(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112752756 B
(45)授权公告日 2024.06.25

(21)申请号 201980044320.8
(22)申请日 2019.05.10
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112752756 A
(43)申请公布日 2021.05.04
(30)优先权数据
62/670,249 2018.05.11 US
62/688,164 2018.06.21 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/031728 2019.05.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/217821 EN 2019.11.14

(73)专利权人 因赛特公司
地址 美国特拉华州
(72)发明人 吴亮星 肖开炯 姚文庆
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
(56)对比文件
WO 2017222976 A1,2017.12.28
WO 2018026971 A1,2018.02.08
审查员 张建宏

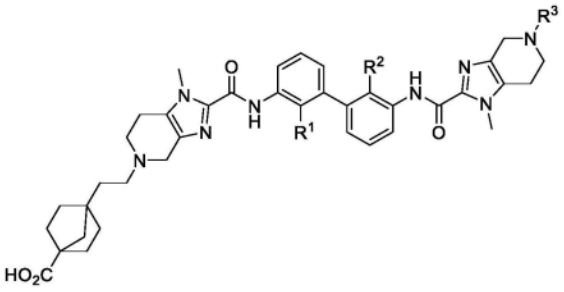
权利要求书12页 说明书84页

(54)发明名称

作为PD-L1免疫调节剂的四氢-咪唑并[4,5-c]吡啶衍生物

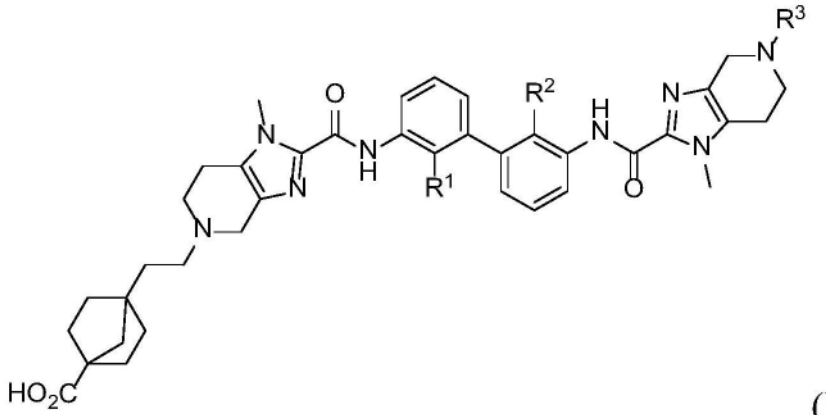
(57)摘要

公开了式(I)化合物、使用所述化合物作为免疫调节剂的方法以及包含此类化合物的药物组合物。所述化合物可用于治疗、预防或改善诸如癌症或感染等疾病或病症。



CN 112752756 B

1.一种式I化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体：



(I)

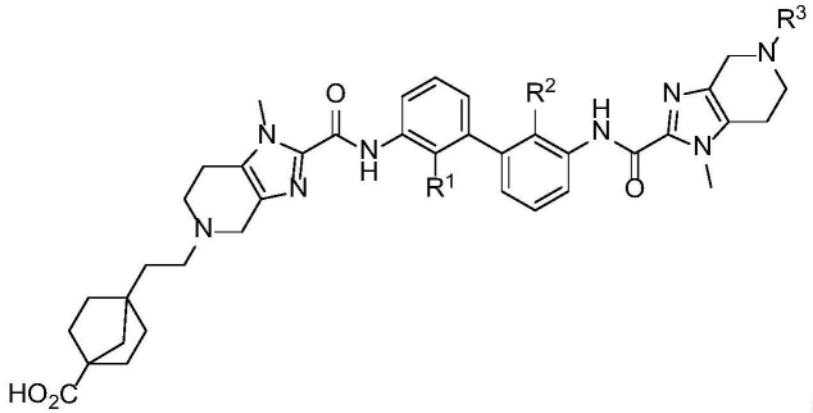
其中：

R^1为甲基、CN、F、Cl或Br；

R^2为甲基、CN、F、Cl或Br；并且

R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基或4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-，其中所述5元至6元杂芳基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、所述4元至6元杂环烷基以及所述4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员，并且其中R^3的所述C_{1-4}烷基、所述C_{3-8}环烷基、所述C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、所述C_{6-10}芳基、所述C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、所述5元至6元杂芳基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、所述4元至6元杂环烷基以及所述4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代：$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$、CH_3、F、Cl、Br、CN、乙基以及丙基。

2.一种式I化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体：



(I)

其中：

R^1为甲基、CN、F、Cl或Br；

R^2为甲基、CN、F、Cl或Br；并且

R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基或4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-，其中所述5元至6元杂芳基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、所述4元至6元杂环烷基以及所述4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员，

并且其中R^3的所述C_{1-4}烷基、所述C_{3-8}环烷基、所述C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、所述C_{6-10}芳基、所述C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、所述5元至6元杂芳基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、所述4元至6元杂环烷基以及所述4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH以及OH。

3.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为甲基、F、Cl或Br。

4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为甲基。

5.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为F、Cl或Br。

6.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为Cl。

7.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2为甲基。

8.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2为CN。

9.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2为F、Cl或Br。

10.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2为Cl。

11.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为Cl并且R^2为Cl。

12.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为Cl并且R^2为甲基。

13.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为甲基并且R^2为Cl。

14.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为Cl并且R^2为CN。

15.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^1为甲基并且R^2为甲基。

16.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和所述4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的所述C_{1-4}烷基、所述C_{3-8}环烷基、所述C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、所述C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及所述4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$以及CH_3。

17.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和所述4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的所述C_{1-4}烷基、所述C_{3-8}环烷基、所述C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、所述C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及所述4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH以及OH。

18.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为H。

19.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为C_{1-4}烷基,任选用1或2个独立地选自COOH、OH以及$CON(CH_3)_2$的取代基取代。

20.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为C_{1-4}烷基,任选用1或2个独立地选自COOH和OH的取代基取代。

21.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基或4-羧基丁基。

22.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基或2-羧基-2-甲基丙基。

23.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为C_{3-8}环烷基,任选用1或2个独立地选自COOH、OH以及CH_3的取代基取代。

24.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为C_{3-8}环烷基,任选用1或2个独立地选自COOH和OH的取代基取代。

25.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-,任选用1或2个独立地选自COOH和OH的取代基取代。

26.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基,任选用1或2个独立地选自COOH和OH的取代基取代。

27.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(4-羧基环己基)乙基或4-羧基-4-甲基环己基。

28.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基或4-羧基苯乙基。

29.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基,任选用1或2个独立地选自$CONH_2$、SO_2NH_2以及COOH的取代基取代。

30.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为4元至6元杂环烷基,任选用1或2个独立地选自$CONH_2$、SO_2NH_2以及COOH的取代基取代。

31.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基或(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基。

32.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为H、甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(1H-吡唑-3-

基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基、(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基、4-羧基丁基、(4-羧基环己基)乙基或4-羧基-4-甲基环己基。

33.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^3为H、甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基或(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基。

34.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

R^1为甲基、CN、F、Cl或Br;

R^2为甲基、CN、F、Cl或Br;并且

R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和所述4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的所述C_{1-4}烷基、所述C_{3-8}环烷基、所述C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、所述C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及所述4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$以及CH_3。

35.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

R^1为甲基、CN、F、Cl或Br;

R^2为甲基、CN、F、Cl或Br;并且

R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和所述4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的所述C_{1-4}烷基、所述C_{3-8}环烷基、所述C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、所述C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及所述4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH以及OH。

36.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

R^1为甲基或Cl;

R^2为甲基、CN或Cl;并且

R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和所述4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的所述C_{1-4}烷基、所述C_{3-8}环烷基、所述C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、所述C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及所述4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$以及CH_3。

37.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

R^1为甲基或Cl;

R^2为甲基、CN或Cl;并且

R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和所述4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的所述C_{1-4}烷基、所述C_{3-8}环烷基、所述C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、所述C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、所述5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及所述4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH以及OH。

38.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

R^1为甲基或Cl;

R^2为甲基、CN或Cl;并且

R^3为H、甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、环丁基、4-羟基环已基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基、(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基、4-羧基丁基、(4-羧基环已基)乙基或4-羧基-4-甲基环已基。

39.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

R^1为甲基或Cl;

R^2为甲基、CN或Cl;并且

R^3为H、甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、环丁基、4-羟基环已基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基或(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基。

40.一种化合物,所述化合物选自:

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-乙基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-异丙基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡

啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-环丁基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-5-(1-氨磺酰基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-((1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(1,3-二羟基丙-2-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(2,3-二羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(S)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(2,3-二羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(S)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(3-羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸);

4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-

咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(羧基甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(3-羧基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(2-羧基-2-甲基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-((1-羧基环丙基)甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸;

3-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

5-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(R)-4-(2-(2-((2-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(S)-4-(2-(2-((2-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4,4'-(((((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸);

4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(R)-4-(2-(2-((2'-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(S)-4-(2-(2-((2'-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-

咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(R)-4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4,4'-(((((2-氯-2'-氰基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸);

4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-氰基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸);

4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(R)-4-(2-(2-((3'-(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-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

(S)-4-(2-(2-((3'-(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-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((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-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;以及

4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

或其药学上可接受的盐。

41.一种化合物,所述化合物选自:

4-(2-(2-((3'-(5-(2-(反-4-羧基环己基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基丁基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(5-(二甲基氨基)-5-氧代戊基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

4-(2-(2-((3'-(5-(顺-4-羧基-4-甲基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;以及

4-(2-(2-((3'-(5-(反-4-羧基-4-甲基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

或其药学上可接受的盐。

42.一种化合物,所述化合物为4,4'-(((((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸)或其药学上可接受的盐。

43.一种化合物,所述化合物为4,4'-(((((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸)或其药学上可接受的盐。

44.一种化合物,所述化合物为4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙

基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

45.一种化合物,所述化合物为4,4'-(((((2-氯-2'-氰基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸)或其药学上可接受的盐。

46.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或如权利要求40-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂或载体。

47.如权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或如权利要求40-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于抑制PD-1/PD-L1相互作用。

48.如权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或如权利要求40-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗与抑制PD-1/PD-L1相互作用相关的疾病或病症。

49.如权利要求48所述的用途,其中所述疾病或病症为感染性疾病、炎症、自体免疫疾病、癌症或神经退行性病症。

50.如权利要求49所述的用途,其中所述疾病或病症为癌症。

51.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症选自骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、肛门区癌、胃癌、睾丸癌、输卵管癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、食管癌、内分泌系统癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、肾脏癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)赘瘤、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤、垂体腺瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、尿路上皮癌、具有高微卫星不稳定性的癌症、胆管癌瘤、肝细胞癌、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、基底细胞癌、胃肠道癌、胃肠道间质瘤、毛细胞白血病、肠癌、胰岛细胞癌、口腔癌、口癌、咽喉癌、喉癌、唇癌、间皮瘤、鼻腔癌、眼部癌症、骨盆癌、肾细胞癌、唾液腺癌、窦癌、舌癌、管状癌瘤、输尿管癌、神经系统癌症、血液癌、骨髓增殖性疾病、肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤、畸胎瘤、支气管腺癌、支气管腺瘤、食管淋巴瘤、胃癌瘤、胃淋巴瘤、导管腺癌、胰岛素瘤、胰升血糖素瘤、胃泌素瘤、胰腺类癌肿瘤、vip瘤(vipoma)、肾腺癌、威尔姆氏肿瘤、膀胱移行细胞癌、膀胱腺癌、尿道移行细胞癌、尿道腺癌、前列腺腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、恶性巨细胞肿瘤脊索瘤、骨软骨瘤、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、骨样骨瘤巨细胞肿瘤、肉芽瘤、黄瘤、脊髓癌、妇科癌症、颗粒状膜鞘细胞肿瘤、塞托利-莱迪希细胞肿瘤(Sertoli-Leydig celltumor)、无性细胞瘤、血管瘤、瘢痕瘤和尿路上皮癌。

52.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症选自骨瘤、血液淋巴瘤、血液白血病、神经胶质瘤病、鳞状细胞头颈癌、头颈癌实体肿瘤的癌症、转移性恶性黑素瘤、皮肤恶性黑素瘤、眼内恶性黑素瘤、肾癌、肾透明细胞癌、前列腺癌实体肿瘤、结肠癌实体肿瘤、食管癌实体肿瘤、肝癌实体肿瘤、胰腺癌实体肿瘤、胃癌实体肿瘤、乳腺癌实体肿瘤、肺癌实体肿瘤、甲状腺癌实体肿瘤、成胶质细胞瘤实体肿瘤、肉瘤实体肿瘤、膀胱癌实体肿瘤、脑癌、鳞状细胞支气管癌、未分化小细胞支气管癌、未分化大细胞支气管癌、软骨瘤性错构瘤、大肠癌、小肠腺癌、小肠淋巴瘤、小肠类癌肿瘤、小肠平滑肌瘤、小肠血管瘤、小肠脂肪瘤、小肠神经纤维瘤、

小肠纤维瘤、睾丸精原细胞瘤、睾丸畸胎瘤、睾丸胚性癌、睾丸绒毛膜癌、睾丸间质细胞癌、睾丸纤维瘤、睾丸纤维腺瘤、睾丸腺瘤样肿瘤、睾丸脂肪瘤、肝癌、成肝细胞瘤、肝细胞腺瘤、子宫内膜癌、肿瘤前子宫颈发育异常、卵巢癌、浆液性囊腺癌和黏液性腺癌。

53.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是软组织肉瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、脑干神经胶质瘤、卡波西氏肉瘤、激素难治性前列腺腺癌、复发性非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、尤文氏肉瘤、软骨肉瘤、上皮样肉瘤、眼部黑素瘤、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥散性大B细胞性淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、骨髓发育异常综合征(MDS)、多发性骨髓瘤(MM)、骨肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、食管鳞状细胞癌、大肠错构瘤、大肠腺癌、大肠平滑肌瘤、膀胱鳞状细胞癌、尿道鳞状细胞癌、颅骨癌、脑寡树突神经胶质瘤、前列腺肉瘤、脊髓肉瘤、葡萄形肉瘤、脊髓神经胶质瘤、脊髓脑膜瘤、恶性畸胎瘤、外阴鳞状细胞癌、外阴上皮内癌、外阴腺癌、外阴黑素瘤、阴道透明细胞癌、睾丸肉瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、脑膜瘤、脑星形细胞瘤、脑成神经管细胞瘤、脑室管膜瘤、脑胚组织瘤、脑成胶质细胞瘤、脑多形性成胶质细胞瘤、脑许旺氏细胞瘤、脑成视网膜细胞瘤、脑先天性肿瘤、神经纤维瘤、软骨纤维瘤、皮肤纤维瘤、皮肤脂肪瘤、食管腺癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、肺泡癌、胆管癌、结肠直肠癌和小肠癌。

54.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是表达PD-L1的转移性癌症。

55.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是肺癌。

56.如权利要求55所述的用途,其中所述肺癌是小细胞肺癌。

57.如权利要求55所述的用途,其中所述肺癌是非小细胞肺癌。

58.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是皮肤鳞状细胞癌。

59.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是肝癌。

60.如权利要求59所述的用途,其中所述肝癌是肝细胞癌。

61.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是黑色素瘤。

62.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是膀胱癌。

63.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是尿道癌。

64.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症是肾癌。

65.如权利要求64所述的用途,其中所述肾癌是肾透明细胞癌。

66.如权利要求50所述的用途,其中所述癌症选自皮肤黑色素瘤、乳腺侵入性癌、头颈鳞状细胞癌、非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC)、胆管癌、鳞状细胞非小细胞肺癌(NSCLC)、食道癌、胃腺癌、结肠直肠腺癌、泌尿系统癌症、乳头状肾瘤、睾丸生殖细胞癌、难染性肾细胞癌、浆液性腺癌和皮肤鳞状细胞癌、胚胎性横纹肌肉瘤、食管平滑肌肉瘤、胃平滑肌肉瘤、外阴纤维肉瘤、脊髓神经纤维瘤、复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤、T细胞急性成淋巴细胞性淋巴瘤(T-ALL)、大肠管状腺瘤、大肠绒毛状腺瘤、脑神经胶质瘤和脑膜肉瘤。

67.如权利要求48所述的用途,其中所述药物用于增强、刺激和/或增加患者的免疫反应。

作为PD-L1免疫调节剂的四氢-咪唑并[4,5-c]吡啶衍生物

[0001] 作为免疫调节剂的杂环化合物

[0002] 本申请要求2018年5月11日提交的美国临时申请号62/670,249;以及2018年6月21日提交的美国临时申请号62/688,164的权益,所述临时申请中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

发明领域

[0003] 本申请与药学活性化合物有关。本公开提供了化合物以及其组合物和使用方法。所述化合物调节PD-1/PD-L1蛋白质/蛋白质相互作用并且可用于治疗各种疾病,包括感染性疾病和癌症。

[0004] 发明背景

[0005] 免疫系统在控制和根除诸如癌症等疾病中起重要作用。然而,癌细胞常常发展出策略来回避或抑制免疫系统以有利于其生长。一种此类机制为改变在免疫细胞上表达的共刺激和共抑制分子的表达(Postow等,J.Clinical Oncology 2015,1-9)。阻断抑制免疫检查点(诸如PD-1)的信号传导已被证实为有前景并且有效的治疗模式。

[0006] 程序化细胞死亡-1(PD-1)也称为CD279,为在活化T细胞、自然杀伤T细胞、B细胞以及巨噬细胞上表达的细胞表面受体(Greenwald等,Annu.Rev.Immunol 2005,23:515-548;Okazaki和Honjo,Trends Immunol 2006,(4):195-201)。它充当固有负反馈系统以防止T细胞活化,这进而降低自体免疫并且促进自体耐受性。此外,还已知PD-1在如癌症和病毒感染等疾病中在抗原特异性T细胞反应的抑制中发挥关键作用(Sharpe等,Nat Immunol 2007 8,239-245;Postow等,J.Clinical Oncol 2015,1-9)。

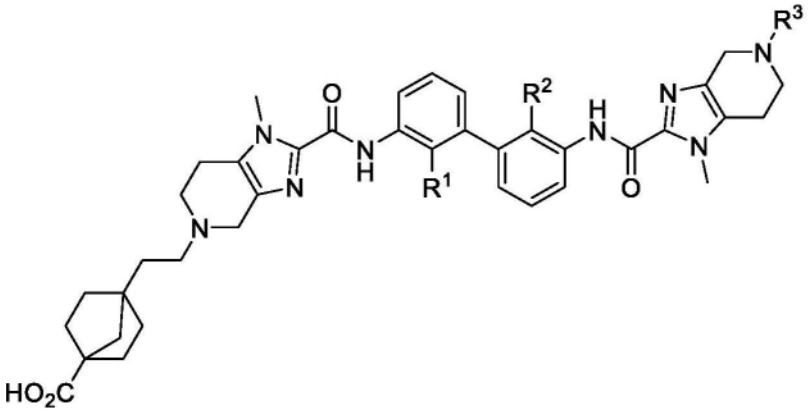
[0007] PD-1的结构由胞外免疫球蛋白可变样结构域继之以跨膜区和胞内结构域组成(Parry等,Mol Cell Biol 2005,9543-9553)。胞内结构域含有定位于免疫受体酪氨酸基抑制基序和免疫受体酪氨酸基转换基序中的两个磷酸化位点,这表明PD-1负向调控T细胞受体介导的信号。PD-1具有两个配体PD-L1和PD-L2(Parry等,Mol Cell Biol 2005,9543-9553;Latchman等,Nat Immunol 2001,2,261-268),并且它们在它们的表达模式方面有所不同。PD-L1蛋白在巨噬细胞和树突细胞上响应于脂多糖和GM-CSF治疗而上调,而在T细胞和B细胞上则在T细胞受体和B细胞受体信号传导之后上调。PD-L1还在几乎所有肿瘤细胞上高度表达,并且在IFN-γ治疗之后表达进一步增加(Iwai等,PNAS2002,99(19):12293-7;Blank等,Cancer Res 2004,64(3):1140-5)。事实上,肿瘤PD-L1表达状态已在多种肿瘤类型中显示具预后性(Wang等,Eur J Surg Oncol 2015;Huang等,Oncol Rep 2015;Sabatier等,Oncotarget 2015,6(7):5449-5464)。相比之下,PD-L2表达更受限并且主要由树突细胞表达(Nakae等,J Immunol 2006,177:566-73)。PD-1在T细胞上与其配体PD-L1和PD-L2的连结传递一种信号,所述信号抑制IL-2和IFN-γ产生以及在T细胞受体活化后所诱导的细胞增殖(Carter等,Eur J Immunol 2002,32(3):634-43;Freeman等,J Exp Med 2000,192(7):1027-34)。所述机制涉及招募SHP-2或SHP-1磷酸酶以抑制T细胞受体信号传导,诸如Syk和Lck磷酸化(Sharpe等,Nat Immunol 2007,8,239-245)。PD-1信号传导轴的活化还减

弱PKC-θ活化环磷酸化,这是活化NF-κB和AP1路径以及产生诸如IL-2、IFN-γ以及TNF等细胞因子所必需的(Sharpe等,Nat Immunol 2007,8,239-245;Carter等,Eur J Immunol 2002,32(3):634-43;Freeman等,J Exp Med 2000,192(7):1027-34)。

[0008] 来自临床前动物研究的若干条证据表明PD-1和它的配体负向调控免疫反应。已证实PD-1-缺陷型小鼠发展狼疮样肾小球性肾炎和扩张型心肌病(Nishimura等,Immunity 1999,11:141-151;Nishimura等,Science 2001,291:319-322)。使用慢性感染的LCMV模型,已证实PD-1/PD-L1相互作用抑制病毒特异性CD8 T细胞的效应功能的活化、扩大以及获得(Barber等,Nature 2006,439,682-7)。总而言之,这些数据支持用以阻断PD-1-介导的抑制性信号传导级联反应以加强或"拯救"T细胞反应的治疗方法的发展。因此,对阻断PD-1/PD-L1蛋白质/蛋白质相互作用的新化合物存在需要。

发明内容

[0009] 本公开尤其提供了一种式(I)化合物:

[0010] 

(I)

[0011] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中组成变量在本文中有所规定。本公开还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0012] 本公开还提供了抑制PD-1/PD-L1相互作用的方法,所述方法包括向患者施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

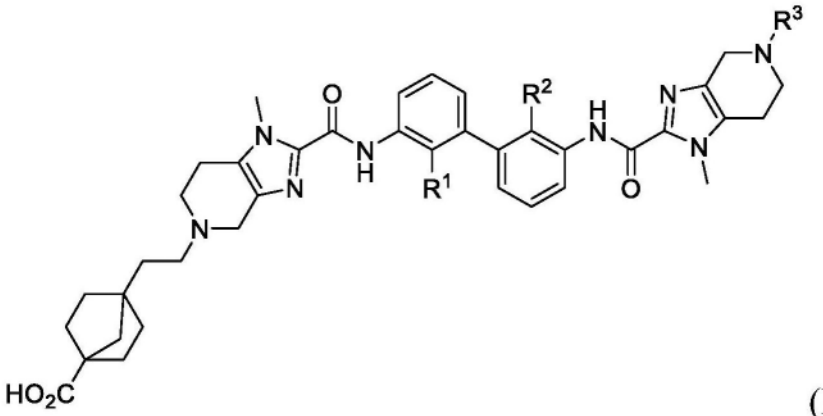
[0013] 本公开还提供了与抑制PD-1/PD-L1相互作用相关的治疗疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0014] 本公开还提供了增强、刺激和/或增加患者的免疫反应的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

具体实施方式

[0015] I.化合物

[0016] 本公开尤其提供了式I化合物:

[0017] 

(I)

[0018] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0019] R^1为甲基、CN、F、Cl或Br;

[0020] R^2为甲基、CN、F、Cl或Br;并且

[0021] R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基或4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-,其中5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基以及4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基以及4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$、CH_3、F、Cl、Br、CN、乙基以及丙基。

[0022] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0023] R^1为甲基、CN、F、Cl或Br;

[0024] R^2为甲基、CN、F、Cl或Br;并且

[0025] R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基或4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-,其中5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基以及4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基以及4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$以及CH_3。

[0026] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0027] R^1为甲基、CN、F、Cl或Br;

[0028] R^2为甲基、CN、F、Cl或Br;并且

[0029] R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基或4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-,其中5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基以及4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的

C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基、4元至6元杂环烷基以及4元至6元杂环烷基-C_{1-2}烷基-各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH以及OH。

[0030] 在一些实施方案中,R^1为甲基、F、Cl或Br。在一些实施方案中,R^1为甲基。在一些实施方案中,R^1为F、Cl或Br。在一些实施方案中,R^1为Cl。在一些实施方案中,R^1为甲基或Cl。在一些实施方案中,R^1为CN。在一些实施方案中,R^1为F。在一些实施方案中,R^1为Br。

[0031] 在一些实施方案中,R^2为甲基。在一些实施方案中,R^2为CN。在一些实施方案中,R^2为F、Cl或Br。在一些实施方案中,R^2为Cl。在一些实施方案中,R^2为甲基、CN或Cl。在一些实施方案中,R^2为F。在一些实施方案中,R^2为Br。

[0032] 在一些实施方案中,R^1为Cl并且R^2为Cl。

[0033] 在一些实施方案中,R^1为Cl并且R^2为甲基。

[0034] 在一些实施方案中,R^1为甲基并且R^2为Cl。

[0035] 在一些实施方案中,R^1为Cl并且R^2为CN。

[0036] 在一些实施方案中,R^1为甲基并且R^2为甲基。

[0037] 在一些实施方案中,R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$、CH_3、F、Cl、Br、CN、乙基以及丙基。

[0038] 在一些实施方案中,R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$以及CH_3。

[0039] 在一些实施方案中,R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH以及OH。

[0040] 在一些实施方案中,R^3上的1或2个取代基独立地选自$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$以及CH_3。在一些实施方案中,R^3上的取代基为$CONH_2$。在一些实施方案中,R^3上的取代基为SO_2NH_2。在一些实施方案中,R^3上的取代基为COOH。在一些实施方案中,R^3上的取代基为OH。在一些实施方案中,R^3上的取代基为$CON(CH_3)_2$。在一些实施方案中,R^3上的取代基为CH_3。在一些实施方案中,R^3上的取代基为F。在一些实施方案中,R^3上的取代基为Cl。在一些实施方案中,R^3上的取代基为Br。在一些实施方案中,R^3上的取代基为CN。在一些实施方案中,R^3上的取代基为乙基。在一些实施方案中,R^3上的取代基为丙基。

[0041] 在一些实施方案中,R^3为H。

[0042] 在一些实施方案中,R^3为C_{1-4}烷基,任选用1或2个独立地选自COOH、OH以及CON$(CH_3)_2$的取代基取代。

[0043] 在一些实施方案中,R^3为C_{1-4}烷基,任选用1或2个独立地选自COOH和OH的取代基取代。

[0044] 在一些实施方案中,R^3为甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基或4-羧基丁基。

[0045] 在一些实施方案中,R^3为甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基或2-羧基-2-甲基丙基。

[0046] 在一些实施方案中,R^3为C_{3-8}环烷基,任选用1或2个独立地选自COOH、OH以及CH_3的取代基取代。

[0047] 在一些实施方案中,R^3为C_{3-8}环烷基,任选用1或2个独立地选自COOH和OH的取代基取代。

[0048] 在一些实施方案中,R^3为C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-,任选用1或2个独立地选自COOH和OH的取代基取代。

[0049] 在一些实施方案中,R^3为C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基,任选用1或2个独立地选自COOH和OH的取代基取代。

[0050] 在一些实施方案中,R^3为环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(4-羧基环己基)乙基(例如(反-4-羧基环己基)乙基或(顺-4-羧基环己基)乙基))或4-羧基-4-甲基环己基(例如顺-4-羧基-4-甲基环己基或反-4-羧基-4-甲基环己基)。

[0051] 在一些实施方案中,R^3为环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基或4-羧基苯乙基。

[0052] 在一些实施方案中,R^3为5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基,任选用1或2个独立地选自$CONH_2$、SO_2NH_2以及COOH的取代基取代。

[0053] 在一些实施方案中,R^3为4元至6元杂环烷基,任选用1或2个独立地选自$CONH_2$、SO_2NH_2以及COOH的取代基取代。

[0054] 在一些实施方案中,R^3为(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基或(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基。

[0055] 在一些实施方案中,R^3为H、甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基、(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基、4-羧基丁基、(4-羧基环己基)乙基(例如(反-4-羧基环己基)乙基或(顺-4-羧基环己基)乙基))或4-羧基-4-甲基环己基

(例如顺-4-羧基-4-甲基环己基或反-4-羧基-4-甲基环己基)。

[0056] 在一些实施方案中,R^3为H、甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基或(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基。

[0057] 在一些实施方案中,R^3为甲基。

[0058] 在一些实施方案中,R^3为乙基。

[0059] 在一些实施方案中,R^3为异丙基。

[0060] 在一些实施方案中,R^3为1,3-二羟基丙-2-基。

[0061] 在一些实施方案中,R^3为2,3-二羟基丙基。

[0062] 在一些实施方案中,R^3为2-羟基丙基。

[0063] 在一些实施方案中,R^3为2-羟基乙基。

[0064] 在一些实施方案中,R^3为3-羟基丙基。

[0065] 在一些实施方案中,R^3为羧基甲基。

[0066] 在一些实施方案中,R^3为3-羧基丙基。

[0067] 在一些实施方案中,R^3为2-羧基-2-甲基丙基。

[0068] 在一些实施方案中,R^3为环丁基。

[0069] 在一些实施方案中,R^3为4-羟基环己基。

[0070] 在一些实施方案中,R^3为(1-羧基环丙基)甲基。

[0071] 在一些实施方案中,R^3为(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基。

[0072] 在一些实施方案中,R^3为(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基。

[0073] 在一些实施方案中,R^3为(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基。

[0074] 在一些实施方案中,R^3为(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基。

[0075] 在一些实施方案中,R^3为4-羧基苯乙基。

[0076] 在一些实施方案中,R^3为(1H-吡唑-3-基)甲基。

[0077] 在一些实施方案中,R^3为四氢-2H-吡喃-4-基。

[0078] 在一些实施方案中,R^3为1-氨基甲酰基哌啶-4-基。

[0079] 在一些实施方案中,R^3为1-氨磺酰基哌啶-4-基。

[0080] 在一些实施方案中,R^3为(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基。

[0081] 在一些实施方案中,R^3为4-羧基丁基。

[0082] 在一些实施方案中,R^3为(4-羧基环己基)乙基(例如(反-4-羧基环己基)乙基或(顺-4-羧基环己基)乙基))。

[0083] 在一些实施方案中,R^3为4-羧基-4-甲基环己基(例如顺-4-羧基-4-甲基环己基或反-4-羧基-4-甲基环己基)。

[0084] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0085] R^1为甲基、CN、F、Cl或Br;

[0086] R^2为甲基、CN、F、Cl或Br;并且

[0087] R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$以及CH_3。

[0088] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0089] R^1为甲基、CN、F、Cl或Br;

[0090] R^2为甲基、CN、F、Cl或Br;并且

[0091] R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH以及OH。

[0092] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0093] R^1为甲基或Cl;

[0094] R^2为甲基、CN或Cl;并且

[0095] R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、OH、$CON(CH_3)_2$以及CH_3。

[0096] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0097] R^1为甲基或Cl;

[0098] R^2为甲基、CN或Cl;并且

[0099] R^3为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基或4元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基和4元至6元杂环烷基各自具有一个或两个选自O、N以及S的杂原子作为环成员,并且其中R^3的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基-、C_{6-10}芳基-C_{1-2}烷基、5元至6元杂芳基-C_{1-2}烷基以及4元至6元杂环烷基各自任选用1或2个独立地选自以下的取代基取代:$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH以及OH。

[0100] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0101] R^1为甲基或Cl;

[0102] R^2为甲基、CN或Cl;并且

[0103] R^3为H、甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基、(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基、4-羧基丁基、(4-羧基环己基)乙基(例如(反-4-羧基环己基)乙基或(顺-4-羧基环己基)乙基))或4-羧基-4-甲基环己基(例如顺-4-羧基-4-甲基环己基或反-4-羧基-4-甲基环己基)。

[0104] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0105] R^1为甲基或Cl;

[0106] R^2为甲基、CN或Cl;并且

[0107] R^3为H、甲基、乙基、异丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、羧基甲基、3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、环丁基、4-羟基环己基、(1-羧基环丙基)甲基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基、(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基、(4-羧基双环[2.2.2]辛-1-基)甲基、(3-羧基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基、4-羧基苯乙基、(1H-吡唑-3-基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-氨基甲酰基哌啶-4-基、1-氨磺酰基哌啶-4-基或(3-羧基-1H-吡唑-5-基)甲基。

[0108] 在一些实施方案中,本文提供了一种选自以下的化合物:

[0109] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0110] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0111] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0112] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-乙基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0113] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-异丙基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0114] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-环丁基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0115] 4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,

7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0116] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-5-(1-氨磺酰基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0117] 4-(2-(2-((3'-(5-((1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0118] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(1,3-二羟基丙-2-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0119] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(2,3-二羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0120] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0121] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0122] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(3-羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0123] 4,4'-(((((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸);

[0124] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0125] 4-(2-(2-((3'-(5-(羧基甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0126] 4-(2-(2-((3'-(5-(3-羧基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0127] 4-(2-(2-((3'-(5-(2-羧基-2-甲基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0128] 4-(2-(2-((3'-(5-((1-羧基环丙基)甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四

氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0129] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸;

[0130] 3-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸;

[0131] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0132] 5-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸;

[0133] 4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0134] 4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0135] 4-(2-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0136] 4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0137] 4-(2-(2-((2-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0138] 4-(2-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0139] 4,4'-(((((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸);

[0140] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0141] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-

5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0142] 4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0143] 4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0144] 4-(2-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0145] 4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0146] 4-(2-(2-((2'-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0147] 4-(2-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0148] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0149] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0150] 4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0151] 4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0152] 4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0153] 4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0154] 4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-

5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0155] 4,4'-(((((2-氯-2'-氰基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸);

[0156] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-氰基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0157] 4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0158] 4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸);

[0159] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0160] 4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0161] 4-(2-(2-((3'-(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-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0162] 4-(2-(2-((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-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0163] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;以及

[0164] 4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0165] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0166] 在一些实施方案中,本文提供了一种选自以下的化合物:

[0167] 4-(2-(2-((3'-(5-(2-(4-羧基环己基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0168] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基丁基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0169] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(5-(二甲基氨基)-5-氧代戊基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0170] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基-4-甲基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;

[0171] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0172] 在一些实施方案中,本文提供了一种式I化合物,其中一个或多个氢原子由氘置换,或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0173] 在一些实施方案中,化合物选自本文所提供的实例。

[0174] 应进一步了解,本发明为清楚起见在单独实施方案的背景中所描述的某些特征也可以组合形式提供于单一实施方案中(而所述实施方案旨在为组合的,如同以多项从属形式撰写一般)。反过来,本发明为简便起见在单一实施方案背景中所描述的各个特征也可单独或以任何适合的子组合形式提供。因此,预期作为被描述为式(I)化合物的实施方案的特征可以任何适合的组合形式加以组合。

[0175] 在本说明书中的各个位置,以组或以范围形式公开化合物的某些特征。此类公开内容特定来说旨在包括此类组和范围的成员的每个个别子组合。举例来说,术语"C_{1-6}烷基"具体地说旨在个别地公开(但不限于)甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基以及C_6烷基。

[0176] 术语"n元",其中n为整数,典型地描述部分中成环原子的数目,其中成环原子的数目为n。举例来说,哌啶基为6元杂环烷基环的实例,吡唑基为5元杂芳基环的实例,吡啶基为6元杂芳基环的实例,并且1,2,3,4-四氢-萘为10-元环烷基的实例。

[0177] 在本说明书中的各个位置,可描述定义二价键联基团的变量。各键联取代基具体地说旨在包括键联取代基的正向与反向形式。举例来说,-NR(CR'R")$_n$-包括-NR(CR'R")$_n$-与-(CR'R")$_n$NR-两者并且旨在个别地公开所述形式中的每一者。在结构需要键联基团的情况下,针对所述基团所列的马库西变量(Markush variable)应理解为键联基团。举例来说,如果结构需要键联基团并且针对所述变量的马库西基团定义列举"烷基"或"芳基",那么应了解"烷基"或"芳基"分别代表键联亚烷基或亚芳基。

[0178] 术语"取代的"意味着原子或原子团在形式上置换氢作为连接至另一基团的"取代基"。除非另外指出,否则术语"取代的"是指任何水平的取代,例如单取代、双取代、三取代、四取代或五取代(在准许此类取代的情况下)。取代基为独立选择的,并且取代可位于任何化学可及位置。应了解,给定原子处的取代受价数限制。应了解,给定原子处的取代产生化学上稳定的分子。短语"任选取代"意指未取代或取代的。术语"取代的"意味着氢原子被移除并且由取代基置换。单个二价取代基(例如氧代)可置换两个氢原子。

[0179] 术语"C_{n-m}"指示包括终点的范围,其中n和m为整数并且指示碳的数目。实例包括C_{1-4}、C_{1-6}等。

[0180] 单独或与其他术语组合使用的术语"烷基"是指可为直链或分支链的饱和烃基。术语"C_{n-m}烷基"是指具有n至m个碳原子的烷基。烷基形式上对应于一个C-H键由烷基与化合物其余部分的连接点置换的链烷。在一些实施方案中,烷基含有1至6个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于诸如以下化学基团:甲

基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物,诸如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等。

[0181] 单独或与其他术语组合使用的术语“烯基”是指对应于具有一个或多个碳-碳双键的烷基的直链或分支链烃基。烯基形式上对应于一个C-H键由烯基与化合物其余部分的连接点置换的链烯。术语“C_{n-m}烯基”是指具有n至m个碳的烯基。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。示例性烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0182] 单独或与其他术语组合使用的术语“炔基”是指对应于具有一个或多个碳-碳三键的烷基的直链或分支链烃基。炔基形式上对应于一个C-H键由烷基与化合物其余部分的连接点置换的炔。术语“C_{n-m}炔基”是指具有n至m个碳的炔基。示例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。

[0183] 单独或与其他术语组合使用的术语“亚烷基”是指二价烷基键联基团。亚烷基形式上对应于两个C-H键由亚烷基与化合物其余部分的连接点置换的链烷。术语“C_{n-m}亚烷基”是指具有n至m个碳原子的亚烷基。亚烷基的实例包括但不限于乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基等。

[0184] 单独或与其他术语组合使用的术语“烷氧基”是指式-O-烷基的基团,其中烷基如上文所定义。术语“C_{n-m}烷氧基”是指烷基具有n至m个碳的烷氧基。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施方案中,烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0185] 术语“氨基”是指式-NH_2的基团。

[0186] 术语“氨基甲酰基”是指式-C(O)NH_2的基团。

[0187] 单独或与其他术语组合使用的术语“羰基”是指-C(=O)-基团,该基团也可写为C(O)。

[0188] 术语“氰基”或“腈”是指式-C≡N的基团,该基团也可写为-CN。

[0189] 单独或与其他术语组合使用的术语“卤基”或“卤素”是指氟基、氯基、溴基以及碘基。在一些实施方案中,“卤基”是指选自F、Cl或Br的卤素原子。在一些实施方案中,卤基为F。在一些实施方案中,卤基为Cl。

[0190] 如本文所用的术语“卤烷基”是指其中氢原子中的一者或多者已由卤素原子置换的烷基。术语“C_{n-m}卤烷基”是指具有n至m个碳原子和至少一个至{2(n至m)+1}个卤素原子(这些卤素原子可相同或不同)的C_{n-m}烷基。在一些实施方案中,卤素原子为氟原子。在一些实施方案中,卤烷基具有1至6或1至4个碳原子。示例性卤烷基包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5等。在一些实施方案中,卤烷基为氟烷基。

[0191] 单独或与其他术语组合使用的术语“卤烷氧基”是指具有式-O-卤烷基的基团,其中卤烷基如上文所定义。术语“C_{n-m}卤烷氧基”是指卤烷氧基,其卤烷基具有n至m个碳。示例性卤烷氧基包括三氟甲氧基等。在一些实施方案中,卤烷氧基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0192] 术语“氧代”是指作为二价取代基的氧原子,所述氧原子在连接至碳时形成羰基,或连接至杂原子形成亚砜或砜基,或N-氧化物基团。在一些实施方案中,杂环基可任选由1

或2个氧代(=O)取代基取代。

[0193] 术语“硫离子基(sulfido)”是指作为二价取代基的硫原子,所述硫原子在连接至碳时形成硫羰基(C=S)。

[0194] 术语“芳族”是指具有含有芳族特征(即具有(4n+2)离域π(pi)电子,其中n为整数)的一个或多个多不饱和环的碳环或杂环。

[0195] 单独或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指芳族烃基,所述芳族烃基可为单环或多环的(例如具有2个稠环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括例如苯基、萘基、二氢茚基、茚基等。在一些实施方案中,芳基具有6至约10个碳原子。在一些实施方案中,芳基具有6个碳原子。在一些实施方案中,芳基具有10个碳原子。在一些实施方案中,芳基为苯基。在一些实施方案中,芳基为萘基。

[0196] 本文所用的术语“杂原子”意在包括硼、磷、硫、氧以及氮。

[0197] 单独或与其他术语组合使用的术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有至少一个选自硫、氧以及氮的杂原子环成员的单环或多环芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基环具有1、2、3或4个独立地选自硼、磷、氮、硫以及氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任何成环N均可为N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基具有5-14个环原子,包括碳原子以及1、2、3或4个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-14或5-10个环原子,包括碳原子以及1、2、3或4个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-6个环原子以及1或2个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基为五元或六元杂芳基环。在其他实施方案中,杂芳基为八元、九元或十元稠合双环杂芳基环。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基(pyridinyl/pyridyl)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、唑基(azolyl)、噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基(包括1,2-萘啶、1,3-萘啶、1,4-萘啶、1,5-萘啶、1,6-萘啶、1,7-萘啶、1,8-萘啶、2,3-萘啶以及2,6-萘啶)、吲哚基、苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并异噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、嘌呤基等。

[0198] 五元杂芳基环为具有五个环原子的杂芳基,其中一个或多(例如1、2或3)个环原子独立地选自N、O以及S。示例性五元环杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基以及1,3,4-噁二唑基。

[0199] 六元杂芳基环为具有六个环原子的杂芳基,其中一个或多(例如1、2或3)个环原子独立地选自N、O以及S。示例性六元环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基以及哒嗪基。

[0200] 单独或与其他术语组合使用的术语“环烷基”是指非芳族烃环系统(单环、双环或多环),包括环化烷基和烯基。术语“C_{n-m}环烷基”是指具有n至m个环成员碳原子的环烷基。环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠环)基团和螺环。环烷基可具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个成环碳(C_{3-14})。在一些实施方案中,环烷基具有3至14个环成员、3至10个环成员、3至6个环成员、3至5个环成员或3至4个环成员。在一些实施方案中,环烷基为单环的。在一些实施方案中,环烷基为单环或双环的。在一些实施方案中,环烷基为C_{3-6}单环环烷基。环烷基的成环碳原子可任选发生氧化以形成氧代或硫离子基。环烷基还包括亚环烷基。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基的定义中还包

括具有一个或多个稠合至环烷基环(即与环烷基环共同具有键)的芳族环的部分,例如环戊烷、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的环烷基可通过任何成环原子,包括稠合芳族环的成环原子进行连接。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环已二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基(norpinyl)、降莪基(norcarnyl)、双环[1.1.1]戊基(pentanyl)、双环[2.1.1]己基(hexanyl)、双环[2.2.1]庚基(heptanyl)、双环[2.2.2]辛基(octanyl)等。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0201] 单独或与其他术语组合使用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环系统,所述非芳族环或环系统可任选含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分,其具有至少一个独立地选自硼、氮、硫、氧以及磷的杂原子环成员,并且其具有4-14个环成员、4-10个环成员、4-7个环成员或4-6个环成员。术语“杂环烷基”内包括单环4元、5元、6元以及7元杂环烷基。杂环烷基可包括单环或双环或多环(例如具有两个或三个稠合或桥接环)环系统或螺环。在一些实施方案中,杂环烷基为具有1、2或3个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选发生氧化以形成氧代或硫离子基或其他氧化键联(例如C(O)、S(O)、C(S)或$S(O)_2$、N-氧化物等)或氮原子可发生季铵化。杂环烷基可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个稠合至杂环烷基环(即与杂环烷基环共同具有键)的芳族环的部分,例如哌啶、吗啉、氮呼等苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的杂环烷基可通过任何成环原子,包括稠合芳族环的成环原子进行连接。杂环烷基的实例包括氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、二氢苯并呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、吗啉基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷酰基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、托品基(tropanyl)、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基以及硫代吗啉基。

[0202] 在某些位置,定义或实施方案是指特定环(例如氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另外指出,否则这些环可连接至任何环成员,前提条件为不超过原子的价数。举例来说,氮杂环丁烷环可连接在环的任何位置,而氮杂环丁-3-基环连接在3-位置。

[0203] 本文所描述的化合物可为不对称的(例如具有一个或多个立体中心)。除非另外指出,否则旨在为所有立体异构体,诸如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物可分离成光学活性或外消旋形式。关于如何由非光学活性起始物质制备光学活性形式的方法为本领域中已知的,诸如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可存在于本文所描述的化合物中,并且本发明中涵盖所有此类稳定异构体。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体并且可分离为异构体的混合物形式或分开的异构体形式。

[0204] 可通过本领域中已知的许多方法中的任一者来进行化合物的外消旋混合物的拆分。一种方法包括使用手性拆分酸的分步再结晶,所述手性拆分酸为光学活性的成盐有机酸。适合用于分步再结晶方法的拆分剂为例如光学活性酸,诸如D和L形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、苦杏仁酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸,诸如β-樟脑磺酸。适合用于分步结晶方法的其他拆分剂包括立体异构纯形式的α-甲基-苯甲基-胺(例如S和R形式,或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨醇、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基

乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0205] 还可通过在填充有光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行外消旋混合物的拆分。适合的洗脱溶剂组合物可由本领域技术人员确定。

[0206] 在一些实施方案中,本发明化合物具有(R)-组态。在其他实施方案中,化合物具有(S)-组态。除非另外指出,否则在具有超过一个手性中心的化合物中,化合物中的手性中心中的每一者可独立地为(R)或(S)。

[0207] 本发明化合物还包括互变异构体形式。互变异构体形式由单键与相邻双键交换以及伴随的质子迁移产生。互变异构体形式包括质子异变互变异构体,所述质子异变互变异构体为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例性质子异变互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对以及环形形式,其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吲哚和2H-异吲哚以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构体形式可处于平衡中或通过适当取代在空间上锁定为一种形式。

[0208] 本发明化合物还可包括存在于中间物或最终化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。举例来说,氢的同位素包括氚和氘。本发明化合物的一个或多个组成原子可用呈天然或非天然丰度的原子的同位素置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括至少一个氘原子。举例来说,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可用氘置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括两个或更多个氘原子。在一些实施方案中,化合物包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氘原子。用于将同位素纳入有机化合物中的合成方法为本领域中已知的。

[0209] 如本文所用的术语“化合物”意在包括所展示结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体以及同位素。所述术语还意在指本发明化合物,不管它们是如何制备,例如合成、通过生物过程(例如代谢或酶转化)或它们的组合。

[0210] 所有化合物和其药学上可接受的盐可与其他物质(诸如水和溶剂)一起存在(例如水合物和溶剂合物)或可为分离的。当呈固态时,本文所描述的化合物和其盐可以各种形式存在并且可例如采取溶剂合物,包括水合物的形式。化合物可呈任何固态形式,诸如多晶型物或溶剂合物,因此除非明确指明,否则本说明书中提到化合物和其盐应理解为涵盖化合物的任何固态形式。

[0211] 在一些实施方案中,本发明化合物或其盐为大体上分离的。“大体上分离”意味着化合物至少部分或大体上与形成或检测到它的环境分离。部分分离可包括例如富含本发明化合物的组合物。大体分离可包括含有以重量计至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%或至少约99%的本发明化合物或其盐的组合物。

[0212] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断范围内适合用于与人和动物的组织接触而不会有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症并且符合合理效益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0213] 如本文所用的表述“周围温度”和“室温”为本领域中所理解的,并且通常指大致为进行反应的房间温度的温度,例如反应温度,例如约20℃至约30℃的温度。

[0214] 本发明还包括本文所描述的化合物的药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的

盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过将现有酸或碱部分转化成其盐形式来对母体化合物进行改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于诸如胺等碱性残基的矿物酸盐或有机酸盐;诸如羧酸等酸性残基的碱金属盐或有机盐;等。本发明的药学上可接受的盐包括所形成的母体化合物的例如来自无毒无机或有机酸的无毒盐。可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成本发明的药学上可接受的盐。一般来说,可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸于水中或有机溶剂中或两者的混合物中反应来制备此类盐;一般来说,如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)等非水介质为优选的。在Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,(Mack Publishing Company,Easton,1985),第1418页;Berge等,J.Pharm.Sci.,1977,66(1),1-19以及Stahl等,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,(Wiley,2002)中可找到适合的盐的清单。在一些实施方案中,本文所描述的化合物包括N-氧化物形式。

[0215] II.合成

[0216] 本发明的化合物,包括其盐,可使用已知有机合成技术来制备并且可根据许多可能的合成途径中的任一者来合成。

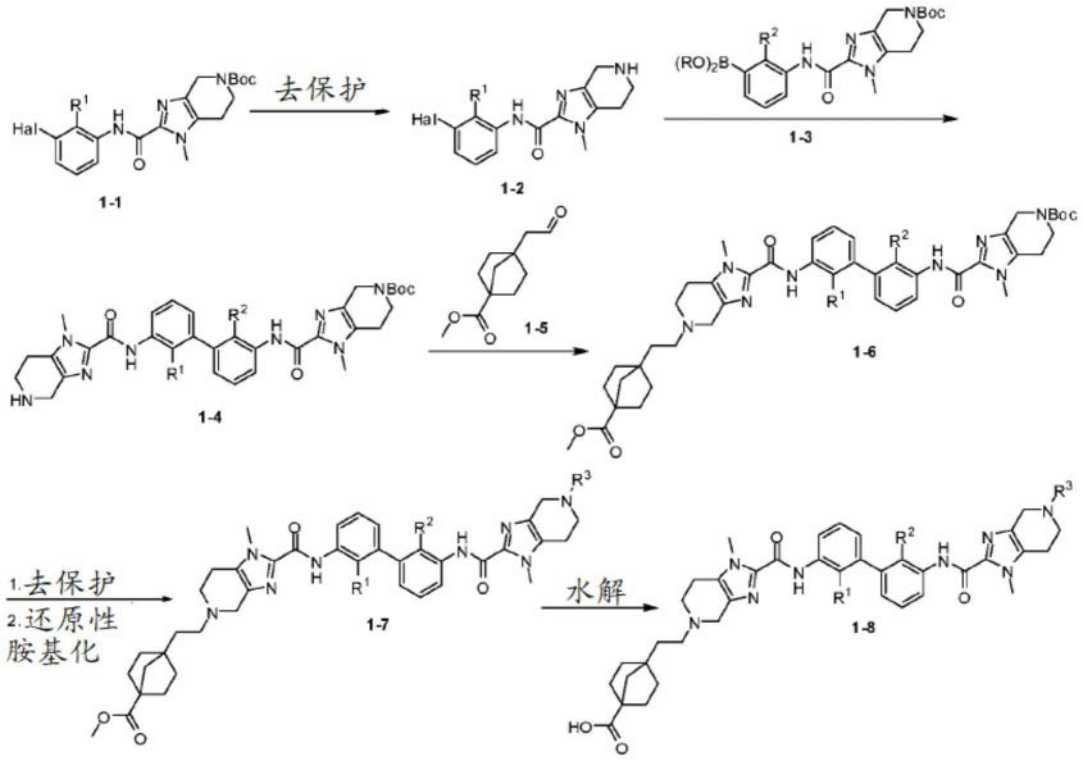
[0217] 用于制备本发明化合物的反应可在有机合成领域技术者可容易选择的适合溶剂中进行。适合的溶剂在进行反应的温度(例如可在溶剂冻结温度至溶剂沸腾温度范围内的温度)下可与起始物质(反应物)、中间物或产物大体上不具反应性。给定反应可在一种溶剂或超过一种溶剂的混合物中进行。根据特定反应步骤,可由熟练技工选择适合用于特定反应步骤的溶剂。

[0218] 本发明化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和去保护。对保护和去保护的需要以及对适当保护基的选择可由本领域技术人员容易地确定。例如Kocienski,Protecting Groups,(Thieme,2007);Robertson,Protecting Group Chemistry,(Oxford University Press,2000);Smith等,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第6版(Wiley,2007);Peturssion等,“Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry”,J.Chem.Educ.,1997,74(11),1297;以及Wuts等,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,(Wiley,2006)中描述了保护基团的化学性质。

[0219] 可根据本领域中已知的任何适合方法来监测反应。举例来说,可通过光谱手段(诸如核磁共振光谱法(例如^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如UV-可见)、质谱法)或通过色谱法(诸如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC))来监测产物形成。

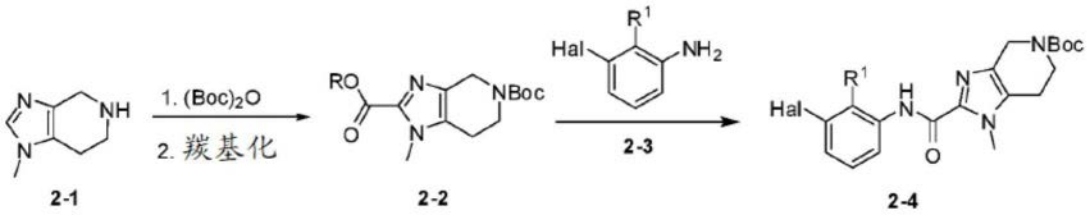
[0220] 可使用流程1中所示的方法来合成式1-8的化合物。可在酸性条件(例如盐酸或三氟乙酸)下将Boc保护的化合物1-1去保护以提供胺1-2。卤基取代的化合物1-2与式1-3的硼酸酯在标准条件下的钯催化的交叉偶合反应(诸如铃木偶合反应(Suzuki coupling reaction),例如在存在钯催化剂和适合的碱的情况下)可产生式1-4的化合物。胺1-4与4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯1-5在还原性胺化条件下(例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠作为还原剂)的反应产生式1-6的化合物。在酸性条件(例如盐酸或三氟乙酸)下移除化合物1-6的Boc基团之后,可使用对应醛或酮通过还原性胺化将R^{3}基团引至所得胺以产生式1-7的化合物。然后可在碱性条件下将酯1-7水解以提供式1-8的所需化合物。

[0221] 流程1

[0222] 

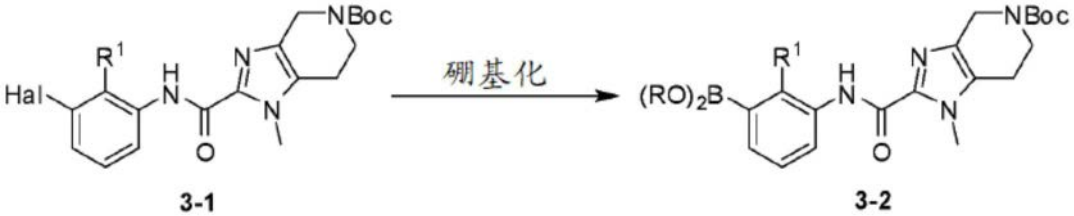
[0223] 可使用流程2中所示的方法来合成式2-4的化合物。可用Boc保护化合物2-1中的游离胺。可通过诸如但不限于正丁基锂的强碱将所得化合物去质子化以产生对应杂芳基锂中间物,对应杂芳基锂中间物可进一步与烷基氯甲酸酯反应,得到式2-2的酯。酯2-2与卤基取代的苯胺2-3在存在诸如但不限于叔丁醇钾等适合的碱的情况下反应可得到式2-4的所需化合物。

[0224] 流程2

[0225] 

[0226] 可根据流程3来制备式3-2的化合物。卤基取代的化合物3-1可在标准条件下转化为硼酸酯3-2[例如在存在联硼酸频那醇酯(bis(pinacolato)diboron)以及诸如四(三苯基膦)钯(0)和乙酸钯(II)等钯催化剂的情况下]。

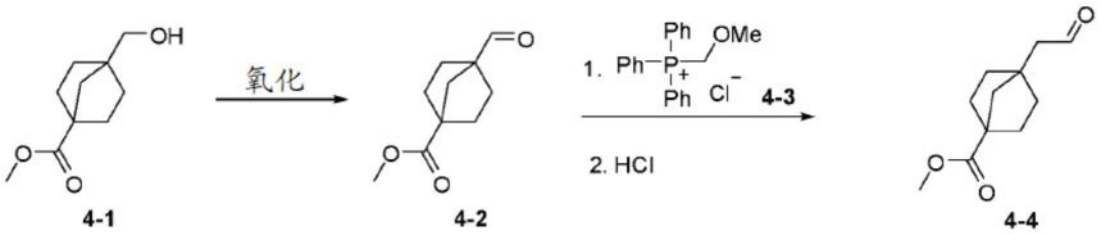
[0227] 流程3

[0228] 

[0229] 可根据流程4来制备化合物4-4。在存在诸如但不限于戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)或氯铬酸吡啶等氧化剂的情况下醇4-1可转化为醛4-2。醛4-2可在存

在氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻4-3的情况下在维悌希反应(Wittig reaction)中延长一个碳原子以形成烯醇醚,烯醇醚可在酸性条件(例如盐酸)下进一步水解以提供所需化合物4-4。

[0230] 流程4

[0231] 

[0232] III.化合物的用途

[0233] 本公开的化合物可抑制PD-1/PD-L1蛋白质/蛋白质相互作用的活性,并且因此,适合用于治疗与PD-1的活性相关的疾病和病症以及与PD-L1,包括它与其他蛋白质(诸如PD-1和B7-1(CD80))的相互作用相关的疾病和病症。在某些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体可用于治疗性施用以增强、刺激和/或增加癌症、慢性感染或败血症中的免疫性,包括增强对接种的反应。在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制PD-1/PD-L1蛋白质/蛋白质相互作用的方法。所述方法包括向个体或患者施用式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物或如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。本公开的化合物可单独使用,与其他剂或疗法组合或作为佐剂或新佐剂用于治疗疾病或病症,包括癌症或感染疾病。对于本文所描述的用途,可使用本公开化合物中的任一者,包括其实施方案中的任一者。

[0234] 本公开的化合物抑制PD-1/PD-L1蛋白质/蛋白质相互作用,从而导致PD-1路径阻断。PD-1的阻断可增强包括人的哺乳动物对癌细胞和感染性疾病的免疫反应。在一些实施方案中,本公开在体内使用式(I)化合物或其盐或立体异构体使得癌性肿瘤的生长得到抑制而提供对个体或患者的治疗。式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物或如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐或立体异构体可用于抑制癌性肿瘤的生长。或者,如下文所描述,式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物或如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐或立体异构体可与其他剂或标准癌症治疗结合使用。在一个实施方案中,本公开提供了一种在体外抑制肿瘤细胞生长的方法。所述方法包括使肿瘤细胞在体外与式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物或如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐或立体异构体接触。在另一实施方案中,本公开提供了一种抑制个体或患者体内的肿瘤细胞生长的方法。所述方法包括向有需要的个体或患者施用治疗有效量的式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物或如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐或立体异构体。

[0235] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗癌症的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐。癌症的实例包括可使用本公开化合物抑制生长的那些癌症以及典型地对免疫治疗具反应性的癌症。

[0236] 在一些实施方案中,本公开提供了一种增强、刺激和/或增加患者的免疫反应的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或如本文所描述的结构式中的

任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或组合物或其盐。

[0237] 使用本公开的化合物可治疗的癌症的实例包括但不限于骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、食管癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病)、慢性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、儿童期实体肿瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或尿道癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤(spinal axis tumor)、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱发的癌症(包括由石棉诱发的那些癌症)以及所述癌症的组合。本公开化合物还可用于治疗转移性癌症,尤其表达PD-L1的转移性癌症。

[0238] 在一些实施方案中,使用本公开化合物可治疗的癌症包括黑素瘤(例如转移性恶性黑素瘤、皮肤黑素瘤)、肾脏癌(例如透明细胞癌)、前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌(例如乳腺侵入性癌)、结肠癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、鳞状细胞头颈癌(例如头部和颈部的鳞状细胞癌)、尿路上皮癌(例如膀胱癌、非肌肉侵入性膀胱癌(NMIBC))以及具有高微卫星不稳定性(MSI^{高})的癌症。另外,本公开包括可使用本公开化合物抑制生长的难治性或复发性恶性肿瘤。

[0239] 在一些实施方案中,使用本公开的化合物可治疗的癌症包括但不限于实体肿瘤(例如前列腺癌、结肠癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾脏癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、成胶质细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌(例如淋巴瘤、白血病(诸如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML))、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤)以及所述癌症的组合。

[0240] 在一些实施方案中,使用本公开的化合物可治疗的癌症包括但不限于胆管癌瘤、胆管癌、胆道癌、三阴性乳腺癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、平滑肌肉瘤、肝细胞癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、脑癌、脑肿瘤、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、基底细胞癌、软骨肉瘤、上皮样肉瘤、眼癌、输卵管癌、胃肠道癌、胃肠道间质瘤、毛细胞白血病、肠癌、胰岛细胞癌、口腔癌、口癌、咽喉癌、喉癌、唇癌、间皮瘤、颈癌、鼻腔癌、眼部癌症、眼部黑素瘤、骨盆癌、直肠癌、肾细胞癌、唾液腺癌、窦癌、脊髓癌、舌癌、管状癌瘤、尿道癌以及输尿管癌。

[0241] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗镰状细胞疾病和镰状细胞贫血症。

[0242] 在一些实施方案中,使用本发明的化合物可治疗的疾病和适应证包括但不限于血液癌、肉瘤、肺癌、胃肠道癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神经系统癌症、妇科癌症以及皮肤癌。

[0243] 示例性血液癌包括淋巴瘤和白血病,诸如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥散性大B细胞性淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括包

括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增殖性疾病(例如原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)以及特发性血小板增多症(ET))、骨髓发育异常综合征(MDS)、T细胞急性成淋巴细胞性淋巴瘤(T-ALL)以及多发性骨髓瘤(MM)。

[0244] 示例性肉瘤包括软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、横纹肉瘤(rhabdosarcoma)、纤维瘤、脂肪瘤、错构瘤以及畸胎瘤。

[0245] 示例性肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状细胞NSCLC)、小细胞肺癌、支气管癌(鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、软骨瘤性错构瘤以及间皮瘤。

[0246] 示例性胃肠道癌包括食管癌(癌瘤、鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、腺癌)、胰腺癌(导管腺癌、胰岛素瘤、胰升血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、vip瘤(vipoma))、小肠癌(腺癌、淋巴瘤、类癌肿瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠癌(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)以及结肠直肠癌(例如结肠直肠腺癌)。

[0247] 示例性泌尿生殖道癌包括肾癌(腺癌、威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor)[成肾细胞瘤])、膀胱和尿道癌(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)以及睾丸癌(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤)。在一些实施方案中,癌症为泌尿系统癌症(例如乳头状肾癌瘤、睾丸生殖细胞癌、难染性肾细胞癌、透明细胞肾癌或前列腺腺癌)。

[0248] 示例性肝癌包括肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌瘤、成肝细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤以及血管瘤。

[0249] 示例性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞肿瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤以及巨细胞肿瘤。

[0250] 示例性神经系统癌症包括颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤(meduoblastoma)、神经胶质瘤、室管膜瘤、胚组织瘤(松果体瘤)、成胶质细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、寡树突神经胶质瘤、许旺氏细胞瘤(schwannoma)、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)和脊髓癌(神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)以及成神经细胞瘤和莱尔米特-杜洛斯病(Lhermitte-Duclos disease)。

[0251] 示例性妇科癌症包括子宫癌(子宫内膜癌)、宫颈癌(宫颈癌、肿瘤前子宫颈发育异常)、卵巢癌(卵巢癌瘤(浆液性囊腺癌、浆液性腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤)、颗粒状膜鞘细胞肿瘤、塞托利-莱迪希细胞肿瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄形肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)以及输卵管癌(癌瘤)。

[0252] 示例性皮肤癌包括黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌(例如皮肤鳞状细胞癌)、卡波西氏肉瘤、胎块发育异常性痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤以及瘢痕瘤。在一些实施方案中,使用本公开的化合物可治疗的疾病和适应证包括但不限于镰状细胞疾病(例如镰状细

胞贫血症)、三阴性乳腺癌(TNBC)、脊髓发育异常综合征、睾丸癌、胆管癌、食管癌以及尿路上皮癌。

[0253] 使用本公开化合物进行PD-1路径阻断还可用于治疗感染,诸如病毒、细菌、真菌以及寄生虫感染。本公开提供了一种治疗诸如病毒感染等感染的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物、其盐。引起通过本公开方法可治疗的感染的病毒的实例包括但不限于人免疫缺陷病毒、人乳头状瘤病毒、流感、A、B、C或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、严重急性呼吸道综合征病毒、埃博拉病毒(ebola virus)以及麻疹病毒。在一些实施方案中,引起通过本公开方法可治疗的感染的病毒包括但不限于肝炎(A、B或C型)、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II和CMV、爱泼斯坦巴尔病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黄病毒、埃可病毒(echovirus)、鼻病毒、柯萨奇病毒(coxsackie virus)、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、HTLV病毒、登革热病毒(dengue virus)、乳头状瘤病毒、软疣病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒、结核病以及虫媒病毒性脑炎病毒。

[0254] 本公开提供了一种治疗细菌感染的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐。引起通过本公开方法可治疗的感染的病原菌的非限制性实例包括衣原体、立克次氏体细菌(rickettsial bacteria)、分支杆菌属、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌和淋球菌(conococci)、克雷伯氏杆菌属(klebsiella)、变形杆菌属、沙雷氏菌属、假单胞菌属、军团菌属(legionella)、白喉、沙门氏菌属、芽孢杆菌属、霍乱、破伤风、肉毒中毒、炭疽、瘟疫、钩端螺旋体病以及莱姆氏病(Lyme's disease)细菌。

[0255] 本公开提供了一种治疗真菌感染的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐。引起通过本公开的方法可治疗的感染的病原菌的非限制性实例包括念珠菌属(白色(albicans)念珠菌、克柔(krusei)念珠菌、光滑(glabrata)念珠菌、热带(tropicalis)念珠菌等)、新型隐球菌、曲菌属(烟(fumigatus)曲菌、黑(niger)曲菌等)、毛霉菌目属(毛霉属、犁头霉属、根霉)、申克孢子丝菌(Sporothrix schenkii)、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)以及荚膜组织胞浆菌。

[0256] 本公开提供了一种治疗寄生虫感染的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐。引起通过本公开方法可治疗的感染的病原寄生虫的非限制性实例包括溶组织内阿米巴(Entamoeba histolytica)、大肠纤毛虫、福氏耐伦里原虫(Naegleriafowleri)、棘阿米巴属(Acanthamoeba sp.)、兰伯氏贾第鞭毛虫(Giardia lambia)、隐孢子虫属、卡氏肺孢子虫(Pneumocystis carinii)、间日疟原虫(Plasmodium vivax)、微小巴贝虫(Babesia microti)、布氏锥虫(Trypanosoma brucei)、克氏锥虫(Trypanosoma cruzi)、杜氏利什曼虫(Leishmania donovani)、冈氏弓形虫(Toxoplasma gondi)以及巴西钩虫(Nippostrongylus brasiliensis)。

[0257] 本公开提供了一种治疗神经退行性疾病或病症的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐。神经退行性疾病或病症的非限制性实例包括阿茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、朊病毒病、运动神经元病、脊髓小脑共济失调以及脊髓性肌肉萎缩。

[0258] 据信式(I)化合物或其实施方案中的任一者可具有令人满意的药理学型态和有前景的生物制药性质,诸如毒理学型态、代谢和药代动力学性质、溶解度以及渗透率。应了解适当生物制药性质的测定在本领域技术人员的知识范围内,例如测定细胞中的细胞毒性或抑制某些靶标或通道以测定潜在毒性。

[0259] 术语“个体”或“患者”可互换地用于指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,并且最优选为人。

[0260] 短语“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人中引发研究者、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物或医学反应的活性化合物或药剂的量。

[0261] 如本文所用,术语“治疗(treating/treatment)”是指以下中的一者或多者:(1)抑制疾病;例如抑制经历或展现疾病、疾患或病症的病变或症状的个体的疾病、疾患或病症(即阻止病变和/或症状的进一步发展);以及(2)改善疾病;例如改善经历或展现疾病、疾患或病症的病变或症状的个体的疾病、疾患或病症(即使病变和/或症状逆转),诸如降低疾病的严重程度。

[0262] 在一些实施方案中,本发明化合物可用于预防或降低发展本文中所提到疾病中的任一者的风险;例如预防或降低可能易患所述疾病、疾患或病症但尚未经历或展现所述疾病的病变或症状的个体发展所述疾病、疾患或病症的风险。

[0263] 组合疗法

[0264] 免疫检查点疗法

[0265] 可将本公开的化合物与一种或多种免疫检查点抑制剂组合用于治疗疾病,诸如癌症或感染。示例性免疫检查点抑制剂包括针对诸如以下的免疫检查点分子的抑制剂:CBL-B、CD20、CD122、CD96、CD73、CD47、CSF1R、JAK、PI3Kδ、PI3Kγ、TAM、精氨酸酶、HPK1、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1以及PD-L2。在一些实施方案中,免疫检查点分子为选自以下的刺激性检查点分子:CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR以及CD137(4-1BB)。在一些实施方案中,免疫检查点分子为选自以下的抑制性检查点分子:A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT以及VISTA。在一些实施方案中,可将本文所提供的化合物与选自以下的一种或多种剂组合使用:KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂以及TGFβ抑制剂。

[0266] 在一些实施方案中,可将本文所提供的化合物与一种或多种免疫检查点分子的激动剂组合使用,例如OX40、CD27、GITR以及CD137(也称为4-1BB)。

[0267] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8以及CD137(也称为4-1BB)的激动剂。

[0268] 在一些实施方案中,CD137的激动剂为乌瑞鲁单抗(urelumab)。在一些实施方案中,CD137的激动剂为乌托米单抗(utomilumab)。

[0269] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为CD40的激动剂。在一些实施方案中,CD40的激动剂为CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M或Chi Lob 7/4。

[0270] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为ICOS的激动剂。在一些实施方案中,ICOS的激动剂为GSK-3359609、JTX-2011或MEDI-570。

[0271] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为CD28的激动剂。在一些实施方案中,CD28的激动剂为席拉利珠单抗(theralizumab)。

[0272] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为CD27的激动剂。在一些实施方案中,CD27的激动剂为万利鲁单抗(varlilumab)。

[0273] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为TLR7/8的激动剂。在一些实施方案中,TLR7/8的激动剂为MEDI9197。

[0274] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、或抗CTLA-4抗体。

[0275] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-1的抑制剂,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体为纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475)、皮地利珠单抗(pidilizumab)、赛米单抗(cemiplimab)、斯巴达利珠单抗(spartalizumab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、塞特瑞利单抗(cetrelimab)、特瑞普利单抗(toripalimab)、信迪利单抗(sintilimab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10或TSR-042。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体为纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD1抗体为派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体为MGA012。在一些实施方案中,抗PD1抗体为SHR-1210。一种或多种其他抗癌剂包括抗体治疗剂,诸如4-1BB(例如乌瑞鲁单抗、乌托米单抗)。

[0276] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-L1的抑制剂,例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体为BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(也称为RG7446)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(Imfinzi®)、阿特珠单抗(atezolizumab)(Tecentriq®)、阿维单抗(Avelumab)(Bavencio®)、MSB0010718C、替雷利珠单抗(tislelizumab)、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20或LY3300054。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体为MPDL3280A或MEDI4736。

[0277] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-1和PD-L1的抑制剂,例如抗PD-1/PD-L1双特异性抗体。在一些实施方案中,抗PD-1/PD-L1双特异性抗体为MCLA-136。

[0278] 在一些实施方案中,抑制剂为MCLA-145。

[0279] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体为伊匹单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

[0280] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-1和CTLA-4的抑制剂,例如抗PD-1/CTLA-4双特异性抗体。在一些实施方案中,抗PD-1/CTLA-4抗体为AK104。

[0281] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为LAG3的抑制剂,例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中,抗LAG3抗体为BMS-986016、LAG525、INCAGN2385或伊弗替拉吉莫德α

(eftilagimod alpha)(IMP321)。

[0282] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD73的抑制剂。在一些实施方案中,CD73的抑制剂为奥乐克鲁单抗(oleclumab)。在一些实施方案中,CD73的抑制剂为MEDI9447。

[0283] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为TIGIT的抑制剂。在一些实施方案中,TIGIT的抑制剂为OMP-31M32。

[0284] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为VISTA的抑制剂。在一些实施方案中,VISTA的抑制剂为JNJ-61610588或CA-170。

[0285] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为B7-H3的抑制剂。在一些实施方案中,B7-H3的抑制剂为恩波妥珠单抗(enoblituzumab)、MGD009或8H9。

[0286] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为KIR的抑制剂。在一些实施方案中,KIR的抑制剂为利丽单抗(lirilumab)或IPH4102。

[0287] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为A2aR的抑制剂。在一些实施方案中,A2aR的抑制剂为CPI-444。

[0288] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为TGF-β的抑制剂。在一些实施方案中,TGF-β的抑制剂为曲贝德生(trabedersen)、加鲁色替尼(galusertinib)或M7824。

[0289] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PI3K-γ的抑制剂。在一些实施方案中,PI3K-γ的抑制剂为IPI-549。

[0290] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD47的抑制剂。在一些实施方案中,CD47的抑制剂为Hu5F9-G4或TTI-621。

[0291] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD70的抑制剂。在一些实施方案中,CD70的抑制剂为库萨吐珠单抗(cusatuzumab)或BMS-936561。

[0292] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为TIM3的抑制剂,例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体为INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0293] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为GITR的激动剂,例如抗GITR抗体。在一些实施方案中,激动剂为TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873或MEDI6469。

[0294] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂为OX40的激动剂,例如OX40激动剂抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗OX40抗体为MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178或9B12。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白为MEDI6383。

[0295] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CD20的抑制剂,例如抗CD20抗体。在一些实施方案中,抗CD20抗体为奥妥珠单抗(obinutuzumab)或利妥昔单抗(rituximab)。

[0296] 可将本公开的化合物与双特异性抗体组合使用。在一些实施方案中,双特异性抗体的结构域中的一者靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGFβ受体。在一些实施方案中,双特异性抗体结合于PD-1和PD-L1。在一些实施方案中,结合于PD-1和PD-L1的双特异性抗体为MCLA-136。在一些实施方案中,双特异性抗体结合于PD-L1和CTLA-4。在一些实施方案中,结合于PD-L1和CTLA-4的双特异性抗体为AK104。

[0297] 在一些实施方案中,可将本公开的化合物与一种或多种代谢酶抑制剂组合使用。

在一些实施方案中,代谢酶抑制剂为IDO1、TDO或精氨酸酶的抑制剂。IDO1抑制剂的实例包括艾卡哚司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099以及LY338196。

[0298] 如通篇所提供,可将额外化合物、抑制剂、剂等与本发明化合物组合于单一或连续剂型中,或它们可作为单独剂型同时或依序施用。

[0299] II.癌症疗法

[0300] 癌细胞生长和存活可受多个生物路径的功能障碍的影响。因此,将不同机制的抑制剂(诸如酶抑制剂、信号转导抑制剂、染色质动力学抑制剂或免疫反应调节剂)组合来治疗此类疾患可为适用的。靶向超过一种信号传导路径(或超过一种参与给定信号传导路径的生物分子)可降低细胞群中产生抗药性的可能性和/或降低治疗的毒性。

[0301] 可将本公开的化合物与用于治疗诸如癌症或感染等疾病的一种或多种其他疗法组合使用。用组合疗法可治疗的疾病和适应证的实例包括如本文所描述的那些疾病和适应证。癌症的实例包括实体肿瘤和非实体肿瘤,诸如液体肿瘤、血液癌。感染的实例包括病毒感染、细菌感染、真菌感染或寄生虫感染。举例来说,可将本公开的化合物与用于治疗癌症的以下激酶的一种或多种抑制剂组合:Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、PI3K(α、β、γ、δ以及多重或选择性的)、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAM激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK以及B-Raf。在一些实施方案中,可将本公开的化合物与以下抑制剂中的一者或多者组合来治疗癌症或感染。可与本公开化合物组合用于治疗癌症和感染的抑制剂的非限制性实例包括FGFR抑制剂(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4,例如培米加替尼(pemigatinib)(INCY54828)、INCB62079)、EGFR(也称为ErB-1或HER-1)抑制剂(例如埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、凡德他尼(vandetanib)、奥希替尼(orsimertinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)或帕尼单抗(panitumumab))、VEGFR抑制剂或路径阻断剂(例如贝伐单抗(bevacizumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、瑞格非尼(regorafenib)、普纳替尼(ponatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、乐伐替尼(lenvatinib)、ziv-阿柏西普(aflibercept))、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼(olaparib)、芦卡帕尼(rucaparib)、维利帕尼(veliparib)或尼拉帕尼(niraparib))、JAK抑制剂(JAK1和/或JAK2,例如鲁索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或伊他替尼(itacitinib)(INCB39110))、IDO抑制剂(例如艾卡哚司他、NLG919或BMS-986205、MK7162)、LSD1抑制剂(例如INCB59872和INCB60003)、TDO抑制剂、PI3K-δ抑制剂(例如帕萨克利希布(Parsaclisib)(INCB50465)和INCB50797)、PI3K-γ抑制剂(诸如PI3K-γ选择性抑制剂)、Pim抑制剂(例INCB53914)、EGFR抑制剂(也称为ErB-1或HER-1;例如埃罗替尼、吉非替尼、凡德他尼、奥希替尼、西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗或帕尼单抗)、VEGFR抑制剂或路径阻断剂(例如贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、瑞格非尼、普纳替尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、ziv-阿柏西普)、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼、芦卡帕尼、维

利帕尼、他拉唑帕尼(talazoparib)或尼拉帕尼)、CSF1R抑制剂、TAM受体酪氨酸激酶(Tyro-3、Axl以及Mer)、腺苷受体拮抗剂(例如A2a/A2b受体拮抗剂)、HPK1抑制剂、趋化因子受体抑制剂(例如CCR2或CCR5抑制剂)、SHP1/2磷酸酶抑制剂、组蛋白去乙酰酶抑制剂(HDAC)(诸如HDAC8抑制剂)、血管生成抑制剂、白介素受体抑制剂、溴和超末端家族成元抑制剂(例如溴结构域抑制剂或BET抑制剂,诸如INCB54329和INCB57643)、精氨酸酶抑制剂(INCB001158)、PARP抑制剂(诸如芦卡帕尼或奥拉帕尼)、西他伐替尼(sitravatinib)、B-Raf抑制剂-MEK抑制剂组合(诸如恩考芬尼(encorafenib)加上贝美替尼(binimetinib)、达拉非尼(dabrafenib)加上曲美替尼(trametinib)或考美替尼(cobimetinib)加上维罗非尼(vemurafenib))以及腺苷受体拮抗剂或它们的组合。

[0302] 在一些实施方案中,可将本公开的化合物与TLR7激动剂(例如咪喹莫特(imiquimod))组合。

[0303] 可将本公开的化合物进一步与其他例如通过化学疗法、放射疗法、肿瘤靶向疗法、辅助疗法、免疫疗法或手术治疗癌症的方法组合使用。免疫疗法的实例包括细胞因子治疗(例如干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫疗法、癌症疫苗、单克隆抗体、双特异性或多特异性抗体、抗体药物结合物、过继性T细胞转移、Toll受体激动剂、STING激动剂、RIG-I激动剂、溶瘤病毒疗法以及免疫调节小分子,包括沙利度胺(thalidomide)或JAK1/2抑制剂、PI3Kδ抑制剂等。可将化合物与一种或多种抗癌药(诸如化学治疗剂)组合施用。化学治疗剂的实例包括以下中的任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维甲酸(alitretinoin)、别嘌呤醇、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐单抗、蓓萨罗丁(bexarotene)、巴瑞替尼、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、静脉内白消安(busulfan)、口服白消安、卡芦睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔单抗、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、达肝素钠(dalteparin sodium)、达沙替尼(dasatinib)、柔红比星(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin),地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依库珠单抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃罗替尼、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷、依西美坦(exemestane)、枸橼酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素α2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋四咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、甲基二(氯乙基)胺(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤、氨甲蝶呤、甲氧沙林

(methoxsalen)、丝裂霉素C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥沙利铂(oxaliplatin)、帕西他赛(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、鲁索替尼、索拉非尼(sorafenib)、链佐星(streptozocin)、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾内酯、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派(thiotepa)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinostat)以及唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0304] 一种或多种其他抗癌剂包括抗体治疗剂,诸如曲妥珠单抗(Herceptin)、共刺激分子(诸如CTLA-4,例如伊匹单抗;4-1BB,例如瑞鲁单抗、乌托米单抗)的抗体、PD-1和PD-L1的抗体或细胞因子(IL-10、TGF-β等)的抗体。可与本公开化合物组合用于治疗癌症或感染(诸如病毒、细菌、真菌以及寄生虫感染)的PD-1和/或PD-L1抗体的实例包括但不限于纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维单抗以及SHR-1210。

[0305] 可将本公开化合物进一步与一种或多种消炎剂、类固醇、免疫抑制剂或治疗性抗体组合使用。

[0306] 可将式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐与诸如以下的另一免疫原性剂组合:癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽以及碳水化合物分子)、细胞以及用编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞。可使用的肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑色素瘤抗原的肽(诸如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MARTI和/或酪氨酸酶的肽)或经过转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞。

[0307] 可将式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐与用于治疗癌症的接种方案组合使用。在一些实施方案中,将肿瘤细胞转导以表达GM-CSF。在一些实施方案中,肿瘤疫苗包括来自人癌症中所牵涉的病毒(诸如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)以及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV))的蛋白质。在一些实施方案中,可将本公开化合物与从肿瘤组织本身分离的肿瘤特异性抗原(诸如热休克蛋白)组合使用。在一些实施方案中,可将式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐与树突细胞免疫组合以激活有效抗肿瘤反应。

[0308] 可将本公开化合物与使表达Fcα或Fcγ受体的效应细胞靶向肿瘤细胞的双特异性大环肽组合使用。还可将本公开化合物与激活宿主免疫反应的大环肽组合。

[0309] 可将本公开化合物与骨髓移植组合使用来治疗造血来源的多种肿瘤。

[0310] 可将式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其盐与疫苗组合使用以刺激对病原体、毒素以及自体抗原

的免疫反应。此治疗方法可能特别适用的病原体的实例包括当前不存在有效疫苗的病原体或常规疫苗不完全有效的病原体。这些病原体包括但不限于HIV、肝炎(A、B以及C型)、流感、疱疹、贾第鞭毛虫、疟疾、利什曼虫、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌。

[0311] 引起通过本公开方法可治疗的感染的病毒包括但不限于人乳头状瘤病毒、流感、A、B、C或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、严重急性呼吸道综合征病毒、埃博拉病毒、麻疹病毒、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II以及CMV、爱泼斯坦巴尔病毒)、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、HTLV病毒、登革热病毒、乳头状瘤病毒、软疣病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒以及虫媒病毒性脑炎病毒。

[0312] 引起通过本公开方法可治疗的感染的病原菌包括但不限于衣原体、立克次氏体细菌、分支杆菌属、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌和淋球菌、克雷伯氏杆菌属、变形杆菌属、沙雷氏菌属、假单胞菌属、军团菌属、白喉、沙门氏菌属、芽孢杆菌属、霍乱、破伤风、肉毒中毒、炭疽、瘟疫、钩端螺旋体病以及莱姆氏病细菌。

[0313] 引起通过本公开方法可治疗的感染的病原菌包括念珠菌属(白色念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)、新型隐球菌、曲菌属(烟曲菌、黑曲菌等)、毛霉菌目属(毛霉属、犁头霉属、根霉)、申克孢子丝菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌以及荚膜组织胞浆菌。

[0314] 引起通过本公开方法可治疗的感染的病原寄生虫包括但不限于溶组织内阿米巴、大肠纤毛虫、福氏耐伦里原虫、棘阿米巴属、兰伯氏贾第鞭毛虫、隐孢子虫属、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、冈氏弓形虫以及巴西钩虫。

[0315] 当向患者施用超过一种药剂时,可将其同时、分开、依序或组合施用(例如对于超过两种剂来说)。

[0316] IV.制剂、剂型以及施用

[0317] 当用作药物时,可以药物组合物形式施用本公开的化合物。因此本公开提供了一种组合物,所述组合物包含式(I)或如本文所描述的结构式中的任一者的化合物、如权利要求中任一项所叙述和本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐或其实施方案中的任一者以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。可以医药技术中熟知的方式来制备这些组合物,并且可通过多种途径来施用,这取决于指示局部还是全身治疗以及所要治疗的区域。施用可为表面(包括经真皮、经表皮、经眼以及至粘膜,包括鼻内、阴道以及经直肠递送)、经肺(例如通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、经口或肠胃外。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内肌肉内或注射或输注;或颅内,例如鞘内或心室内施用。肠胃外施用可呈单一快速剂量形式,或可例如通过连续灌注泵进行。用于表面施用的药物组合物和制剂可包括真皮贴剂、软膏、洗剂、乳霜、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾、液体以及粉末。常规药物载体;水性、粉末或油性基质;增稠剂等可能为必需的或需要的。

[0318] 本发明还包括药物组合物,所述药物组合物含有作为活性成分的本公开化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的组合。在一些实施方案中,组合物适合用于表面施用。在制备本发明的组合物时,典型地将活性成分与赋形剂混合,由赋形剂稀释或以例如胶囊、香囊、纸或其他容器的形式密封于此类载体内。当赋形剂

充当稀释剂时,它可为充当活性成分的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体材料。因此,组合物可呈片剂、丸剂、粉末、糖锭、香囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶(作为固体或于液体介质中)、含有例如多达10重量%的活性化合物的软膏、软质和硬度明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液以及无菌包装粉末的形式。

[0319] 在制备制剂时,可在与其他成分组合之前将活性化合物研磨以提供适当的粒度。如果活性化合物为大体上不溶性的,那么可将其研磨至小于200目的粒度。如果活性化合物为大体上水溶性的,那么可通过研磨调节粒度以在制剂中提供大体上均匀的分布,例如约40目。

[0320] 可使用诸如湿磨等已知研磨程序来研磨本发明化合物以获得适合用于片剂形成和其他制剂类型的粒度。可通过本领域中已知的方法来制备本发明化合物的精细粉碎(纳米颗粒)制剂,参见例如WO 2002/000196。

[0321] 适合的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆以及甲基纤维素。制剂可另外包括:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁以及矿物油;润湿剂;乳化和悬浮剂;防腐剂,诸如甲基-苯甲酸盐和丙基羟基-苯甲酸盐;甜味剂;以及调味剂。本发明的组合物可被配制成在通过使用本领域中已知的程序向患者施用之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0322] 在一些实施方案中,药物组合物包含硅化微晶纤维素(SMCC)以及至少一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,硅化微晶纤维素包含约98w/w%微晶纤维素和约2w/w%二氧化硅。

[0323] 在一些实施方案中,组合物为持续释放组合物,所述持续释放组合物包含至少一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种选自以下的组分:微晶纤维素、单水合乳糖、羟丙基甲基纤维素以及聚氧化乙烯。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐以及微晶纤维素、单水合乳糖和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐以及微晶纤维素、单水合乳糖和聚氧化乙烯。在一些实施方案中,组合物还包含硬脂酸镁或二氧化硅。在一些实施方案中,微晶纤维素为Avicel PH102™。在一些实施方案中,单水合乳糖为Fast-flo 316™。在一些实施方案中,羟丙基甲基纤维素为羟丙基甲基纤维素2208K4M(例如Methocel K4 M Premier™)和/或羟丙基甲基纤维素2208K100LV(例如Methocel K00LV™)。在一些实施方案中,聚氧化乙烯为聚氧化乙烯WSR 1105(例如Polyox WSR 1105™)。

[0324] 在一些实施方案中,使用湿式造粒法来制备组合物。在一些实施方案中,使用干式造粒法来制备组合物。

[0325] 组合物可被配制成单位剂型,每个剂量含有约5至约1,000mg(1g)、更通常约100mg至约500mg的活性成分。在一些实施方案中,每个剂量含有约10mg的活性成分。在一些实施方案中,每个剂量含有约50mg的活性成分。在一些实施方案中,每个剂量含有约25mg的活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为用于人受试者和其他哺乳动物的单一剂量的物理离散单位,每个单位含有经计算与适合的药物赋形剂结合产生所需治疗作用的预定量的活性材

料。

[0326] 用以配制药物组合物的组分具有高纯度并且大体上不含可能有害的污染物(例如至少为国家食品级,通常至少为分析级,并且更典型地至少为医药级)。具体地说,对于人消耗,优选在如美国食品和药物管理局(U.S.Food and Drug Administration)的适用法规中所规定的优良制造规范标准下制造或配制组合物。举例来说,适合的制剂可为无菌的和/或为大体上等张的和/或完全符合美国食品和药物管理局的所有优良制造规范法规。

[0327] 活性化合物可在广泛剂量范围内有效并且通常以治疗有效量施用。然而,应了解,实际上施用的化合物量将通常由医师根据相关情况来确定,包括所要治疗的疾患、所选施用途径、所施用的实际化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0328] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况以及处方医师的判断而变化。药物组合物中的本发明化合物的比例或浓度可根据许多因素而变化,包括剂量、化学特性(例如疏水性)以及施用途径。举例来说,可将本发明化合物提供于含有约0.1至约10%w/v的化合物的生理缓冲水溶液中用于肠胃外施用。一些典型剂量范围为每天每千克体重约1μg至约1g。在一些实施方案中,剂量范围为每天每千克体重约0.01mg至约100mg。剂量可能取决于诸如以下变量:疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状态、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配制以及其施用途径。可由从体外或动物模型测试系统得到的剂量反应曲线推断有效剂量。

[0329] 对于制备诸如片剂等固体组合物,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预配制组合物。当提到这些预配制组合物为均匀的时,活性成分典型地均匀分散于组合物中,使得组合物可轻易再分成同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂以及胶囊。然后将此固体预制剂再分成含有例如约0.1至约1000mg的本发明活性成分的上文所描述类型的单位剂型。

[0330] 可将本发明的片剂或丸剂包覆包衣或以其他方式混配以提供得到延长作用的优点的剂型。举例来说,片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分,后者呈于前者上的包膜的形式。两个组分可由肠溶层隔开,所述肠溶层用以抵抗在胃中的崩解并且准许内部组分完好地传送至十二指肠中或在释放时有所延迟。可将多种材料用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括许多聚合酸和聚合酸与诸如虫胶、鲸蜡醇以及乙酸纤维素等材料的混合物。

[0331] 本发明的化合物和组合物可合并至其中以便经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和用食用油(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳液以及酏剂和类似药物媒介物。

[0332] 用于吸入或吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉末。如上文所描述,液体或固体组合物可含有适合的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,通过口腔或经鼻呼吸道途径施用组合物以获得局部或全身效应。可通过使用惰性气体将组合物雾化。可从雾化装置直接呼吸雾化的溶液或可将雾化装置连接至面罩、帐状物或间歇性正压呼吸机。可从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用溶液、悬浮液或粉末组合物。

[0333] 表面制剂可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏可含有水以及一种或多种选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等的疏水性载体。乳霜的载体组合物可以是基于水与甘油以及一种或多种其他组分(例如单硬脂酸甘油酯、PEG-单

硬脂酸甘油酯以及鲸蜡基硬脂醇)的组合。可使用异丙醇和水适当地与其他组分(诸如甘油、羟乙基纤维素等)组合来配制凝胶。在一些实施方案中,表面制剂含有至少约0.1、至少约0.25、至少约0.5、至少约1、至少约2或至少约5wt%的本发明化合物。可适当地将表面制剂包装于例如100g的管内,所述管子任选与用于治疗所选适应证(例如银屑病或其他皮肤疾患)的说明书相关联。

[0334] 向患者施用的化合物或组合物的量将根据正在施用什么、施用目的(诸如预防或治疗)、患者状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,可以足以治愈或至少部分抑制疾病症状和其并发症的量向已罹患疾病的患者施用组合物。有效剂量将取决于正在治疗的疾病状况,并且由主治临床医师根据诸如以下因素来判断:疾病的严重程度、患者的年龄、体重以及总体状况等。

[0335] 向患者施用的组合物可呈上文所描述的药物组合物的形式。可通过常规灭菌技术对这些组合物进行灭菌,或可进行无菌过滤。可将水溶液按原样包装供使用,或进行冻干,在施用之前将冻干制剂与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH值典型地将介于3与11之间,更优选为5至9并且最优选为7至8。应了解,某些前述赋形剂、载体或稳定剂的使用将引起药物盐的形成。

[0336] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况以及处方医师的判断而变化。药物组合物中的本发明化合物的比例或浓度可根据许多因素而变化,包括剂量、化学特性(例如疏水性)以及施用途径。举例来说,可将本发明化合物提供于含有约0.1至约10%w/v的化合物的生理缓冲水溶液中用于肠胃外施用。一些典型剂量范围为每天每千克体重约1μg至约1g。在一些实施方案中,剂量范围为每天每千克体重约0.01mg至约100mg。剂量可能取决于诸如以下变量:疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状态、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配制以及其施用途径。可由从体外或动物模型测试系统得到的剂量反应曲线推断有效剂量。

[0337] V.标记的化合物和分析方法

[0338] 本公开化合物还可用于研究正常和异常组织中的生物过程。因此,本发明的另一方面涉及标记的本发明化合物(放射性标记、荧光标记等),标记的本发明化合物将不仅适合用于成像技术而且适合用于体外与体内分析、用于局部化和定量组织样品(包括人)中的PD-1或PD-L1蛋白以及用于通过抑制标记的化合物的结合来鉴定PD-L1配体。因此,本发明包括含有此类标记化合物的PD-1/PD-L1结合分析。

[0339] 本发明还包括同位素标记的本公开化合物。“同位素”或“放射标记”的化合物为其中一个或多个原子由原子量或质量数不同于典型地在自然界中所发现(即天然存在)的原子量或质量数的原子置换或取代的本发明化合物。可合并于本发明化合物中的适合的放射性核素包括但不限于^{3}H(对于氚,也书写为T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I以及^{131}I。举例来说,本公开化合物中的一个或多个氢原子可由氚原子置换(例如式(I)的C_{1-6}烷基的一个或多个氢原子可任选用氚原子取代,诸如-CD_3取代-CH_3)。在一些实施方案中,式(I)中的烷基可为全氚化的。

[0340] 本文所呈现的化合物的一个或多个组成原子可用天然或非天然丰度的原子的同位素置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括至少一个氚原子。在一些实施方案中,化合物包括两个或更多个氚原子。在一些实施方案中,化合物包括1-2、1-3、1-4、1-5或1-6个

氘原子。在一些实施方案中,化合物中的所有氢原子可由氘原子置换或取代。

[0341] 将同位素纳入有机化合物中的合成方法为本领域中已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry,Alan F.Thomas(New York,N.Y.,Appleton-Century-Crofts,1971;The Renaissance of H/D Exchange,Jens Atzrodt,Volker Derdau,Thorsten Fey和Jochen Zimmermann,Angew.Chem.Int.Ed.2007,7744-7765;The Organic Chemistry of Isotopic Labelling,James R.Hanson,Royal Society of Chemistry,2011)。可将同位素标记的化合物用于各种研究,诸如NMR波谱学、代谢实验和/或分析。

[0342] 用诸如氘等更重同位素取代可提供由更大代谢稳定性引起的某些治疗优点,例如体内半衰期增加或剂量需求降低,并且因此在一些情况下可为优选的。(参见例如A.Kerekes等J.Med.Chem.2011,54,201-210;R.Xu等J.Label Compd.Radiopharm.2015,58,308-312)。具体地说,一个或多个代谢位点处的取代可提供治疗优点中的一者或多者。

[0343] 合并于本发明的放射性标记的化合物中的放射性核素将取决于所述放射性标记的化合物的特定应用。举例来说,对于体外PD-L1蛋白标记和竞争分析,合并有^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I或^{35}S的化合物通常将为最适用的。对于放射成像应用,^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br或^{77}Br可为适用的。

[0344] 应了解,“放射性标记”或“标记的化合物”为合并有至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自由以下组成的组:^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S以及^{82}Br。

[0345] 本公开可还包括用于将放射性同位素合并于本公开化合物中的合成方法。用于将放射性同位素合并于有机化合物中的合成方法为本领域中熟知的,并且本领域技术人员将容易识别适用于本公开的化合物的方法。

[0346] 可将本发明的标记的化合物用于筛检分析中以对化合物进行识别和/或评估。举例来说,可通过经由跟踪标记监测所标记的新合成或识别的化合物(即测试化合物)当与PD-L1蛋白接触时的浓度变化来评估其结合PD-L1蛋白的能力。举例来说,可对测试化合物(标记的)使已知结合于PD-L1蛋白的另一化合物(即标准化合物)的结合减少的能力进行评估。因此,测试化合物与标准化合物竞争结合于PD-L1蛋白的能力与其结合亲和力直接相关。相反地,在另外一些筛检分析中,对标准化合物进行标记,而测试化合物未进行标记。因此,对标记的标准化合物的浓度进行监测以评估标准化合物与测试化合物之间的竞争,并且因此确定测试化合物的相对结合亲和力。

[0347] VI.试剂盒

[0348] 本公开还包括可用于例如治疗或预防与PD-L1的活性(包括它与诸如PD-1和B7-1(CD80)等其他蛋白质的相互作用)相关的疾病或病症(诸如癌症或感染)的药物试剂盒,所述药物试剂盒包括含有药物组合物的一个或多个容器,所述药物组合物包含治疗有效量的式(I)化合物或其实施方案中的任一者。如本领域技术人员将轻易显而易知的,此类试剂盒可还包括各种常规药物试剂盒组件中的一者或多者,诸如含有一种或多种药学上可接受的载体的容器、额外的容器等。试剂盒中还可包括呈插页形式或呈标签形式的说明书,说明书指示所要施用的组分的量、施用准则和/或混合组分的准则。

[0349] 本文可使用以下缩写:aq.(水性);br(宽峰);d(双重峰);dd(双二重峰);DCM(二氯甲烷);DMF(N,N-二甲基甲酰胺);Et(乙基);EtOAc(乙酸乙酯);g(克);h(小时);HPLC(高效液相色谱法);Hz(赫兹);J(耦合常数);LCMS(液相色谱-质谱法);m(多重峰);M(摩尔);MS

(质谱法);Me(甲基);MeCN(乙腈);MeOH(甲醇);mg(毫克);min.(分钟);mL(毫升);mmol(毫摩尔);nM(纳摩尔);NMR(核磁共振光谱法);Ph(苯基);r.t.(室温),s(单峰);t(三重峰或第三);TBS(叔丁基二甲基硅基);tert(第三);tt(三三重峰);TFA(三氟乙酸);THF(四氢呋喃);μg(微克);μL(微升);μM(微摩尔);wt%(重量%)。

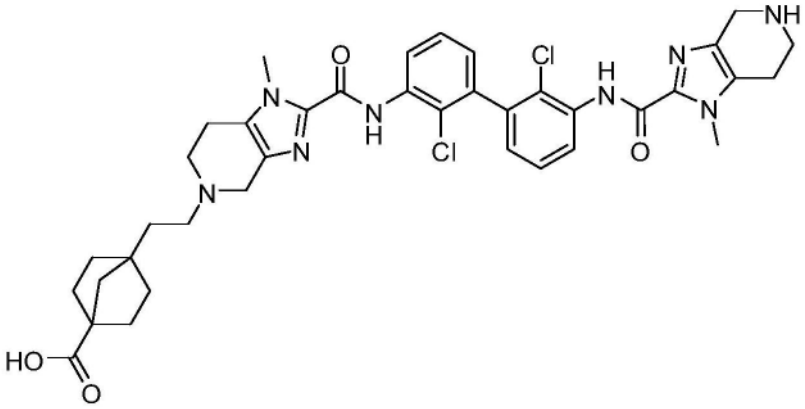
[0350] 将经由特定实施例更详细地描述本发明。以下实施例是出于说明目的而提供,并且不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员将轻易识别多个非关键参数,可改变或修改这些非关键参数以得到基本上相同的结果。根据本文所描述的至少一种分析,已发现实施例的化合物抑制PD-1/PD-L1蛋白质/蛋白质相互作用的活性。

[0351] 实施例

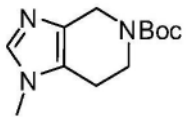
[0352] 以下提供本发明化合物的实验程序。在Waters质量引导分馏系统上对一些所制备的化合物进行开放存取制备型LCMS纯化。文献中已详细描述了用于操作这些系统的基本设备设置、方案以及控制软件。参见例如Blom,“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”,K.Blom,J.Combi.Chem.,2002,4,295-301;Blom等,“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”,J.Combi.Chem.,2003,5,670-83;以及Blom等,“Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization”,J.Combi.Chem.,2004,6,874-883。

[0353] 实施例1

[0354] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

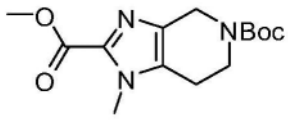
[0355] 

[0356] 步骤1:1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0357] 

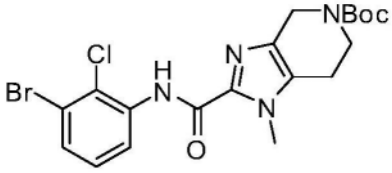
[0358] 将1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(Accela,目录号SY032476:2.0g,14.58mmol)和$(Boc)_2O$(3.38mL,14.58mmol)于二氯甲烷(60mL)中的溶液在室温下搅拌1h。用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。不进一步纯化即将粗产物直接用于下一步骤。$C_{12}H_{20}N_3O_2$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=238.2;实验值238.2。

[0359] 步骤2:1-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5(4H)-二甲酸5-叔丁酯2-甲酯

[0360] 

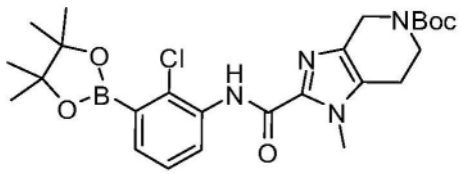
[0361] 将正丁基锂的己烷溶液(2.5M,7.00mL,17.49mmol)添加至1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤1:3.46g,14.58mmol)于四氢呋喃(60.0mL)中的冷(-78℃)溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌10min,然后添加氯甲酸甲酯(1.69mL,21.87mmol)。在-78℃下搅拌30min之后,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-80%乙酸乙酯/己烷洗脱以提供所需产物。$C_{14}H_{22}N_3O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=296.2:实验值296.3。

[0362] 步骤3:2-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0363] 

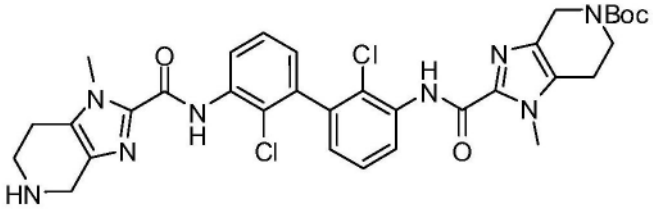
[0364] 将叔丁醇钾的THF溶液(1.0M,3.39mL,3.39mmol)添加至1-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5(4H)-二甲酸5-叔丁酯2-甲酯(步骤2:500mg,1.69mmol)和3-溴-2-氯苯胺(350mg,1.69mmol)于四氢呋喃(12.0mL)中的溶液中。在室温下搅拌30min之后,将反应混合物用水中止反应,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱以提供所需产物。$C_{19}H_{23}BrClN_4O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=469.1/471.1:实验值469.1/471.1。

[0365] 步骤4:2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0366] 

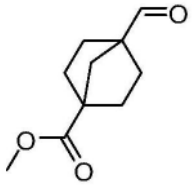
[0367] 将2-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤3:1.0g,2.129mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']双[[1,3,2]二氧杂硼杂环戊基](0.649g,2.55mmol)、与二氯甲烷复合(1:1)的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.174g,0.213mmol)以及乙酸钾(0.522g,5.32mmol)于1,4-二噁烷(24.0mL)中的混合物用氮气吹扫,然后在110℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷稀释,然后经硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-30%乙酸乙酯/己烷洗脱以提供所需产物。$C_{25}H_{35}BClN_4O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=517.2:实验值517.2。

[0368] 步骤5:2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0369] 

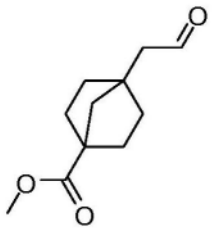
[0370] 将2-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤3:900mg,1.92mmol)于三氟乙酸(4.0mL)和二氯甲烷(8.0mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将以上残余物、2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤4:1188mg,2.30mmol)、碳酸钠(1015mg,9.58mmol)以及[1,1-双(二-环己基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(145mg,0.19mmol)于1,4-二噁烷(12.0mL)和水(6.0mL)中的混合物用氮气吹扫,然后在110℃下搅拌2h。在冷却至室温之后,将反应混合物用水稀释并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{33}H_{37}Cl_2N_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=679.2;实验值679.2。

[0371] 步骤6:4-甲酰基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0372] 

[0373] 将4-(羟基甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(PharmaBlock,目录号PBZ3820:400mg,2.17mmol)和戴斯-马丁高碘烷(1381mg,3.26mmol)于二氯甲烷(12.0mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用20%$Na_2S_2O_3$水溶液和饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。不进一步纯化即将粗产物直接用于下一步骤。

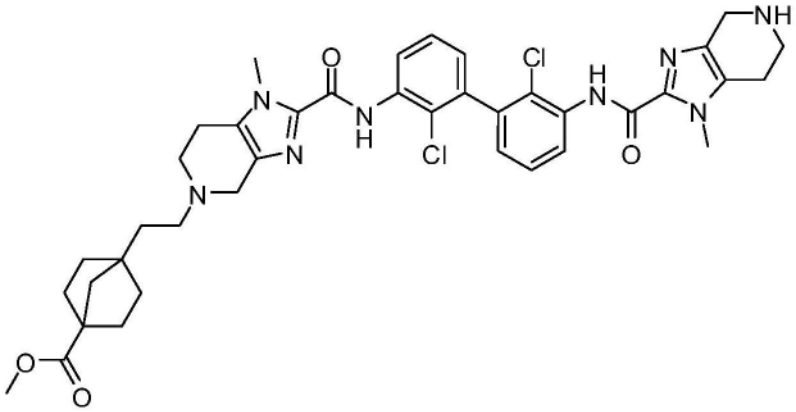
[0374] 步骤7:4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0375] 

[0376] 将叔丁醇钾的THF溶液(1.0M,4.39mL,4.39mmol)添加至氯(甲氧基甲基)三苯基膦(1505mg,4.39mmol)于四氢呋喃(12.0mL)中的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌1h,然后添加4-甲酰基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步骤6:400mg,2.195mmol)。在室温下搅拌5h之后,将反应混合物用水中止反应,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(12.0mL)中,然后在室温

下用HCl水溶液(4.0M,11mL,43.9mmol)处理1h。将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。不进一步纯化即将粗产物直接用于下一步骤。

[0377] 步骤8:4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0378] 

[0379] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步骤7:43.3mg,0.221mmol)添加至2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤5:100mg,0.147mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(94mg,0.441mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在室温下用二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(0.5mL)处理1h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{39}H_{45}Cl_2N_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=759.3:实验值759.3。

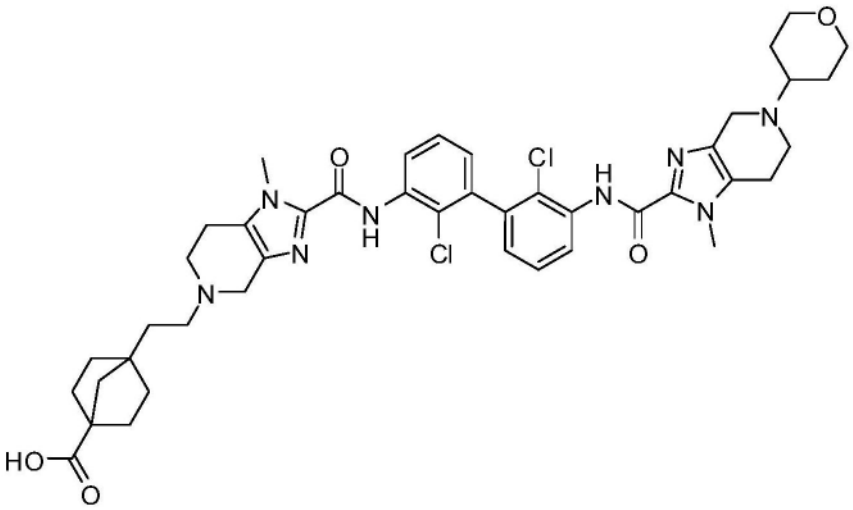
[0380] 步骤9:4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0381] 将单水合氢氧化锂(11.1mg,0.263mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步骤8:40mg,0.053mmol)于THF/MeOH/水(0.2mL/0.2mL/0.1mL)中的溶液中。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用MeOH稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{38}H_{43}Cl_2N_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=745.3:实验值745.3。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.93(s,2H),9.49(s,1H),8.29(dd,J=8.2,1.3Hz,1H),8.28(dd,J=8.2,1.3Hz,1H),7.51(t,J=8.0Hz,2H),7.18(d,J=7.5,2H),4.55-4.44(m,1H),4.28-4.15(m,3H),3.95(s,3H),3.95(s,3H),3.87-3.78(m,1H),3.54-3.38(m,3H),3.32-3.20(m,2H),3.18-2.92(m,4H),2.04-1.82(m,4H),1.58-1.48(m,4H),1.45(s,2H),

1.42-1.32(m,2H)。

[0382] 实施例2

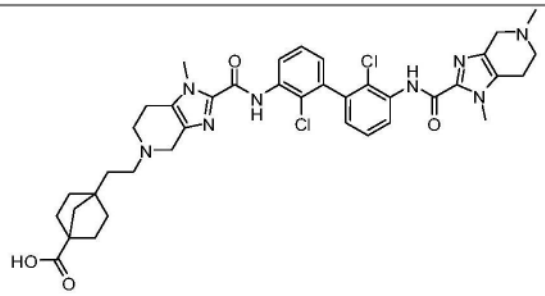
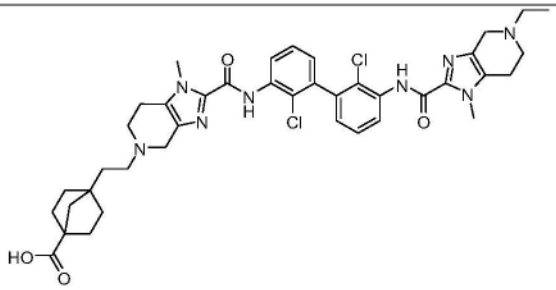
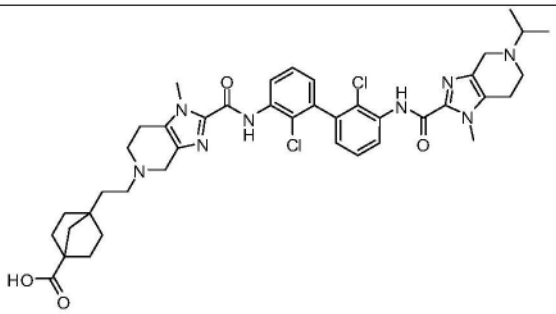
[0383] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0384] 

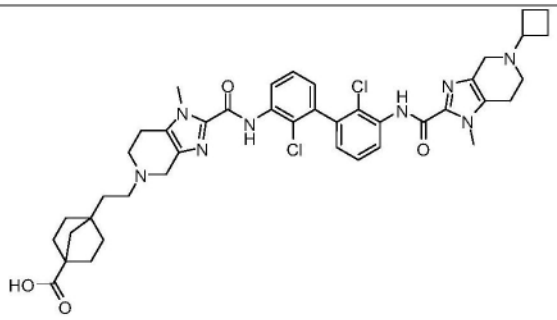
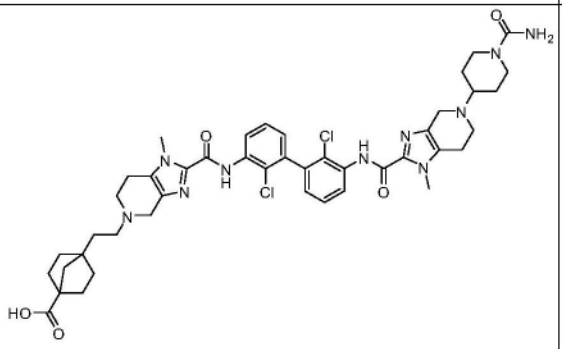
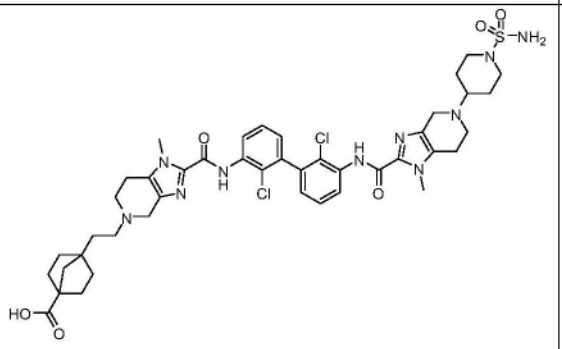
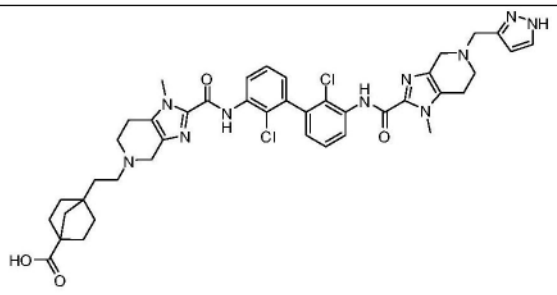
[0385] 将四氢-4H-吡喃-4-酮(2.6mg,0.026mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤8:10mg,0.013mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.4mg,0.039mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,并且用单水合氢氧化锂(2.8mg,0.066mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=829.3:实验值829.4。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.93(s,1H),9.92(s,1H),8.31(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),8.29(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.51(t,J=7.7Hz,2H),7.18(d,J=7.6,1H),7.18(d,J=7.6,1H),4.56-4.18(m,4H),4.04-3.97(m,2H),3.96(s,3H),3.95(s,3H),3.95-3.78(m,2H),3.68-3.56(m,1H),3.50-3.20(m,6H),3.15-2.94(m,4H),2.13-1.70(m,8H),1.59-1.48(m,4H),1.46(s,2H),1.42-1.32(m,2H)。

[0386] 表1.使用适当的起始物质根据实施例2中阐述的合成方案来制备表1中的化合物。

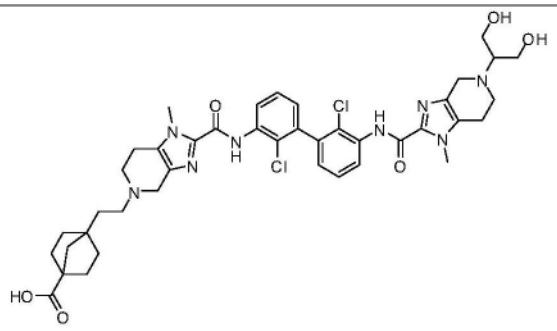
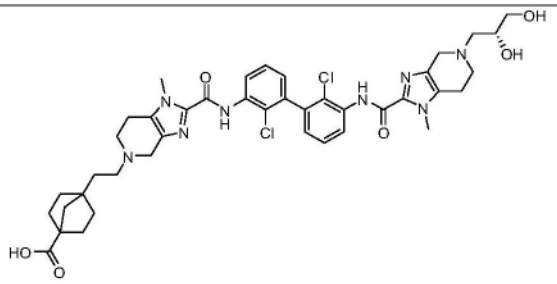
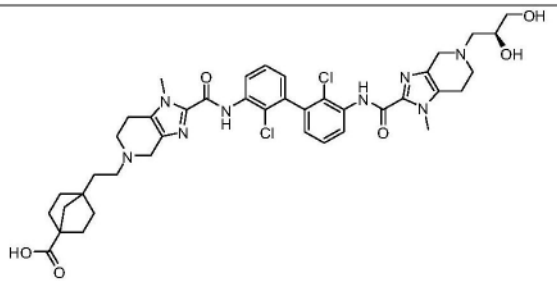
[0387]

实施例编号	名称	结构	LC-MS (M+H)$^+$
3	4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		759.3
4	4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-乙基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		773.3
5	4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-异丙基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		787.3

[0388]

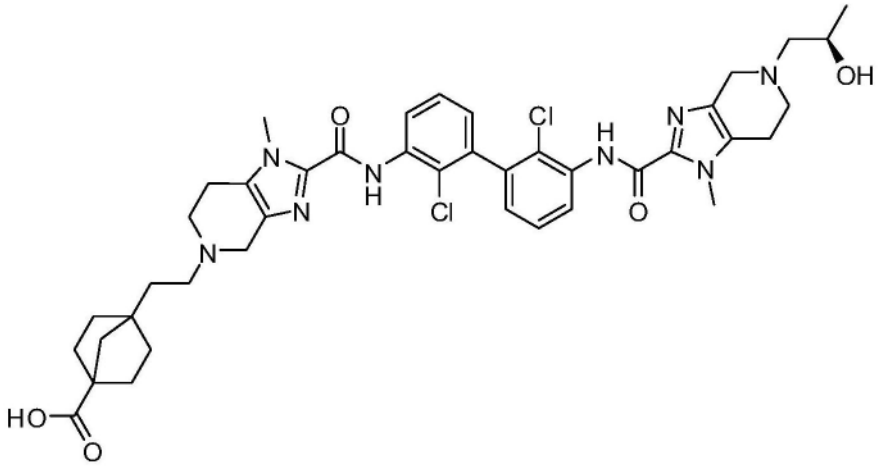
6	4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-环丁基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		799.3
7	4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		871.4
8	4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-5-(1-氨磺酰基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		907.4
9	4-(2-(2-((3'-(5-((1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		825.3

[0389]

10	4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(1,3-二羟基丙-2-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		819.3
11	(R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(2,3-二羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		819.3
12	(S)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(2,3-二羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		819.3

[0390] 实施例13

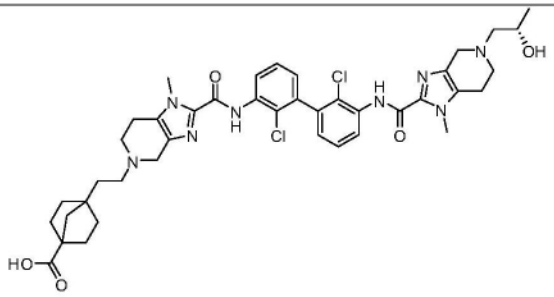
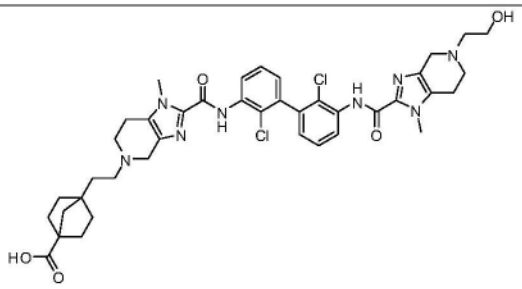
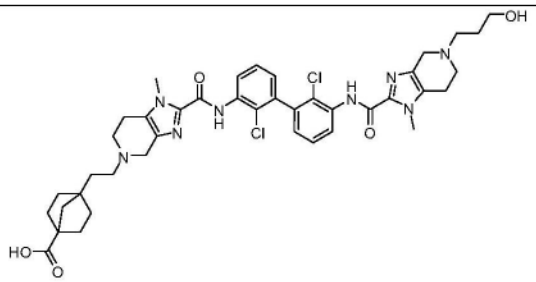
[0391] (R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(2-羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0392] 

[0393] 将(R)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙醛(5.0mg,0.026mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤8:10mg,0.013mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.4mg,0.039mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(0.10mL)中,然后在40℃下用HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0M,65.8μL,0.263mmol)处理2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.5mg,0.132mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{41}H_{49}Cl_2N_8O_5$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=803.3:实验值803.3。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.93(s,2H),8.32-8.25(m,2H),7.51(t,J=7.9Hz,2H),7.18(d,J=7.6,2H),5.53(br,1H),4.55-4.12(m,5H),3.95(s,3H),3.95(s,3H),3.87-2.92(m,12H),2.04-1.82(m,4H),1.58-1.47(m,4H),1.46(s,2H),1.42-1.32(m,2H),1.13(d,J=6.1Hz,3H)。

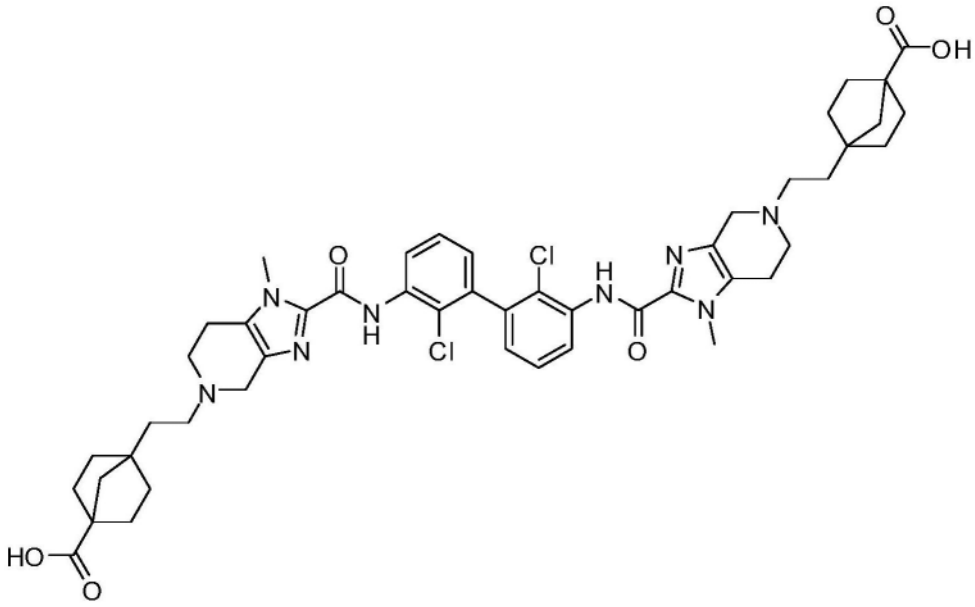
[0394] 表2.使用适当的起始物质根据实施例13中阐述的合成方案来制备表2中的化合物。

[0395]

实施例编号	名称	结构	LC-MS $(M+H)^+$
14	(S)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		803.3
15	4-(2-(2-((2,2'-二氯-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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		789.3
16	4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(3-羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		803.3

[0396] 实施例17

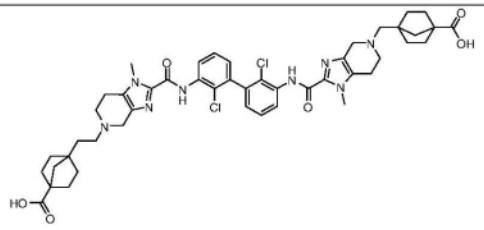
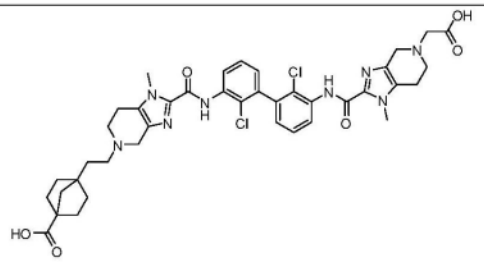
[0397] 4,4'-(((((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸)

[0398] 

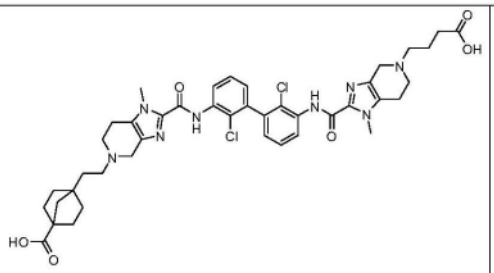
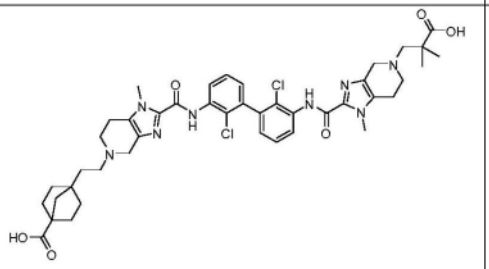
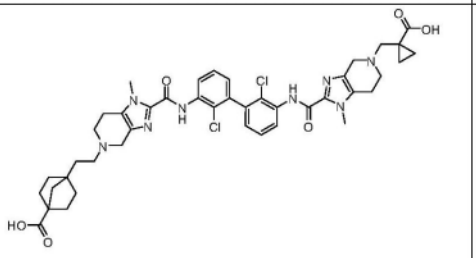
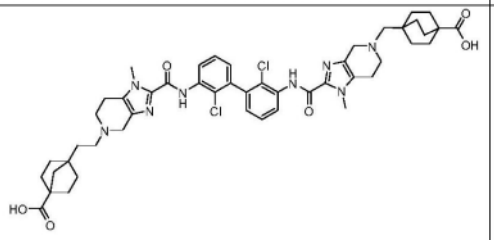
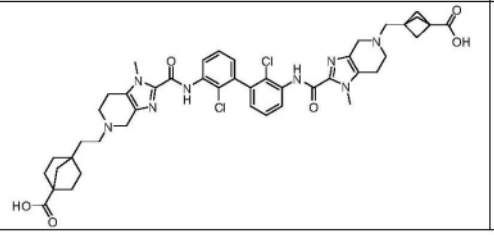
[0399] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:5.2mg,0.026mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤8:10mg,0.013mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.37mg,0.039mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,并且用单水合氢氧化锂(5.5mg,0.132mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{48}H_{57}Cl_2N_8O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=911.4:实验值911.4。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ12.08(s,2H),9.93(s,2H),8.29(d,J=8.1Hz,2H),7.51(t,J=7.9Hz,2H),7.18(d,J=7.7Hz,2H),4.56-4.44(m,2H),4.30-4.18(m,2H),3.95(s,6H),3.87-3.78(m,2H),3.52-3.20(m,6H),3.14-2.94(m,4H),2.04-1.82(m,8H),1.58-1.48(m,8H),1.46(s,4H),1.42-1.32(m,4H)。

[0400] 表3.使用适当的起始物质根据实施例17中阐述的合成方案来制备表3中的化合物。

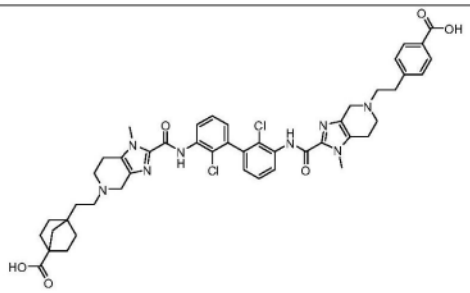
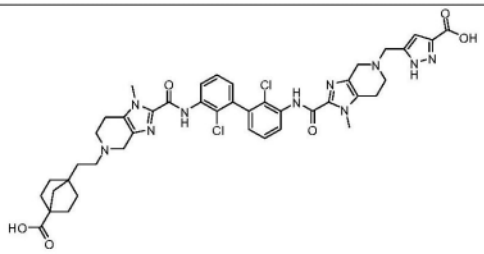
[0401]

实施例编号	名称/^{1}H NMR	结构	LC-MS $(M+H)^+$
18	4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 4.36 – 4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 – 3.72 (m, 2H), 3.60 – 3.38 (m, 4H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 3.14 – 2.95 (m, 4H), 2.05 – 1.83 (m, 6H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 8H), 1.46 (s, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 2H)。		897.4
19	4-(2-(2-((3'-(5-(羧基甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		803.3

[0402]

20	4-(2-(2-((3'-(5-(3-羧基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		831.3
21	4-(2-(2-((3'-(5-(2-羧基-2-甲基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		845.3
22	4-(2-(2-((3'-(5-((1-羧基环丙基)甲基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		843.3
23	4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸		911.4
24	3-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联		869.4

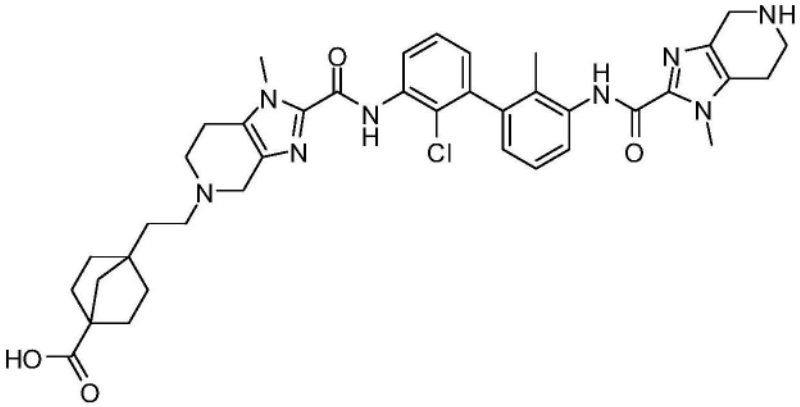
[0403]

	苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸		
25	4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		893.4
26	5-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸		869.3

[0404] 实施例27

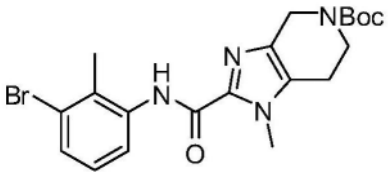
[0405] 4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0406]



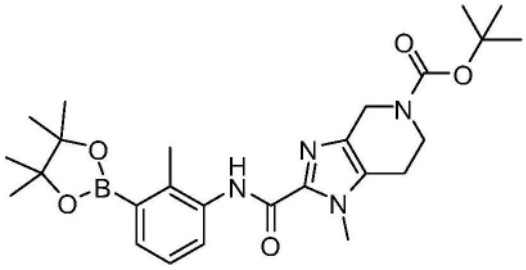
[0407] 步骤1:2-((3-溴-2-甲基苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0408]



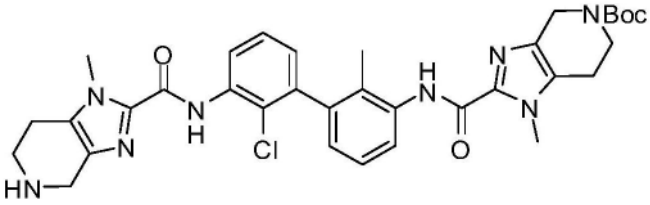
[0409] 将叔丁醇钾的THF溶液(1.0M,13.54mL,13.54mmol)添加至1-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5(4H)-二甲酸5-叔丁酯2-甲酯(实施例1,步骤2:2.00g,6.77mmol)和3-溴-2-甲基苯胺(1.26g,6.77mmol)于四氢呋喃(34.0mL)中的溶液中。在室温下搅拌30min之后,将反应混合物用水中止反应,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱以提供所需产物。$C_{20}H_{26}BrN_4O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=449.1/451.1:实验值449.1/451.1。

[0410] 步骤2:1-甲基-2-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0411] 

[0412] 将2-((3-溴-2-甲基苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤1:600mg,1.34mmol)、4,4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']双[[1,3,2]二氧杂硼杂环戊基](509mg,2.00mmol)、与二氯甲烷复合(1:1)的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(109mg,0.14mmol)以及乙酸钾(393mg,4.01mmol)于1,4-二噁烷(13.0mL)中的混合物用氮气吹扫,然后在100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷稀释,然后经硅藻土过滤。将滤液浓缩,并且将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-30%乙酸乙酯/己烷洗脱以提供所需产物。$C_{26}H_{38}BN_4O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=497.3:实验值497.3。

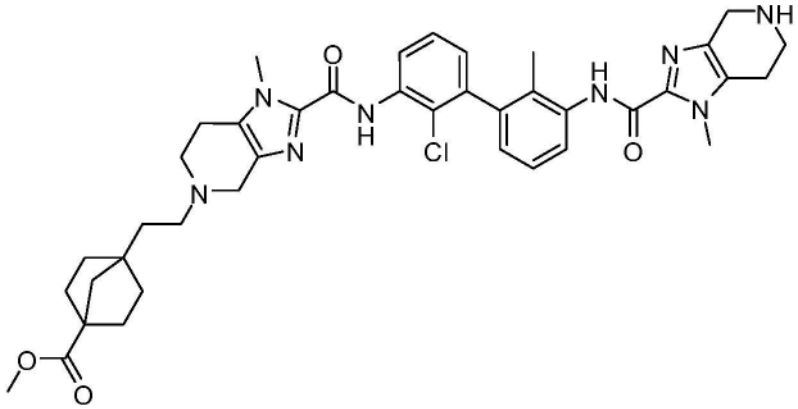
[0413] 步骤3:2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0414] 

[0415] 将2-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(实施例1,步骤3:1.0g,2.129mmol)于二氯甲烷(8.0mL)和三氟乙酸(4.0mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将以上残余物、1-甲基-2-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤2:1.162g,2.342mmol)、碳酸钠(1.128g,10.64mmol)以及[1,1-双(二-环己基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.161g,0.213mmol)于1,4-二噁烷(12.0mL)和水(6.0mL)中的混合物用氮气吹扫,然后在110℃下搅拌2h。在冷却至室温之后,将反应混合物用水稀释并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经

Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{34}H_{40}ClN_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=659.3:实验值659.4。

[0416] 步骤4:4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0417] 

[0418] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:44.7mg,0.228mmol)添加至2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤3:100mg,0.152mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(96mg,0.455mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在室温下用二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(0.5mL)处理1h。将混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{40}H_{48}ClN_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=739.3:实验值739.3。

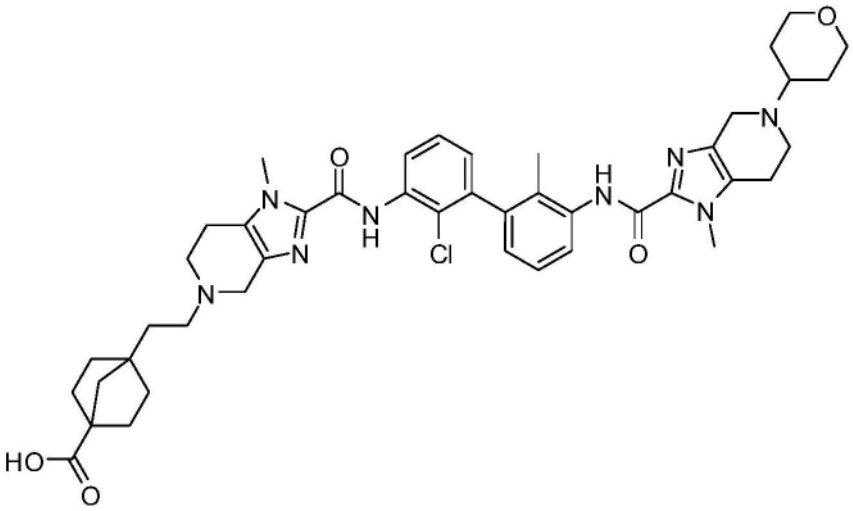
[0419] 步骤5:4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0420] 将单水合氢氧化锂(2.8mg,0.068mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步骤4:10mg,0.014mmol)于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中的溶液中。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用MeOH稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{39}H_{46}ClN_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=725.3:实验值725.3。

[0421] 实施例28

[0422] 4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-

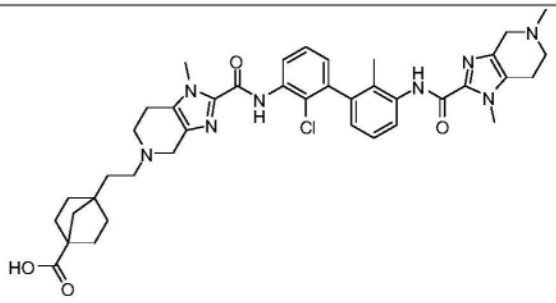
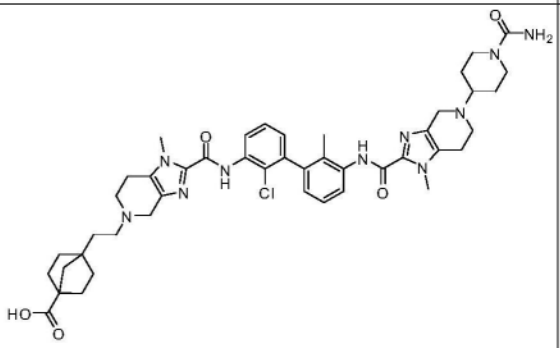
四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0423] 

[0424] 将四氢-4H-吡喃-4-酮(2.7mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例27,步骤4:10mg,0.014mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.6mg,0.041mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,并且用单水合氢氧化锂(2.8mg,0.068mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{44}H_{54}ClN_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=809.4;实验值809.4。

[0425] 表4.使用适当的起始物质根据实施例28中阐述的合成方案来制备表4中的化合物。

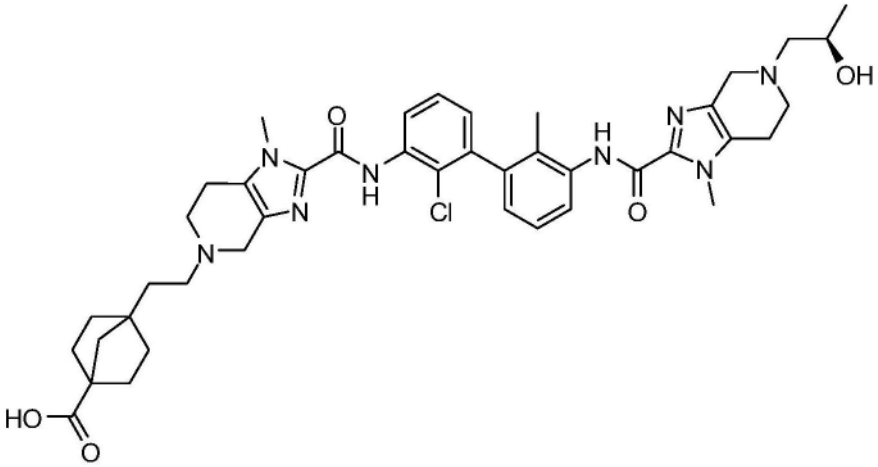
[0426]

实施例编号	名称	结构	LC-MS (M+H)+
29	4-(2-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		739.3
30	4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		851.4

[0427] 实施例31

[0428] (R)-4-(2-(2-((2-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0429]

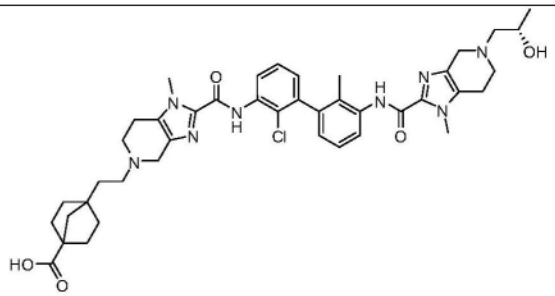
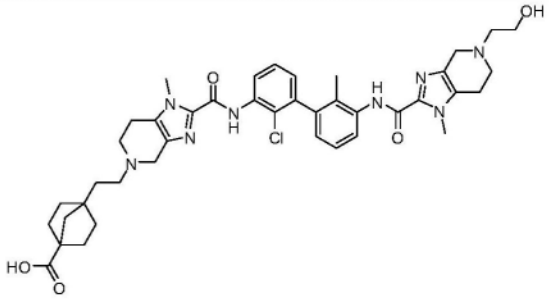


[0430] 将(R)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙醛(5.1mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例27,步骤4:10mg,0.014mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.6mg,0.041mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经

Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(0.10mL)中,然后在40℃下用HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0M,67.6μL,0.271mmol)处理2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.7mg,0.135mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{42}H_{52}ClN_8O_5$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=783.4:实验值783.4。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),9.91(s,1H),8.25(d,J=8.1Hz,1H),7.62(t,J=8.3Hz,1H),7.48(t,J=7.9Hz,1H),7.32(t,J=7.8Hz,1H),7.11(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),7.04(d,J=7.5Hz,1H)5.55(br,1H),4.55-4.14(m,5H),3.95(s,3H),3.91(s,3H),3.88-2.95(m,12H),2.04-1.82(m,7H),1.58-1.47(m,4H),1.46(s,2H),1.42-1.32(m,2H),1.14(d,J=6.0Hz,3H)。

[0431] 表5.使用适当的起始物质根据实施例31中阐述的合成方案来制备表5中的化合物。

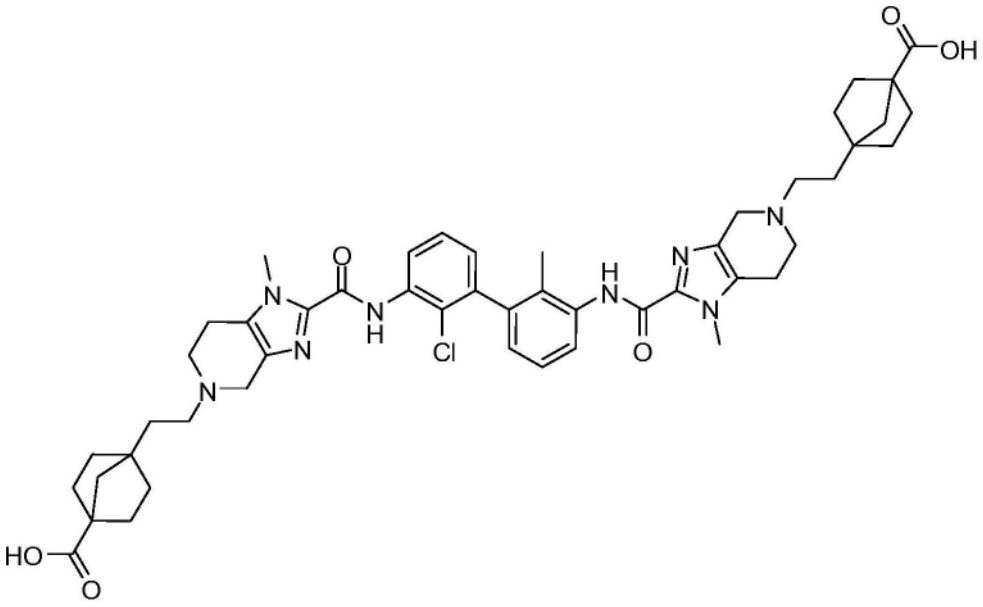
[0432]

实施例编号	名称	结构	LC-MS (M+H)$^+$
32	(S)-4-(2-(2-((2-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		783.4
33	4-(2-(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-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		769.4

[0433] 实施例34

[0434] 4,4'-(((((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环

[2.2.1]庚烷-1-甲酸)

[0435] 

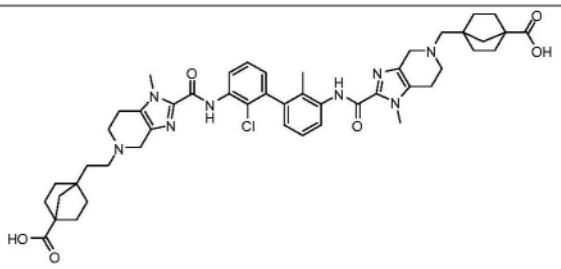
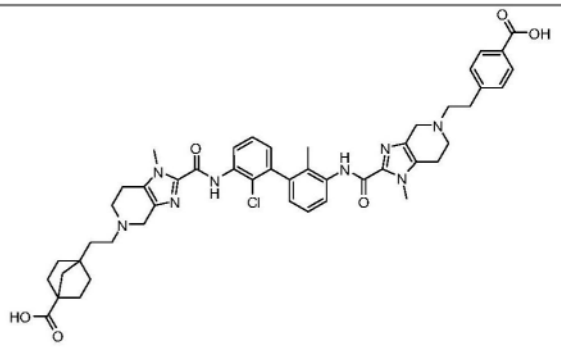
[0436] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:5.3mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例27,步骤4:10mg,0.014mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.6mg,0.041mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.7mg,0.135mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{49}H_{60}ClN_8O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=891.4:实验值891.4。

[0437] 表6.使用适当的起始物质根据实施例34中阐述的合成方案来制备表6中的化合物。

[0438]

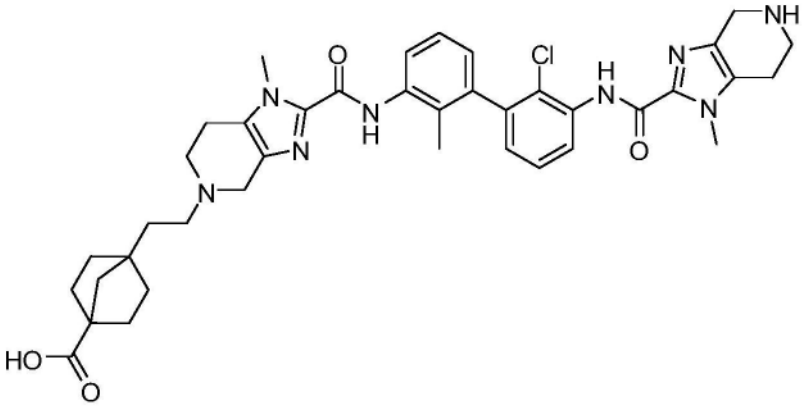
实施例编号	名称	结构	LC-MS $(M+H)^+$

[0439]

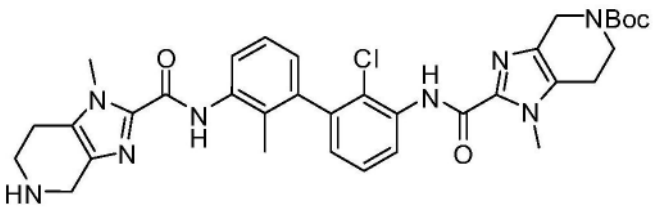
35	4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		877.4
36	4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		873.4

[0440] 实施例37

[0441] 4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

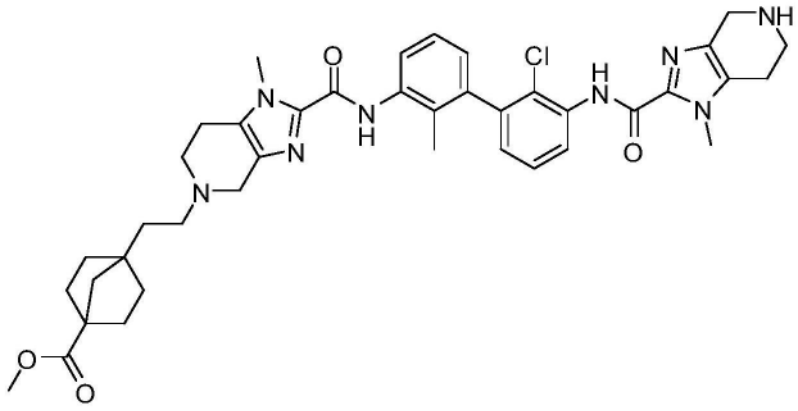
[0442] 

[0443] 步骤1:2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0444] 

[0445] 将1-甲基-2-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(实施例27,步骤2:254mg,0.511mmol)于二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(0.5mL)中的溶液在室温下搅拌30min。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物、2-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(实施例1,步骤3:200mg,0.426mmol)、碳酸钠(226mg,2.129mmol)以及[1,1-双(二-环己基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(32.3mg,0.043mmol)于1,4-二噁烷(2.0mL)和水(2.0mL)中的混合物用氮气吹扫,然后在110℃下搅拌2h。在冷却至室温之后,将反应混合物用水稀释并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{34}H_{40}ClN_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=659.3:实验值659.3。

[0446] 步骤2:4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0447] 

[0448] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:44.7mg,0.228mmol)添加至2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤1:100mg,0.152mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(96mg,0.455mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在室温下用二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(0.5mL)处理1h。将混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{40}H_{48}ClN_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=739.3:实验值739.3。

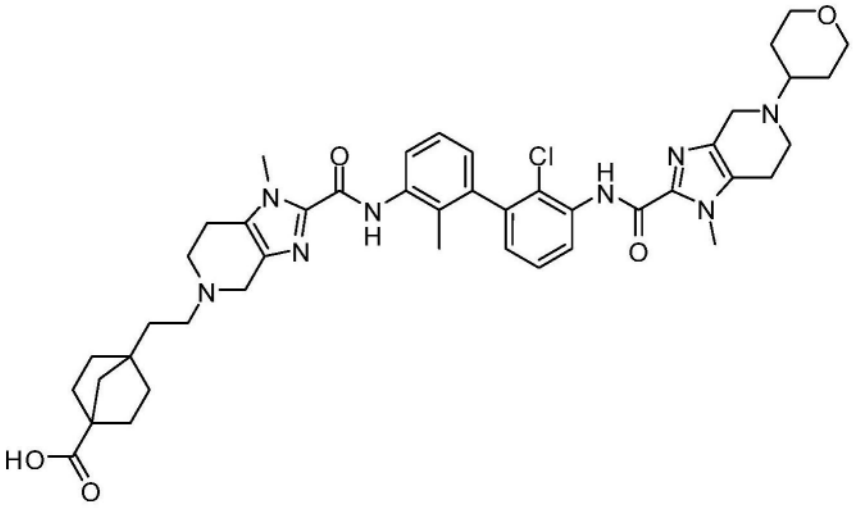
[0449] 步骤3:4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0450] 将单水合氢氧化锂(2.8mg,0.068mmol)添加至4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰

基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步骤2:10.0mg,0.014mmol)于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中的溶液中。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用MeOH稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{39}H_{46}ClN_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=725.3:实验值725.3。

[0451] 实施例38

[0452] 4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0453] 

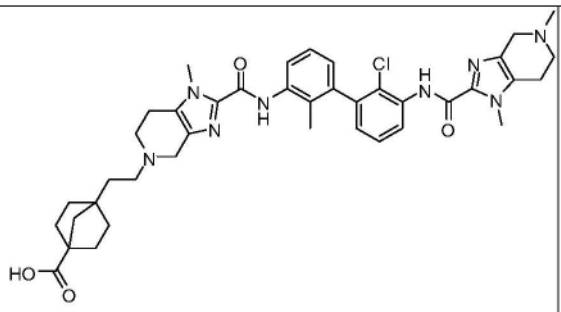
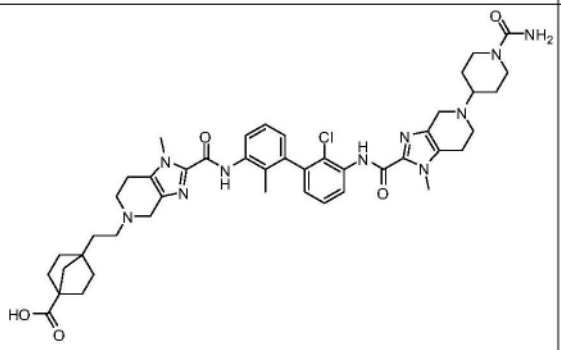
[0454] 将四氢-4H-吡喃-4-酮(2.7mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例37,步骤2:10.0mg,0.014mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.6mg,0.041mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,并且用单水合氢氧化锂(2.8mg,0.068mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{44}H_{54}ClN_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=809.4:实验值809.4。

[0455] 表7.使用适当的起始物质根据实施例38中阐述的合成方案来制备表7中的化合物。

[0456]

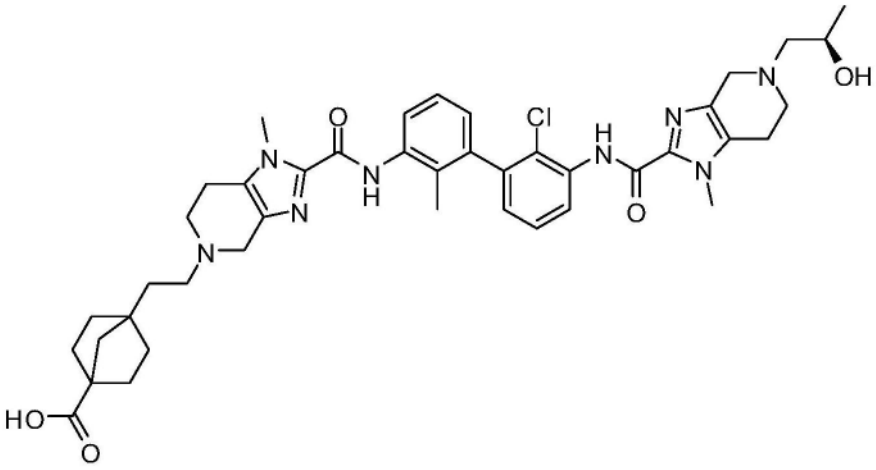
实施例编号	名称	结构	LC-MS $(M+H)^+$

[0457]

39	4-(2-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		739.3
40	4-(2-(2-((3'-(5-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		851.4

[0458] 实施例41

[0459] (R)-4-(2-(2-((2'-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

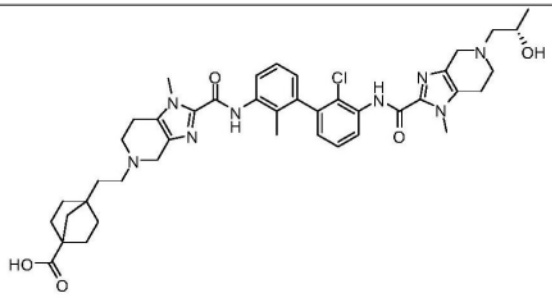
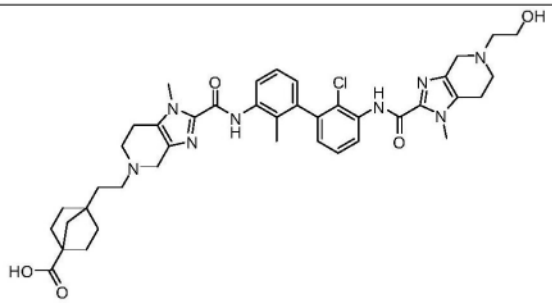
[0460] 

[0461] 将(R)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙醛(5.1mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例37,步骤2:10mg,0.014mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.6mg,0.041mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经

Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(0.10mL)中,然后在40℃下用HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0M,67.6μL,0.271mmol)处理2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.7mg,0.135mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{42}H_{52}ClN_8O_5$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=783.4:实验值783.4。

[0462] 表8.使用适当的起始物质根据实施例41中阐述的合成方案来制备表8中的化合物。

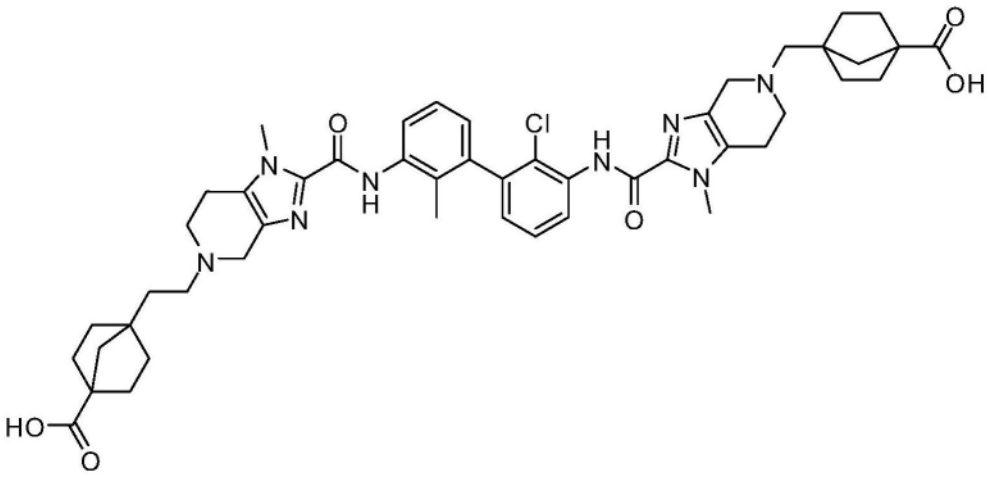
[0463]

实施例编号	名称	结构	LC-MS (M+H)$^+$
42	(S)-4-(2-(2-((2'-氯-3'-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		783.4
43	4-(2-(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-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		769.4

[0464] 实施例44

[0465] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

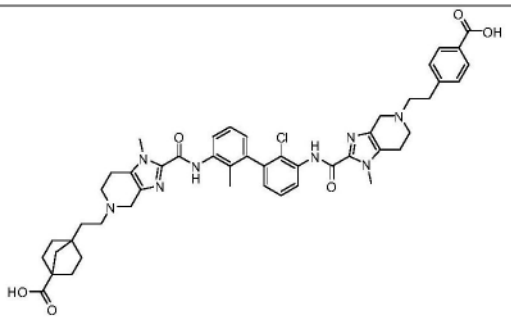
[0466]



[0467] 将4-甲酰基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤6:4.9mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例37,步骤2:10mg,0.014mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.6mg,0.041mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.7mg,0.135mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{48}H_{58}ClN_8O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=877.4:实验值877.4。

[0468] 表9.使用适当的起始物质根据实施例44中阐述的合成方案来制备表9中的化合物。

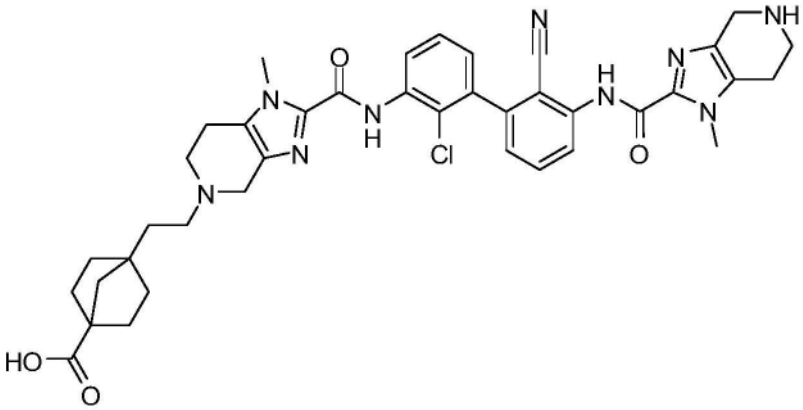
[0469]

实施例编号	名称	结构	LC-MS $(M+H)^+$
45	4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基苯乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		873.4

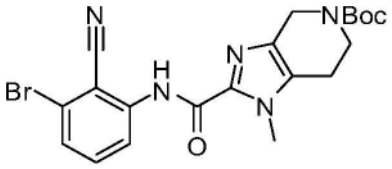
[0470] 实施例46

[0471] 4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0472]

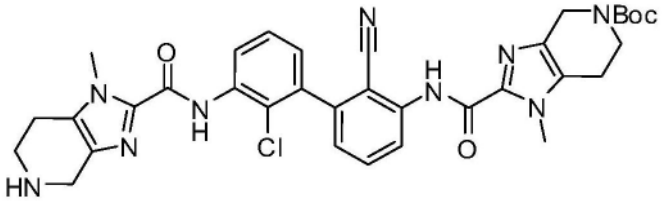


[0473] 步骤1:2-((3-溴-2-氰基苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0474] 

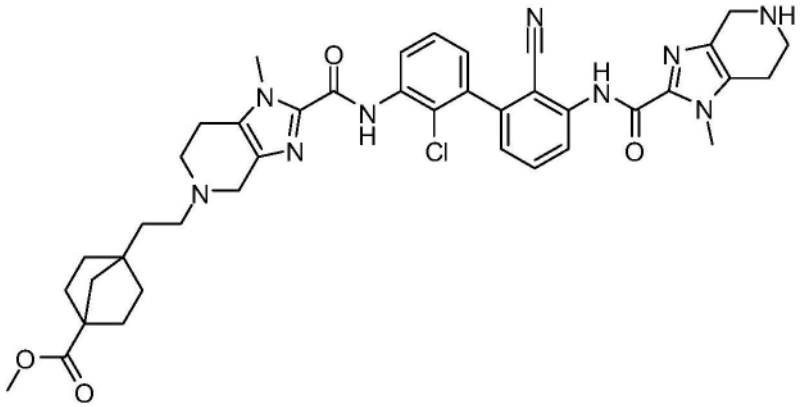
[0475] 将叔丁醇钾的THF溶液(1.0M,0.677mL,0.677mmol)添加至1-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5(4H)-二甲酸5-叔丁酯2-甲酯(实施例1,步骤2:100mg,0.339mmol)和2-氨基-6-溴苯甲腈(66.7mg,0.339mmol)于四氢呋喃(3.0mL)中的溶液中。在室温下搅拌30min之后,将反应混合物用水中止反应,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱以提供所需产物。$C_{20}H_{23}BrN_5O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=460.1/462.1:实验值460.2/462.2。

[0476] 步骤2:2-((2'-氯-2-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0477] 

[0478] 将2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(实施例1,步骤4:1078mg,2.085mmol)于三氟乙酸(2.0mL)和二氯甲烷(4.0mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将以上残余物、2-((3-溴-2-氰基苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤1:800mg,1.738mmol)、碳酸钠(921mg,8.69mmol)以及[1,1-双(二-环己基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(132mg,0.174mmol)于1,4-二噁烷(12.0mL)和水(6.0mL)中的混合物用氮气吹扫,然后在110℃下搅拌3h。在冷却至室温之后,将反应混合物用水稀释并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{34}H_{37}ClN_9O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=670.3:实验值670.4。

[0479] 步骤3:4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0480] 

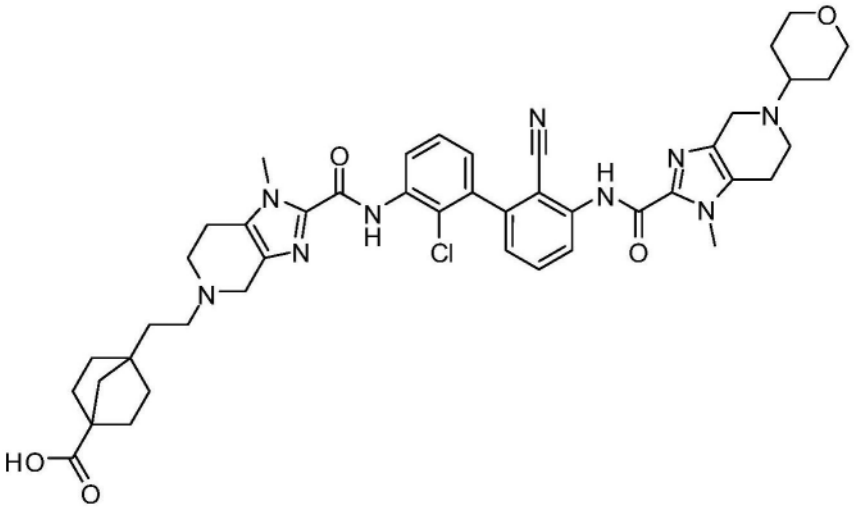
[0481] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:43.9mg,0.224mmol)添加至2-((2'-氯-2-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤2:100mg,0.149mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(95mg,0.458mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在室温下用二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(0.5mL)处理1h。将混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{40}H_{45}ClN_9O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=750.3:实验值750.3。

[0482] 步骤4:4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0483] 将单水合氢氧化锂(2.8mg,0.067mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步骤3:10mg,0.013mmol)于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中的溶液中。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用MeOH稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{39}H_{43}ClN_9O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=736.3:实验值736.3。

[0484] 实施例47

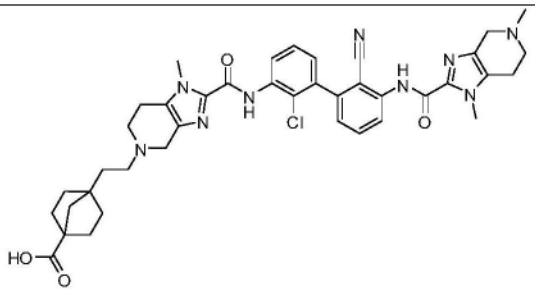
[0485] 4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0486] 

[0487] 将四氢-4H-吡喃-4-酮(2.7mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例46,步骤3:10mg,0.013mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.5mg,0.040mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,并且用单水合氢氧化锂(2.8mg,0.067mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{44}H_{51}ClN_9O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=820.4:实验值820.4。

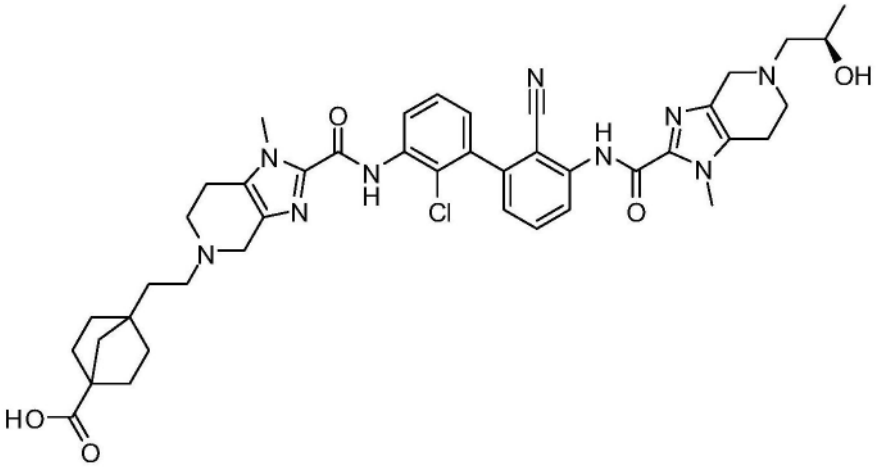
[0488] 表10.使用适当的起始物质根据实施例47中阐述的合成方案来制备表10中的化合物。

[0489]

实施例编号	名称	结构	LC-MS $(M+H)^+$
48	4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		750.3

[0490] 实施例49

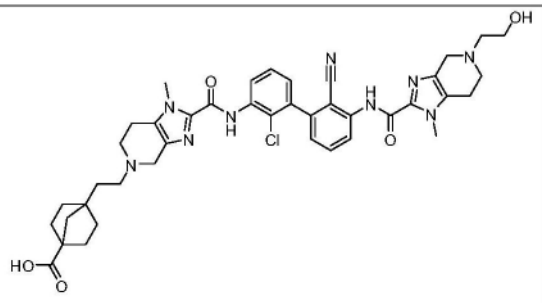
[0491] (R)-4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(5-(2-羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0492] 

[0493] 将(R)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙醛(5.0mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例46,步骤3:10mg,0.013mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.5mg,0.040mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(0.10mL)中,然后在40℃下用HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0M,66.6μL,0.267mmol)处理2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.6mg,0.133mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{42}H_{49}ClN_9O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=794.4:实验值794.4。

[0494] 表11.使用适当的起始物质根据实施例49中阐述的合成方案来制备表11中的化合物。

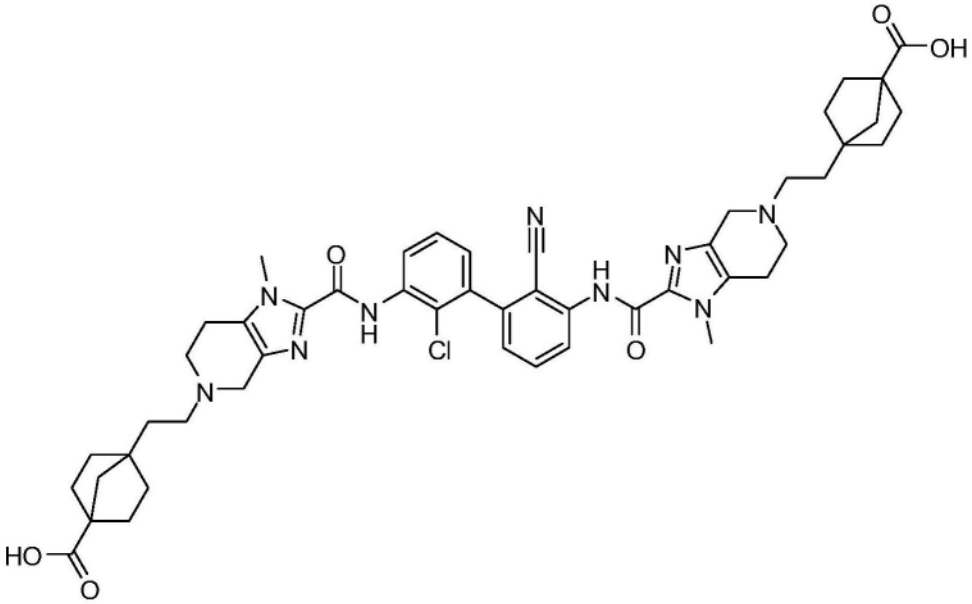
[0495]

实施例编号	名称	结构	LC-MS $(M+H)^+$
50	4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		780.3

[0496]

[0497] 实施例51

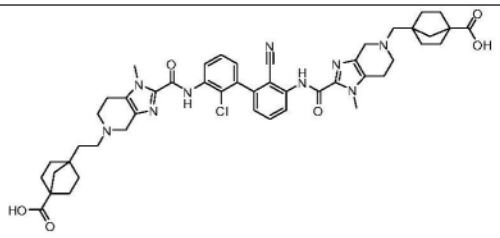
[0498] 4,4'-(((((2-氯-2'-氰基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸)

[0499] 

[0500] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:5.2mg,0.027mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-氰基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例46,步骤3:10mg,0.013mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.5mg,0.040mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.6mg,0.133mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{49}H_{57}ClN_9O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=902.4:实验值902.5。

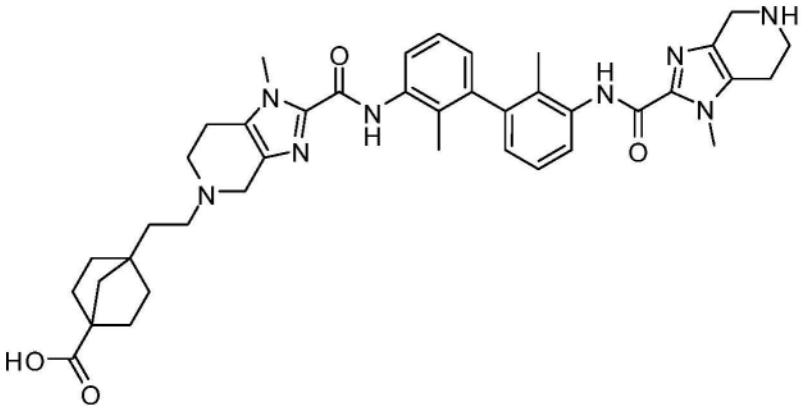
[0501] 表12.使用适当的起始物质根据实施例51中阐述的合成方案来制备表12中的化合物。

[0502]

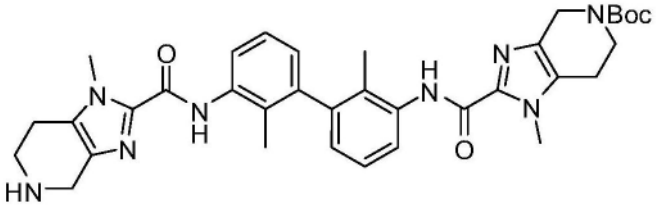
实施例编号	名称	结构	LC-MS $(M+H)^+$
52	4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-氰基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		888.4

[0503] 实施例53

[0504] 4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

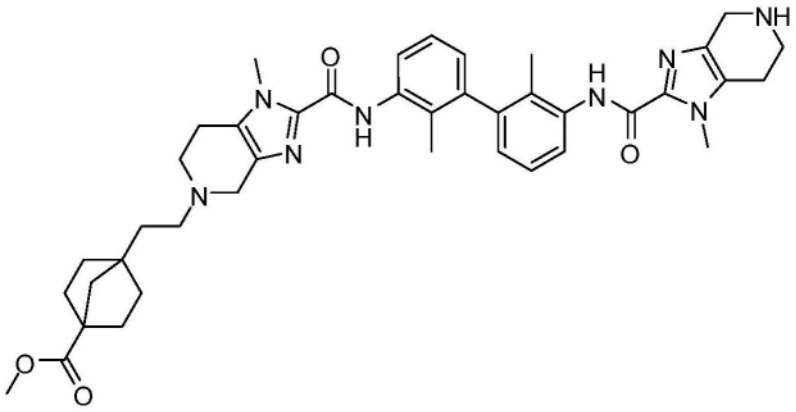
[0505] 

[0506] 步骤1:2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0507] 

[0508] 将2-((3-溴-2-甲基苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(实施例27,步骤1:100mg,0.223mmol)于三氟乙酸(1.0mL)和二氯甲烷(2.0mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将以上残余物、1-甲基-2-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(实施例27,步骤2:133mg,0.267mmol)、碳酸钠(118mg,1.113mmol)以及[1,1-双(二-环己基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(16.9mg,0.022mmol)于1,4-二噁烷(1.4mL)和水(0.7mL)中的混合物用氮气吹扫,然后在110℃下搅拌2h。在冷却至室温之后,将反应混合物用水稀释并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{35}H_{43}N_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=639.3:实验值639.3。

[0509] 步骤2:4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0510] 

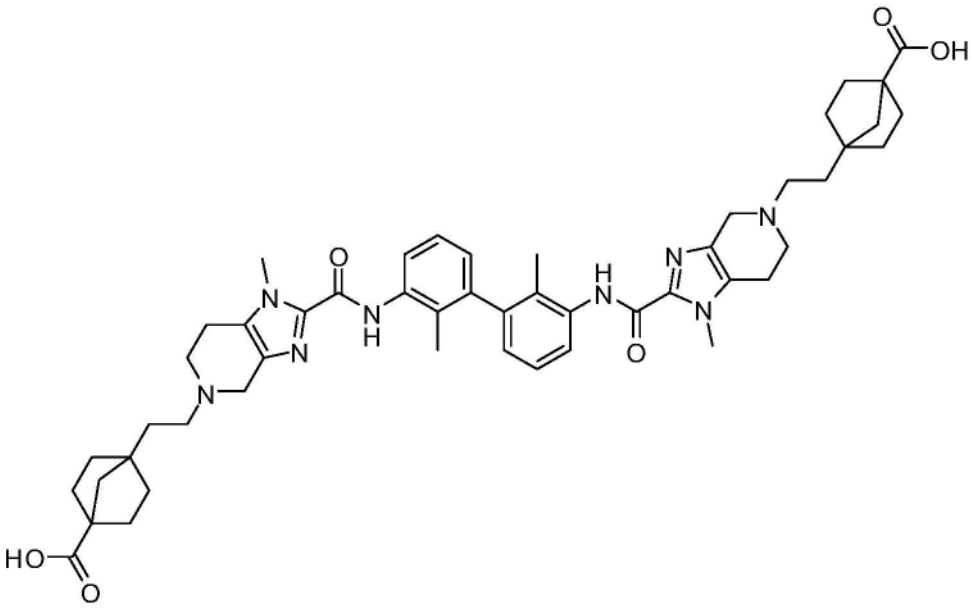
[0511] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:46.1mg,0.235mmol)添加至2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(步骤1:100mg,0.157mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.470mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在室温下用二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(0.5mL)处理1h。将混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{41}H_{51}N_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=719.4;实验值719.4。

[0512] 步骤3:4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0513] 将单水合氢氧化锂(2.9mg,0.070mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步骤2:10mg,0.014mmol)于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中的溶液中。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用MeOH稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{40}H_{49}N_8O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=705.4;实验值705.4。

[0514] 实施例54

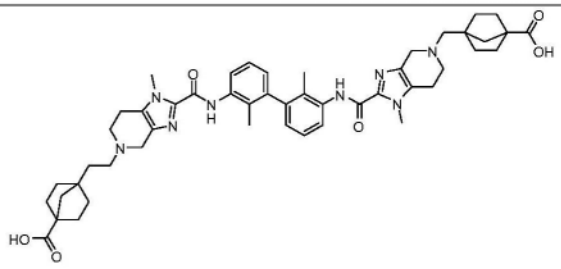
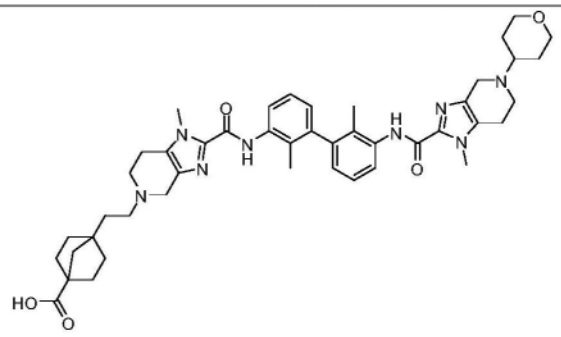
[0515] 4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氮烷二基))双(羰基))双(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))双(乙烷-2,1-二基))双(双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸)

[0516] 

[0517] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:5.5mg,0.028mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例53,步骤2:10mg,0.014mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.8mg,0.042mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.8mg,0.139mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{50}H_{63}N_8O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=871.5:实验值871.5。

[0518] 表13.使用适当的起始物质根据实施例54中阐述的合成方案来制备表13中的化合物。

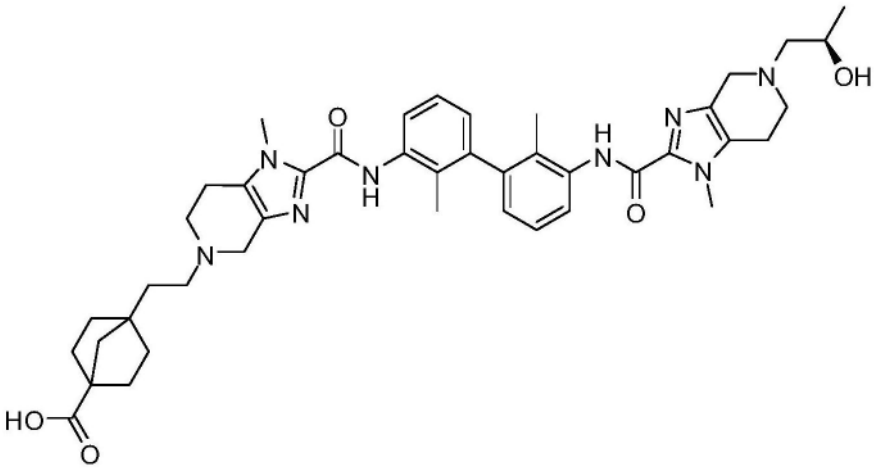
[0519]

实施例编号	名称	结构	LC-MS (M+H)$^+$
55	4-((2-((3'-(5-(2-(4-羧基双环[2.2.1]庚-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		857.5
56	4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(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-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		789.4

[0520] 实施例57

[0521] (R)-4-(2-(2-((3'-(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-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0522]

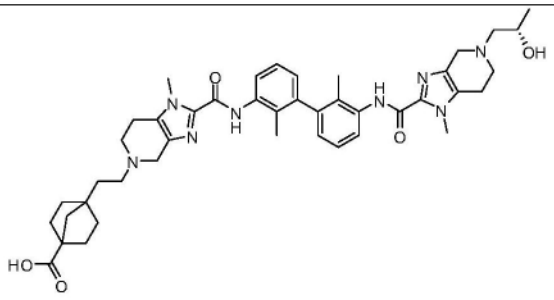
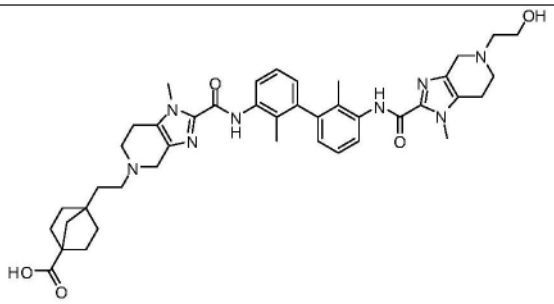


[0523] 将(R)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙醛(5.2mg,0.028mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-

联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例53,步骤2:10mg,0.014mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.5mg,0.040mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(0.10mL)中,然后在40℃下用HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0M,69.6μL,0.278mmol)处理2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.8mg,0.139mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{43}H_{55}N_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=763.4;实验值763.4。

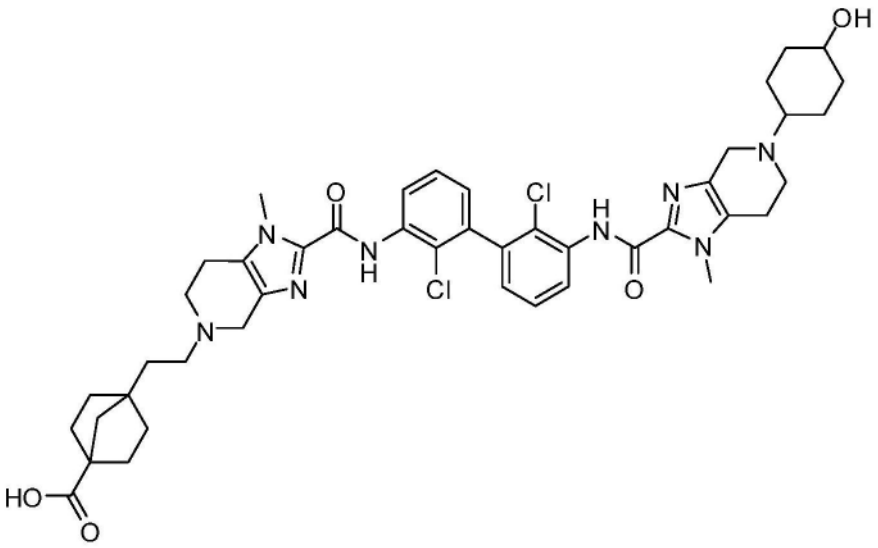
[0524] 表14.使用适当的起始物质根据实施例57中阐述的合成方案来制备表14中的化合物。

[0525]

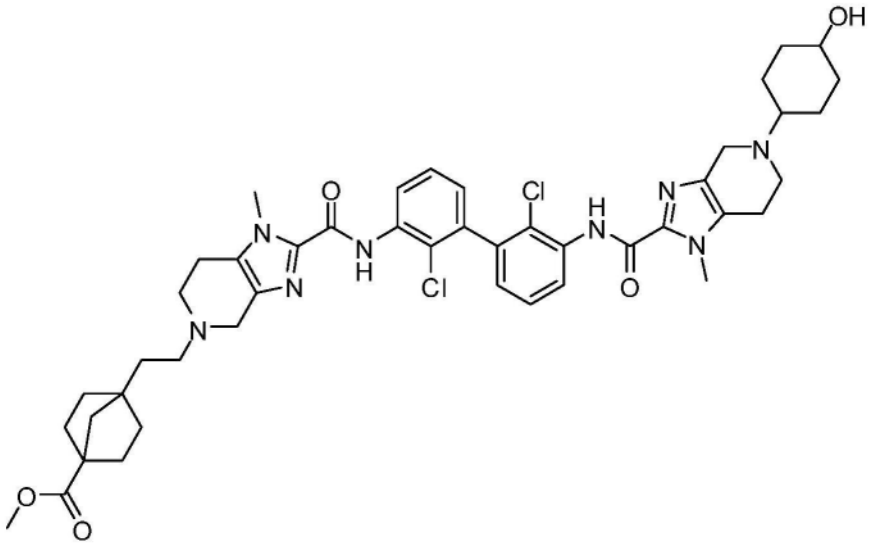
实施例编号	名称	结构	LC-MS $(M+H)^+$
58	(S)-4-(2-(2-((3'-(5-(2-羟基丙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		763.4
59	4-(2-(2-((3'-(5-(2-羟基乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸		749.4

[0526] 实施例60

[0527] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0528] 

[0529] 步骤1:4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0530] 

[0531] 将4-羟基环己-1-酮(6.0mg,0.053mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤8:20mg,0.026mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(16.7mg,0.079mmol)于二氯甲烷中(0.30mL)的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC(pH=10,乙腈/水+NH_4OH)纯化,得到两种所需产物(顺式/反式异构体)。

[0532] 峰1:分析型LC-MS(pH=10,乙腈/水+NH_4OH)上的滞留时间t_r=1.71min,$C_{45}H_{55}Cl_2N_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=857.4:实验值:857.4。

[0533] 峰2:分析型LC-MS(pH=10,乙腈/水+NH_4OH)上的滞留时间t_r=1.73min,$C_{45}H_{55}Cl_2N_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=857.4:实验值:857.4;

[0534] 步骤2:4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

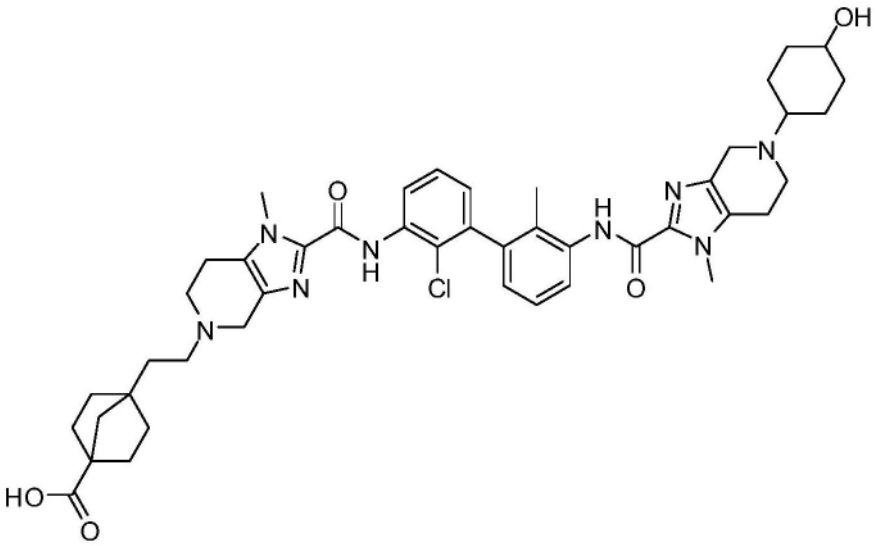
[0535] 在30℃下将来自步骤1,峰1和峰2的4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(5mg,5.83μmol)分别用含单水合氢氧化锂(1.3mg,0.030mmol)的THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)处理2h。将反应物通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。

[0536] 化合物1(来自步骤1,峰1):$C_{44}H_{53}Cl_2N_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=843.4:实验值:843.4。

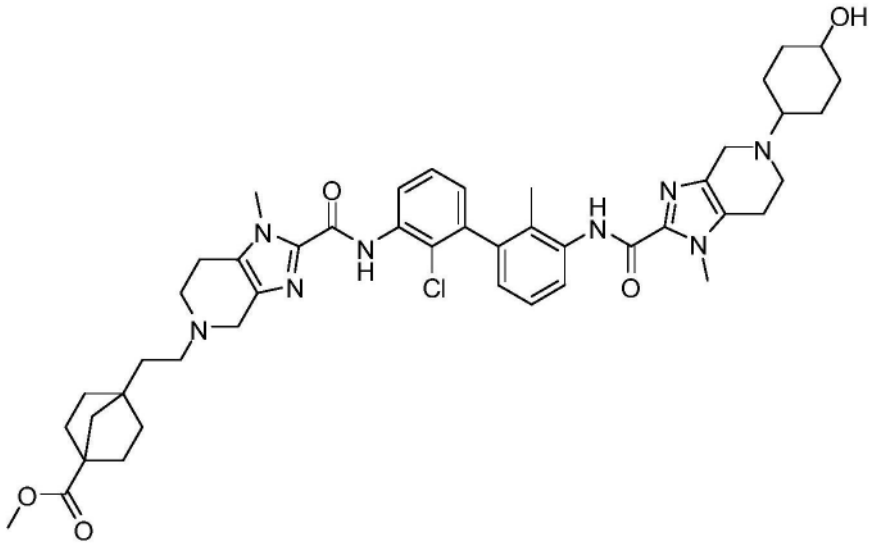
[0537] 化合物2(来自步骤1,峰2):$C_{44}H_{53}Cl_2N_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=843.4:实验值:843.4。

[0538] 实施例61

[0539] 4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0540] 

[0541] 步骤1:4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0542] 

[0543] 将4-羟基环己-1-酮(6.2mg,0.054mmol)添加至4-(2-(2-((2-氯-2'-甲基-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例27,步骤4:20mg,0.027mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(17.2mg,0.081mmol)于二氯甲烷(0.30mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC(pH=10,乙腈/水+NH_4OH)纯化,得到两种所需产物(顺式/反式异构体)。

[0544] 峰1:分析型LC-MS(pH=10,乙腈/水+NH_4OH)上的滞留时间t_r=1.62min,$C_{46}H_{58}ClN_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=837.4:实验值:837.4。

[0545] 峰2:分析型LC-MS(pH=10,乙腈/水+NH_4OH)上的滞留时间t_r=1.64min,$C_{46}H_{58}ClN_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=837.4:实验值:837.4。

[0546] 步骤2:4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0547] 在30℃下将来自步骤1,峰1和峰2的4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(4-羟基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(5mg,5.97μmol)分别用含单水合氢氧化锂(1.3mg,0.030mmol)的THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)处理2h。将反应物通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。

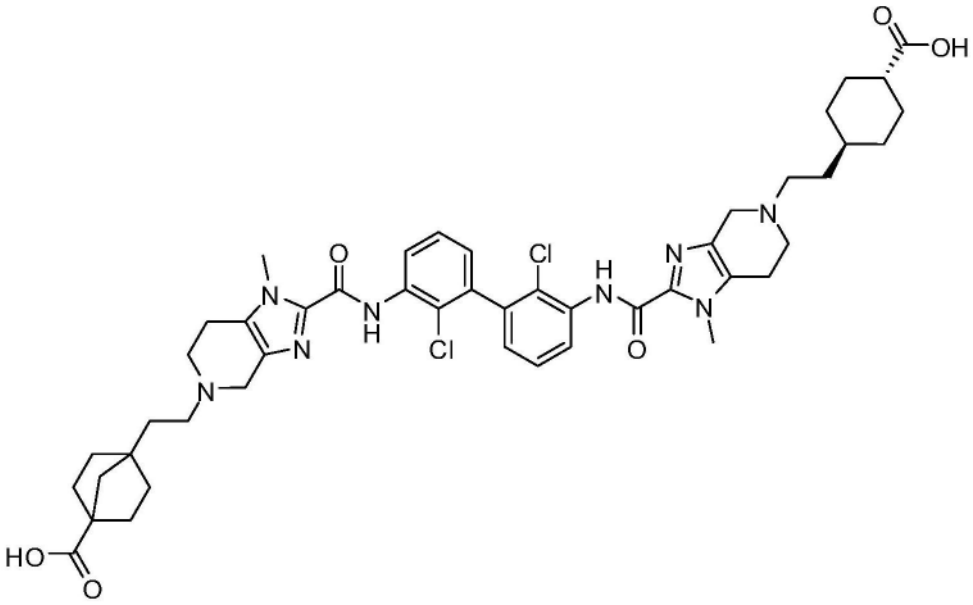
[0548] 化合物1(来自步骤1,峰1):$C_{45}H_{56}ClN_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=823.4:实验值:823.4。

[0549] 化合物2(来自步骤1,峰2):$C_{45}H_{56}ClN_8O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=823.4:实验值:823.4。

[0550] 实施例62

[0551] 4-(2-(2-((3'-(5-(2-(反-4-羧基环己基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑

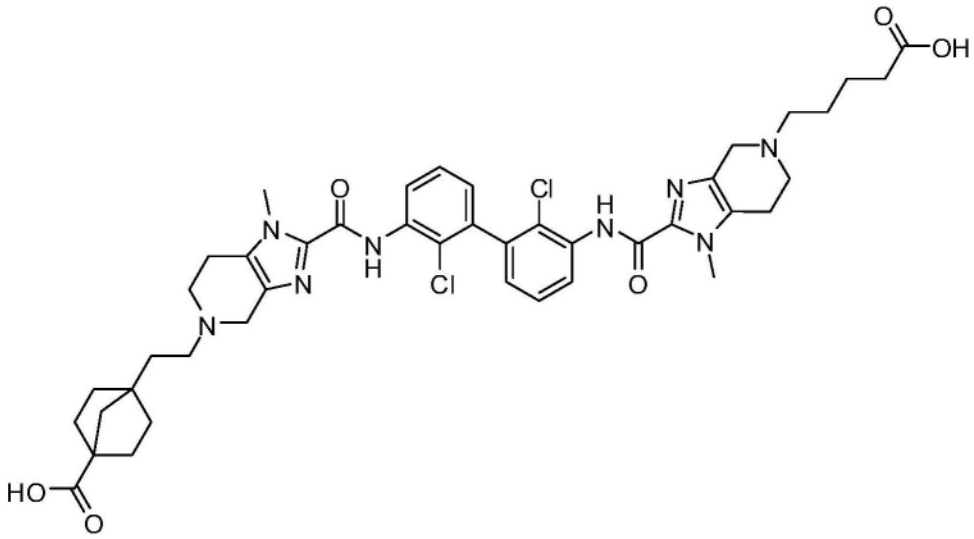
并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0552] 

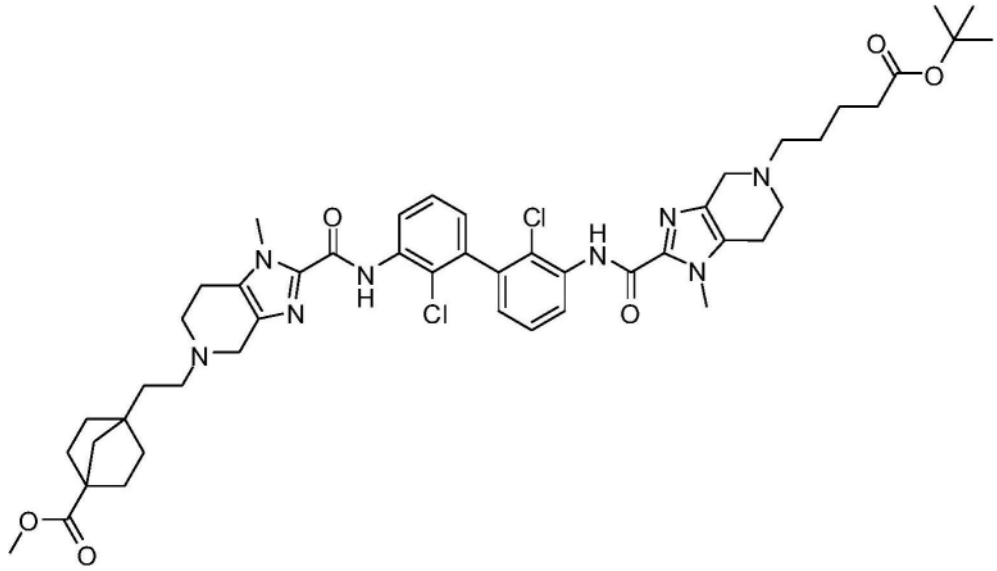
[0553] 将4-(2-氧代乙基)环己烷-1-甲酸甲酯(4.9mg,0.026mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤8:10mg,0.013mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.4mg,0.039mmol)于二氯甲烷中(0.2mL)的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,并且用单水合氢氧化锂(5.5mg,0.132mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物(主峰)。$C_{47}H_{57}Cl_2N_8O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=899.4;实验值899.4。

[0554] 实施例63

[0555] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基丁基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0556] 

[0557] 步骤1:4-(2-(2-((3'-(5-(5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯

[0558] 

[0559] 将5-氧代戊酸叔丁酯(34.0mg,0.197mmol)添加至4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤8:100mg,0.132mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(84mg,0.395mmol)于二氯甲烷(1.2mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{48}H_{61}Cl_2N_8O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=915.4;实验值915.5。

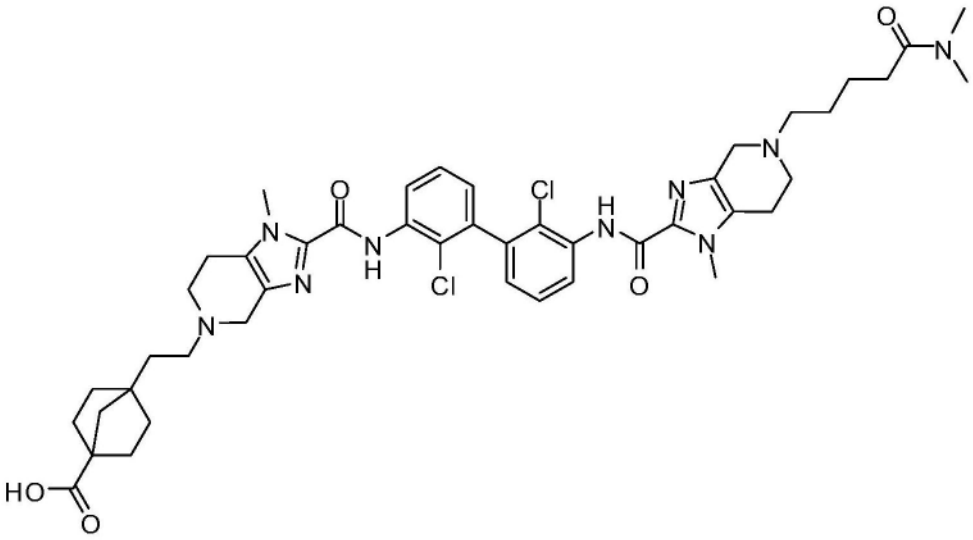
[0560] 步骤2:4-(2-(2-((3'-(5-(4-羧基丁基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0561] 在40℃下将4-(2-(2-((3'-(5-(5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)-1-甲基-4,5,6,7-四

氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步骤1:10mg,10.9μmol)于四氢呋喃(0.15mL)中的溶液用HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0M,27.3μL,0.109mmol)处理1h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,并且用单水合氢氧化锂(4.6mg,0.109mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=845.3:实验值845.3。

[0562] 实施例64

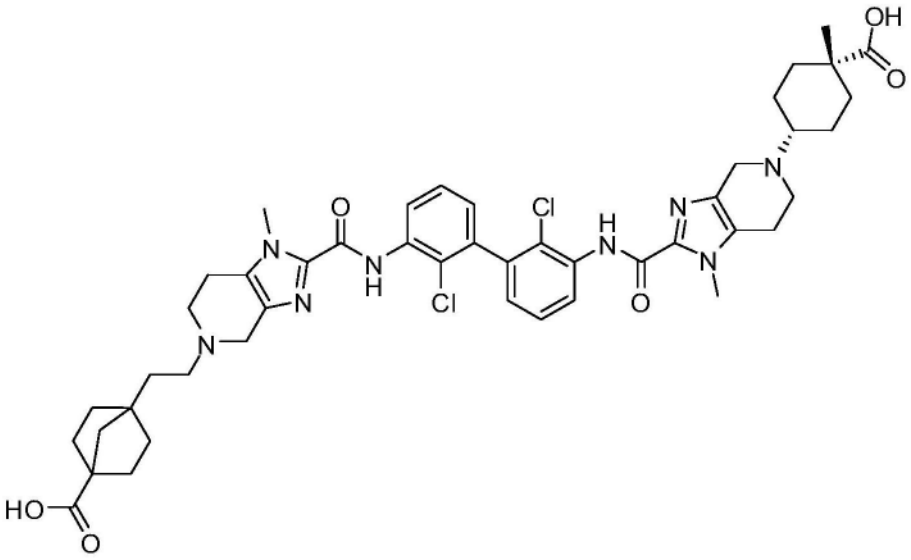
[0563] 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(5-(5-(二甲基氨基)-5-氧代戊基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0564] 

[0565] 在40℃下将4-(2-(2-((3'-(5-(5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例63,步骤1:10mg,10.9μmol)于四氢呋喃(0.15mL)中的溶液用HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0M,27.3μL,0.109mmol)处理1h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于DMF(0.15mL)中,然后随后用N,N-二异丙基乙胺(9.5μL,0.055mmol)、3-氧化1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶六氟磷酸盐(8.3mg,0.022mmol)以及二甲胺盐酸盐(1.4mg,0.016mmol)处理。在室温下搅拌2h之后,添加单水合氢氧化锂(4.6mg,0.109mmol)。将反应混合物在30℃下搅拌3h,然后用甲醇稀释,并且通过pH 2制备型LC/MS(MeCN/水加TFA)纯化,得到所需产物。$C_{45}H_{56}Cl_2N_9O_5$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=872.4:实验值872.4。

[0566] 实施例65

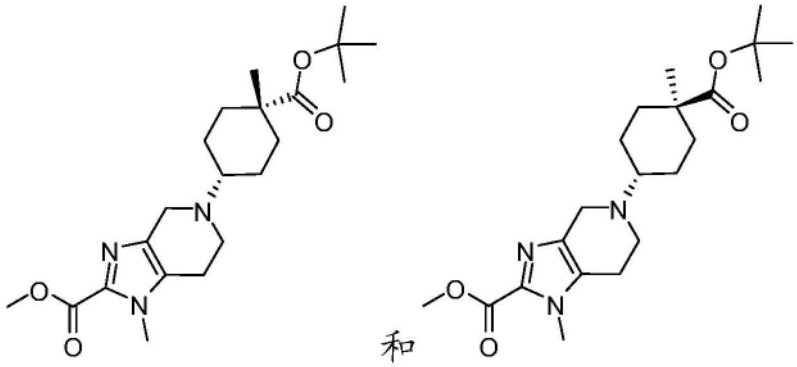
[0567] 4-(2-(2-((3'-(5-(顺-4-羧基-4-甲基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0568] 

[0569] 步骤1:5-(顺-4-(叔丁氧基羰基)-4-甲基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酸甲酯

[0570] 和

[0571] 5-(反-4-(叔丁氧基羰基)-4-甲基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酸甲酯

[0572] 

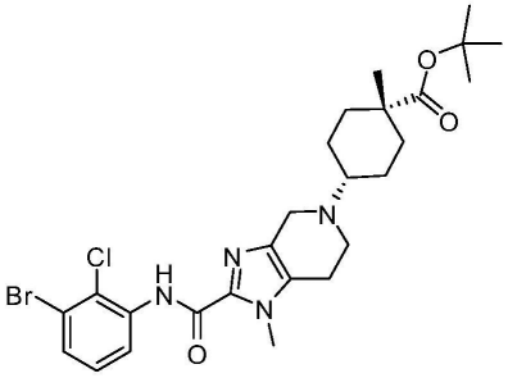
[0573] 将1-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5(4H)-二甲酸5-叔丁酯2-甲酯(实施例1,步骤2:0.50g,1.693mmol)于二氯甲烷(5.0mL)和三氟乙酸(5.0mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(10.0mL)中并且依序用N,N-二异丙基乙胺(0.89mL,5.08mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.72g,3.39mmol)以及1-甲基-4-氧代环己烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g,4.66mmol)处理。在室温下搅拌2h之后,将反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供顺式/反式异构体的混合物,将其通过制备型手性柱(Phenomenex LUX 5um纤维素-4)分离,用10%EtOH/己烷洗脱,得到所需产物。

[0574] 峰1(顺式):滞留时间t_r=20.1min,$C_{21}H_{34}N_3O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=392.3:实验值:392.2。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ3.92(s,3H),3.85(s,3H),3.66(s,2H),2.91(t,J=5.5Hz,2H),2.66(t,J=5.5Hz,2H),2.62-2.52(m,1H),2.28-2.20(m,2H),1.86-1.77(m,2H),1.52-1.42(m,11H),1.21-1.14(m,2H),1.13(s,3H)。

[0575] 峰2(反式):滞留时间t_r=24.3min,$C_{21}H_{34}N_3O_4$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=392.3:

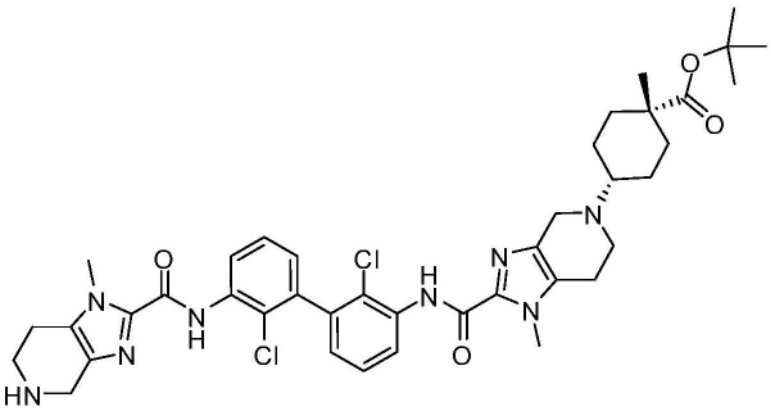
实验值:392.2。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ3.92(s,3H),3.86(s,3H),3.68(s,2H),2.94(t,J=5.7Hz,2H),2.67(t,J=5.7Hz,2H),2.50(tt,J=10.6,3.5Hz,1H),1.83-1.76(m,2H),1.75-1.69(m,4H),1.64-1.52(m,2H),1.45(s,9H),1.18(s,3H)。

[0576] 步骤2:顺-4-(2-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-1-甲基环己烷-1-甲酸叔丁酯

[0577] 

[0578] 将叔丁醇钾的THF溶液(1.0M,0.56mL,0.56mmol)添加至5-(顺-4-(叔丁氧基羰基)-4-甲基环己基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酸甲酯(步骤1,峰1:110mg,0.281mmol)和3-溴-2-氯苯胺(58.0mg,0.281mmol)于四氢呋喃(1.5mL)中的溶液中。在室温下搅拌30min之后,将反应混合物用水中止反应,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱以提供所需产物。$C_{26}H_{35}BrClN_4O_3$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=565.2/567.2:实验值565.2/567.2。

[0579] 步骤3:顺-4-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-1-甲基环己烷-1-甲酸叔丁酯

[0580] 

[0581] 将2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(实施例1,步骤4:164mg,0.318mmol)于三氟乙酸(0.5mL)和二氯甲烷(1.0mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将以上残余物、顺-4-(2-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-1-甲基环己烷-1-甲酸叔丁酯(步骤2:150mg,0.265mmol)、碳酸钠(140mg,1.325mmol)以及[二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(21.6mg,0.027mmol)于1,4-二噁烷(1.6mL)和水(0.8mL)中的混合

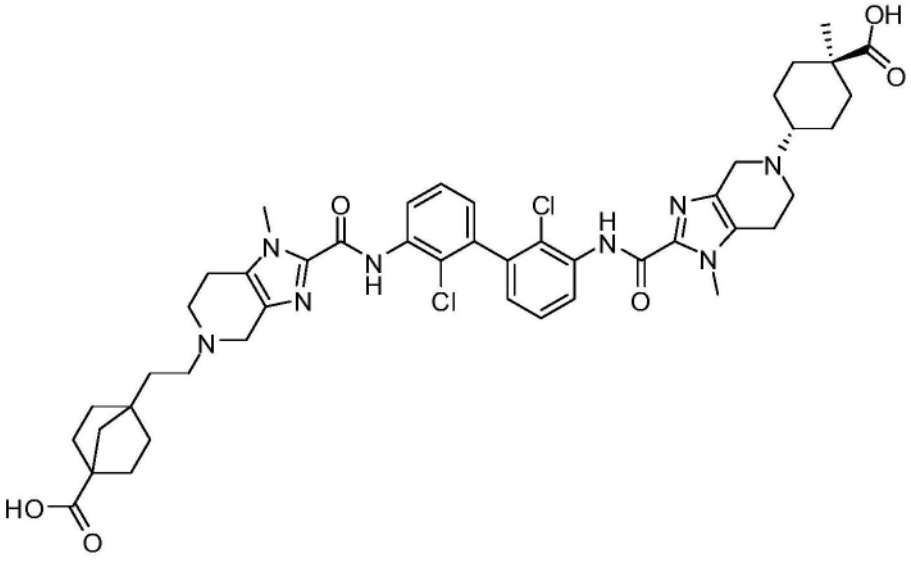
物用氮气吹扫,然后在110℃下搅拌2h。在冷却至室温之后,将反应混合物用水稀释并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶柱上通过急骤色谱纯化,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱以提供所需产物。$C_{40}H_{49}Cl_2N_8O_4$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=775.3:实验值775.4。

[0582] 步骤4:4-(2-(2-((3'-(5-(顺-4-羧基-4-甲基环已基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0583] 将4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(实施例1,步骤7:3.8mg,0.019mmol)添加至顺-4-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-1-甲基环已烷-1-甲酸叔丁酯(步骤3:10mg,0.013mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.2mg,0.039mmol)于二氯甲烷(0.20mL)中的混合物中。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中止反应,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(0.10mL)中,然后在40℃下用HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0M,32μL,0.129mmol)处理1h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF/MeOH/水(0.1mL/0.1mL/0.05mL)中,然后用单水合氢氧化锂(5.4mg,0.129mmol)处理。在30℃下搅拌3h之后,将反应混合物用甲醇稀释,并且通过制备型-HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{46}H_{55}Cl_2N_8O_6$的LC-MS计算值(M+H)$^+$:m/z=885.4:实验值885.4。

[0584] 实施例66

[0585] 4-(2-(2-((3'-(5-(反-4-羧基-4-甲基环已基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[0586] 

[0587] 使用与针对实施例65所描述类似的程序制备此化合物,步骤2中用5-(反-4-(叔丁氧基羰基)-4-甲基环已基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酸甲酯(来自实施例65,步骤1,峰2)代替5-(顺-4-(叔丁氧基羰基)-4-甲基环已基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酸甲酯。将反应混合物用稀释甲醇,然后通过pH 2

制备型LC/MS(MeCN/水加TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。$C_{46}H_{55}Cl_2N_8O_6$的LC-MS计算值$(M+H)^+$:m/z=885.4:实验值885.4。

[0588] 实施例A.均相时间分辨荧光(HTRF)PD-1/PD-L1结合分析

[0589] 在标准黑色384孔聚苯乙烯板中进行分析,最终体积为20μL。首先将抑制剂在DMSO中连续稀释然后添加至板孔中,然后添加其他反应组分。分析中DMSO的最终浓度为1%。在25℃下在含0.05%吐温-20(Tween-20)和0.1%BSA的PBS缓冲液(pH 7.4)中进行分析。C端带有His-标签的重组人PD-L1蛋白(19-238)购自AcroBiosystems(PD1-H5229)。C端带有Fc标签的重组人PD-1蛋白(25-167)也购自AcroBiosystems(PD1-H5257)。将PD-L1和PD-1蛋白在分析缓冲液中稀释并且添加10μL至板孔中。将板离心并且将蛋白质在抑制剂存在下预孵育40分钟。在孵育之后添加10μL的HTRF检测缓冲液,HTRF检测缓冲液补充有对Fc具特异性的铕穴合物标记的抗人IgG(PerkinElmer-AD0212)和结合至SureLight®-别藻蓝素的抗His抗体(APC,PerkinElmer-AD0059H)。在离心之后,将板在25℃下孵育60min。然后在PHERAstar FS读板仪(665nm/620nm比率)上读取。分析中的最终浓度为-3nM PD1,10nM PD-L1,1nM铕抗人IgG以及20nM抗His-别藻蓝素。通过使用GraphPad Prism 5.0软件对控制活性百分比相较于抑制剂浓度对数的曲线进行拟合来进行IC_{50}测定。

[0590] 实施例B.含Src同源区2结构域磷酸酶(SHP)分析

[0591] 将U2OS/PD-L1细胞(DiscoveRx Corporation)维持在添加有10%FBS、0.25μg/ml嘌呤霉素的麦考伊5A培养基(McCoy's 5A medium)中。在移除培养基之后,将细胞培养基用分析培养基(含1%FBS的RPMI1640培养基)代替。然后将U2OS/PD-L1细胞于20μL分析培养基中以每孔5000个细胞添加至384孔黑色透明底分析板(CELLCOAT®组织培养板,Greiner Bio-One)中。通过在DMSO中连续稀释来制备测试化合物,并且首先通过ECHO液体处理器(Labcyte)将125nL化合物转移至384REMP板孔(Thermofisher),随后添加27.5μL分析培养基。在0.25μM下的最终分析中在存在0.05%DMSO的情况下将于分析培养基中的每孔5μL化合物转移至细胞板。在补充有10%FBS、250μg/ml潮霉素B、500μg/ml G418的RPMI1640培养基中培养Jurkat-PD-1-SHP细胞(DiscoveRx Corporation)。将培养基用分析培养基代替之后,将含5,000个Jurkat-PD-1-SHP细胞的20μL分配至每个孔中。将分析板在37℃,5%CO_2下孵育2小时,然后向每个孔中添加2.5μL PathHunter试剂1(DiscoveRx Corporation)。将分析板在350rpm下在黑暗中振荡1min,随后添加10μL PathHunter试剂2(DiscoveRx Corporation)。在室温下孵育1小时之后用TopCount读数器(Perkin Elmer)记录化学发光信号。含DMSO的孔充当阳性对照并且将不含细胞的孔用作阴性对照。通过使用GraphPad Prism 6.0软件对控制活性百分比相较于化合物浓度对数的曲线进行拟合来进行IC_{50}测定。

[0592] 实施例C.活化T细胞的核因子(NFAT)分析

[0593] 将PD-L1 aAPC/CHO-K1细胞(Promega)维持在添加有10%FBS、200μg/ml潮霉素B、250μg/ml遗传霉素(G418)的F-12培养基中。在补充有10%FBS、100μg/ml潮霉素B、500μg/ml G418的RPMI 1640培养基中培养Jurkat-PD-1-NFAT效应细胞(Promega)。首先将PD-L1 aAPC/CHO-K1细胞的培养基用分析培养基(含1%FBS的RPMI1640培养基)代替。然后将PD-L1 aAPC/CHO-K1细胞于10μL分析培养基中以每孔8000个添加至白色384孔白色透明底分析板(

CELLCOAT®组织培养板,Greiner Bio-One)中。通过在DMSO中连续稀释来制备测试化合物,并且首先通过PlateMate Plus(Thermofisher)将0.8μL含测试化合物的DMSO转移至384REMP板孔(Thermofisher),随后添加50μL平板培养基。在2μM下的最终分析中在存在0.4%DMSO的情况下将5μL含化合物的分析培养基转移至细胞。在移除培养基之后,将含10,000个Jurkat-PD-1-NFAT效应细胞的5μL分析培养基分配至每个孔中。将分析板在37℃,5% CO_2下孵育24小时。在使分析板在室温下平衡15分钟之后,添加20μL/孔的Bio-Glo™试剂(Promega)。在室温下孵育8分钟之后,用Pherastar微板读数器(BMG Labtech)读取发光。基于每个分析板内针对DMSO孔规范化的发光比率计算诱导倍数(FOI)。基于每个分析板内每种化合物的最高FOI和对照化合物的最大FOI之间的比率报告最大诱导百分比。含DMSO的孔充当阴性对照并且将具有最高FOI的含有对照化合物的孔用作阳性对照。通过使用GraphPad Prism 6.0软件对控制活性百分比相较于化合物浓度对数的曲线进行拟合来进行EC50测定。

[0594] 实施例D.PD-L1全血内化分析

[0595] 为测定人全血中的PD-L1内化,在37℃下将正常人血液(Biological Specialty Corp,Colmar.PA)在存在或不存在一定浓度范围的测试化合物和1ng/ml人干扰素γ(R&D Systems Inc.Minn.MN)的情况下在96孔"2ml Assay Block"(Corning,Corning NY)中孵育18-20小时。然后在黑暗中在室温下将血液用PD-L1(MIH1,eBioscience;或BD Biosciences San Jose,CA)、CD14(Life Technologies,Carlsbad,CA)染色30分钟。在37℃下在黑暗中将全血/红血球溶解/固定(溶解缓冲液,BD Biosciences)5分钟然后在1600RPM下离心5分钟。将细胞再悬浮于染色缓冲液(BD Bioscience,San Jose,CA)中并且转移至96孔圆底板(Corning)中。将细胞以CD14+设门(BD Biosciences)并且通过平均荧光强度(MFI)测定PD-L1表达(BD LSRFortessa™X-20)。通过使用GraphPad Prism 7.0软件对化合物抑制百分比相较于化合物浓度对数的曲线进行拟合来进行IC_{50}测定。

[0596] 实施例E.大鼠、猴以及狗中的体内药代动力学

[0597] 对于体内药代动力学实验,向雄性斯普雷格多利大鼠(Sprague Dawley rat)、雄性比格狗(male beagle dog)或雄性和雌性食蟹猴静脉内或经由口服灌胃施用测试化合物。对于静脉内给药,使用含10%二甲基乙酰胺(DMAC)的酸化盐水的制剂以0.5至1mg/kg给予测试化合物,大鼠经由静脉推注并且狗和猴分别静脉输注5min或10min。对于口服给药,使用含有5%DMAC的含0.5%甲基纤维素的柠檬酸盐缓冲液(pH 3.5)以1.0至3.0mg/kg给予测试化合物。在给药前和给药后的各个时间点收集血液样品达24小时。使用EDTA作为抗凝剂收集所有血液样品并且离心以获得血浆样品。通过LC-MS法测定测试化合物的血浆浓度。使用Phoenix®WinNonlin软件程序(7.0版,Pharsight Corporation)通过标准非房室法使用所测量的血浆浓度来计算PK参数。

[0598] 在大鼠和猴中,进行测试化合物的卡盒给药以获得初步PK参数。

[0599] 实施例F.结果

[0600] 如实施例1-66中所例示,在HTRF PD-1/PD-L1结合分析(实施例A)、SHP分析(实施例B)、NFAT分析(实施例C)以及全血内化分析(实施例D)中的每一者中对本公开的化合物进行了评估。示出了在所述分析中的每一者中观测到的值范围的截止值。表15中示出了针对所测试化合物所获得的结果。

[0601]

截止值	+	++	+++
HTRF 结合分析 IC_{50} (nM)	<= 5 nM	> 5 至< = 10	> 10 至< = 100
SHP 分析 IC_{50} (nM)	<= 10 nM	> 10 至< = 100	> 100 至< = 500
NFAT 分析 EC_{50} (nM)	<= 10 nM	> 10 至< = 100	> 100 至< = 500
全血内化分析 IC_{50} (nM)	<= 10 nM	> 10 至< = 100	> 100 至< = 500

[0602] 表15

[0603]

实施例	HTRF 结合 IC_{50} (nM)	SHP IC_{50} (nM)	NFAT EC_{50} (nM)	全血(24 小时) IC_{50} (nM)
1	+	+	++	+
2	+	+	++	++
3	+	+	++	
4	+	+	++	
5	+	+	+	
6	+	+	++	
7	+		++	++
8	+	+	++	+++
9	+	+	++	++
10	+	+	++	++

[0604]

11	++	++	++	+++
12	+	+	++	++
13	+	+	+	++
14	+	+	++	++
15	+	+	++	++
16	+	+	+	++
17	+	+	++	++
18	+	+	++	++
19	+	+	++	++
20	+	+	++	++
21	+	+	++	++
22	+	+	++	++
23	+	+	++	+++
24	+	+	++	++
25	+	++	++	+++
26	+	+	++	
27	+	+	++	++
28	+		++	++
29	+	+	++	
30	+	+	++	++
31	+	+	++	++
32	+		++	++
33	+		++	++
34	+	+	++	++
35	+	++	+++	+++
36	+	+	++	++
37	+	+	++	++
38	+	+	++	++
39	+	+	++	
40	+	+	++	++
41	+	+	++	++
42	+	+	++	++
43	+	+	++	++
44	+	+	++	+++
45	++	+	++	+++
46	+	+	++	
47	+		++	
48	+	+	++	
49	+		++	
50	+		++	
51	+	+	++	++
52	+	++	+++	

[0605]

53	+	+	++	
54	+	+	++	+++
55	+	+	++	
56	+	+	++	+++
57	+	+	++	++
58	+	+	++	+++
59	+	+	+++	
60 (化合物 1)	+	+	+	++
60 (化合物 2)	+	+	+	++
61 (化合物 1)	+	+	++	++
61 (化合物 2)	+	+	++	++
62	+	+	++	++
63	+		++	++
64	+		+	++
65	+	+	++	++
66	+	+	+	++

[0606] 由前述描述,除本文所描述的那些外,本发明的各种修改对本领域技术人员来说将为显而易见的。此类修改还旨在属于随附权利要求的范围内。本申请中所列举的每个参考文献,包括但不限于所有专利、专利申请以及公布,以全文引用的方式并入本文中。