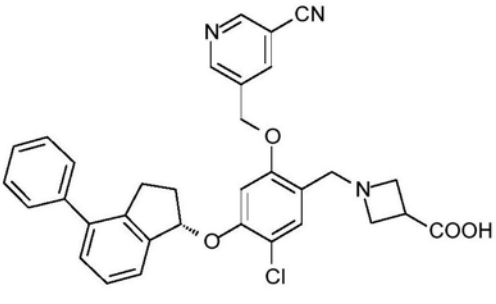
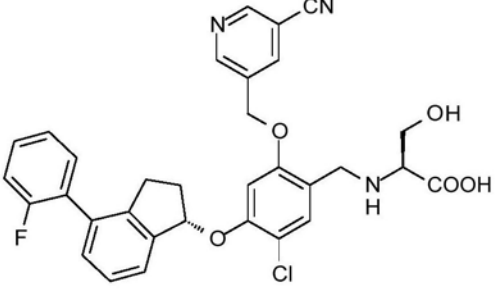
化合物序号	化合物结构	ELISA IC ₅₀ (nM)
1.001		+++
1.002		++
1.003		+++

[0522]

1.004		+++
1.005		+++
1.006		++
1.007		++
1.008		+++
1.009		+++

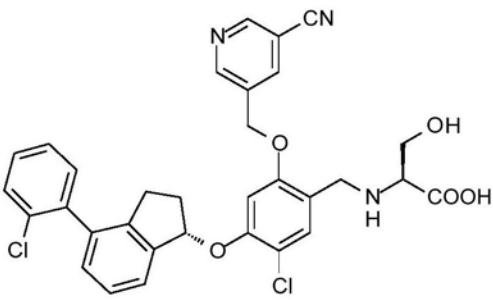
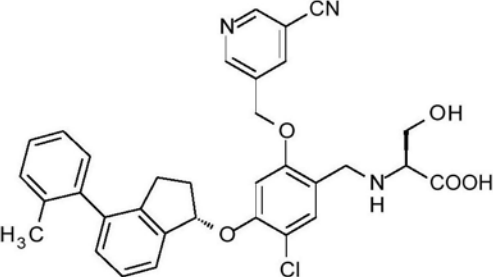
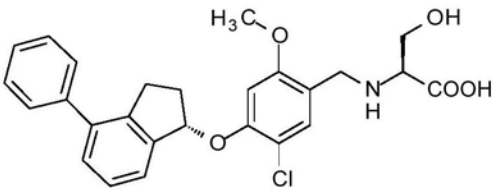
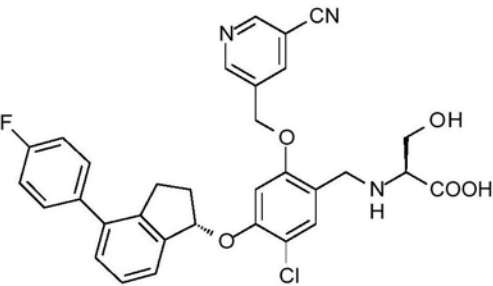
[0523]

1.010		++
1.011		+
1.012		+
1.013		+
1.014		++
1.015		+

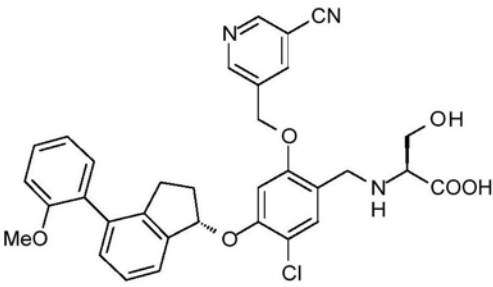
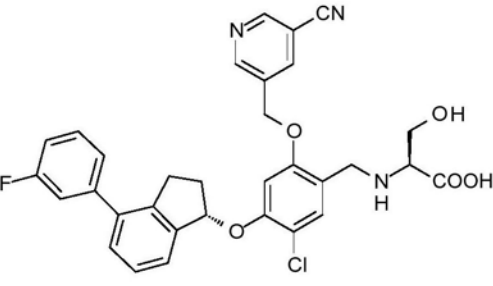
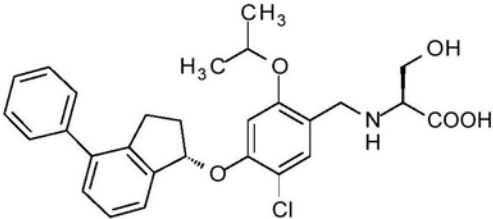
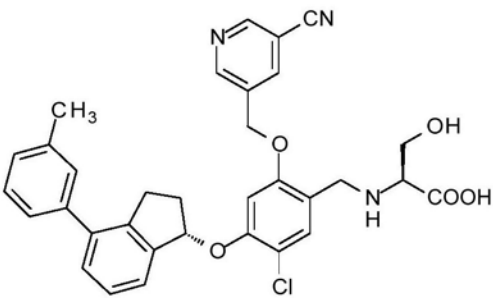
化合物序号	化合物结构	ELISA IC ₅₀ (nM)
2.001		++
2.002		+++
2.003		+++
2.004		+++

[0524]

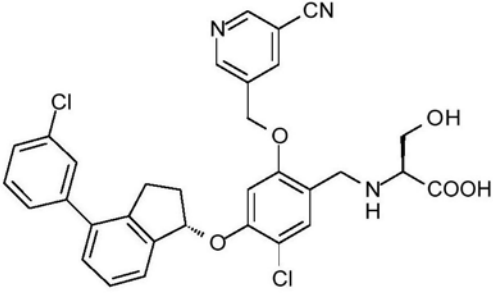
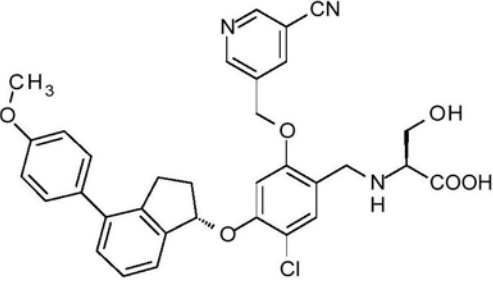
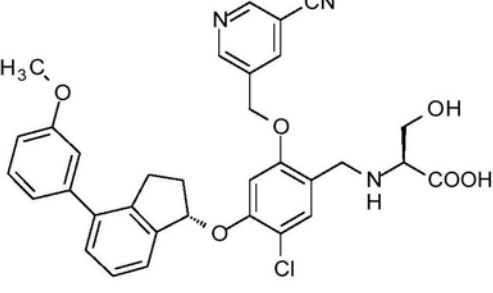
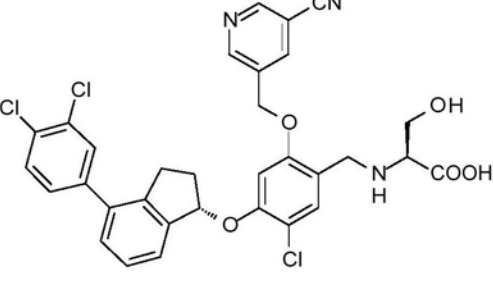
[0525]

2.005		+++
2.006		+++
2.007		++
2.008		++

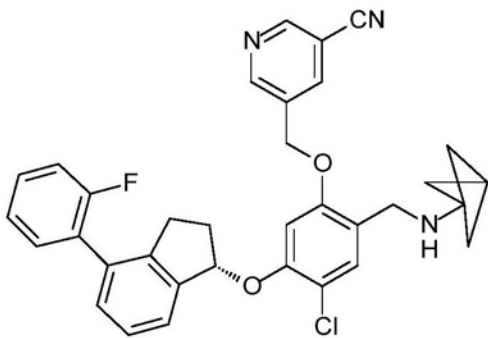
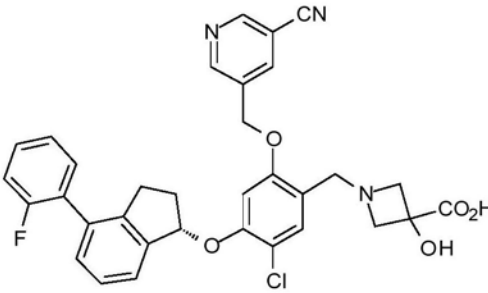
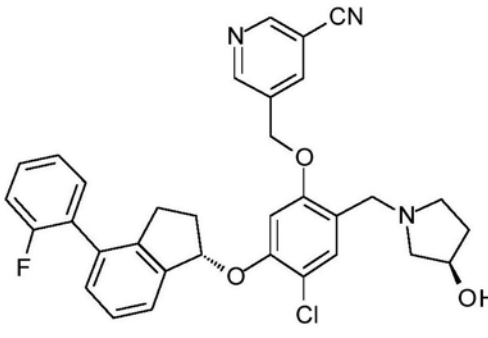
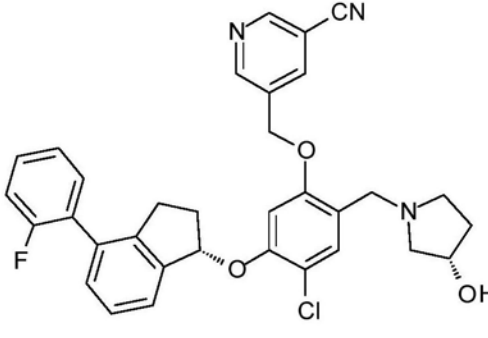
[0526]

2.009		+
2.010		+++
2.011		+
2.012		+

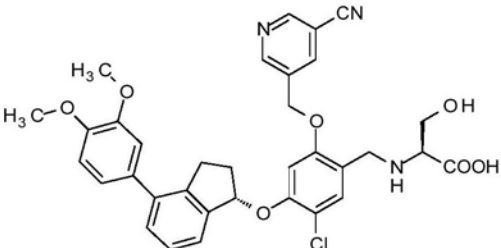
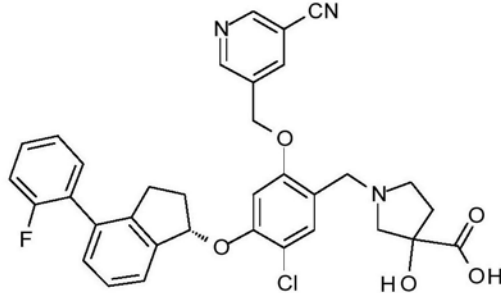
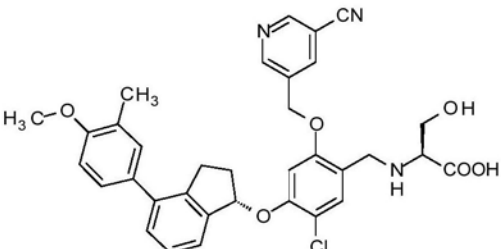
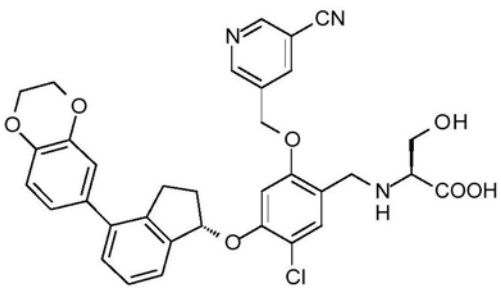
[0527]

2.103		++
2.014		++
2.015		+++
2.016		+

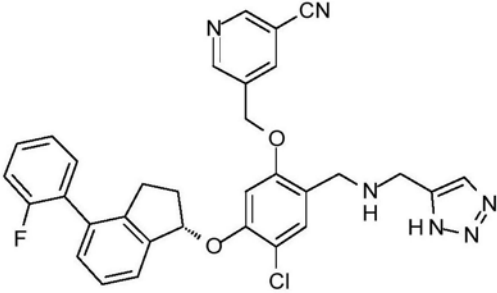
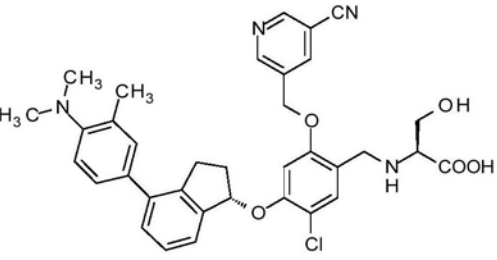
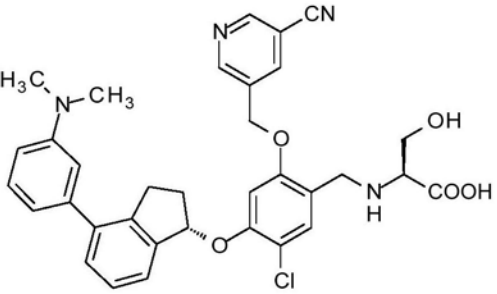
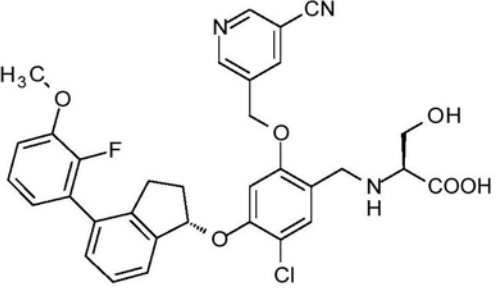
[0528]

2.017		+
2.018		++
2.019		+++
2.020		++

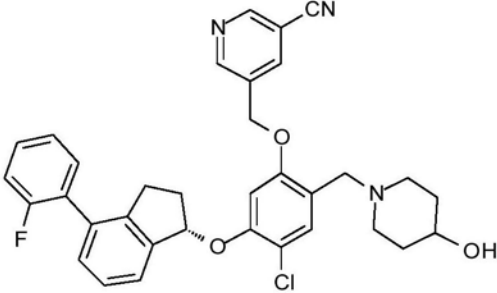
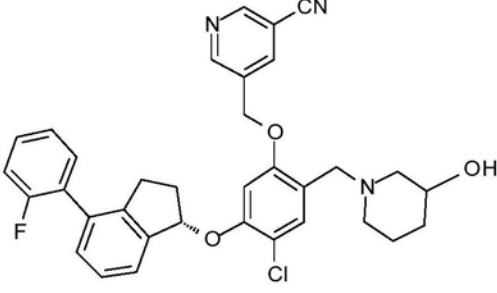
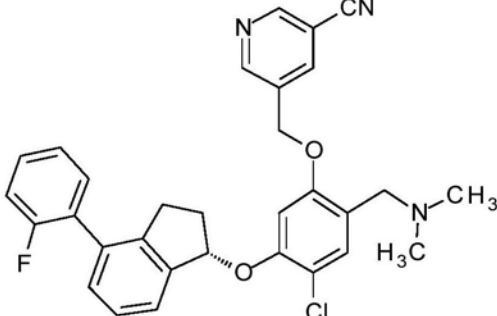
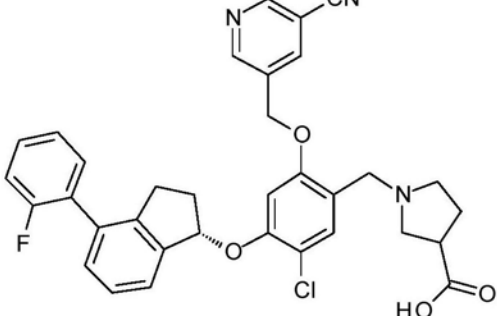
[0529]

2.021		+
2.022		+++
2.023		++
2.024		+++

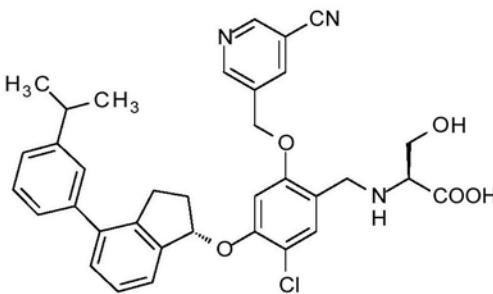
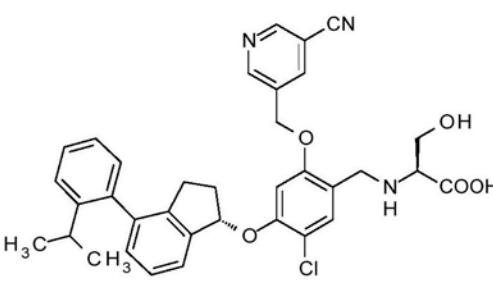
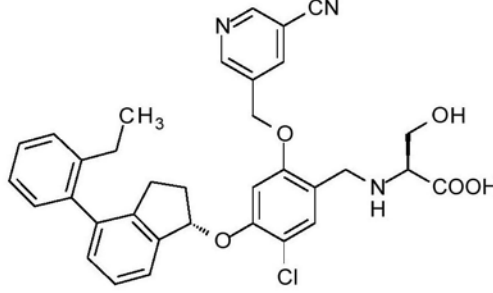
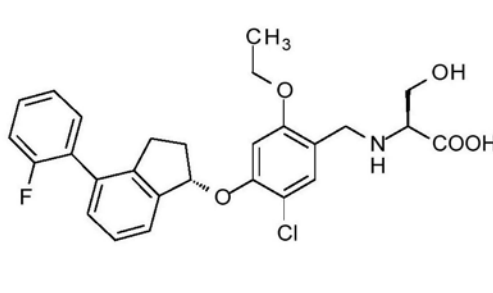
[0530]

2.025		++
2.026		+
2.027		+
2.028		+++

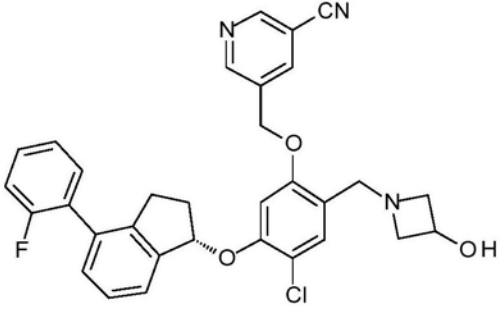
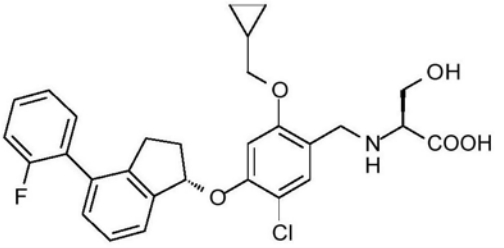
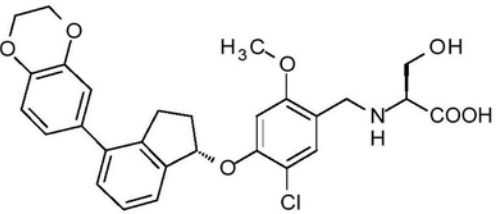
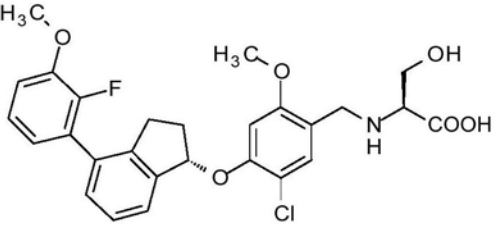
[0531]

2.029		+++
2.030		++
2.031		+++
2.032		+++

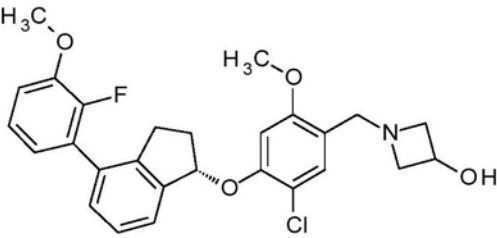
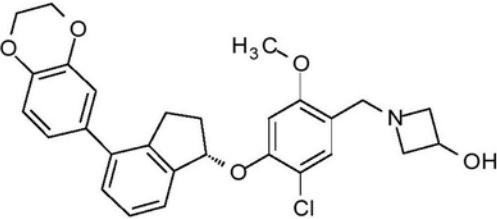
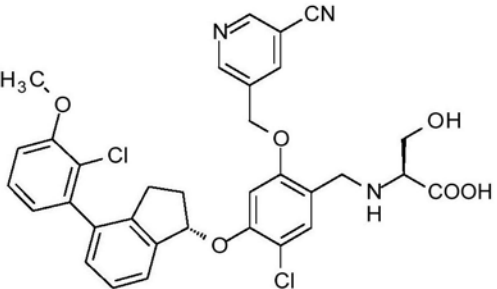
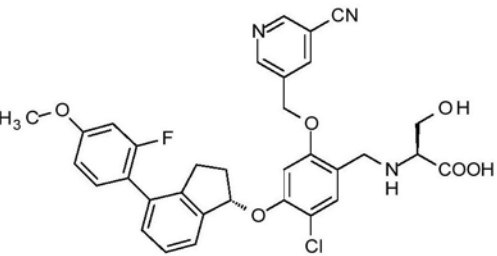
[0532]

2.033		+
2.034		++
2.035		++
2.036		+++

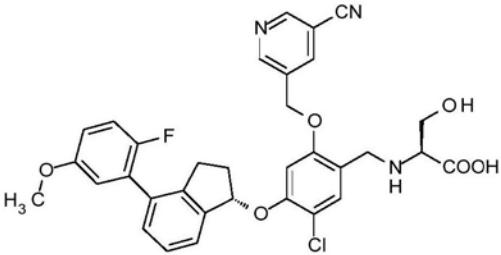
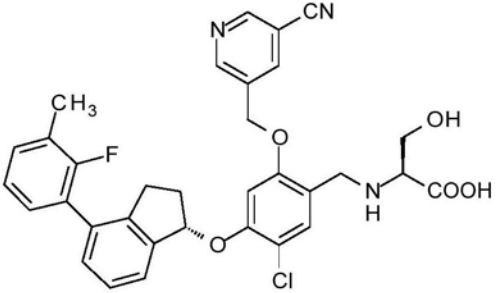
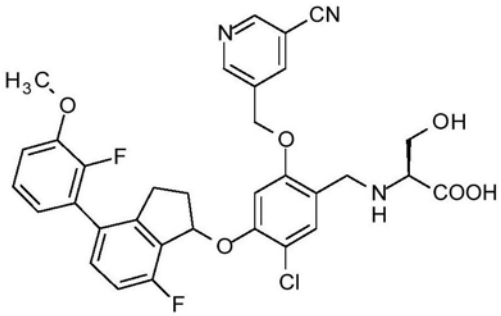
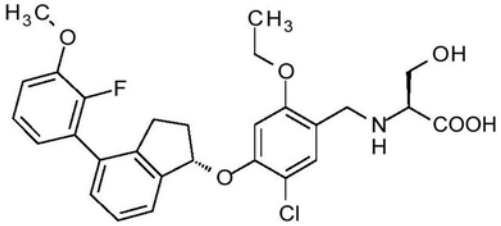
[0533]

2.037		+++
2.038		++
2.039		+++
2.040		+++

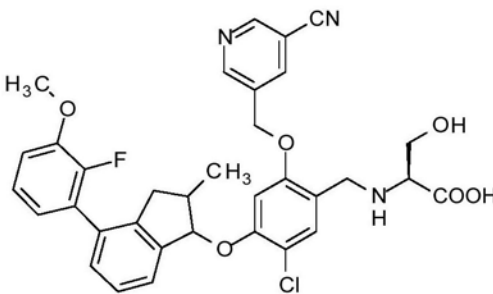
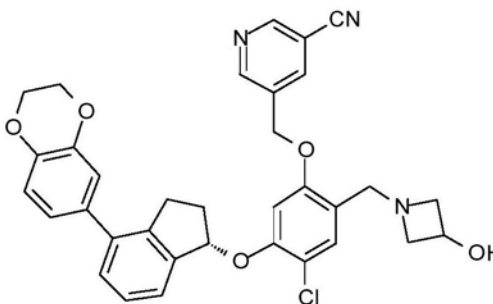
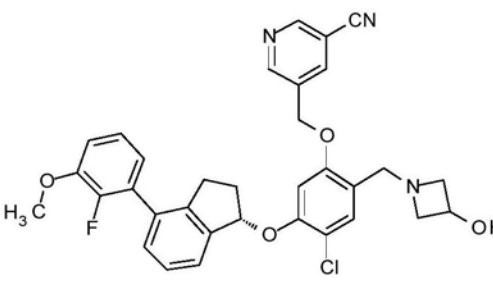
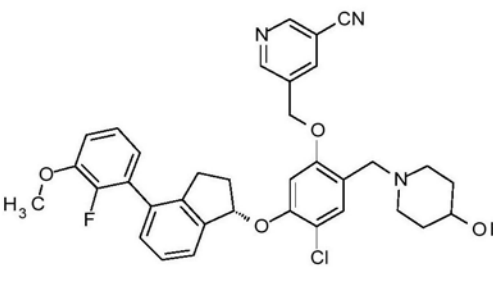
[0534]

2.041		+
2.042		+
2.043		+++
2.044		++

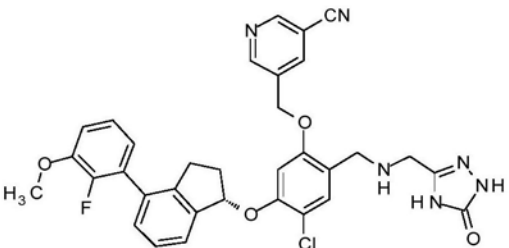
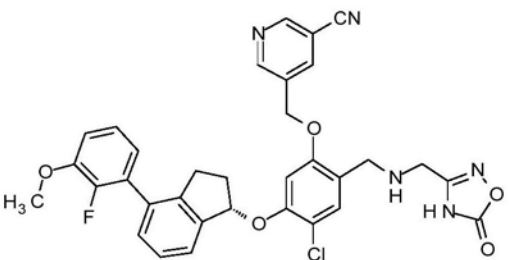
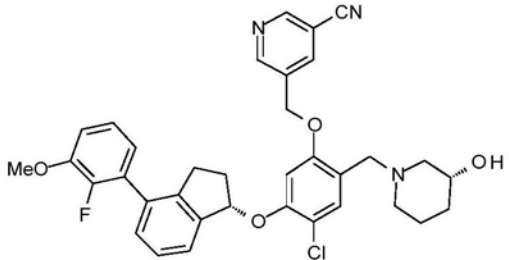
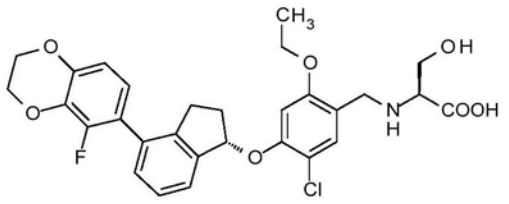
[0535]

2.045		+++
2.046		+++
2.047		+++
2.048		+++

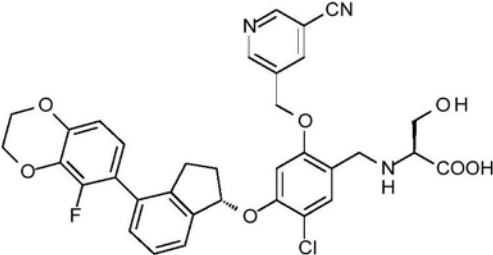
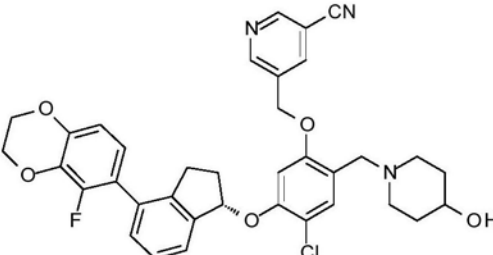
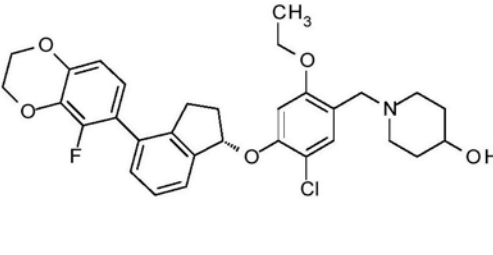
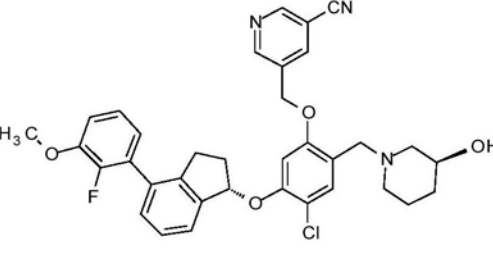
[0536]

2.049		+
2.050		+++
2.051		+++
2.052		++

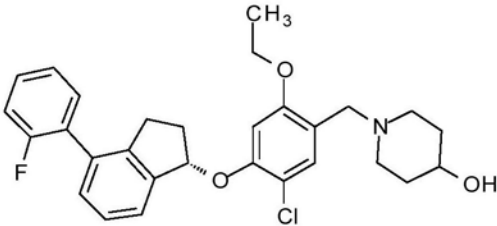
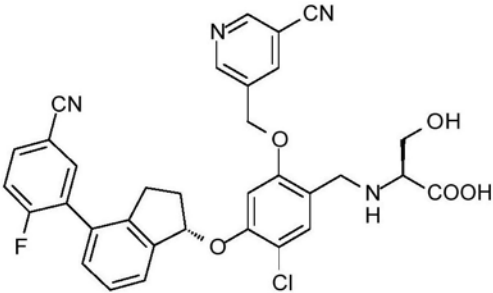
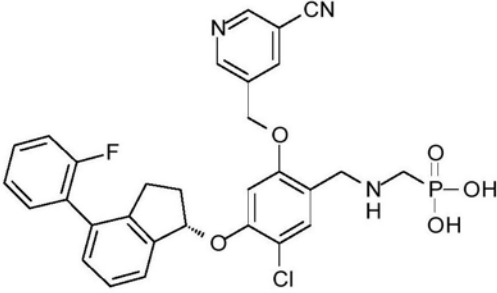
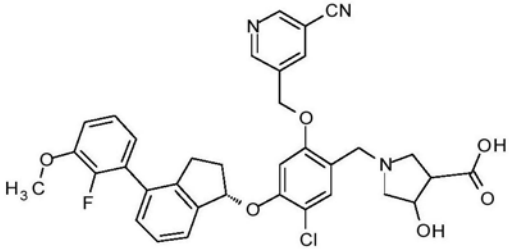
[0537]

2.053		++
2.054		+
2.055		++
2.056		+++

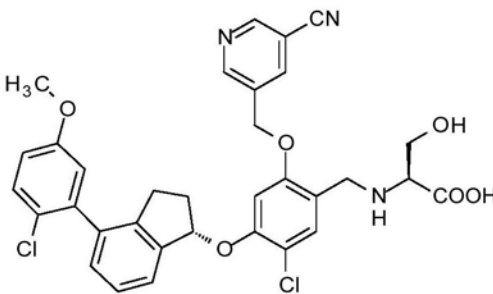
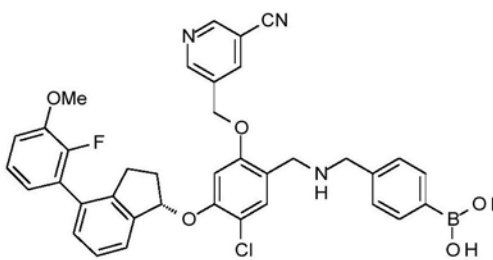
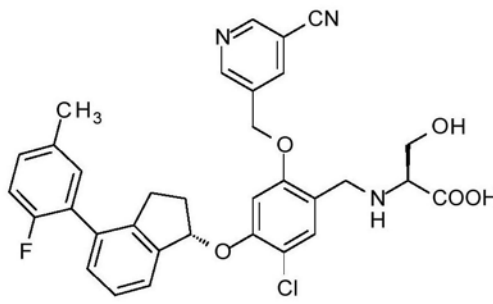
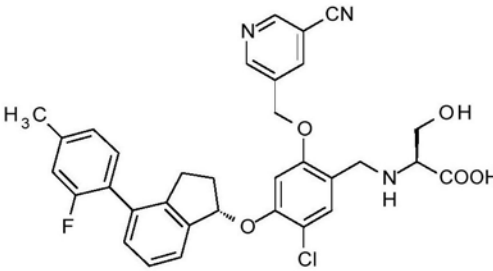
[0538]

2.057		+++
2.058		+++
2.059		+
2.060		++

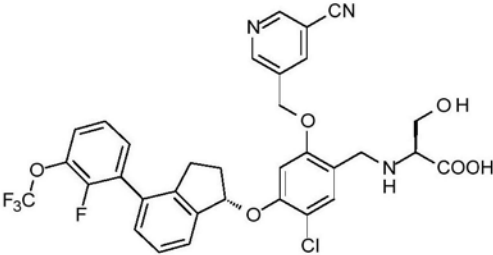
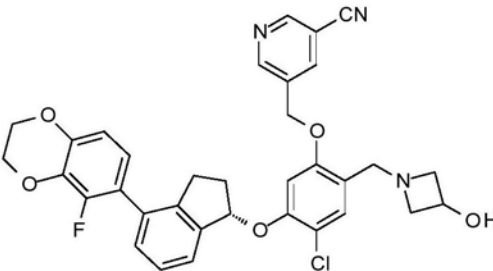
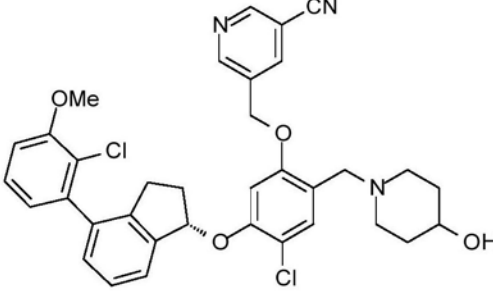
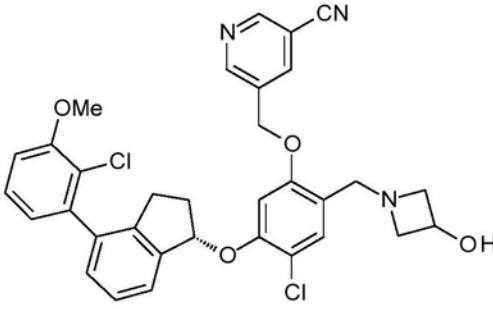
[0539]

2.061		+
2.062		+
2.063		+++
2.064		+++

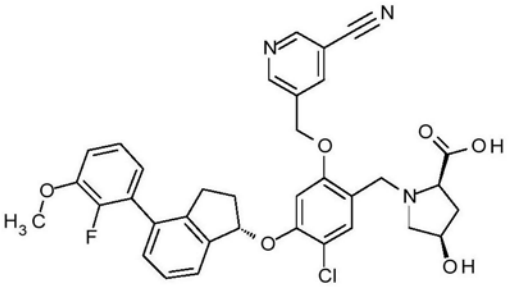
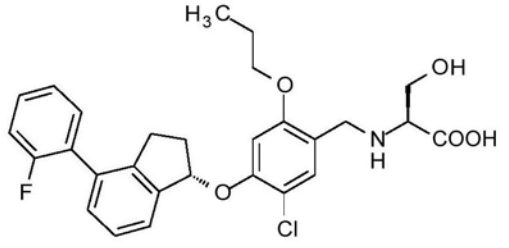
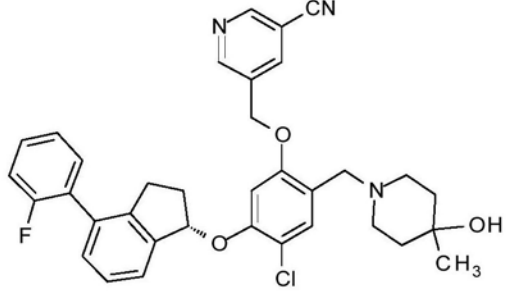
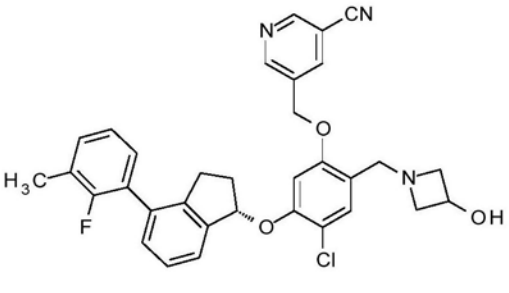
[0540]

2.065		+++
2.066		+
2.067		+++
2.068		++

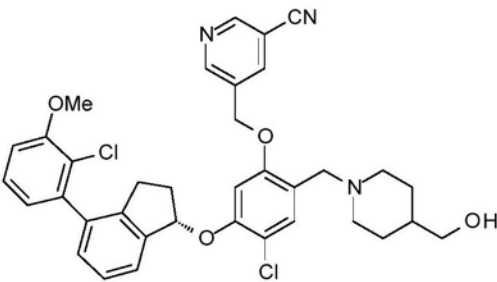
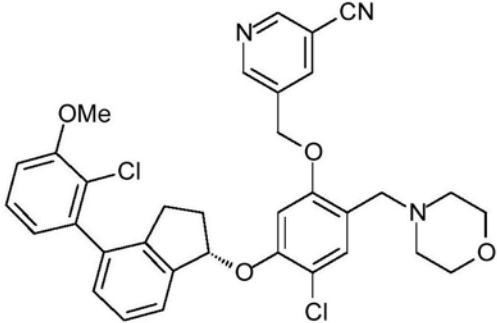
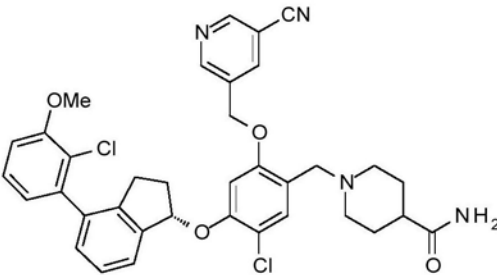
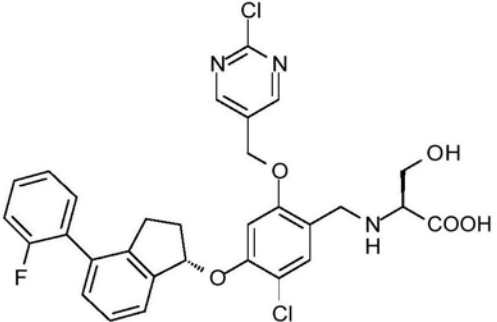
[0541]

2.069		+
2.070		+++
2.071		++
2.072		++

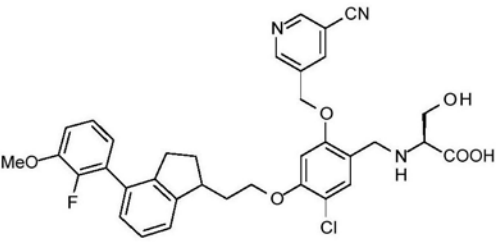
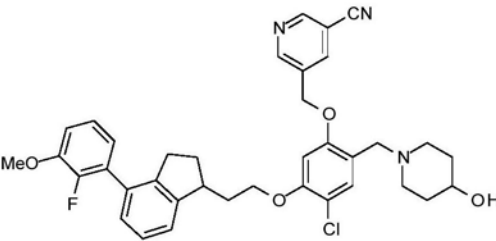
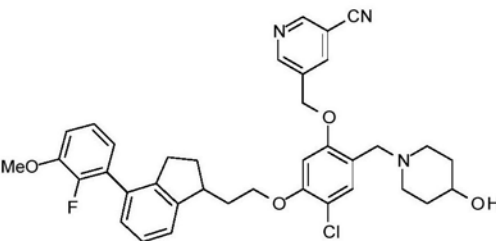
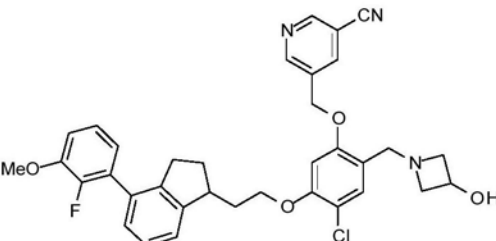
[0542]

2.073		+++
2.074		++
2.075		++
2.076		++

[0544]

2.081		++
2.082		+
2.083		++
2.084		+++

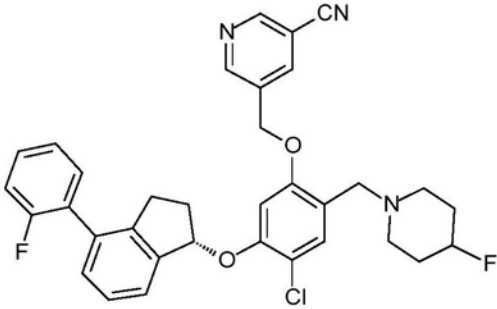
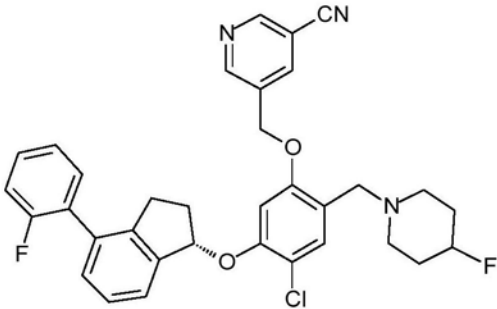
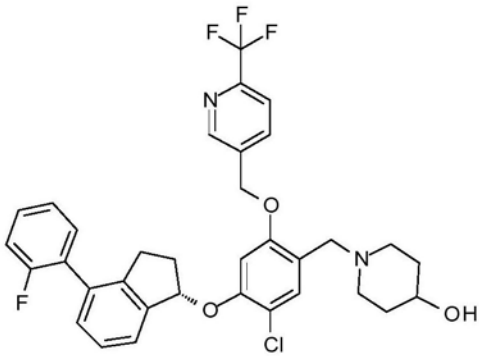
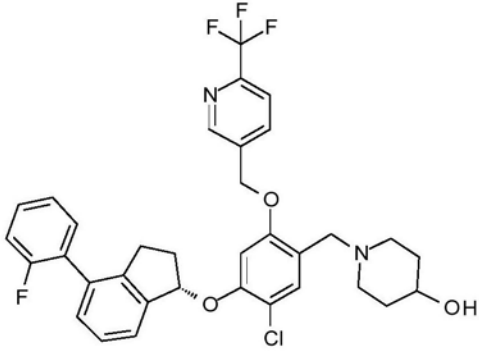
[0545]

2.085		+
2.086		+
2.087		+
2.088		+

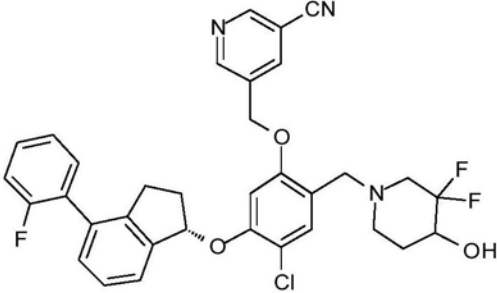
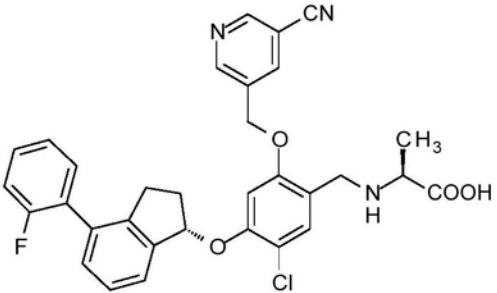
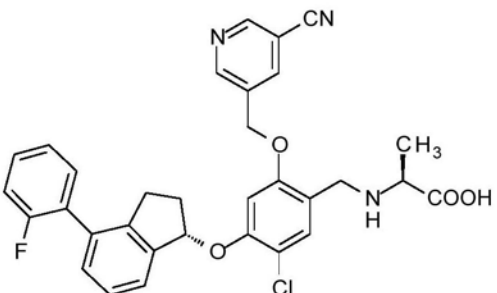
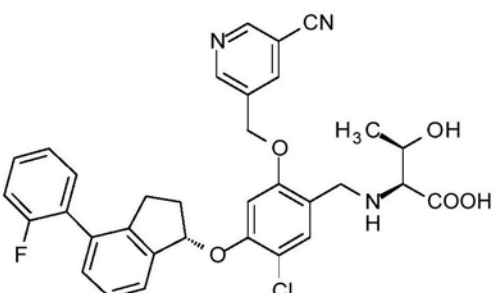
[0546]

2.089	 #名称?	+
2.090		++
2.091		++
2.092		++

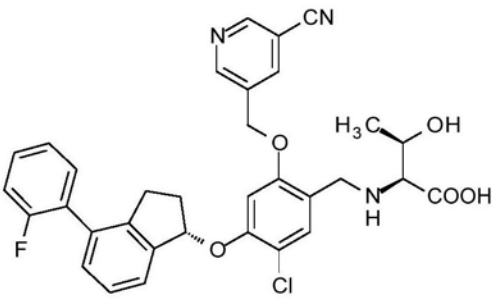
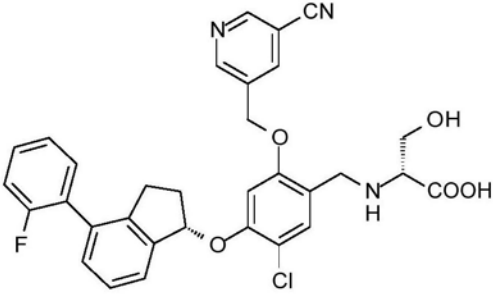
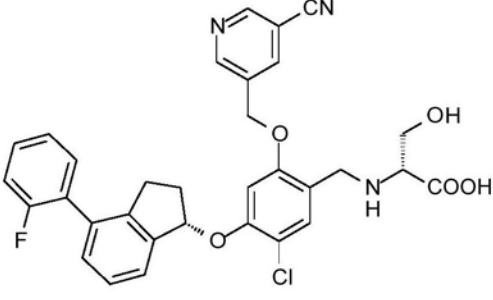
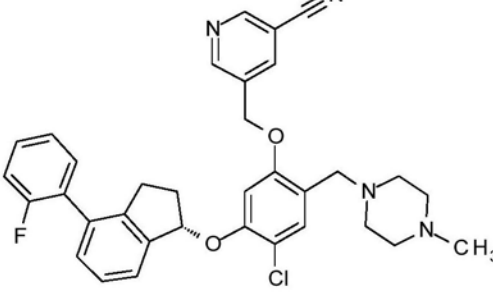
[0547]

2.093		+
2.094		++
2.095		+
2.096		+

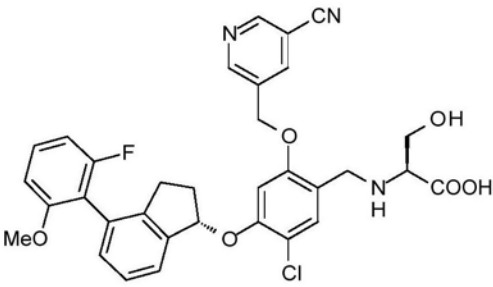
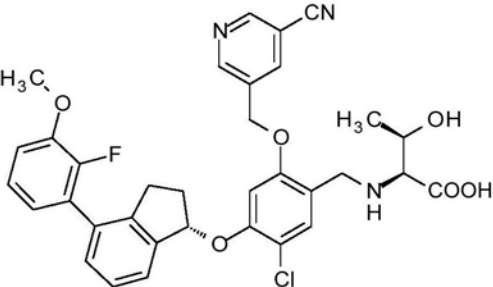
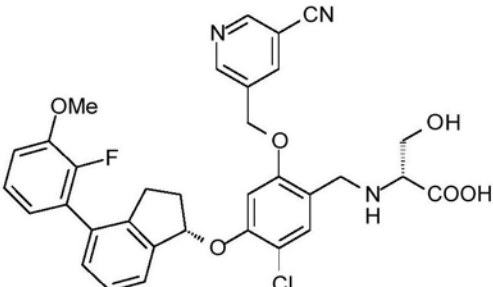
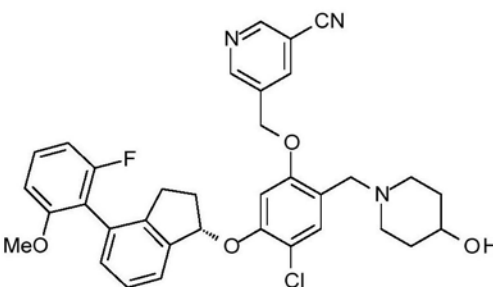
[0548]

2.097		+
2.098		+++
2.099		+++
2.100		+++

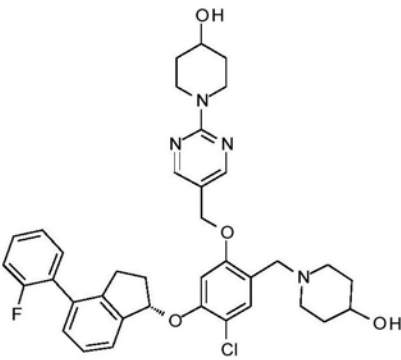
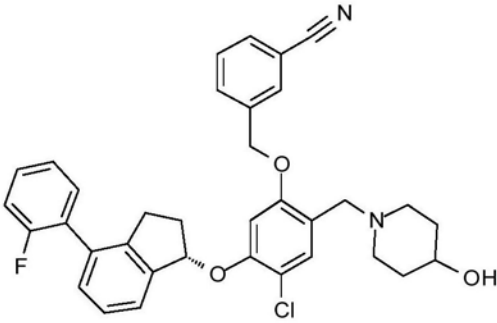
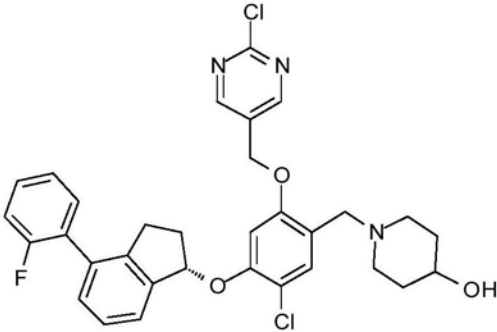
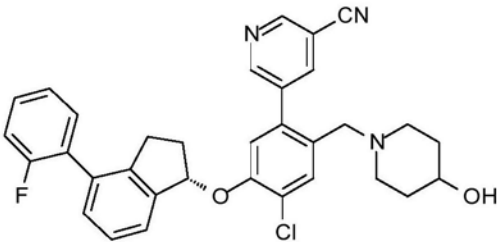
[0549]

2.101		+++
2.102		+++
2.103		+++
2.104		+

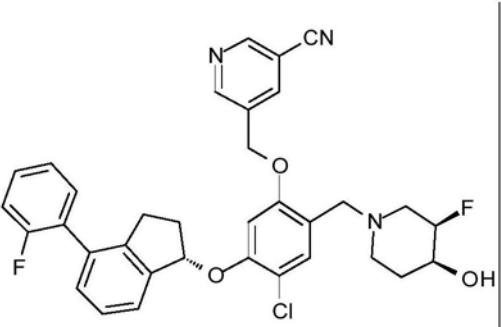
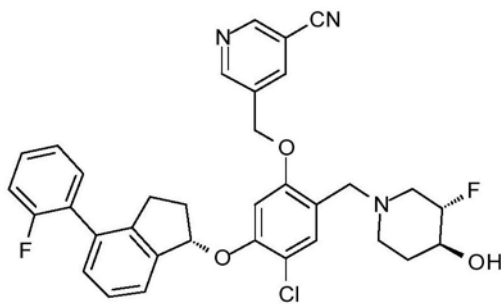
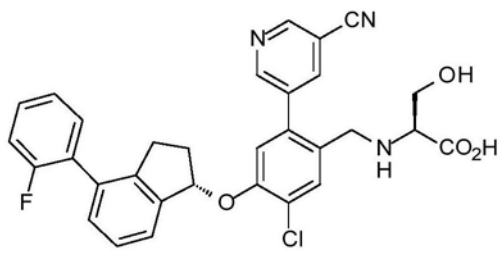
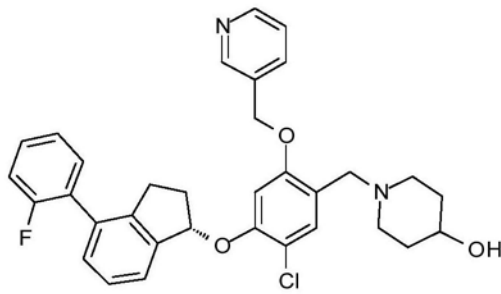
[0550]

2.105		++
2.106		+++
2.107		+++
2.108		+

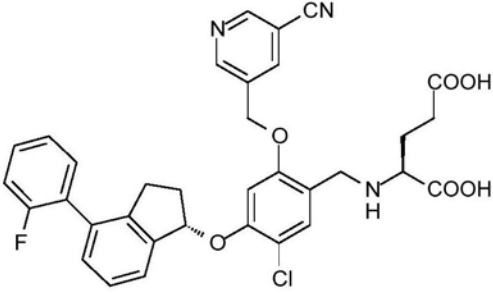
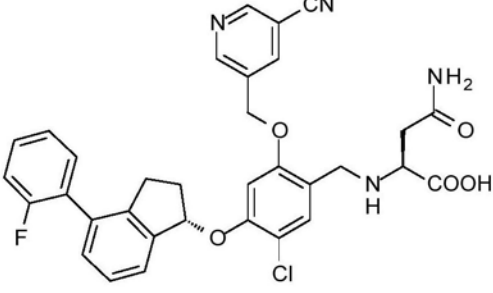
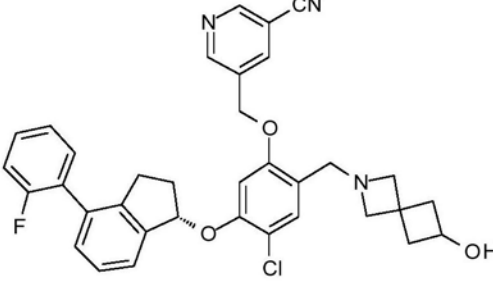
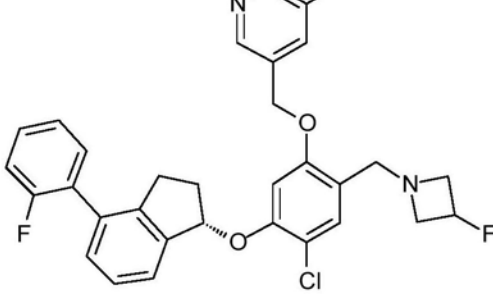
[0551]

2.109		+
2.110		+
2.111		++
2.112		+

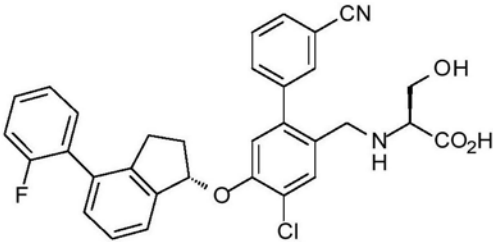
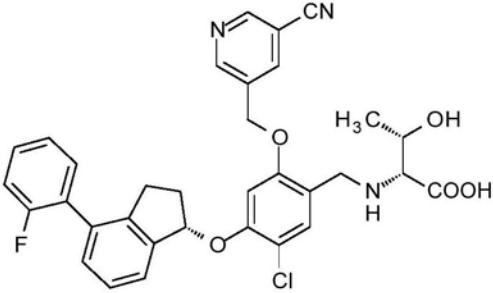
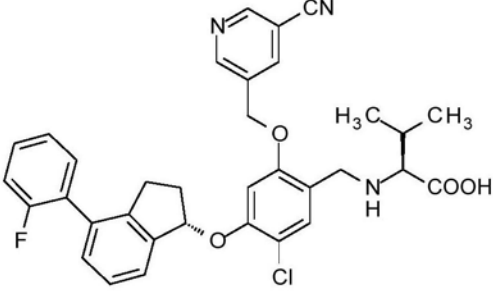
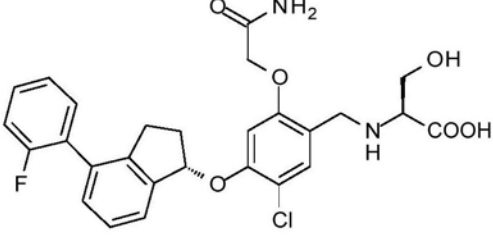
[0552]

2.113		+
2.114		+
2.115		+++
2.116		+

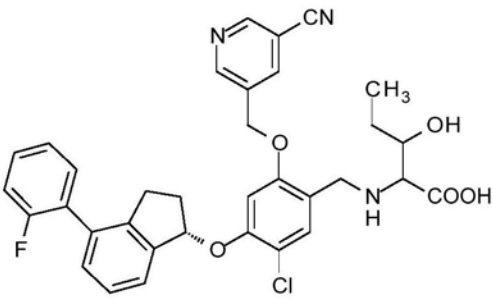
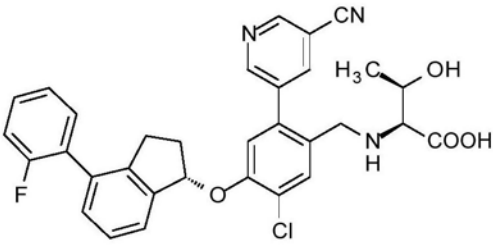
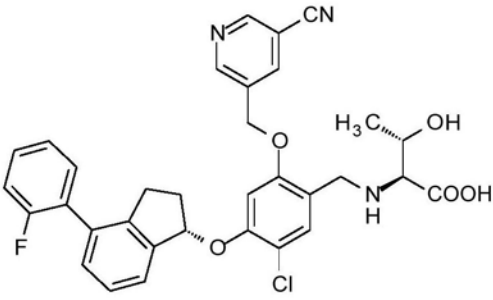
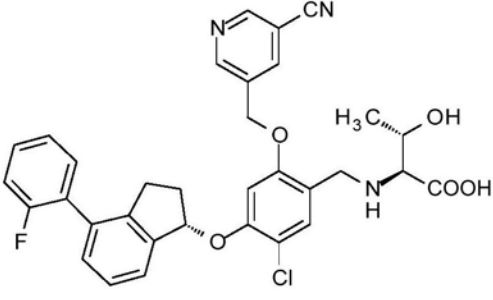
[0553]

2.117		+++
2.118		+++
2.119		++
2.120		+

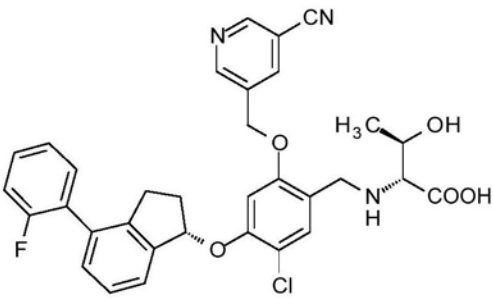
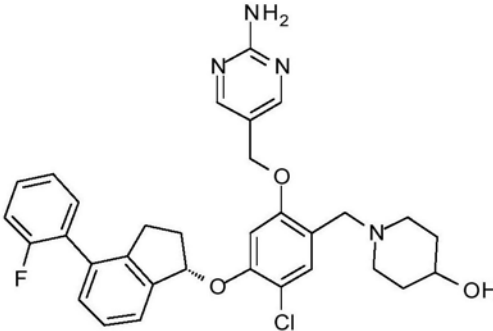
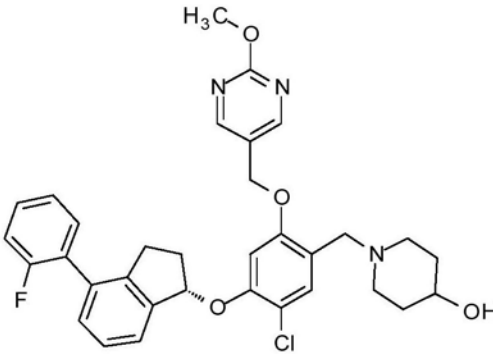
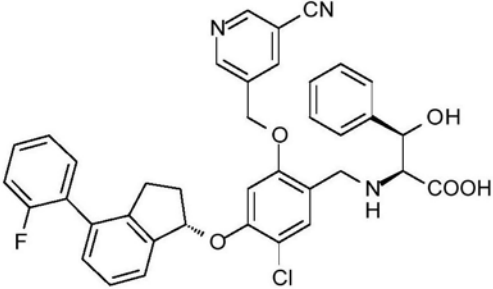
[0554]

2.121		++
2.122		+++
2.123		++
2.124		+

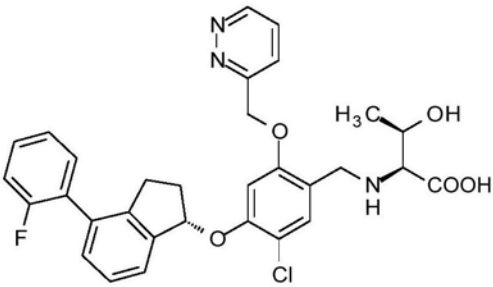
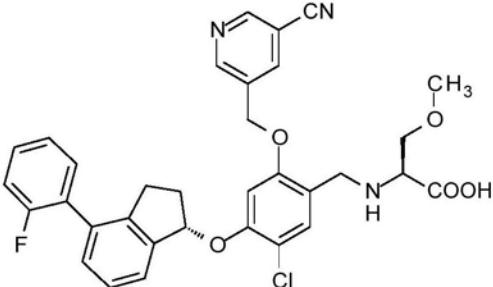
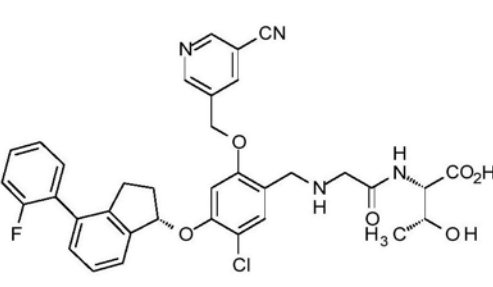
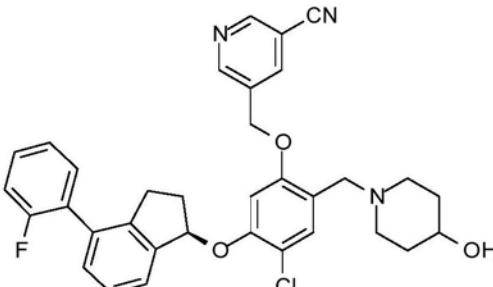
[0555]

2.125		+++
2.126		++
2.127		+++
2.128		+++

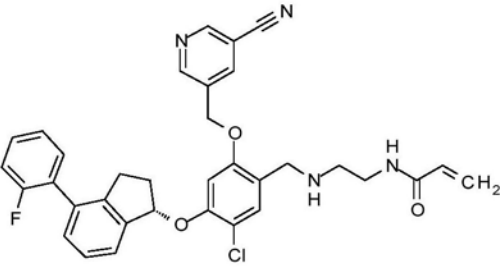
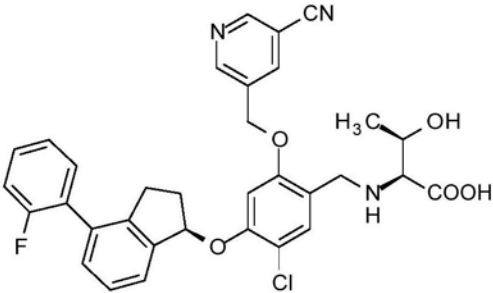
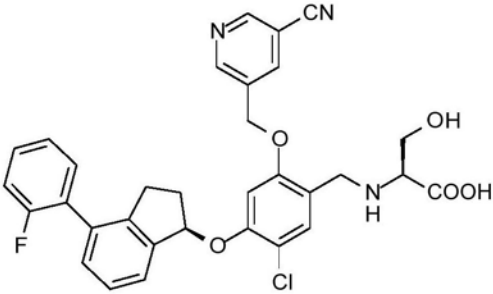
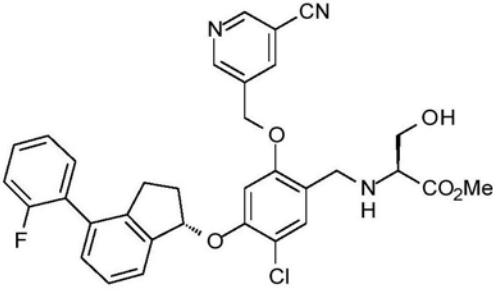
[0556]

2.129		+++
2.130		++
2.131		++
2.132		++

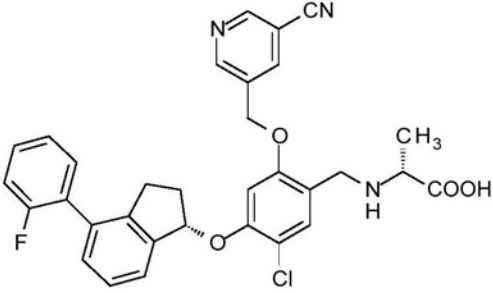
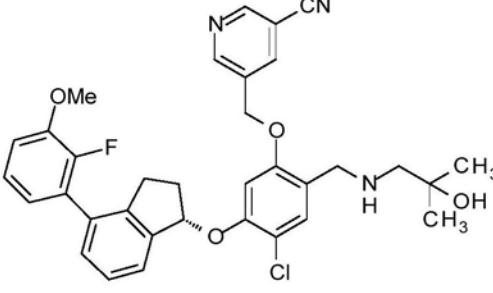
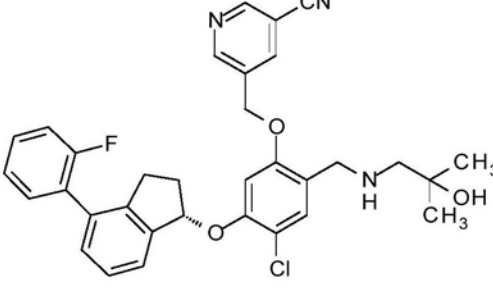
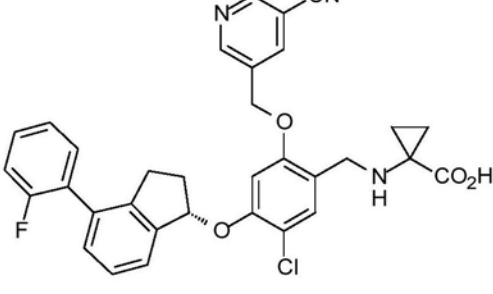
[0557]

2.133		++
2.134		+++
2.135		++
2.136		++

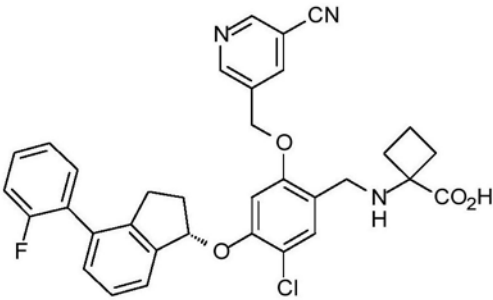
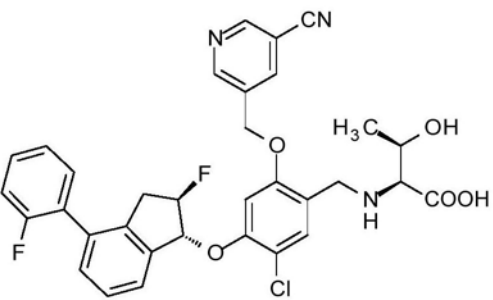
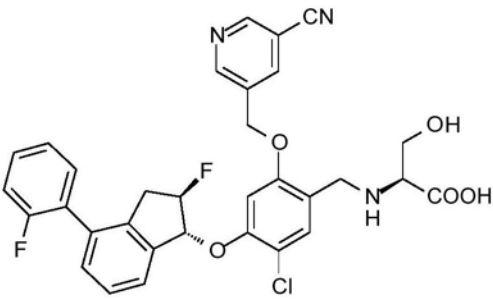
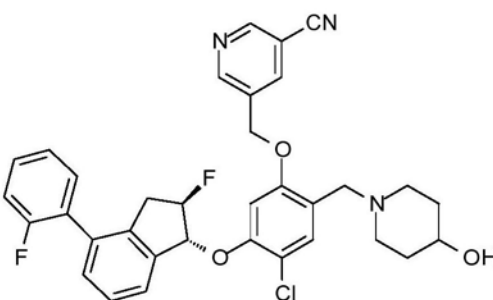
[0558]

2.137		++
2.138		+++
2.139		+++
2.140		+++

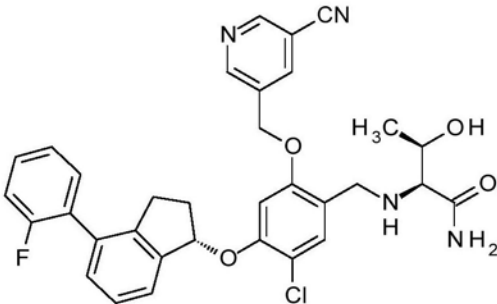
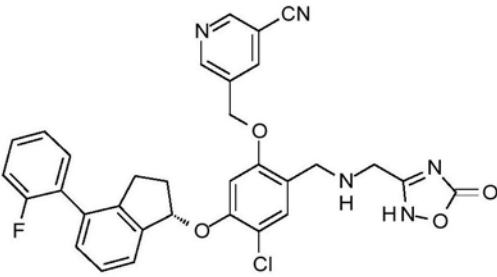
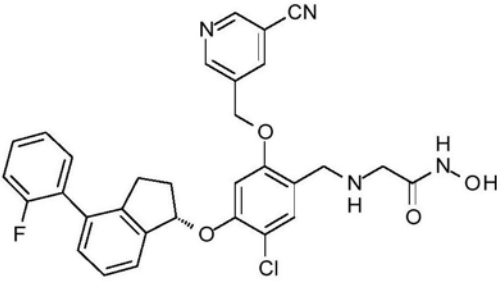
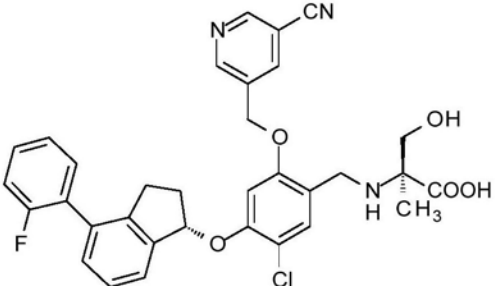
[0559]

2.141		+++
2.142		++
2.143		++
2.144		+++

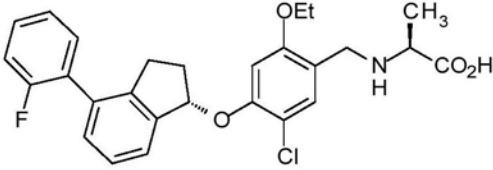
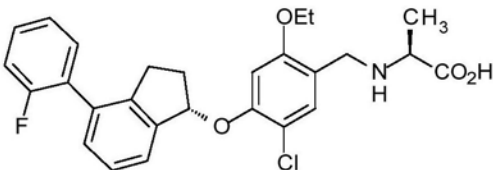
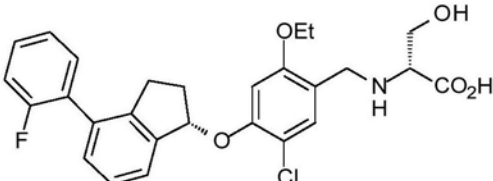
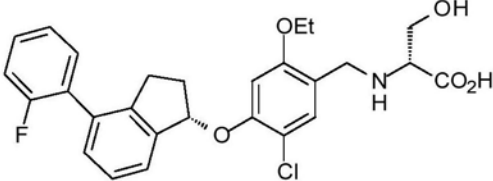
[0560]

2.145		+++
2.146		+++
2.147		+++
2.148		+

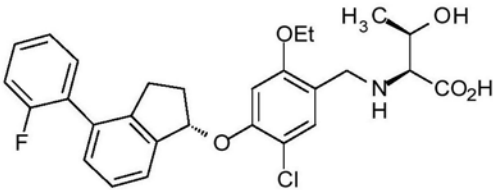
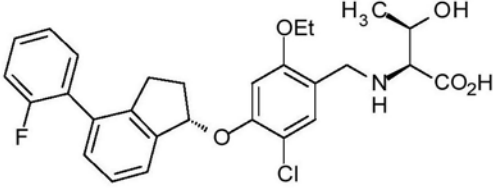
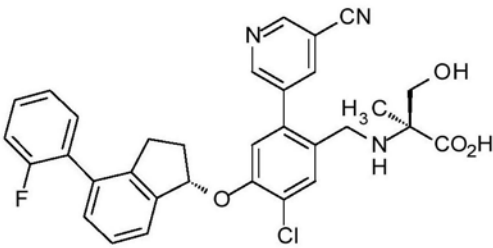
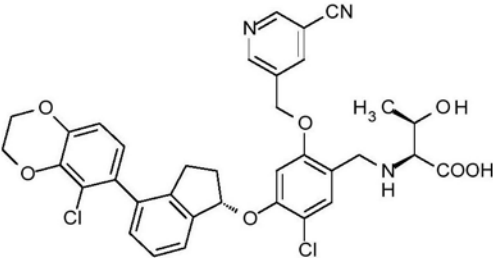
[0561]

2.149		++
2.150		++
2.151		+
2.152		+++

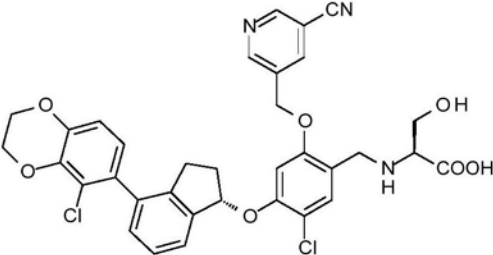
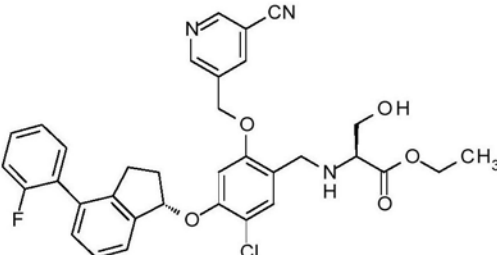
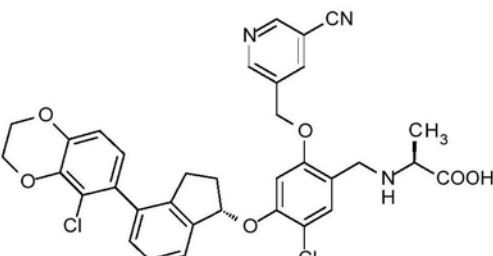
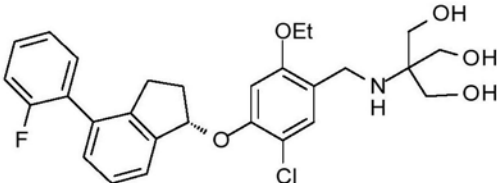
[0562]

2.153		++
2.154		++
2.155		++
2.156		++

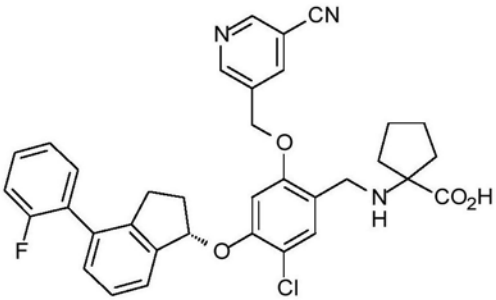
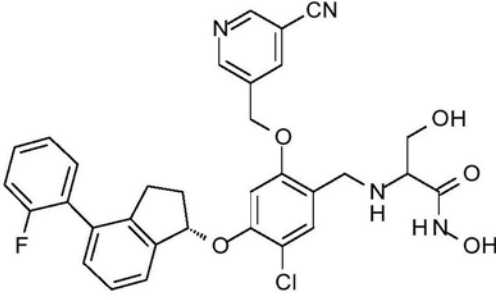
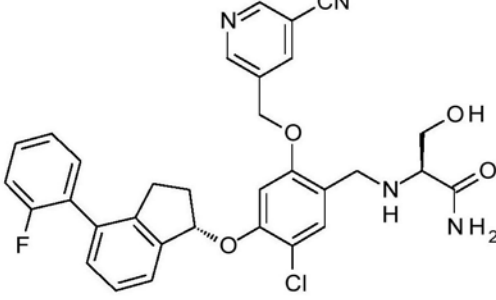
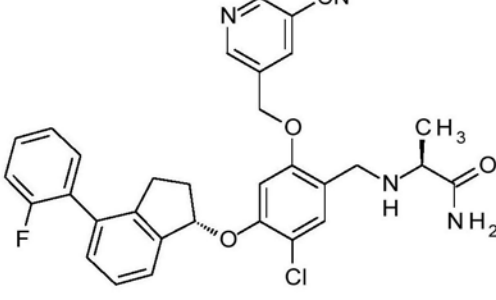
[0563]

2.157		++
2.158		++
2.159		+++
2.160		+++

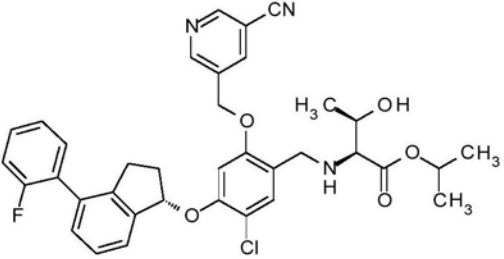
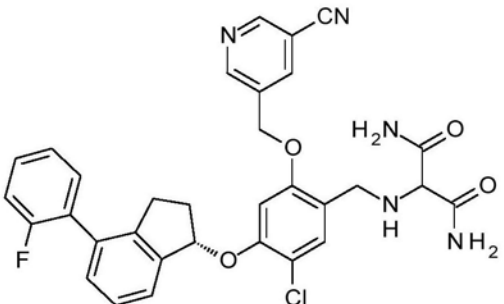
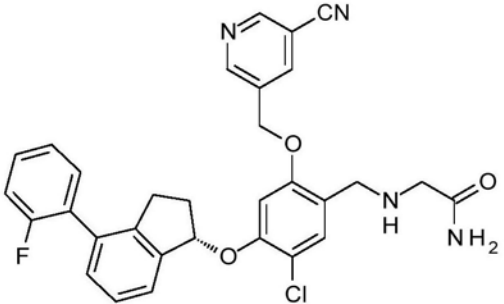
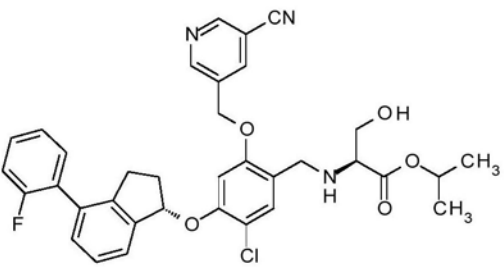
[0564]

2.161		+++
2.162		+
2.163		++
2.164		+++

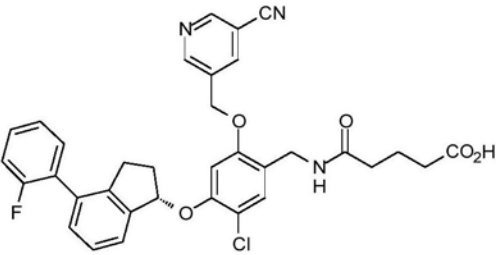
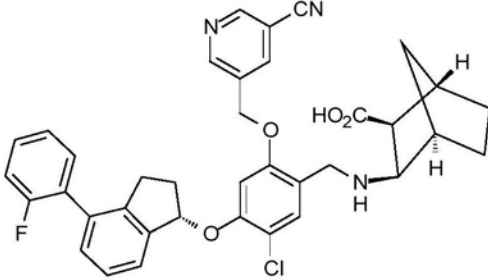
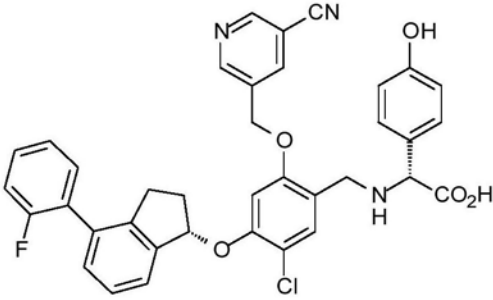
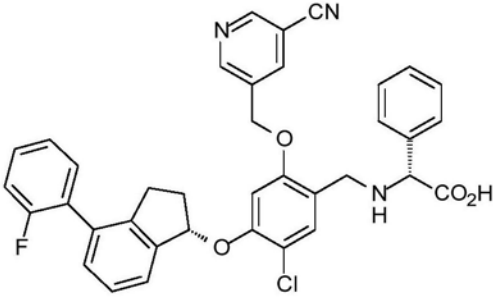
[0565]

2.165		+++
2.166		++
2.167		++
2.168		++

[0566]

2.169		+
2.170		+
2.171		++
2.172		+

[0567]

2.173		+
2.174		+
2.175		++
2.176		+++

[0568]	<div data-bbox="411 344 480 376" data-label="Text">2.177</div> <div data-bbox="619 248 1114 472" data-label="Chemical-Block"> </div>	++
	<div data-bbox="411 721 480 752" data-label="Text">2.178</div> <div data-bbox="619 589 1114 887" data-label="Chemical-Block"> </div>	++

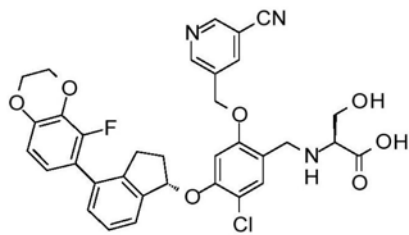
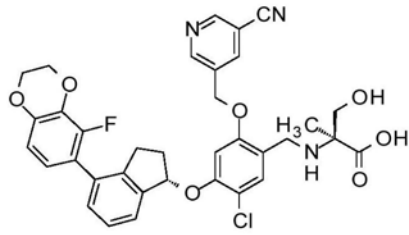
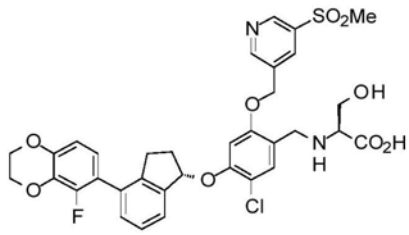
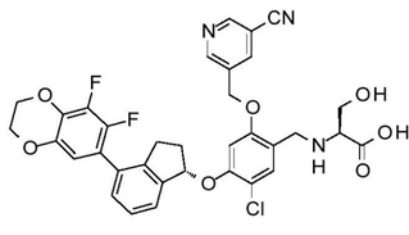
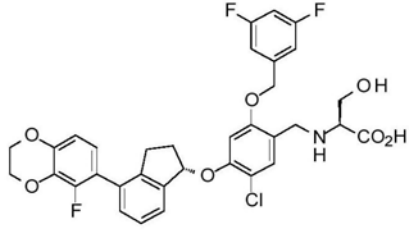
[0569] 表3:结构和活性

化合物序号	化合物结构	ELISA IC ₅₀ (nM)
[0570] 3.001	<div data-bbox="576 1167 979 1429" data-label="Chemical-Block"> </div>	+++
	<div data-bbox="384 1630 464 1662" data-label="Text">3.002</div> <div data-bbox="576 1529 979 1760" data-label="Chemical-Block"> </div>	+++

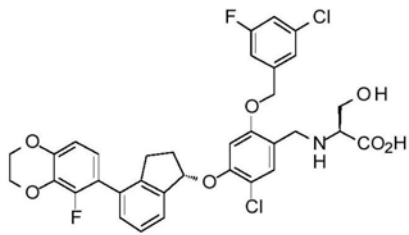
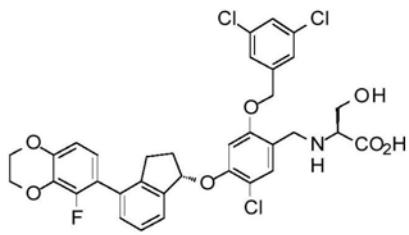
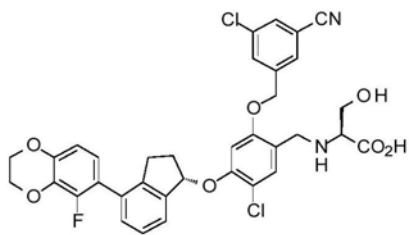
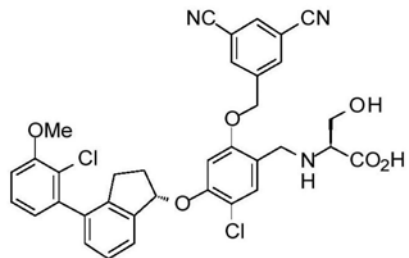
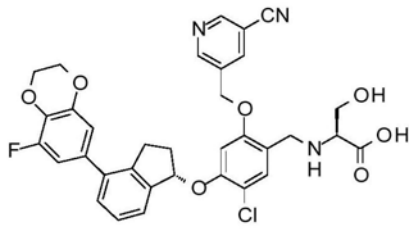
[0571]

3.003		+++
3.004		+++
3.005		+++
3.006		+++
3.007		+++

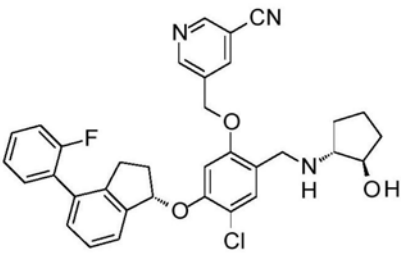
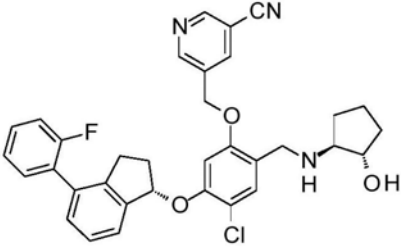
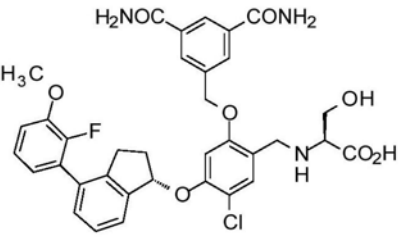
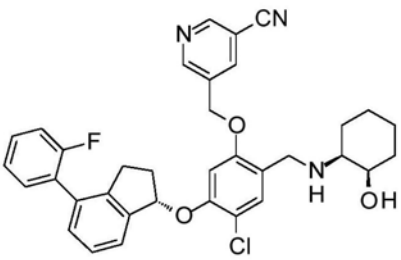
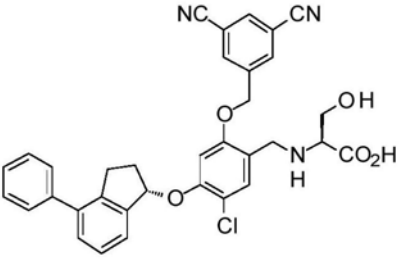
[0572]

3.008		+++
3.009		+++
3.010		+++
3.011		+++
3.012		+

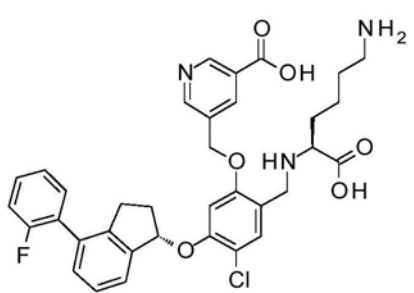
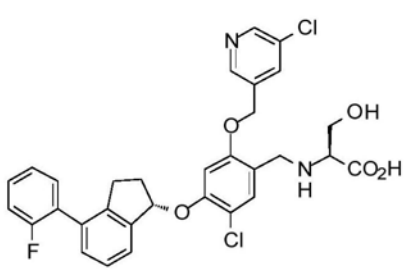
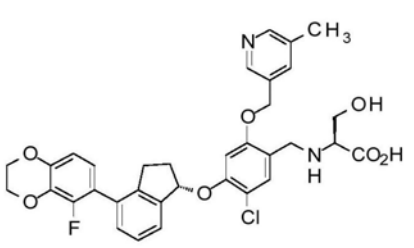
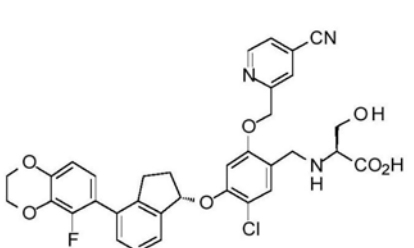
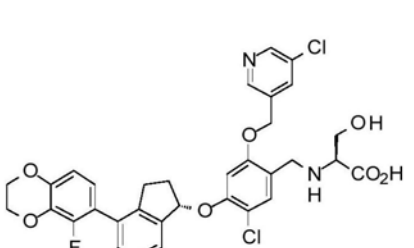
[0573]

3.013		+
3.014		+
3.015		+++
3.016		+++
3.017		+++

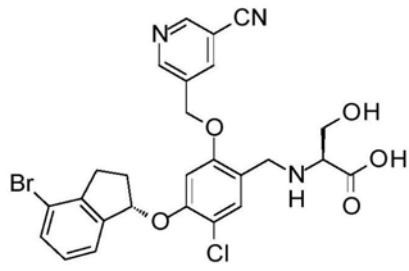
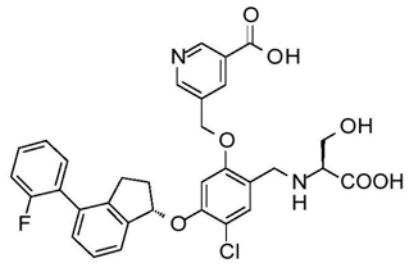
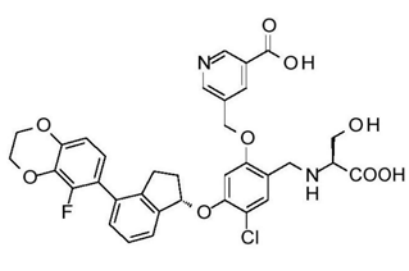
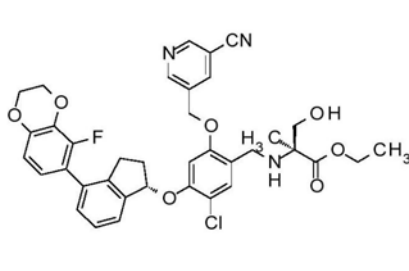
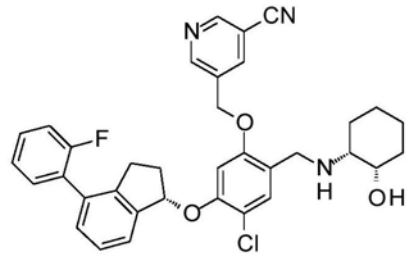
[0574]

3.018		+++
3.019		+++
3.020		+++
3.021		+++
3.022		+++

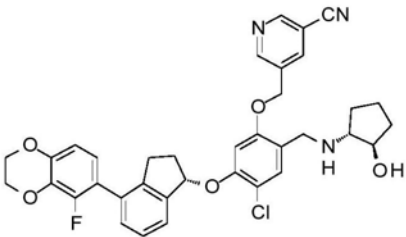
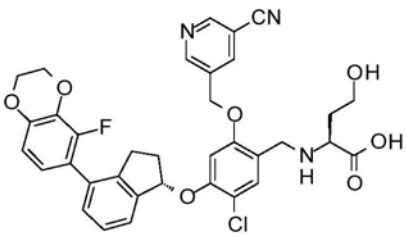
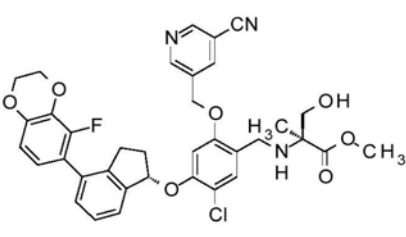
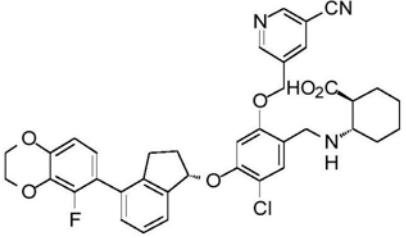
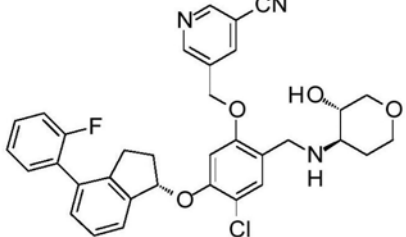
[0575]

3.023		++
3.024		+++
3.025		+++
3.026		+++
3.027		+++

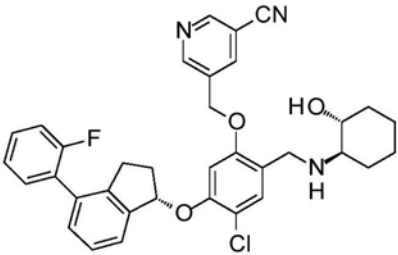
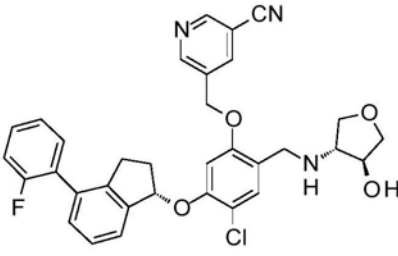
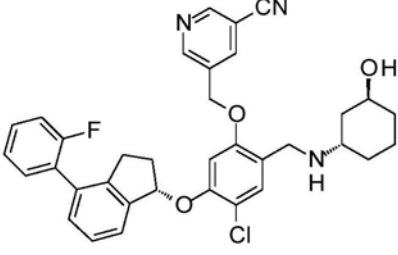
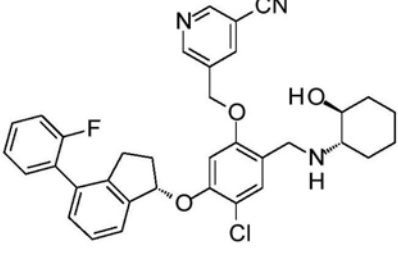
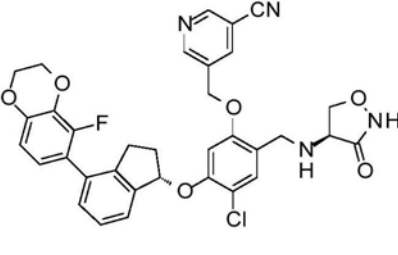
[0576]

3.028		+
3.029		++
3.030		++
3.031		++
3.032		+++

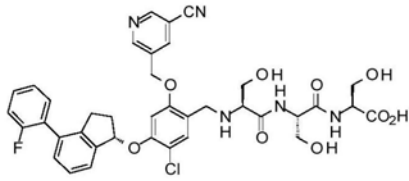
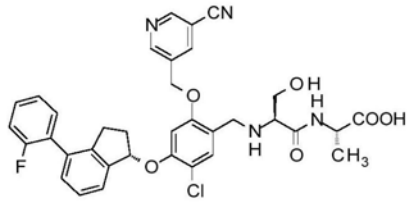
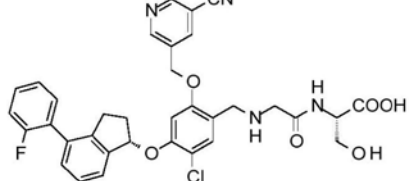
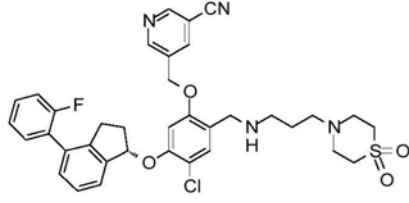
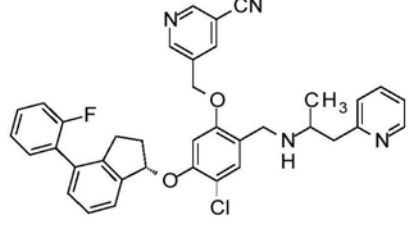
[0577]

3.033		+++
3.034		+++
3.035		++
3.036		++
3.037		+++

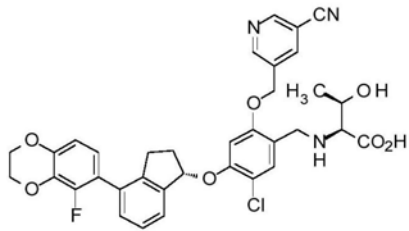
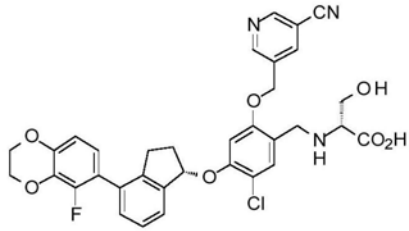
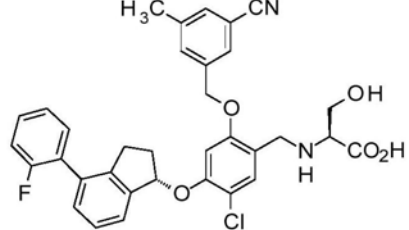
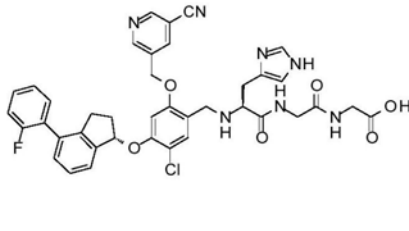
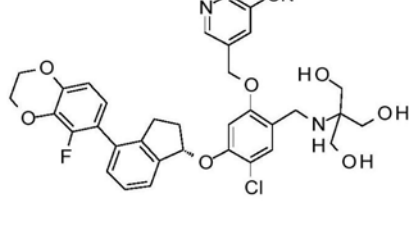
[0578]

3.038		+++
3.039		+++
3.040		+++
3.041		+++
3.042		+

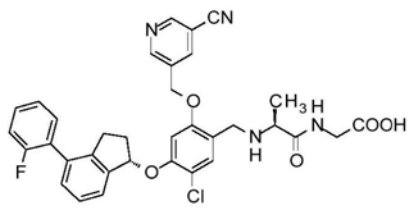
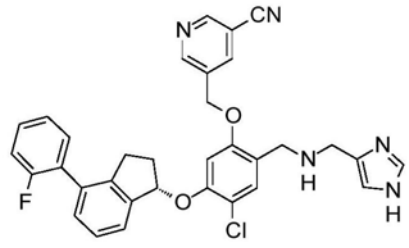
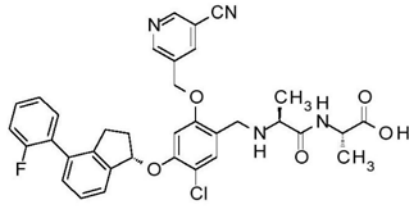
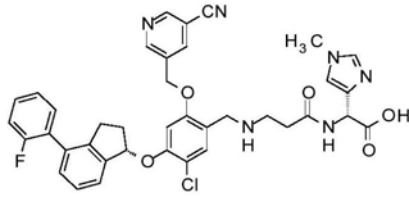
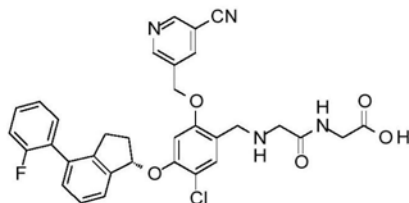
[0580]

3.048		+++
3.049		+++
3.050		++
3.051		++
3.052		++

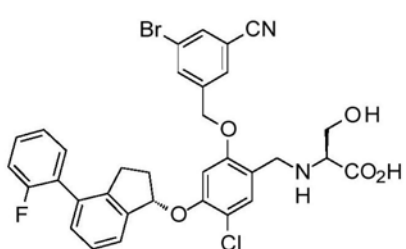
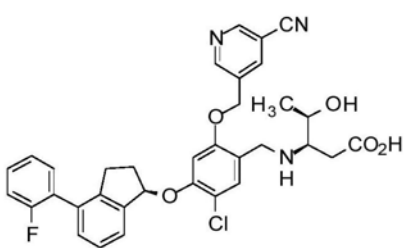
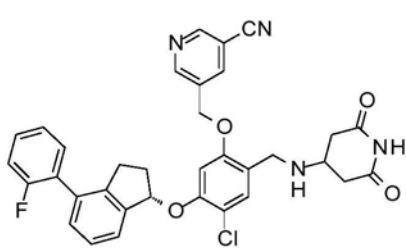
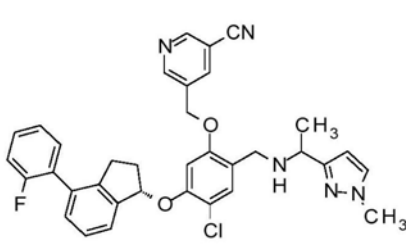
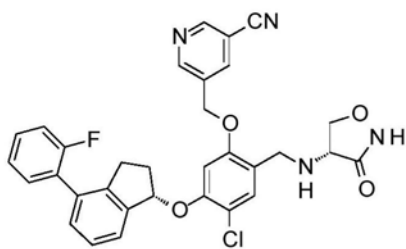
[0581]

3.053		+++
3.054		+++
3.055		++
3.056		+
3.057		+++

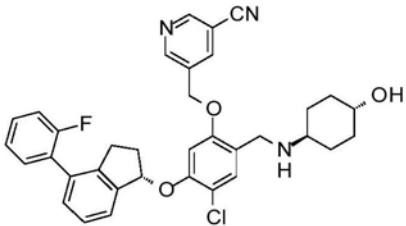
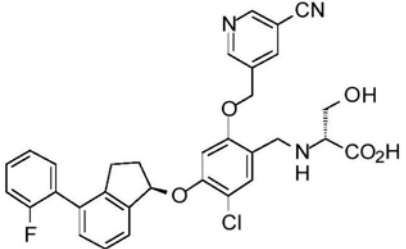
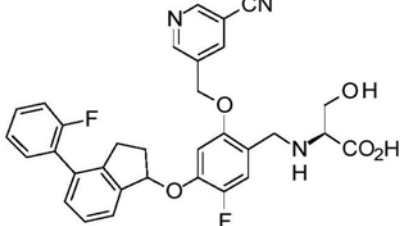
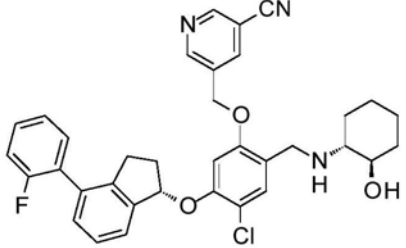
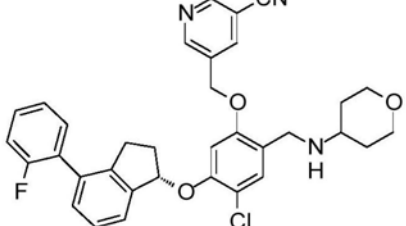
[0582]

3.058		++
3.059		+++
3.060		+++
3.061		++
3.062		+++

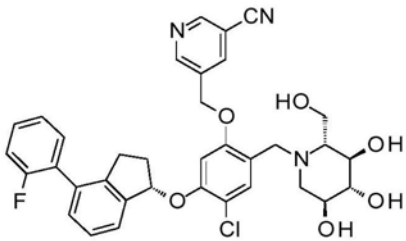
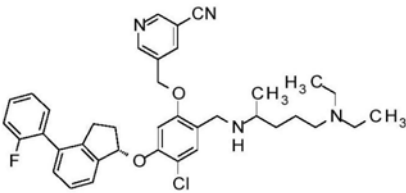
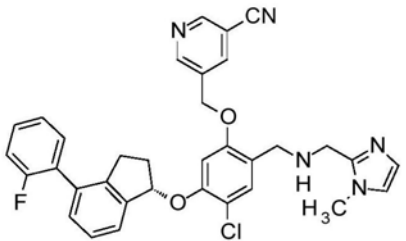
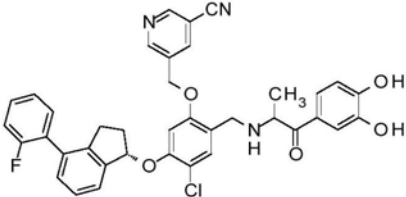
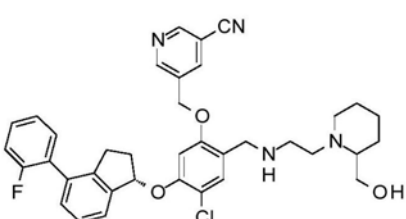
[0583]

3.063		+++
3.064		+
3.065		+
3.066		++
3.067		+

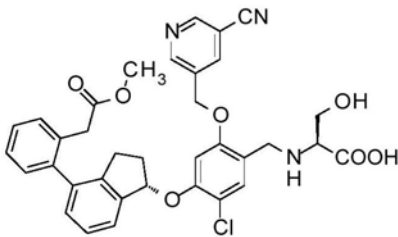
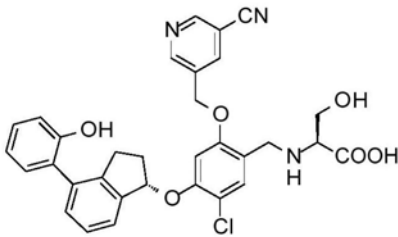
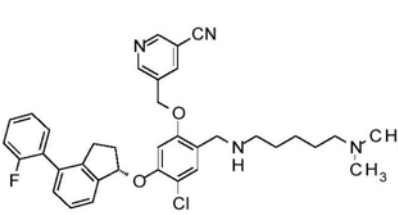
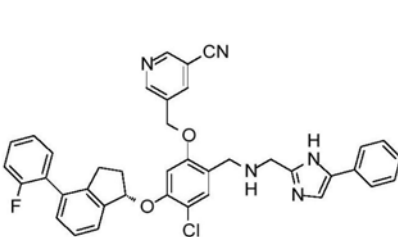
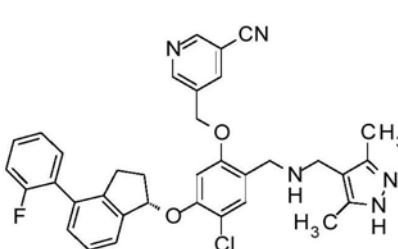
[0584]

3.068		+++
3.069		+++
3.070		+++
3.071		+++
3.072		+++

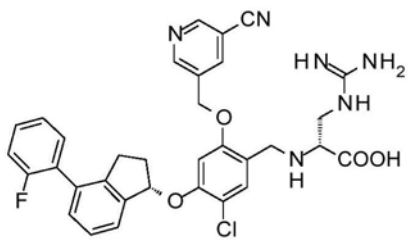
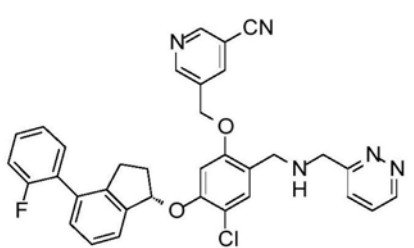
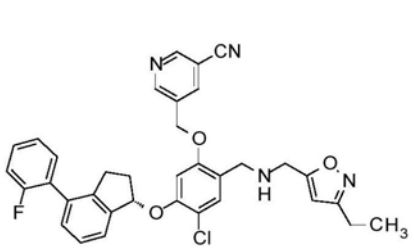
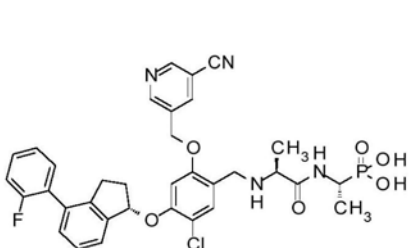
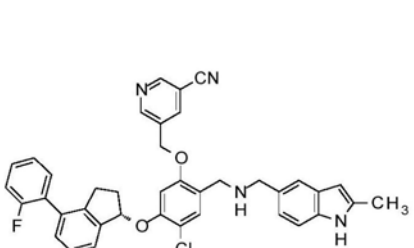
[0585]

3.073		+
3.074		+++
3.075		++
3.076		++
3.077		++

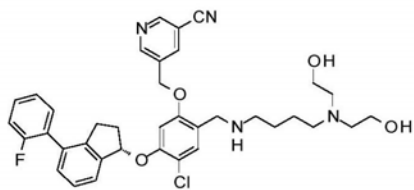
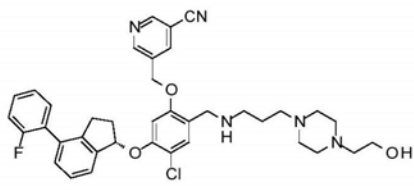
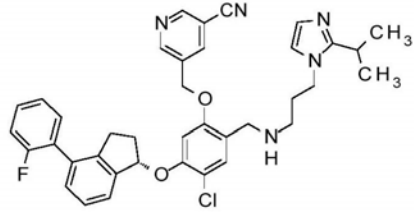
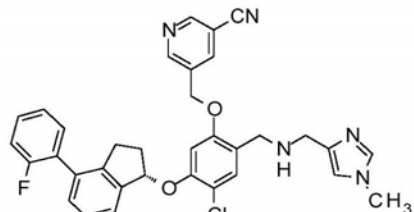
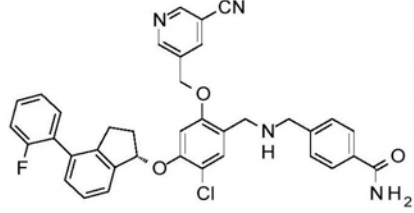
[0586]

3.078		+
3.079		++
3.080		+++
3.081		+
3.082		++

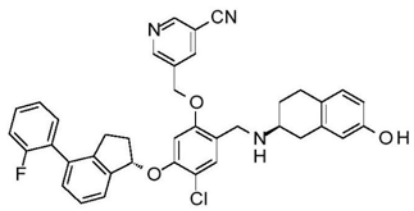
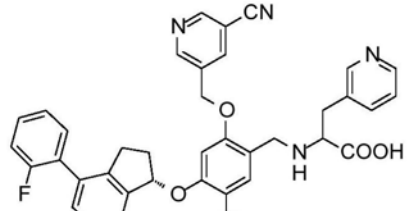
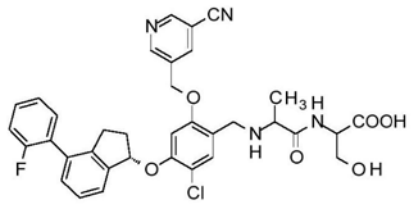
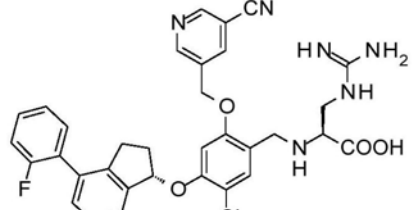
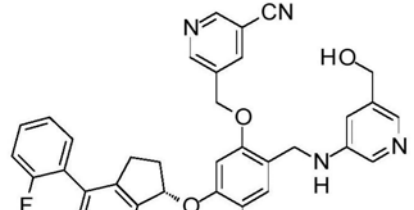
[0587]

3.083		+++
3.084		+++
3.085		+
3.086		+++
3.087		+

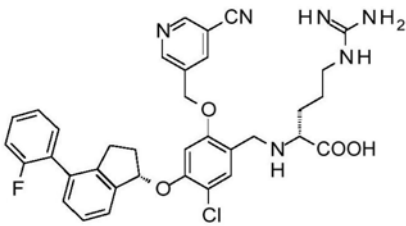
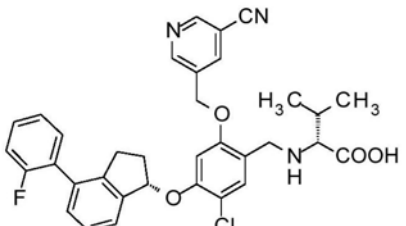
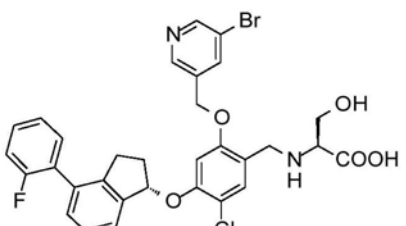
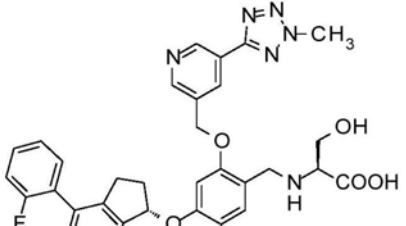
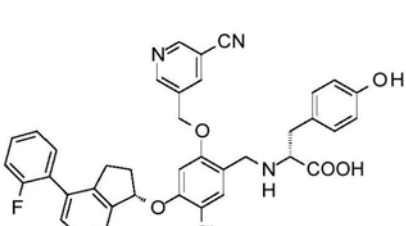
[0588]

3.088		++
3.089		++
3.090		++
3.091		+++
3.092		++

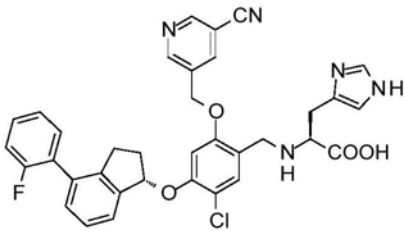
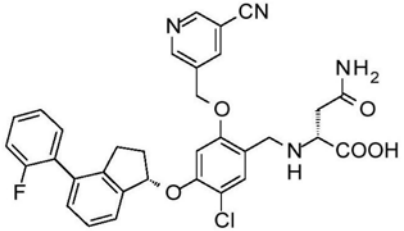
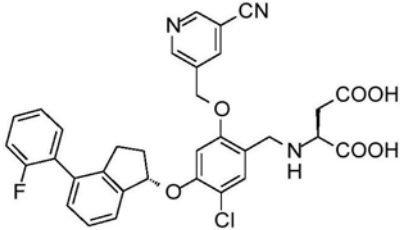
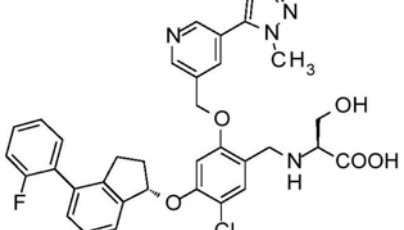
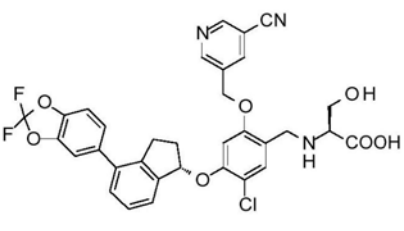
[0589]

3.093		++
3.094		+++
3.095		+++
3.096		++
3.097		+

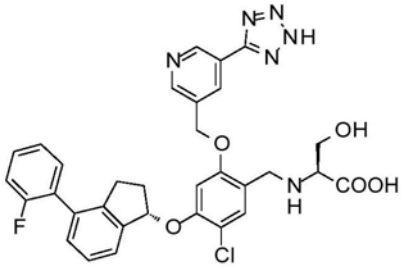
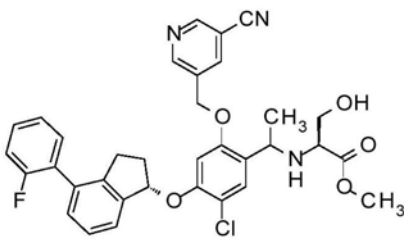
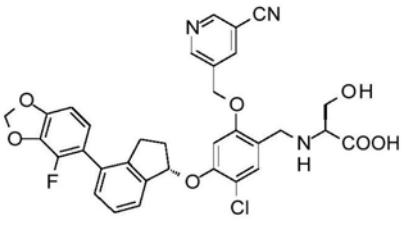
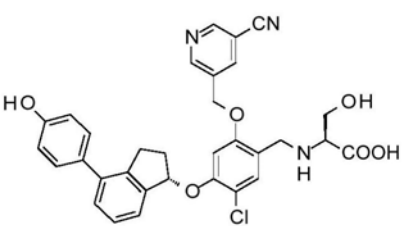
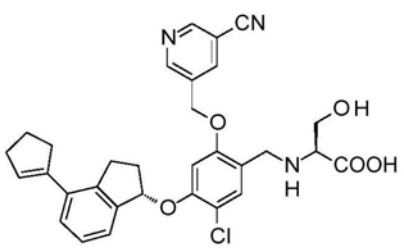
[0590]

3.098		++
3.099		++
3.100		+++
3.101		++
3.102		+

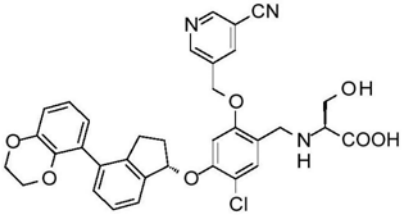
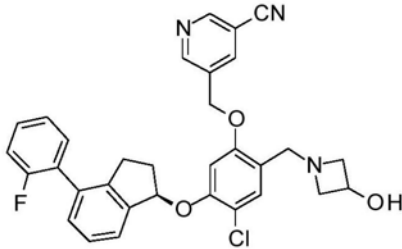
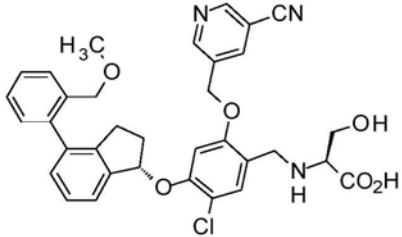
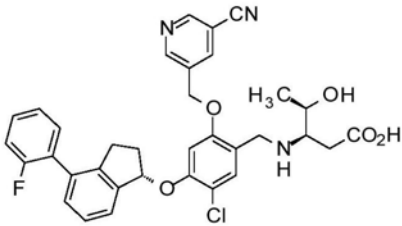
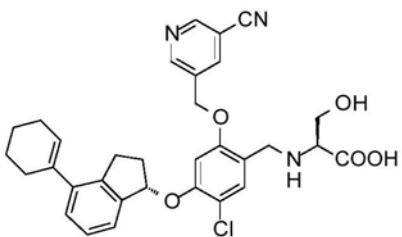
[0591]

3.103		++
3.104		+++
3.105		++
3.106		++
3.107		+

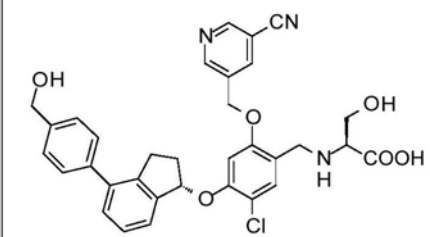
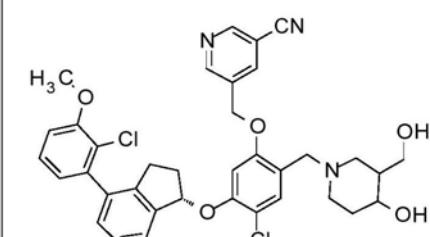
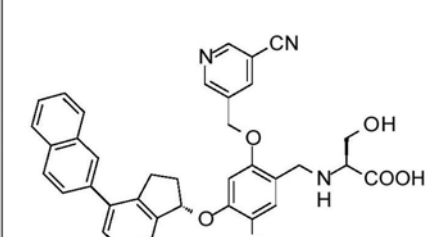
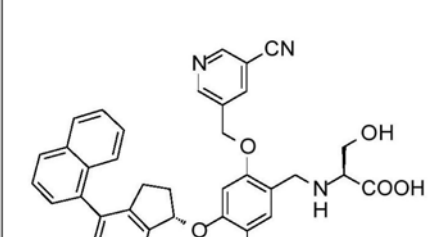
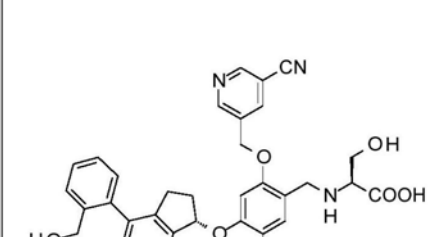
[0592]

3.108		++
3.109		+
3.110		+++
3.111		+
3.112		++

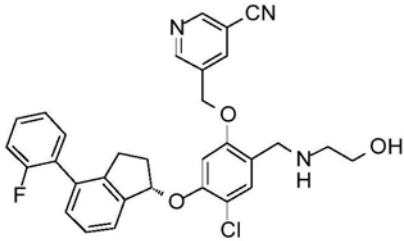
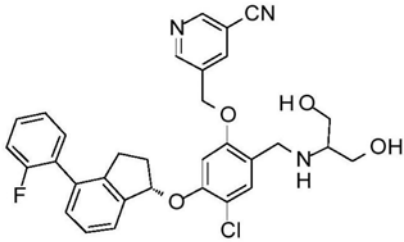
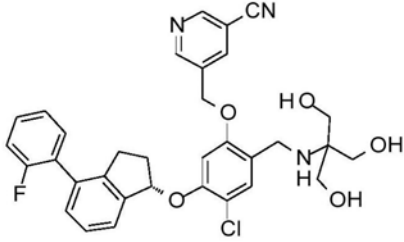
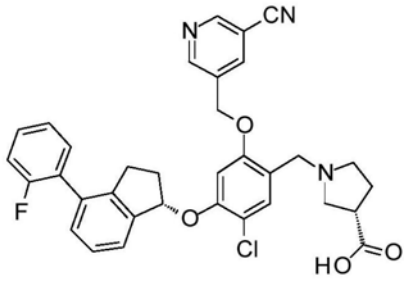
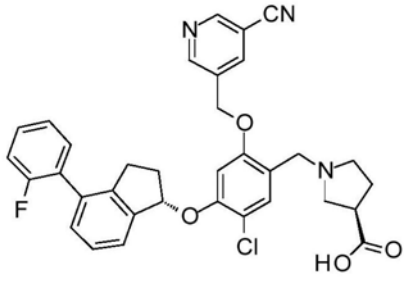
[0593]

3.113		+
3.114		+
3.115		+
3.116		+
3.117		+++

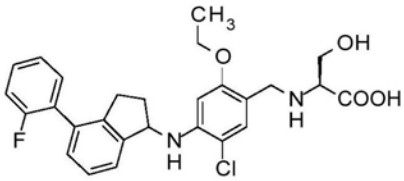
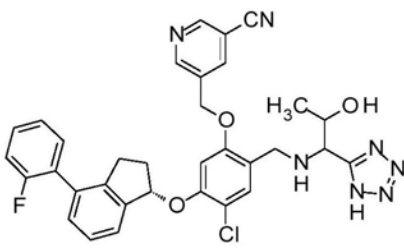
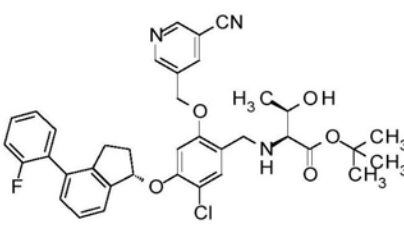
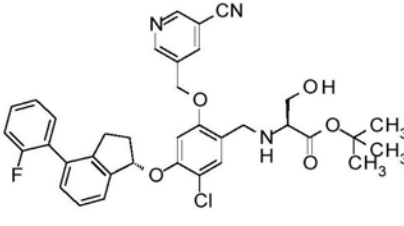
[0595]

3.123		+
3.124		++
3.125		+
3.126		++
3.127		+++

[0596]

3.128		+++
3.129		+++
3.130		+++
3.131		+++
3.132		+++

[0597]

3.133		++
3.134		+++
3.135		+
3.136		+