



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111925367 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 07

(21) 申请号 202010388998.2

(22) 申请日 2020.05.09

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111925367 A

(43) 申请公布日 2020.11.13

(66) 本国优先权数据

201910395348.8 2019.05.13 CN

(73) 专利权人 上海翰森生物医药科技有限公司

地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试

验区金科路3728号11幢

专利权人 江苏豪森药业集团有限公司

(72) 发明人 曾蜜 高鹏 李剑 许鹏

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

专利代理师 薛琦 王卫彬

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/16 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 113365995 A, 2021.09.07

WO 2018119224 A1, 2018.06.28

WO 2018119266 A1, 2018.06.28

审查员 吴姗姗

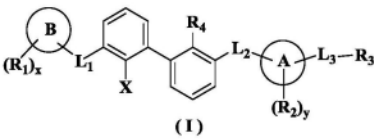
权利要求书1页 说明书57页

(54) 发明名称

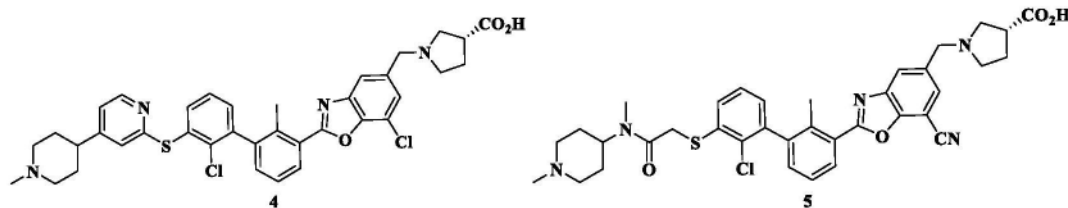
稠环类生物抑制剂、其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及稠环类生物抑制剂、其制备方法和应用。特别地,本发明涉及通式(I)所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物,及其作为抑制剂在治疗癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病的用途,其中通式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。



1. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物如下所示:



2. 一种药用组合物, 其包括治疗有效剂量的权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

3. 根据权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐, 或权利要求2所述的药用组合物在制备PD-1/PD-L1抑制剂药物中的应用。

4. 根据权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐, 或权利要求2所述的药用组合物在制备治疗疾病选自癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病的药物中的应用; 其中所述的癌症选自皮肤癌、肺癌、泌尿系肿瘤、血液肿瘤、乳腺癌、胶质瘤、消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、淋巴瘤、神经系统肿瘤、脑瘤、头颈癌; 所述的感染性疾病选自细菌感染、病毒感染; 所述的自身免疫性疾病选自器官特异性自身免疫病、系统性自身免疫病, 其中, 所述的器官特异性自身免疫病选自慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、原发性胆汁性肝硬化、多发性脑脊髓硬化症或急性特发性多神经炎, 所述的系统性自身免疫病选自类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性血管炎、硬皮病、天疱疮、皮炎、混合性结缔组织病或自身免疫性溶血性贫血。

稠环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种稠环类衍生物抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 免疫系统在控制癌症等多种疾病中发挥重要的作用。然而,肿瘤细胞会通过各种途径逃避免疫攻击或者抑制免疫系统的激活。阻断免疫抑制检查点的信号传递,如程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein 1,PD-1)被证明是一种有潜力的治疗方式。

[0003] PD-1为CD28超家族成员,是免疫细胞特别是细胞毒T细胞表面的免疫抑制性受体。PD-1具有两个配体PD-L1和PD-L2,其中PD-L1,细胞程序性死亡受体-配体1,在多种细胞中均有表达,如巨噬细胞和树突状细胞,并在肿瘤细胞上普遍高表达。PD-L1通过与PD-1结合发挥免疫抑制作用并使肿瘤细胞逃避T细胞的杀伤,抑制T细胞的激活和相应细胞因子的产生,减弱感染性免疫和肿瘤免疫,促进感染性疾病以及肿瘤的进展。使用PD-L1抑制剂如抗体或小分子抑制剂可解除PD-L1的免疫抑制作用,促进肿瘤被免疫清除,从而达到治疗肿瘤的效果。

[0004] PD-1/PD-L1是近年来肿瘤免疫疗法研究的热点,其单抗药物应答之广度、深度和持久性均十分罕见,目前临床上已有多个PD-1/PD-L1单抗药物上市,并取得的巨大的成功。PD-L1抑制剂可用于治疗包括非小细胞肺癌、肝癌、胃癌、肠癌、肾癌等几乎所有重大癌症,具有巨大的临床应用价值。

[0005] PD-L1抑制剂从大分子到小分子正成为一种新的研发趋势和热点,小分子抑制剂从给药方式到生产成本都具有许多天然优势,具有取代抗体大分子的潜力,目前包括BMS和Incyte等公司在内的国外药企均在积极进行PD-L1小分子抑制剂的开发。

[0006] BMS公司开发的口服小分子抑制剂目前处于临床前研究阶段,已连续发表数篇专利,Incyte公司开发的小分子抑制剂INCB086550已处于一期临床研究阶段,Aurigene/Curis公司开发的小分子抑制剂CA-170也已处于临床一期研究阶段。

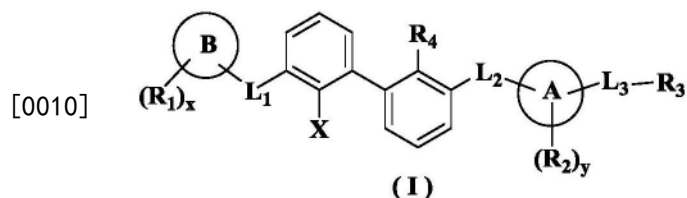
[0007] 国际申请W02015034820、W02015160641、W02014151634、W02017066227、W02017070089、W02017106634、W02017112730、W02017192961、W02017222976、W02018013789、W02018044783、W02018119224、W02018119236、W02018119263、W02018119266和W02018119286等多篇专利报道了PD-1或PD-L1小分子化合物抑制剂。此外,国际申请W02014151634、W02011161699、W02012168944、W02013132317、W02013144704、W02015033299、W02015033301、W02015033303和W02015036927报道了大环类和肽类化合物PD-1或PD-L1抑制剂。然而,对PD-1/PD-L1通路更有效、更好的药代特性和成药性的PD-L1小分子抑制剂仍然存在极大需求。

[0008] PD-L1小分子抑制剂作为药物在医药行业具有良好的应用前景,首先,PD-L1小分子抑制剂可口服给药,具有比抗体药物静脉给药顺应性更强的优势,同时可避免抗体在体

内长期驻留造成的结肠炎等严重副作用。其次,PD-L1小分子抑制剂具有结合PD-L1并使之内吞的独特作用机制,在临床上可能展示出和抗体不同的功效。最后,PD-L1小分子抑制剂生产和质量控制成本更低,具有远低于大分子药物成本的价格优势,且和PD-L1抗体抑制剂一样可应用于多种重大肿瘤,具有巨大的市场潜力。

发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其中通式(I)所示的化合物结构如下:



[0011] 其中:

[0012] L_1 选自键、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(R_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}C(O)O-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}C(O)NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$ 、 $-N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}N(R_{aa})C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{dd}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}C(O)NR_{aa}-$;

[0013] L_2 选自键、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}C(O)NR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$ 、 $-N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}N(R_{aa})C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{dd}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}C(O)NR_{aa}-$;

[0014] L_3 选自键或 $-(CH_2)_{n1}-$;

[0015] X选自卤素,优选氯;

[0016] 环A选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0017] 环B选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0018] R_1 选自氢原子、氘原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 、 $-NR_{aa}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-NR_{aa}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}N(R_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$,其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氢原子、氘原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的氘代烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0019] R_2 选自氢原子、氘原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨

基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氢原子、氘原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的氘代烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、羧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0020] R_3 选自氢原子、氘原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氢原子、氘原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的氘代烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、羧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0021] R_4 选自氢原子、氘原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0022] R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氢原子、氘原子、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0023] 或者, R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氢原子、氘原子、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

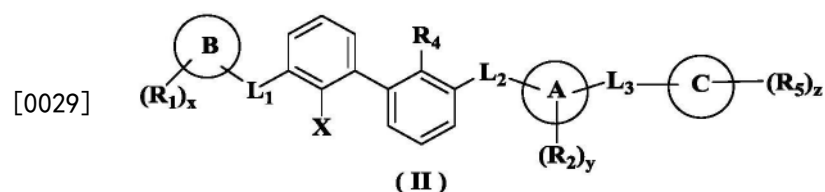
[0024] x 为0、1、2、3、4、5或6的整数;

[0025] y 为0、1、2、3、4、5或6的整数;

[0026] n_1 为0、1或2的整数;且

[0027] n_2 为0、1或2的整数。

[0028] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(II)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0030] 其中:

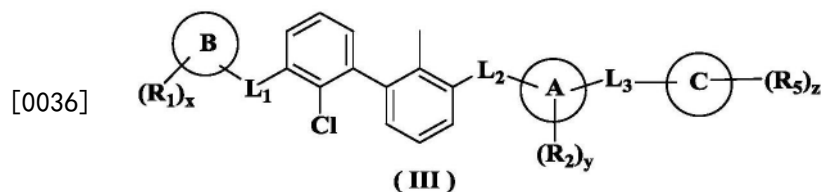
[0031] 环C选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0032] R_5 选自氢原子、氘原子、烷基、羟烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 、 $-NR_{aa}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-NR_{aa}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}N(R_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$;

[0033] z 为0、1或2的整数;

[0034] 环A、环B、 $L_1 \sim L_3$ 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 $R_{aa} \sim R_{cc}$ 、 x 、 y 、 $n1$ 、 $n2$ 和 $m1$ 如通式(I)所述。

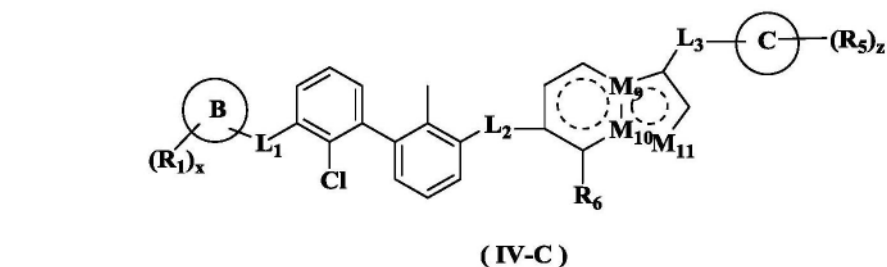
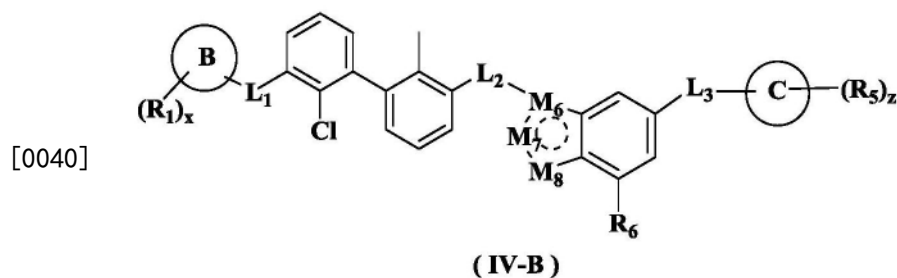
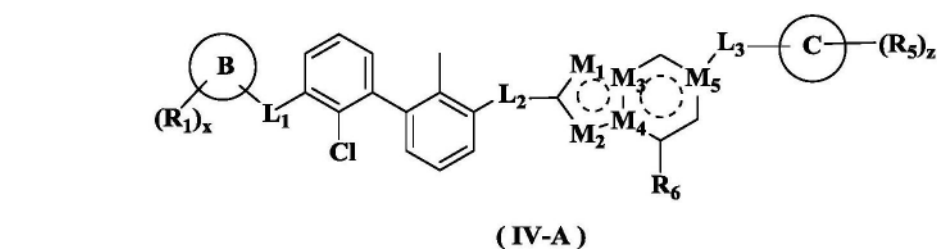
[0035] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(II)所示的化合物,其为通式(III)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0037] 其中:

[0038] 环A、环B、 $L_1 \sim L_3$ 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 x 、 y 和 z 如通式(II)所述。

[0039] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(III)所示的化合物,其为通式(IV-A)、(IV-B)和(IV-C)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



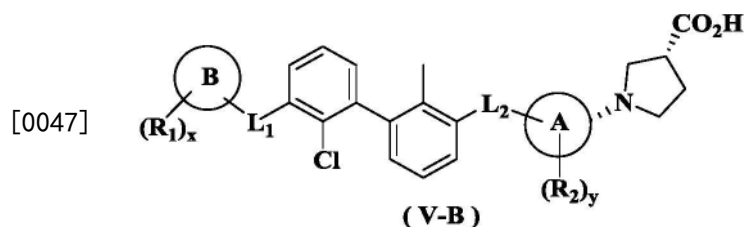
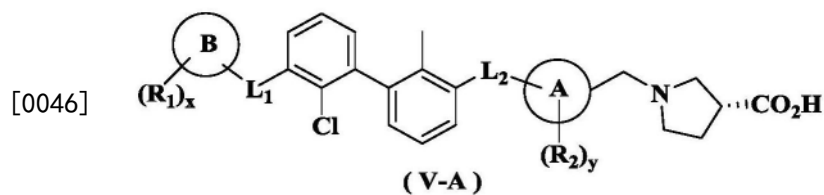
[0041] 其中:

[0042] $M_1 \sim M_{11}$ 相同或者不同,且各自独立的选自O、N、S、 CR_{aa} 或 NR_{aa} ;

[0043] R_6 选自氢原子、氘原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0044] 环B、环C、 $L_1 \sim L_3$ 、 R_1 、 R_5 、 x 和 z 如通式(III)所述。

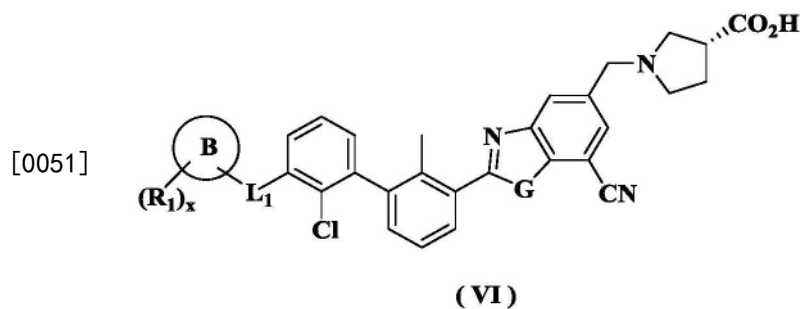
[0045] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(III)所示的化合物,其为通式(V-A)和(V-B)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0048] 其中:

[0049] 环A、环B、 L_1 、 L_2 、 R_1 、 R_2 、 x 和 y 如通式(III)所述。

[0050] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(VI)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

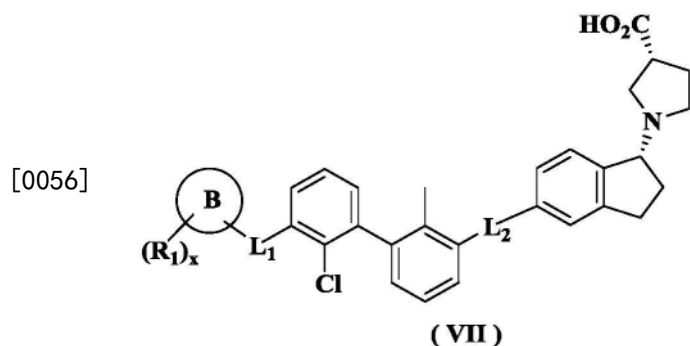


[0052] 其中:

[0053] G选自氧原子、硫原子或 NR_{aa} ;

[0054] 环B、 L_1 、 R_1 、 NR_{aa} 和 x 如通式(I)所述。

[0055] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(VII)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

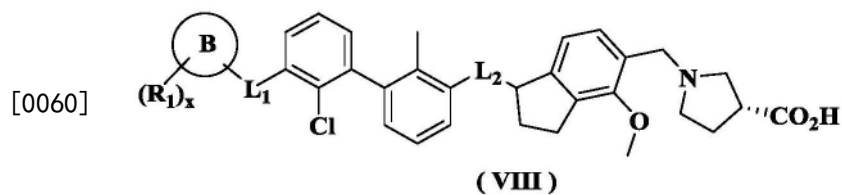


[0057] 其中:

[0058] 环B、 L_1 、 L_2 、 R_1 和 x 如通式(I)所述。

[0059] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(VIII)所

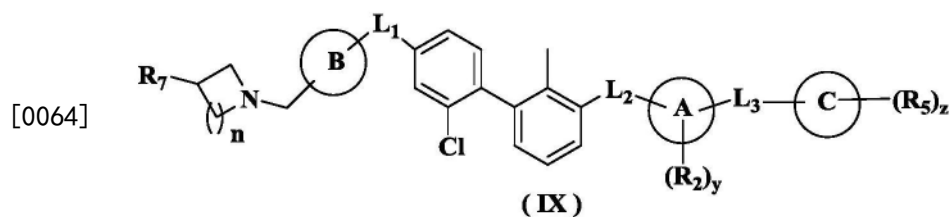
示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



[0061] 其中：

[0062] 环B、L₁、L₂、R₁和x如通式(I)所述。

[0063] 本发明还提供了一种优选方案，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(IX)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



[0065] 其中：

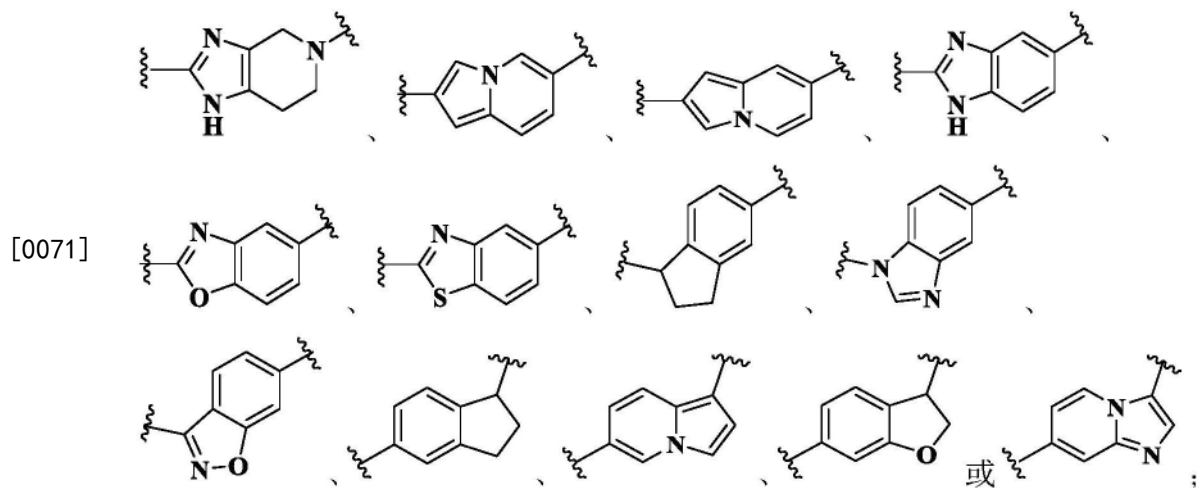
[0066] R₇选自氢原子、羟基、烷基或羟烷基；

[0067] N为0、1或2的整数；

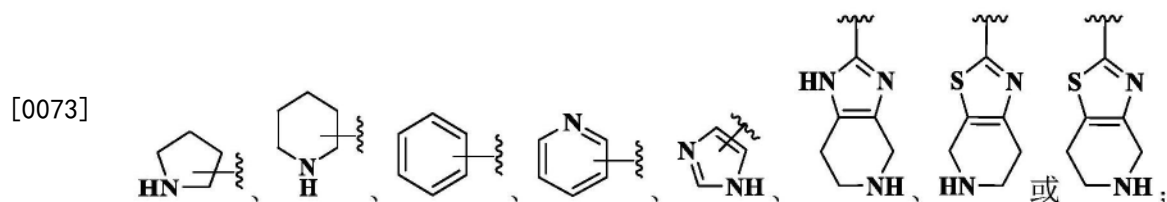
[0068] 环A、环B、L₁~L₃、R₂、R₅、x、y和z如通式(I)所述。

[0069] 本发明还提供了一种优选方案，所述的各通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

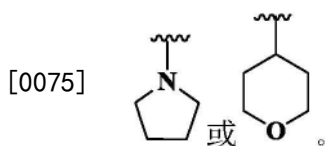
[0070] 环A选自如下基团：



[0072] 环B选自如下基团：



[0074] 环C选自如下基团：



[0076] 本发明还提供了一种优选方案,所述的各通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

[0077] L_1 选自键、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}C(O)NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$ 、 $-N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}N(R_{aa})C(O)(CH_2)_{n2}-$ 或 $-N(R_{aa})(CR_{bb}R_{cc})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{dd}-$;

[0078] L_2 选自键、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}N(R_{aa})C(O)(CH_2)_{n2}-$;

[0079] R_1 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环基烷基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}N(R_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$,其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-10元杂环基和3-10元杂环基烷基任选进一步被选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代;

[0080] R_2 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氰基;

[0081] R_3 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基或3-10元杂环基,其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基和3-10元杂环基任选进一步被选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟基和羧基中的一个或多个取代基所取代;

[0082] R_4 选自 C_{1-6} 烷基,优选甲基;

[0083] R_5 选自氢原子或羧基;

[0084] R_6 选自氢原子、烷氧基或氰基;

[0085] R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羟基或3-10元杂环基,其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和3-10元杂环基任选进一步被选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、羟基或氧代基所取代;

[0086] 或者, R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 中任意两个可链接形成一个 C_{3-8} 环烷基或3-10元杂环基,其中所述的 C_{3-8} 环烷基和3-12元杂环基任选进一步被选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、羟基或氧代基所取代;

[0087] 本发明进一步涉及一种药用组合物,其包括治疗有效剂量的任一所示的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0088] 本发明进一步涉及任一所示的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或所述的药物组合物在制备PD-1或PD-L1抑制剂药物中的应用。

[0089] 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或其药物组合物在制备治疗癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病的药物中的应用,其中所述的癌症选自皮肤癌、肺癌、泌尿系肿瘤、血液肿瘤、乳腺癌、胶质瘤、消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、淋巴瘤、神经系统肿瘤、脑瘤、头颈癌;所述的感染性疾病选自细菌感染、病毒感染;所述的自身免疫性疾病选自器官特异性自身免疫病、系统性自身免疫病,其中,所述的器官特异性自身免疫病包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重

症肌无力、溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、原发性胆汁性肝硬化、多发性脑脊髓硬化症、急性特发性多神经炎,所述的系统性自身免疫病包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性血管炎、硬皮病、天疱疮、皮炎、混合性结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血。

[0090] 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或其药物组合物在制备治疗癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病的方法。

[0091] 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗制备治疗癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)所示的化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[0092] 本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法,该疾病状况包括但不限于与PD-1或PD-L1有关的状况。

[0093] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0094] 在一些实施方案中,本方法涉及诸如癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病等病症的治疗。

[0095] 在一些实施方案中,本方法涉及的癌症选自皮肤癌、肺癌、泌尿系肿瘤、血液肿瘤、乳腺癌、胶质瘤、消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、淋巴瘤、神经系统肿瘤、脑瘤、头颈癌。

[0096] 在一些实施方案中,本方法涉及的感染性疾病选自细菌感染、病毒感染。

[0097] 在一些实施方案中,本方法涉及的自身免疫性疾病选自器官特异性自身免疫病、系统性自身免疫病,其中,所述的器官特异性自身免疫病包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、原发性胆汁性肝硬化、多发性脑脊髓硬化症、急性特发性多神经炎,所述的系统性自身免疫病包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性血管炎、硬皮病、天疱疮、皮炎、混合性结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血。

[0098] 发明的详细说明

[0099] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

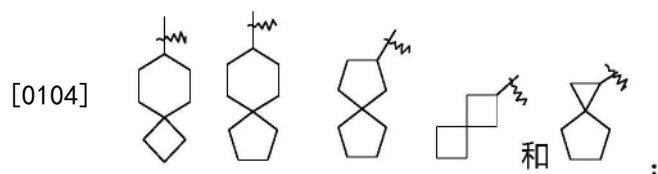
[0100] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至8个碳原子的烷基,更优选1至6个碳原子的烷基,最更优选1至3个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷

基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基,本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

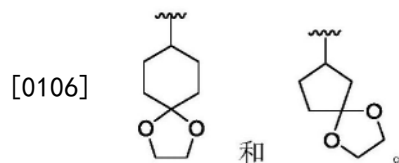
[0101] 术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代,例如:“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

[0102] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至10个碳原子,更优选包含3至8个碳原子,进一步优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基,优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

[0103] 术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:

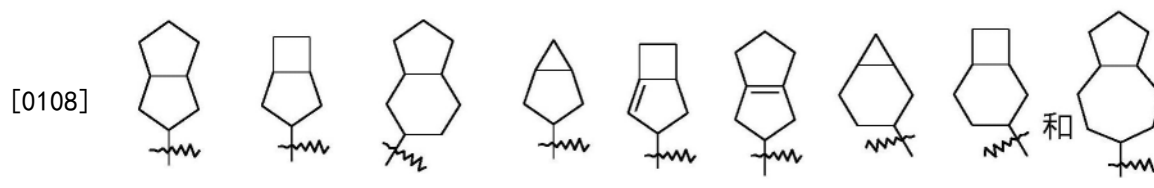


[0105] 也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基,非限制性实例包括:

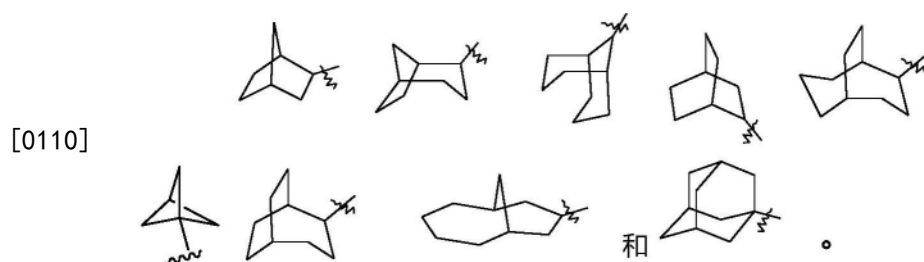


[0107] 术语“稠环烷基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。

稠环烷基的非限制性实例包括：



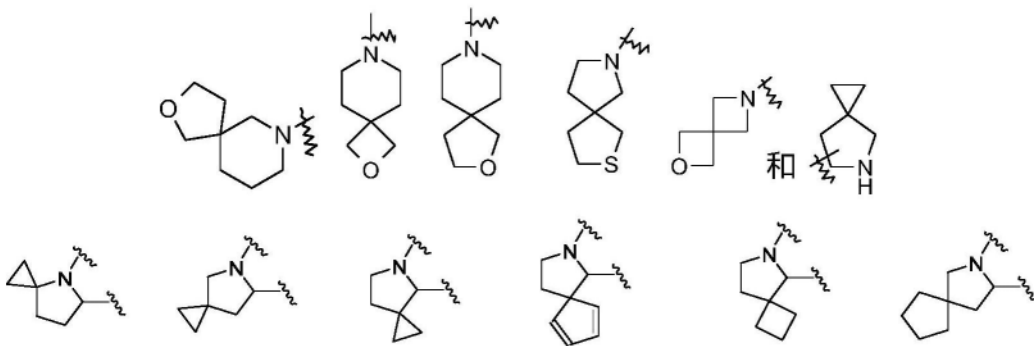
[0109] 术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



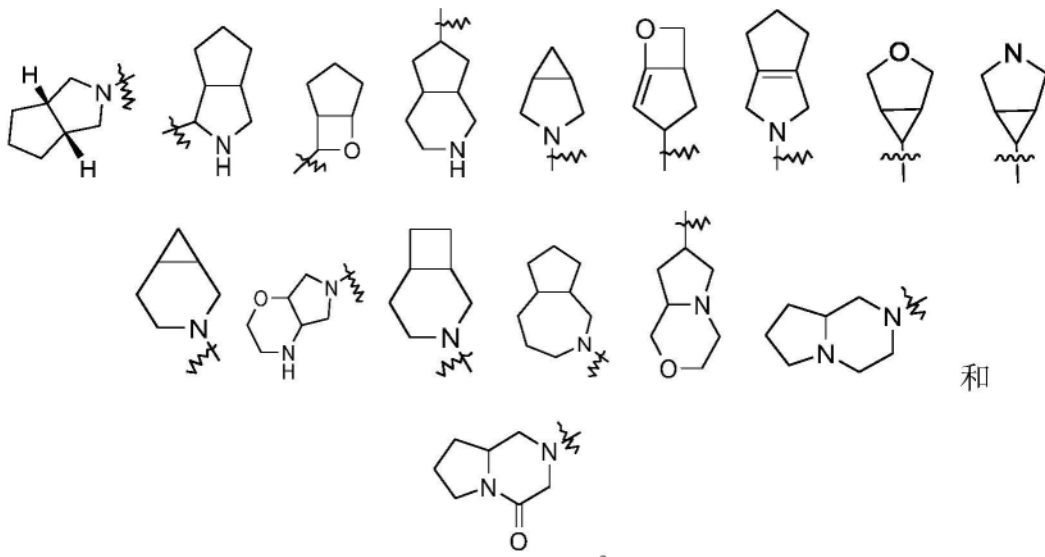
[0111] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0112] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ （其中 m 是整数0至2）的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子，其中1~4个是杂原子；更优选包含3至10个环原子；进一步优选包含3至8个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基和吡喃基等；优选氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡唑烷基、吗啉基、哌嗪基和吡喃基；更有选氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基和吡喃基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

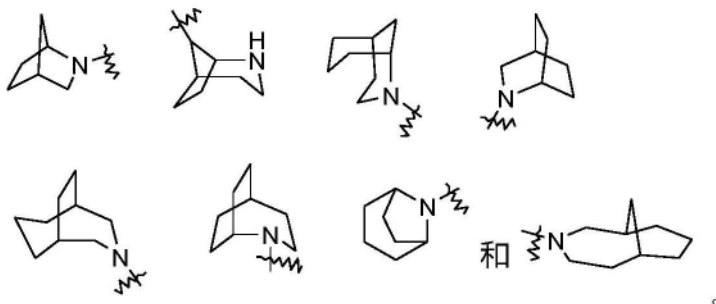
[0113] 术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ （其中 m 是整数0至2）的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



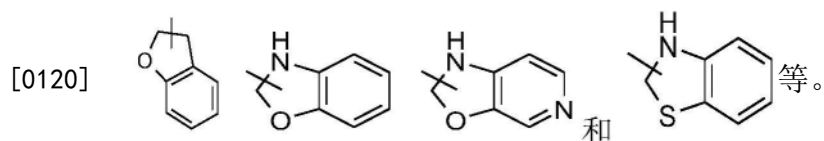
[0115] 术语“稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



[0117] 术语“桥杂环基”指5至14元,任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:

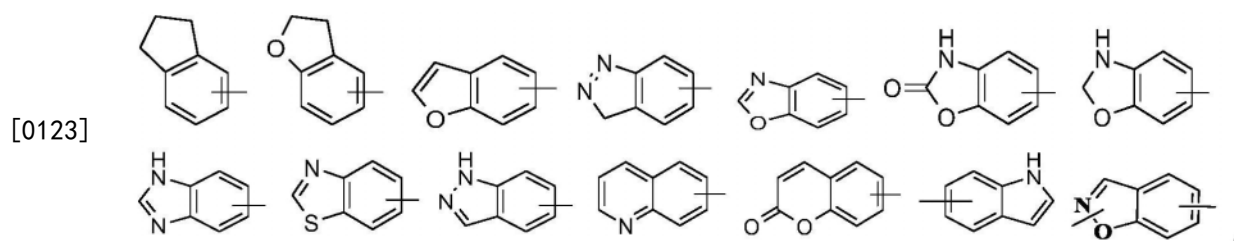


[0119] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:



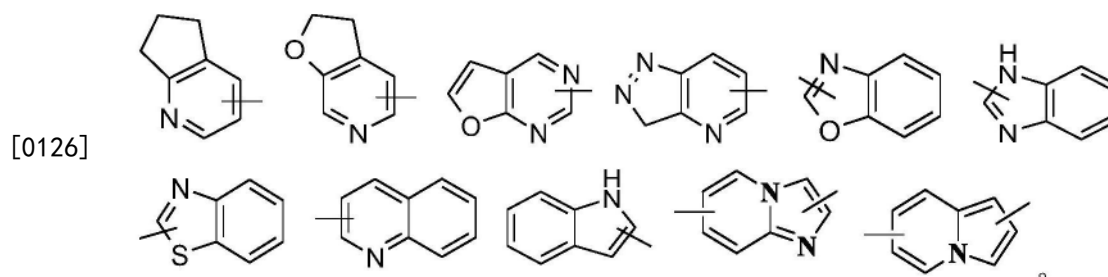
[0121] 杂环基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0122] 术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,更优选6至8元,例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:



[0124] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0125] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元,更优选5至8元,最优选为5元或6元,例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等,优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基;更有选三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基和嘧啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



[0127] 杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0128] 术语“烷氧基”指-O- (烷基) 和-O- (非取代的环烷基), 其中烷基的定义如上所述, 优选含有1至8个碳原子的烷基, 更优选1至6个碳原子的烷基, 最更优选1至3个碳原子的烷基。烷氧基的非限制性实例包括: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0129] “卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基, 其中烷基如上所定义。

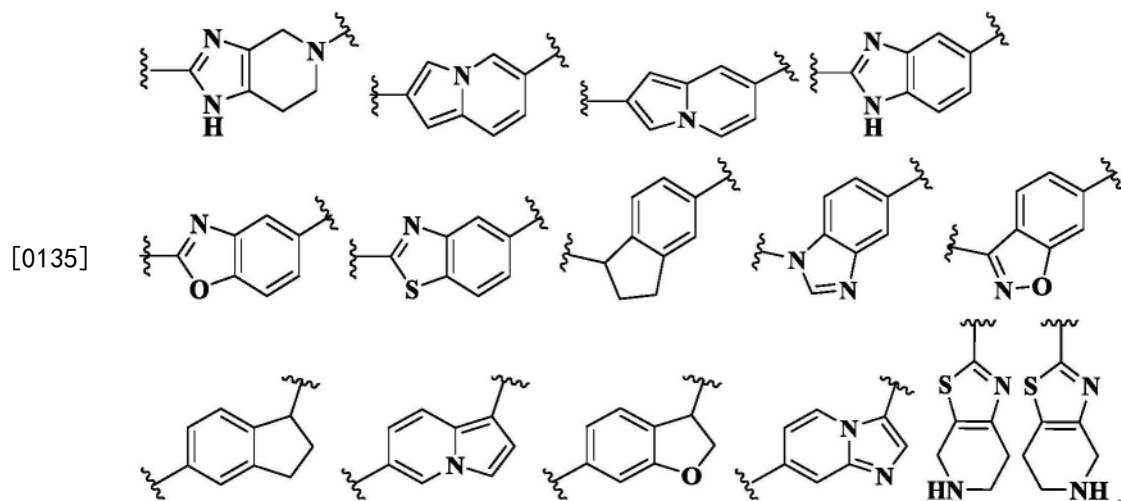
[0130] “卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基, 其中烷氧基如上所定义。

[0131] “羟烷基”指被羟基取代的烷基, 其中烷基如上所定义。

[0132] “烯基”指链烯基, 又称烯烃基, 优选含有2至8个碳原子的烷基, 更优选2至6个碳原子的烷基, 最更优选2至3个碳原子的烷基。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代, 例如: 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0133] “炔基”指($\text{CH}\equiv\text{C}-$), 优选含有2至8个碳原子的烷基, 更优选2至6个碳原子的烷基, 最更优选2至3个碳原子的烷基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代, 例如: 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0134] “稠环基”指由两个或两个以上碳环或杂环以共有环边而形成的多环基, 稠环基包含稠环烷基、稠环杂芳基、稠环芳基和稠环杂芳基, 其中所述的稠环烷基是指环烷基和杂环基、芳基、杂芳基以共有环边而形成的多环基; 所述的稠环杂环基是指杂环基和环烷基、芳基、杂芳基以共有环边而形成的多环基; 所述的稠环芳基是指芳基和环烷基、杂环基、杂芳基以共有环边而形成的多环基; 所述的稠环杂芳基是指杂芳基和环烷基、杂环基、杂基以共有环边而形成的多环基; 例如:



[0136] “卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基, 其中烷基如上所定义。

[0137] “卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基, 其中烷氧基如上所定义。

[0138] “羟烷基”指被羟基取代的烷基, 其中烷基如上所定义。

- [0139] “羟基”指-OH基团。
- [0140] “卤素”指氟、氯、溴或碘。
- [0141] “氨基”指-NH₂。
- [0142] “氰基”指-CN。
- [0143] “硝基”指-NO₂。
- [0144] “羧基”指-C(O)OH。
- [0145] “THF”指四氢呋喃。
- [0146] “EtOAc”指乙酸乙酯。
- [0147] “MeOH”指甲醇。
- [0148] “DMF”指N,N-二甲基甲酰胺。
- [0149] “DIPEA”指二异丙基乙胺。
- [0150] “TFA”指三氟乙酸。
- [0151] “MeCN”指乙腈。
- [0152] “DMA”指N,N-二甲基乙酰胺。
- [0153] “Et₂O”指乙醚。
- [0154] “DCE”指1,2-二氯乙烷。
- [0155] “DIPEA”指N,N-二异丙基乙胺。
- [0156] “NBS”指N-溴代琥珀酰亚胺。
- [0157] “NIS”指N-碘代丁二酰亚胺。
- [0158] “Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。
- [0159] “Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。
- [0160] “Dppf”指1,1'-双二苯基膦二茂铁。
- [0161] “HATU”指2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。
- [0162] “KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。
- [0163] “LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。
- [0164] “MeLi”指甲基锂。
- [0165] “n-BuLi”指正丁基锂。
- [0166] “NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。
- [0167] “X选自A、B、或C”、“X选自A、B和C”、“X为A、B或C”、“X为A、B和C”等不同用语均表达了相同的意义,即表示X可以是A、B、C中的任意一种或几种。
- [0168] 本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代,本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。
- [0169] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。
- [0170] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳

定的。

[0171] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0172] “可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

具体实施方式

[0173] 以下结合实施例进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

[0174] 实施例

[0175] 本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6),氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿($CDCl_3$),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0176] 液质联用色谱LC-MS的测定用Agilent 1200Infinity Series质谱仪。HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 $\times$ 4.6mm色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C18 150 $\times$ 4.6mm色谱柱)。

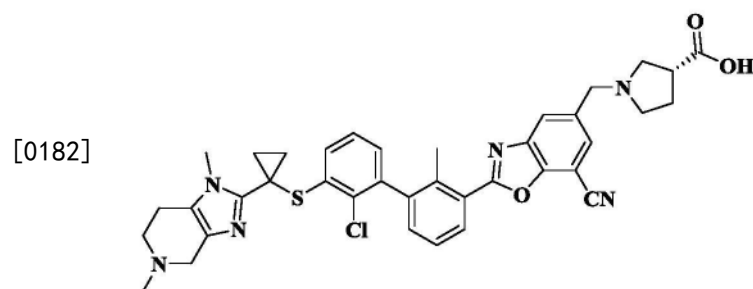
[0177] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,TLC采用的规格是0.15mm~0.20mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0178] 本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到,或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

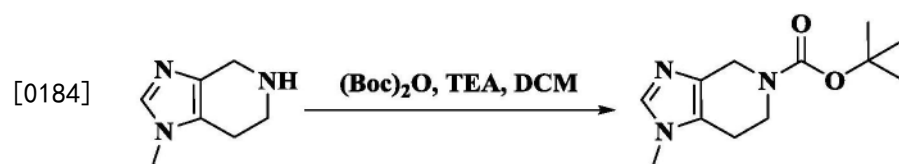
[0179] 在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,在干燥氮气或氩气氛下进行,溶剂为干燥溶剂,反应温度单位为摄氏度。

[0180] 实施例1

[0181] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸



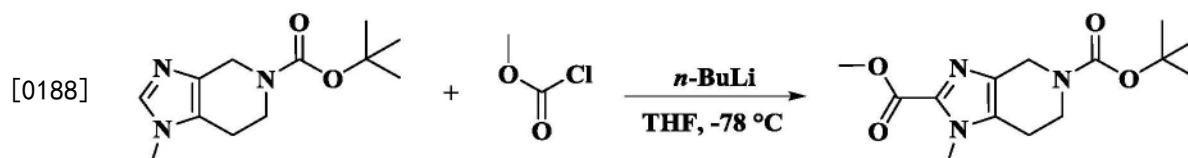
[0183] 第一步:叔丁基-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的制备



[0185] 往1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(2g,14.58mmol)的二氯甲烷溶液(50mL)中,依次加入二碳酸二叔丁酯(3.49g,16.04mmol),三乙胺(2.21g,21.87mmol),然后室温下搅拌反应1小时。反应结束用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭反应,然后使用乙酸乙酯萃取反应液(30mL x 3),饱和氯化钠水溶液洗涤(20mL x 3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机溶剂,得到标题化合物(3.19g,92%)。

[0186] MS m/z (ESI): 238.2 $[M+H]^+$ 。

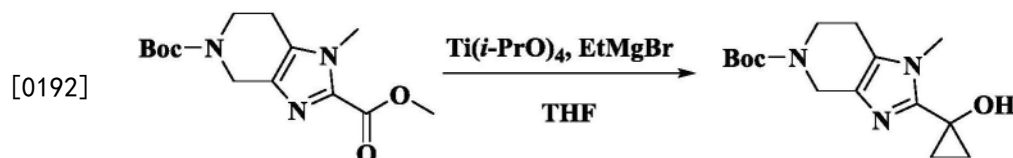
[0187] 第二步:5-(叔丁基)-2-甲基-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯的制备



[0189] 在氮气保护的干冰丙酮浴中,往叔丁基-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(3.19g,13.41mmol)的无水四氢呋喃(50mL)的溶液中,缓慢滴加正丁基锂的正己烷溶液(2.5M,8mL,20.11mmol),滴加完毕后搅拌10分钟后加入氯甲酸甲酯(2.5g,26.82mmol),继续反应1小时。反应结束用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭反应,然后使用乙酸乙酯萃取反应液(30mL x 3),饱和氯化钠水溶液洗涤(20mL x 3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机相,得到标题化合物(3.54g,89%)。

[0190] MS m/z (ESI): 296.3 $[M+H]^+$ 。

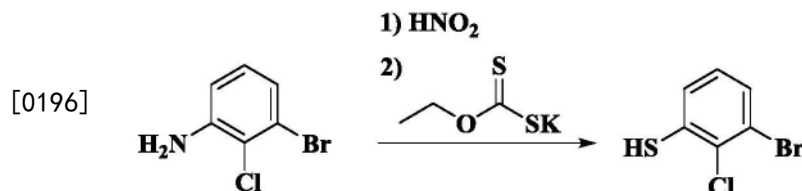
[0191] 第三步:叔-丁基2-(1-羟基环丙基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的制备



[0193] 在0℃下,将钛酸异丙酯(96mg,0.339mmol)滴加到(500mg,1.69mmol)的无水THF(5mL)溶液中,保温搅拌10分钟,然后升温至10-15℃,并在该温度下滴加乙基溴化镁(1.24mL,3M in Et₂O,3.72mmol)。该反应在25℃搅拌30分钟后,用水(0.5mL)淬灭,过滤,滤液减压浓缩,剩余物用硅胶柱层析得标题化合物为白色固体(173mg,35%)。

[0194] MS m/z (ESI): 294.2 $[M+H]^+$ 。

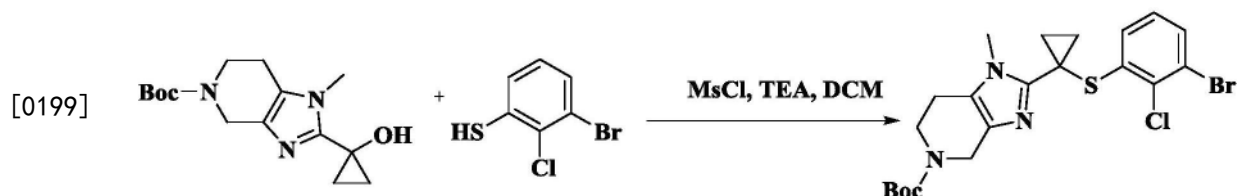
[0195] 第四步:3-溴-2-氯苯硫醇的制备



[0197] 在-10℃低温下,将NaNO₂的水溶液(20.2g,293mmol,溶于100mL水)滴加到3-溴-2-氯苯胺(50.0g,245mmol)的HCl水溶液(3N,200mL),滴毕,在低温下反应1小时。将该橘红色溶液于80℃下滴加到乙基黄原酸钾的水溶液(66.4g,414mmol,溶于120mL水)中,滴加持续约1小时。滴毕,降至室温,分层,有机层分别用饱和NaHCO₃水溶液和水洗涤,然后分批加到

热的KOH溶液(68.4g, 1220mmol, 溶于52mL水和280mL乙醇)中。加毕, 升温回流21小时。反应液降温至0℃, 用冰水(500mL)稀释, 用盐酸调pH至2, 有油状物生成, 用乙酸乙酯提取该油状物。合并乙酸乙酯层, 分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得标题化合物为棕色液体(43.5g, 80%)。

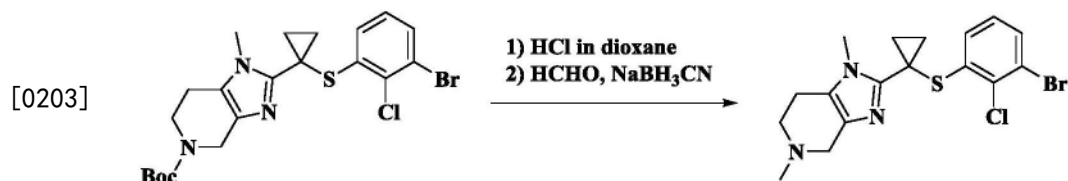
[0198] 第五步: 叔-丁基2-(1-((3-溴-2-氯苯基)硫代)环丙基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的制备



[0200] 在-10℃下, 将MsCl(60mg, 0.512mmol)滴加到TEA(103mg, 1.02mmol)和叔-丁基2-(1-羟基环丙基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(100mg, 0.341mmol)的无水DCM(5mL)溶液中, 然后升至室温搅拌反应30分钟, 加入3-溴-2-氯苯硫醇(114mg, 0.512mmol)的无水DCM(0.5mL)溶液, 搅拌4小时。将反应液倾入冰水中, 用DCM(10mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为棕色固体(89mg, 55%)。

[0201] MS m/z (ESI): 472.1 $[M+H]^+$.

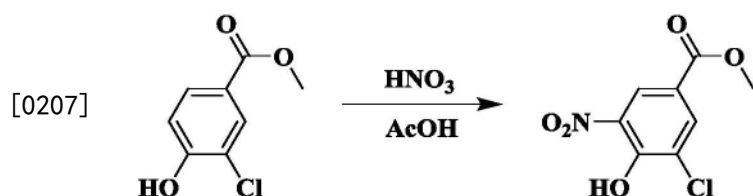
[0202] 第六步: 2-(1-((3-溴-2-氯苯基)硫代)环丙基)-1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶的制备



[0204] 将叔-丁基2-(1-((3-溴-2-氯苯基)硫代)环丙基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(326mg, 0.654mmol)加入到HCl的dioxane溶液中(5mL, 4M), 室温搅拌1小时。反应液减压浓缩, 剩余物用MeOH(6mL)稀释, 分别加入37%甲醛水溶液(0.25mL), NaBH₃CN(62mg, 0.98mmol)和AcOH(20μL)。反应液室温搅拌过夜。反应液用DCM稀释, 然后分别用饱和NaHCO₃水溶液、水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为棕色固体(229mg, 85%)。

[0205] MS m/z (ESI): 412.1 $[M+H]^+$.

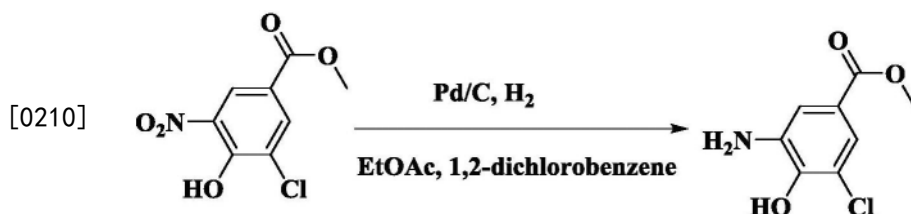
[0206] 第七步: 3-氯-4-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯的制备



[0208] 将3-氯-4-羟基苯甲酸甲酯(9.47g, 52.1mmol)加入到AcOH(20mL), 冰浴下滴加发烟硝酸(6.56g, 104mmol)的AcOH(20mL)溶液。滴毕, 自然升温至室温搅拌2小时。反应液冷却至0-5℃, 滴加40mL冰水, 滴毕, 保温搅拌10分钟后过滤, 滤饼用水洗涤至滤液pH>6。将滤饼

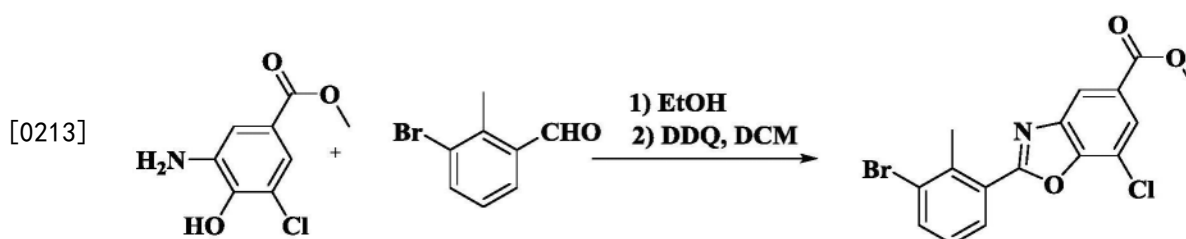
减压干燥得标题化合物为黄色固体(11.4g, 94%)。

[0209] 第八步: 3-氨基-5-氯-4-羟基苯甲酸甲酯的制备



[0211] 将3-氯-4-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯(11.1g, 47.8mmol)加入到EtOAc(330mL)和1,2-二氯苯(33mL)的混合溶剂, 氮气保护下加入Pd/C(740mg, 10%Pd)。该反应液在1atm氢气压力下室温搅拌1.5小时。反应液垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩至100mL, 加入石油醚(100mL), 减压浓缩至100mL。将混合物过滤, 滤饼用石油醚洗涤, 减压干燥, 得标题化合物为灰白色固体(6.60g, 68%)。

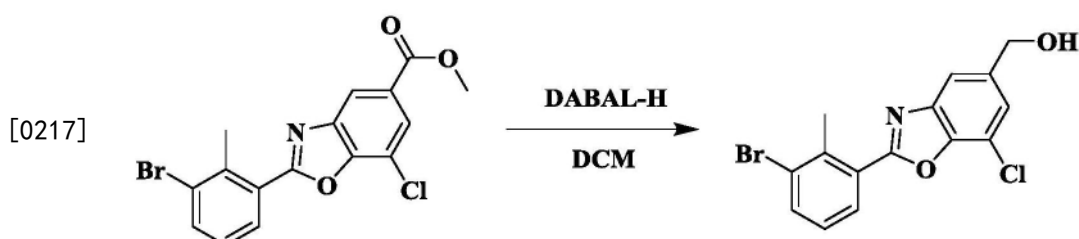
[0212] 第九步: 2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氯苯并[d]噁唑-5-羧酸甲酯的制备



[0214] 3-氨基-5-氯-4-羟基苯甲酸甲酯(1.04g, 5.16mmol)、3-溴-2-甲基苯甲醛(0.98g, 4.92mmol)分别加到无水乙醇(25mL)中, 室温搅拌1小时。反应液减压浓缩, 剩余物用无水二氯甲烷(25mL)稀释, 室温下分批加入DDQ(1.12g, 4.92mmol), 然后在室温下搅拌1小时。反应液过滤。滤饼用二氯甲烷(10mL)洗涤。合并有机相, 分别用饱和NaHSO₃水溶液、饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到标题化合物为灰色固体(1.67g, 粗品)。

[0215] MS m/z (ESI): 380.1 $[M+H]^+$.

[0216] 第十步: (2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氯苯并[d]噁唑-5-基)甲醇的制备

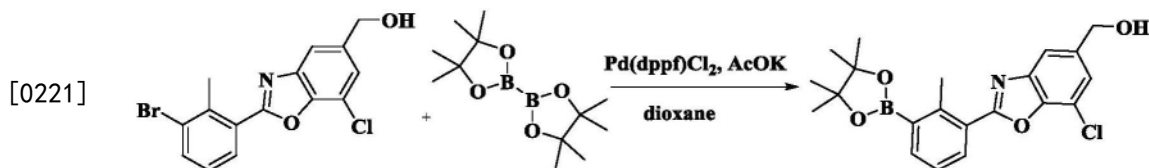


[0218] -78℃下, 将DABAL-H(8mL, 1.2M甲苯溶液)滴加到2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氯苯并[d]噁唑-5-羧酸甲酯(1.67g, 4.38mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中。滴毕, 自然升温至0℃搅拌1小时。在0℃下将反应液用饱和酒石酸钠水溶液(10mL)淬灭, 升至室温剧烈搅拌1小时, 垫硅藻土过滤。滤饼用DCM洗涤, 合并滤液, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到标题化合物为淡黄色固体(645mg, 两步收率37%)。

[0219] MS m/z (ESI): 352.0 $[M+H]^+$.

[0220] 第十一步: (7-氯-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯

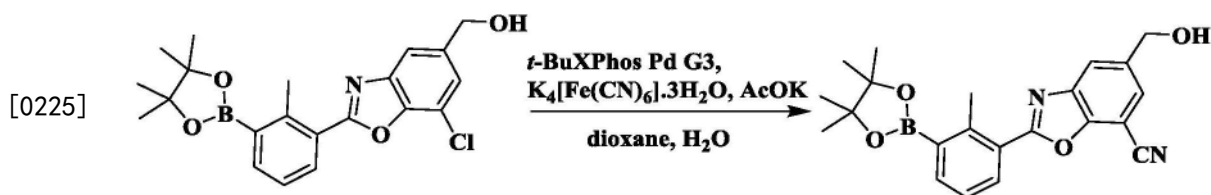
基) 苯并[d]噁唑-5-基) 甲醇的制备



[0222] 将(2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氯苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(226mg, 0.644mmol), 联硼酸片那醇酯(196mg, 0.772mmol), Pd(dppf)Cl₂(47mg, 0.064mmol), AcOK(158mg, 1.04mmol)分别加入到dioxane(6mL), 氮气保护下升温至110℃搅拌2小时。将反应液浓缩后, 残留物经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为淡黄色固体(206mg, 80%)。

[0223] MS m/z (ESI) : 400.1 [M+H]⁺.

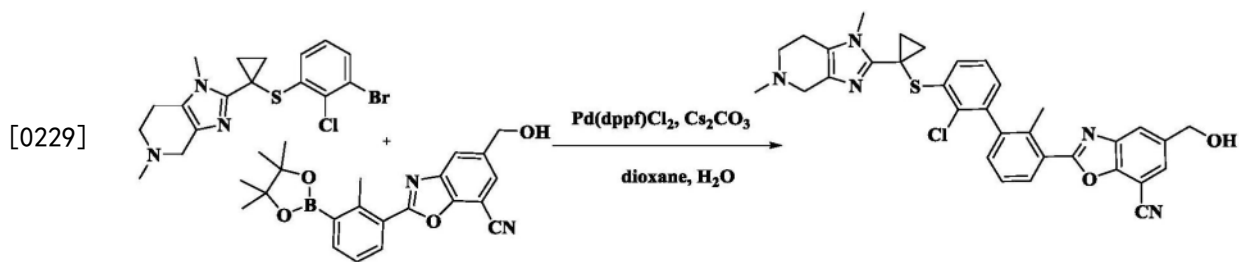
[0224] 第十二步:5-(羟甲基)-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈的制备



[0226] 将(7-氯-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-5-基)甲醇(455mg,0.85mmol),三水合六氰合铁(II)酸钾(361mg,0.85mmol),醋酸钾(17mg,0.171mmol),t-BuXPhos Pd G3(68mg,0.085mmol)分别加入到二氧六环(2mL)和水(2mL)的混合溶剂中,氮气置换三次后,升温至100℃搅拌反应1小时。将反应液冷却后减压浓缩,剩余物用硅胶柱层析纯化得到标题化合物为黄色固体(298mg,90%)。

[0227] MS m/z (ESI) : 391.2 [M+H]⁺.

[0228] 第十三步: 2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-7-甲腈的制备

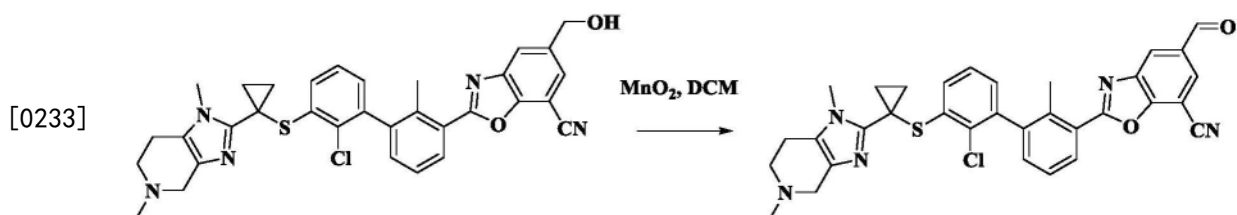


[0230] 将2-(1-((3-溴-2-氯苯基)硫代)环丙基)-1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(111mg, 0.268mmol), 5-(羟甲基)-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(115mg, 0.295mmol), Pd(dppf)Cl₂(20mg, 0.0268mmol), Cs₂CO₃(218mg, 0.67mmol)分别加入到dioxane(1mL)和水(0.2mL)的混合溶剂中, 氮气保护下升温至90℃搅拌2小时。将反应液浓缩后, 残留物经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为棕色固体(99mg, 62%)。

[0231] MS m/z (ESI) : 596.2 $[M+H]^+$.

[0232] 第十四步: 2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡

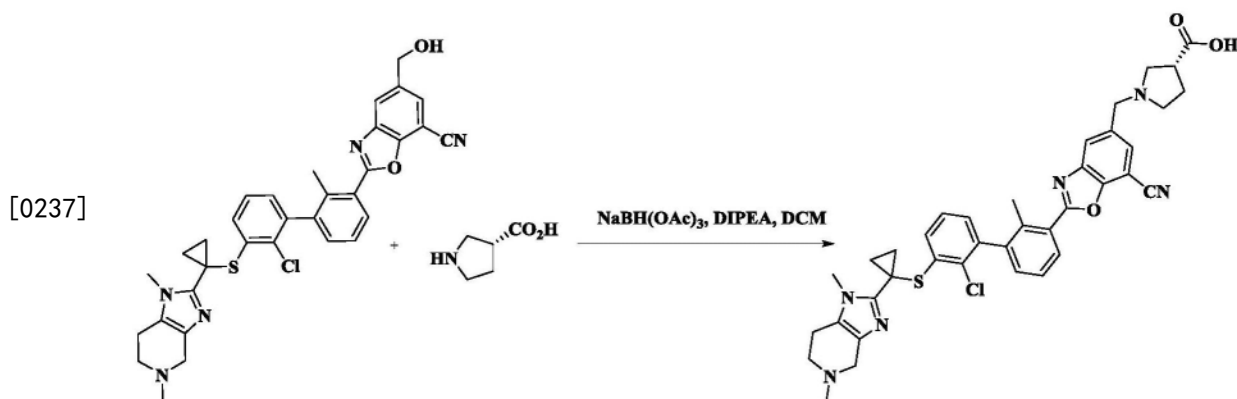
啉-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-7-甲腈的制备



[0234] 将2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(104mg, 0.175mmol)加到DCM(2mL)中,再加入MnO₂(305mg, 3.50mmol)。反应液升温至45℃搅拌30分钟。反应液垫硅藻土过滤,滤液减压浓缩得标题化合物(102mg, 98%)。

[0235] MS m/z (ESI): 594.1 [M+H]⁺。

[0236] 第十五步: (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备

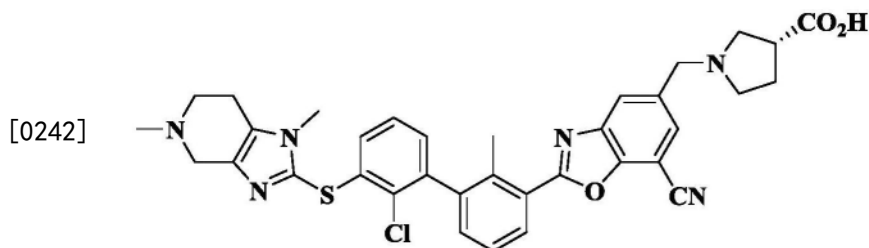


[0238] 将2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(54mg, 0.0903mmol), R-吡咯烷-3-甲酸(16mg, 0.135mmol), NaBH(OAc)₃(29mg, 0.135mmol), DIPEA(23mg, 0.181mmol)分别加到DCM(1mL), 室温搅拌过夜。将反应液浓缩后用prep-HPLC分离纯化得标题化合物(23mg, 25%)。

[0239] MS m/z (ESI): 693.2 [M+H]⁺。

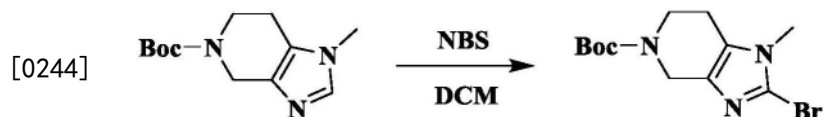
[0240] 实施例2

[0241] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸



[0243] 第一步: 2-溴-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯的制

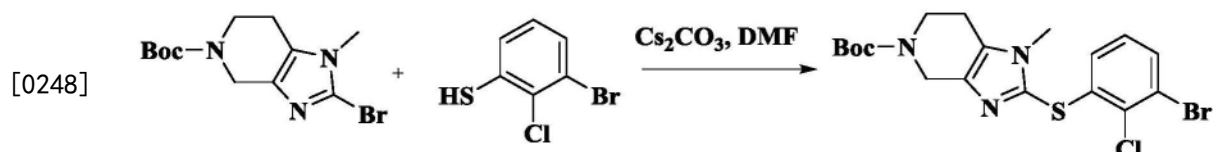
备



[0245] 室温下分批将NBS (0.789g, 4.43mmol) 加入到1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1.0g, 4.22mmol)的DCM(10mL)溶液中。加毕,室温搅拌至反应结束。将反应液减压浓缩后,剩余物用硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为白色固体(1.06g, 80%)。

[0246] MS m/z (ESI): 317.2 $[M+H]^+$.

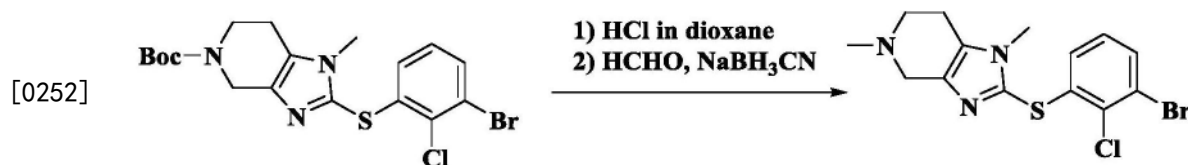
[0247] 第二步: 2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯的制备



[0249] 将2-溴-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(500mg, 1.58mmol)、3-溴-2-氯苯硫醇(426mg, 1.90mmol)和碳酸铯(1.55g, 4.74mmol)分别加入到DMF(5mL),升温至100℃搅拌至反应结束。反应液冷却至室温后倾入40mL冰水,将析出的固体过滤,滤饼用水洗涤,真空干燥,用硅胶柱层析分离纯化的标题化合物为棕色固体(493mg, 68%)。

[0250] MS m/z (ESI): 458.1 $[M+H]^+$.

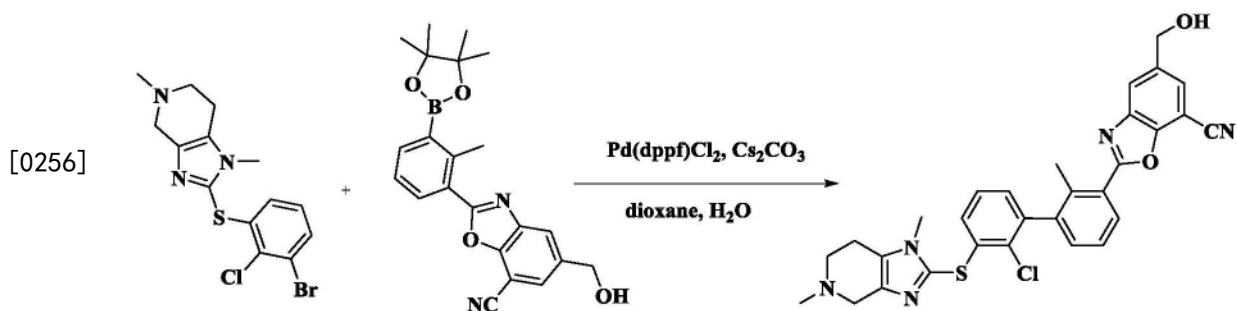
[0251] 第三步: 2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶的制备



[0253] 将2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(300mg, 0.654mmol)加入到HCl的dioxane溶液(5mL, 4M)中,室温搅拌1小时,反应液减压浓缩,剩余物用MeOH(6mL)稀释,分别加入37%甲醛水溶液(0.25mL),NaBH₃CN(62mg, 0.98mmol)和AcOH(20uL)。反应液室温搅拌过夜。反应液用DCM稀释,然后分别用饱和NaHCO₃水溶液、水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,剩余物用硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为棕色固体(171mg, 70%)。

[0254] MS m/z (ESI): 372.0 $[M+H]^+$.

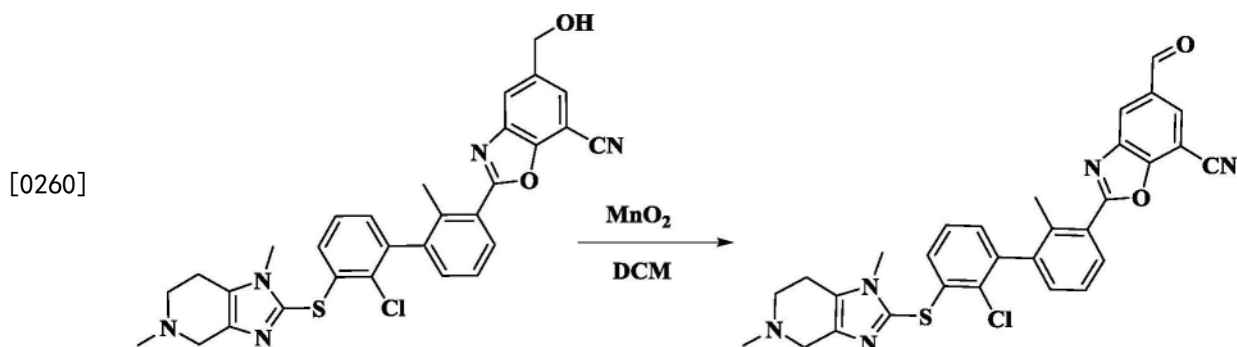
[0255] 第四步: 2-(2'-氯-3'-((1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-7-甲腈的制备



[0257] 将2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(100mg, 0.268mmol), 5-(羟甲基)-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(115mg, 0.295mmol), Pd(dppf)Cl₂(20mg, 0.0268mmol), Cs₂CO₃(218mg, 0.67mmol)分别加入到dioxane(1mL)和水(0.2mL)的混合溶剂中, 氮气保护下升温至90℃搅拌2小时。将反应液浓缩后, 残留物经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为棕色固体(89mg, 60%)。

[0258] MS m/z (ESI): 556.2 [M+H]⁺.

[0259] 第五步: 2-(2'-氯-3'-((1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基苯并[d]噁唑-7-甲腈的制备

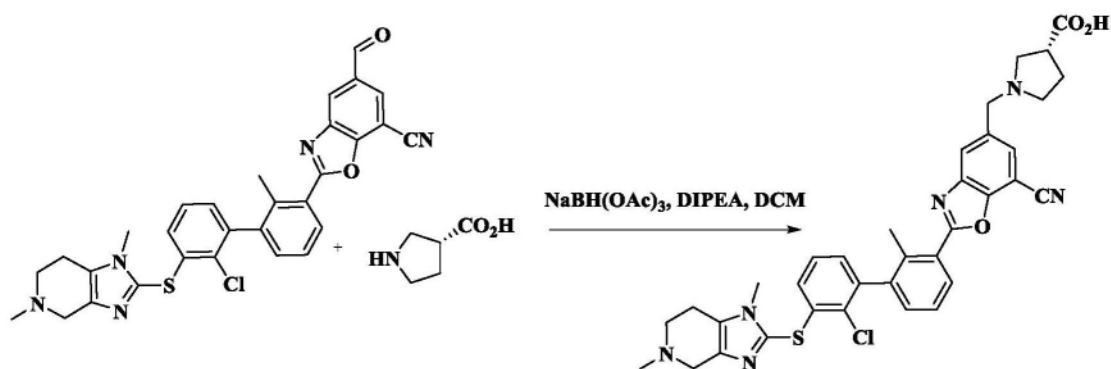


[0261] 2-(2'-氯-3'-((1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(80mg, 0.144mmol)加入DCM(2mL), 再加入MnO₂(250mg, 2.88mmol)。反应液升温至45℃搅拌30分钟。反应液垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得标题化合物(72mg, 90%)

[0262] MS m/z (ESI): 554.1 [M+H]⁺.

[0263] 第六步: (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备

[0264]



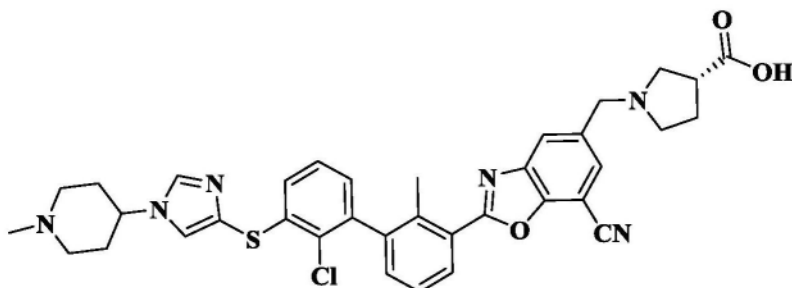
[0265] 将2-(2'-氯-3'-((1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基苯并[d]噁唑-7-甲腈(50mg,0.0903mmol),R-吡咯烷-3-甲酸(16mg,0.135mmol),NaBH(OAc)₃(29mg,0.135mmol),DIPEA(23mg,0.181mmol)分别加到DCM(1mL),室温搅拌过夜。将反应液浓缩后用prep-HPLC分离纯化得标题化合物(27mg,30%)。

[0266] MS m/z (ESI): 653.2 [M+H]⁺.

[0267] 实施例3

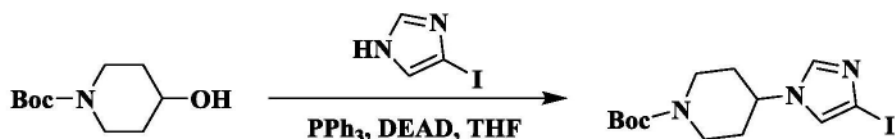
[0268] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0269]



[0270] 第一步:叔-丁基4-(4-碘-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯的制备

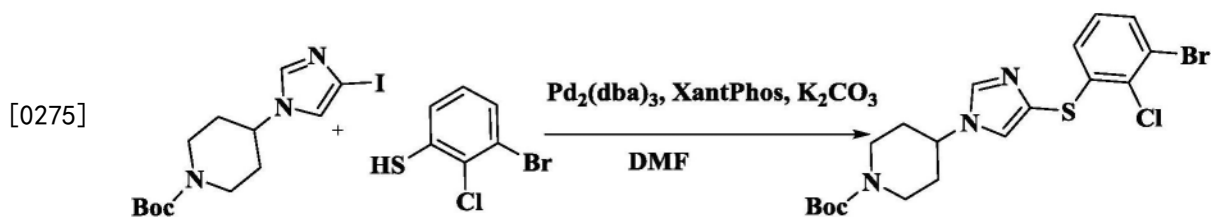
[0271]



[0272] 冰浴下将DEAD(1.56mL,9.95mmol)滴加到1-(叔丁氧羰基)-4-羟基哌啶(2.0g,9.95mmol)、4-碘咪唑(0.965g,4.98mmol)和三苯基膦(2.61g,9.95mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液中。滴毕,自然升温至室温搅拌反应2小时。将反应液浓缩后,剩余物用硅胶柱层析纯化得标题化合物为棕色固体(1.61g,86%)。

[0273] MS m/z (ESI): 378.1 [M+H]⁺.

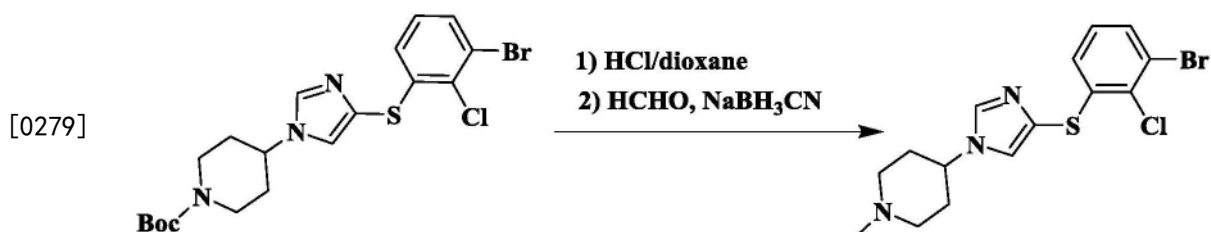
[0274] 第二步:叔-丁基4-(4-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯的制备



[0276] 将叔-丁基4-(4-碘-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯(80mg, 0.212mmol), (71mg, 0.318mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19mg, 0.0212mmol), XantPhos (25mg, 0.0424mmol), K_2CO_3 (59mg, 0.424mmol) 分别加到DMF (1.5mL) 中, 氮气置换后升温至160℃反应1小时。将反应液冷却后, 减压蒸去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析纯化得标题化合物为棕色固体(60mg, 60%)。

[0277] MS m/z (ESI): 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

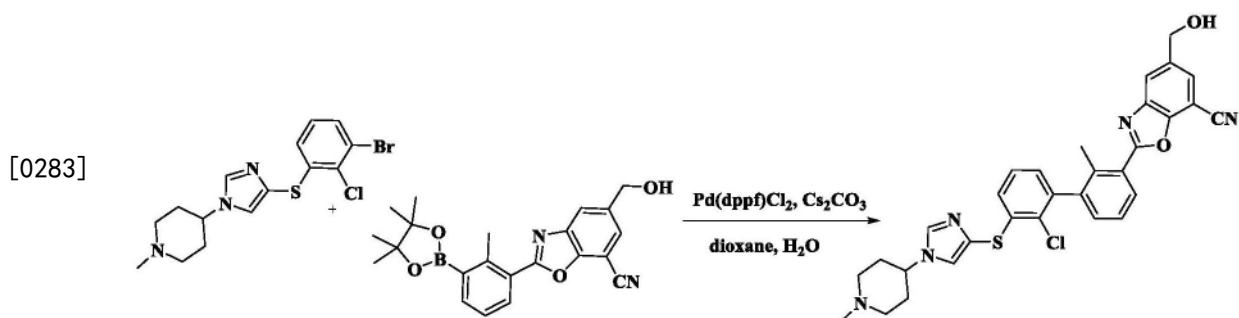
[0278] 第三步: 4-(4-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-1H-咪唑-1-基)-1-甲基哌啶的制备



[0280] 将叔-丁基4-(4-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯(309mg, 0.654mmol) 加入到HCl/dioxane (5mL, 4M), 室温搅拌1小时, 反应液减压浓缩, 剩余物用MeOH (6mL) 稀释, 分别加入37%甲醛水溶液 (0.25mL), NaBH_3CN (62mg, 0.98mmol) 和AcOH (20uL)。室温搅拌过夜。反应液用DCM稀释, 然后分别用饱和 NaHCO_3 水溶液、水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为棕色固体(159mg, 63%)。

[0281] MS m/z (ESI): 386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

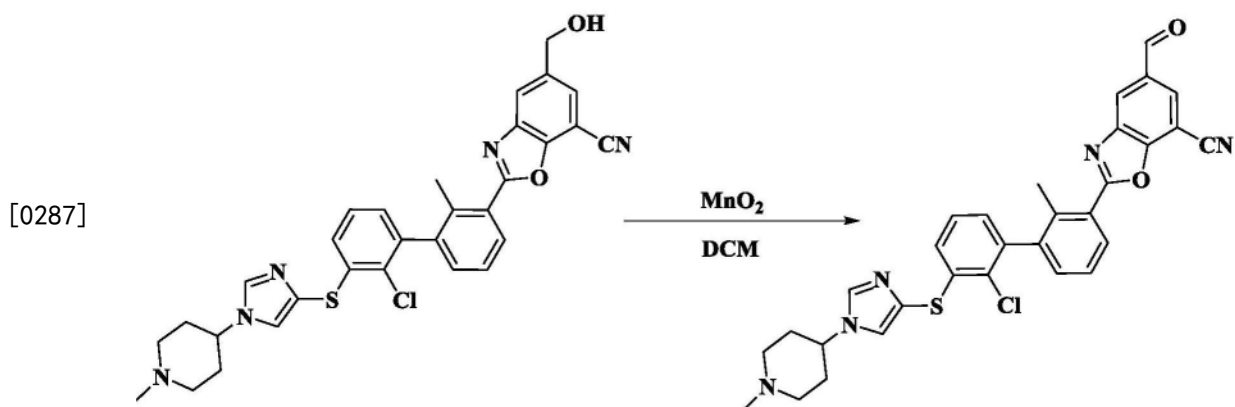
[0282] 第四步: 2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-7-甲腈的制备



[0284] 将4-(4-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-1H-咪唑-1-基)-1-甲基哌啶(104mg, 0.268mmol), 5-(羟甲基)-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(115mg, 0.295mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20mg, 0.0268mmol), Cs_2CO_3 (218mg, 0.67mmol) 分别加入到dioxane (1mL) 和水 (0.2mL) 的混合溶剂中, 氮气保护下升温至90℃搅拌2小时。将反应液浓缩后, 残留物经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物为棕色固体(99mg, 65%)。

[0285] MS m/z (ESI): 570.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

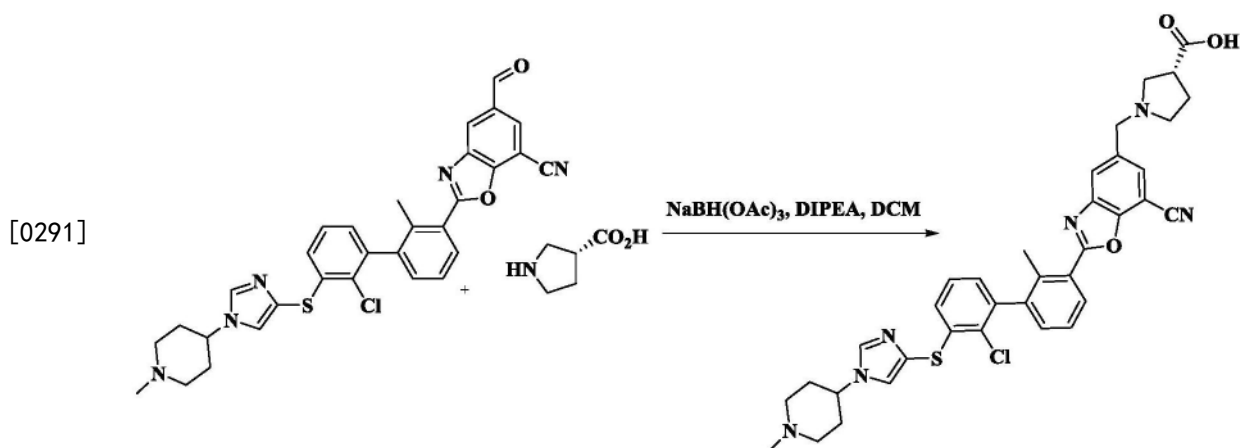
[0286] 第五步: 2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基苯并[d]噁唑-7-甲腈的制备



[0288] 2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-7-甲腈(82mg, 0.144mmol)加入DCM(2mL), 再加入 MnO_2 (250mg, 2.88mmol)。反应液升温至45℃搅拌30分钟。反应液垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得标题化合物为棕色固体(78mg, 95%)。

[0289] MS m/z (ESI): 568.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0290] 第六步: (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备



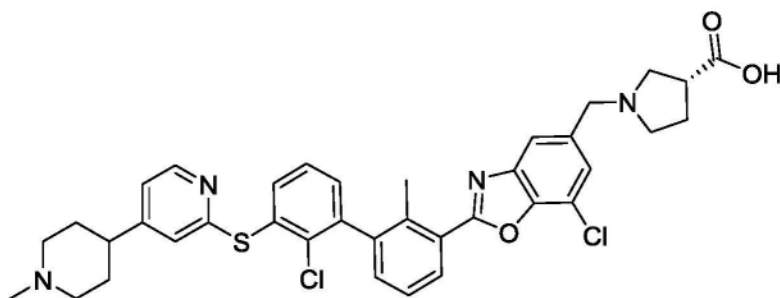
[0292] 2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基苯并[d]噁唑-7-甲腈(100mg, 0.176mmol), R-吡咯烷-3-甲酸(30mg, 0.264mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (56mg, 0.264mmol), DIPEA(45mg, 0.352mmol)分别加到DCM(2mL)中, 室温搅拌过夜。将反应液浓缩后用prep-HPLC分离纯化得标题化合物(41mg, 23%)。

[0293] MS m/z (ESI): 667.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0294] 实施例4

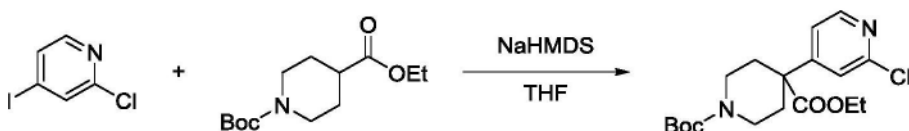
[0295] (R)-1-((7-氯-2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0296]



[0297] 第一步:1-叔-丁基4-乙基4-(2-氯吡啶-4-基)哌啶-1,4-二羧酸酯的制备

[0298]

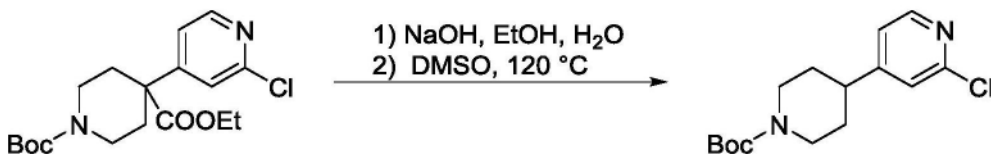


[0299] 在冰浴下,将NaHMDS (2.3mL, 2M, THF溶液)滴加到1-Boc-4-哌啶甲酸乙酯 (1.0g, 3.89mmol) 的无水四氢呋喃 (5mL) 中,滴毕后保持冰浴条件搅拌0.5小时,将2-氯-4-碘吡啶 (1.0g, 4.18mmol) 的无水四氢呋喃 (5mL) 溶液滴加至上述溶液。自然升温至室温后搅拌2小时。反应液用饱和氯化铵水溶液 (5mL) 淬灭,乙酸乙酯 (10mL x 2) 萃取,合并有机相,饱和食盐水 (10mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩有机溶剂,剩余物通过硅胶柱层析分离得标题化合物为棕色油状物 (1.07g, 75%)。

[0300] MS m/z (ESI): 369.2 $[M+H]^+$.

[0301] 第二步:叔-丁基4-(2-氯吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯的制备

[0302]

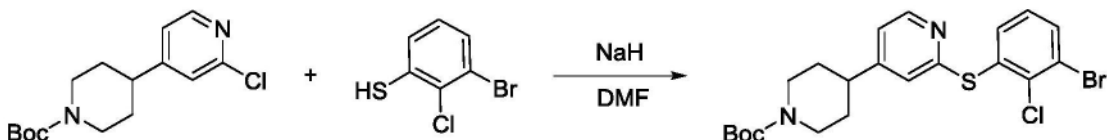


[0303] 将1-叔-丁基4-乙基4-(2-氯吡啶-4-基)哌啶-1,4-二羧酸酯 (1.07g, 2.90mmol) 加到氢氧化钠 (0.383g, 9.57mmol) 的乙醇 (0.8mL) 和水 (4.7mL) 的混合溶剂中,于85℃条件下搅拌1小时。反应液减压浓缩至一半体积,加水 (5mL) 稀释,用甲基叔丁基醚 (5mL) 提取杂质。水相在冰浴下用盐酸 (4N) 调pH至2,随后用乙酸乙酯 (10mL) 提取。有机层用饱和食盐水 (5mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩有机溶剂,剩余物重新溶解至DMSO (2mL) 中,微波加热至120℃反应1小时。反应液减压浓缩,用硅胶柱层析分离得标题化合物为棕色油状物 (0.534g, 62%)。

[0304] MS m/z (ESI): 296.2 $[M+H]^+$.

[0305] 第三步:叔-丁基4-(2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯的制备

[0306]

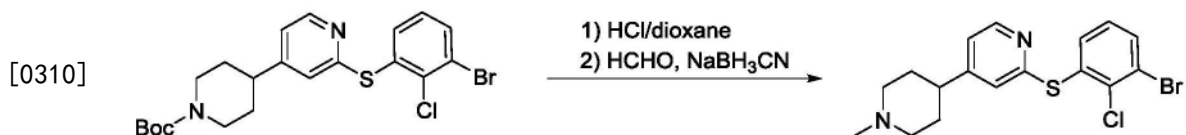


[0307] 在冰浴下将NaH (88mg, 2.22mmol, 60%) 加到3-溴-2-氯苯硫醇 (452mg, 2.02mmol) 的DMF (2mL) 溶液中,升至室温搅拌10分钟。将叔-丁基4-(2-氯吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯 (300mg, 1.01mmol) 的DMF (2mL) 溶液滴加到上述溶液中,微波加热至140℃反应14小时。反应液倾入冰水 (30mL) 中,乙酸乙酯 (30mL x 2) 提取。合并有机层,饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无

水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,剩余物用硅胶柱层析分离得标题化合物为棕色油状物(283mg,58%)。

[0308] MS m/z (ESI): 483.1 $[M+H]^+$.

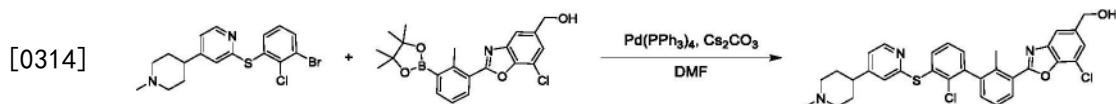
[0309] 第四步:2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶的制备



[0311] 室温下将叔-丁基4-(2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯(283mg,0.585mmol)加到HCl/二氧六环(4mL,4M)和甲醇(4mL)的混合溶液中,搅拌1小时。反应液减压浓缩,剩余物用甲醇(10mL)稀释,加入醋酸(20uL),福尔马林溶液(0.219mL,2.92mmol)和氰基硼氢化钠(105mg,1.76mmol),室温搅拌16小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭,乙酸乙酯(50mL x 2)提取,合并有机相,饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,剩余物用硅胶柱层析分离得标题化合物为棕色油状物(83mg,36%)。

[0312] MS m/z (ESI): 397.1 $[M+H]^+$.

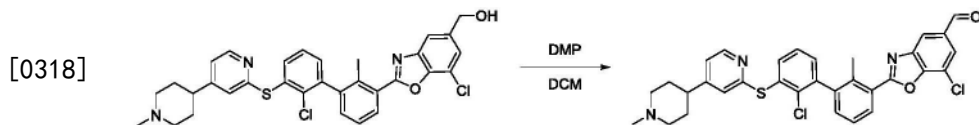
[0313] 第五步:(7-氯-2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲醇的制备



[0315] 将2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶(83mg,0.209mmol),(7-氯-2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(92mg,0.229mmol),四三苯基膦钯(24mg,0.0209mmol),碳酸铯(136mg,0.418mmol)加到DMF(0.75mL)中,氮气置换后,升温至100℃反应1小时。反应液用水(5mL)稀释,乙酸乙酯(10mL x 2)萃取,合并有机相,饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,剩余物用硅胶柱层析分离得标题化合物为棕色油状物(43mg,35%)。

[0316] MS m/z (ESI): 590.1 $[M+H]^+$.

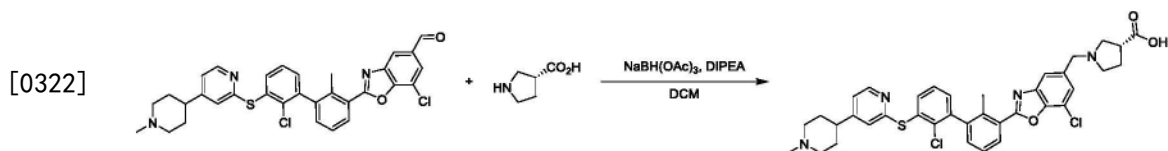
[0317] 第六步:7-氯-2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)苯并[d]噁唑-5-甲醛的制备



[0319] 将碳酸氢钠(61mg,0.728mmol),戴斯-马丁试剂(46mg,0.109mmol)分别加入到(7-氯-2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(43mg,0.0728mmol)的二氯甲烷(2mL),室温搅拌1小时。反应液浓缩后直接用于下一步。

[0320] MS m/z (ESI): 588.2 $[M+H]^+$.

[0321] 第七步:(R)-1-((7-氯-2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备

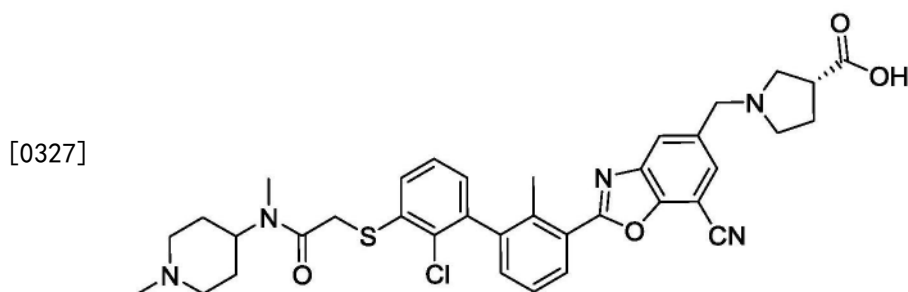


[0323] 将DIPEA (575mg, 0.583mmol) 加到7-氯-2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)苯并[d]噁唑-5-甲醛(43mg, 0.0728mmol) 和 (R)-吡咯烷-3-羧酸(42mg, 0.364mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中, 室温搅拌10分钟, 再加入醋酸硼氢化钠(46mg, 0.219mmol), 室温搅拌16小时。反应液减压浓缩, 用制备HPLC分离纯化得标题化合物为白色固体(7.0mg, 两步收率14%)。

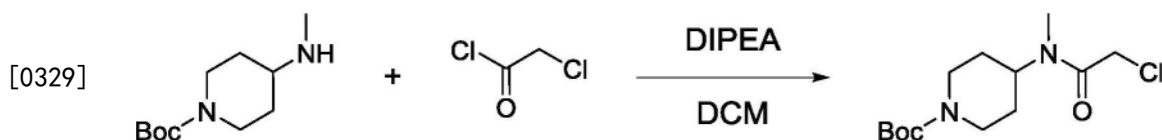
[0324] MS m/z (ESI): 687.2 $[M+H]^+$.

[0325] 实施例5

[0326] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((2-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)-2-羧基乙基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸



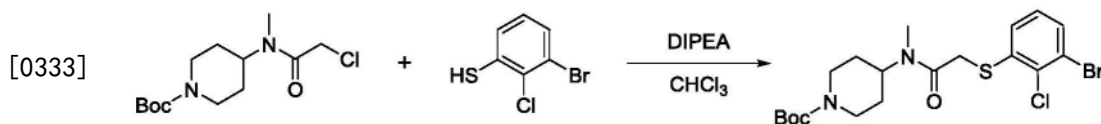
[0328] 第一步: 叔-丁基4-(2-氯-N-甲基乙酰氨基)哌啶-1-羧酸酯的制备



[0330] 将DIPEA (662mg, 5.14mmol) 于室温下滴加到1-Boc-4-(甲基氨基)哌啶(1.0g, 4.67mmol) 和氯乙酰氯(0.686g, 6.07mmol)的DCM(40mL)溶液中, 室温搅拌16小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得标题化合物为棕色油状物(1.38g, 100%)。

[0331] MS m/z (ESI): 291.1 $[M+H]^+$.

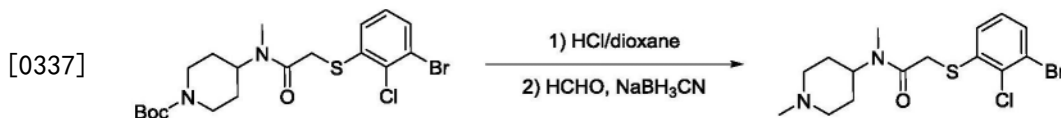
[0332] 第二步: 叔-丁基4-(2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-N-甲基乙酰氨基)哌啶-1-羧酸酯的制备



[0334] 将DIPEA (1.08g, 8.38mmol) 于室温下滴加到叔-丁基4-(2-氯-N-甲基乙酰氨基)哌啶-1-羧酸酯(1.22g, 4.19mmol) 和3-溴-2-氯苯硫醇(1.13g, 5.03mmol)的DCM(20mL)溶液中, 室温搅拌16小时。反应液用水(10mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离得标题化合物为棕色油状物(0.76g, 38%)。

[0335] MS m/z (ESI): 477.1 $[M+H]^+$.

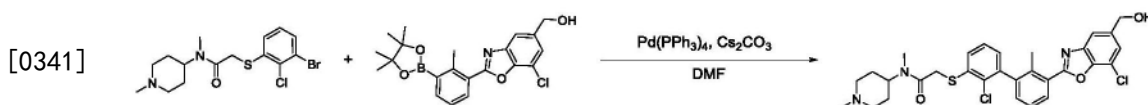
[0336] 第三步: 2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺的制备



[0338] 室温下将叔-丁基4-(2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-N-甲基乙酰氨基)哌啶-1-羧酸酯(760mg, 1.59mmol)加到HCl/二氧六环(5mL, 4M)和甲醇(10mL)的混合溶液中, 搅拌1小时。反应液减压浓缩, 剩余物用甲醇(5mL)稀释, 加入醋酸(50uL), 福尔马林溶液(0.645mL, 7.95mmol)和氰基硼氢化钠(286mg, 4.77mmol), 室温搅拌1小时。反应液用二氯甲烷(50mL)稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离得标题化合物为棕色油状物(380mg, 61%)。

[0339] MS m/z (ESI): 391.1 $[M+H]^+$.

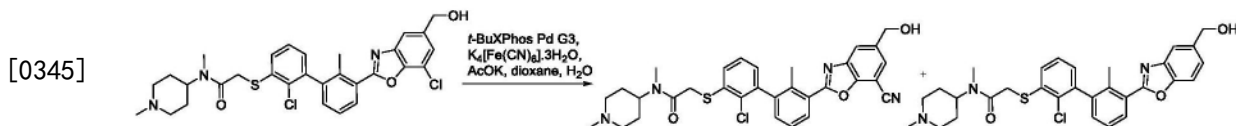
[0340] 第四步: 2-((2-氯-3'-(7-氯-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)硫代)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺的制备



[0342] 将2-((3-溴-2-氯苯基)硫代)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(380mg, 0.955mmol), (7-氯-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(401mg, 1.00mmol), 四三苯基膦钯(110mg, 0.0955mmol), 碳酸铯(622mg, 1.91mmol)加到DMF(8mL)中, 氮气置换后, 升温至100℃反应1小时。反应液用水(40mL)稀释, 乙酸乙酯(50mL x 2)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离得标题化合物为棕色油状物(300mg, 54%)。

[0343] MS m/z (ESI): 584.2 $[M+H]^+$.

[0344] 第五步: 2-((2-氯-3'-(7-氰基-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)硫代)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺的制备

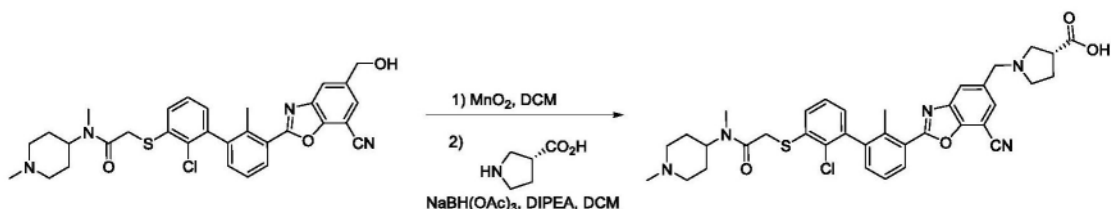


[0346] 将2-((2-氯-3'-(7-氯-5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)硫代)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(284mg, 0.485mmol), 三水合六氰合铁(II)酸钾(205mg, 0.485mmol), 醋酸钾(100mg, 1.02mmol), t-BuXPhos Pd G3(193mg, 0.243mmol)分别加入到二氧六环(7mL)和水(7mL)的混合溶剂中, 氮气置换三次后, 升温至100℃搅拌反应1小时。将反应液冷却后减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析纯化得到标题化合物为黄色固体(147mg, 53%)。同时分离到2-((2-氯-3'-(5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)硫代)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(30mg, 11%)。

[0347] MS m/z (ESI): 575.2 $[M+H]^+$.

[0348] 第六步: (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((2-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)-2-羰基乙基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备

[0349]



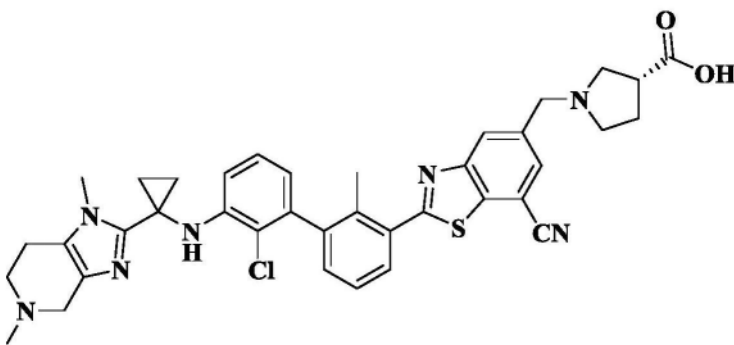
[0350] 将二氧化锰(410mg, 4.71mmol)加到2-((2-氯-3'-(7-氰基-5-(羟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)硫代)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(270mg, 0.471mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中,升温至45℃搅拌8小时。反应液过滤,滤液中加入(R)-吡咯烷-3-羧酸(271mg, 2.36mmol)和DIPEA(486mg, 3.77mmol),室温下搅拌1小时,加入醋酸硼氢化钠(300mg, 1.41mmol),室温搅拌2小时。反应液用prep-HPLC分离纯化得标题化合物为白色固体(44mg, 14%)。

[0351] MS m/z (ESI): 672.1 $[M+H]^+$.

[0352] 实施例6

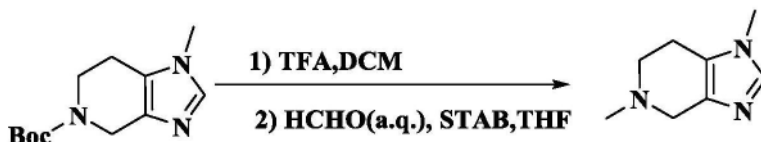
[0353] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0354]



[0355] 第一步:1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶的制备

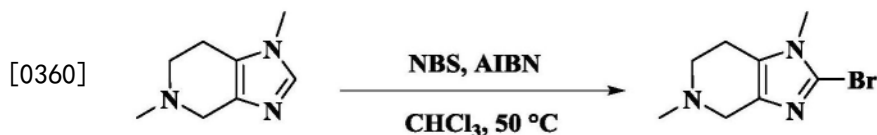
[0356]



[0357] 将叔丁基-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(4g, 16.88mmol)溶于二氯甲烷(50mL)中,加入三氟乙酸(5mL)后室温搅拌30分钟将反应液浓缩;然后加入四氢呋喃(50mL)将其溶解,加入甲醛水溶液(37wt%, 12.68mL, 168.8mmol),三乙酰氧基硼氢化钠(10.7g, 50.63mmol)后室温下搅拌1小时。反应结束用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭反应,然后使用乙酸乙酯萃取反应液(30mL x 3),饱和氯化钠水溶液洗涤(20mL x 3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机相,所得产物用硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到标题化合物(2.11g, 83%)。

[0358] MS m/z (ESI): 152.1 $[M+H]^+$.

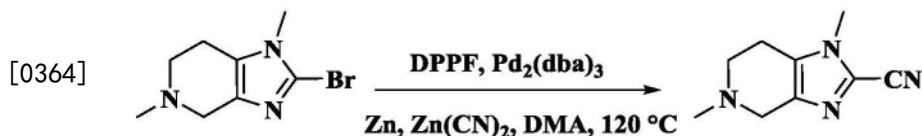
[0359] 第二步:2-溴-1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶的制备



[0361] 将1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(2.11g,13.97mmol)溶于氯仿(50mL)中,依次加入N-溴代丁二酰亚胺(3.73g,20.95mmol),偶氮二异丁腈(458mg,2.79mmol)后50℃加热搅拌反应12小时。反应结束使用乙酸乙酯萃取反应液(30mL x 3),饱和亚硫酸钠水溶液洗涤(20mL x 3),饱和氯化钠水溶液洗涤(20mL x 3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机相,所得产物用硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到标题化合物(2.47g,78%)。

[0362] MS m/z (ESI): 230.1 $[M+H]^+$ 。

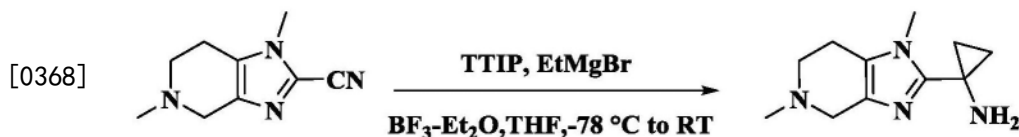
[0363] 第三步:1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲腈的制备



[0365] 将2-溴-1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(230mg,1mmol),1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(110mg,0.2mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(90mg,0.1mmol),锌粉(7.8mg,0.12mmol),氰化锌(140mg,1.2mmol)悬浮于N,N-二甲基苯胺(10mL)中,氮气置换三次,120℃加热搅拌反应3小时。反应结束使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x 3),饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x 3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机相,所得产物用硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到标题化合物(139mg,79%)。

[0366] MS m/z (ESI): 177.2 $[M+H]^+$ 。

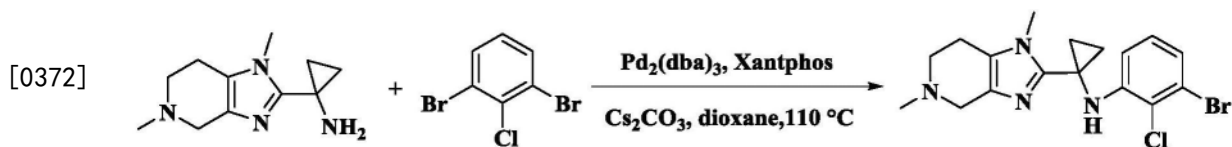
[0367] 第四步:1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙烷-1-胺的制备



[0369] 在干冰丙酮浴中,将1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲腈(139mg,0.79mmol)和钛酸四异丙酯(449mg,1.58mmol)溶解于无水四氢呋喃(10mL)中,逐滴滴加乙基溴化镁的四氢呋喃溶液(2.0M,2.37mL,4.74mmol),滴加完成后缓慢升至室温并搅拌反应1小时,反应结束后加入醚合三氟化硼溶液(2mL)并继续搅拌反应2小时。反应结束依次加入稀盐酸水溶液(1.0M,5mL)和氢氧化钠水溶液(1.0M,10mL),然后使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x 3),饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x 3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机相,所得产物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=95:5)得到标题化合物(75mg,46%)。

[0370] MS m/z (ESI): 207.2 $[M+H]^+$ 。

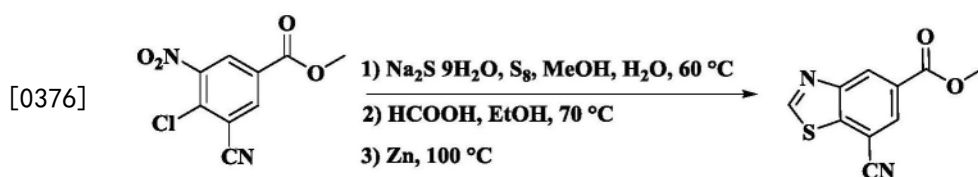
[0371] 第五步:3-溴-2-氯-N-(1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)苯胺的制备



[0373] 将1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙烷-1-胺(75mg, 0.364mmol), 2-氯-1,3-二溴苯(147mg, 0.546mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(36.6mg, 0.04mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(46.3mg, 0.08mmol), 碳酸铯(237mg, 0.728mmol)悬浮于1,4-环氧六环(10mL)中, 氮气置换三次, 110℃加热搅拌反应2小时。反应结束使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x 3), 饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x 3), 收集有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机相, 所得产物用硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到标题化合物(119mg, 83%)。

[0374] MS m/z (ESI): 395.2 $[M+H]^+$.

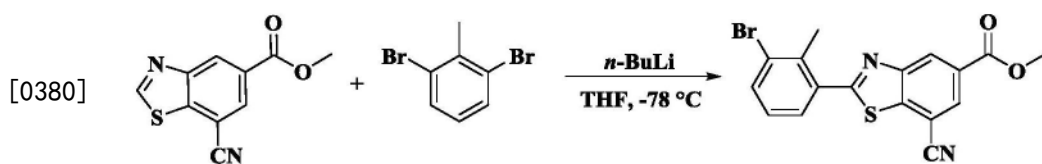
[0375] 第六步: 7-氰基苯并[d]噻唑-5-羧酸甲酯的制备



[0377] 往九水硫化钠(120mg, 1.25mmol)和硫磺(18mg, 0.07mmol)的甲醇(20mL)的溶液中, 加入4-氯-3-氰基-5-硝基苯酸甲酯(240mg, 1mmol), 60℃加热搅拌反应过夜。反应结束浓缩反应液, 用水(30mL x 3)洗涤过滤后溶于乙醇(20mL)并加入甲酸(0.5mL), 70℃加热搅拌反应10分钟后, 加入锌粉(13mg, 0.2mmol), 升温至100℃继续加热搅拌反应1小时。反应结束后使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x 3), 饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x 3), 收集有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机相, 所得产物用硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到标题化合物(100mg, 46%)。

[0378] MS m/z (ESI): 219.1 $[M+H]^+$.

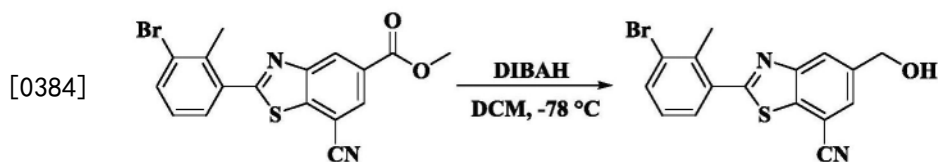
[0379] 第七步: 2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-羧酸甲酯的制备



[0381] 在氮气保护的干冰丙酮浴中, 往7-氰基苯并[d]噻唑-5-羧酸甲酯(100mg, 0.46mmol)的无水四氢呋喃(10mL)的溶液中, 缓慢滴加正丁基锂的正己烷溶液(2.5M, 0.28mL, 0.69mmol), 滴加完毕后搅拌10分钟后加入2,6-二溴甲苯(172mg, 0.69mmol), 继续反应1小时。反应结束用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)淬灭反应, 然后使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x 3), 饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x 3), 收集有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机相, 所得产物用硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到标题化合物(103mg, 58%)。

[0382] MS m/z (ESI): 387.1 $[M+H]^+$.

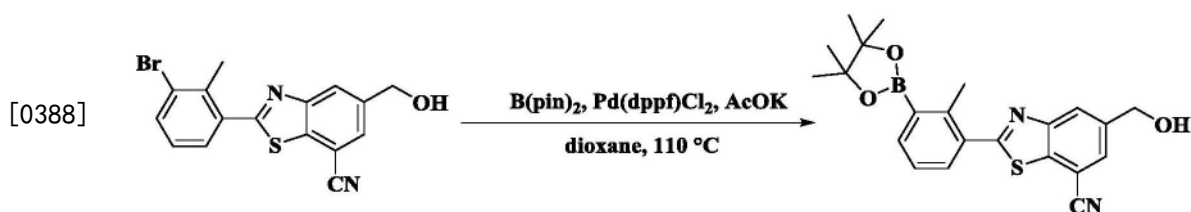
[0383] 第八步: 2-(3-溴-2-甲基苯基)-5-(羟甲基)苯并[d]噻唑-7-甲腈的制备



[0385] 在氮气保护的干冰丙酮浴中,往2-(3-溴-2-甲基苯基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-羧酸甲酯(103mg,0.27mmol)的二氯甲烷(10mL)的溶液中,缓慢滴加二异丁基氢化铝的二氯甲烷溶液(1.0M,0.4mL,0.4mmol),滴加完毕反应1小时。反应结束用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)淬灭反应,然后使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x3),饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机相,所得产物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=95:5)得到标题化合物(75mg,78%)。

[0386] MS m/z (ESI): 359.1 $[M+H]^+$.

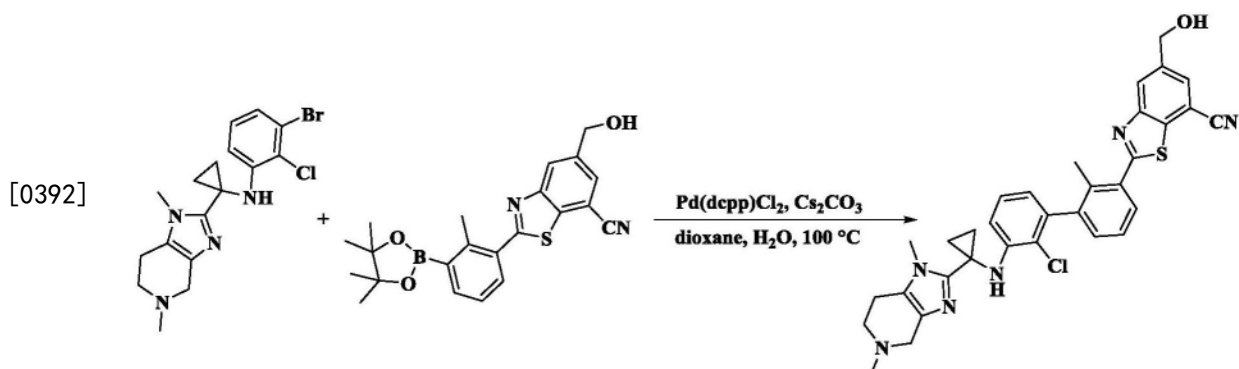
[0387] 第九步:5-(羟甲基)-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-7-甲腈的制备



[0389] 将2-(3-溴-2-甲基苯基)-5-(羟甲基)苯并[d]噻唑-7-甲腈(75mg,0.21mmol),联硼酸频那醇酯(79mg,0.31mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(15mg,0.02mmol)和乙酸钾(40mg,0.42mmol)悬浮于无水1,4-环氧六环(10mL)溶液中,氮气置换三次,110℃加热搅拌反应2小时。反应结束使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x3),饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机相,所得产物用硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=95:5)得到标题化合物(109mg,76%)。

[0390] MS m/z (ESI): 407.2 $[M+H]^+$.

[0391] 第十步:2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噻唑-7-甲腈的制备

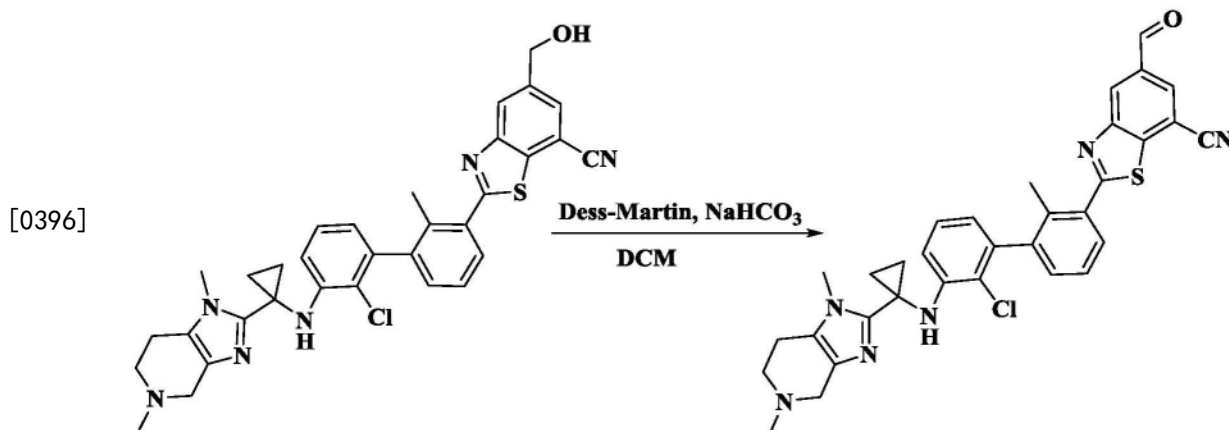


[0393] 将3-溴-2-氯-N-(1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)苯胺(91mg,0.23mmol),5-(羟甲基)-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-7-甲腈(109mg,0.27mmol),[1,1'-双(二环己基膦基)二茂铁]二氯化钯(15mg,0.02mmol)和乙酸钾(40mg,0.42mmol)悬浮于无水1,4-环氧六环(10mL)溶液中,氮气置换三次,110℃加热搅拌反应2小时。反应结束使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x3),饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x3),收集有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机相,所得产物用硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=95:5)得到标题化合物(109mg,76%)。

铁]二氯化钼 (15mg, 0.02mmol) 和碳酸铯 (150mg, 0.46mmol) 悬浮于无水1,4-环氧六环 (10mL) 溶液和水 (2mL) 中, 氮气置换三次, 100℃加热搅拌反应1小时。反应结束使用乙酸乙酯萃取反应液 (15mL x 3), 饱和氯化钠水溶液洗涤 (10mL x 3), 收集有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机相, 所得产物用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=95:5) 得到标题化合物 (105mg, 77%)。

[0394] MS m/z (ESI): 595.2 $[M+H]^+$.

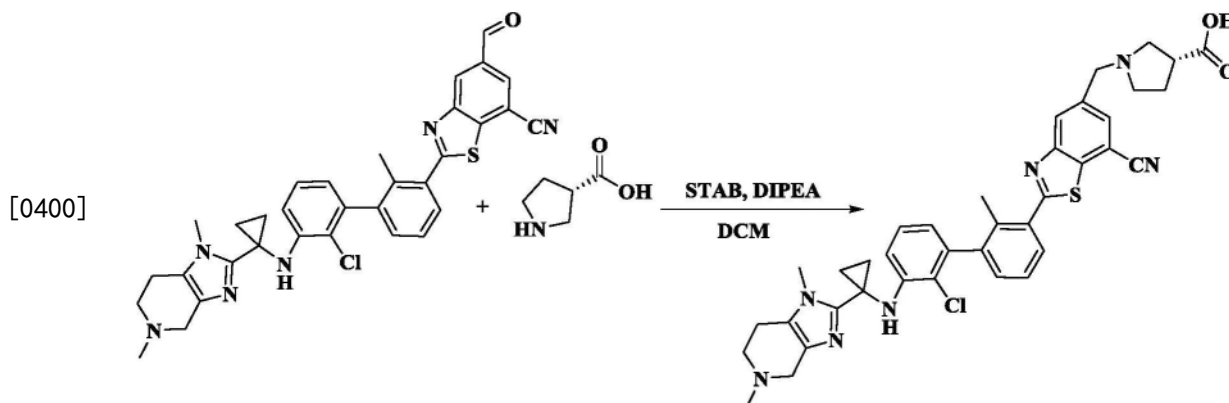
[0395] 第十一步: 2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基苯并[d]噻唑-7-甲腈的制备



[0397] 将2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(羟甲基)苯并[d]噻唑-7-甲腈 (105mg, 0.18mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 的溶液中, 依次加入碳酸氢钠 (151mg, 1.8mmol) 和戴斯-马丁氧化剂 (112mg, 0.27mmol), 室温搅拌反应2小时。反应结束过滤后减压浓缩有机相, 得到标题化合物 (86mg, 81%)。

[0398] MS m/z (ESI): 593.2 $[M+H]^+$.

[0399] 第十二步: (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备



[0401] 将2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基苯并[d]噻唑-7-甲腈 (86mg, 0.14mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 加入(R)-吡咯烷-3-甲酸 (80mg, 0.7mmol) 和N,N-二异丙

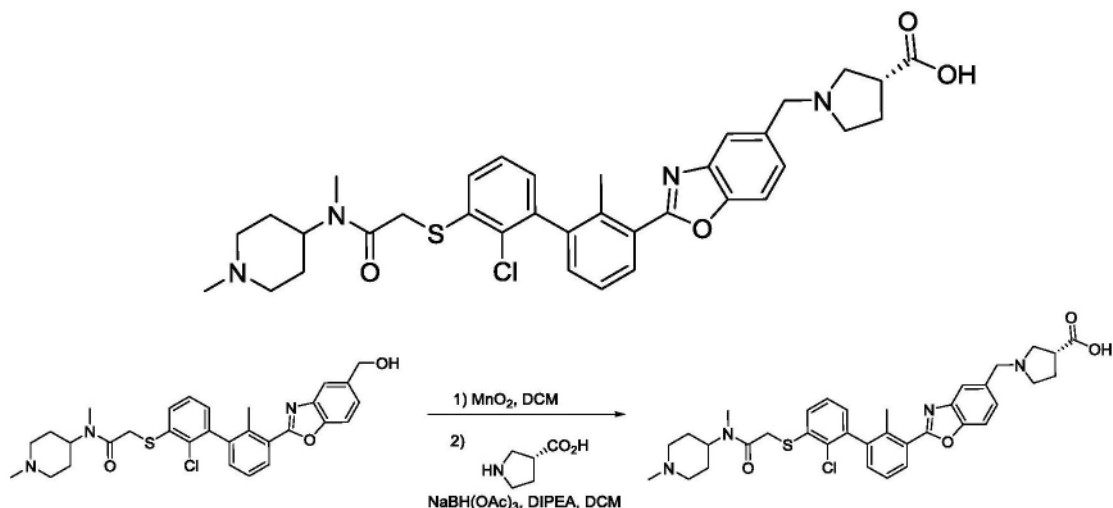
基乙胺(181mg, 1.4mmol), 室温搅拌1小时。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(89mg, 0.42mmol)后室温下搅拌过夜。反应结束用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)淬灭反应, 然后使用乙酸乙酯萃取反应液(15mL x 3), 饱和氯化钠水溶液洗涤(10mL x 3), 收集有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机相, 所得产物经prep-HPLC得到标题化合物(29mg, 30%)。

[0402] MS m/z (ESI): 692.1 $[M+H]^+$.

[0403] 实施例7

[0404] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((2-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)-2-羰基乙基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0405]



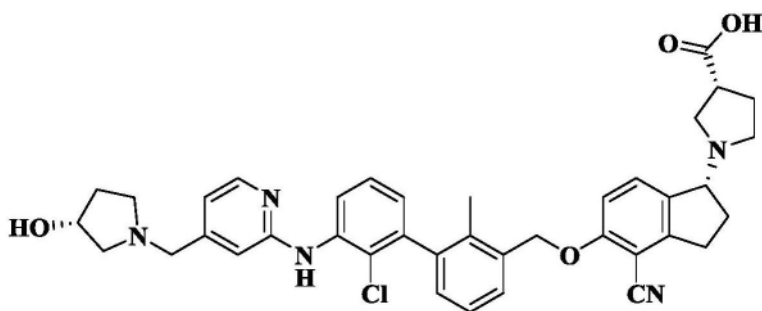
[0406] 将二氧化锰(47mg, 0.55mmol)加到2-((2-氯-3'-((5-(羟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)硫代)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(30mg, 0.055mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中, 升温至45℃搅拌8小时。反应液过滤, 滤液中加入(R)-吡咯烷-3-羧酸(31mg, 0.27mmol)和DIPEA(56mg, 0.44mmol), 室温下搅拌1小时, 加入醋酸硼氢化钠(35mg, 0.16mmol), 室温搅拌2小时。反应液用制备HPLC分离纯化得标题化合物为白色固体(5mg, 14%)。

[0407] MS m/z (ESI): 647.2 $[M+H]^+$.

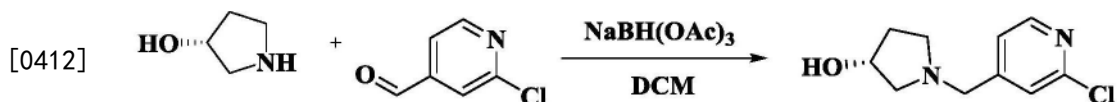
[0408] 实施例8

[0409] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸

[0410]



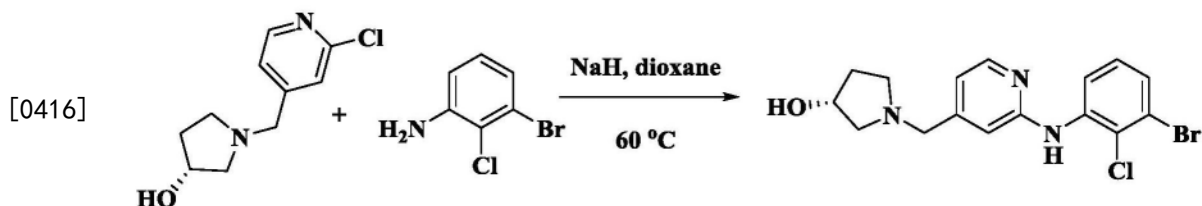
[0411] 第一步: (R)-1-((2-氯吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-3-醇的制备



[0413] 将2-氯吡啶-4-甲醛(1.41g, 10mmol)和(R)-吡咯烷-3-醇(958mg, 11mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中, 室温下搅拌反应1小时, 加入醋酸硼氢化钠(3.18g, 15mmol), 所得反应液室温下搅拌反应过夜, 减压浓缩除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析分离得到标题化合物(1.84g, 87%)。

[0414] MS m/z (ESI): 213.2 $[M+H]^+$.

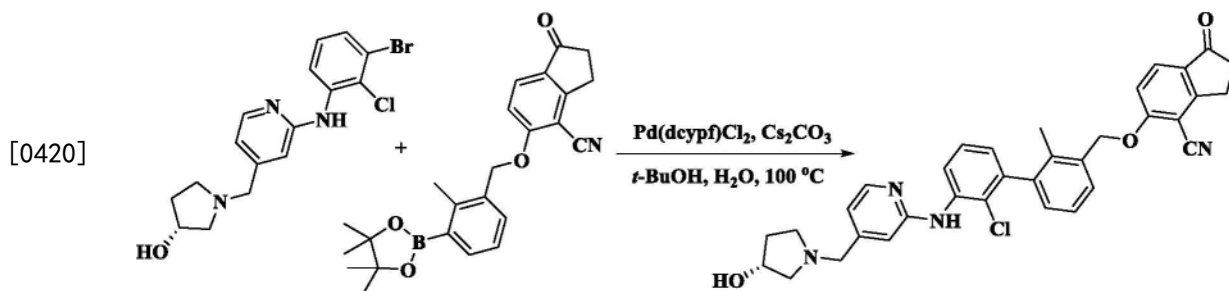
[0415] 第二步: (R)-1-((2-((3-溴-2-氯苯基)氨基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-3-醇的制备



[0417] 将(R)-1-((2-氯吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-3-醇(1.0g, 4.7mmol), 3-溴-2-氯苯胺(1.46g, 7.05mmol)溶于干燥二氧六环中(15mL), 室温搅拌下加入氢化钠(564mg, 23.5mmol), 反应液升温至60℃搅拌反应5小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物分散于乙酸乙酯中, 经饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经硅胶柱层析分离得标题化合物(1.5g, 83%)

[0418] MS m/z (ESI): 382.1 $[M+H]^+$.

[0419] 第三步: (R)-5-((2'-氯-3'-((4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-1-羰基-2,3-二氢-1H-茚-4-甲腈的制备

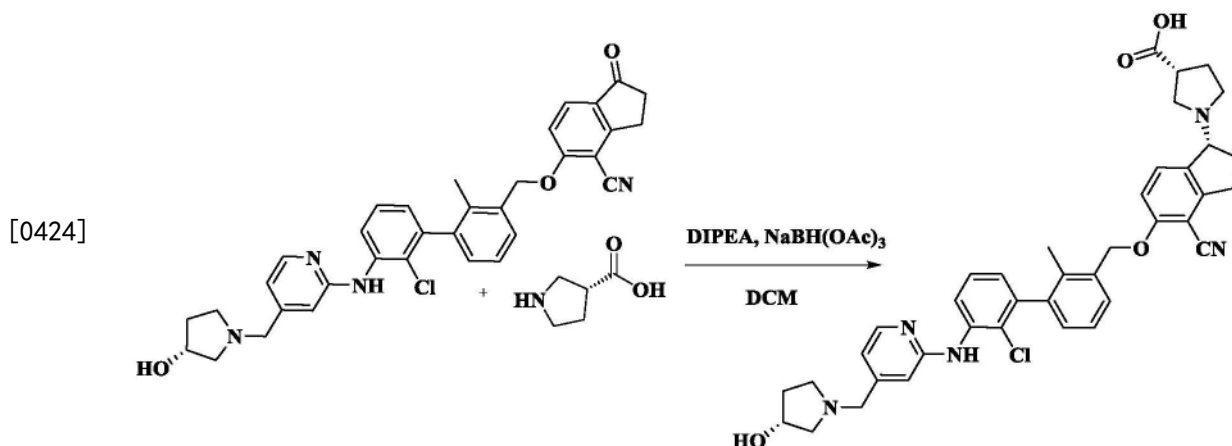


[0421] 将(R)-1-((2-((3-溴-2-氯苯基)氨基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-3-醇(381mg, 1.0mmol), 5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氧代)-1-羰基-2,3-二氢-1H-茚-4-甲腈(605mg, 1.5mmol), 1,1'-双环己基膦二茂铁二氯化钨(82mg, 0.1mmol)以及碳酸铯(652mg, 2.0mmol)加入到100mL反应瓶中, 反应体系抽真空并用干燥氮气保护, 向反应瓶中加入叔丁醇(20mL), 再加入10滴水, 反应液于室温搅拌下抽真空并用氮气置换三次, 再于氮气保护下油浴加热至100℃反应16小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析分离得标题化合物(388mg, 67%)。

[0422] MS m/z (ESI): 579.2 $[M+H]^+$.

[0423] 第四步: (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯

烷-3-羧酸的制备

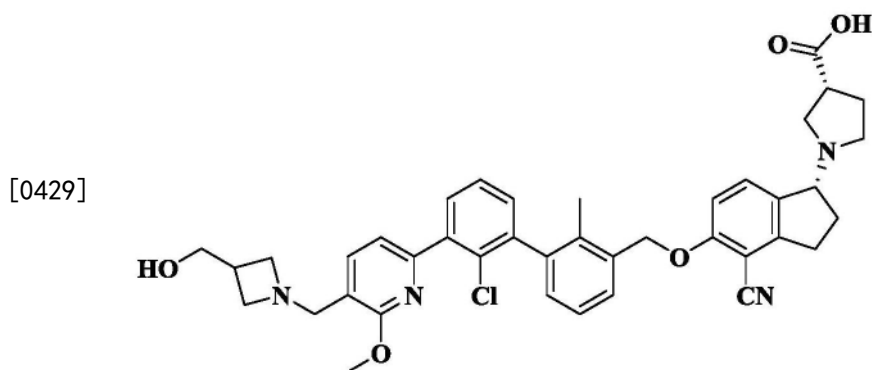


[0425] 将(R)-5-((2'-氯-3'-((4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-1-羰基-2,3-二氢-1H-茚-4-甲腈(100mg,0.172mmol)和(R)-吡咯烷-3-羧酸(198mg,1.72mmol)分散于二氯甲烷(10mL)中,室温搅拌下加入DIPEA(0.57mL,3.44mmol),所得反应混合液继续于室温下搅拌反应1小时,加入醋酸硼氢化钠(183mg,0.86mmol),所得反应混合液于室温下搅拌反应过夜,减压浓缩除去溶剂,残余物经prep-HPLC分离得到标题化合物(57mg,49%)。

[0426] MS m/z (ESI): 678.3 $[M+H]^+$.

[0427] 实施例9

[0428] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((5-((3-(羟甲基)吡丁啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸



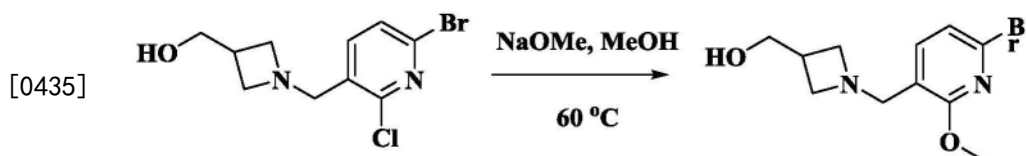
[0430] 第一步: (1-((6-溴-2-氯吡啶-3-基)甲基)吡丁啶-3-基)甲醇的制备



[0432] 将6-溴-2-氯尼古丁醛(2.2g,10mmol)和吡丁啶-3-基甲醇(958mg,11mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,室温下搅拌反应1小时,加入醋酸硼氢化钠(3.18g,15mmol),所得反应液室温下搅拌反应过夜,减压浓缩除去溶剂,残余物经硅胶柱层析分离得到标题化合物(2.07g,71%)。

[0433] MS m/z (ESI): 290.1 $[M+H]^+$.

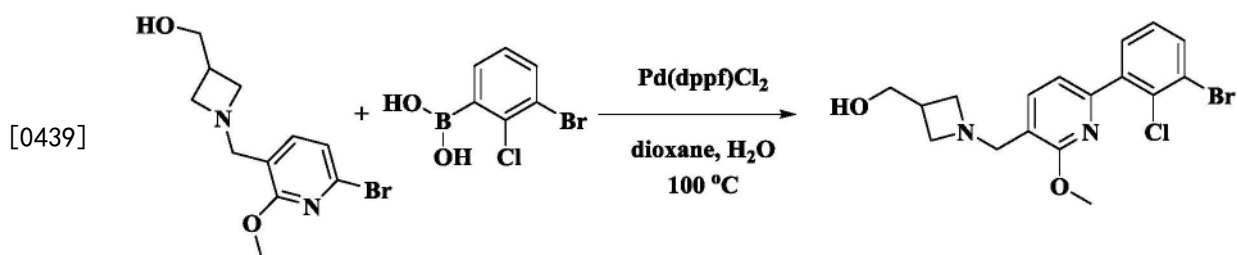
[0434] 第二步：(1-((6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-基)甲醇的制备



[0436] (1-((6-溴-2-氯吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-基)甲醇(2.0g, 7mmol)溶于无水甲醇(15mL)中,加入甲醇钠(3.78g, 70mmol),室温搅拌均匀后升温至60℃加热反应5小时。减压浓缩除去溶剂,残余物分散于乙酸乙酯中,经饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物经硅胶柱层析分离得标题化合物(1.35g, 67%)。

[0437] MS m/z (ESI): 287.1 $[M+H]^+$.

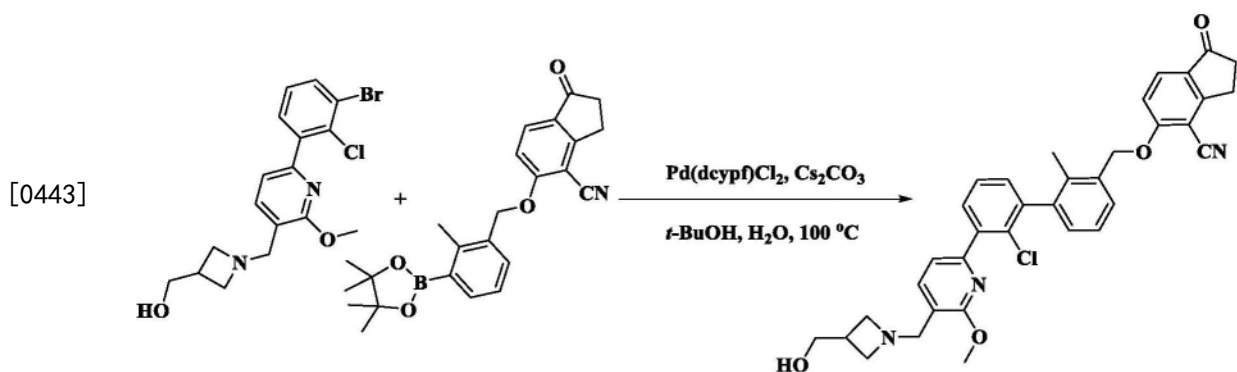
[0438] 第三步：(1-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-基)甲醇的制备



[0440] 将(1-((6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-基)甲醇(1.0g, 3.48mmol), 3-溴-2-氯苯硼酸(0.8g, 3.40mmol), Pd(dppf)Cl₂(256mg, 0.35mmol)以及碳酸铯(2.21g, 6.80mmol)加入到100mL反应瓶中,反应体系抽真空并用干燥氮气保护,向反应瓶中加入干燥二氧六环(30mL)以及水(0.5mL),反应液于室温搅拌下抽真空并用氮气置换三次,再于氮气保护下油浴加热至100℃反应15小时。硅藻土过滤,硅藻土层经乙酸乙酯洗涤,合并滤液,减压浓缩除去溶剂,残余物经硅胶柱层析分离得标题化合物(1.21g, 90%)。

[0441] MS m/z (ESI): 397.1 $[M+H]^+$.

[0442] 第四步：5-((2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-1-羰基-2,3-二氢-1H-茚-4-甲腈的制备



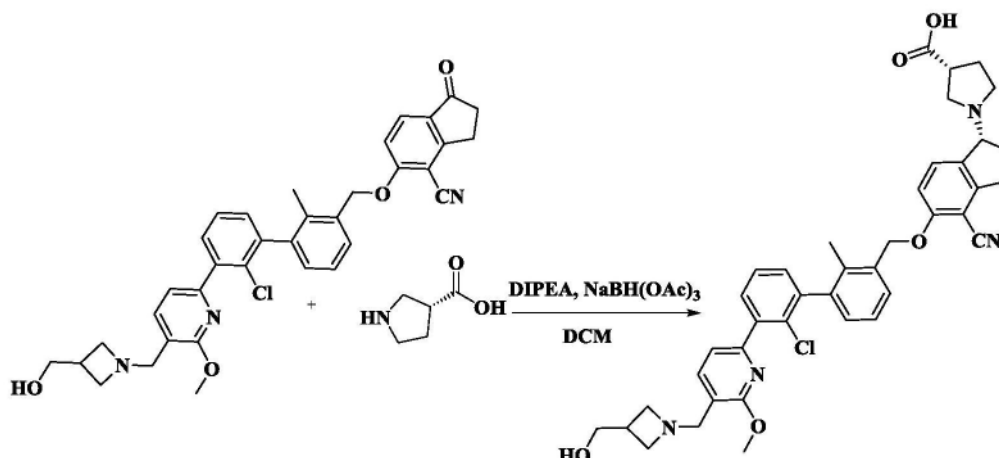
[0444] 将(1-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-基)甲醇(398mg, 1.0mmol), 5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氧代)-1-羰基-2,3-二氢-1H-茚-4-甲腈(605mg, 1.5mmol), 1,1'-双环己基膦二茂铁二氯化钨(82mg, 0.1mmol)以及碳酸铯(652mg, 2.0mmol)加入到100mL反应瓶中,反应体系抽真空并用干燥氮气保护,向反应瓶中加入叔丁醇(20mL),再加入10滴水,反应液于室温搅拌下抽真空

并用氮气置换三次,再于氮气保护下油浴加热至100℃反应16小时。减压浓缩除去溶剂,残余物经硅胶柱层析分离得标题化合物(374mg,63%)。

[0445] MS m/z (ESI): 594.2 $[M+H]^+$.

[0446] 第五步: (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备

[0447]



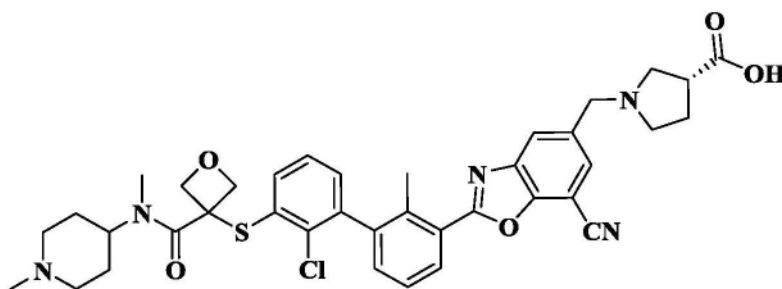
[0448] 将5-((2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-1-羧基-2,3-二氢-1H-茚-4-甲腈(100mg,0.168mmol)和(R)-吡咯烷-3-羧酸(194mg,1.68mmol)分散于二氯甲烷(10mL)中,室温搅拌下加入DIPEA(0.55mL,3.36mmol),所得反应混合液继续于室温下搅拌反应1小时,加入醋酸硼氢化钠(178mg,0.84mmol),所得反应混合液于室温下搅拌反应过夜,减压浓缩除去溶剂,残余物经prep-HPLC分离得到标题化合物(48mg,41%)。

[0449] MS m/z (ESI): 693.2 $[M+H]^+$.

[0450] 实施例10

[0451] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((3-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰)噁丁环-3-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0452]



[0453] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((3-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰)噁丁环-3-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例1。

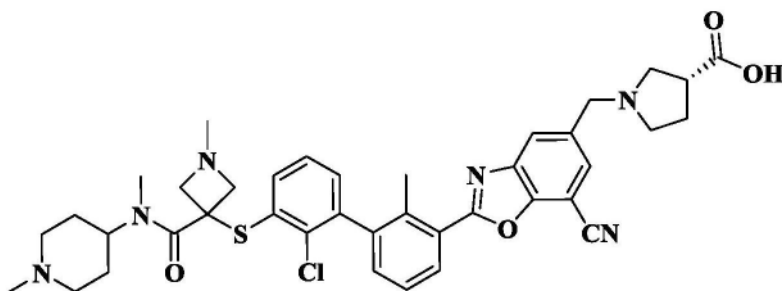
[0454] MS m/z (ESI): 714.2 $[M+H]^+$.

[0455] 实施例11

[0456] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-甲基-3-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰)

吡啶-3-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0457]



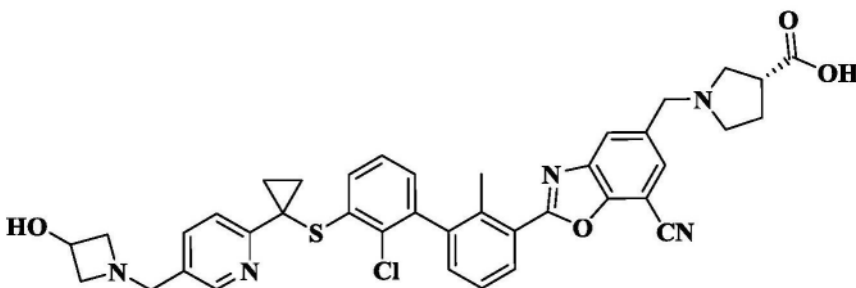
[0458] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-甲基-3-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲酰)吡啶-3-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例1。

[0459] MS m/z (ESI): 727.2 $[M+H]^+$.

[0460] 实施例12

[0461] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(5-((3-羟基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0462]



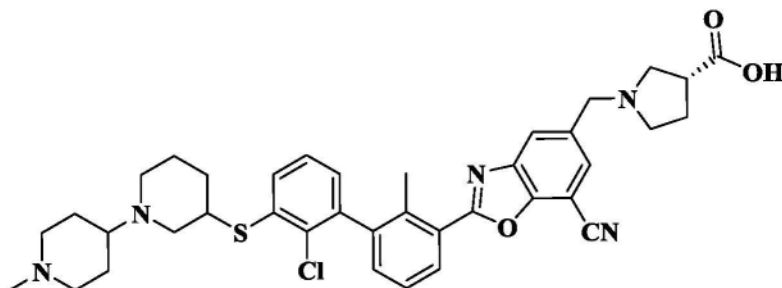
[0463] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(5-((3-羟基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例1。

[0464] MS m/z (ESI): 706.2 $[M+H]^+$.

[0465] 实施例13

[0466] (3R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1'-甲基-[1,4'-联哌啶]-3-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0467]



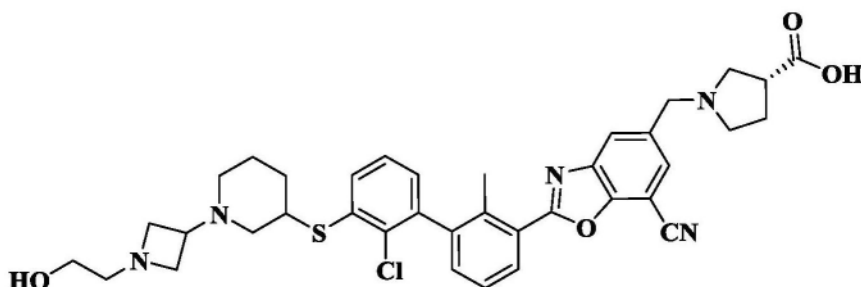
[0468] (3R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1'-甲基-[1,4'-联哌啶]-3-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例3。

[0469] MS m/z (ESI): 684.2 $[M+H]^+$.

[0470] 实施例14

[0471] (3R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1-(2-羟基乙基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0472]



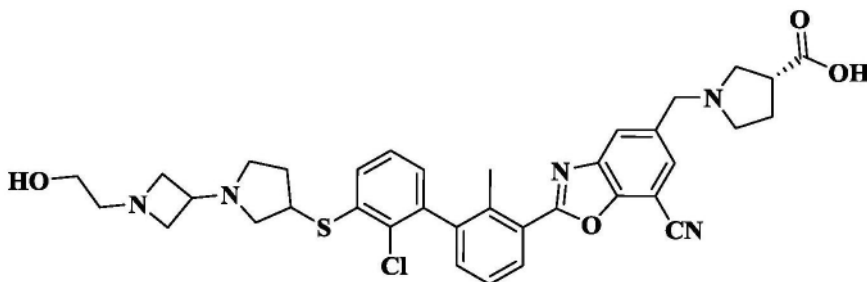
[0473] (3R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1-(2-羟基乙基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例3。

[0474] MS m/z (ESI): 686.2 $[M+H]^+$.

[0475] 实施例15

[0476] (3R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1-(2-羟基乙基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0477]



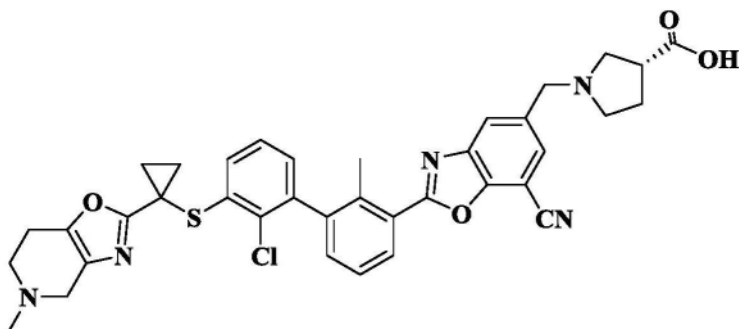
[0478] (3R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1-(2-羟基乙基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例3。

[0479] MS m/z (ESI): 672.2 $[M+H]^+$.

[0480] 实施例16

[0481] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0482]



[0483] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

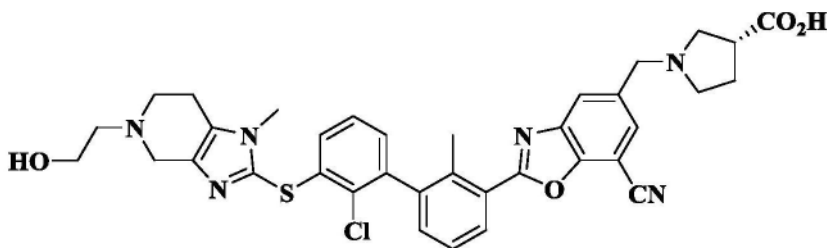
酸的制备参照实施例1。

[0484] MS m/z (ESI): 680.2 $[M+H]^+$.

[0485] 实施例17

[0486] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((5-(2-羟基乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0487]



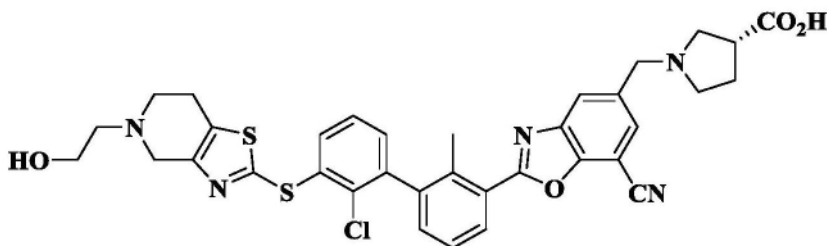
[0488] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((5-(2-羟基乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例2。

[0489] MS m/z (ESI): 683.2 $[M+H]^+$.

[0490] 实施例18

[0491] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((5-(2-羟基乙基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0492]



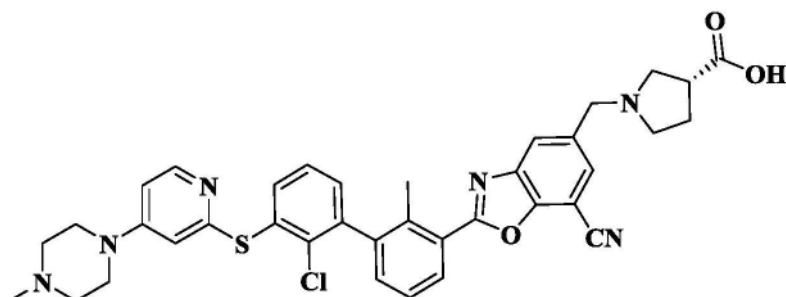
[0493] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((5-(2-羟基乙基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例2。

[0494] MS m/z (ESI): 686.2 $[M+H]^+$.

[0495] 实施例19

[0496] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0497]



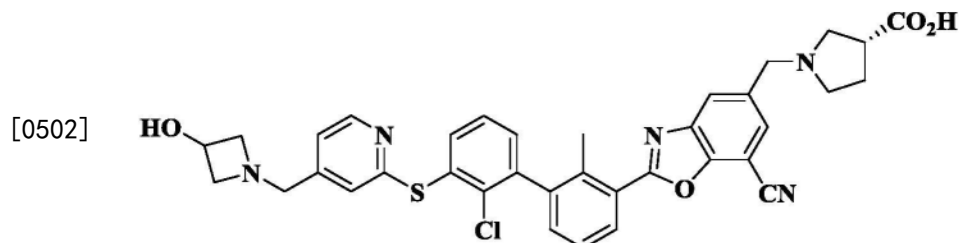
[0498] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)硫代)-[1,

1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例4。

[0499] MS m/z (ESI): 679.2 $[M+H]^+$.

[0500] 实施例20

[0501] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((4-((3-羟基吡丁啉-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

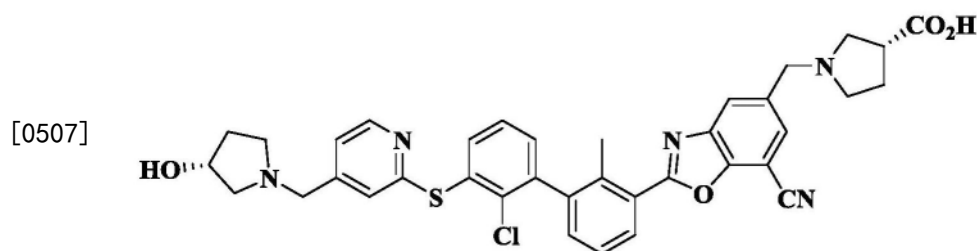


[0503] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((4-((3-羟基吡丁啉-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例3。

[0504] MS m/z (ESI): 666.2 $[M+H]^+$.

[0505] 实施例21

[0506] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

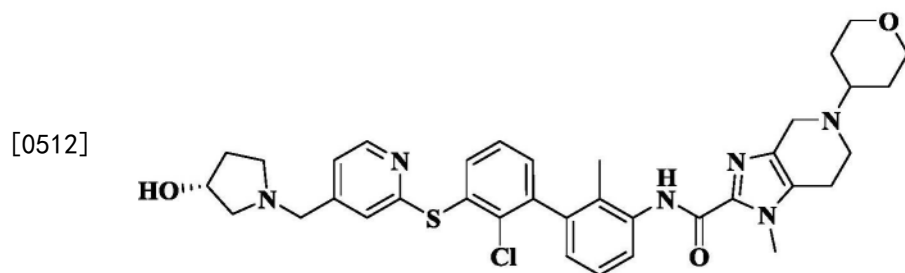


[0508] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例3。

[0509] MS m/z (ESI): 680.2 $[M+H]^+$.

[0510] 实施例22

[0511] (R)-N-(2'-氯-3'-((4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-甲基-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺



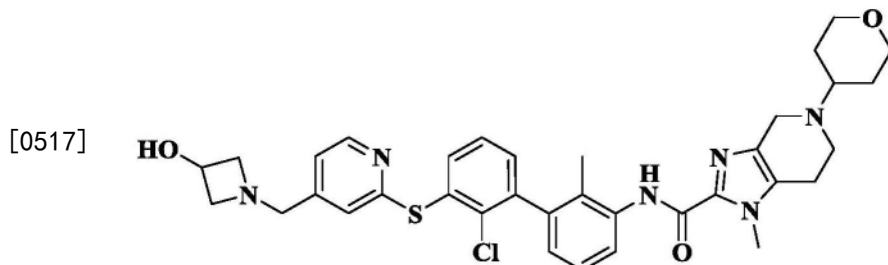
[0513] (R)-N-(2'-氯-3'-((4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-甲基-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-

c]吡啶-2-甲酰胺的制备参照实施例3。

[0514] MS m/z (ESI): 673.2 $[M+H]^+$.

[0515] 实施例23

[0516] N-(2'-氯-3'-((4-((3-羟基吡丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-甲基-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺

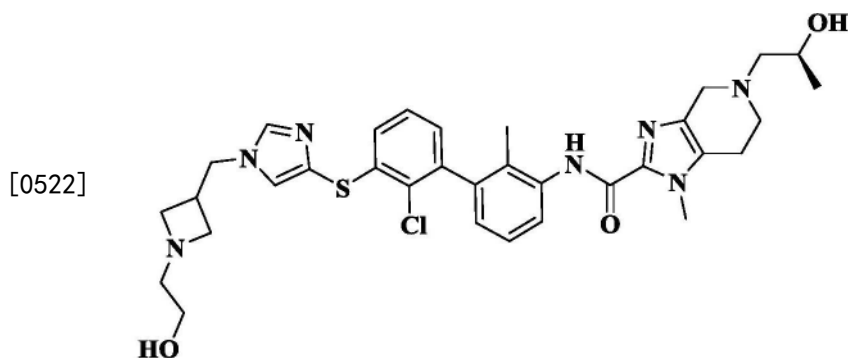


[0518] N-(2'-氯-3'-((4-((3-羟基吡丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-甲基-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺的制备参照实施例3。

[0519] MS m/z (ESI): 659.2 $[M+H]^+$.

[0520] 实施例24

[0521] (S)-N-(2'-氯-3'-((1-((1-(2-羟基乙基)吡丁啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(2-羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺



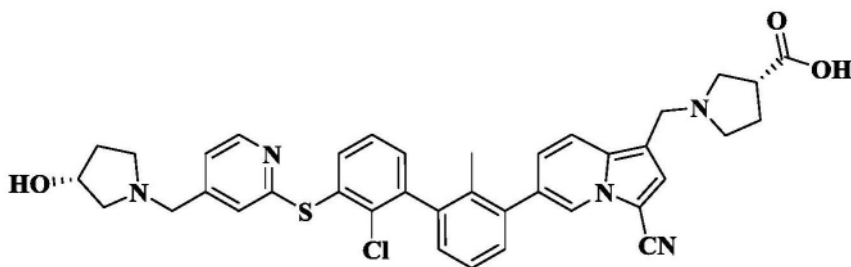
[0523] (S)-N-(2'-氯-3'-((1-((1-(2-羟基乙基)吡丁啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-(2-羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺的制备参照实施例3。

[0524] MS m/z (ESI): 650.2 $[M+H]^+$.

[0525] 实施例25

[0526] (R)-1-((6-(2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基中氮茛-1-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0527]



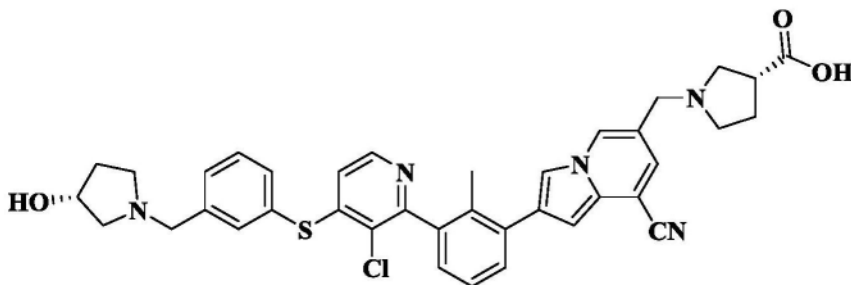
[0528] (R)-1-((6-(2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基中氮茛-1-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例3。

[0529] MS m/z (ESI): 678.2 $[M+H]^+$.

[0530] 实施例26

[0531] (R)-1-((2-(3-(3-氯-4-((3-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)硫代)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-8-氰基中氮茛-6-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0532]



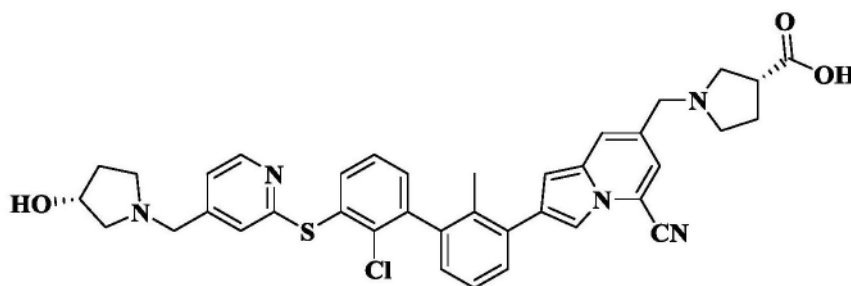
[0533] (R)-1-((2-(3-(3-氯-4-((3-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)硫代)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-8-氰基中氮茛-6-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例3。

[0534] MS m/z (ESI): 678.2 $[M+H]^+$.

[0535] 实施例27

[0536] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-氰基中氮茛-7-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0537]



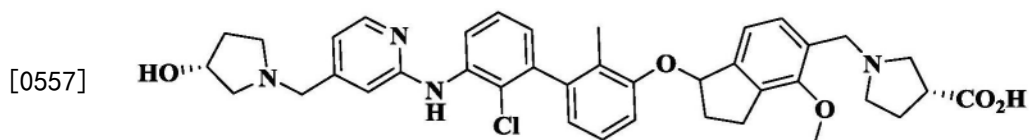
[0538] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-氰基中氮茛-7-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例3。

[0539] MS m/z (ESI): 600.2 $[M+H]^+$.

[0540] 实施例28

[0541] (3R)-1-((1-((2'-氯-3'-((5-((3-(羟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)硫代)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲基)吡咯

3-羧酸

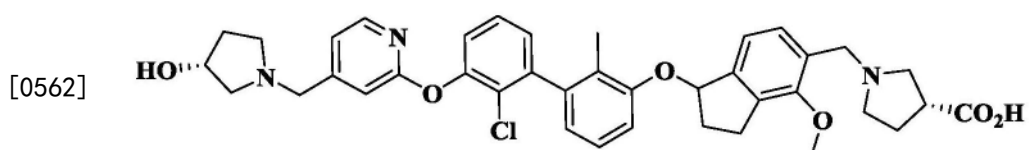


[0558] (3R)-1-((1-((2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氧代)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例8。

[0559] MS m/z (ESI): 683.2 $[M+H]^+$.

[0560] 实施例32

[0561] (3R)-1-((1-((2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)氧代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氧代)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

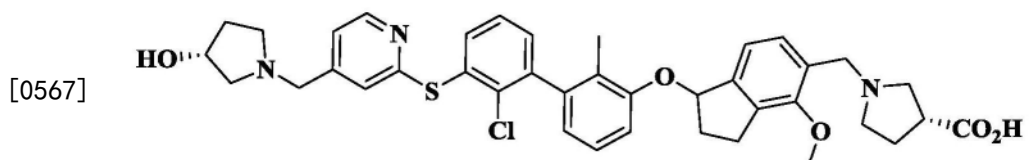


[0563] (3R)-1-((1-((2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)氧代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氧代)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例8。

[0564] MS m/z (ESI): 684.2 $[M+H]^+$.

[0565] 实施例33

[0566] (3R)-1-((1-((2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氧代)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸



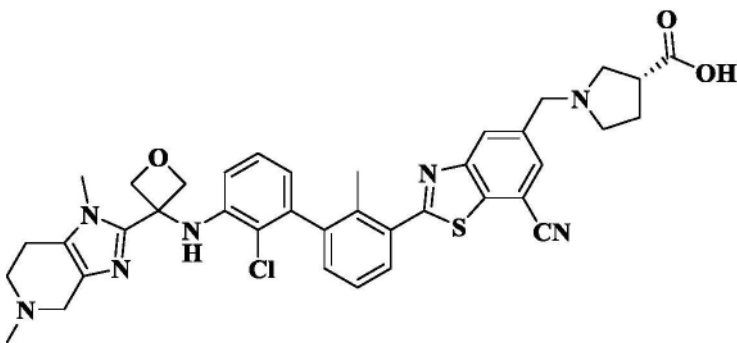
[0568] (3R)-1-((1-((2'-氯-3'-((4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氧代)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例8。

[0569] MS m/z (ESI): 700.2 $[M+H]^+$.

[0570] 实施例34

[0571] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((3-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)噁丁环-3-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0572]



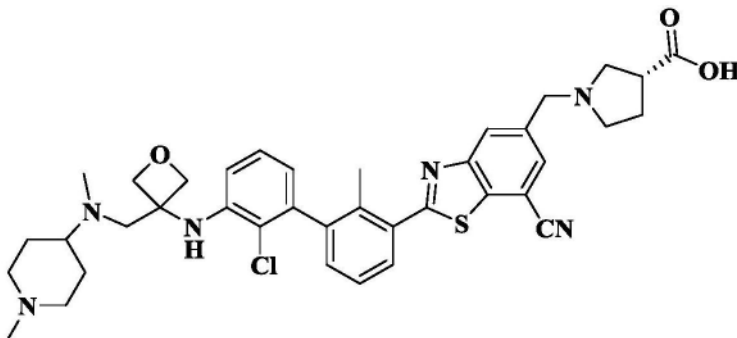
[0573] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((3-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)噁丁环-3-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0574] MS m/z (ESI) : 708.2 [M+H]⁺.

[0575] 实施例35

[0576] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((3-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)噁丁环-3-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0577]



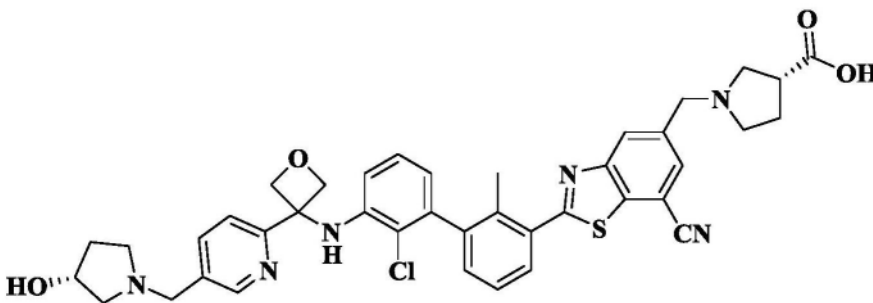
[0578] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((3-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)噁丁环-3-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0579] MS m/z (ESI): 699.2 [M+H]⁺.

[0580] 实施例36

[0581] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((3-(5-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噁丁环-3-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0582]



[0583] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((3-(5-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噁丁环-3-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯

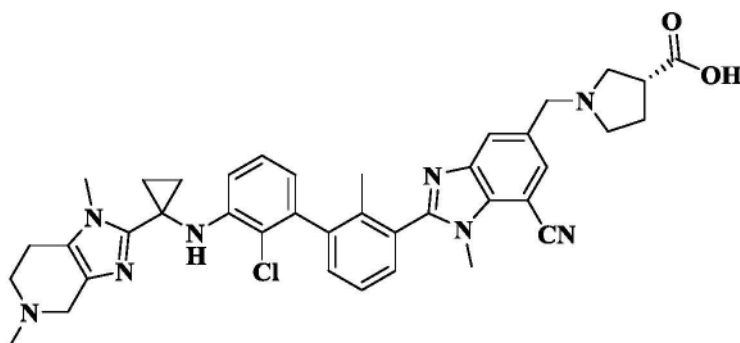
烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0584] MS m/z (ESI) : 735.2 $[M+H]^+$.

[0585] 实施例37

[0586] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0587]



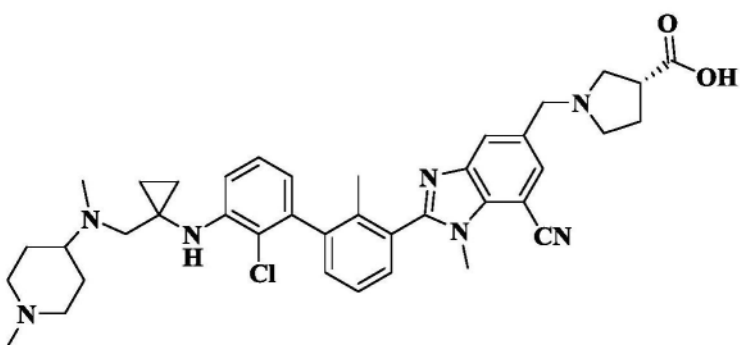
[0588] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0589] MS m/z (ESI) : 689.2 $[M+H]^+$.

[0590] 实施例38

[0591] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)环丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0592]



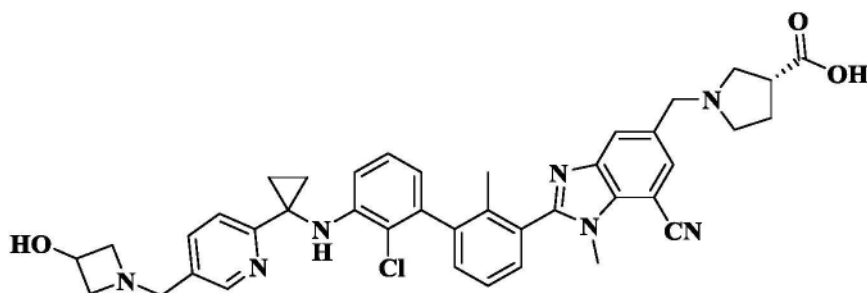
[0593] (R)-1-((2-(2'-氯-2-甲基-3'-((1-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)环丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0594] MS m/z (ESI) : 680.2 $[M+H]^+$.

[0595] 实施例39

[0596] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(5-((3-羟基吡丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0597]



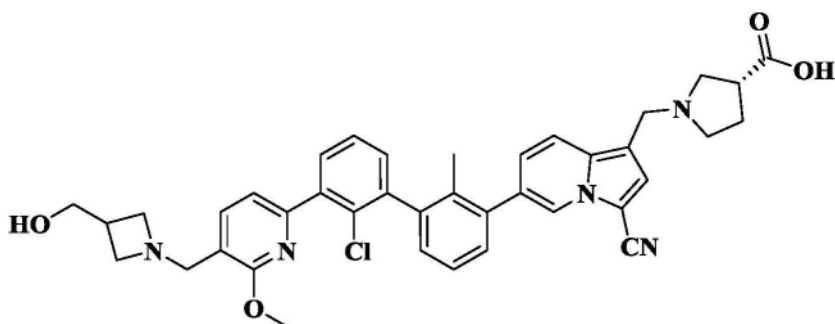
[0598] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(5-((3-羟基吡丁啉-1-基)甲基)吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-氰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0599] MS m/z (ESI): 702.2 $[M+H]^+$.

[0600] 实施例40

[0601] (R)-1-((6-(2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡丁啉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基中氮茛-1-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0602]



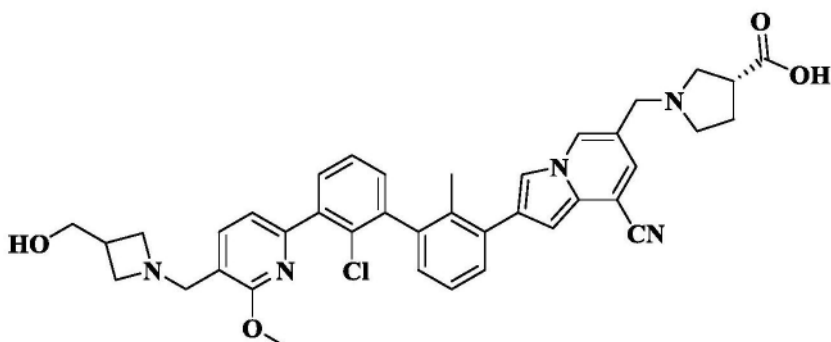
[0603] (R)-1-((6-(2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡丁啉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基中氮茛-1-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例9。

[0604] MS m/z (ESI): 676.2 $[M+H]^+$.

[0605] 实施例41

[0606] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡丁啉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-8-氰基中氮茛-6-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0607]



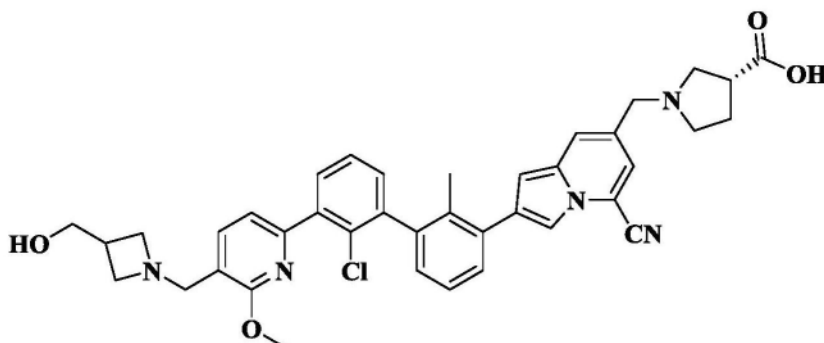
[0608] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡丁啉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-8-氰基中氮茛-6-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例9。

[0609] MS m/z (ESI): 676.2 $[M+H]^+$.

[0610] 实施例42

[0611] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-氰基中氮茛-7-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0612]



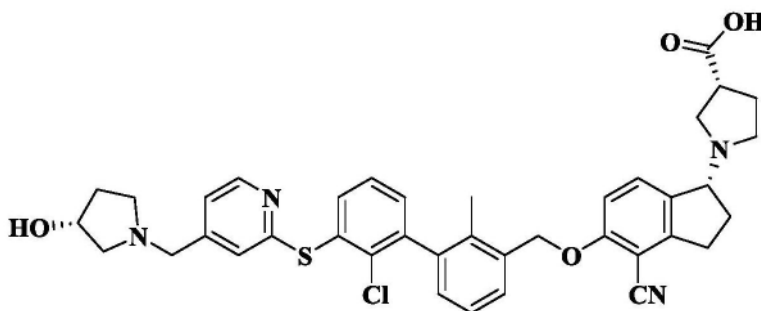
[0613] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-氰基中氮茛-7-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例9。

[0614] MS m/z (ESI): 676.2 $[M+H]^+$.

[0615] 实施例43

[0616] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-羧酸

[0617]

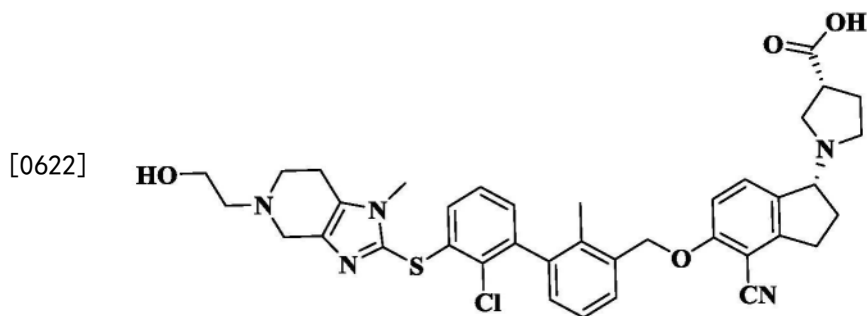


[0618] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例8。

[0619] MS m/z (ESI): 695.2 $[M+H]^+$.

[0620] 实施例44

[0621] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((5-(2-羟基乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-羧酸

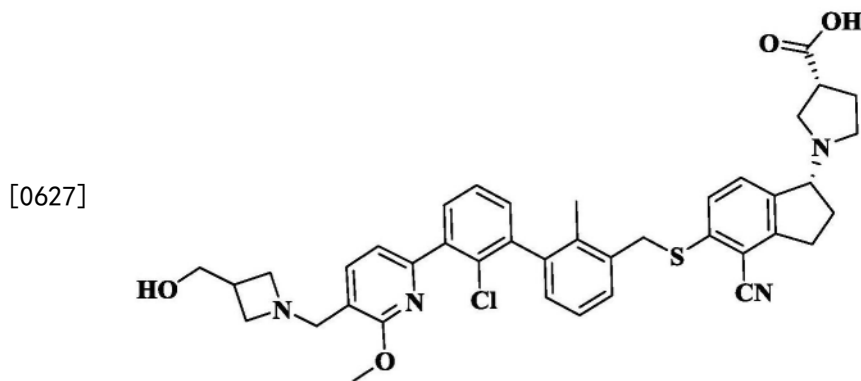


[0623] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((5-(2-羟基乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例8。

[0624] MS m/z (ESI) : 698.2 [M+H]⁺.

[0625] 实施例45

[0626] (R)-1-((R)-5-(((2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)硫代)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸

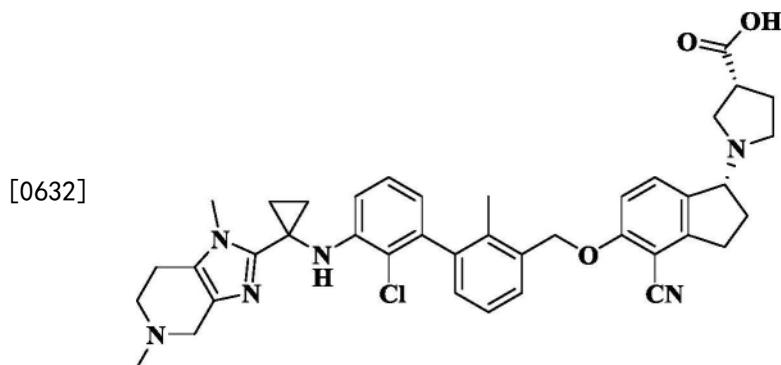


[0628] (R)-1-((R)-5-(((2'-氯-3'-(5-((3-(羟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)硫代)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例9。

[0629] MS m/z (ESI) : 709.2 [M+H]⁺.

[0630] 实施例46

[0631] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸



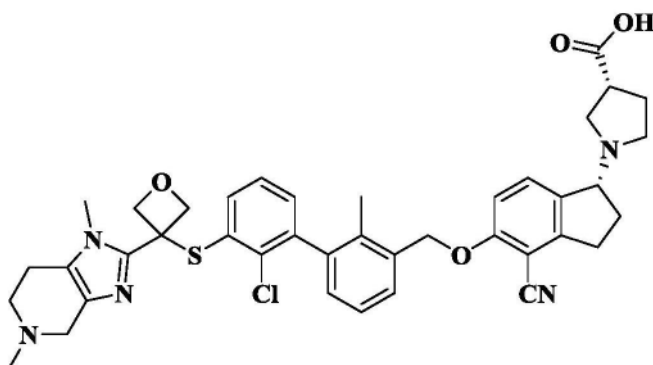
[0633] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0634] MS m/z (ESI): 691.2 $[M+H]^+$.

[0635] 实施例47

[0636] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((3-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)噁丁环-3-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸

[0637]



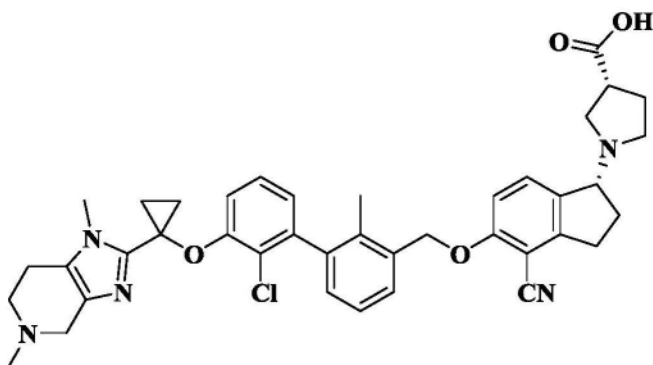
[0638] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((3-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)噁丁环-3-基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例1。

[0639] MS m/z (ESI): 724.2 $[M+H]^+$.

[0640] 实施例48

[0641] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸

[0642]



[0643] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例1。

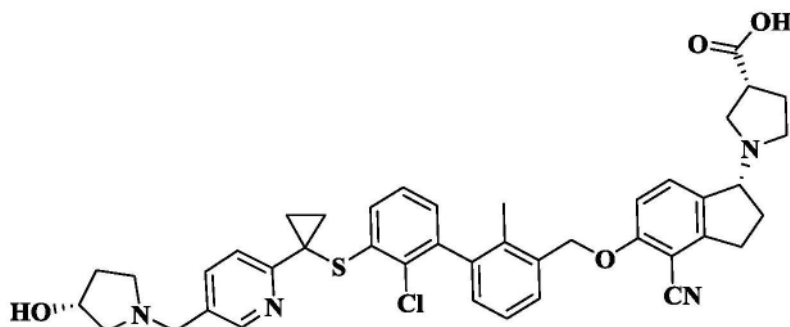
[0644] MS m/z (ESI): 692.2 $[M+H]^+$.

[0645] 实施例49

[0646] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((1-(5-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)

吡咯烷-3-羧酸

[0647]



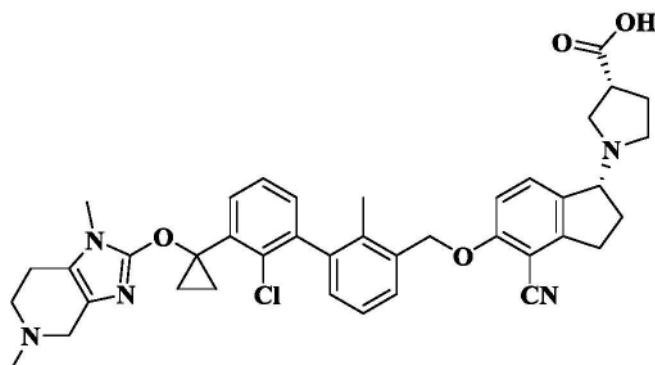
[0648] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-((1-(5-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)环丙基)硫代)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例1。

[0649] MS m/z (ESI): 735.2 $[M+H]^+$.

[0650] 实施例50

[0651] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-(1-((1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)氧代)环丙基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-羧酸

[0652]



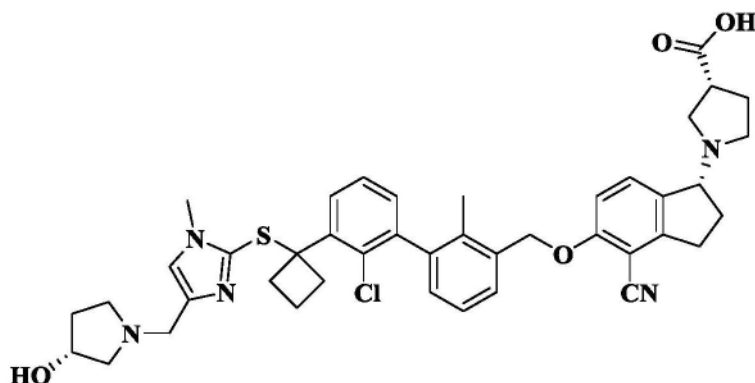
[0653] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-(1-((1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)氧代)环丙基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例8。

[0654] MS m/z (ESI): 692.2 $[M+H]^+$.

[0655] 实施例51

[0656] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-(1-((4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代)环丁基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-羧酸

[0657]



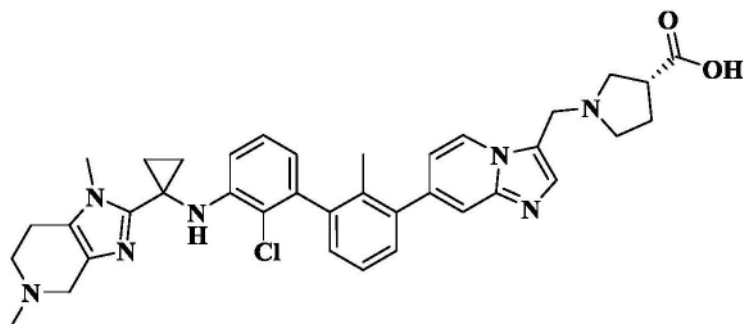
[0658] (R)-1-((R)-5-((2'-氯-3'-(1-((4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代)环丁基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例8。

[0659] MS m/z (ESI): 752.2 $[M+H]^+$.

[0660] 实施例52

[0661] (R)-1-((7-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0662]



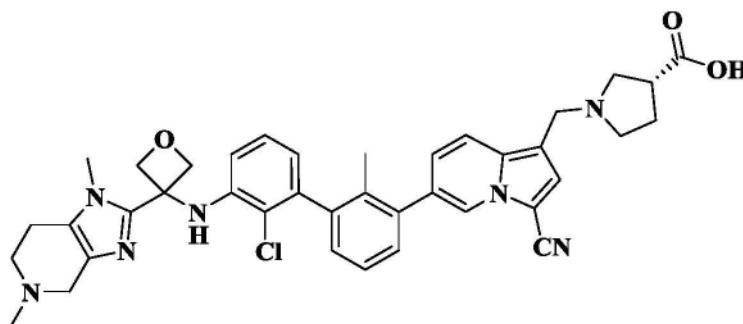
[0663] (R)-1-((7-(2'-氯-3'-((1-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0664] MS m/z (ESI): 650.2 $[M+H]^+$.

[0665] 实施例53

[0666] (R)-1-((6-(2'-氯-3'-((3-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)噁丁环-3-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基中氮茛-1-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0667]



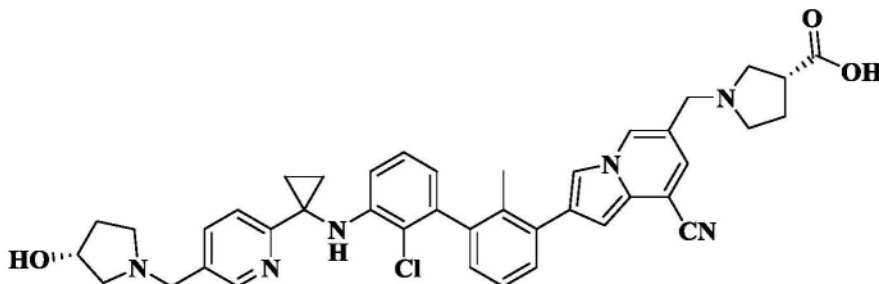
[0668] (R)-1-((6-(2'-氯-3'-((3-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)噁丁环-3-基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基中氮茛-1-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0669] MS m/z (ESI): 690.2 $[M+H]^+$.

[0670] 实施例54

[0671] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(5-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-8-氰基中氮茛-6-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0672]



[0673] (R)-1-((2-(2'-氯-3'-((1-(5-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)环丙基)氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-8-氰基中氮茛-6-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸的制备参照实施例6。

[0674] MS m/z (ESI): 701.2 $[M+H]^+$.

[0675] 生物学测试评价

[0676] 以下结合测试例进一步描述解释本发明,但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

[0677] 1. PD-1/PD-L1结合实验

[0678] 测试例1:本发明化合物对PD-1/PD-L1结合抑制作用的测定

[0679] 实验目的:该测试例的目的是测量化合物对PD-1/PD-L1结合抑制的活性。

[0680] 实验仪器:离心机(5810R)购自Eppendorf公司,移液器购自Eppendorf或Rainin公司,酶标仪购自美国BioTek公司,型号为H1MFD全功能酶标仪。

[0681] 实验方法:为了测试化合物对PD-1/PD-L1结合的抑制活性,本实验采用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)的方法测试化合物对PD-1/PD-L1结合的抑制作用,并得出化合物对PD-1/PD-L1结合抑制活性的半数抑制浓度 IC_{50} 。

[0682] 具体实验操作如下:

[0683] 本实验在384孔板中进行,总反应体系为20 μ L,将化合物使用实验缓冲液Binding Domain diluent buffer(Cisbio#62DLBDDF)稀释成不同的浓度(1 μ M起始,3倍稀释,11个剂量),将PD-L1-His蛋白(19~238氨基酸)(Abcam#ab167713)用实验缓冲液稀释为10nM,将PD-1-Fc蛋白(25~167氨基酸)(R&D#1086-PD)用实验缓冲液稀释为20nM,将化合物、PD-L1蛋白以及PD-1蛋白分别加入到384孔板中,总体积为10 μ L,放入离心机1000rpm离心1分钟混合均匀,室温孵育反应60分钟,每孔加入10 μ L使用HTRF Detection buffer稀释的MAB Anti-6HIS Eu cryptate Gold(Cisbio#61HI2KLA)以及PAb Anti Human IgG-XL665(Cisbio#61HFCXLB)混合溶液,放入离心机1000rpm离心1分钟混合均匀,4 $^{\circ}$ C反应过夜,放入酶标仪(BioTek Synergy H1)进行读数,激发波长为340nm,发射波长为620nm及665nm。

[0684] 实验数据处理方法:

[0685] 计算620nm及665nm下荧光读数的比值(665nm/620nm),并计算抑制率,将化合物浓度以及抑制率使用Graphpad Prism软件进行非线性回归拟合,得出 IC_{50} 值,如下表1所示。

[0686] 表1化合物对人PD-1/PD-L1结合的 IC_{50} 值

[0687]	实施例编号	PD-1/PD-L1 binding IC_{50} (nM)
	4	20
	5	65

[0688] 实验结论:

[0689] 通过以上方案得出本发明所示的化合物在PD-1/PD-L1抑制试验中显示出良好结合抑制活性。

[0690] 2. 肿瘤细胞表面PD-L1内吞实验

[0691] 测试例2:本发明化合物诱导肿瘤细胞表面PD-L1蛋白内吞活性的测定

[0692] 实验目的:该测试例的目的是测试化合物诱导肿瘤细胞表面PD-L1内吞的活性。

[0693] 实验仪器:离心机(5702R)购自Eppendorf公司,移液器购自Eppendorf或Rainin公司,流式细胞仪购自Beckman Coulter,型号为DxFlex。

[0694] 实验方法:为了测试化合物诱导PD-L1内吞的活性,本实验通过用荧光标记的抗PD-L1抗体检测肿瘤细胞表面PD-L1的变化程度来测试化合物诱导PD-L1内吞的活性,并得出化合物诱导内吞活性的 IC_{50} 。

[0695] 具体实验操作如下:

[0696] 收集人乳腺癌细胞HCC1954,调节成合适的密度铺于6孔板,放入37℃,5%CO₂培养箱贴壁过夜。将化合物使用培养基配制成不同的浓度后加入到6孔板中,并设置溶媒对照孔,放入37℃,5%CO₂培养箱中孵育16小时后取出6孔板,收集板内不同处理的HCC1954细胞,使用FACS buffer(含0.5%BSA的PBS)洗涤一遍后,用FACS buffer将细胞配制成合适的密度,加入PE Mouse Anti-Human CD274抗体(BD Pharmingen#557924),室温摇床避光孵育30分钟,将细胞使用FACS buffer洗涤两次后,使用100μL PBS重悬,使用流式细胞仪检测细胞表面的荧光信号,设置同型对照为阴性对照。

[0697] 实验数据处理方法:

[0698] 用不同处理组的荧光信号计算化合物的内吞率,并将化合物浓度以及内吞率使用GraphPad Prism软件进行非线性回归拟合,得出 IC_{50} 值。

[0699] 实验结论:

[0700] 通过以上方案得出本发明所示的化合物在肿瘤细胞表面PD-L1内吞试验中显示出约0.10nM至1000nM(IC_{50})的生物活性。

[0701] 在一些实施方案中,本发明的化合物对于肿瘤细胞表面PD-L1内吞的 IC_{50} 小于约1000nM、进一步优选小于约500nM、更优选小于约100nM,最优选小于10nM或甚至小于约1nM。在一些其他实施方案中,本发明所示化合物中优选化合物显示出诱导PD-L1内吞活性,并且能够以小于约1000nM、小于约500nM、小于约100nM、小于约10nM或甚至小于约1nM的 IC_{50} 值的生物活性。