



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111225896 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 26

(21) 申请号 201880050031.4

(22) 申请日 2018.07.27

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111225896 A

(43) 申请公布日 2020.06.02

(30) 优先权数据
62/538,123 2017.07.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.02

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/044088 2018.07.27

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/023575 EN 2019.01.31

(73) 专利权人 凯莫森特里斯股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C·兰格 V·马拉索恩
V·R·马利 J·麦克马洪
D·J·麦克默特里 S·普那
H·S·罗思 R·辛格 王玉
杨菊 张朋烈

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 马思敏 徐迅

(51) Int.Cl.
C07C 15/24 (2006.01)
A61K 31/015 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2011230461 A1, 2011.09.22
WO 2015160641 A2, 2015.10.22
WO 2015034820 A1, 2015.03.12
US 2003216391 A1, 2003.11.20
WO 2017118762 A1, 2017.07.13
WO 2017070089 A1, 2017.04.27
WO 2017066227 A1, 2017.04.20
WO 2007033002 A1, 2007.03.22
CN 101932587 A, 2010.12.29
TRYFON ZARGANES-TZITZIKAS等
.Inhibitors of programmed cell death 1
(pd-1): a patent review(2010-2015).
《EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS》
.2016, 第26卷(第9期),

审查员 张玲玲

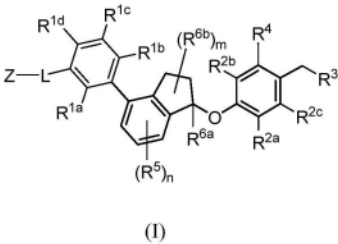
权利要求书85页 说明书108页

(54) 发明名称
免疫调节剂化合物

化合物的制备和使用有关的方法,以及包含此类化合物的药物组合物。

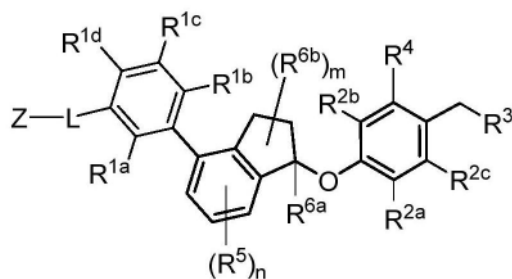
(57) 摘要
提供了可用作免疫调节剂的化合物。这些化

合物具有下式(I):



包括立体异构体及其药学上可接受的盐,其中Z, L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, m 和n的定义如说明书中所述。还公开了与此类化

1. 一种式(I)的化合物

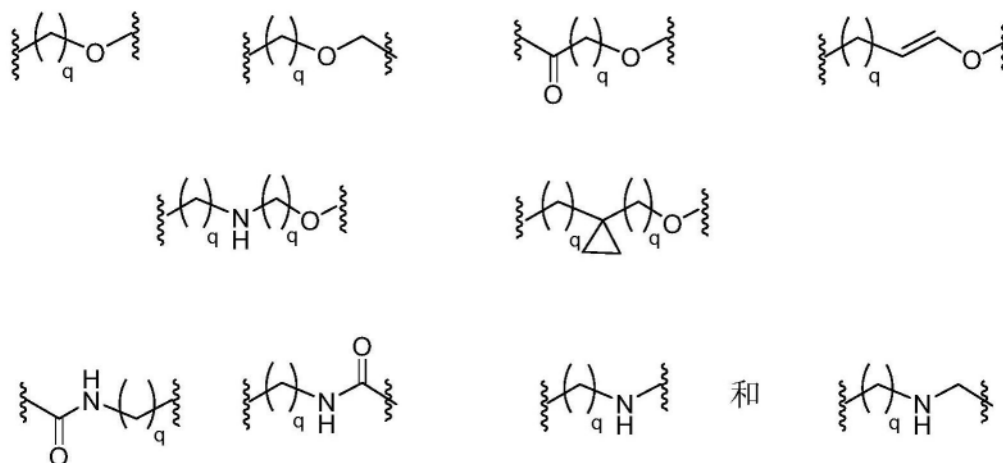


(I)

或其药学上可接受的盐;其中:

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地选自下组: H, 卤素, CF_3 , CN, C_{1-4} 烷基和- $O-C_{1-4}$ 烷基;

L是选自下组的连接基团:



其中每个下标q独立地为1、2、3或4,并且L任选地进一步被一个或两个选自下组的成员取代: C_{1-3} 烷基和- $O-C_{1-3}$ 烷基;

Z选自下组:氮杂环丁基,吡咯烷基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,吡啶基,嘧啶基,咪唑基,2-氮杂螺[3.3]庚烷和8-氮杂双环[3.2.1]辛烷,它们各自任选地被1-4个独立地选自下组的基团取代:卤素,CN,羟基,氧代, C_{1-4} 烷基,- NH_2 ,- NHC_{1-3} 烷基,- $N(C_{1-3}烷基)_2$,- $O-C_{1-3}$ 烷基, C_{1-3} 羟烷基, C_{1-3} 卤代烷基,- $OC(O)(C_{1-4}烷基)$,- $CO_2(C_{1-4}烷基)$ 和- CO_2H ;

或

Z为- NR^aR^b ;其中 R^a 选自下组: H, C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 羟烷基;且 R^b 选自: H,- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 卤代烷基, C_{1-8} 烷基- $COOH$, C_{1-8} 烷基-OH, C_{1-8} 烷基- $CONH_2$, C_{1-8} 烷基- SO_2NH_2 , C_{1-8} 烷基- PO_3H_2 , C_{1-8} 烷基- $C(O)NOH$,- $C(O)-C_{1-8}烷基-OH$,- $C(O)-C_{1-8}烷基-COOH$, C_{3-10} 环烷基,- C_{3-10} 环烷基- $COOH$,- C_{3-10} 环烷基-OH, C_{4-8} 杂环基,- C_{4-8} 杂环基- $COOH$,- C_{4-8} 杂环基-OH,- $C_{1-8}烷基-C_{4-8}$ 杂环基,- $C_{1-8}烷基-C_{3-10}$ 环烷基, C_{5-10} 杂芳基,和- $C_{1-8}烷基-C_{5-10}$ 杂芳基;

R^{2a} 选自下组: H, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{1-3} 卤代烷基, -CN, -OMe和OEt;

R^{2b} 和 R^{2c} 为H;

R^3 选自下组: - NR^gR^h 和 C_{4-12} 杂环基,其中 C_{4-12} 杂环基任选地被1-6个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 独立地选自下组: 卤素, -CN, 氧代, - R^i , - CO_2R^j , - $CONR^jR^k$, - $CONHC_{1-6}烷基-OH$, -C

(O)R^j, -OC(O)NR^jR^k, -NR^jC(O)R^k, -NR^jC(O)₂R^k, -CONHOH, PO₃H₂, -NR^j-X³-C(O)₂R^k, -NR^jC(O)NR^jR^k, -NR^jR^k, -OR^j, -S(O)₂NR^jR^k, -O-X³-OR^j, -O-X³-NR^jR^k, -O-X³-CO₂R^j, -O-X³-CONR^jR^k, -X³-OR^j, -X³-NR^jR^k, -X³-CO₂R^j, -X³-CONR^jR^k, -X³-CONHSO₂R^j和SF₅;其中X³为C₁₋₆亚烷基,并且任选地进一步被OH, SO₂NH₂, CONH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, COO-C₁₋₈烷基或CO₂H取代, R^j和R^k各自独立地选自:氢,被1-2个各自独立地选自下组的取代基任选取代的C₁₋₈烷基:OH, SO₂NH₂, CONH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, COO-C₁₋₈烷基和CO₂H,和被各自独立地选自下组的1-2个取代基任选取代的C₁₋₈卤代烷基:OH, SO₂NH₂, CONH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, COO-C₁₋₈烷基和CO₂H;且各个Rⁱ各自独立地选自:-OH, C₁₋₈烷基, C₂₋₈烯基和C₁₋₈卤代烷基,它们各自可以任选地被OH, SO₂NH₂, CONH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, COO-C₁₋₈烷基或CO₂H取代;

R^g选自下组:H, C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷基;

R^h选自-C₁₋₈烷基, C₁₋₈卤代烷基, C₁₋₈羟烷基, C₁₋₈烷基-CO₂R^j, C₁₋₈烷基-CONR^jR^k, C₁₋₈烷基-CONHSO₂R^j, C₁₋₈烷基-SO₂NR^jR^k, C₁₋₈烷基-SO₃R^j, C₁₋₈烷基-B(OH)₂, C₁₋₈烷基-PO₃H₂, C₁₋₈烷基-C(O)NHOH, -C(O)R^j, C₃₋₁₀环烷基, -C₃₋₁₀环烷基-COOR^j, -C₃₋₁₀环烷基-OR^j, C₄₋₈杂环基, -C₄₋₈杂环基-COOR^j, -C₄₋₈杂环基-OR^j, -C₁₋₈烷基-C₄₋₈杂环基, -C(=O)OC₁₋₈烷基-C₄₋₈杂环基, -C₁₋₈烷基-C₃₋₁₀环烷基, C₅₋₁₀杂芳基, -C₁₋₈烷基-C₅₋₁₀杂芳基, -C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基, -C₁₋₈烷基-(C=O)-C₆₋₁₀芳基, -CO₂-C₁₋₈烷基-O₂C-C₁₋₈烷基, -C₁₋₈烷基-NH(C=O)-C₂₋₈烯基, -C₁₋₈烷基-NH(C=O)-C₁₋₈烷基, -C₁₋₈烷基-NH(C=O)-C₂₋₈炔基, -C₁₋₈烷基-(C=O)-NH-C₁₋₈烷基-COOR^j, 和-C₁₋₈烷基-(C=O)-NH-C₁₋₈烷基-OR^j, 其任选地被CO₂H取代;其中R^h的C₁₋₈烷基部分还任选地被1至3个独立地选自下组的取代基取代:OH, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, C(O)NHOH, COO-C₁₋₈烷基, PO₃H₂和C₅₋₆杂烷基, 其任选地被1至2个C₁₋₃烷基取代基取代,

R^h的C₅₋₁₀杂芳基和C₆₋₁₀芳基部分任选地被1-3个独立地选自下组的取代基取代:OH, B(OH)₂, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, COO-C₁₋₈烷基, C₁₋₄烷基, C₁₋₄烷基-OH, C₁₋₄烷基-SO₂NH₂, C₁₋₄烷基CONH₂, C₁₋₄烷基-C(O)NHOH, C₁₋₄烷基-PO₃H₂, C₁₋₄烷基-COOH和苯基, 且所述R^h的C₄₋₈杂环基和C₃₋₁₀环烷基部分任选地被1-4个R^w取代基取代;

每个R^w取代基独立地选自:C₁₋₄烷基, C₁₋₄烷基-OH, C₁₋₄烷基-COOH, C₁₋₄烷基-SO₂NH₂, C₁₋₄烷基CONH₂, C₁₋₄烷基-C(O)NHOH, C₁₋₄烷基-PO₃H₂, OH, COO-C₁₋₈烷基, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂和氧代;

R⁴选自下组:O-C₁₋₈烷基, C₅₋₁₀杂芳基, -O-C₁₋₄烷基-C₄₋₇杂环烷基, -O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基, 和-O-C₁₋₄烷基-O-C₅₋₁₀杂芳基, 其各自任选被1-2个R^{4a}所取代;

每个R^{4a}独立地选自:卤素, -CN, -R^m, -CO₂Rⁿ, -CONRⁿR^p, -ORⁿ, 和-S(O)₂RⁿR^p;

其中各个Rⁿ和R^p独立地选自:氢, C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基;且每个R^m独立地选自下组:C₁₋₈烷基, C₂₋₈烯基和C₁₋₈卤代烷基;

n为0、1、2或3;

每个R⁵独立地选自:卤素, -CN, 和-R^q, 其中各个R^q独立地选自C₁₋₈烷基或C₁₋₈卤代烷基;

各R^{6a}选自下组:H, C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基;

m为0或1;

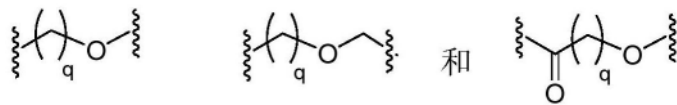
各个R^{6b}各自独立地选自:卤素, C₁₋₄烷基, 和C₁₋₄卤代烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于

R^{1a} 选自下组: H, 卤素, CF_3 , CN, C_{1-4} 烷基和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地为H;

L是选自下组的连接基团:



其中每个下标q独立地为1、2、3或4;

Z选自下组: 氮杂环丁基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 2-氮杂螺[3.3]庚烷和8-氮杂双环[3.2.1]辛烷, 它们各自任选地被1-4个独立地

选自下组的基团取代: 卤素, CN, 羟基, 氧代, C_{1-4} 烷基, $-O-C_{1-3}$ 烷基, C_{1-3} 羟烷基, C_{1-3} 卤代烷基, $-OC(O)(C_{1-4} \text{烷基})$, $-CO_2(C_{1-4} \text{烷基})$ 和 $-CO_2H$;

或

Z为 $-NR^aR^b$; 其中 R^a 选自下组: H, C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 羟烷基; 且 R^b 选自:

H, $-C_{1-8}$ 烷基, C_{1-8} 卤代烷基, C_{1-8} 烷基- $COOH$, C_{1-8} 烷基- OH , C_{1-8} 烷基- $CONH_2$,

C_{3-10} 环烷基, $-C_{3-10}$ 环烷基- $COOH$, $-C_{3-10}$ 环烷基- OH , C_{4-8} 杂环基, $-C_{4-8}$ 杂环基- $COOH$, 和 $-C_{4-8}$ 杂环基- OH ;

R^3 选自下组: $-NR^gR^h$ 和 C_{4-12} 杂环基, 其中 C_{4-12} 杂环基任选地被1-6个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 独立地选自下组: 卤素, $-CN$, 氧

代, $-R^i$, $-CO_2R^j$, $-CONR^jR^k$, $-NR^jR^k$, $-OR^j$, $-S(O)_2NR^jR^k$, $-X^3-OR^j$, $-X^3-NR^jR^k$, $-X^3-CO_2$

R^j , 和 $-X^3-CONR^jR^k$; 其中 X^3 为 C_{1-6} 亚烷基, 并且任选地进一步被 OH , $COO-C_{1-8}$

烷基或 CO_2H 取代, R^j 和 R^k 各自独立地选自: 氢, 被1-2个各自独立地选自下组的取代基任选取代的 C_{1-8} 烷基: OH , $COO-C_{1-8}$ 烷基和 CO_2H , 和被各自独立地选自下组的1-2个取代基任选取代的 C_{1-8} 卤代烷基: OH , $COO-C_{1-8}$ 烷基和 CO_2H ; 且各个 R^i 各自独立地选自: $-OH$, C_{1-8} 烷基, C_{2-8} 烯基和 C_{1-8} 卤代烷基, 它们各自可以任选地被 OH , $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代;

R^g 选自下组: H, C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷基;

R^h 选自 $-C_{1-8}$ 烷基, C_{1-8} 卤代烷基, C_{1-8} 羟烷基, C_{1-8} 烷基- CO_2R^j , C_{1-8} 烷基- $CONR^jR^k$, C_{1-8} 烷基- $CONHSO_2R^j$, C_{1-8} 烷基- $SO_2NR^jR^k$, C_{1-8} 烷基- SO_3R^j , C_{1-8} 烷基- $B(OH)_2$, C_{3-10} 环烷基, $-C_{3-10}$ 环烷基- $COOR^j$, $-C_{3-10}$ 环烷基- OR^j , C_{4-8} 杂环基, $-C_{4-8}$ 杂环基- $COOR^j$, $-C_{4-8}$ 杂环基- OR^j , $-C_{1-8}$ 烷基- C_{4-8} 杂环基, $-C_{1-8}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基, C_{5-10} 杂芳基, $-C_{1-8}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基, $-C_{1-8}$ 烷基- C_{6-10} 芳基; 其中 R^h 的 C_{1-8} 烷基部分还任选地被1至3个独立地选自下组的取代基取代: OH , $COOH$, 和 $COO-C_{1-8}$ 烷基,

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

每个 R^w 取代基独立地选自: C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基- OH , C_{1-4} 烷基- $COOH$ 和氧代; 且各个 R^{6b} 各自独立地选自: 卤素, C_{1-4} 烷基, 和 C_{1-4} 卤代烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于

R^{1a} 选自下组: 卤素, CF_3 , CN, 和 C_{1-4} 烷基;

R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地为H;

L是选自下组的连接基团:



其中每个下标 q 独立地为1、2或3；

Z 选自下组：氮杂环丁基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，咪唑基，2-氮杂螺[3.3]庚烷和8-氮杂双环[3.2.1]辛烷，它们各自任选地被1-4个独立地选自下组的基团取代：卤素，CN，羟基，氧代， C_{1-4} 烷基， $-OC(O)$ (C_{1-4} 烷基)， $-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)和 $-CO_2H$ ；

或

Z 为 $-NR^aR^b$ ；其中 R^a 选自下组：H， C_{1-8} 烷基，和 C_{1-8} 羟烷基；且 R^b 选自：H， $-C_{1-8}$ 烷基， C_{1-8} 烷基-OH， $-C_{3-10}$ 环烷基-OH；

R^{2a} 选自下组：卤素；

R^3 选自下组： $-NR^gR^h$ 和 C_{4-12} 杂环基，其中 C_{4-12} 杂环基任选地被1-6个 R^{3a} 取代；

每个 R^{3a} 独立地选自下组：卤素，-CN，氧代， $-R^i$ ， $-CO_2R^j$ ，和 $-S(O)_2NR^jR^k$ ；其中 R^j 和 R^k 各自独立地选自：氢， C_{1-8} 烷基；各个 R^i 各自独立地选自： $-OH$ ，或 C_{1-8} 烷基；

R^g 选自下组：H，和 C_{1-8} 烷基；

R^h 选自 $-C_{1-8}$ 烷基， C_{1-8} 烷基- CO_2R^j ， C_{1-8} 烷基- $CONR^jR^k$ ， C_{1-8} 烷基- $CONHSO_2R^j$ ， C_{1-8} 烷基- SO_3R^j ， C_{1-8} 烷基- $B(OH)_2$ ， $-C_{3-10}$ 环烷基- $COOR^j$ ， $-C_{3-10}$ 环烷基- OR^j ， C_{4-8} 杂环基， $-C_{4-8}$ 杂环基- $COOR^j$ ， $-C_{4-8}$ 杂环基- OR^j ， $-C_{1-8}$ 烷基- C_{4-8} 杂环基，和 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基；其中， R^h 的 C_{1-8} 烷基部分还任选地被1至3个独立地选自下组的取代基取代： OH ， $COOH$ ， $COO-C_{1-8}$ 烷基；且

所述 R^h 的 C_{4-8} 杂环基部分任选地被1-4个 R^w 取代基取代；

每个 R^w 取代基独立地选自： C_{1-4} 烷基和氧代；

R^4 选自下组： $O-C_{1-8}$ 烷基， $-O-C_{1-4}$ 烷基- C_{4-7} 杂环烷基， $-O-C_{1-4}$ 烷基- C_6 芳基，和 $-O-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_6$ 杂芳基，其各自任选被1-2个 R^{4a} 所取代；

n 为0或1；

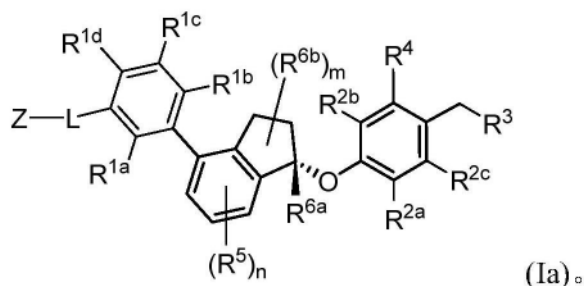
R^5 为卤素；

R^{6a} 为H；

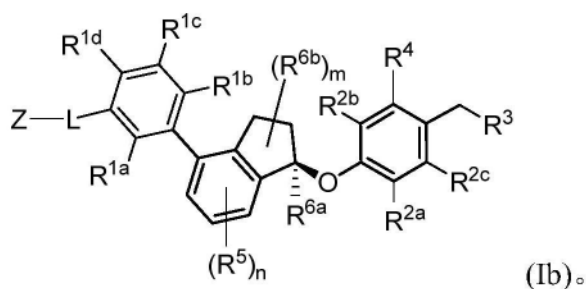
m 为0或1；且

R^{6b} 为卤素。

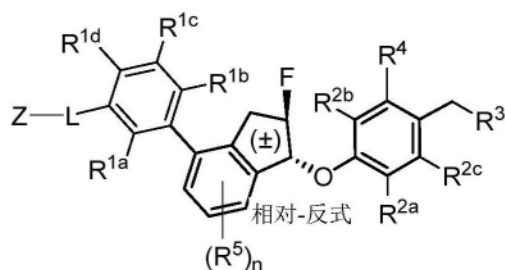
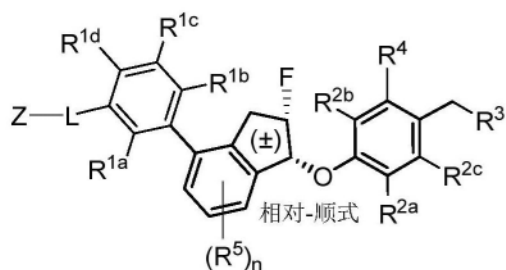
4. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，具有式(Ia)所示结构



5. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，具有式(Ib)所示结构



6. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,具有式(Ia1)或(Ia2)所示结构:

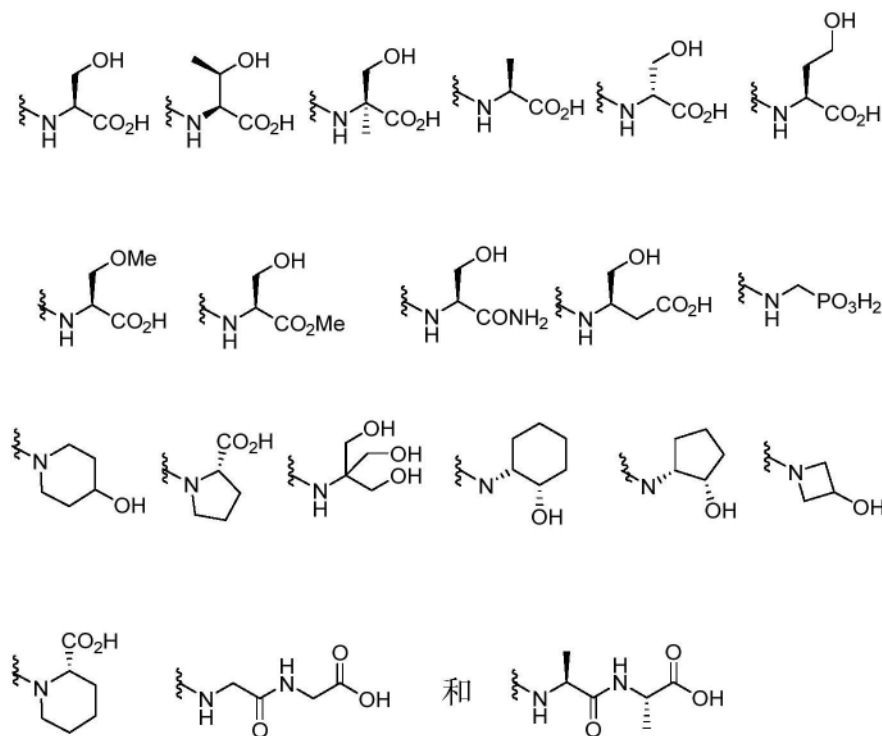


7. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^3 为 $-NR^gR^h$ 。

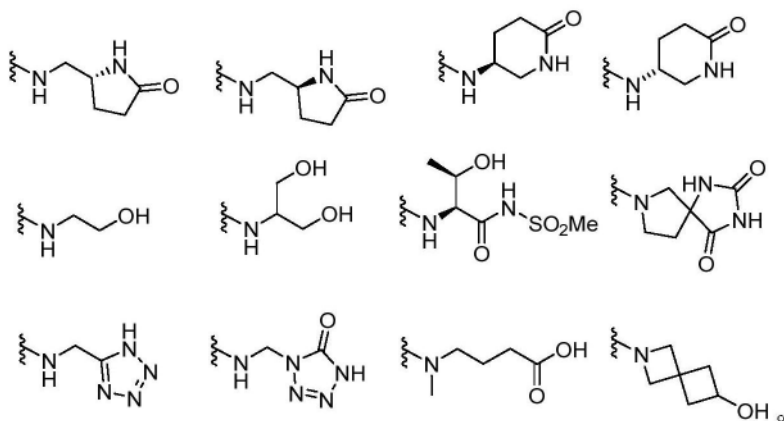
8. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 为 C_{4-12} 杂环基,其中所述的 C_{4-12} 杂环基任选地被1-6个 R^{3a} 取代。

9. 如权利要求8中所述的化合物,其中所述的 C_{4-12} 杂环基是 C_{7-11} 螺杂环基,并且任选地被1至6个 R^{3a} 取代。

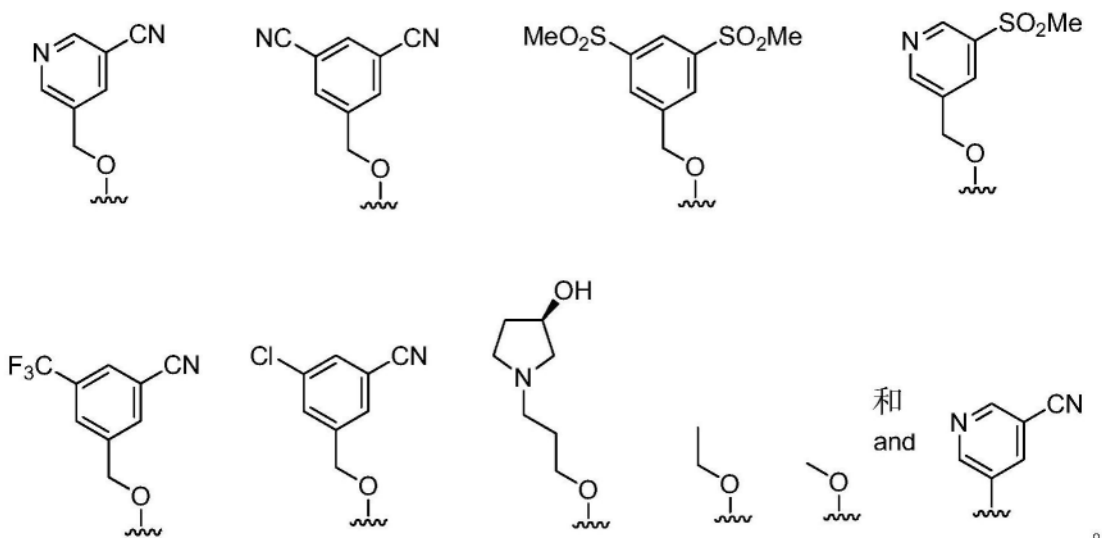
10. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自下组:



11. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自:

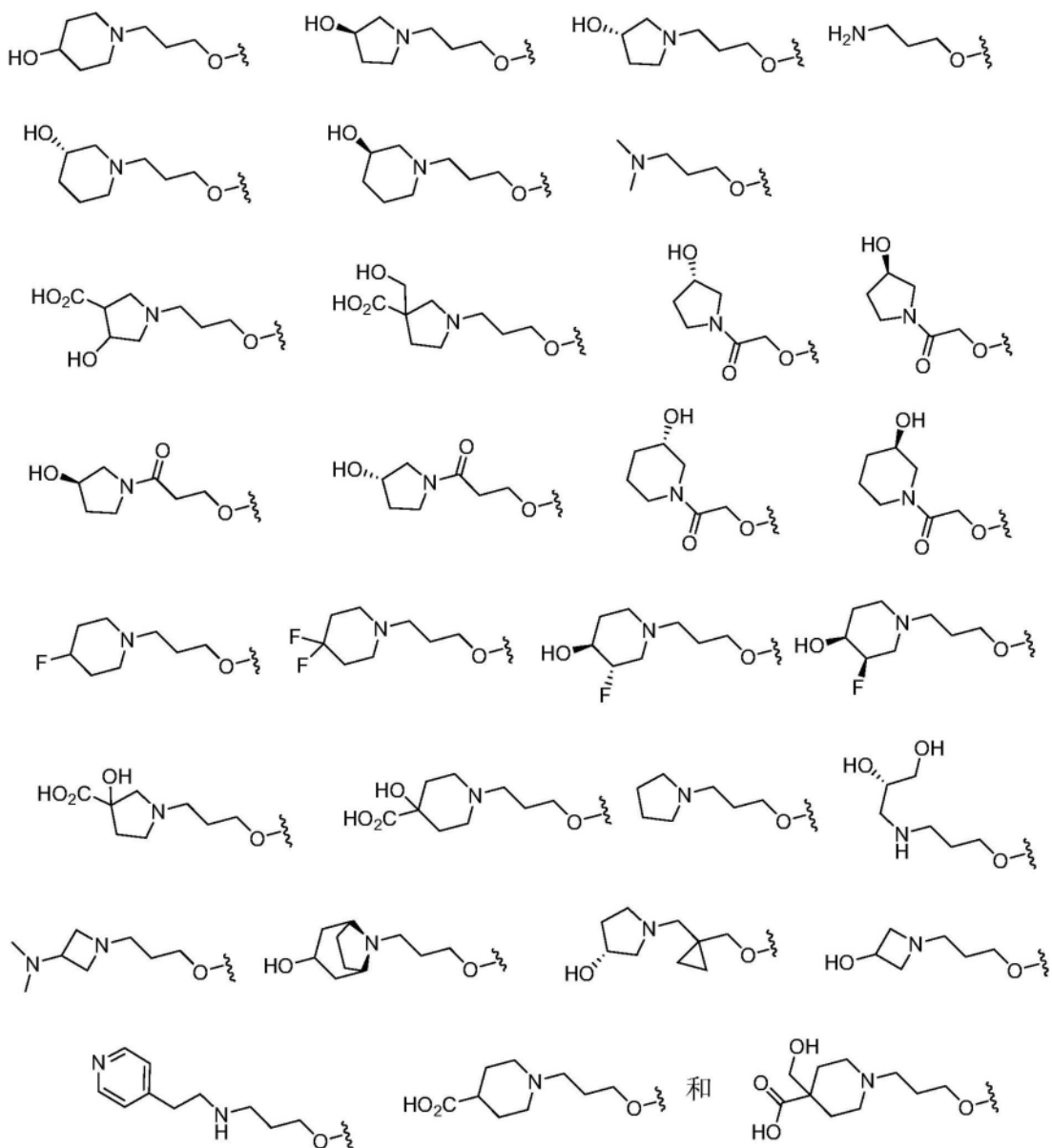


12. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^4 选自下组:

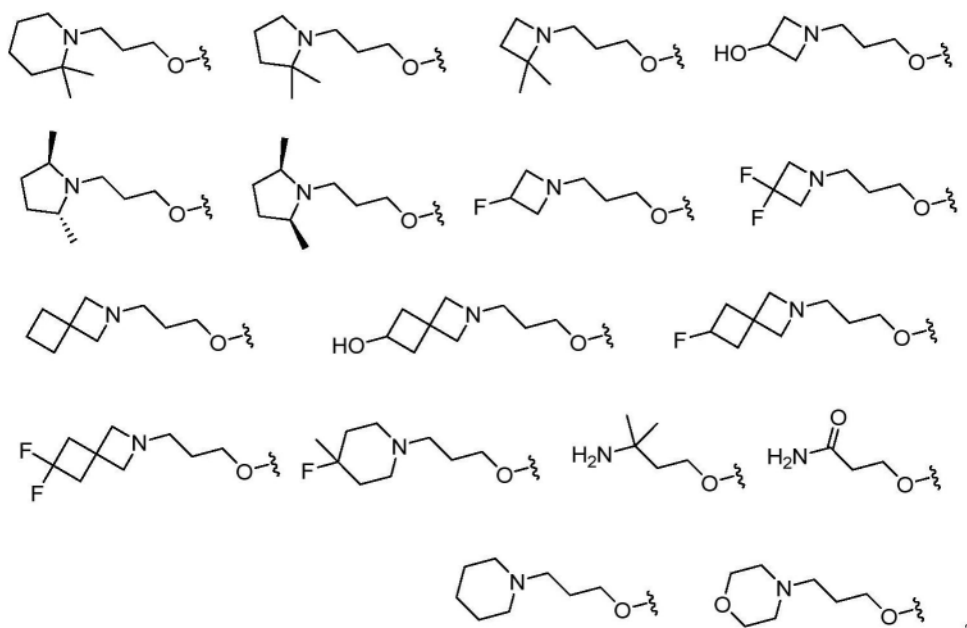


13. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 n 为0。

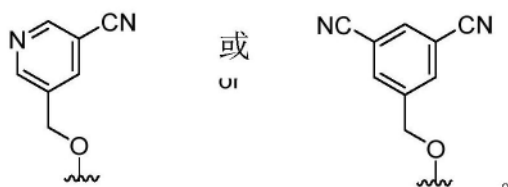
14. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中基团Z-L-选自下组:



15. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中基团Z-L-选自下组:



16. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^4 选自



17. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为卤素。

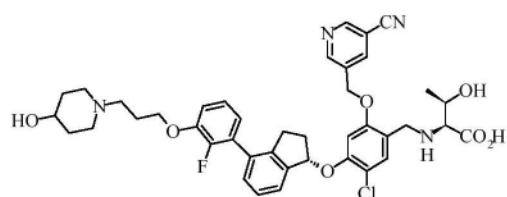
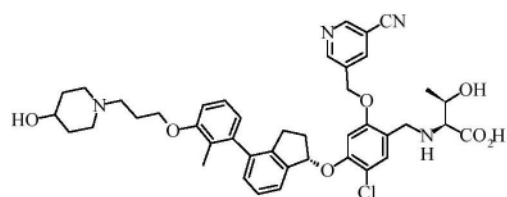
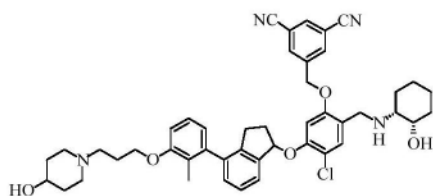
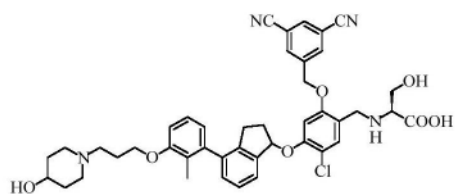
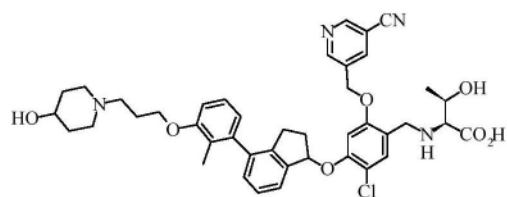
18. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为Cl。

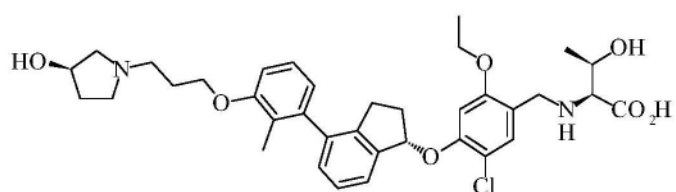
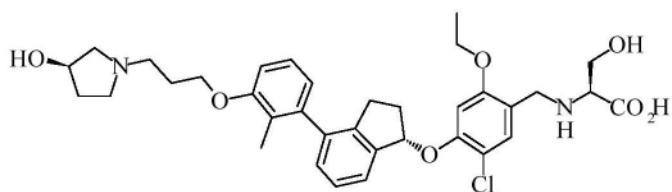
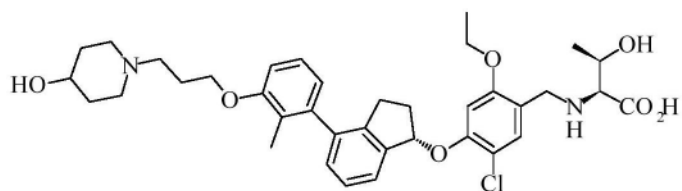
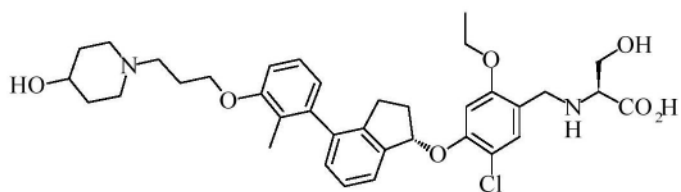
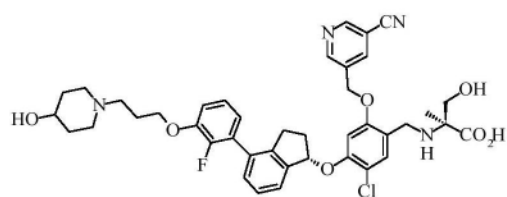
19. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6a} 为H。

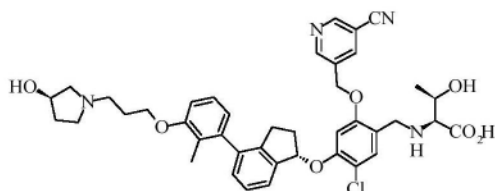
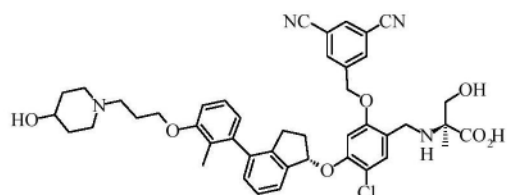
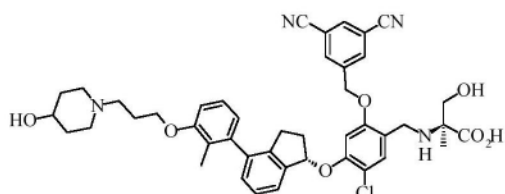
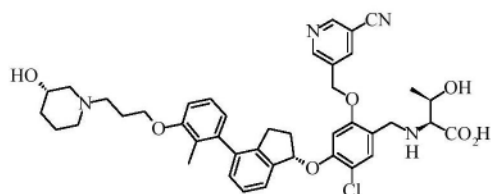
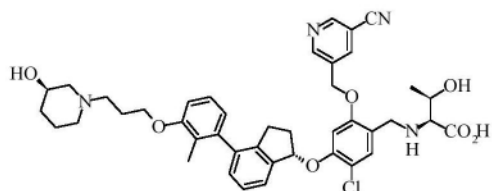
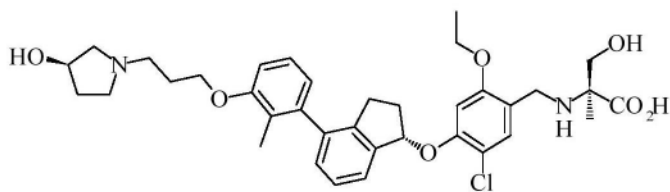
20. 如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为0。

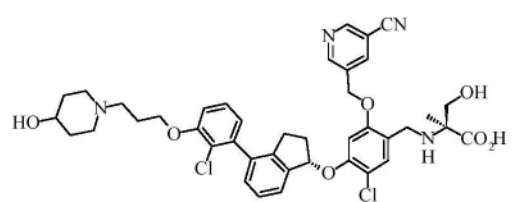
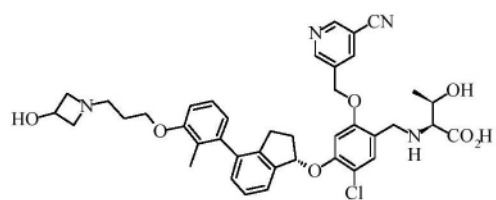
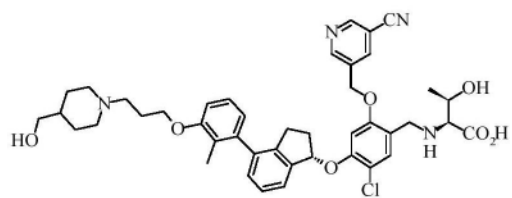
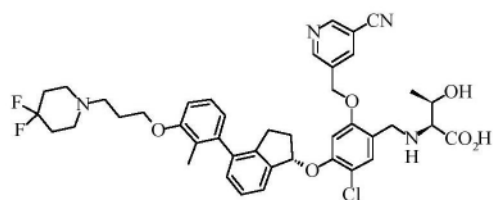
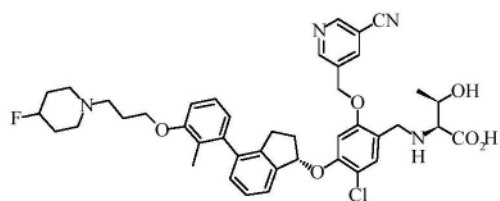
21. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为1,且 R^{6b} 为F。

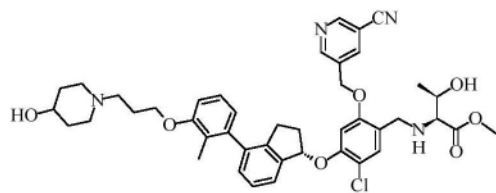
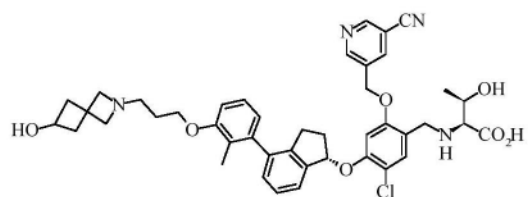
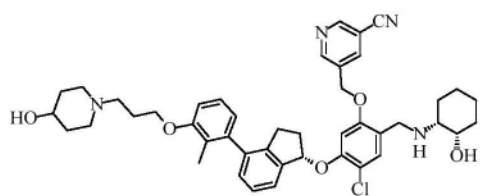
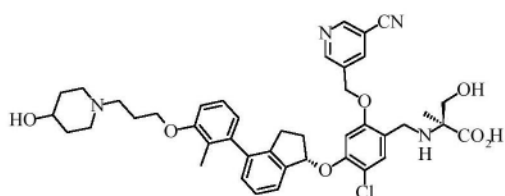
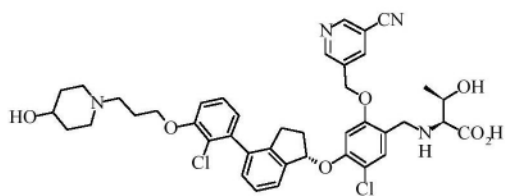
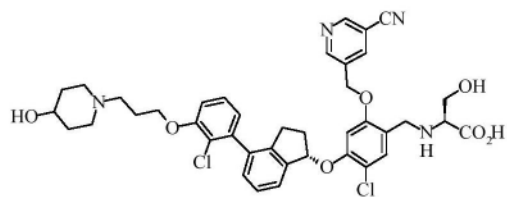
22. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述的化合物选自下组:

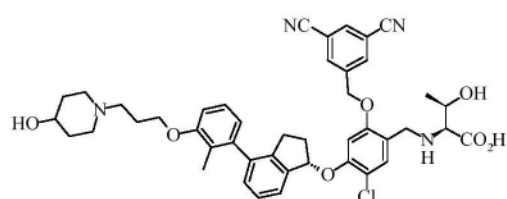
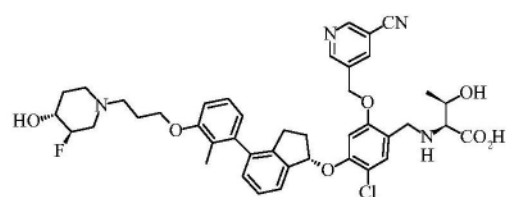
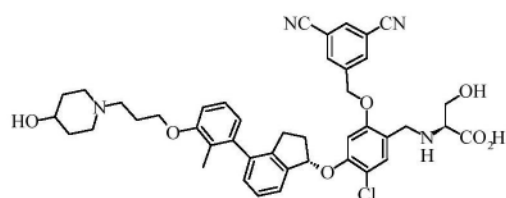
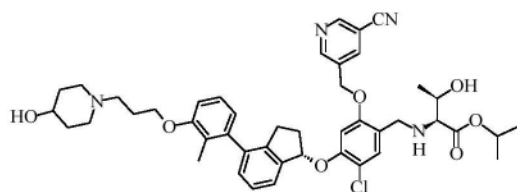
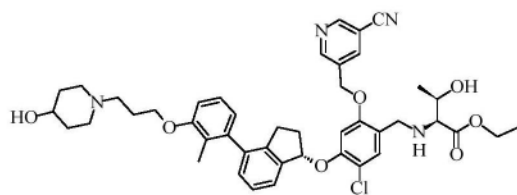


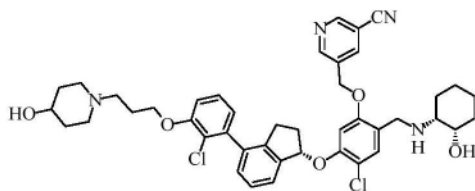
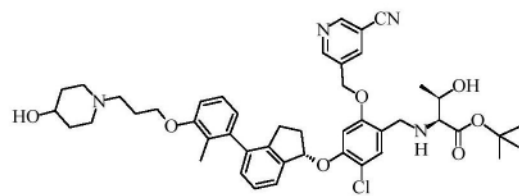
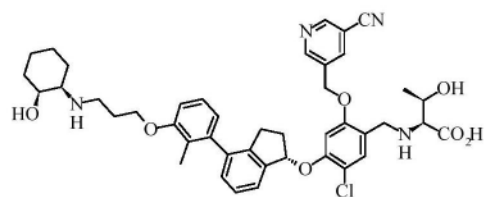
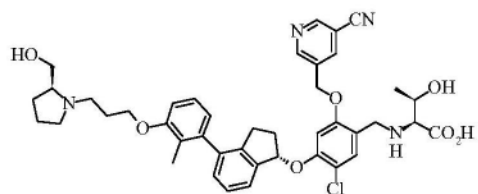
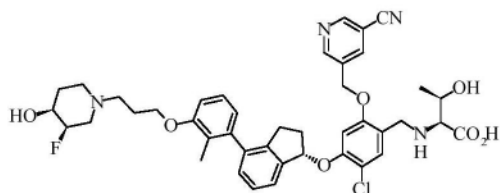
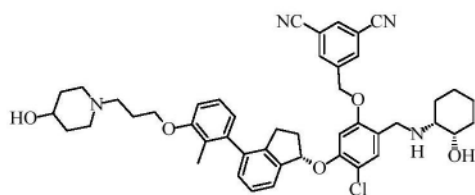


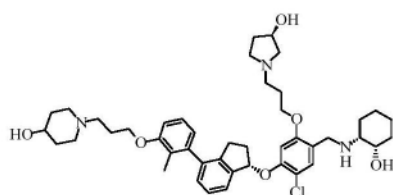
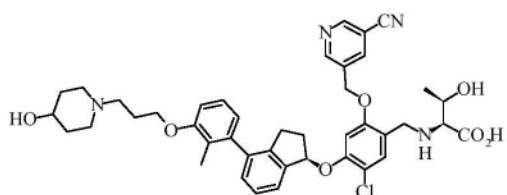
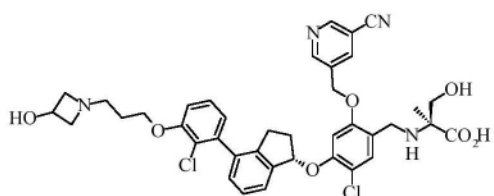
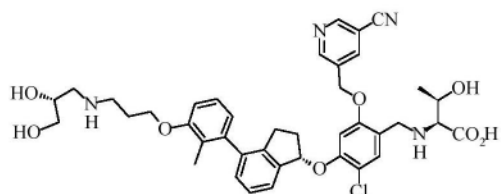
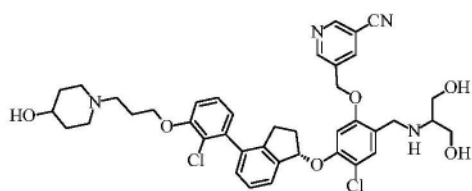


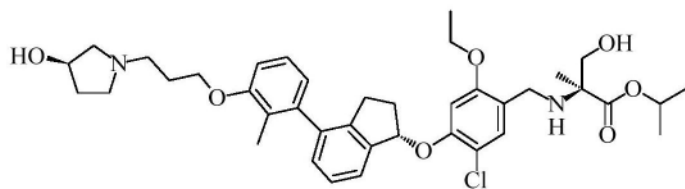
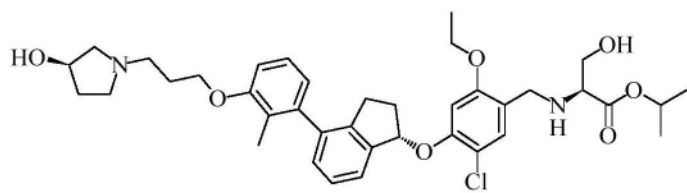
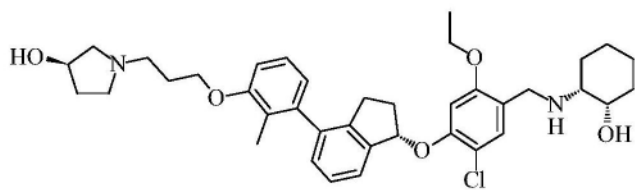
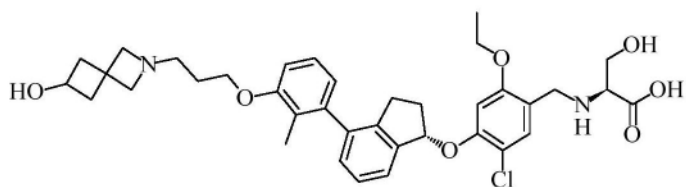
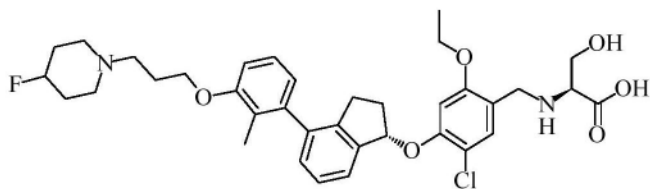
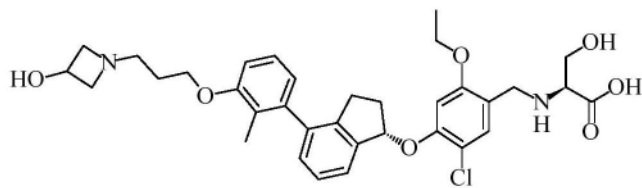


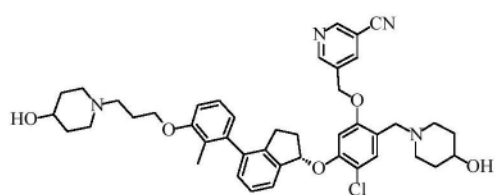
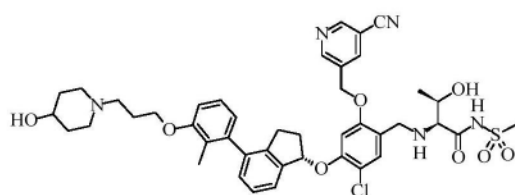
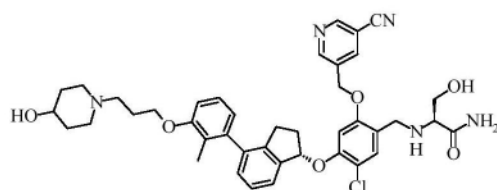
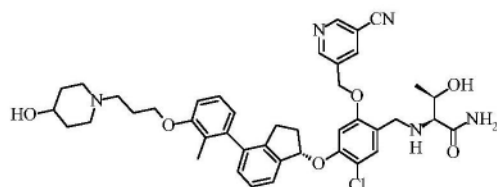
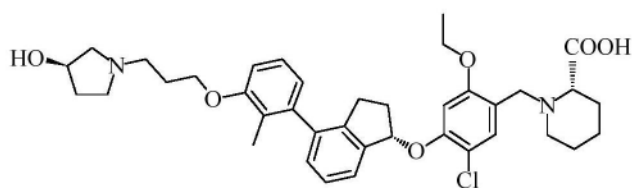


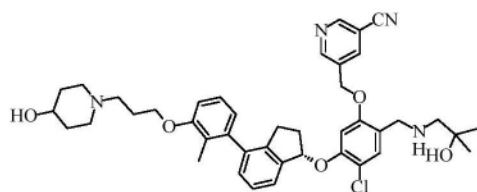
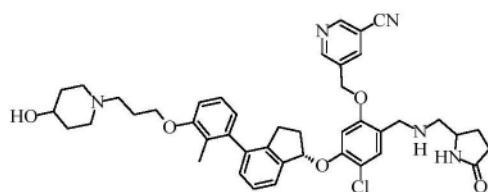
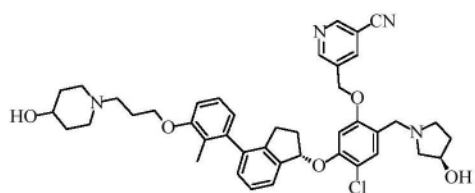
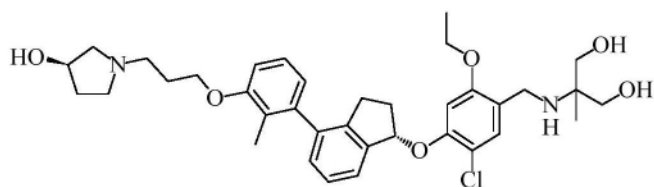
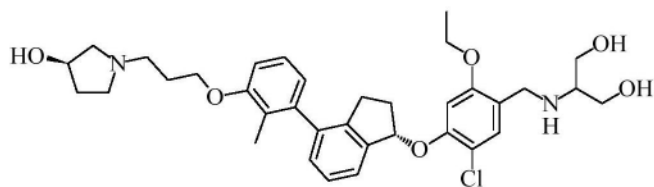
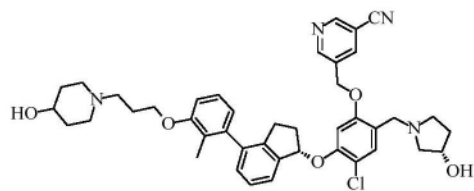


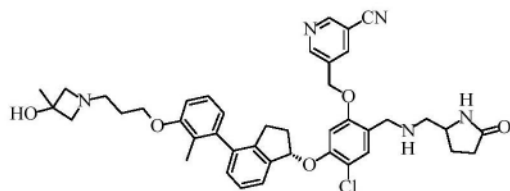
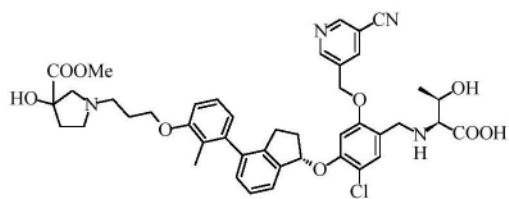
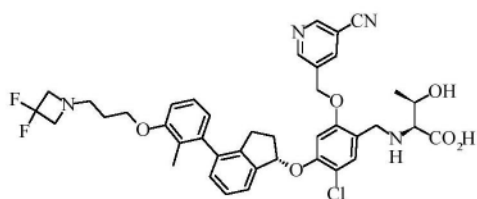
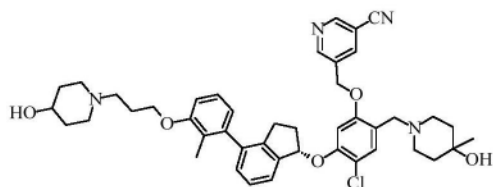
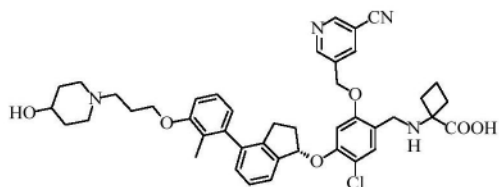
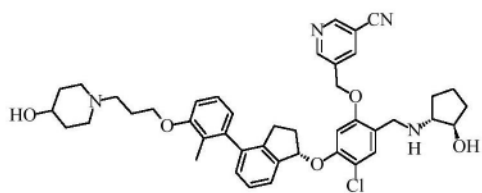


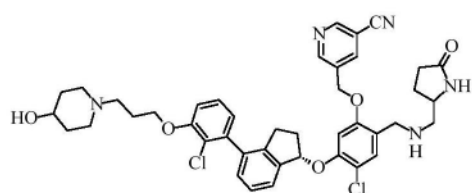
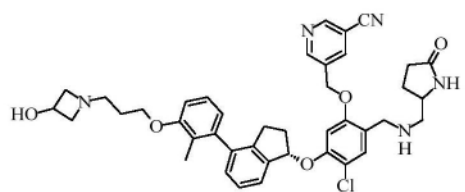
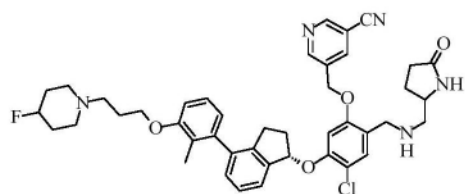
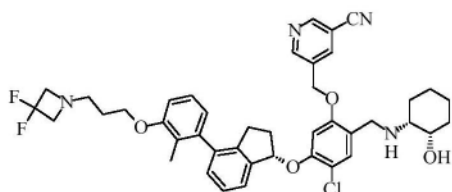
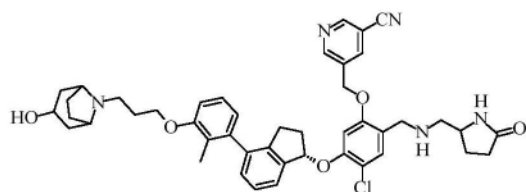


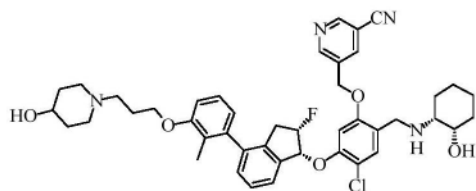
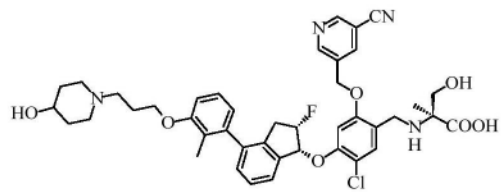
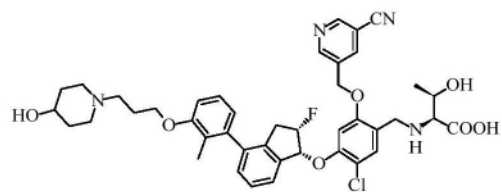
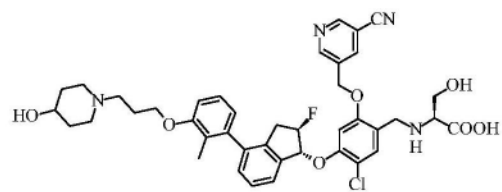
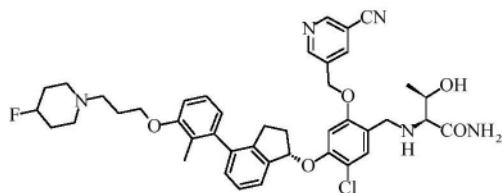
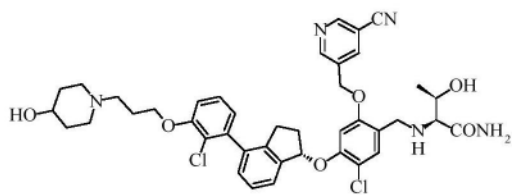


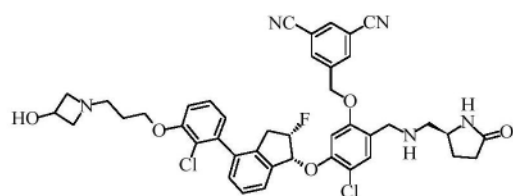
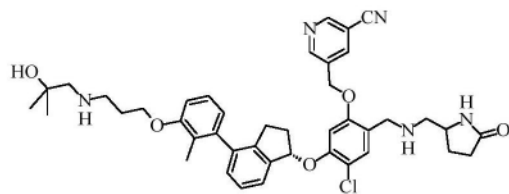
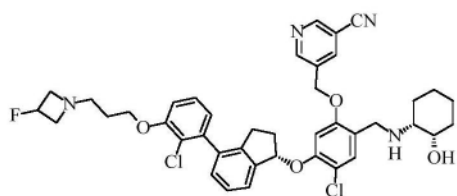
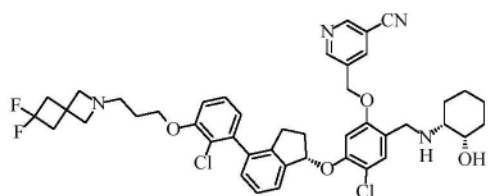
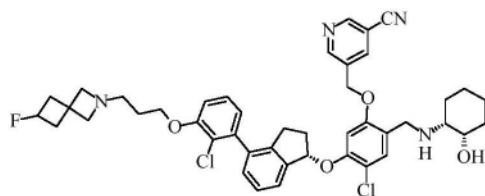
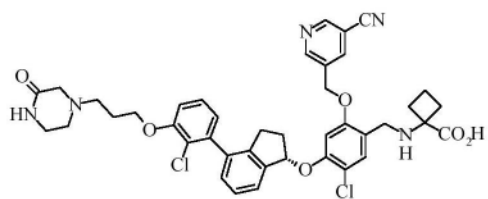


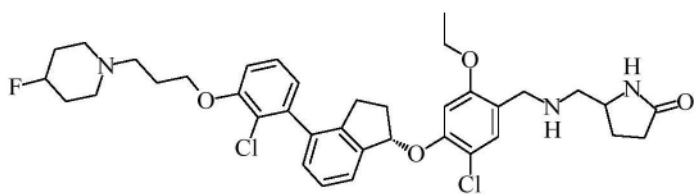
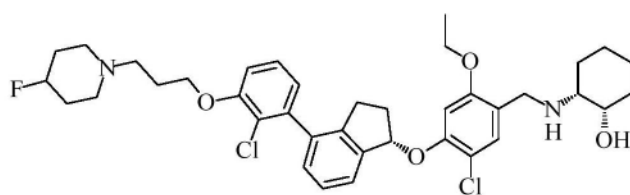
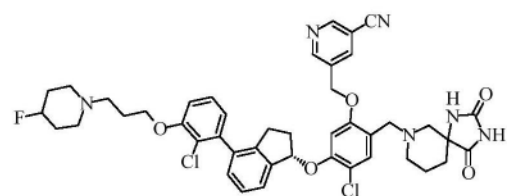
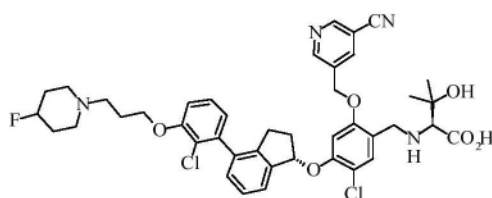
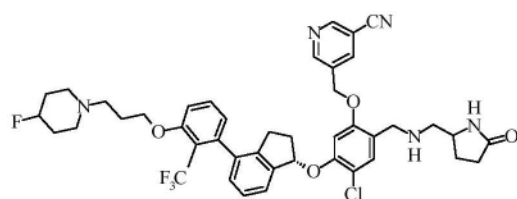


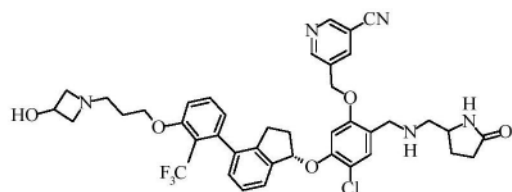
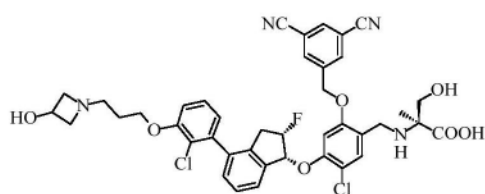
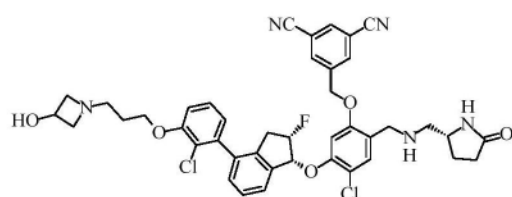
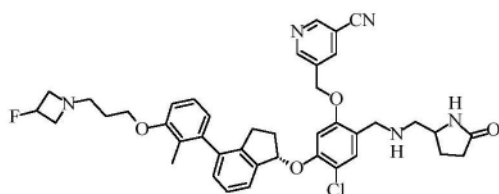
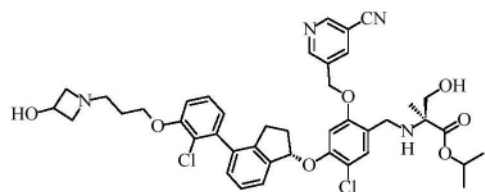
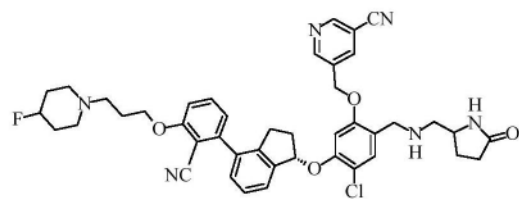


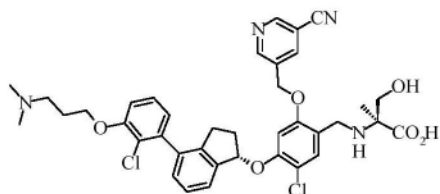
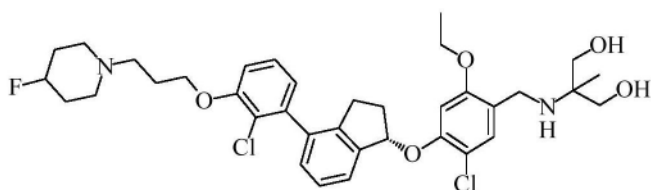
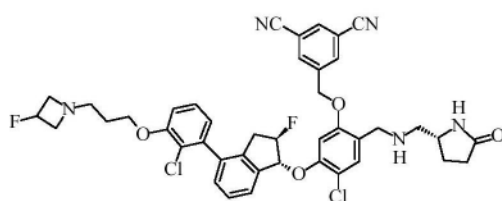
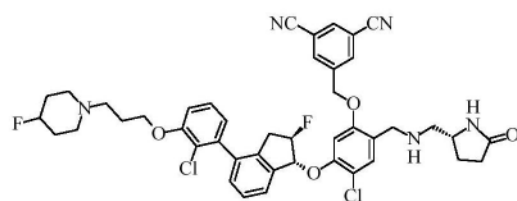
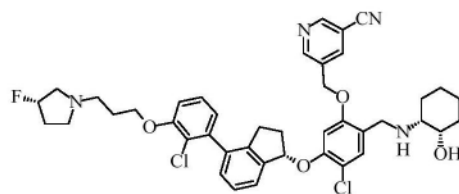
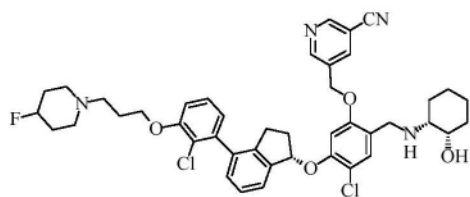


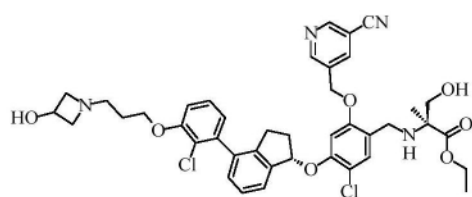
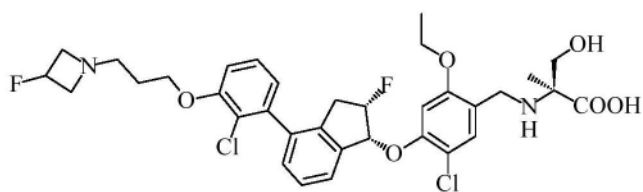
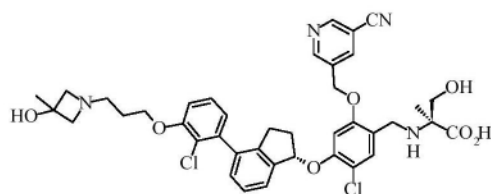
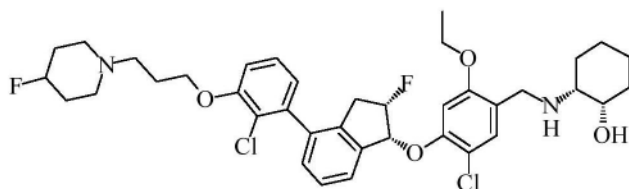
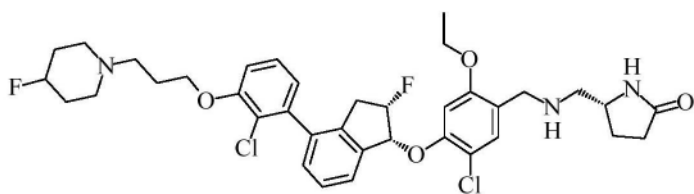


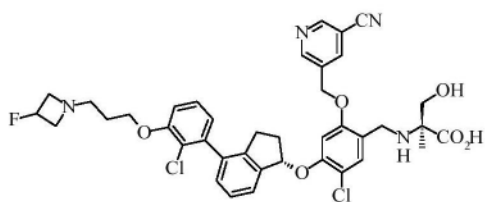
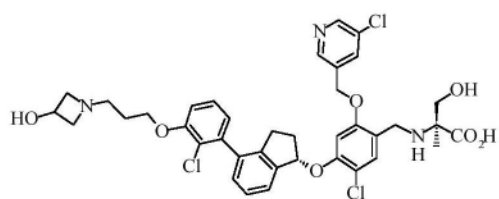
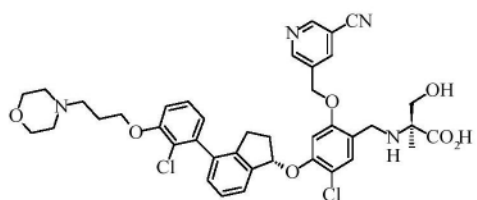
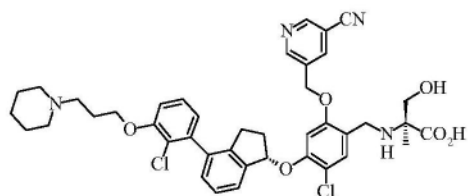
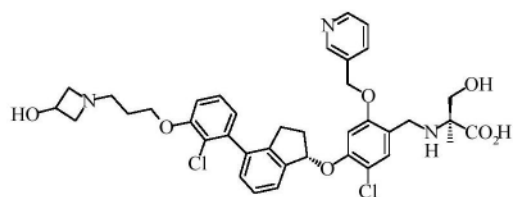


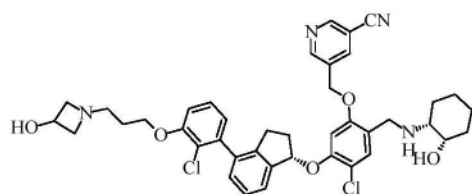
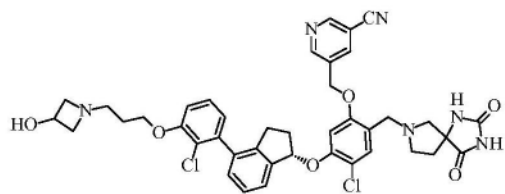
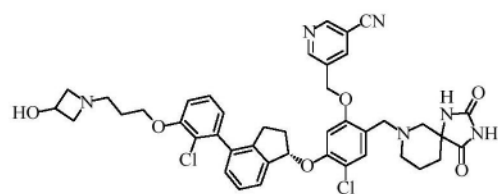
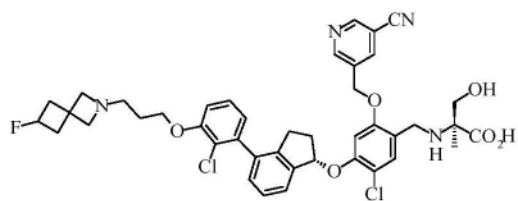
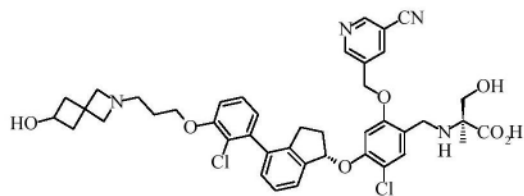
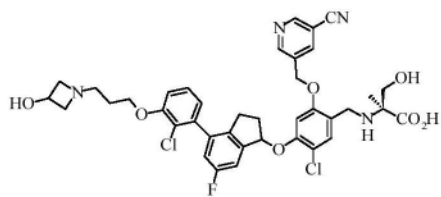


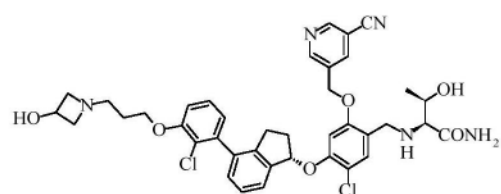
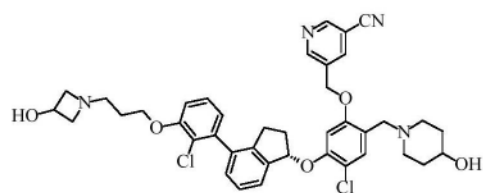
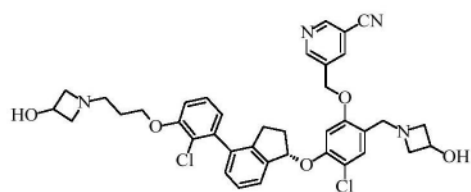
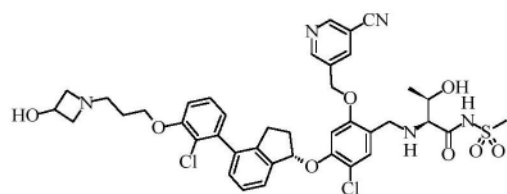
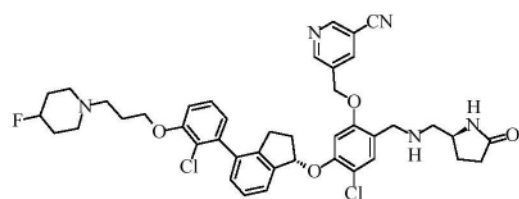


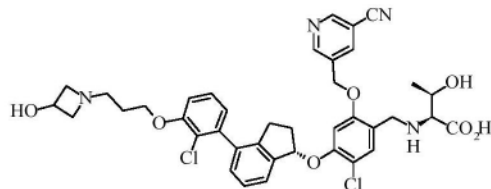
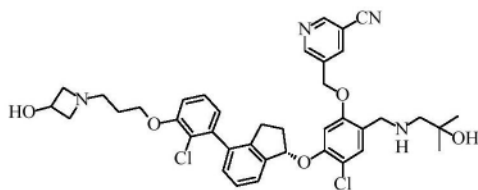
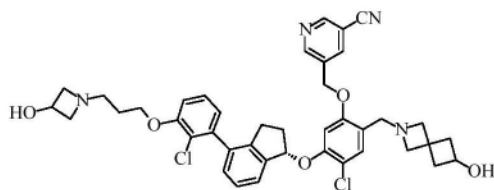
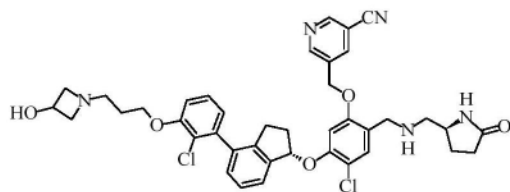
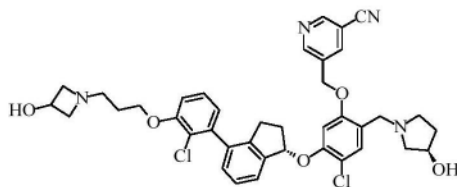
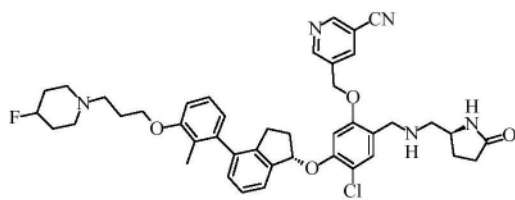


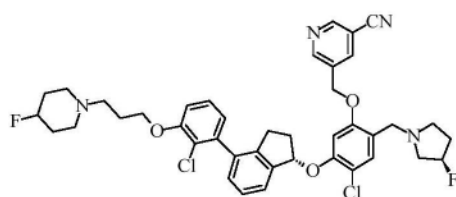
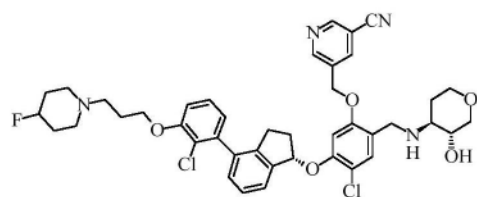
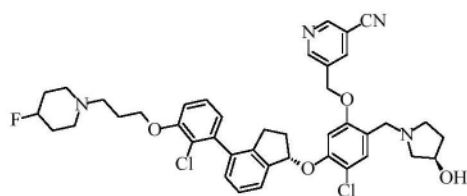
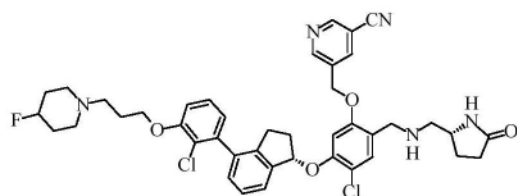
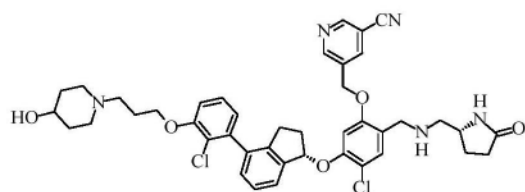


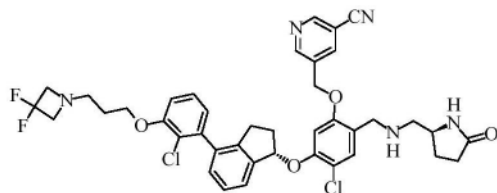
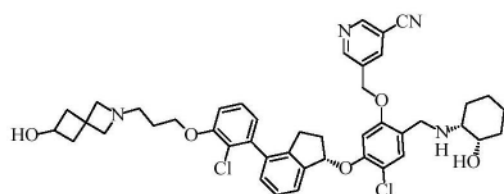
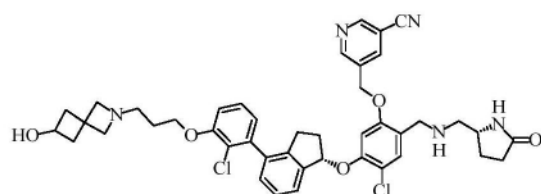
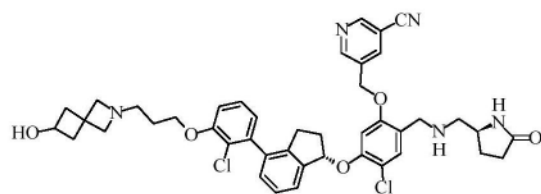
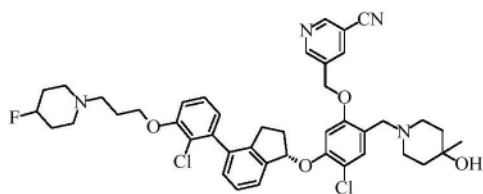
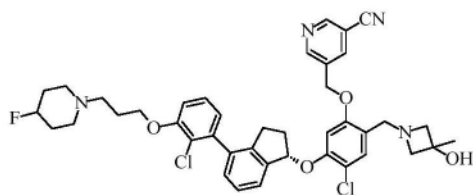


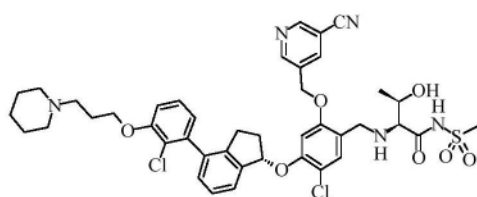
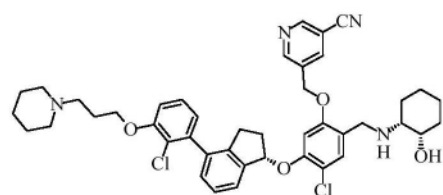
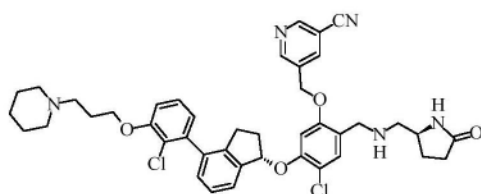
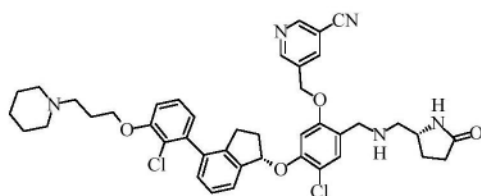
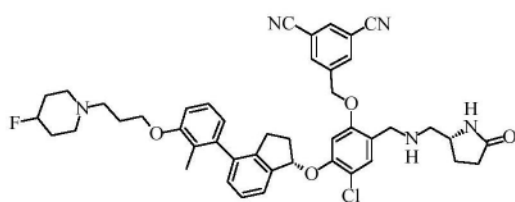


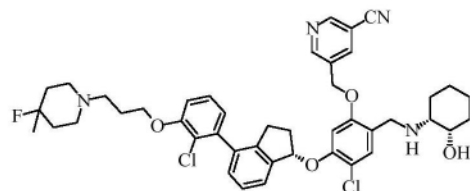
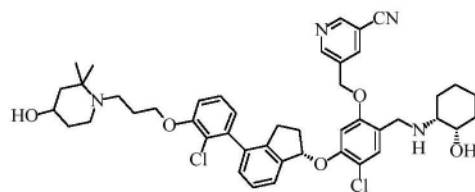
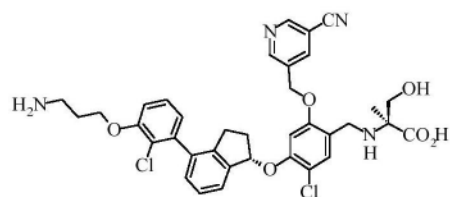
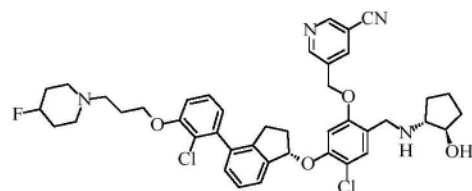
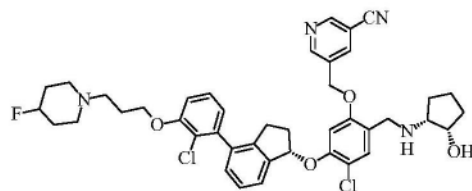
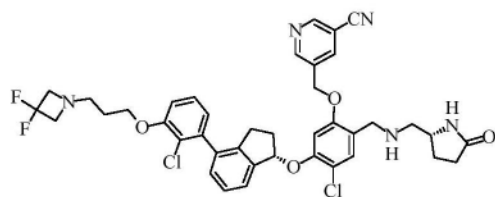


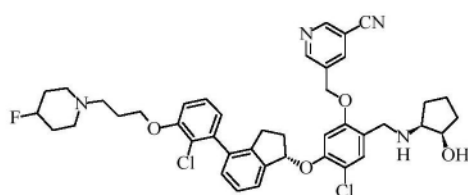
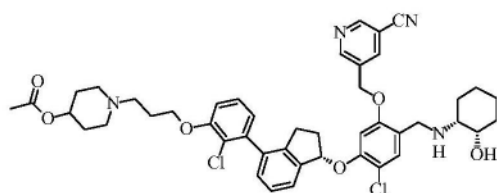
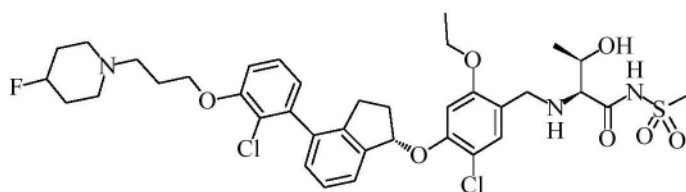
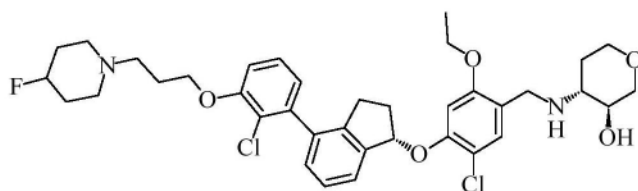
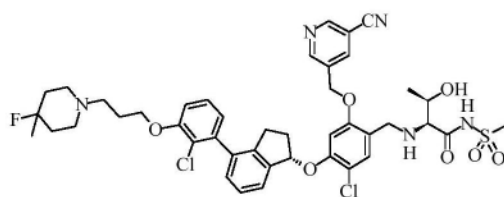


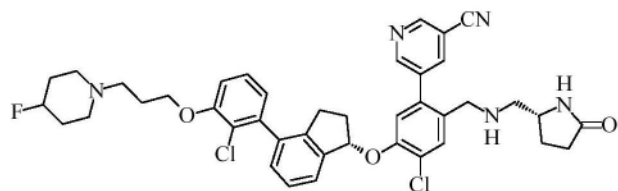
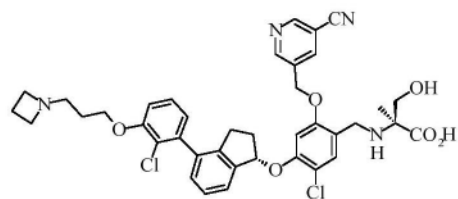
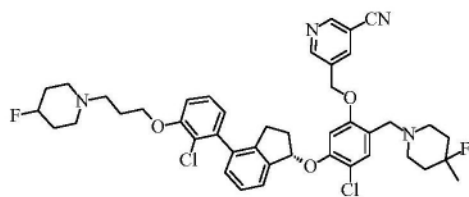
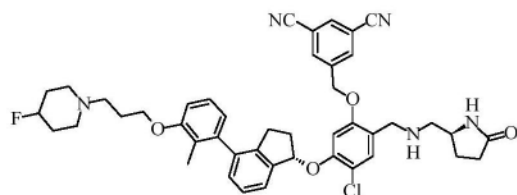
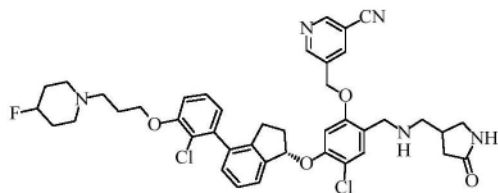
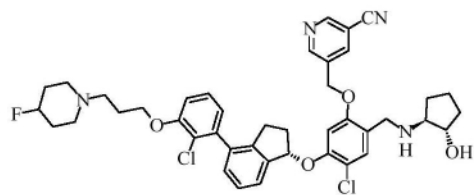


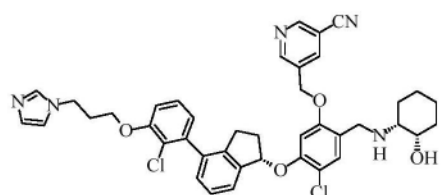
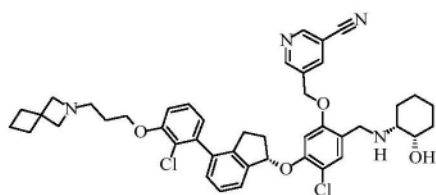
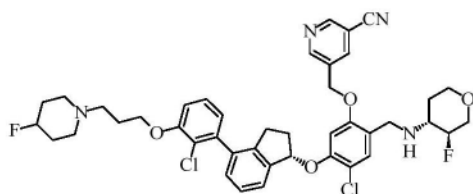
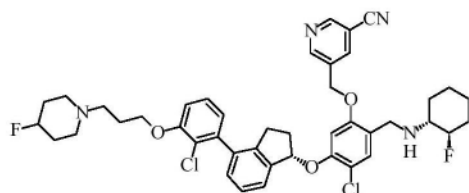
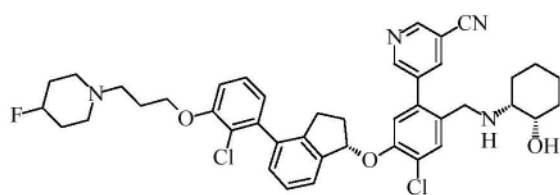


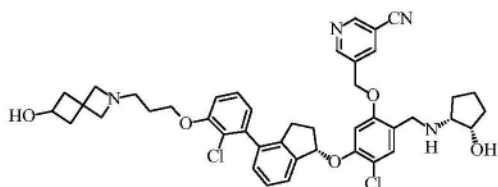
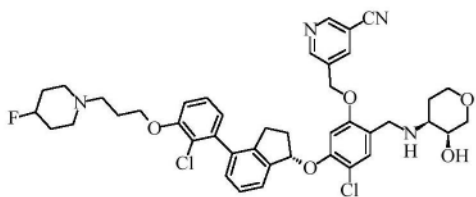
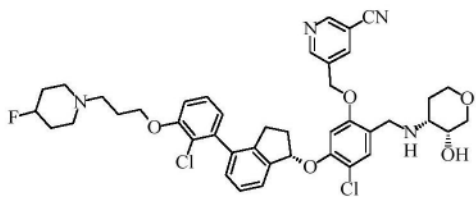
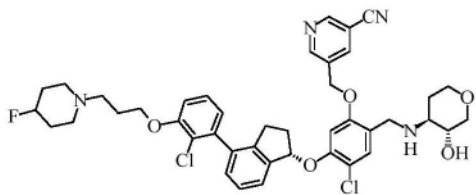
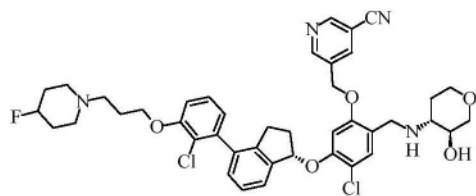
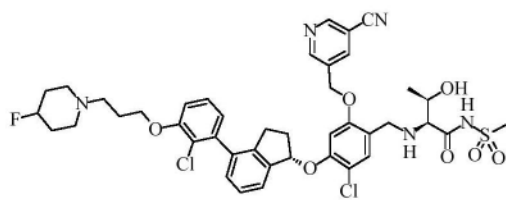


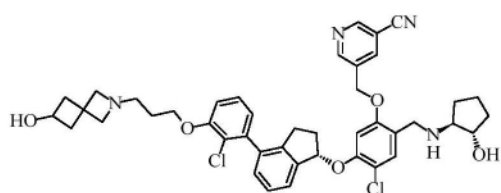
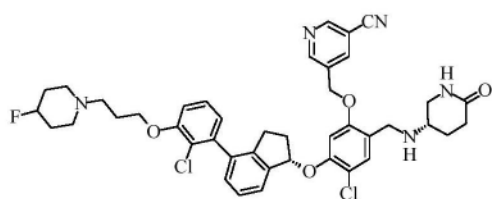
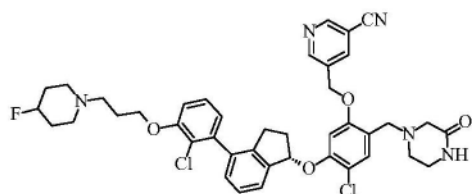
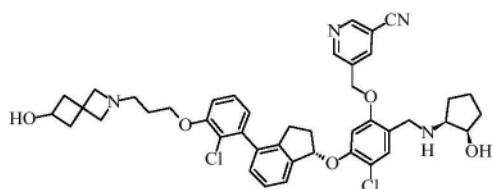
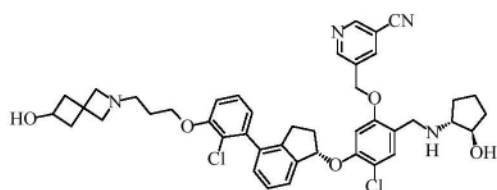


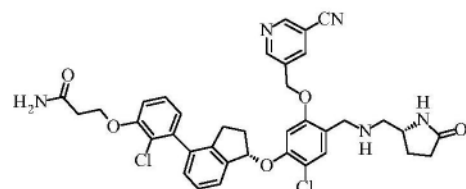
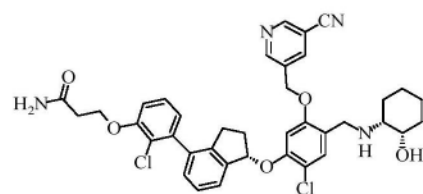
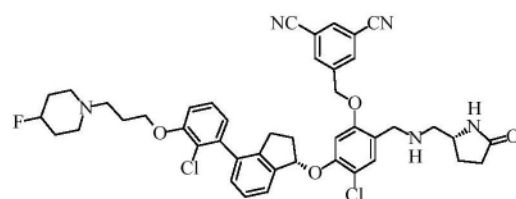
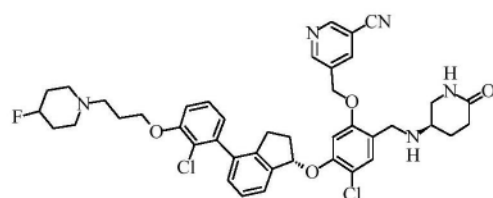
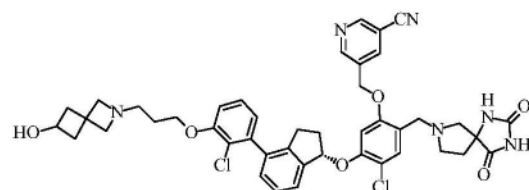
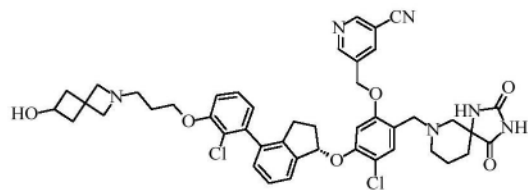


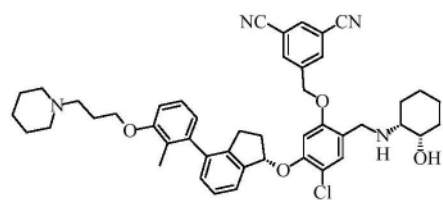
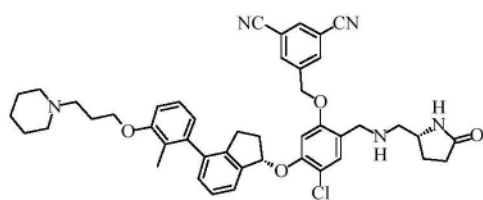
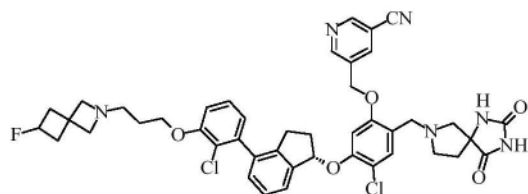
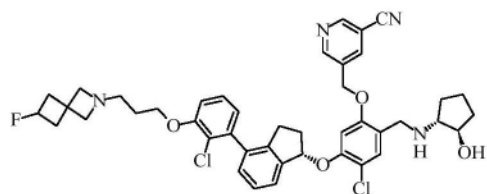
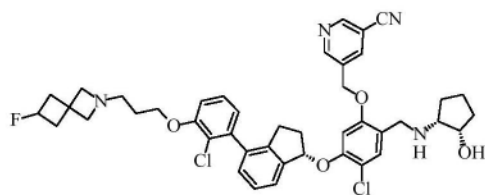


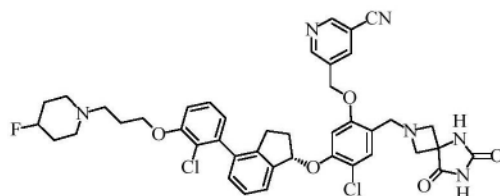
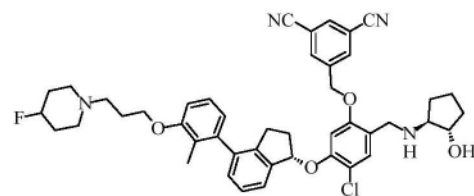
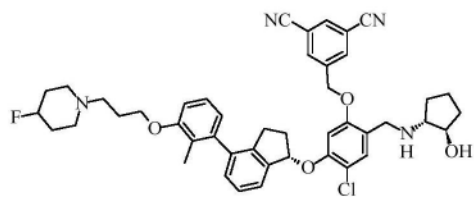
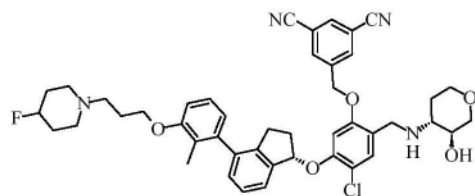
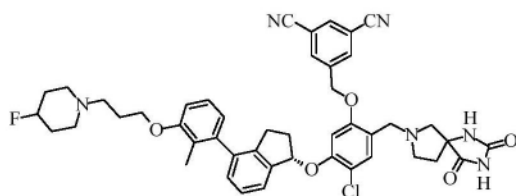
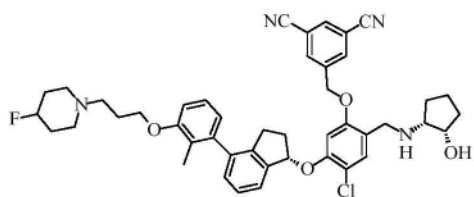


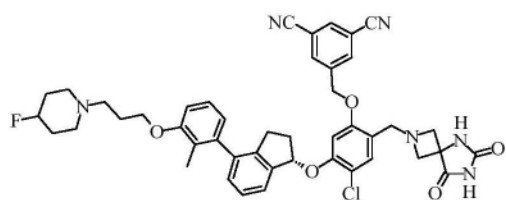
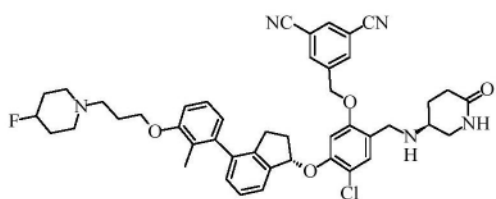
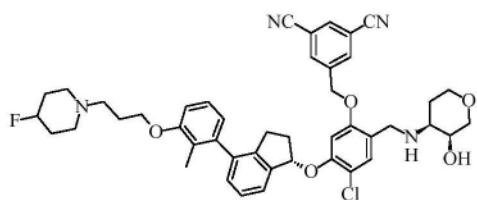
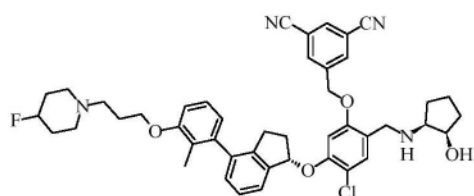
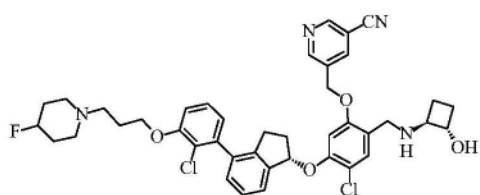


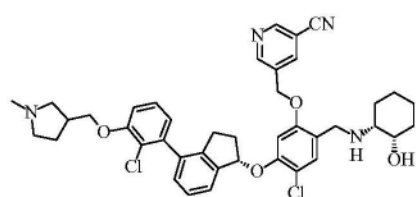
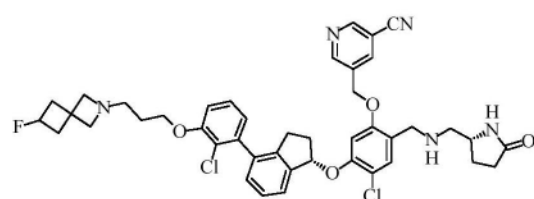
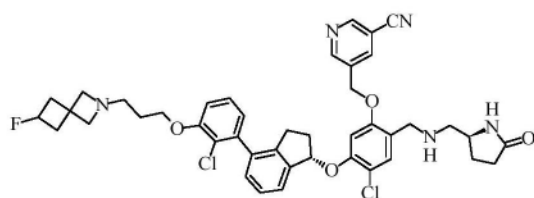
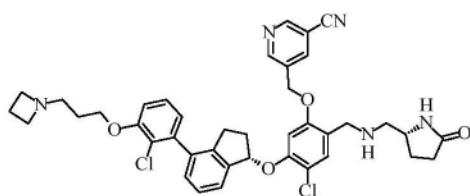
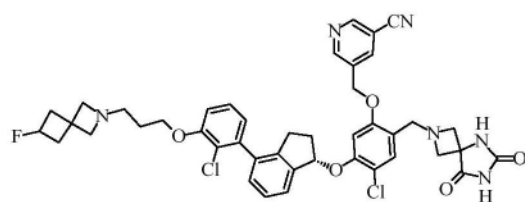


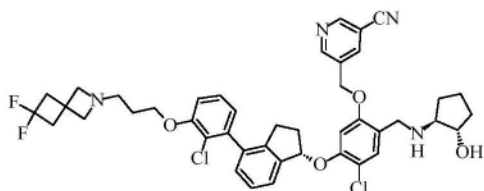
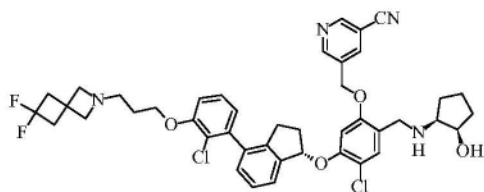
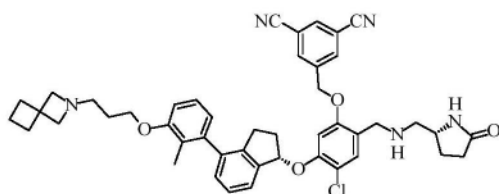
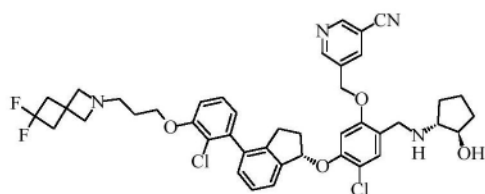
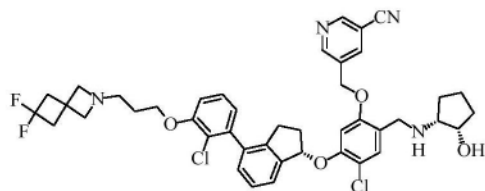
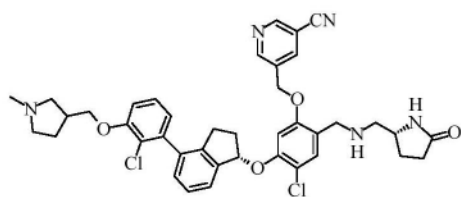


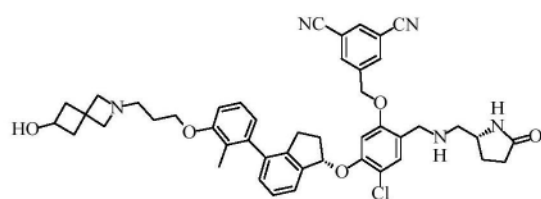
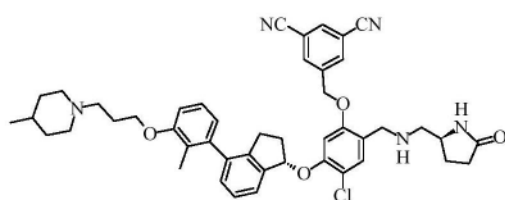
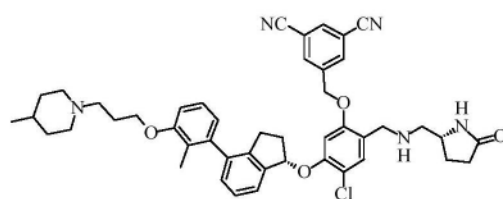
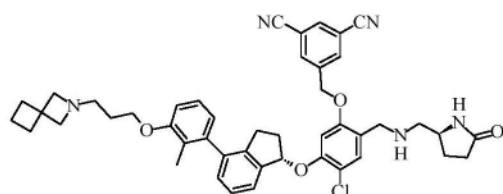
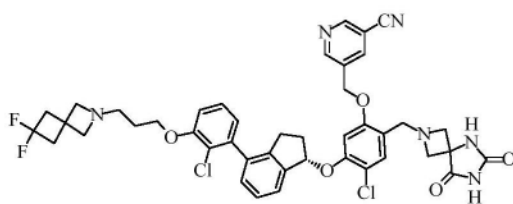


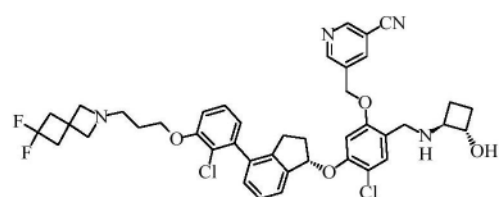
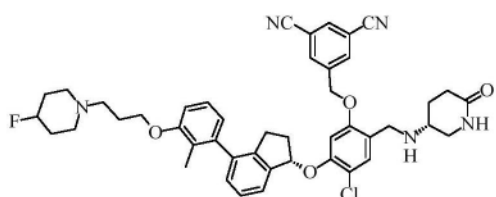
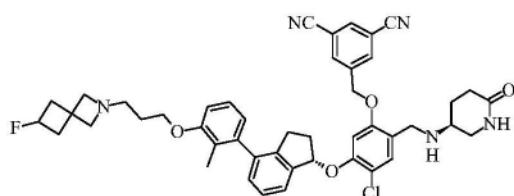
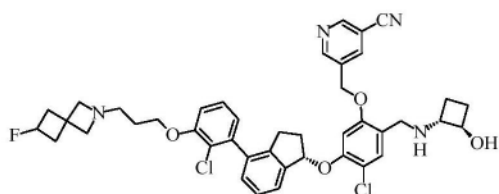
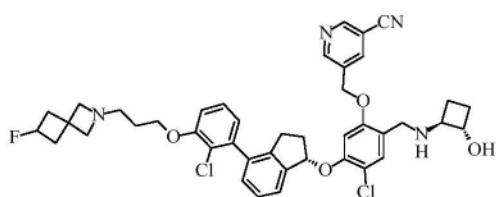


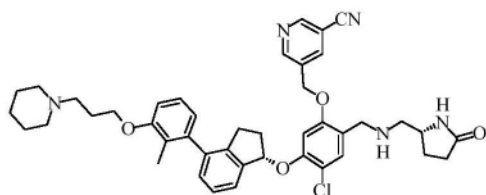
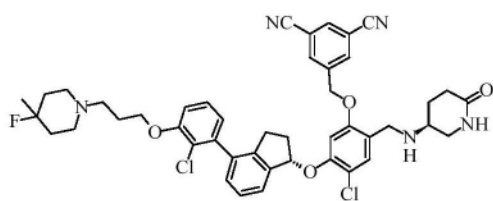
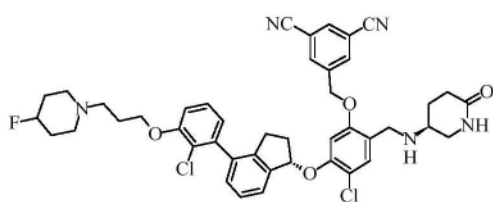
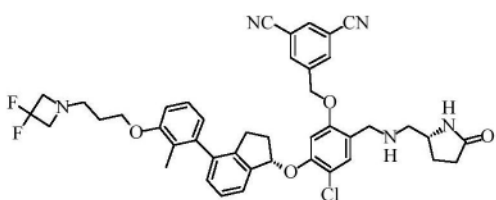
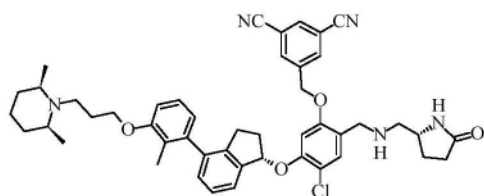
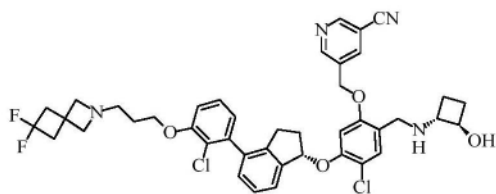


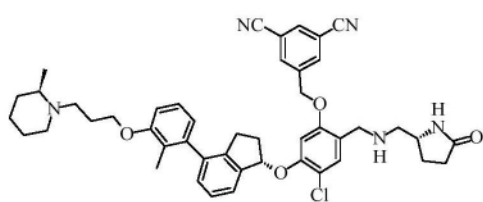
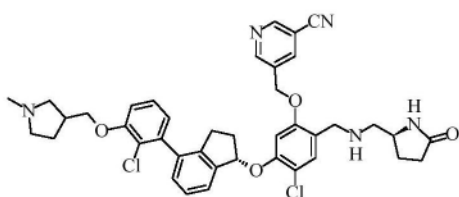
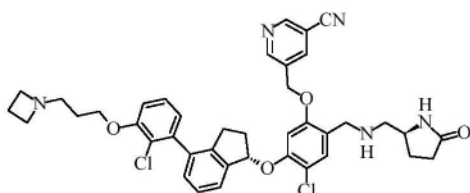
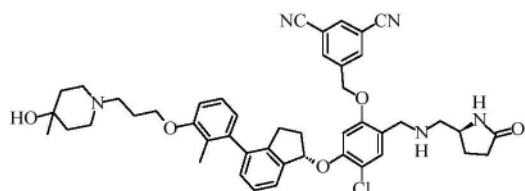
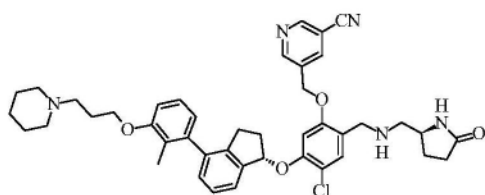


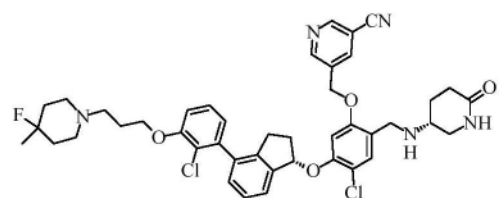
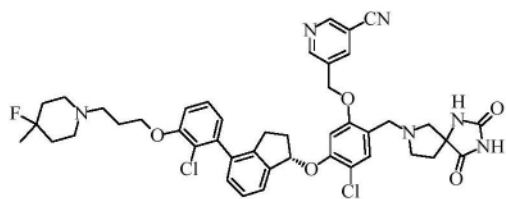
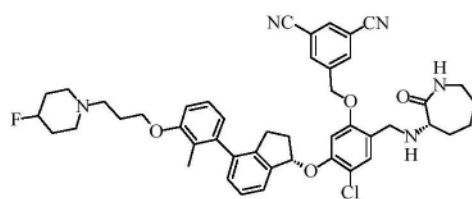
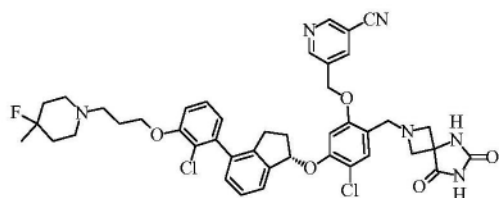
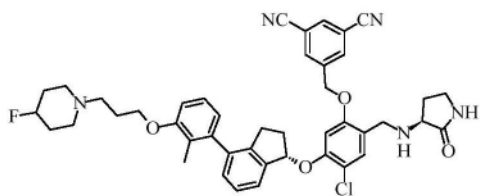
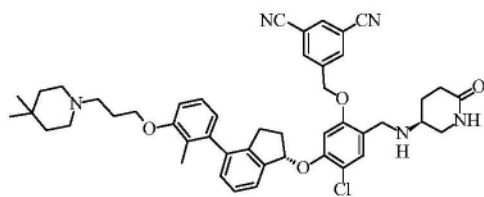


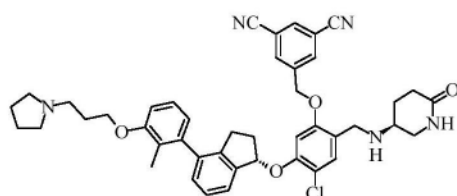
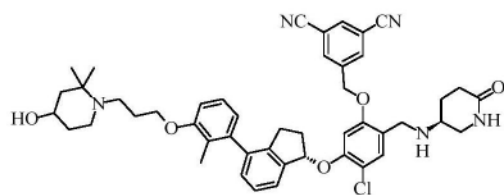
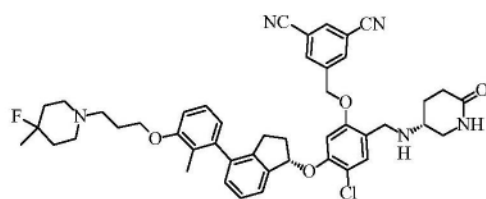
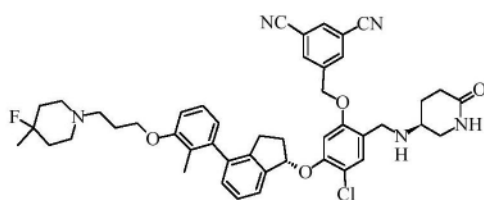
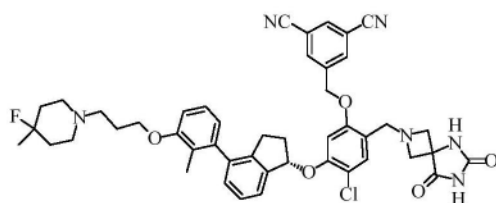
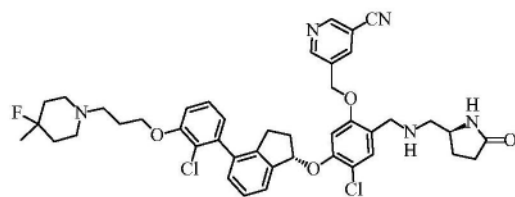


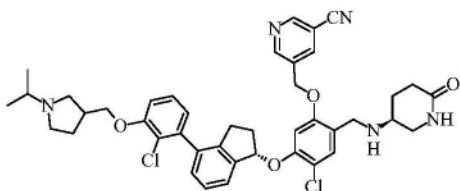
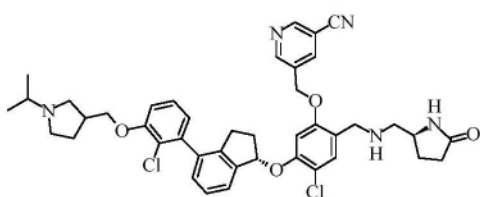
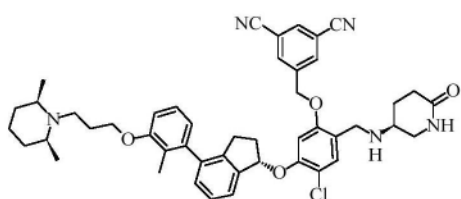
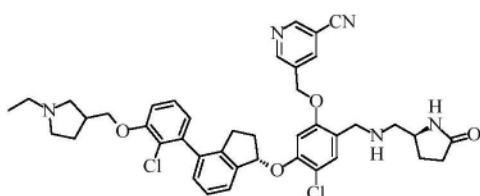
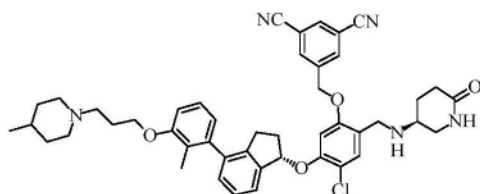
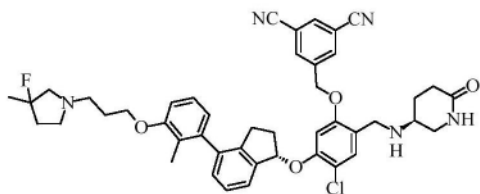


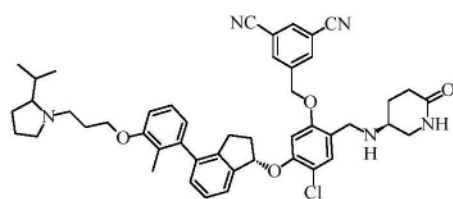
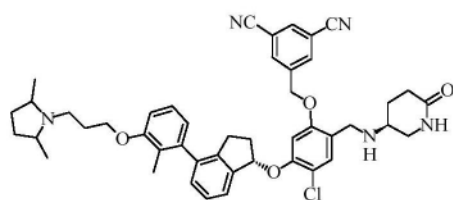
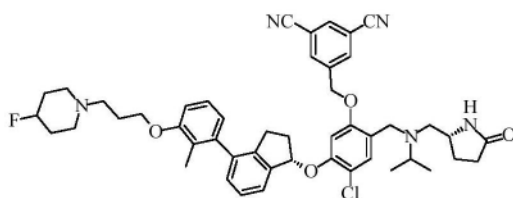
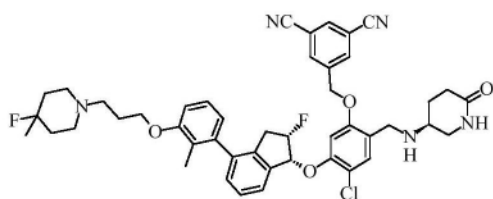
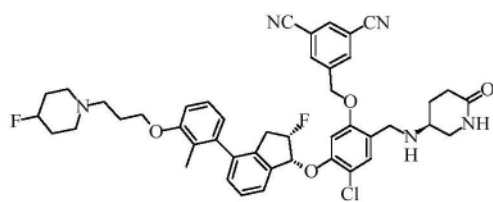


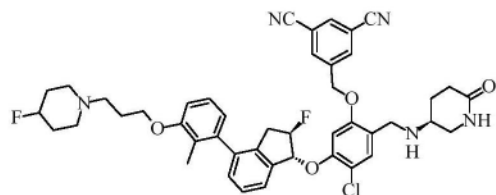
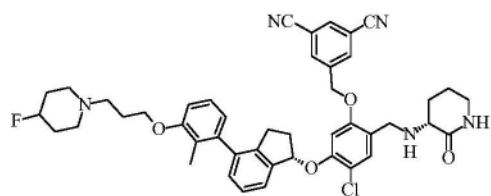
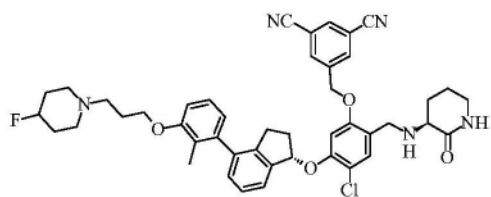
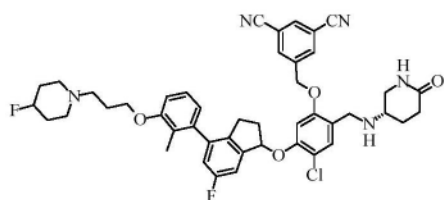
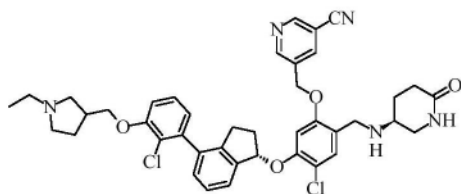
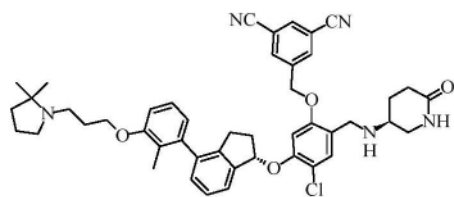


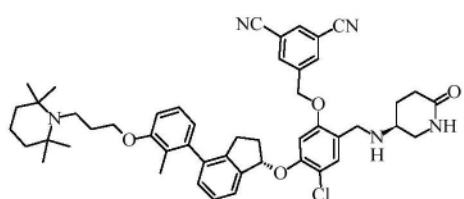
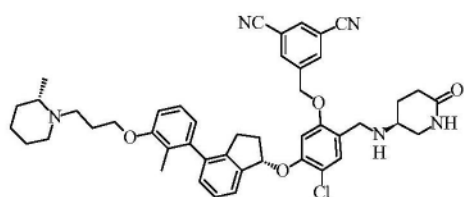
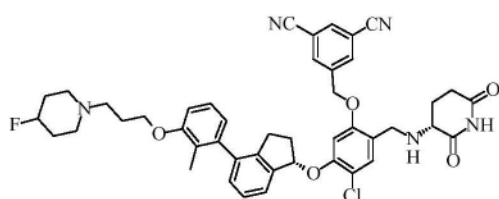
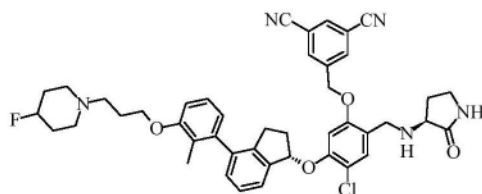
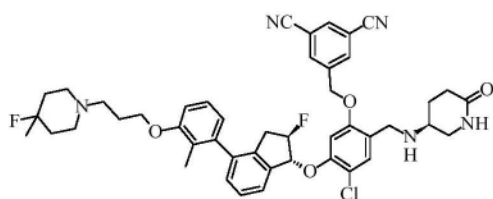


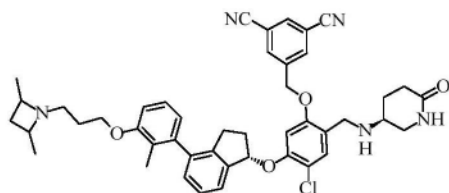
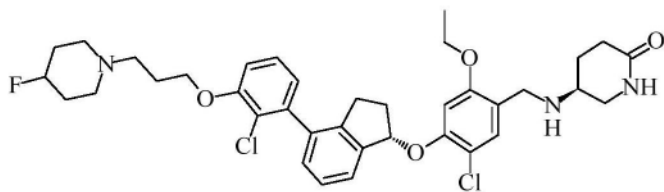
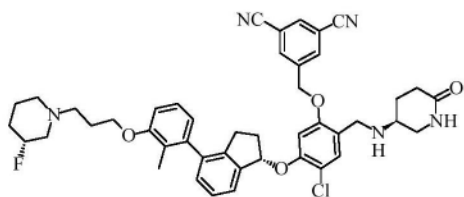
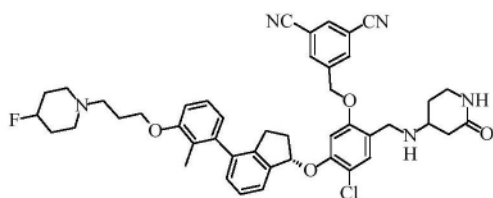
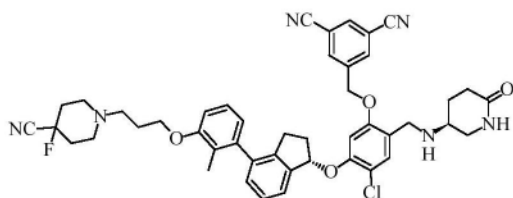
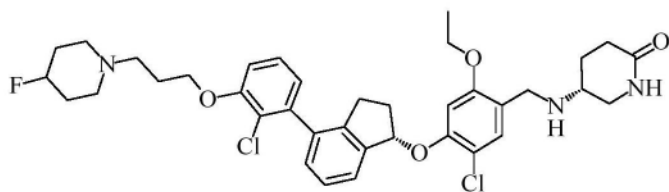


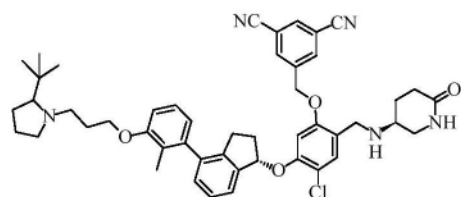
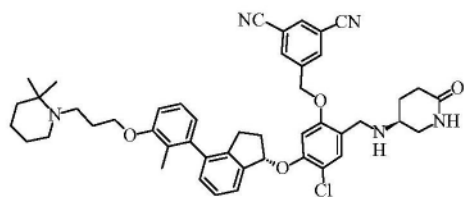
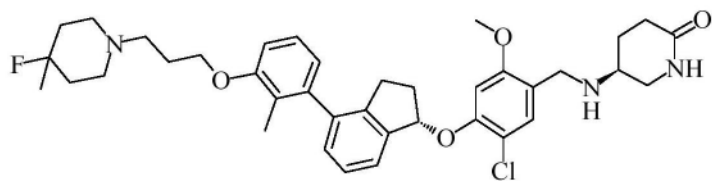
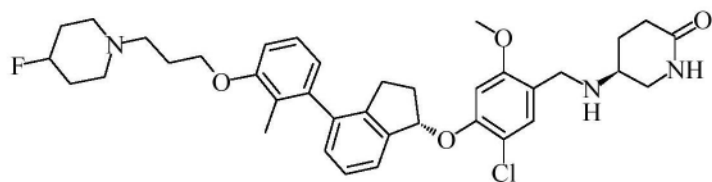
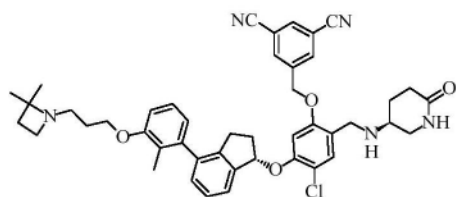


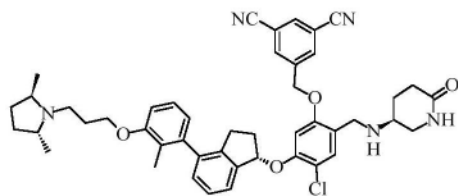
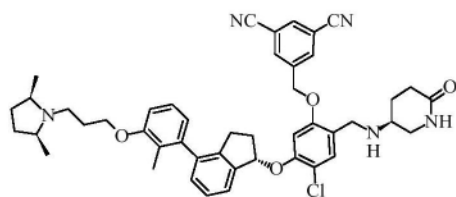
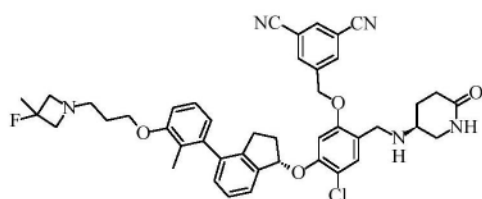
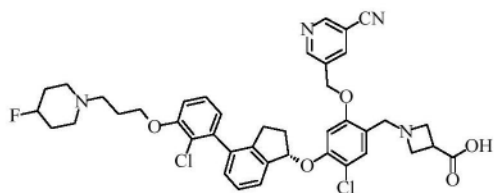
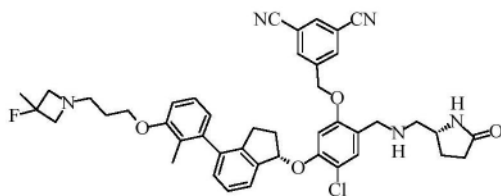
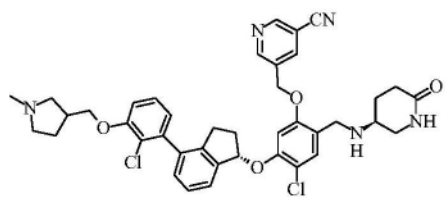


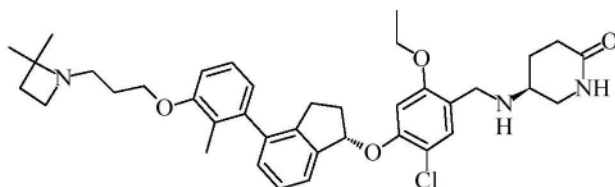
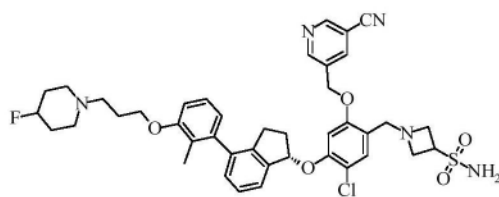
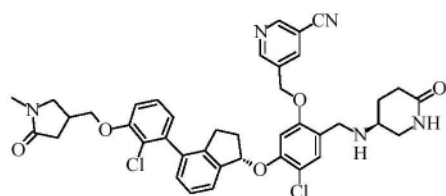
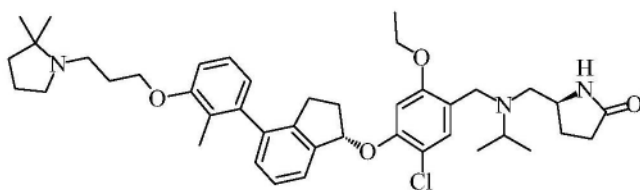
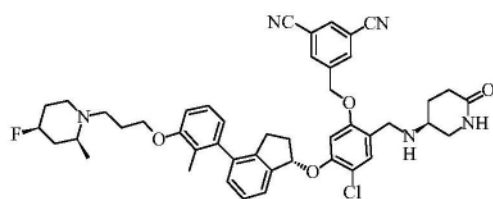
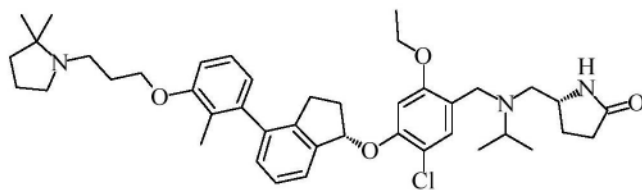


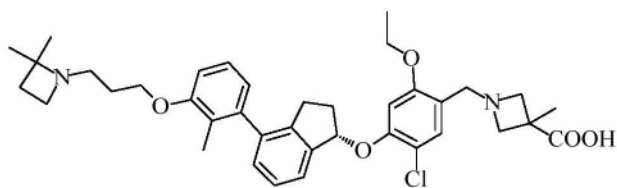
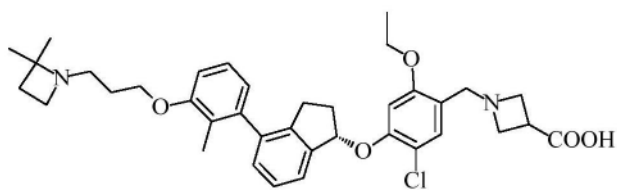
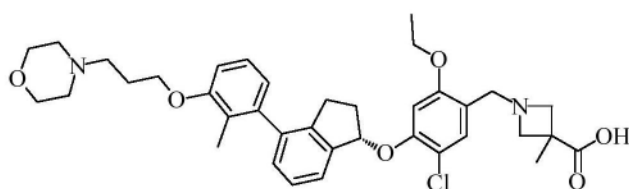
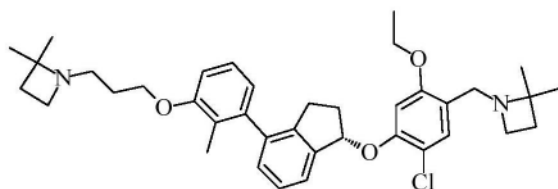
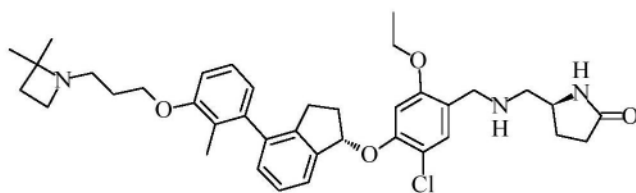


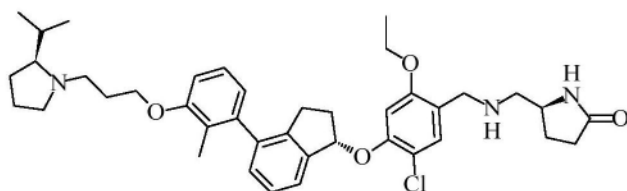
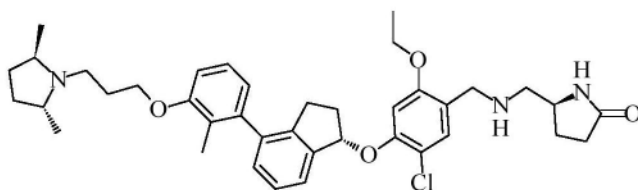
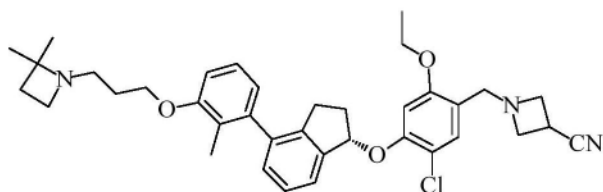
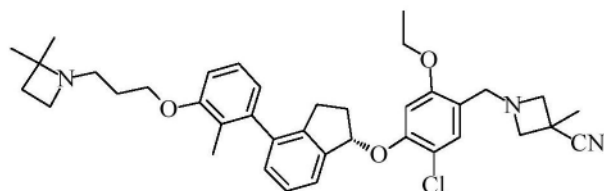
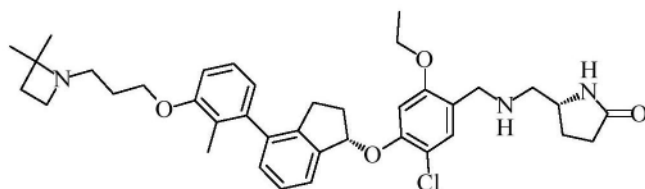
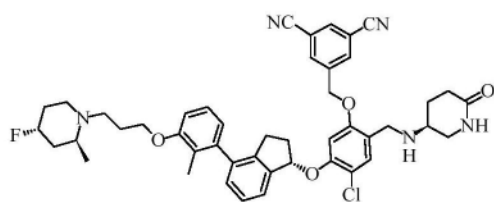


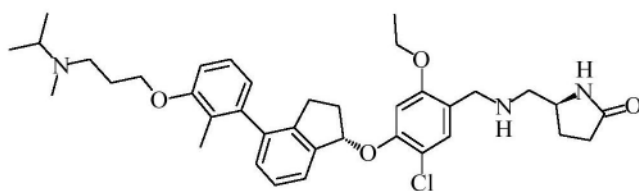
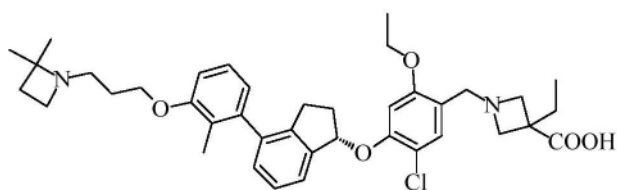
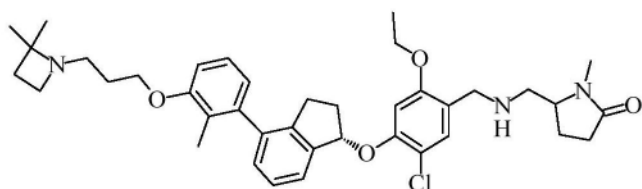
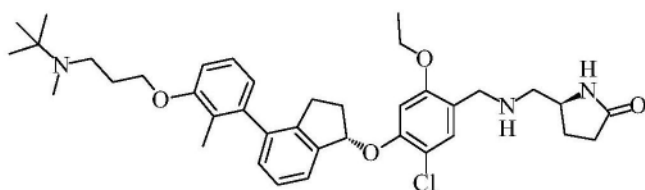
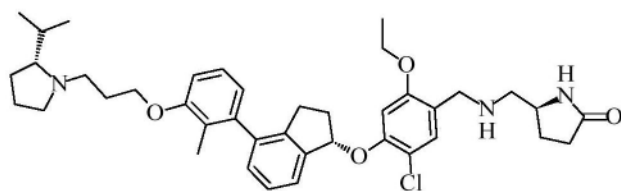


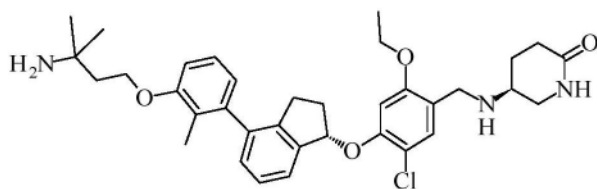
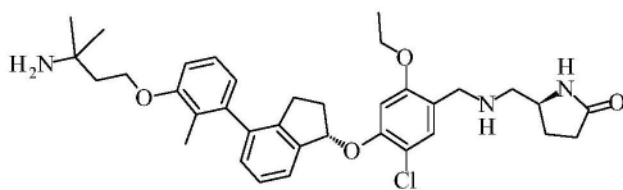
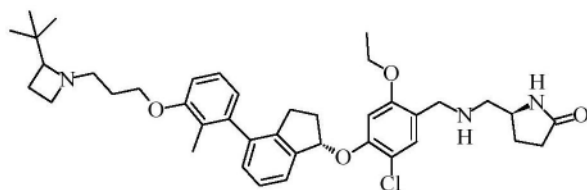
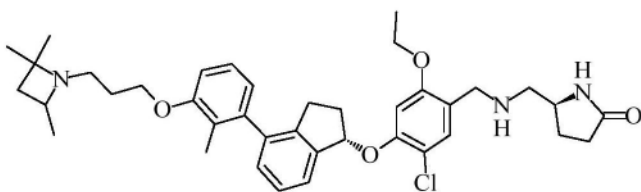
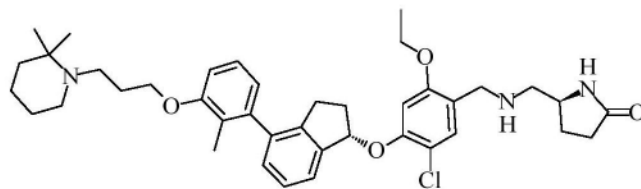
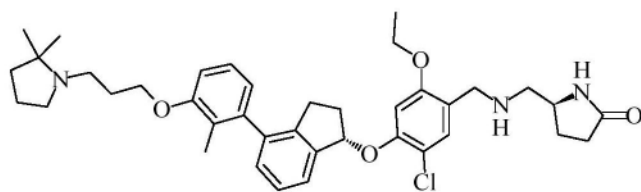


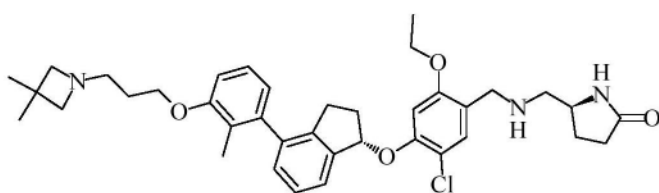
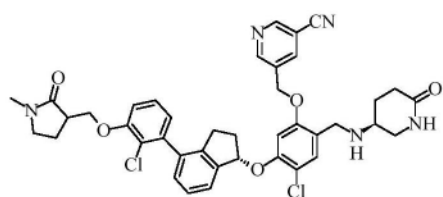
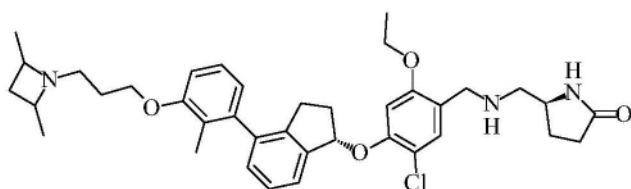
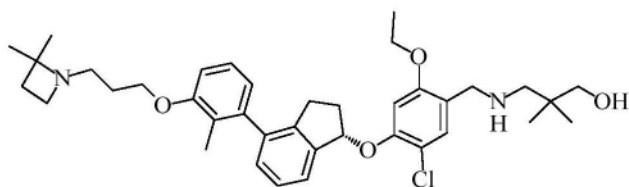
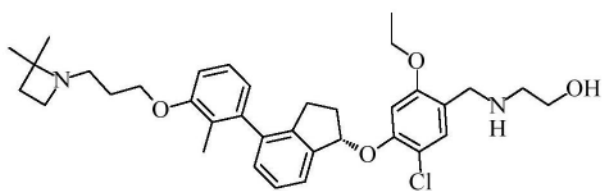


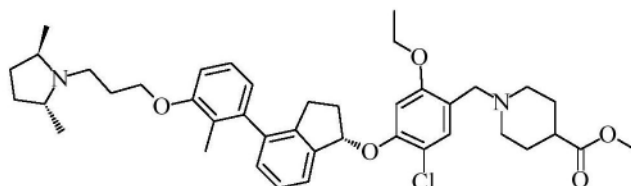
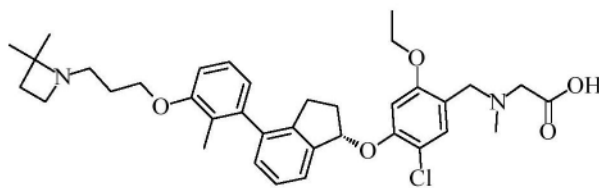
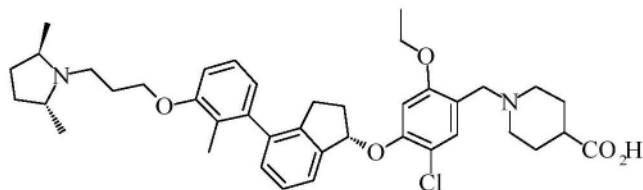
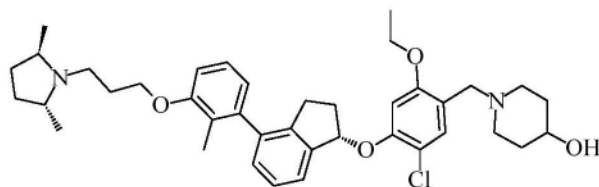
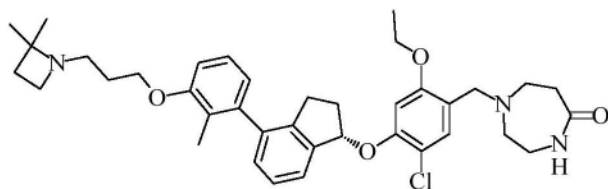
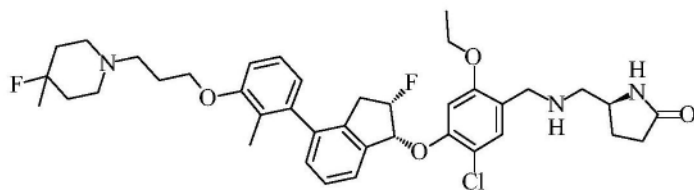


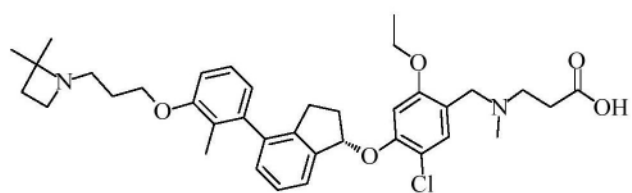
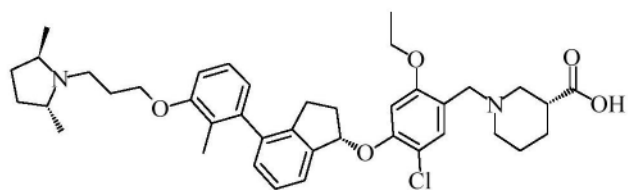
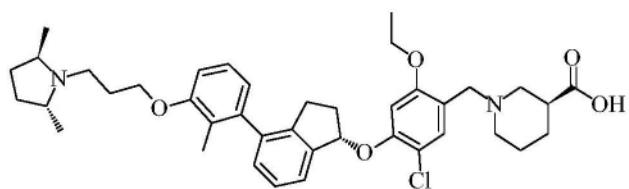
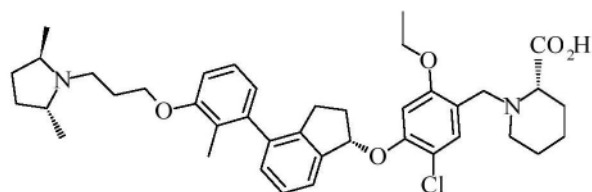
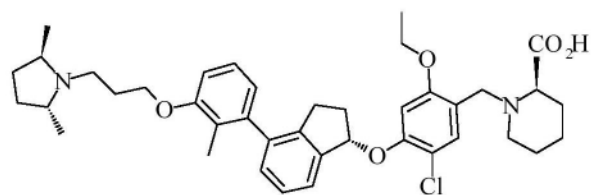


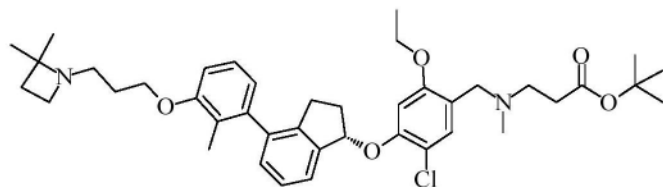
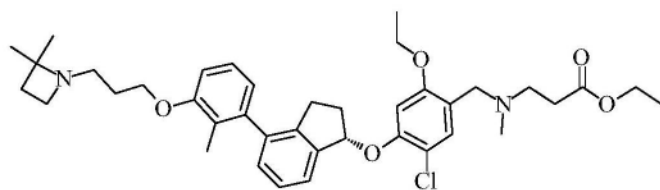
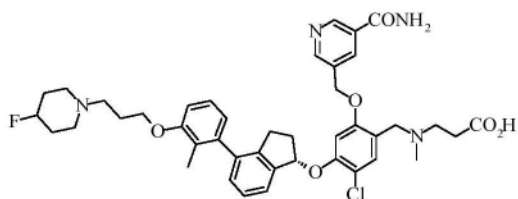
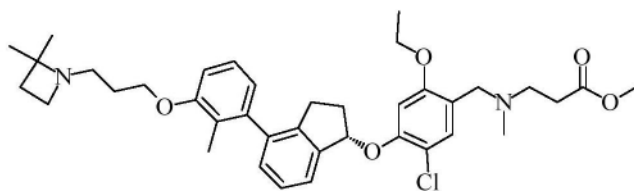
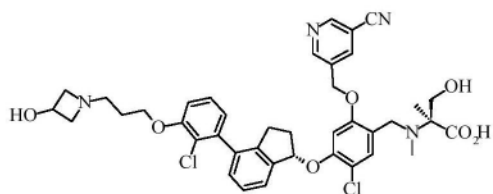
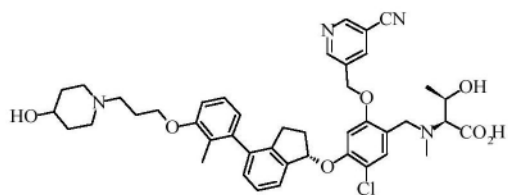


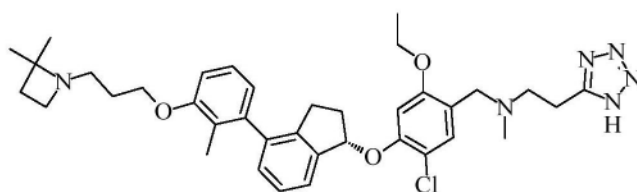
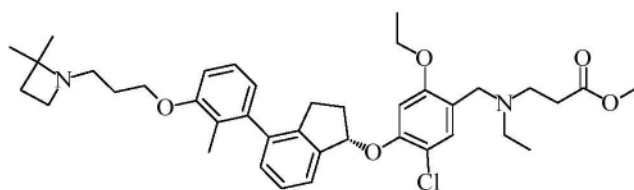
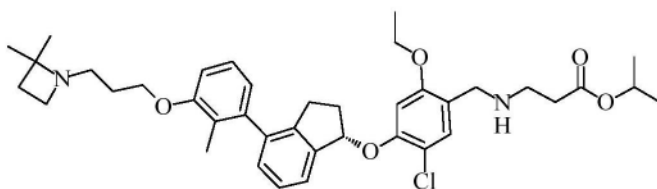
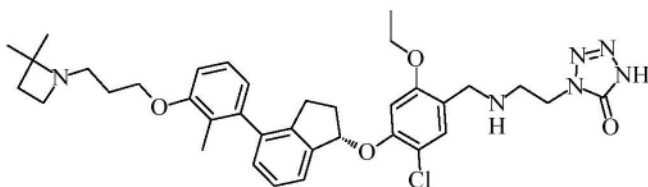
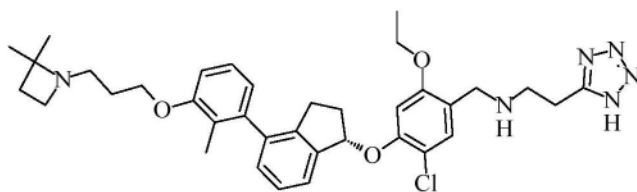


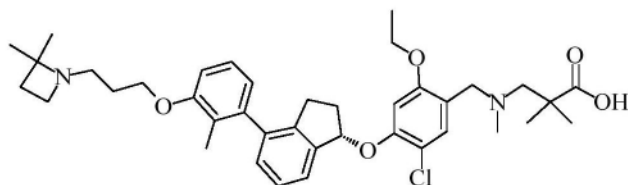
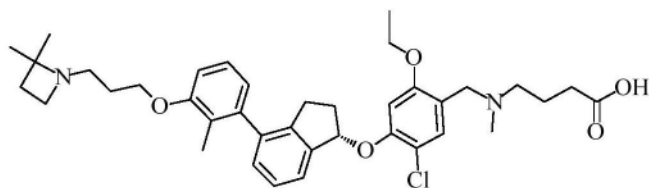
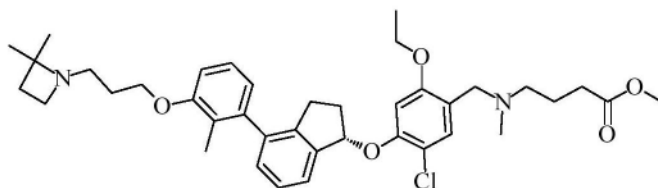
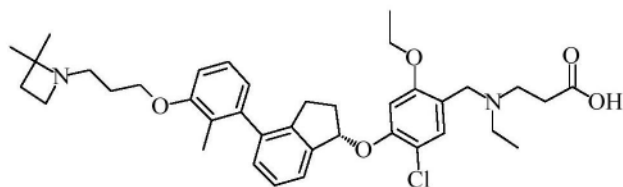
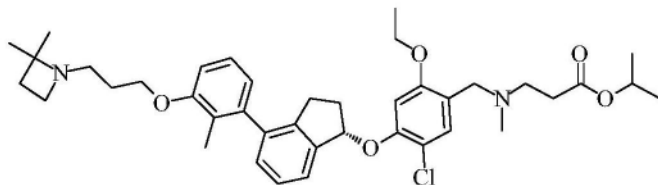
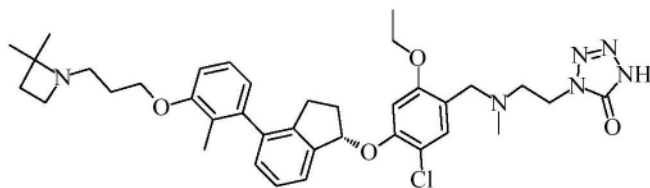


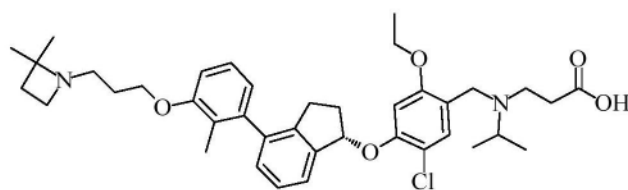
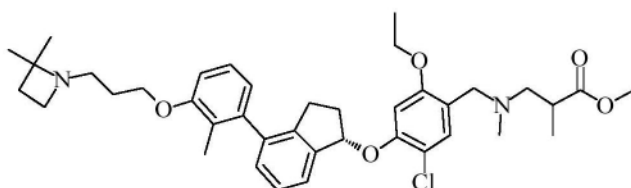
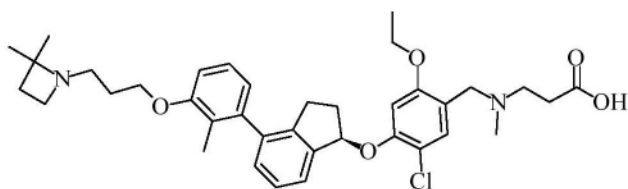
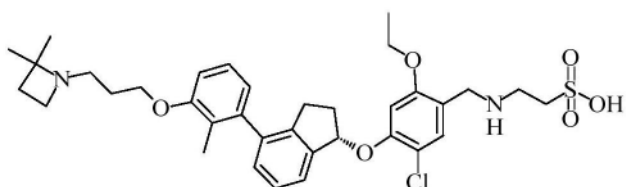
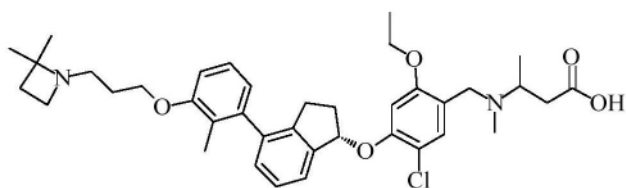


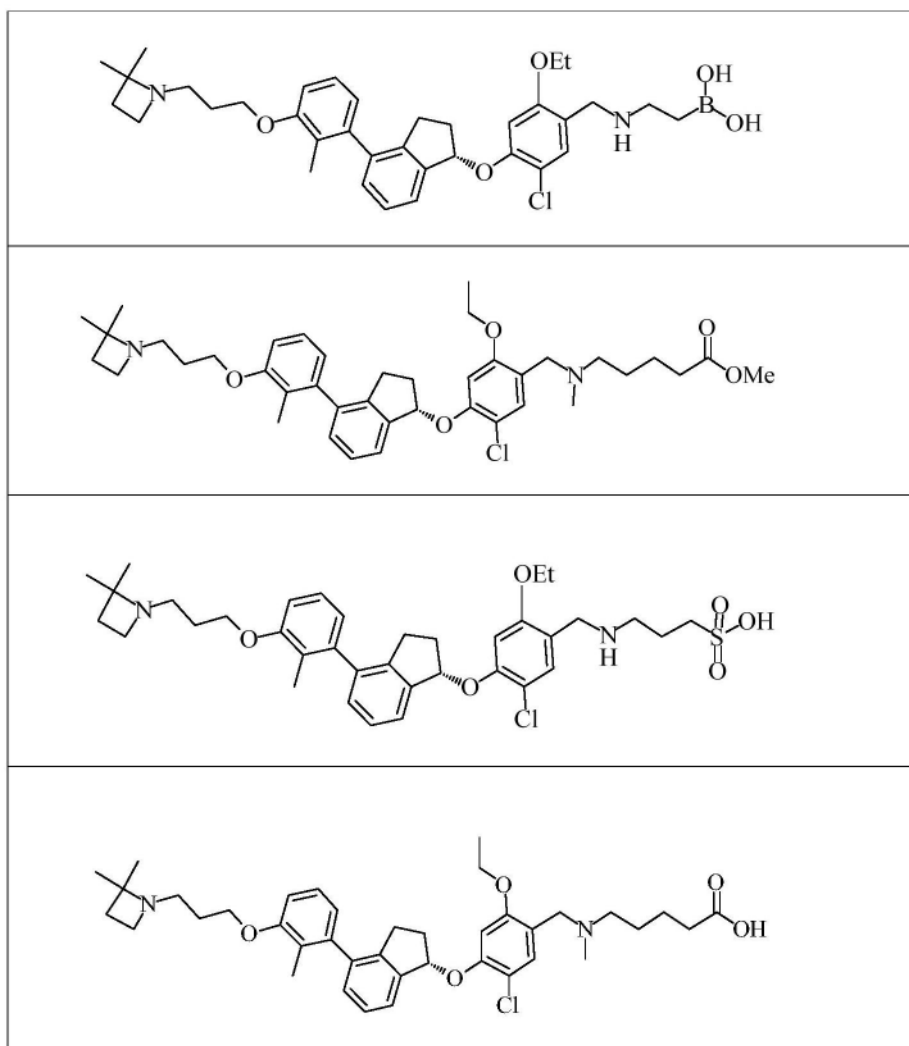












或其药学上可接受的盐。

23. 一种药物组合物, 包括如权利要求1至21任一所述的化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的赋形剂。

24. 如权利要求23所述的药物组合物, 其特征在于, 还包含一种或多种另外的治疗剂。

25. 权利要求24所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的一种或多种其他治疗剂选自下组: 抗微生物剂, 细胞毒性剂, 基因表达调节剂, 化学治疗剂, 抗癌剂, 抗血管生成剂, 免疫治疗药, 抗激素药, 抗纤维化药, 放疗, 放射治疗剂, 和抗增殖药。

26. 权利要求24所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的一种或多种其他治疗剂选自下组: 抗病毒剂, 细胞毒性剂, 基因表达调节剂, 化学治疗剂, 抗血管生成剂, 免疫治疗药, 抗激素药, 抗纤维化药, 放疗, 放射治疗剂, 抗肿瘤药和抗增殖药。

27. 一种如权利要求1-21中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于制备调节对象中由PD-1信号通路介导的免疫应答的组合物。

28. 一种如权利要求1-21中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于制备增强, 刺激, 调节和/或增加有此需要的对象中的免疫应答的组合物。

29. 一种权利要求1-21中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于制备抑制有此需要的对象中癌细胞生长, 增殖或转移的组合物。

30. 一种权利要求1-21中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备治疗罹患PD-1信号传导途径介导的疾病或病症或对该疾病或病症易感的对象的组合物。

31. 如权利要求27-30中任一项所述的用途,其特征在于,所述对象患有选自下组的疾病或病症:感染性疾病,和癌症。

32. 如权利要求27-30中任一项所述的用途,其特征在于,所述对象患有选自下组的疾病或病症:感染性疾病,实体瘤,血液系统恶性肿瘤,免疫性疾病,和炎性疾病。

33. 如权利要求27-30中任一项所述的用途,其特征在于,所述对象患有选自下组的疾病或病症:细菌感染性疾病,病毒感染性疾病,真菌感染性疾病。

34. 如权利要求30所述的用途,其特征在于,所述疾病或病症选自下组:黑素瘤,胶质母细胞瘤,食道肿瘤,鼻咽癌,葡萄膜黑素瘤,淋巴瘤,前列腺癌,滑膜瘤,脑膜瘤,肉瘤,败血症,胆道肿瘤,基底细胞癌,胸腺肿瘤,甲状腺癌,甲状旁腺癌,子宫癌,肾上腺癌,肝脏感染,默克尔细胞癌,神经瘤,卵泡中心淋巴瘤,结肠癌,霍奇金病,非霍奇金淋巴瘤,白血病,多发性骨髓瘤,卵巢肿瘤,骨髓增生异常综合症,皮肤或眼内恶性黑色素瘤,肺癌,间皮瘤,乳腺癌,结直肠癌,卵巢癌,肝细胞癌,胰腺癌,胰腺导管腺癌,头颈部鳞状细胞癌,头或颈癌,胃肠道癌,HIV,甲型肝炎,乙型肝炎,丙型肝炎,丁型肝炎,疱疹病毒,乳头瘤病毒,流感,骨癌,皮肤癌,直肠癌,肛门区域癌,睾丸癌,输卵管癌,子宫内膜癌,子宫颈癌,阴道癌,外阴癌,食道癌,小肠癌,内分泌系统癌,尿道癌,阴茎癌,膀胱癌,肾脏癌,输尿管癌,中枢神经系统肿瘤(CNS),肿瘤血管生成,脊髓轴肿瘤,脑干神经胶质瘤,垂体腺瘤,表皮样癌,石棉肺,恶性腺瘤,乳头状癌,囊腺瘤,支气管癌,移行细胞癌,绒毛膜癌,精原细胞瘤,胚胎癌,肾母细胞瘤,多形性腺瘤,肝细胞乳头状瘤,肾小管腺瘤,囊腺瘤,乳头状瘤,腺瘤,平滑肌瘤,横纹肌瘤,血管瘤,淋巴管瘤,骨瘤,软骨瘤,脂肪瘤和纤维瘤。

35. 如权利要求30所述的用途,其特征在于,所述疾病或病症选自下组:肾细胞癌,肾盂癌。

36. 如权利要求30所述的用途,其特征在于,所述疾病或病症选自下组:黑素瘤,胶质母细胞瘤,食道肿瘤,鼻咽癌,葡萄膜黑素瘤,淋巴细胞性淋巴瘤,原发性CNS淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,弥漫性大B细胞淋巴瘤,原发性纵隔大B细胞淋巴瘤,去势抵抗性前列腺癌,慢性粒细胞性白血病,卡波济肉瘤,脂肉瘤,软骨肉瘤,成骨肉瘤,血管肉瘤,淋巴管肉瘤,滑膜瘤,脑膜瘤,平滑肌肉瘤,软组织肉瘤,败血症,胆道肿瘤,基底细胞癌,胸腺肿瘤,甲状腺癌,甲状旁腺癌,子宫癌,肾上腺癌,肝脏感染,默克尔细胞癌,神经瘤,卵泡中心淋巴瘤,结肠癌,霍奇金病,非霍奇金淋巴瘤,多发性骨髓瘤,卵巢肿瘤,骨髓增生异常综合症,皮肤或眼内恶性黑色素瘤,小细胞肺癌,间皮瘤,乳腺癌,鳞状非小细胞肺癌(SCLC),非鳞状非小细胞肺癌,结直肠癌,卵巢癌,肝细胞癌,胰腺癌,胰腺导管腺癌,头颈部鳞状细胞癌,头或颈癌,胃癌,HIV,甲型肝炎,乙型肝炎,丙型肝炎,丁型肝炎,疱疹病毒,乳头瘤病毒,流感,骨癌,皮肤癌,直肠癌,肛门区域癌,睾丸癌,输卵管癌,子宫内膜,子宫颈癌,阴道癌,外阴癌,食道癌,小肠癌,内分泌系统癌,尿道癌,阴茎癌,膀胱癌,肾脏癌,输尿管癌,肾盂癌,中枢神经系统肿瘤(CNS),肿瘤血管生成,脊髓轴肿瘤,脑干神经胶质瘤,垂体腺瘤,表皮样癌,石棉肺,恶性腺瘤,乳头状癌,囊腺瘤,支气管癌,移行细胞癌,绒毛膜癌,精原细胞瘤,胚胎癌,肾母细胞瘤,多形性腺瘤,肝细胞乳头状瘤,肾小管腺瘤,囊腺瘤,乳头状瘤,腺瘤,平滑肌瘤,横纹肌瘤,血管瘤,淋巴管瘤,骨瘤,软骨瘤,脂肪瘤和纤维瘤。

37. 如权利要求30所述的用途,其特征在于,所述疾病或病症选自下组:慢性或急性白血病,肾细胞癌,或胃癌。

38. 如权利要求30所述的用途,其特征在于,所述疾病或病症选自下组:急性髓细胞性白血病,慢性髓细胞性白血病,急性淋巴细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病,或胃癌。

39. 如权利要求27-30任一中所述的用途,其特征在于,所述的药物组合物被配置为用于与一种或多种其他治疗剂共同给药。

40. 如权利要求39所述的用途,其特征在于,所述的一种或多种其他治疗剂选自下组:抗微生物剂,细胞毒性剂,基因表达调节剂,化学治疗剂,抗癌剂,抗血管生成剂,免疫治疗药,抗激素药,抗纤维化药,放疗,放射治疗剂,和抗增殖药。

41. 如权利要求39所述的用途,其特征在于,所述的一种或多种其他治疗剂选自下组:抗病毒剂,细胞毒性剂,基因表达调节剂,化学治疗剂,抗血管生成剂,免疫治疗药,抗激素药,抗纤维化药,放疗,放射治疗剂,抗肿瘤药和抗增殖药。

免疫调节剂化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年7月28日提交的美国临时申请序列号62/538,123的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 关于对在联邦政府资助的研发下作出的发明的权利的声明

[0004] 不适用。

[0005] 关于光盘递交的“序列表”、表格或计算机程序清单附件

[0006] 不适用。

[0007] 发明背景

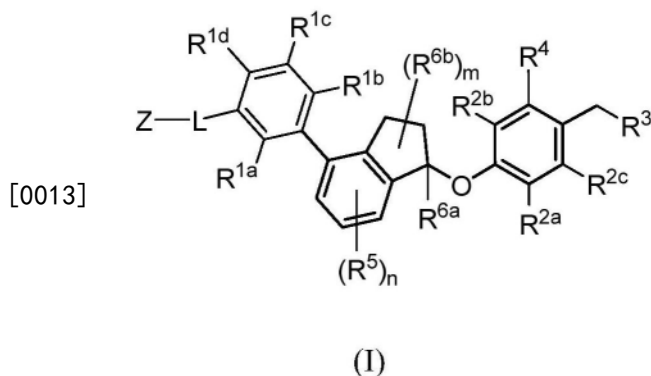
[0008] 程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 是CD28超家族的成员,在与它的两个配体PD-L1或PD-L2相互作用时传递负信号。PD-1及其配体广泛表达,并在T细胞活化和耐受中发挥广泛的免疫调节作用。PD-1及其配体参与衰减传染性免疫和肿瘤免疫,并促进慢性感染和肿瘤进展。

[0009] PD-1途径的调节在多种人类疾病中具有治疗潜力(Hyun-Tak Jin等人,前沿微生物免疫(Curr Top Microbiol Immunol.) (2011);350:17-37)。阻断PD-1途径已成为癌症治疗中有吸引力的靶标。阻断程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 免疫检查点途径的治疗性抗体可防止T细胞下调并促进针对癌症的免疫反应。几种PD-1途径抑制剂在临床试验的各个阶段均显示出强大的活性(RD Harvey,临床药理学和治疗学(Clinical Pharmacology and Therapeutics) (2014);96(2),214-223)。

[0010] 因此,需要阻断PD-L1与PD-1或CD80相互作用的试剂。已经开发了一些抗体并将其商业化(FDA批准的抗PD-1抗体:派姆单抗和纳武单抗;FDA批准的抗PD-L1抗体:阿特朱单抗,阿维鲁单抗和度伐单抗)。一些非肽类小分子的专利申请也已公开(施贵宝公司的WO 2015/160641,WO 2015/034820,WO 2017/066227,WO 2018/00905,WO 2018/044963和WO 2018/118848;奥利基因公司的WO 2015/033299,WO 2015/033301,WO 2016/142886,WO 2016/142894,WO 2018/051254和WO 2018/051255;Incyte公司的WO 2017/070089,US 2017/0145025,WO 2017/106634,US2017/0174679 2017/0107216,WO 2017/112730,WO 2017/192961,WO 2017/205464,WO 2017/222976,WO 2018/013789,WO 2018/044783,WO 2018/119221,WO 2018/119224,WO 2018/119236,WO 2018/119263,WO 2018/119266和WO 2018/119286)。然而,仍然需要替代化合物,例如在口服给药,稳定性,生物利用度,治疗指数和毒性方面可能具有有利特性的小分子作为PD-L1的抑制剂。

[0011] 发明简述

[0012] 第一方面,本公开提供了具有式(I)的化合物:



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

[0015] 除了本文提供的化合物外,本公开还提供了包含一种或多种这些化合物的药物组合物,以及与此类化合物的制备和使用相关的方法。在一些实施例中,化合物在治疗方法中用于治疗与PD-1/PD-L1途径相关的疾病。

[0016] 附图简要说明

[0017] 不适用。

[0018] 发明详述

[0019] 缩写和定义

[0020] 如本文所使用的术语“一”，“一个”或“该”不仅包括具有一个成员的方面，而且还包括具有一个以上成员的方面。例如，单数形式的“一”，“一个”和“该”包括复数形式，除非上下文另外明确指出。因此，例如，提及“一个细胞”包括多个所述的细胞，而提及“该药剂”包括对本领域技术人员已知的一种或多种药剂，等等。

[0021] 术语“约”和“大约”通常是指在给定测量性质或精度的情况下,所测量数量的可接受误差程度。典型的示例性误差程度在给定值或值范围的百分之20(%)之内,优选在10%之内,更优选在5%之内。可替代地,并且特别是在生物系统中,术语“约”和“大约”可以表示在给定值的一个数量级内,优选地在5倍之内,更优选地在2倍之内的值。除非另有说明,否则本文给出的数值是近似的,这意味着当没有明确说明时,可以推断存在术语“大约”或“近似”。

[0022] 除非另有说明,术语“烷基”,本身或作为另一个取代基的一部分,是指具有指定碳原子数(即C₁₋₈是指1至8个碳)的直链或支链烃基。烷基的例子包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等等。术语“烯基”是指具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地,术语“炔基”是指具有一个或多个三键的不饱和烷基。烯基的实例包括乙烯基,2-丙烯基,巴豆基,2-异戊烯基,2-(丁二烯基),2,4-戊二烯基和3-(1,4-戊二烯基)。炔基的实例包括乙炔基,1-丙炔基和3-丙炔基,3-丁炔基以及更高的同系物和异构体。术语“环烷基”是指具有指定数量的环原子(例如,C₃₋₆环烷基)并且完全饱和或环顶点之间具有不超过一个双键的烃环。“环烷基”还意在指代双环和多环烃环,例如双环[2.2.1]庚烷,双环[2.2.2]辛烷等。双环或多环可以稠合,桥连,螺接,或上述的组合。术语“杂环烷基”或“杂环基”是指含一至五个选自N、O和S的杂原子的环烷基,其中氮和硫原子任选地被氧化和氮原子任选地被季铵化。所述杂环烷基可以是单环、双环或多环体系。所述的双环或多环可以是稠合,桥连,螺接,或上述的组合。应当理解,C₄₋₁₂杂环基

的叙述是指具有4至12个环成员的基团,其中至少一个环成员是杂原子。杂环烷基的非限制性示例包括:吡咯烷、咪唑烷,吡唑烷,丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑啉酮、四唑啉酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃,四氢噻吩、奎宁环,以及类似基团。杂环烷基可通过环碳或杂原子与分子的其他部分连接。

[0023] 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团,如-CH₂CH₂CH₂CH₂-所例示。通常,烷基(或亚烷基)将具有1至12个碳原子,在本公开中优选具有8个或更少碳原子的那些基团。类似地,“亚烯基”和“亚炔基”分别是指具有双键或三键的“亚烷基”的不饱和形式。

[0024] 除非另外说明,术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指稳定的直链或支链或环状烃基,或其组合,由所述数量的碳原子和一至三个选自O,N,Si和S的杂原子组成,以及其中氮和硫原子可任选被氧化,和氮杂原子可任选被季铵化。杂原子O,N和S可位于杂烷基的任何内部位置。杂原子Si可以位于杂烷基的任何位置,包括烷基与分子的其余部分连接的位置。实例包括:-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-, -S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃,和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。类似地,除非另外说明,术语“杂烯基”和“杂炔基”本身或与另一术语组合表示分别是指包含所述数量的碳和具有一至三个选自O,N,Si和S的杂原子的烯基或炔基,以及其中氮和硫原子可任选被氧化,和氮杂原子可任选被季铵化。杂原子O,N和S可位于杂烷基的任何内部位置。

[0025] 术语“亚杂烷基”本身或作为另一个取代基的一部分,是指衍生自杂烷基的饱和或不饱和或多不饱和的二价基团,例如-CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂-和-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -O-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂-和-S-CH₂-C≡C-。对于杂亚烷基,杂原子也可以占据一个或两个链末端(例如,亚烷基氧基,亚烷基二氧基,亚烷基氨基,亚烷基二氨基等)。

[0026] 术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)采用它们的传统意义,是指分别通过氧原子、氮原子或硫原子与分子其他部分连接的那些烷基。另外,对于二烷氨基,烷基部分可以相同或不同,且可与各自连接的氮原子组合形成3-7元环。因此,用-NR^aR^b表示的基团包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁基(azetidiny1)以及类似的基团。

[0027] 除非另外说明,术语“卤代”或“卤素”它们本身或作为另一取代基的一部分,是指氟、氯、溴或碘原子。另外,诸如“卤代烷基”等术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“C₁₋₄卤代烷基”意在包括:三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基,以及类似基团。

[0028] 术语“羟烷基”或“烷基-OH”是指如上所定义的烷基,其中至少一个(且至多三个)氢原子被羟基取代。所述的烷基,羟烷基可具有任何合适数目的碳原子,例如C1-6。羟烷基的例子包括但不限于羟甲基,羟乙基(其中羟基在1-或2-位),羟丙基(其中羟基在1-,2-或3-位)和2,3-二羟丙基。

[0029] 术语“C₁₋₃烷基-胍基”是指如上所定义的C₁₋₃烷基,其中至少一个氢原子被胍基(-NHC(NH)NH₂)代替。

[0030] 除非另有说明,术语“芳基”是指多不饱和的,通常为芳香性的烃基,其可以是单环

或稠合在一起或共价连接的多环(最多三环)。术语“杂芳基”是指含一至五个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选地被氧化和氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子与分子的其他部分连接。应当理解,C₅₋₁₀杂芳基的叙述是指具有5至10个环成员的杂芳基部分,其中至少一个环成员是杂原子。芳基的非限制性例子包括苯基,萘基和联苯基,而杂芳基的非限制性例子包括:吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、啉基(cinnolinyl)、酞基(phthalazinyl)、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异恶唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基,以及类似基团。用于上述记载的芳基和杂芳基环系统各自的取代基选自后文所述的可接受的取代基。

[0031] 术语“碳环(carbocyclic ring)”,“碳环的(carbocyclic)”或“碳环基”是指仅具有碳原子作为环顶点的环状部分。碳环部分是饱和的或不饱和的,并且可以是芳族的。通常,碳环部分具有3至10个环成员。具有多环结构的碳环部分(例如双环)可包括稠合至芳环的环烷基环(例如1,2,3,4-四氢萘)。因此,碳环包括环戊基,环己烯基,萘基和1,2,3,4-四氢萘基。术语“杂环”是指“杂环烷基”和“杂芳基”部分。因此,杂环是饱和或不饱和的,并且可以是芳族的。通常,杂环是4至10个环成员,且包括哌啶基,四嗪基,吡唑基和吲哚基。

[0032] 当上述术语中的任何一个(例如“烷基”,“芳基”和“杂芳基”)被称为“被取代”时,在取代基上没有进一步说明时,所示基团的取代形式如下所述。

[0033] 烷基的取代基(包括通常称为亚烷基,烯基,炔基和环烷基的那些基团)可以是选自以下的各种基团:-卤素,-OR',-NR'R'',-SR',-SiR'R''R''',-OC(O)R',-C(O)R',-CO₂R',-CONR'R'',-OC(O)NR'R'',-NR'C(O)R',-NR'-C(O)NR''R'',-NR'C(O)₂R',-NH-C(NH₂)=NH,-NR'C(NH₂)=NH,-NH-C(NH₂)=NR',-S(O)R',-S(O)₂R',-S(O)₂NR'R'',-NR'S(O)₂R'',-CN和-NO₂,其数量为0至(2m'+1),其中m'为该基团中碳原子的总数。R',R''和R'''各自独立地是指氢,未取代的C₁₋₈烷基,未取代的杂烷基,未取代的芳基,被1-3个卤素取代的芳基,未取代的C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基或C₁₋₈硫代烷氧基或未取代的芳基-C₁₋₄烷基。当R'和R''与相同的氮原子连接时,它们可与氮原子结合形成3-、4-、5-、6-或7-元环。例如,-NR'R''意指包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。单独或作为另一个基团的一部分使用时,术语“酰基”是指碳上最接近该基团的连接点的两个取代基被=O取代的烷基(例如,-C(O)CH₃,-C(O)CH₂CH₂OR'等)。

[0034] 相似地,芳基和杂芳基的取代基是多种多样的,且通常选自:-卤素,-OR',-OC(O)R',-NR'R'',-SR',-R',-CN,-NO₂,-CO₂R',-CONR'R'',-C(O)R',-OC(O)NR'R'',-NR'C(O)R',-NR'C(O)₂R',-NR'-C(O)NR''R'',-NH-C(NH₂)=NH,-NR'C(NH₂)=NH,-NH-C(NH₂)=NR',-S(O)R',-S(O)₂R',-S(O)₂NR'R'',-NR'S(O)₂R'',-N₃,、全氟(C₁-C₄)烷氧基、和全氟(C₁-C₄)烷基,数量范围从零至芳环系统上开放化合价的总数;且R',R''和R'''独立地选自:氢,C₁₋₈烷基,C₃₋₆环烷基,C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基,未取代的芳基和杂芳基,(未取代的芳基)-C₁₋₄烷基和未取代的芳氧基-C₁₋₄烷基。其他合适的取代基包括通过1-4个碳原子的亚烷基连接到环原子的上述各芳基取代基。

[0035] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式-T-C(O)-

(CH₂)_q-U-取代基所替换,其中,T和U独立地为-NH-、-O-、-CH₂-或单键,并且q是0至2的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式-A-(CH₂)_r-B-取代基所替换,其中,A和B独立地为-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,且r是1至3的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地被双键取代。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-取代基所替换,其中,s和t独立地为0至3的整数,以及X为-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、或-S(O)₂NR'-。在NR'-和-S(O)₂NR'-中的取代基R'选自氢或未取代的C₁₋₆烷基。

[0036] 如本文所用,术语“杂原子”意在包括氧(O),氮(N),硫(S)和硅(Si)。

[0037] 本文的公开内容还涉及前药及其生物等排体。合适的生物等排体,将包括例如羧酸盐替代物(膦酸,次膦酸,磺酸,亚磺酸,和酸性杂环基团如四唑)。合适的前药将包括已知在生理条件下水解和/或氧化以提供式I化合物的那些常规基团。

[0038] 术语“患者”和“对象”包括灵长类动物(特别是人类),家养伴侣动物(例如狗,猫,马等)和牲畜(例如牛,猪,绵羊等)。

[0039] 如本文所用,术语“治疗”或“疗法”包括疾病改善治疗和对症治疗,其中任一个可以是预防性的(即在症状发作之前,为了预防、延缓或减轻症状的严重程度)或治疗性的(即在症状发作后,为了减轻症状的严重性和/或持续时间)。

[0040] 术语“药学上可接受的盐”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述化合物上存在的特定取代基。当本公开化合物含有相对较酸性的官能团时,碱加成盐可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需碱无溶剂或在合适的惰性溶剂中接触而获得。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、三价锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙基胺、氨丁三醇以及类似基团。当本公开化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需酸接触而获得酸加成盐,所述酸可以是无溶剂的或在合适的惰性溶剂中。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些、以及衍生自如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等相对无毒的有机酸的盐。还包括氨基酸,例如精氨酸等的盐,以及有机酸,例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如,Berge,S.M.等,“药用盐(Pharmaceutical Salts)”,药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science),1977,66,1-19)。本公开的某些具体化合物同时含有碱性和酸性官能团,使得化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0041] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于其各种盐形式,例如在极性溶剂中的溶解性,但是出于本公开目的在其他方面盐等同于化合物的母体形式。

[0042] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。通

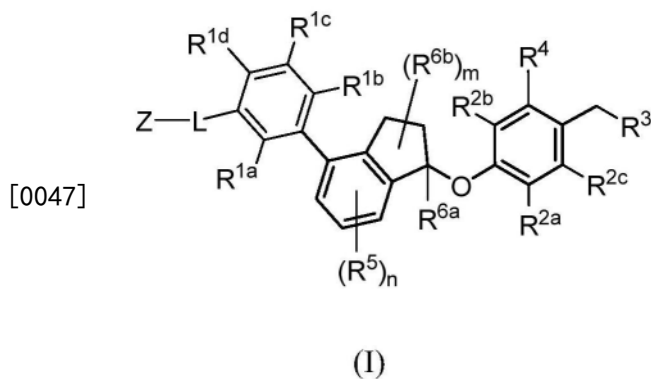
常,溶剂化形式等价于非溶剂化形式,并且意图包括在本公开的范围。本公开的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本公开所设想的用途是等同的,并且意图在本公开的范围。

[0043] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体,非对映异构体,几何异构体,区域异构体和单个异构体(例如单独的对映异构体)均旨在包括在本发明的范围内。当显示了立体化学描述时,其意思是指其中存在一种异构体且基本上不含另一种异构体的化合物,“基本上不含”另一种异构体表示两种异构体的至少80/20比例,更优选90/10或95/5或更多。在一些实施方式中,其中一种异构体的含量至少为99%。

[0044] 本公开的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素(如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C))进行放射性标记。本公开化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,均旨在被包括在本公开的范围。例如,可以制备化合物,以使任何数量的氢原子被氘(^2H)同位素取代。本公开的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。同位素的非自然比例可以定义为从自然界中发现的量到100%由所讨论的原子构成的量。例如,所述化合物可以掺入放射性同位素,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)或非放射性同位素,如氘(^2H)或碳-13(^{13}C)。这种同位素变化可以为本申请中其它地方描述的那些提供额外的效用。例如,本公开化合物的同位素变体可以发现其他用途,包括但不限于作为诊断和/或成像试剂,或作为细胞毒性/放射性毒性治疗剂。另外,本公开的化合物的同位素变体可以具有改变的药代动力学和药效学特征,其可以有助于提高治疗期间的安全性、耐受性或功效。本公开化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,均旨在被包括在本公开的范围。

[0045] 化合物

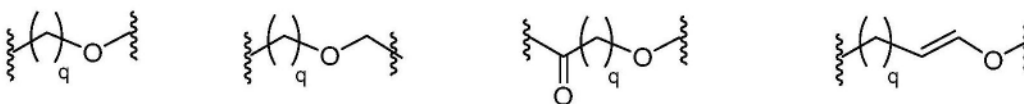
[0046] 在一个方面,本发明提供了具有式(I)的化合物



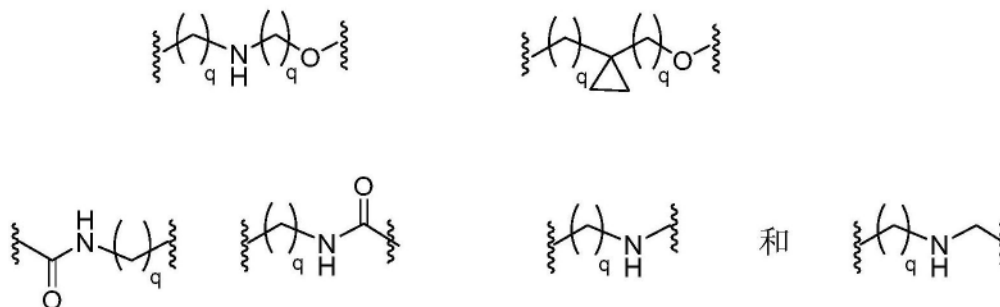
[0048] 或其药学上可接受的盐,或其前药或生物等排体;其中:

[0049] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地选自下组:H,卤素, CF_3 ,CN, C_{1-4} 烷基和 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基,其中 C_{1-4} 烷基和 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基还可选地被卤素,羟基,甲氧基或乙氧基取代;

[0050] L是选自下组的连接基团:



[0051]



[0052] 其中每个下标 q 独立地为1、2、3或4,并且 L 任选地进一步被一个或两个选自下组的成员取代:卤素,羟基, C_{1-3} 烷基, $-O-C_{1-3}$ 烷基, C_{1-3} 羟烷基, C_{1-3} 卤代烷基和 $-CO_2H$;

[0053] Z 选自下组:氮杂环丁基,吡咯烷基,哌啶基,吗啉基,吡啶基,嘧啶基,胍基,奎宁环基(quinuclidine)和8-氮杂双环[3.2.1]辛烷,它们各自任选地被1-3个独立地选自下组的基团取代:卤素,羟基, C_{1-3} 烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ 烷基, $-N(C_{1-3}烷基)_2$, $-O-C_{1-3}$ 烷基, C_{1-3} 羟基烷基, C_{1-3} 卤代烷基和 $-CO_2H$;

[0054] 或

[0055] Z 选自下组: $-CO_2R^a$ 和 $-NR^aR^b$;其中 R^a 选自下组: H , C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 羟烷基;且 R^b 选自: $-C_{1-8}$ 烷基, C_{1-8} 卤代烷基, C_{1-8} 烷基- $COOH$, C_{1-8} 烷基- OH , C_{1-8} 烷基- $CONH_2$, C_{1-8} 烷基- SO_2NH_2 , C_{1-8} 烷基- PO_3H_2 , C_{1-8} 烷基- $C(O)NHOH$, $-C(O)-C_{1-8}$ 烷基- OH , $-C(O)-C_{1-8}$ 烷基- $COOH$, C_{3-10} 环烷基, $-C_{3-10}$ 环烷基- $COOH$, $-C_{3-10}$ 环烷基- OH , C_{4-8} 杂环基, $-C_{4-8}$ 杂环基- $COOH$, $-C_{4-8}$ 杂环基- OH , $-C_{1-8}$ 烷基- C_{4-8} 杂环基, $-C_{1-8}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基, C_{5-10} 杂芳基,和 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基;

[0056] R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自下组: H ,卤素,-

[0057] CN , $-R^d$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^fC(O)R^e$, $-NR^fC(O)_2R^d$, $-NR^e-C(O)NR^eR^f$,

[0058] $-NR^eR^f$, $-OR^e$, $-X^2-OR^e$, $-X^2-NR^eR^f$, $-X^2-CO_2R^e$, $-SF_5$,和 $-S(O)_2NR^eR^f$,其中每个 X^2 为 C_{1-4} 亚烷基; R^e 和 R^f 各自独立地选自:氢, C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或者当连接至同一氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的选自 N , O 和 S 的杂原子作为环成员的5或6元环,并任选被氧取代;每个 R^d 独立地选自下组: C_{1-8} 烷基, C_{2-8} 烯基和 C_{1-8} 卤代烷基;

[0059] R^3 选自下组: $-NR^gR^h$ 和 C_{4-12} 杂环基,其中 C_{4-12} 杂环基任选地被1-6个 R^{3a} 取代;

[0060] 每个 R^{3a} 独立地选自下组:卤素, $-CN$, $-R^i$, $-CO_2R^j$, $-CONR^jR^k$, $-CONHC_{1-6}$ 烷基- OH , $-C(O)R^j$, $-OC(O)NR^jR^k$,

[0061] $-NR^jC(O)R^k$, $-NR^jC(O)_2R^k$, $-CONHOH$, PO_3H_2 , $-NR^j-X^3-C(O)_2R^k$,

[0062] $-NR^jC(O)NR^jR^k$, $-NR^jR^k$, $-OR^j$, $-S(O)_2NR^jR^k$, $-O-X^3-OR^j$, $-O-X^3-NR^jR^k$,

[0063] $-O-X^3-CO_2R^j$, $-O-X^3-CONR^jR^k$, $-X^3-OR^j$, $-X^3-NR^jR^k$, $-X^3-CO_2R^j$, $-X^3-CONR^jR^k$ 和 SF_5 ;其中 X^3 为 C_{1-6} 亚烷基,并且任选地进一步被 OH , SO_2NH_2 , $CONH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代,其中 R^j 和 R^k 各自独立地选自氢,被1-2个选自下组的取代基任选取代的 C_{1-8} 烷基: OH , SO_2NH_2 , $CONH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H ,和被选自下组的1-2个取代基任选取代的 C_{1-8} 杂烷基: OH , SO_2NH_2 , $CONH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H ,或当连接至同一氮原子时, R^j 和 R^k 可与氮原子结合形成具有0至2个选自 N , O 或 S 的作为额外环成员的杂原子

的五元或六元环,并且任选地被氧代取代;每个 R^i 独立地选自: $-OH$, C_{1-8} 烷基, C_{2-8} 烯基和 C_{1-8} 卤代烷基,它们各自可以任选地被 OH , SO_2NH_2 , $CONH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代;

[0064] R^g 选自下组: H , C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷基;

[0065] R^h 选自: $-C_{1-8}$ 烷基, C_{1-8} 卤代烷基, C_{1-8} 环烷基, C_{1-8} 烷基- CO_2R^j , C_{1-8} 烷基- $CONR^jR^k$,和 C_{1-8} 烷基- $CONHSO_2R^j$, C_{1-8} 烷基- $SO_2NR^jR^k$, C_{1-8} 烷基- PO_3H_2 , C_{1-8} 烷基- $C(O)NHOH$, C_{1-8} 烷基- $NR^{h1}R^{h2}$, $-C(O)R^j$, C_{3-10} 环烷基, $-C_{3-10}$ 环烷基- $COOR^j$, $-C_{3-10}$ 环烷基- OR^j , C_{4-8} 杂环基, $-C_{4-8}$ 杂环基- $COOR^j$, $-C_{4-8}$ 杂环基- OR^j , $-C_{1-8}$ 烷基- C_{4-8} 杂环基, $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基- C_{4-8} 杂环基, $-C_{1-8}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基, C_{5-10} 杂芳基, $-C_{1-8}$ 烷基- C_{5-10} 杂芳基, $-C_{1-8}$ 烷基- C_{6-10} 杂芳基, $-C_{1-8}$ 烷基- $(C=O)-C_{6-10}$ 杂芳基, $-CO_2-C_{1-8}$ 烷基- O_2C-C_{1-8} 烷基, $-C_{1-8}$ 烷基- $NH(C=O)-C_{2-8}$ 烯基, $-C_{1-8}$ 烷基- $NH(C=O)-C_{1-8}$ 烷基, $-C_{1-8}$ 烷基- $NH(C=O)-C_{2-8}$ 炔基, $-C_{1-8}$ 烷基- $(C=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基- $COOR^j$,和 $-C_{1-8}$ 烷基- $(C=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基- OR^j ,其任选地被 CO_2H 取代;或者

[0066] R^h 与其所连接的N结合,为包含1-3个天然氨基酸和0-2个非天然氨基酸的单,二或三肽,其中

[0067] 所述的非天然氨基酸具有选自 C_{2-4} 羟烷基, C_{1-3} 烷基胍基或 C_{1-4} 烷基杂芳基的 α 碳取代基,

[0068] 每个天然或非天然氨基酸的 α 碳原子任选地进一步被甲基取代,并且

[0069] 所述的单肽,二肽或三肽的末端部分选自下组: $C(O)OH$, $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基和 PO_3H_2 ,其中

[0070] R^{h1} 和 R^{h2} 各自独立地选自下组: H , C_{1-6} 烷基和 C_{1-4} 羟基烷基;

[0071] R^h 的 C_{1-8} 烷基部分还任选地被1至3个独立地选自下组的取代基取代: OH , $COOH$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $C(O)NHOH$, $COO-C_{1-8}$ 烷基, PO_3H_2 和 C_{5-6} 杂芳基,其任选地被1至2个 C_{1-3} 烷基取代基取代,

[0072] R_h 的 $C5-10$ 杂芳基和 $C6-10$ 芳基部分任选地被1-3个独立地选自下组的取代基取代: OH , $B(OH)_2$, $COOH$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 烷基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基- OH , C_{1-4} 烷基- SO_2NH_2 , C_{1-4} 烷基- $CONH_2$, C_{1-4} 烷基- $C(O)NHOH$, C_{1-4} 烷基- PO_3H_2 , C_{1-4} 烷基- $COOH$ 和苯基,且所述 R_h 的 C_{4-8} 杂环基和 C_{3-10} 环烷基部分任选地被1-4个 R_w 取代基取代;

[0073] 每个 R^w 取代基独立地选自: C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基- OH , C_{1-4} 烷基- $COOH$, C_{1-4} 烷基- SO_2NH_2 , C_{1-4} 烷基- $CONH_2$, C_{1-4} 烷基- $C(O)NHOH$, C_{1-4} 烷基- PO_3H_2 , OH , $COO-C_{1-8}$ alkyl, $COOH$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 和氧代;

[0074] R^4 选自下组: $O-C_{1-8}$ 烷基, $O-C_{1-8}$ 卤代烷基, C_{6-10} 芳基, C_{5-10} 杂芳基, $-O-C_{1-4}$ 烷基- C_{4-7} 杂环烷基, $-O-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基,和 $-O-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{5-10}$ 杂芳基,其各自任选被1-5个 R^{4a} 所取代;

[0075] 每个 R^{4a} 独立地选自:卤素, $-CN$, $-R^m$, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X-OR^n$, $-O-X^4-NR^nR^p$, $-O-X^4-CO_2R^n$, $-O-X^4-CONR^nR^p$, $-X^4-OR^n$, $-X^4-NR^nR^p$, $-X^4-CO_2R^n$, $-X^4-CONR^nR^p$, $-SF_5$, $-S(O)_2R^nR^p$, $-S(O)_2NR^nR^p$, $C3-7$ 环烷基和 $C4-7$ 杂环烷基,其中所述的环烷基和杂环烷基环任选被1至5个 R^t 取代,其中每个 R^t 独立地选自下组: C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 卤代烷基, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^4-OR^n$, $-O-X^4-NR^nR^p$, $-O-X^4-CO_2R^n$, $-O-X^4-$

CONR^nR^p , $-\text{X}^4-\text{OR}^n$, $-\text{X}^4-\text{NR}^n\text{R}^p$, $-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^n$, $-\text{X}^4-\text{CONR}^n\text{R}^p$, $-\text{SF}_5$, 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^p$;

[0076] 其中各个 X^4 是 C_{1-6} 亚烷基;各个 R^n 和 R^p 独立地选自:氢, C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或者当连接至同一氮原子时,可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的作为环成员的选自N, O或S的杂原子的5或6元环,且任选地被氧取代;每个 R^m 独立地选自下组: C_{1-8} 烷基, C_{2-8} 烯基和 C_{1-8} 卤代烷基;且任选地,当两个 R^{4a} 取代基在相邻原子上时,它们结合形成稠合的五或六元碳环或杂环,其任选地被氧取代;

[0077] n 为0、1、2或3;

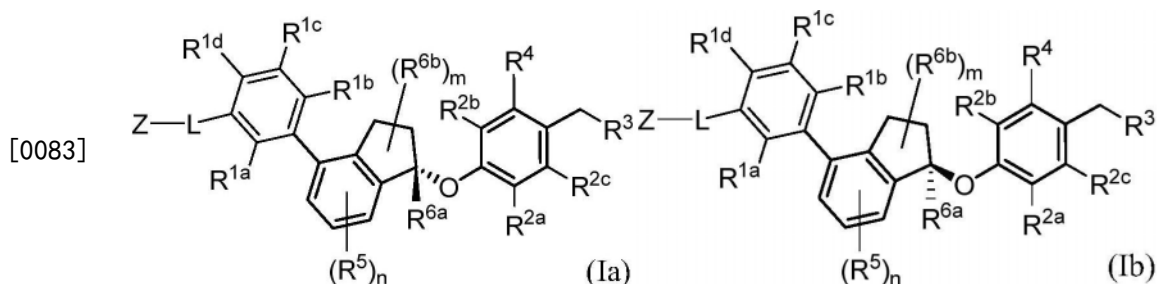
[0078] 每个 R^5 独立地选自:卤素, $-\text{CN}$, $-\text{R}^q$, $-\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^s$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})_2\text{R}^q$, $-\text{NR}^r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{OR}^r$, $-\text{O}-\text{X}^5-\text{OR}^r$, $-\text{O}-\text{X}^5-\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{O}-\text{X}^5-\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{O}-\text{X}^5-\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{X}^5-\text{OR}^r$, $-\text{X}^5-\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{X}^5-\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{X}^5-\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{SF}_5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^s$, 其中各个 X^5 为 C_{1-4} 亚烷基;各个 R^r 和 R^s 独立地选自:氢, C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或者当连接至同一氮原子时,可以与该氮原子结合形成具有0至2个另外的作为环成员且选自N, O或S的杂原子的5或6元环,其任选地被氧取代;各个 R^q 独立地选自: C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基;

[0079] R^{6a} 选自下组:H, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

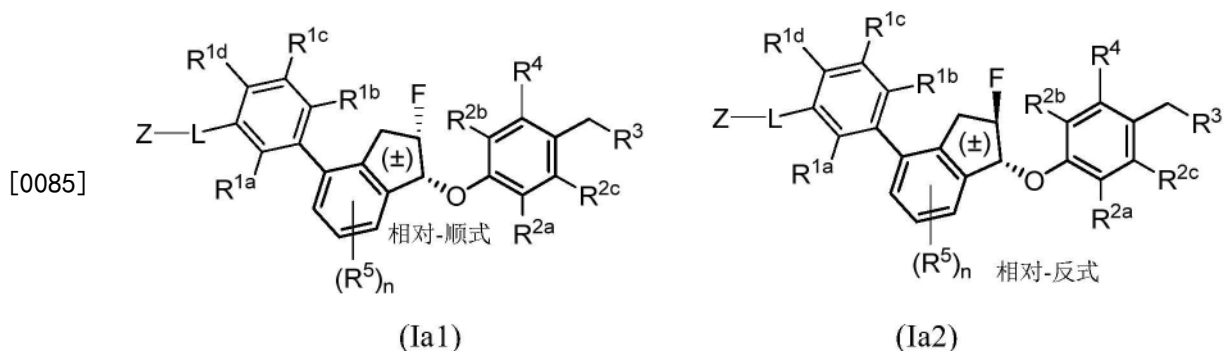
[0080] m 为0、1、2、3或4;

[0081] 各个 R^{6b} 各自独立地选自:F, C_{1-4} 烷基, $\text{O}-\text{R}^u$, C_{1-4} 卤代烷基, NR^uR^v ,其中各个 R^u 和 R^v 独立地选自:氢, C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接至同一氮原子时,可与氮原子结合形成五元或六元环,该环具有0至2个额外的作为环原子的选自N, O或S的杂原子,并任选地被氧取代。

[0082] 在一些实施例中,本公开提供了具有式(Ia)或(Ib)的化合物:



[0084] 在一些实施例中,本公开提供了具有式(Ia1)或(Ia2)的化合物:

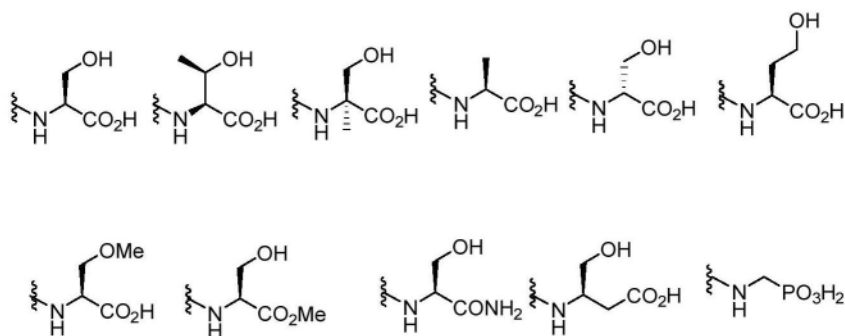


[0086] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自:氢,卤素,CN, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基。

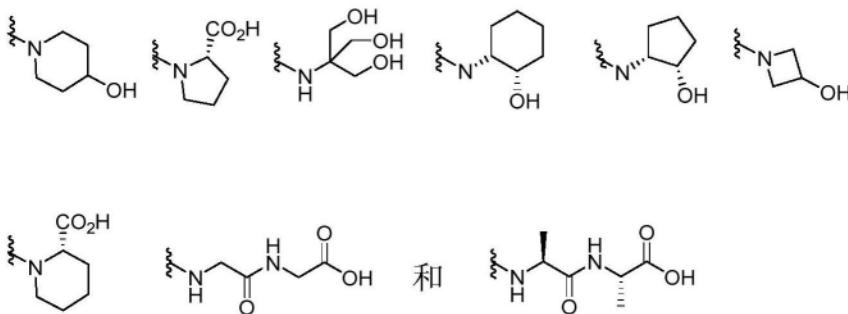
[0087] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, R^{2b} 和 R^{2c} 均为H,并且 R^{2a} 选自下组:卤素, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{1-3} 卤代烷基, $-\text{CN}$, $-\text{OMe}$ 和

OEt。在一些实施例中，R^{2b}和R^{2c}均为H，而R^{2a}为卤素。在一些实施例中，R^{2b}和R^{2c}均为H，而R^{2a}为Cl。

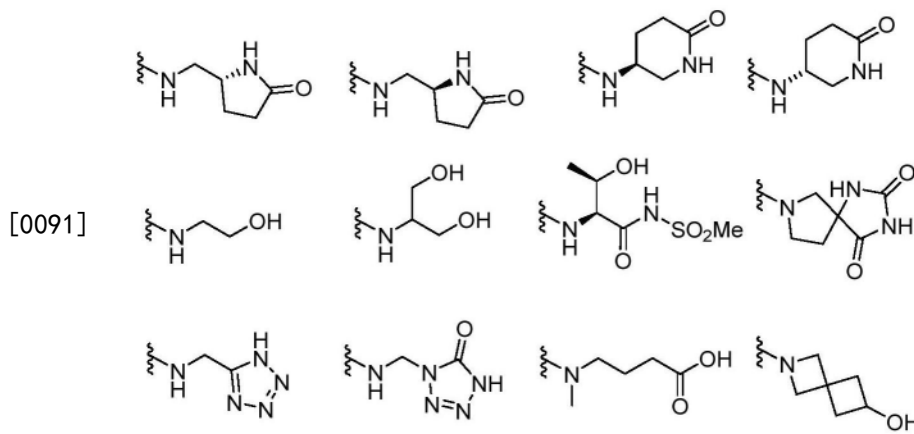
[0088] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, R³是NR^gR^h。在一些实施例中, R³选自下组:



[0089]



[0090] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, R^3 为 $-NR^gR^h$, 并选自下组:



[0092] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, R^3 为 $-NR^gR^h$, 且 R^h 与与其连接的N结合, 为包含1-3个天然氨基酸和0-2个非天然氨基酸的单, 二或三肽, 其中

[0093] 所述的非天然氨基酸具有选自C₂₋₄羟烷基, C₁₋₃烷基胍基或C₁₋₄烷基杂芳基的 α 碳取代基,

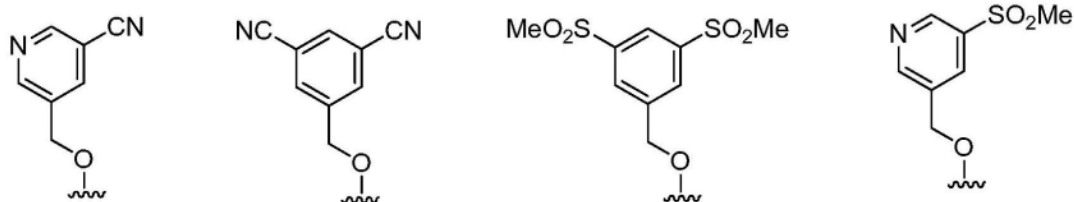
[0094] 每个天然或非天然氨基酸的 α 碳原子任选地进一步被甲基取代,并且

[0095] 所述的单肽,二肽或三肽的末端部分选自下组: $C(=O)OH$, $C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基和 PO_3H_2 。

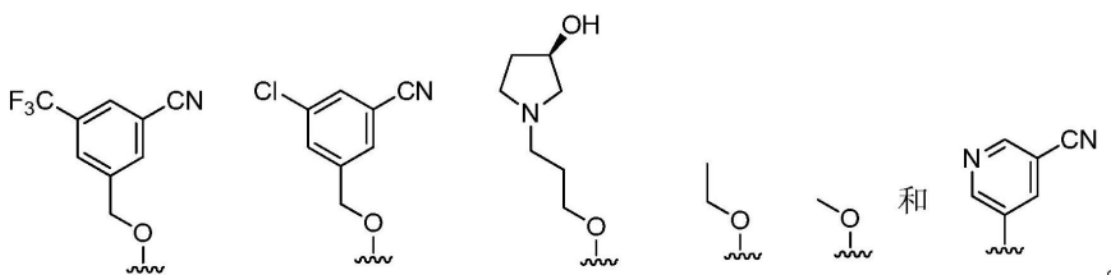
[0096] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的

盐, R^h 的每个天然氨基酸独立地选自下组: 丝氨酸, 丙氨酸, 甘氨酸, 赖氨酸, 精氨酸, 苏氨酸, 苯丙氨酸, 酪氨酸, 天冬氨酸, 天冬酰胺, 组氨酸和亮氨酸。

[0097] 在一些实施例中, 对于各个式 (I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, R^4 选自下组:



[0098]



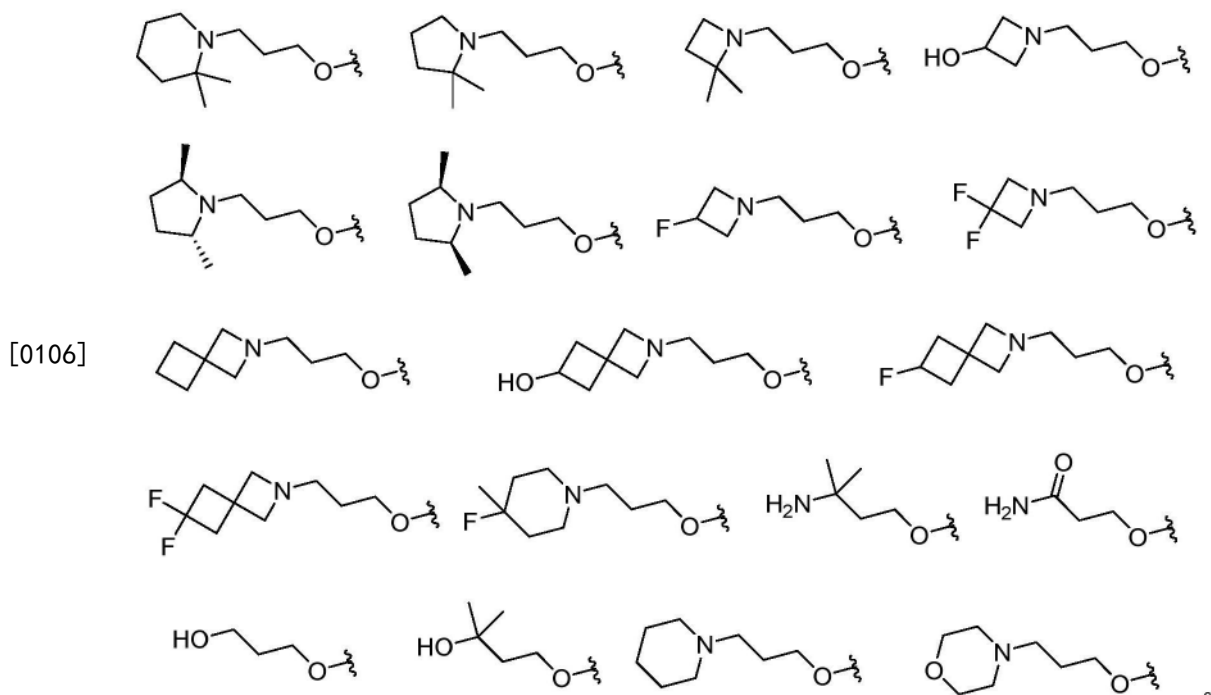
[0099] 在选择的实施例中, R^4 选自下组:



[0101] 在一些实施例中, 对于各个式 (I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, n 为 0。

[0102] 在一些实施例中, 对于各个式 (I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自下组: 氢, 卤素, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基。

[0103] 在一些实施例中, 对于各个式 (I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, 基团 Z-L- 选自下组:



[0107] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, R^{6a} 为H。

[0108] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, m 为0。

[0109] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, m 为1, 并且 R^{6b} 选自下组: F, C_{1-4} 烷基, OR^u , C_{1-4} 卤代烷基和 NR^uR^v , 其中各个 R^u 和 R^v 独立地选自: 氢, C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基。

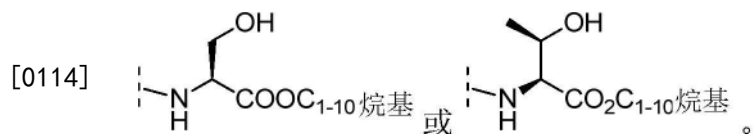
[0110] 在一些实施例中,对于各个式(I), (Ia) 和 (Ib) 或其药学上可接受的盐, m 为1且 R^{6b} 为F。

[0111] 除了以上提供的化合物外,还提供了那些化合物的可药用盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐选自铵,钙,镁,钾,钠,锌,精氨酸,甜菜碱,咖啡因,胆碱, N,N' -二苄基乙二胺,二乙胺,2-二乙基氨基乙醇,2-二甲基氨基乙醇,乙醇胺,乙二胺, N -乙基吗啉, N -乙基哌啶,葡萄糖胺,氨基葡萄糖,组氨酸,海巴明(hydrabamine),异丙胺,赖氨酸,甲基葡萄糖胺,吗啉,哌嗪,哌啶,普鲁卡因,嘌呤,可可碱,三乙胺,三甲胺,三丙胺,氨丁三醇,氢溴酸,碳酸,碳酸氢,磷酸,一氢磷酸,二氢磷酸,乙酸,丙酸,异丁酸,丙二酸,苯甲酸,琥珀酸,辛二酸,富马酸,扁桃酸,邻苯二甲酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,柠檬酸,酒石酸,甲磺酸,精氨酸,葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸。在一些实施例中,药学上可接受的盐选自铵,钙,镁,钾,钠,盐酸,碳酸,碳酸氢,磷酸,一氢磷酸,二氢磷酸,乙酸,丙酸,异丁酸,丙二酸,苯甲酸,琥珀酸,辛二酸,富马酸,扁桃酸,邻苯二甲酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,柠檬酸,酒石酸,甲磺酸,精氨酸,葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸(盐)。在一些实施例中,所述的药学上可接受的盐是钠或盐酸(盐)。

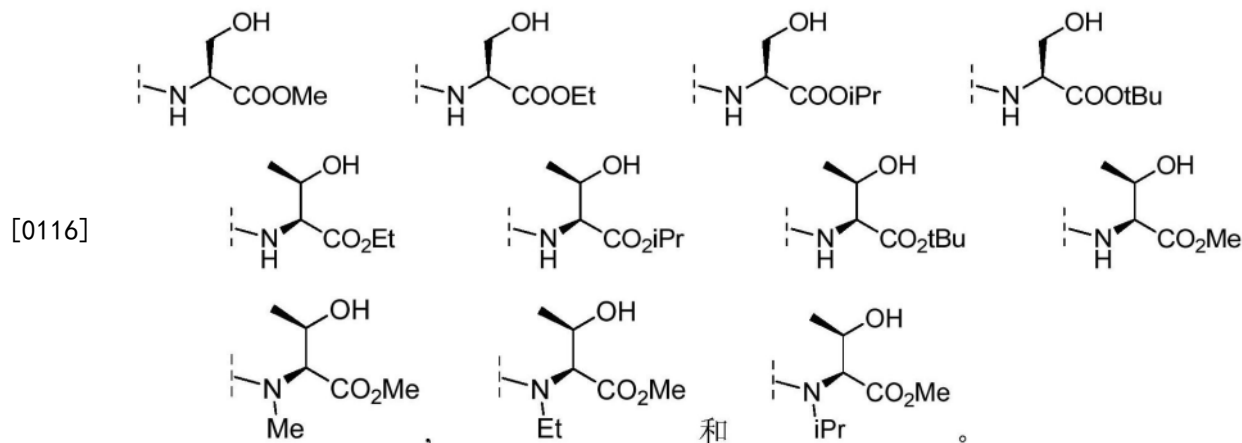
[0112] 除了盐形式外,本公开提供了以前药形式存在的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下易于发生化学变化以提供本公开化合物的那些化合物。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化成本公开的化合物。例如,当将前药放置在具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,前药会缓慢地转化成本公开的化合物。

[0113] 酯可用作相应羧酸的前药。 C_{1-10} 烷基酯或 C_{1-10} 卤代烷基酯可用作相应羧酸的前药。

可以使用以下酯:叔丁酯,甲酯,乙酯,异丙酯。更具体地说,酯前药可以用作 R^3 基团,例如苏氨酸或丝氨酸前药酯,它们通过其氮原子与分子的其余部分连接。更具体地,以下前药可用于 R^3 :



[0115] 更具体地说,以下前药可用于 R^3 :



[0117] 药物组合物

[0118] 除了本文提供的化合物之外,这些化合物的组合物通常会包含药物载体或稀释剂。

[0119] 如本文所用,术语“组合物”是指包含特定的量的特定成分的产品,以及直接或间接地基于包含特定量的特定成分的组合物制造的任何产品。“药学上可接受的”是指载体,稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对其接受者无害。

[0120] 在另一个实施例中,提供了一种药物组合物,其包含本公开的式(II), (IIa), (IIb), (I), (Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0121] 在一些实施例中,所述的药物组合物还包含一种或多种其他治疗剂。在一些实施例中,所述的一种或多种其他治疗剂选自下组:抗微生物剂,抗病毒剂,细胞毒性剂,基因表达调节剂,化学治疗剂,抗癌剂,抗血管生成剂,免疫治疗药,抗激素药,抗纤维化药,放疗,放射治疗剂,抗肿瘤药和抗增殖药。在一些实施例中,一种或多种另外的治疗剂选自CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168、和CCX168-M1中的一种或多种。

[0122] 用于施用本公开化合物的药物组合物可以方便地以单位剂量形式存在,并且可以通过制药和给药领域中众所周知的任何方法来制备。所有方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般而言,药物组合物通过使活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合来制备,然后,如果需要,将产品成型为所需的制剂。在药物组合物中,包含活性目标化合物的量足以对疾病的过程或情况产生期望的效果。

[0123] 含有活性成分的药物组合物可以是适于口服使用的形式、例如、作为片剂、锭剂、含片、水性或油性混悬剂、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂和自乳化剂如美国专利申请2002-

0012680中所述、硬胶囊或软胶囊、糖浆、酏剂、溶液、口腔贴剂、口腔凝胶、口香糖、咀嚼片、泡腾粉和泡腾片。用于口服使用的组合物可以根据本领域已知用于制备药物组合物的任何方法来制备,并且这样的组合物可以包含一种或多种选自下组的试剂:甜味剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂以提供药学优雅和可口的制剂。片剂含有与适于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,如纤维素,二氧化硅,氧化铝,碳酸钙,碳酸钠,葡萄糖,甘露醇,山梨糖醇,乳糖,磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如PVP,纤维素,PEG,淀粉,明胶或阿拉伯胶,以及润滑剂,例如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的,或者片剂可以通过已知技术进行肠胃或其他形式包衣的,以延缓在胃肠道中的崩解和吸收从而提供较长时期的持续作用。例如,可以使用延时材料,例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。它们也可以通过美国专利号4,256,108;4,166,452;和4,265,874所述技术进行包衣以形成用于控释的渗透治疗片剂。

[0124] 用于口服制剂也可以是硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙,磷酸钙或高岭土,各种平均尺寸的聚乙二醇(PEG)混合(例如PEG400,PEG4000)和某些表面活性剂(如氢化蓖麻油(cremophor)或索洛特(solutol)),或软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质(例如花生油,液体石蜡或橄榄油)混合。另外,乳剂可以用非水混溶性成分如油制备以及用表面活性剂如单甘油二酯或二甘油二酯,PEG酯等等来稳定。

[0125] 水悬浮液含有与适合制造水悬浮液的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,海藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或湿润剂,可以是天然存在的磷脂(例如卵磷脂)或烯氧化物与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或烯氧化物与长链脂肪醇(例如十七烷基氧基鲸蜡醇)或烯氧化物与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)或烯氧化物与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚乙氧基脱水山梨醇单油酸酯)。水悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,例如乙基、或正丙基、对羟基苯甲酸酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂,和一种或多种甜味剂,如蔗糖或糖精。

[0126] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮于植物油(例如花生油,橄榄油,芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油悬浮液可以含有增稠剂,例如蜂蜡,硬石蜡或十六烷醇。可以添加例如前文所述的甜味剂和调味剂,以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0127] 适用于通过加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散或润湿剂和悬浮剂的例子如上所述。也可以存在其他赋形剂,例如甜味剂,调味剂和着色剂。

[0128] 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯树胶或黄蓍胶;天然存在的磷脂,例如大豆、卵磷脂,以及由脂肪酸衍生的酯或偏酯;和己糖醇酐,例如山梨糖醇酐单油酸酯;和所述的部分酯与乙氧基氧化物的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。所述的乳液还可以包含甜味剂和调味剂。

[0129] 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)配制。该制剂还

可以含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。口服溶液可以通过与例如,环糊精、PEG和表面活性剂组合制备。

[0130] 药物组合物可以是无菌可注射的水溶液或油状悬浮液的形式。可以根据已知技术使用如上所述的那些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制所述悬浮液。无菌可注射的制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中(例如,在1,3-丁二醇中的溶液)的无菌可注射溶液或悬浮液。可以使用的可接受的载体和溶剂是水,林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌、固定油通常被用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的单甘油酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[0131] 本公开的化合物也可以以栓剂的形式施用,为直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,其在常温下为固体但在直肠温度下为液体,因此将在直肠中融化以释放药物。这样的材料包括可可脂和聚乙二醇。另外,可以通过溶液或软膏剂通过眼部给药来施用化合物。更进一步,标题化合物的透皮给药可以借助于离子电渗疗法贴剂等来完成。对于局部使用,使用包含本发明化合物的霜剂,软膏,胶冻,溶液或悬浮液等。如本文所用,局部施用还旨在包括漱口水和含漱剂的使用。

[0132] 本公开的化合物还可以与载体偶联,所述载体是作为靶向药物载体的适合的聚合物。所述聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸胺-苯酚、聚羟基乙基-天冬酰胺-苯酚、或用棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本公开的化合物可以偶联至载体,该载体是可用于实现药物的控释的一类可生物降解的聚合物,例如,聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或水凝胶的两亲嵌段共聚物。聚合物和半透性聚合物基质可以形成成形制品,例如瓣膜,支架,管道,假体等。在本公开的一个实施例中,本公开化合物偶联到形成为支架或覆膜支架装置的聚合物或半透性聚合物基质。

[0133] 疾病和病症的治疗方法

[0134] 本公开的化合物可以用作免疫调节剂。本公开的化合物可以在体外和体内的多种情况下用作PD-1和/或PD-L1的激动剂,拮抗剂,部分激动剂,反向激动剂,抑制剂。在一些实施例中,本发明的化合物可用作PD-1/PD-L1蛋白相互作用的抑制剂。在一些实施例中,本公开的化合物可用作PD-L1的抑制剂。在一些实施例中,本公开的化合物可以用作CD80/PD-L1蛋白相互作用的抑制剂。在一些实施例中,本公开的化合物可用于体外或体内抑制PD-1和PD-L1和/或PD-1和CD80和/或PD-1和PD-L2之间的相互作用。在一些实施例中,本发明的化合物可用于抑制VISTA和/或TIM-3。在一些实施例中,本公开的化合物可以是PD-1/PD-L1蛋白相互作用的抑制剂和VISTA和/或TIM-3的抑制剂。在一些实施例中,除了是PD-1/PD-L1蛋白相互作用的抑制剂之外,本发明的化合物还可以是CTLA-4和/或BTLA和/或LAG-3和/或KLRG-1的和/或2B4和/或CD160和/或HVEM和/或CD48和/或E-钙粘蛋白和/或MHC-II和/或半乳糖凝集素9和/或CD86和/或PD-L2和/或VISTA和/或TIM-3和/或CD80抑制剂。

[0135] 本公开的化合物可以在水溶液中以及在另外适合于配体与受体结合的条件下与它们相互作用的受体接触。受体可以存在于悬浮液(如,分离的膜或细胞制剂中)中,于培养的或分离的细胞中,或于组织或器官中。

[0136] 优选地,与受体接触的本公开化合物的量应足以抑制体外的PD-1/PD-L1结合,如使用ELISA所测量的。受体可以存在于溶液或悬浮液,于培养或分离的细胞制剂中或在患者

体内。

[0137] 在一些实施例中,本公开的化合物可用于恢复和增强T细胞活化。在一些实施例中,本公开的化合物可用于增强患者的免疫应答。在一些实施例中,本公开的化合物可用于治疗,预防或减慢诸如癌症和传染病等多种治疗领域中的疾病或病症的进展。

[0138] 在一些实施例中,本公开的化合物可用于治疗患有对PD-1/PD-L1蛋白相互作用调节有反应的病症的患者。

[0139] 在一些实施例中,提供了调节对象中由PD-1信号传导途径介导的免疫应答的方法,其包括向对象施用治疗有效量的本发明的化合物,包括式(I), (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I), (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0140] 在一些实施例中,提供了一种增强,刺激,调节和/或增加有此需要的对象中的免疫应答的方法,包括向该对象施用治疗有效量的本发明化合物,包括式(I), (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐,或包含本发明的式(I), (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0141] 在一些实施例中,提供了一种抑制有此需要的对象中癌细胞的生长,增殖或转移的方法,包括向该对象施用治疗有效量的本发明化合物,包括式(II), (IIa), (IIb), (I), (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐,或包含本发明的式(II), (IIa), (IIb), (I), (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0142] 在一些实施例中,提供了一种治疗有此需要的对象的方法,包括向该对象施用治疗有效量的本发明的化合物,包括式(I), (Ia) 或 (Ib) 的化合物,或其药学上可接受的盐,或包含本发明的式(I), (Ia) 或 (Ib) 的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0143] 在一些实施例中,所述对象患有选自下组的疾病或病症:感染性疾病,细菌感染性疾病,病毒感染性疾病,真菌感染性疾病,实体瘤,血液系统恶性肿瘤,免疫性疾病,炎症性疾病,和癌症。在一些实施例中,所述疾病或病症选自下组:黑素瘤,胶质母细胞瘤,食道肿瘤,鼻咽癌,葡萄膜黑素瘤,淋巴瘤,淋巴细胞性淋巴瘤,原发性CNS淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,弥漫性大B细胞淋巴瘤,原发性纵隔大B细胞淋巴瘤,前列腺癌,去势抵抗性前列腺癌,慢性粒细胞性白血病,卡波济肉瘤,肉瘤,脂肪肉瘤,软骨肉瘤,成骨肉瘤,血管肉瘤,淋巴管肉瘤,滑膜瘤,脑膜瘤,平滑肌肉瘤,横纹肌瘤,软组织肉瘤,肉瘤,败血症,胆道肿瘤,基底细胞癌,胸腺肿瘤,甲状腺癌,甲状旁腺癌,子宫癌,肾上腺癌,肝脏感染,默克尔细胞癌,神经瘤,卵泡中心淋巴瘤,结肠癌,霍奇金病,非霍奇金淋巴瘤,白血病,慢性或急性白血病,包括急性髓细胞性白血病,慢性髓细胞性白血病,急性淋巴细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病,多发性骨髓瘤,卵巢肿瘤,骨髓增生异常综合症,皮肤或眼内恶性黑色素瘤,肾细胞癌,小细胞肺癌,肺癌,间皮瘤,乳腺癌,鳞状非小细胞肺癌(SCLC),非鳞状非小细胞肺癌,结直肠癌,卵巢癌,胃癌,肝细胞癌,胰腺癌(pancreatic carcinoma),胰腺癌(),胰腺导管腺癌,头颈部鳞状细胞癌,头或颈癌,胃肠道,胃癌,HIV,甲型肝炎,乙型肝炎,丙型肝炎,丁型肝炎,疱疹病毒,乳头瘤病毒,流感,骨癌,皮肤癌,直肠癌,肛门区域癌,睾丸癌,输卵管癌,子宫内膜,子宫颈癌,阴道癌,外阴癌,食道癌,小肠癌,内分泌系统癌,尿道癌,阴茎癌,膀胱癌,肾脏癌,输尿管癌,肾盂癌,中枢神经系统肿瘤(CNS),肿瘤血管生成,脊髓轴肿瘤,脑干神经胶质瘤,垂体腺瘤,表皮样癌,石棉肺,肿瘤,恶性腺瘤,乳头状癌,囊腺癌,支气管癌,肾细胞癌,移行细胞癌,绒毛膜癌,精原细胞瘤,胚胎癌,肾母细胞瘤(wilm's tumor),多形性腺瘤,肝细胞

乳头状瘤,肾小管腺瘤,囊腺瘤,乳头状瘤,腺瘤,平滑肌瘤,横纹肌瘤,血管瘤,淋巴管瘤,骨瘤,软骨瘤,脂肪瘤和纤维瘤。

[0144] 在一些实施例中,将治疗有效量的一种或多种其他治疗剂进一步施用于对象。在一些实施例中,所述的一种或多种其他治疗剂选自下组:抗微生物剂,抗病毒剂,细胞毒性剂,基因表达调节剂,化学治疗剂,抗癌剂,抗血管生成剂,免疫治疗药,抗激素药,抗纤维化药,放疗,放射治疗剂,抗肿瘤药和抗增殖药。在一些实施例中,一种或多种其他治疗剂选自CCX354,CCX9588,CCX140,CCX872,CCX598,CCX6239,CCX9664,CCX2553,CCX 2991,CCX282,CCX025,CCX507,CCX430,CCX765,CCX224,CCX662,CCX650,CCX832,CCX168、和CCX168-M1中的一种或多种。

[0145] 在一些实施例中,本公开的化合物可以用于抑制感染性疾病。所述的感染性疾病包括但不限于以下所致感染:HIV,流感,疱疹,贾第虫,疟疾,利什曼原虫,病毒性肝炎(A,B和C),疱疹病毒(例如VZV,HSV-I,HAV-6,HSV-II和CMV,爱泼斯坦巴尔病毒),腺病毒,流感病毒,虫媒病毒,埃可病毒,鼻病毒,柯萨奇病毒,冠状病毒(cornovirus),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,乳头瘤病毒,软疣病毒,脊髓灰质炎病毒,狂犬病病毒,JC病毒和虫媒病毒性脑炎病毒,衣原体,立克次氏菌,分枝杆菌,葡萄球菌,链球菌,肺炎球菌(pneumococci),脑膜炎球菌和球菌,克雷伯氏菌,变形杆菌,沙雷氏菌,假单胞菌,大肠杆菌,军团菌,白喉,沙门氏菌,芽孢杆菌引起的致病性感染,霍乱,破伤风,肉毒杆菌,炭疽,鼠疫,钩端螺旋体病和莱姆病菌,真菌念珠菌(白色念珠菌,克鲁赛菌,光滑念珠菌,热带念珠菌等),新隐球菌,曲霉菌(烟曲霉菌,尼日尔等),属毛霉菌目(毛霉菌,犁头霉属,根瘤菌),孢子丝菌,皮肤芽孢杆菌,巴西副球孢子菌,荚膜组织胞浆菌感染,和由溶组织内阿米巴原虫引起的病原感染,肠袋虫属杆菌,福氏耐格里变形虫,棘阿米巴菌,贾第鞭毛虫,隐孢子虫,卡氏肺孢子虫,间日疟原虫,小巴贝氏菌,布鲁氏锥虫,克鲁氏锥虫,杜氏利什曼原虫,刚地弓形虫,巴西日圆线虫。

[0146] 在一些实施例中,本公开的化合物可用于抑制HIV感染,延迟AIDS进程,耗尽HIV病毒库,或降低HIV感染和AIDS的严重性或症状。

[0147] 本公开的化合物可以用于治疗对象的癌症和癌前状况。

[0148] 本文提供的治疗方法通常包括向患者施用有效量的一种或多种本文提供的化合物。合适的患者包括患有或易患(即预防性治疗)本文确定的病症或疾病的那些患者。如本文所述用于治疗的典型患者包括哺乳动物,特别是灵长类,尤其是人。其他合适的患者包括驯养的伴侣动物,例如狗,猫,马等,或家畜,例如牛,猪,绵羊等。

[0149] 一般来说,本文提供的治疗方法包括向患者施用有效量的本文提供的一种或多种化合物。在一个优选的实施例中,本公开的化合物优选静脉内,口服或局部向患者(例如,人)施用。有效量可以是足以调节PD-1/PD-L1相互作用的量和/或足以减轻或缓解患者出现的症状的量。优选地,所施用的量可以产生足以调节PD-1/PD-L1相互作用的血浆浓度的化合物(或其活性代谢产物,如果该化合物是前药)。治疗方案可以根据使用的化合物和待治疗的特定病症而变化;为了治疗大多数病症,优选日给药频率4次或更少。一般而言,每日2次的剂量方案是更优选的,每天一次给药是特别优选的。然而,应该理解,对于任何特定患者的特定剂量水平和治疗方案将取决于各种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药途径、排泄速率、药物组合(即给予患者的其它药物)

和正在进行治疗的特定疾病的严重程度,以及处方医师的判断。一般来说,使用足以提供有效治疗的最小剂量是优选的。通常,可以使用适合于被治疗或预防的疾病的医学或兽医标准来监测患者的治疗效果。

[0150] 组合方式

[0151] 包含本公开内容的化合物和其他药物的伴随药物可以作为组合制剂施用,其中两种组分都包含在单一制剂中,或者作为分开的制剂施用。通过分开的制剂的给药包括同时给药和以一定时间间隔给药。在以一定时间间隔给药的情况下,可以首先给药本公开的化合物,然后是另一种药物,或可以先给药另一种药物,然后是本公开的化合物。各个药物的给药方法可以相同或不同。

[0152] 可以根据临床使用的剂量适当选择其他药物的剂量。本公开的化合物与其他药物的配合比例可以根据被给予者的年龄和体重,给予方法,给予时间,要治疗的疾病,症状及其组合来适当选择。例如,基于1质量份的本公开化合物,可以以0.01至100质量份的量使用其他药物。另一药物可以是适当比例的两种或更多种任意药物的组合。

[0153] 本文所述的化合物可以与一种或多种治疗剂例如抗微生物剂,抗病毒剂,细胞毒性剂,基因表达调节剂,化学治疗剂,抗癌剂,抗血管生成剂,免疫治疗剂,抗激素剂,抗纤维化剂,放疗,放射治疗剂,抗肿瘤剂和抗增殖剂中的一种或多种共同使用,或与它们组合。这些治疗剂可以是化合物,抗体,多肽或多核苷酸的形式。

[0154] 本文描述的化合物可以与治疗性抗体,双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白(例如, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab衍生物),抗体-药物偶联物(ADC),病毒,溶瘤病毒,基因修饰剂或编辑器,例如CRISPR(包括CRISPR Cas9),锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN),CAR(嵌合抗原受体)T细胞免疫治疗剂或其任何组合中的一种或多种共同使用,或与它们组合。

[0155] 化学治疗剂的实例包括烷基化剂,亚硝基脲剂,抗代谢物,抗癌抗生素,植物源生物碱,拓扑异构酶抑制剂,激素药物,激素拮抗剂,芳香酶抑制剂,P-糖蛋白抑制剂,铂络合物衍生物,其他免疫治疗药物和其他抗癌药物。

[0156] 本文所述的化合物可以同时或以混合物形式与癌症辅助治疗剂,例如白细胞减少症(中性粒细胞减少症)治疗药物,血小板减少症治疗药物,止吐药和癌痛干预药物中的一种或多种共同使用,或与它们组合。

[0157] 本文描述的化合物可以与激酶抑制剂共同使用,或组合。

[0158] 在一个实施例中,本发明的化合物可以与其他免疫调节剂和/或增强剂同时或以混合物形式使用。所述的免疫调节剂的实例包括各种细胞因子,疫苗和佐剂。这些刺激免疫反应的细胞因子,疫苗和佐剂的例子包括但不限于GM-CSF, M-CSF, G-CSF, 干扰素- α , β 或 γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poly(I:C)和CPG。所述的增强剂包括环磷酰胺和环磷酰胺,抗TGF和伊马替尼(格列卫)的类似物,有丝分裂抑制剂(例如紫杉醇,舒尼替尼(索坦)或其他抗血管生成剂),芳香酶抑制剂(例如来曲唑),A2a腺苷受体(A2AR)拮抗剂,血管生成抑制剂,萘环类,奥沙利铂,阿霉素,TLR4拮抗剂和IL-18拮抗剂。

[0159] 在一个实施例中,本文所述的化合物可以与CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, ChemR23, C5aR, C5a, 和C5中的一种或多种调节剂一起使用或组合。在一些实施例中,所述的调节剂是

拮抗剂。

[0160] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可以与CCX354,CCX9588,CCX140,CCX872,CCX598,CCX6239,CCX9664,CCX2553,CCX 2991,CCX282,CCX025,CCX507,CCX430,CCX765,CCX224,CCX662,CCX650,CCX832,CCX168,和CCX168-M1中的一种或多种一起使用或组合。

[0161] 剂量

[0162] 大约0.1mg至大约140mg每天每千克体重的剂量水平可用于治疗或预防涉及PD-1/PD-L1相互作用的疾病(每人每天约0.5mg至约7g)。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的给药方式而变化。单位形式剂量通常将包含约1mg至约500mg的活性成分。对于口服、透皮、静脉或皮下给予的化合物,优选地,施用足够量的化合物以达到5ng(纳克)/mL-10 μ g(微克)/mL血清的血清浓度,更优选地,应该施用足够的化合物以获得20ng-1 μ g/ml血清的血清浓度,最优选地,应施用足够的化合物以达到为50ng/ml-200ng/ml血清的血清浓度。对于直接注射到滑膜(用于治疗关节炎)应该给予足够的化合物以达到约1微摩尔的局部浓度。

[0163] 剂量的频率也可以根据所用的化合物和治疗的特定疾病而变化。然而,对于大多数病症的治疗,每日4次,每日3次的剂量方案,或优选的更少,每日一次或每日2次的剂量方案是特别优选的。然而,应该理解,对于任何特定患者的特定剂量水平将取决于各种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径,和排泄速率、药物组合(即给予患者的其它药物)正在进行治疗的特定疾病的严重程度,以及包括处方医师的判断在内的其他的因素。

[0164] 在本公开的另一个方面,本公开的化合物可以用于各种非药学的体外和体内应用。本公开的化合物还可以用作PD-1/PD-L1相互作用活性测定的阳性对照,即,作为确定候选试剂抑制PD-1/PD-L1相互作用能力的标准,或作为正电子发射断层扫描(PET)成像或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)的放射性示踪剂。

[0165] 包含本公开化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒和使用说明书也是在本公开范围内的。试剂盒可进一步包含至少一种其他试剂。试剂盒通常包括标签,指示试剂盒内容物的预期用途。术语标签包括随套件提供或随套件附带的任何文字或记录材料。

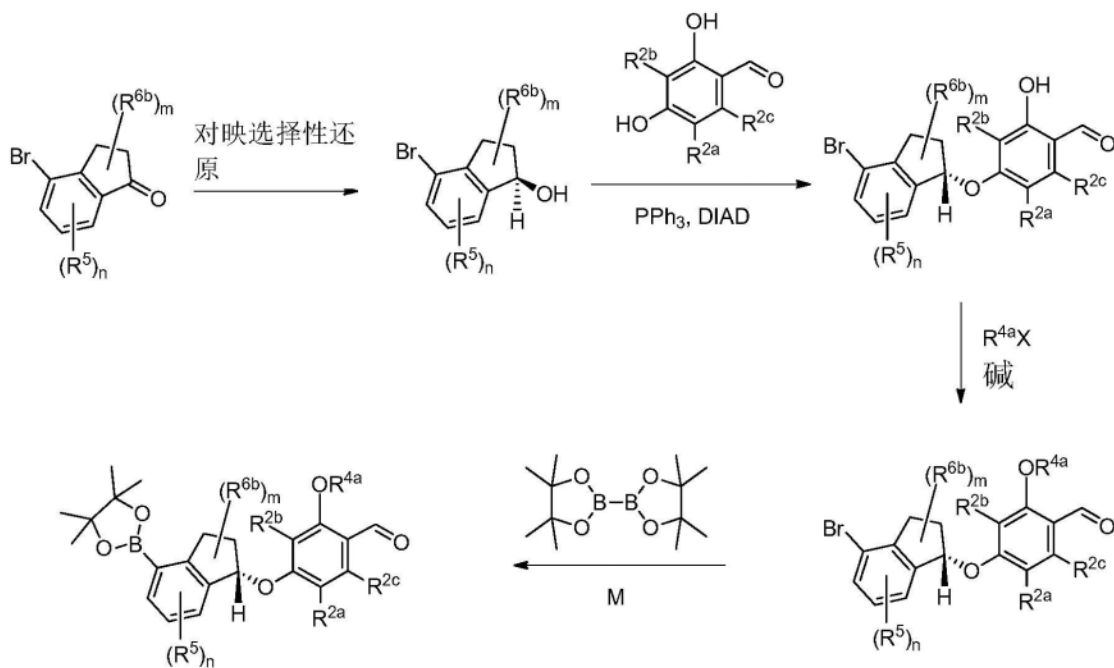
[0166] 一般合成流程

[0167] 实施方案还涉及用于制备标题化合物或其药学上可接受的盐的方法和中间体。

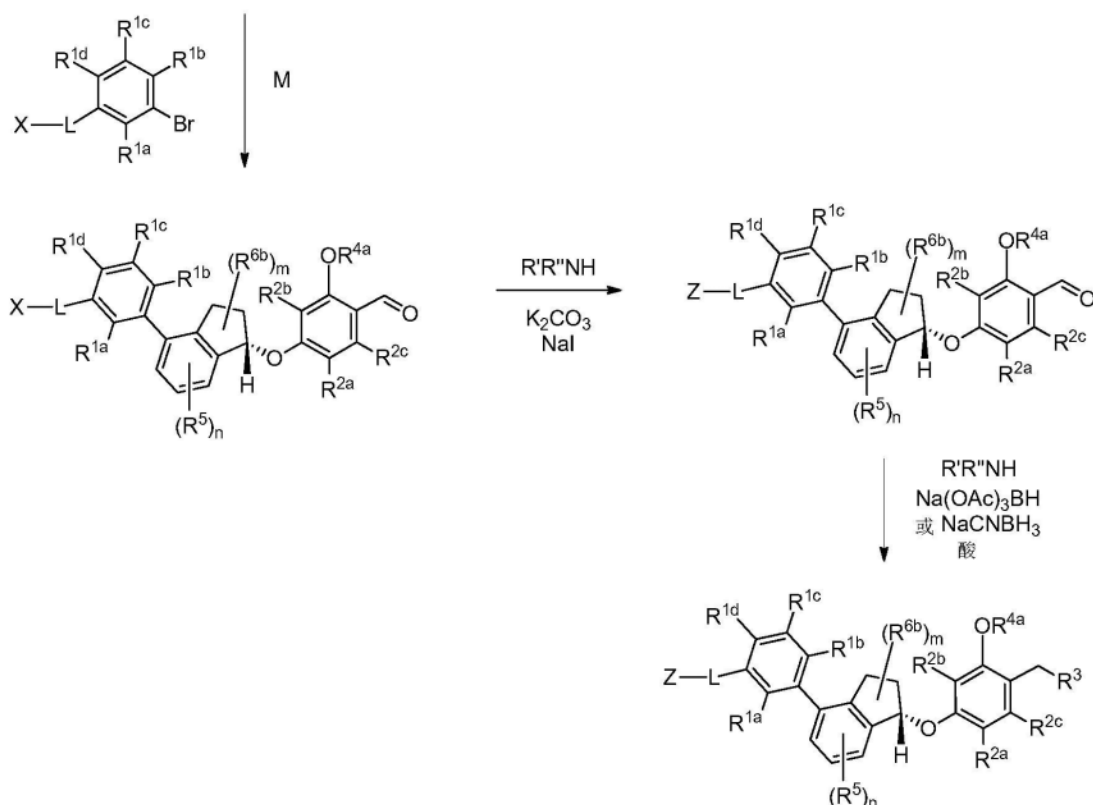
[0168] 现在将参考用于其一般制备的说明性合成方案和随后的具体实施例描述可用于实施方案的方法的示例性化学实体。技术人员将认识到,为了获得本文中的各种化合物,可以适当地选择起始原料,使得最终所需的取代基将在反应方案中带有或不带有合适的保护基带入所述方案以产生所需产物。或者,可能有必要或希望使用适当的基团代替最终所需的取代基,该基团可在反应方案中携带,并适当地用所需的取代基取代。此外,本领域的技术人员将认识到,以下方案中所示的变换可以以与特定侧基的功能兼容的任何顺序来执行。

[0169] 本发明化合物的代表性合成方法描述于以下方案中,以及以下的具体实施例中。提供方案1和2作为本公开的其他实施方案,并且图解说明了用于制备包括式(I),(Ia)或(Ib)的化合物的本公开化合物的一般方法,该方法也可以用于制备具有式(I),(Ia)或(Ib)的其他化合物。该方法与多种官能团兼容。

[0170] 流程1



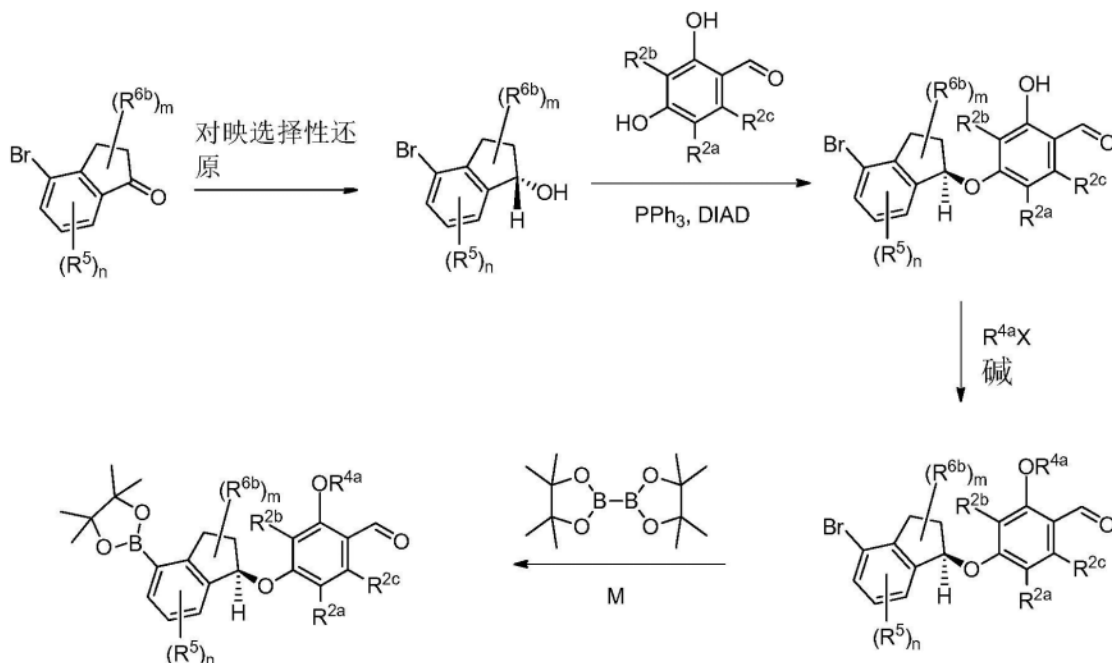
[0171]



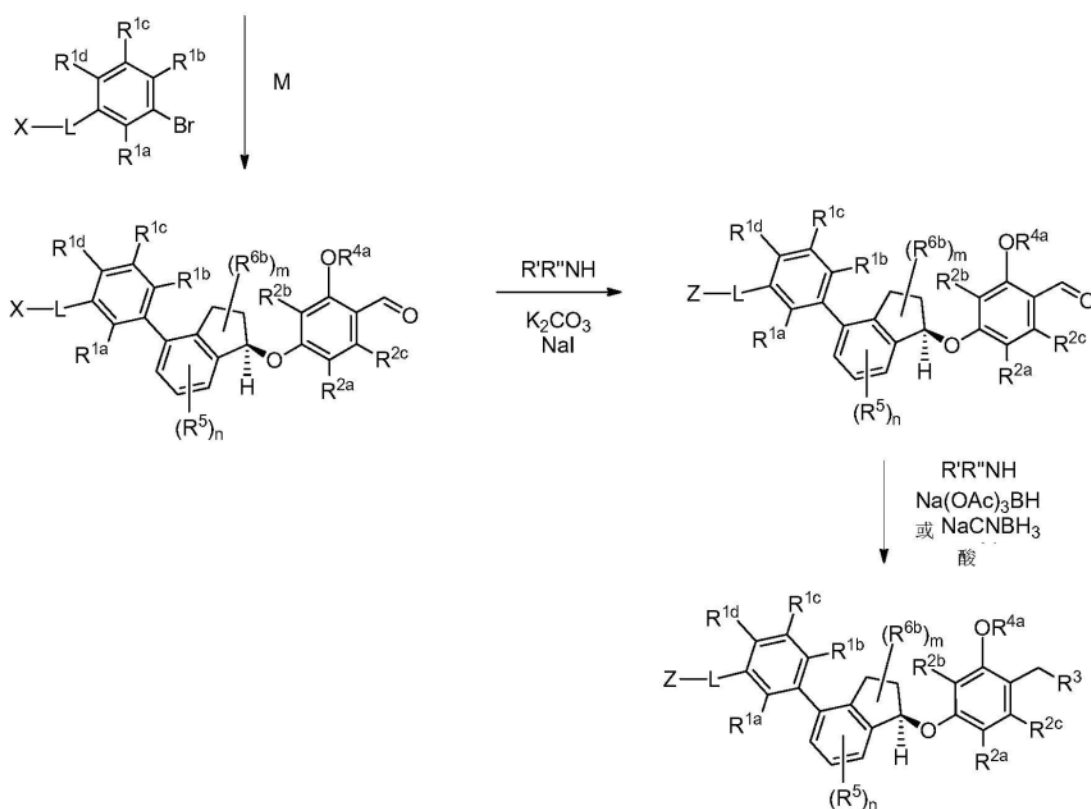
[0172] 可以使用含有硼的手性还原剂将4-溴茚满酮化合物对映选择性地还原为其光学纯的4-溴茚满醇衍生物。在随后的步骤中,可以使用诸如三苯基膦和二异丙基或偶氮二羧酸二乙酯的试剂形成醚键(在这种情况下,反应导致构型反转,但是观察到一些消旋作用)。酚中间体的烷基化可以使用适当的烷基卤或甲磺酸盐试剂实现。可以使用双(频哪醇)二硼,通过过渡金属介导的偶联来完成茚满环的4-位引入硼酸酯基。可以使用适当的芳基卤化物,通过过渡金属介导的偶联来完成茚满环4位的偶联。在金属溴化物或金属碘化物的存

在下,可以使用碳酸钾或碳酸铯实现卤化物X与适当胺的置换。还原胺化可以使用适当的伯胺或仲胺和还原剂例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠,在弱酸例如乙酸的存在下完成。还原胺化反应中添加的胺基在上图中显示为 R^3 。可以采用与具体侧基的功能兼容的任何顺序来执行方案1中所示的变化。

[0173] 流程2



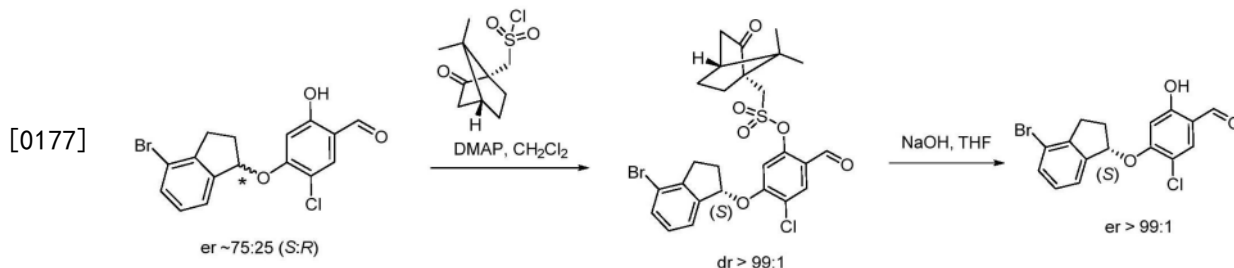
[0174]



[0175] 可以使用含有硼的手性还原剂将4-溴茚满酮化合物对映选择性地还原为其光学纯的4-溴茚满醇衍生物。在随后的步骤中,可以使用诸如三苯基膦和二异丙基或偶氮二羧

酸二乙酯的试剂形成醚键(在这种情况下,反应导致构型反转,但是观察到一些消旋作用)。酚中间体的烷基化可以使用适当的烷基卤或甲磺酸盐试剂实现。在可以使用双(频哪醇)二硼,通过过渡金属介导的偶联来完成茚满环的4-位引入硼酸酯基。可以使用适当的芳基卤化物,通过过渡金属介导的偶联来完成茚满环的4位偶联。在金属溴化物或金属碘化物的存在下,可以使用碳酸钾或碳酸铯实现卤化物X与适当胺的置换。还原胺化可以使用适当的伯胺或仲胺和还原剂例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠,在弱酸例如乙酸的存在下完成。还原胺化反应中添加的胺基在上图中显示为R³。可以采用与具体侧基的功能兼容的任何顺序来执行方案2中所示的变化。

[0176] 流程3



[0178] 例如,如方案3中所述,可以实现手性中间体的光学纯度的富集。

实施例

[0179] 以下实施例说明了制备本公开化合物的各种方法,包括式(I), (Ia) 或 (Ib) 的化合物。下述实施例为了说明而非限制要求保护的公开。

[0180] 以下使用的试剂和溶剂可以从商业来源,例如奥尔德里奇化学(Aldrich Chemical)公司(密尔沃基,威斯康星州,美国)获得。¹H-NMR谱用Varian Mercury 400MHz NMR波谱仪记录。有效峰是相对于TMS提供且以以下顺序制表:多重性(s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰)及质子数量。质谱分析结果报告为质量与电荷之比。在实施例中,单一m/z值报告含最常见原子同位素的M+H(或标记为M-H)离子。在所有情况下,同位素分布(Isotope patterns)对应于预期的公式。电喷雾电离(ESI)质谱分析用Hewlett-Packard MSD电喷雾质谱仪进行,用HP1100 HPLC样品递送。通常将分析物以0.1mg/mL溶解在甲醇或CH₃CN中,并将1微升与递送溶剂一起注入质谱仪中,所述质谱仪扫描100-1000道尔顿。所有化合物都可以用正向或负向ESI模式分析,使用含有1%甲酸的乙腈/水作为递送溶剂。

[0181] 在实施例和整个本公开的描述中使用以下缩写:TLC是指薄层色谱。

[0182] 本公开范围内的化合物可用本领域技术人员已知的各种反应如下所述进行合成。本领域技术人员也将认识到,可以采用替代方法来合成本公开的目标化合物,并且在本文中主要描述的方法不是穷尽的,而是提供了到目标化合物的广泛适用的和实用的途径。

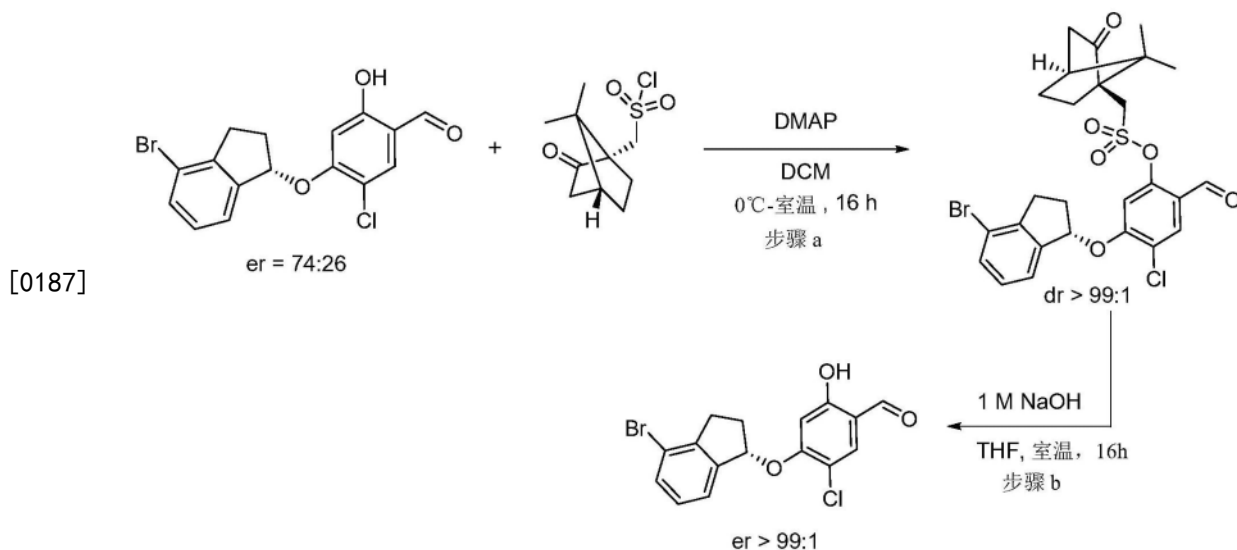
[0183] 本专利中要求保护的某些分子可以存在不同的对映体和非对映体形式,以及要求保护这些化合物的所有这些变体,除非指定了特定的对映体。

[0184] 本文中用于合成关键化合物的实验过程的详细描述指向了由鉴别其的物理数据以及与其相关的结构描述说明的分子。

[0185] 本领域技术人员还将认识到,在有机化学的标准后处理过程中,经常使用酸和碱。

在本专利中描述的实验程序期间,有时会产生母体化合物的盐,如果它们具有必要的内在酸性或碱性的话。

[0186] (S)-4-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-5-氯-2-羟基苯甲醛的合成

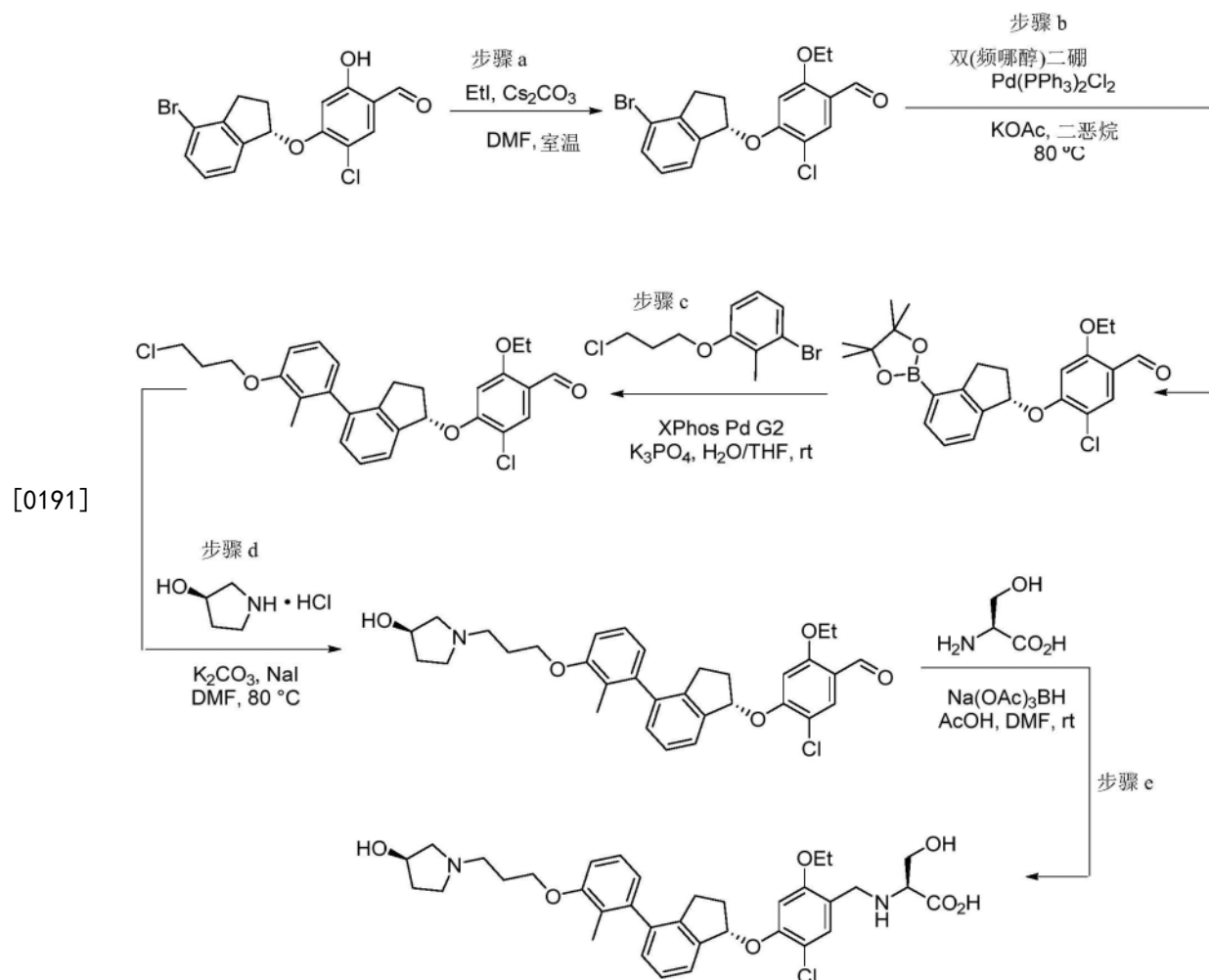


[0188] 步骤a:在0℃下,将手性富集的(S)-4-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-5-氯-2-羟基苯甲醛样品(40.0g,109mmol,er=74:26)溶解于二氯甲烷(500mL)中,加入(1S)-(+)-10-樟脑磺酰氯(54.6g,218mmol)和4-二甲基吡啶(19.9g,163mmol)。使反应升温至室温,并搅拌16小时。向溶液中加入碳酸氢钠饱和水溶液(500mL),并用二氯甲烷(3×250mL)萃取。合并的有机层用氯化氢水溶液(1M,500mL)和饱和氯化钠水溶液(500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩至硅胶上。使用加压硅胶色谱法(ISCO 330G柱),用0%到100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱所需的非对映异构体(14.7g)。随后用在二氯甲烷中的20%甲醇洗涤该柱,得到非对映异构体的粗混合物(32g),将其溶于乙腈(350mL)中。从该溶液中沉淀出固体,过夜。过滤固体,并将含有所需非对映异构体的滤液在减压下浓缩,得到另外的所需非对映异构体(7.3g),5-(((S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-4-氯-2-甲酰基苯基((1S,4R)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚烷-1-基)甲磺酸盐,质子¹H NMR测得的dr>99:1。MS:(ES)m/z计算值C₂₆H₂₆BrClO₆SNa[M+Na]⁺603.0,测定值602.9。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.16(s,1H),7.97(s,1H),7.55-7.47(m,1H),7.45-7.38(m,1H),7.28-7.25(m,1H),7.16(t,J=7.5Hz,1H),5.97(t,J=5.6Hz,1H),3.95(dd,J=15.1,1.7Hz,1H),3.39(dd,J=14.9,1.8Hz,1H),3.29-3.13(m,1H),2.99(dt,J=17.6,7.1Hz,1H),2.74(dq,J=14.5,7.2Hz,1H),2.57-2.39(m,2H),2.34-2.24(m,1H),2.23-2.06(m,2H),2.07-1.96(m,2H),1.87-1.75(m,1H),1.15(s,3H),0.94(s,3H)。

[0189] 步骤b:5-(((S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-4-氯-2-甲酰基苯基((1R,4R)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸酯(7.3,12.5mmol,dr>99:1)溶于四氢呋喃(100mL),并逐滴添加氢氧化钠水溶液(1M,25.1mmol)。将所得溶液在环境温度搅拌16小时。然后将二氯甲烷(500mL)和水(500mL)添加至搅拌的溶液。分离两层,有机层用饱和氯化铵水溶液(250mL)和饱和氯化钠水溶液(250mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,得到白色固体(4.3g,11.7mmol,er>99:1),使用RegisCell 250x 4.6mm色谱柱,以1.0mL/min的流速和1:1己烷/异丙醇的等度流动相,通过手性HPLC测定,保留时间为:6.0分

钟)。MS: (ES) m/z 计算值 $C_{16}H_{11}BrClO_3[M-H]^-$ 365.0, 测定值 365.0. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 11.44 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.88 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.19 (dt, $J=15.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J=16.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.70 (dq, $J=13.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=8.6$ Hz, 1H).

[0190] 实施例1: (5-氯-2-乙氧基-4-(((S)-4-(3-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苄基)-L-丝氨酸的合成



[0192] 步骤a: 向(S)-4-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-5-氯-2-羟基苯甲醛(400mg, 1.1mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入碘乙烷(176 μ L, 2.186mmol), 然后加入 Cs_2CO_3 (1.07g, 3.3mmol)。然后将得到的悬浮液在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释, 用水(20mL), 饱和 NH_4Cl 溶液(20mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 真空浓缩得到(S)-4-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-5-氯-2-乙氧基苯甲醛, 将其直接用于下一步。

[0193] 步骤b: (S)-4-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-5-氯-2-乙氧基苯甲醛(417mg, 1.06mmol), 双(频哪醇)二硼(323mg, 1.27mmol)和乙酸钾(312mg, 3.18mmol)在1,4-二恶烷(10mL)中的溶液在氮气中脱气2分钟, 然后添加双(三苯膦)二氯化钯(II)(75mg, 0.106mmol)。将混合物进一步脱气2分钟, 然后加热到80 $^{\circ}C$ 。11小时后, 将溶液冷却至室温, 并添加水(50mL)。反应混合物用EtOAc(30mL \times 3)萃取, 合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 100%己烷至20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗物质, 得到(S)-5-氯-2-乙氧基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚

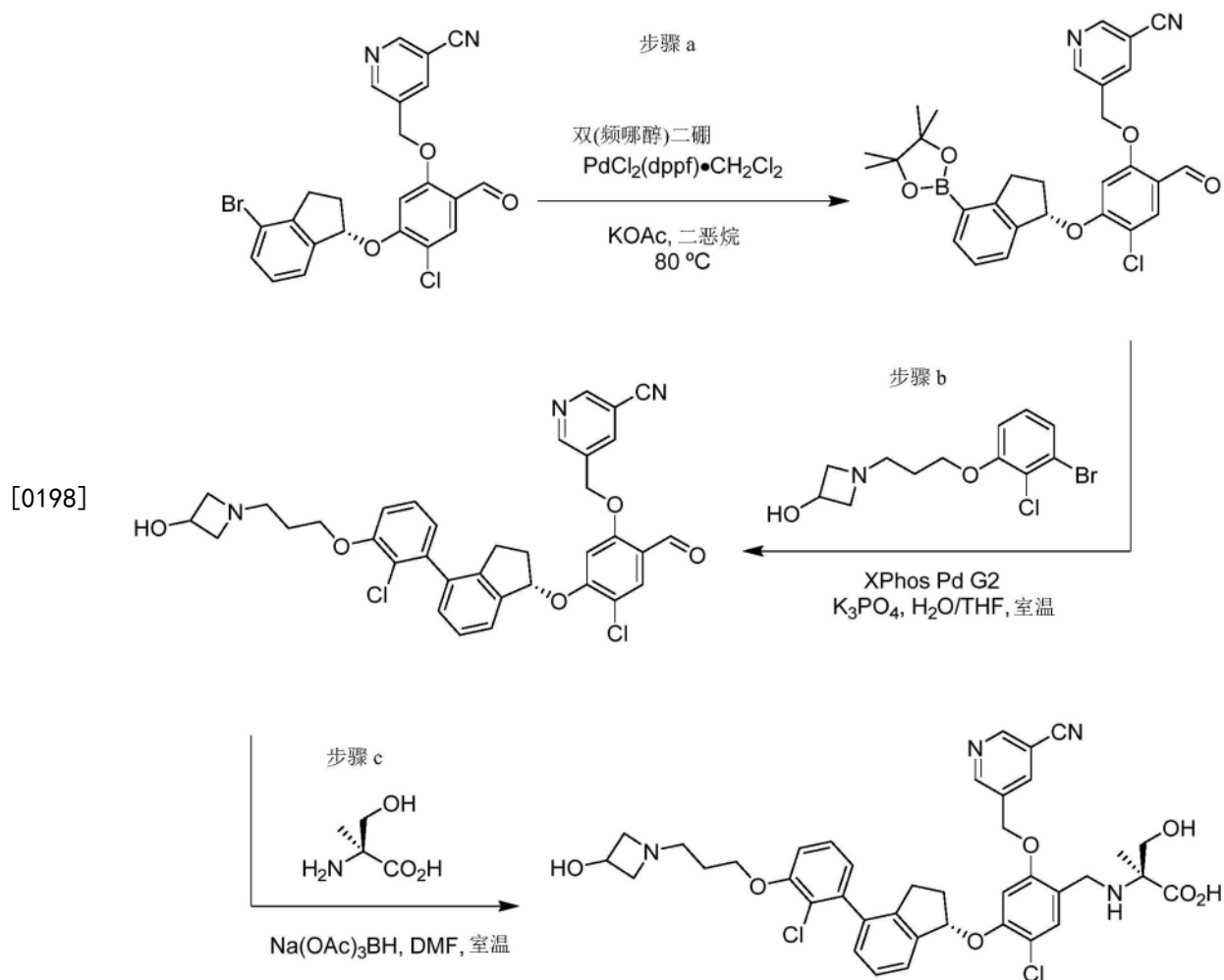
基-1-基)氧基)苯甲醛。

[0194] 步骤c: (S)-5-氯-2-乙氧基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)苯甲醛(310mg,0.7mmol),1-溴-3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯(226mg,0.91mmol)和0.5M K_3PO_4 水溶液(5mL)的四氢呋喃(5mL)溶液脱气2分钟,然后添加XPhos Pd G2(17mg,0.021mmol)。脱气1分钟后,将溶液在室温搅拌12小时。然后将水(20mL)加入到反应混合物中,并用EtOAc(20mL×2)萃取混合物。合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,100%己烷至50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗物质,得到(S)-5-氯-4-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-乙氧基苯甲醛。

[0195] 步骤d:向(S)-5-氯-4-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-乙氧基苯甲醛(200mg,0.4mmol)和碳酸钾(166mg,1.2mmol)在DMF(6mL)中的溶液中加入NaI(90mg,0.6mmol)和(R)-吡咯烷-3-醇盐酸盐(105mg,1.2mmol),所得反应混合物在80℃搅拌过夜。将其冷却至室温后,将EtOAc(20mL)和0.2N HCl水溶液(20mL)加入到反应混合物中,并将水层用2:1CHCl₃/IPA(20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),并在真空中浓缩以获得5-氯-2-乙氧基-4-(((S)-4-(3-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)苯甲醛,其直接用于下一步。

[0196] 步骤e:5-氯-2-乙氧基-4-(((S)-4-(3-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)苯甲醛(60mg,0.11mmol),AcOH(100μL)和L-丝氨酸(100mg,0.95mmol)的悬浊液在DMF(1.5mL)中搅拌10分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.47mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过注射器过滤器过滤,并将粗物质通过反相制备型HPLC(CH_3CN-H_2O ,含0.1%TFA)进行纯化,从而获得((5-氯-2-乙氧基-4-(((S)-4-(3-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)苄基)-L-丝氨酸。MS:(ES)m/z计算值 $C_{35}H_{44}ClN_2O_7[M+H]^+$ 639.2,测定值639.2。¹H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.44-7.15(m,4H),7.14-7.07(m,1H),6.94(d,J=9.3Hz,2H),6.77(dd,J=24.3,7.7Hz,1H),5.98(d,J=9.8Hz,1H),4.62-4.52(m,1H),4.34-4.08(m,6H),4.02(dd,J=11.8,3.9Hz,1H),3.86(dd,J=11.8,7.0Hz,1H),3.67-3.49(m,2H),3.43(dd,J=18.2,10.9Hz,4H),3.27(d,J=12.2Hz,1H),2.93-2.73(m,3H),2.69-2.47(m,3H),2.28(qq,J=9.2,5.0,4.0Hz,3H),2.19-1.94(m,5H),1.55-1.43(m,3H)。

[0197] 实施例2:(S)-2-((5-氯-4-(((S)-4-(2-氯-3-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基))丙氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸的合成



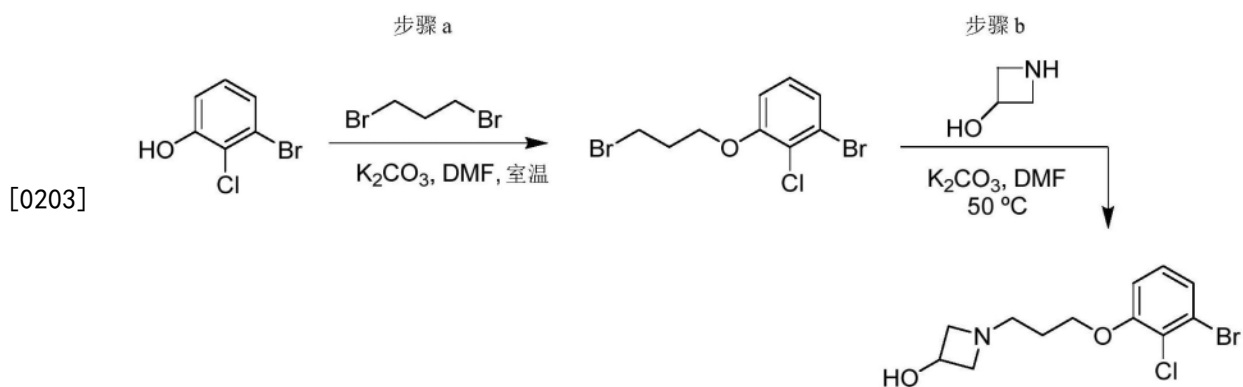
[0199] 步骤a: 5-[[5-[(1S)-4-溴代茚满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-腈的溶液 (3.0g, 6.2mmol), 将的双(频哪醇)二硼 (2.37g, 9.3mmol) 和乙酸钾 (1.83g, 18.6mmol) 的二恶烷 (100mL) 溶液用氮气脱气15分钟, 然后加入与二氯甲烷络合的1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)。将混合物进一步脱气5分钟, 然后加热到80℃。11小时后, 将溶液冷却至室温, 并添加水 (50mL)。将反应混合物用EtOAc (30mL×3) 萃取, 并将合并的有机物经MgSO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO₂, 100% 己烷至50% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗物质, 得到 (S)-5-((4-氯-2-甲酰基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苯氧基)甲基)烟酸腈。

[0200] 步骤b: (S)-5-((4-氯-2-甲酰基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苯氧基)甲基)烟酸腈 (2.5g, 4.68mmol), 1-(3-(3-溴-2-氯苯氧基)丙基)氮杂环丁烷-3-醇 (1.5g, 4.68mmol) 和0.5M K₃PO₄水溶液 (28mL, 14mmol) 的THF (30mL) 溶液用氮气脱气25分钟, 然后添加XPhos Pd G2 (0.74g, 0.94mmol)。再脱气10分钟后, 将溶液在室温搅拌20小时。然后将水 (30mL) 加入到反应混合物中, 并将混合物用2:1的氯仿: 异丙醇 (40mL×3) 萃取。合并的有机物用MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO₂, 100% DCM至15% MeOH的DCM溶液) 纯化粗物质, 得到 (S)-5-((4-氯-5-((4-(2-氯-3-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚基-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟酸腈。

[0201] 步骤c: 将 (S)-5-((4-氯-5-((4-(2-氯-3-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)

苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟酸腈(0.73g,1.1mmol)和2-Me-L-丝氨酸(0.40g,3.4mmol)在DMF(36mL)中的溶液搅拌1小时,然后在1小时内分小批添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.72g,3.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。真空去除了大部分DMF,粗产物通过反相制备型HPLC($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$,含0.1% NH_4HCO_3)纯化,获得(S)-2-((5-氯-4-(((S)-4-(2-氯-3-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-(((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。MS:(ES)m/z计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$ [M+H]⁺747.2,测定值747.2。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ 8.98(s,1H),8.87(d,J=1.9Hz,1H),8.43(s,1H),7.45(s,1H),7.39-7.21(m,3H),7.16(d,J=7.4Hz,1H),7.08(d,J=9.2Hz,1H),7.02-6.79(m,2H),6.04-5.81(m,1H),5.32(s,2H),4.34(q,J=6.4Hz,1H),4.12(t,J=6.0Hz,2H),3.84(s,2H),3.69(td,J=6.3,2.3Hz,3H),3.62(d,J=11.2Hz,1H),3.01-2.79(m,1H),2.92(td,J=6.5,2.1Hz,2H),2.75(t,J=7.4Hz,2H),2.70-2.54(m,1H),2.53-2.39(m,1H),2.18-2.01(m,1H),1.91(q,J=6.5Hz,2H),1.29(s,3H)。

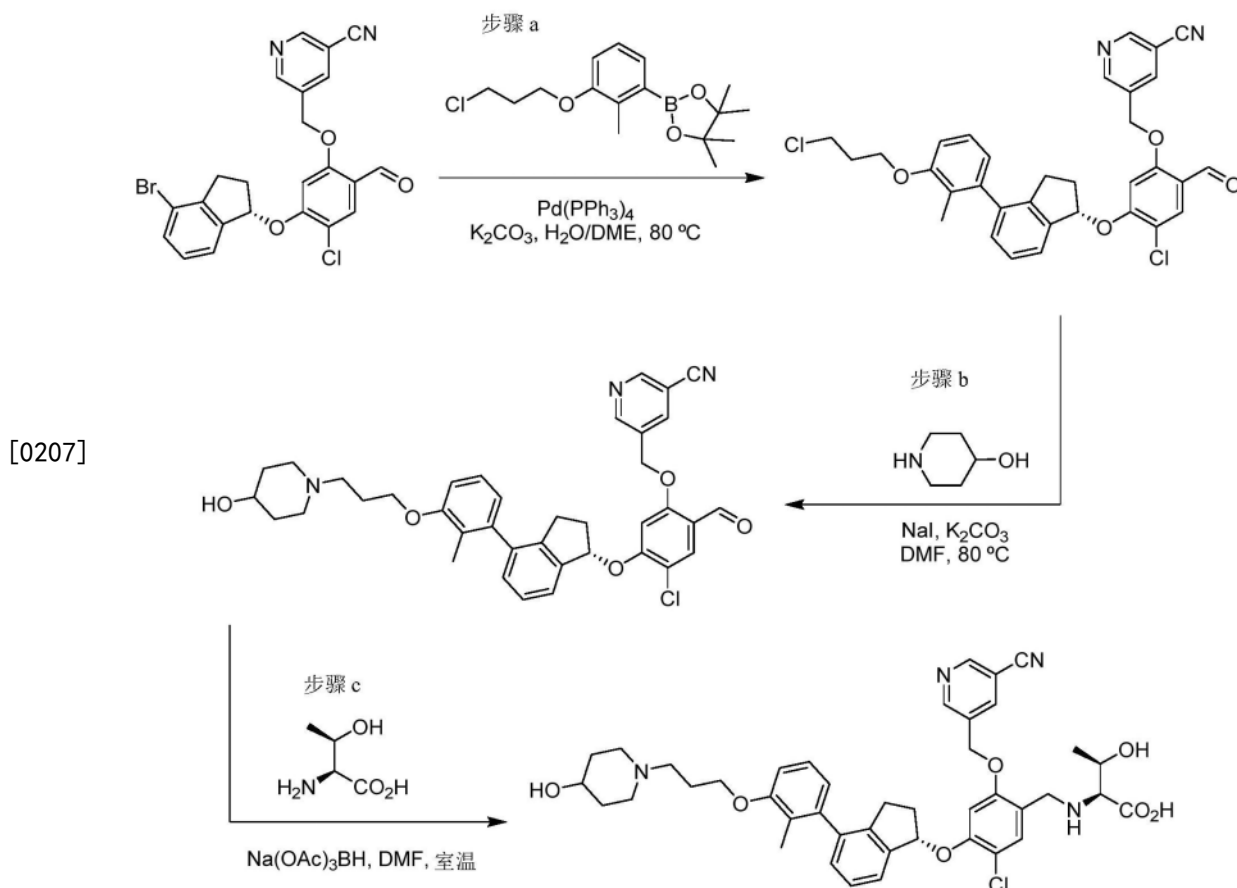
[0202] 1-(3-(3-溴-2-氯苯氧基)丙基)氮杂环丁烷-3-醇的合成



[0204] 步骤a:向3-溴-2-氯苯酚(9.82g,47.3mmol)和碳酸钾(13.7g,94.6mmol)在DMF(20mL)中的浆液中缓慢加入1,3-二溴丙烷(28.7g,142mmol),并将混合物在室温下搅拌18小时,将水(30mL)和DCM(50mL)加入到反应混合物中,并搅拌几分钟,将两相溶液倒入分液漏斗中。分离有机层,水层用DCM(2x50mL)重萃取。合并的有机物用 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,在己烷中的100%己烷至5% Et_2O 的己烷溶液)纯化粗物质,以获得1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-氯苯。

[0205] 步骤b:在50℃下,向1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-氯苯(3.7g,11.3mmol)和碳酸钾(3.12g,22.6mmol)的DMF(10mL)浆液中添加预加热的(50℃)精细3-羟基氮杂环丁烷(1.07g,14.6mmol)的DMF(25mL)悬浮液。1小时后,使反应混合物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩,并将粗物质通过快速色谱法纯化(SiO_2 ,己烷配制的10%至20% Et_2O ,然后是DCM配制的10%MeOH),得到1-(3-(3-溴-2-氯苯氧基))丙基)氮杂环丁烷-3-醇。

[0206] 实施例3:(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((S))-4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苄基)-L-苏氨酸的合成



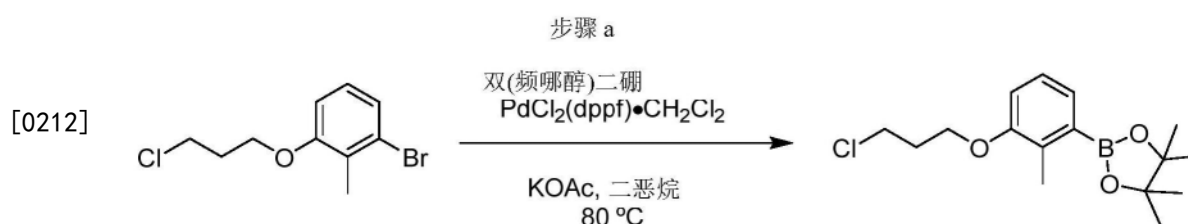
[0208] 步骤a:将5-[[5-[(1S)-4-溴代茛满-1-基]氧基-4-氯-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-腈(7.7g,16mmol),2-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(6.0g,19mmol)和Pd(PPh₃)₄(3.7g,32mmol)在2M K₂CO₃(24mL,48mmol)水溶液和1,2-二甲氧基乙烷(240mL)中的双相溶液用氮气脱气20分钟。然后将混合物在80℃下加热8小时,然后冷却至室温,并添加水(150mL)。分离有机层,并将水层用EtOAc(75mL×2)重萃取。合并有机层,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,100%己烷至50% EtOAc的己烷溶液)纯化粗物质,得到(S)-5-((4-氯-5-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟酸腈。

[0209] 步骤b:将(S)-5-((4-氯-5-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟酸腈(7.3g,12.4mmol),4-羟基哌啶(1.9g,18.6mmol),碘化钠(0.56g,3.72mmol)和K₂CO₃(3.4g,24.8mmol)的浆液加热至80℃,并在此温度下搅拌8小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入含有水(100mL)的分液漏斗中。用2:1CHCl₃:异丙醇(60mL×3)萃取混合物。合并有机层,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,100%DCM至15%MeOH的DCM溶液)纯化粗物质,得到(S)-5-((4-氯-2-甲酰基-5-((4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)苯氧基)甲基)烟酸腈。

[0210] 步骤c:将(S)-5-((4-氯-2-甲酰基-5-((4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)苯氧基)甲基)烟酸腈(3.2g,4.9mmol)和L-苏氨酸(1.5g,12.2mmol)在DMF(48mL)中的溶液搅拌3h,然后在10分钟内分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.1g,14.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。真空除去大部分DMF,然后将粗物

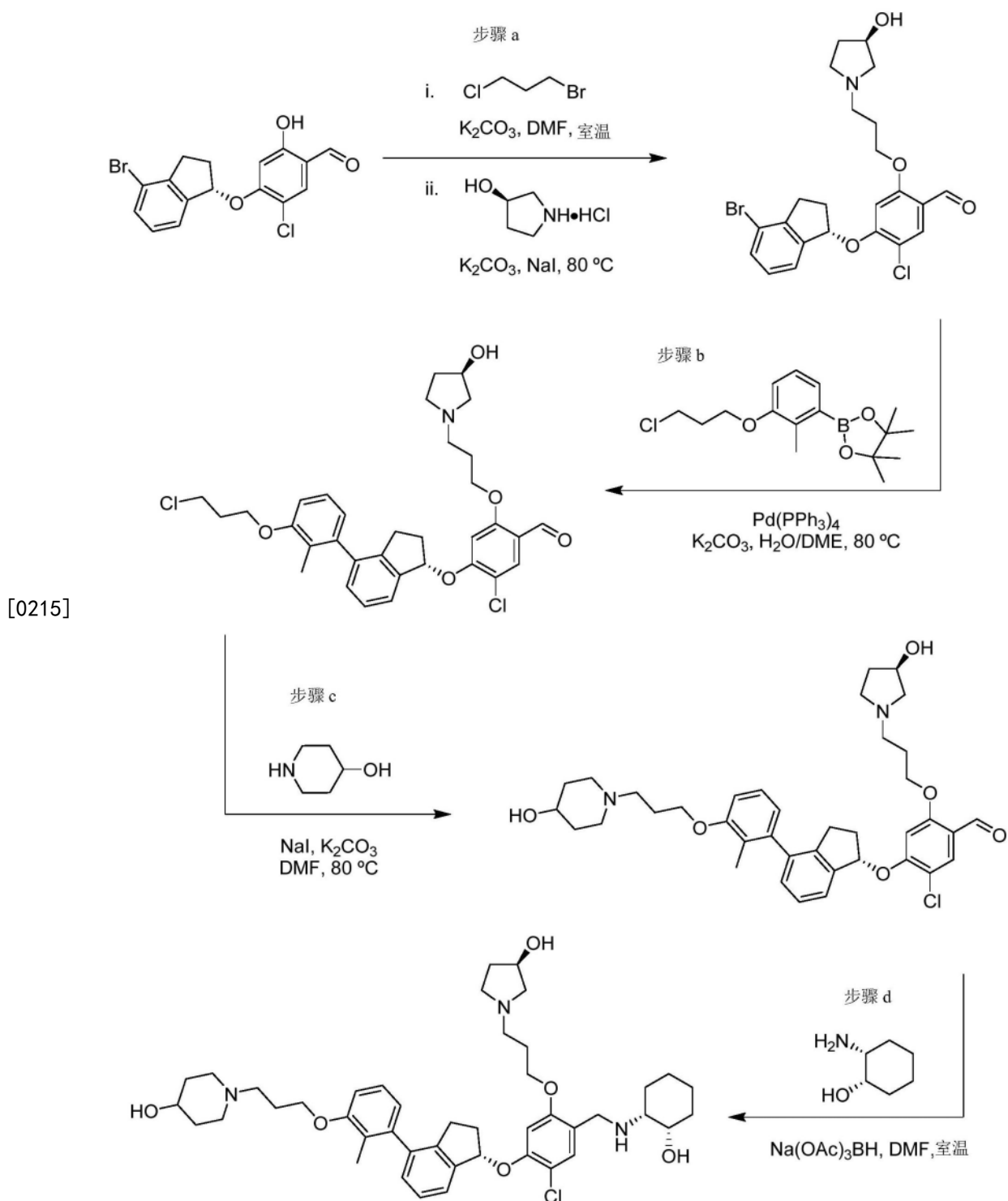
质再用MeOH重稀释并过滤。滤液通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含0.1%NH₄HCO₃)纯化,获得(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((S)-4-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苄基)-L-苏氨酸。MS:(ES) m/z 计算值C₄₂H₄₇ClN₄O₇[M+H]⁺755.3,测定值755.2。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ8.97(d,J=2.1Hz,1H),8.87(d,J=1.9Hz,1H),8.41(t,J=2.1Hz,1H),7.38(s,1H),7.35-7.22(m,2H),7.21-7.06(m,2H),6.97-6.87(m,2H),6.73(dd,J=24.8,7.5Hz,1H),5.97-5.80(m,1H),5.30(s,2H),4.07(t,J=6.0Hz,2H),3.85-3.77(m,1H),3.77-3.55(m,3H),2.95(d,J=6.3Hz,1H),2.92-2.74(m,2H),2.69-2.57(m,3H),2.55-2.36(m,1H),2.31-1.99(m,4H),1.96(d,J=18.4Hz,2H),1.91-1.81(m,2H),1.65-1.53(m,2H),1.44(s,1H),1.28(d,J=1.5Hz,2H),1.20(d,J=6.3Hz,3H)。

[0211] 2-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的合成



[0213] 步骤a:向1-溴-3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯(5.0g,19mmol),双(频哪醇)二硼(4.8g,19mmol)的二恶烷(20mL)溶液中加入乙酸钾(5.6g,57mmol),混合物用氮气脱气10分钟。加入与二氯甲烷(1.5g,1.9mmol)络合的催化剂1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II),将混合物再脱气10分钟,然后加热至80℃,在该温度下搅拌18小时。冷却至室温后,将水(30mL)添加至反应混合物。用EtOAc(2×20mL)再次萃取水层,并将合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,100%己烷至10%EtOAc的己烷溶液)纯化粗物质,以获得2-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。

[0214] 实施例4:1-(3-(3-((S))-1-(2-氯-4-((((1R,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)-5-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯氧基)-2,3-二氢-1H-茚满-4-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-4-醇



[0216] 步骤a:向4-[(1S)-4-溴茚满-1-基]氧基-5-氯-2-羟基苯甲醛(545mg,1.48

[0217] mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (614mg,4.44mmol)和1-溴-3-氯丙烷(257mg,1.63mmol),将得到的悬浮液在室温搅拌18小时。加入(R)-(-)-3-吡咯烷醇盐酸盐(275mg,2.22mmol),碘化钠(45mg,0.30mmol)和另外的 K_2CO_3 (204mg,1.48mmol),反应混合物加热至80℃搅拌18小时。冷却至室温后,将反应用水淬灭,并将混合物用EtOAc(20mL)和2:1 CHCl_3 :IPA(2×20mL)萃取。合并的有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(SiO_2 ,在DCM中的10%MeOH),以获得4-(((S))-4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-

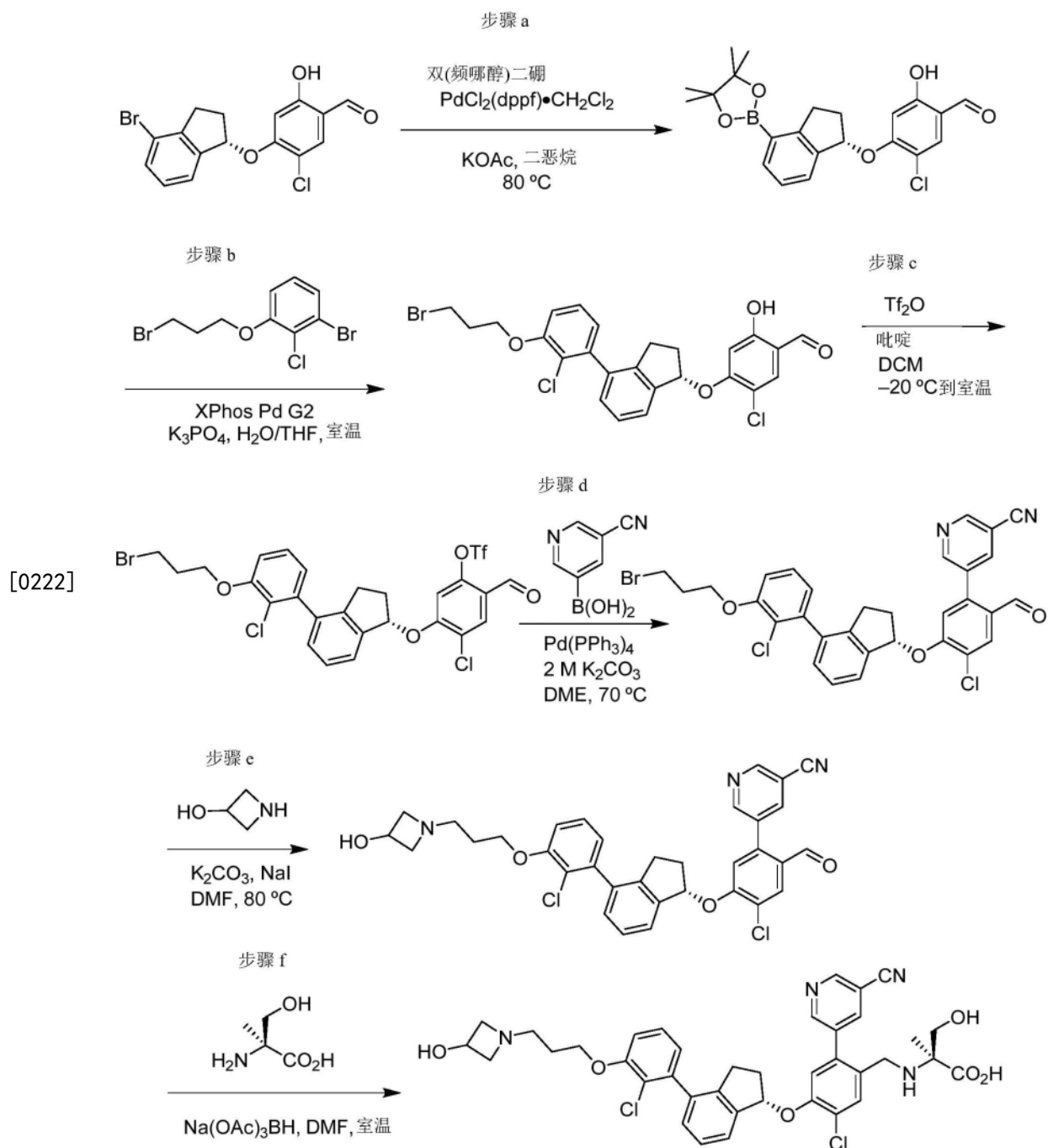
基)氧基)-5-氯-2-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯甲醛。

[0218] 步骤b:将4-(((S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)-5-氯-2-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯甲醛(217mg,0.438mmol),2-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(219mg,0.658mmol)和Pd(PPh₃)₄(76mg,0.066mmol)在2M K₂CO₃(0.70mL,1.3mmol)水溶液和1,2-二甲氧基乙烷(6mL)中的双相溶液脱气10分钟,然后将其加热到90℃。2小时后,将混合物冷却至室温,并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(SiO₂,在DCM中的10%MeOH),以获得5-氯-4-(((S))-4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯甲醛。

[0219] 步骤c:将5-氯-4-(((S)-4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯甲醛(70mg,0.12mmol),4-羟基哌啶(18mg,0.18mmol),碘化钠(6mg,0.036mmol)和K₂CO₃(33mg,0.24mmol)在DMF(23mL)中的悬浮液加热至80℃,并在此温度下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩,并将粗残余物用MeOH重稀释,并通过0.45μm针筒式过滤器过滤。粗滤液经反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含0.1%TFA)纯化,获得5-氯-4-(((S))-4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯甲醛的三氟乙酸盐。

[0220] 步骤d:向5-氯-4-(((S))-4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯甲醛(20mg,0.023mmol)和(1S,2R)-2-氨基环己-1-醇(11mg,0.093mmol)的DMF(2mL)溶液中加入两滴乙酸,并将反应混合物在室温搅拌。2小时后,加入Na(OAc)₃BH(20mg,0.093mmol),并将反应搅拌过夜。反应混合物真空浓缩,并将粗残余物用MeOH重稀释,通过0.45μm针筒式过滤器。粗滤液经反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含0.1%TFA)纯化,获得1-(3-(3-((S))-1-(2-氯-4-((((1R,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)-5-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯氧基)-2,3-二氢-1H-茛满-4-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-4-醇的三氟乙酸盐。MS:(ES)m/z 计算值C₄₄H₆₀C1N₃O₆[M+H]⁺762.4,测定值762.3。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄)δ7.47(s,1H),7.43-7.33(m,1H),7.33-7.24(m,1H),7.24-7.16(m,1H),7.12(d,J=7.4Hz,1H),7.02(d,J=13.1Hz,1H),6.95(d,J=8.3Hz,1H),6.83-6.70(m,1H),6.06-5.97(m,1H),4.63-4.55(m,2H),4.39-4.19(m,5H),4.19-3.99(m,5H),3.93-3.73(m,2H),3.71-3.52(m,3H),3.51-3.34(m,3H),3.23-3.01(m,1H),3.00-2.76(m,1H),2.76-2.48(m,2H),2.44-2.21(m,5H),2.21-2.06(m,3H),2.06-1.89(m,8H),1.89-1.76(m,2H),1.76-1.54(m,3H),1.53-1.28(m,2H)。

[0221] 实施例5:(S)-2-((5-氯-4-(((S))-4-(2-氯-3-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基))丙氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-(5-氰基吡啶-3-基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸的合成



[0223] 步骤a: 将(S)-4-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-5-氯-2-羟基苯甲醛(600.0mg, 1.63mmol), 双(频哪醇)二硼(621.0mg, 2.45mmol)和乙酸钾(480.0mg, 4.89mmol)的二恶烷(15mL)溶液用氮气脱气15分钟, 然后加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物。将混合物进一步脱气5分钟, 然后将反应混合物加热至80℃。11小时后, 将溶液冷却至室温, 并添加水(10mL)。反应混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机物用MgSO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩。粗产物通过快速色谱法纯化(SiO₂, 100%己烷至10%EtOAc的己烷溶液), 获得白色固体(S)-5-氯-2-羟基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚基-1-基)氧基)苯甲醛

[0224] 步骤b: 将(S)-5-氯-2-羟基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苯甲醛(664.0mg, 1.60mmol), 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-

2-氯苯(525.0mg, 1.60mmol)和0.5M磷酸三钾(9.6mL, 4.8mmol)水溶液在THF(20mL)中的溶液用氮气脱气25分钟,然后添加G2 XPhos Pd(0.74g, 0.94mmol)。再脱气10分钟后,将溶液在室温搅拌20小时。将水(20mL)加入到反应混合物中,并用EtOAc(20mL×3)萃取反应混合物。合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。粗产物通过快速色谱法(SiO₂, 100%己烷至15%EtOAc的己烷溶液)纯化从而获得(S)-4-((4-(3-(3-溴丙氧基)-2-氯苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-5-氯-2-羟基苯甲醛。

[0225] 步骤c:将(S)-4-((4-(3-(3-溴丙氧基)-2-氯苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-5-氯-2-羟基苯甲醛(520.0mg, 0.97mmol)和吡啶(1.0mL, 19.4mmol)在干燥DCM(15mL)中的溶液冷却至-20℃,并逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.25mL, 1.46mmol)。将反应混合物缓慢加热至室温,并搅拌2小时。将Et₂O(20mL)加入到反应混合物中,并将反应混合物先后用1N HCl(10mL),饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤。合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。粗产物通过快速色谱法纯化(SiO₂, 100%己烷至20%EtOAc的己烷溶液),得到白色固体(S)-5-((4-(3-(3-溴丙氧基)-2-氯苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-4-氯-2-甲酰基苯基三氟甲磺酸酯。

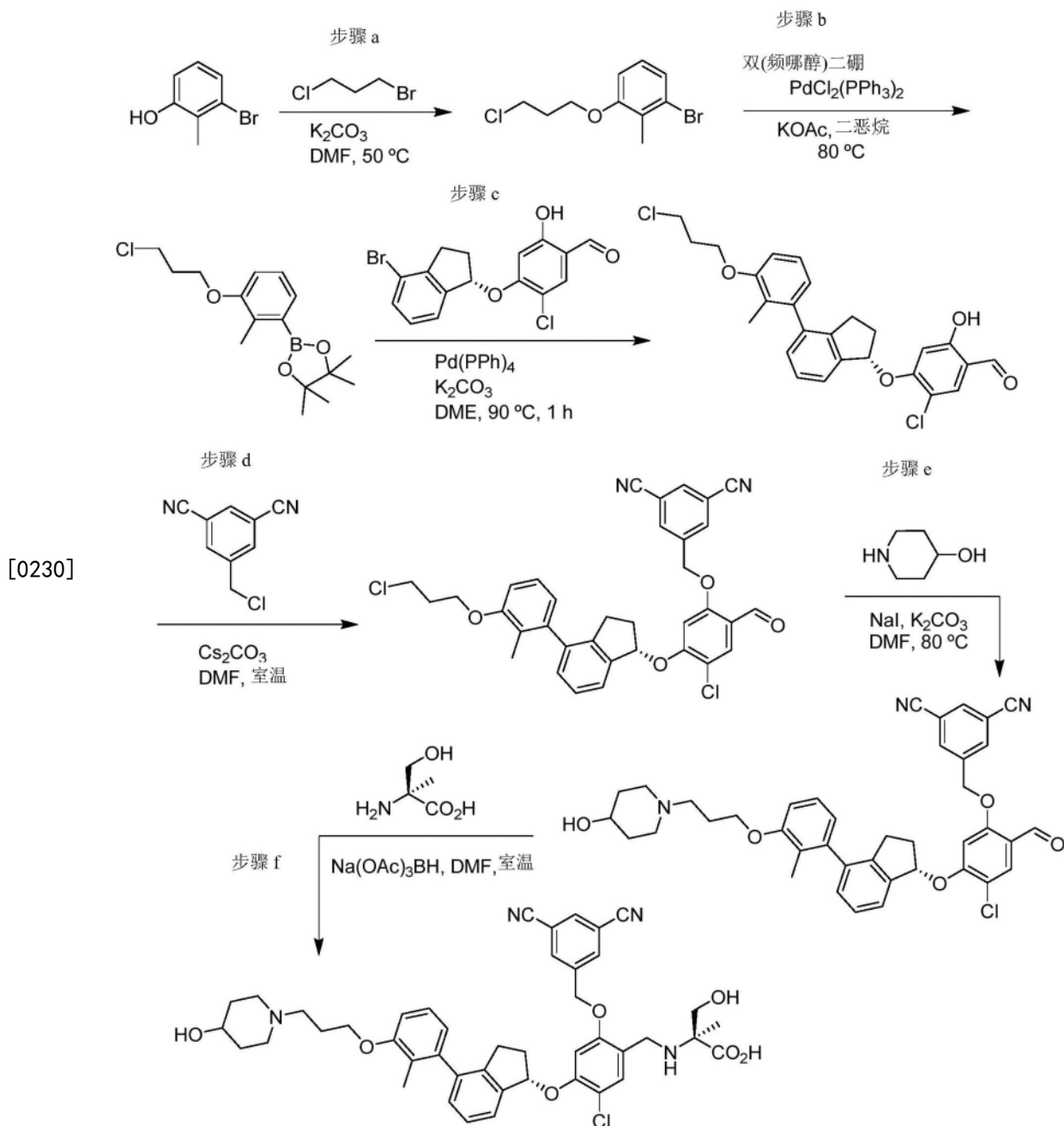
[0226] 步骤d:将(S)-5-((4-(3-(3-溴丙氧基)-2-氯苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-4-氯-2-甲酰基苯基三氟甲磺酸盐(100.0mg, 0.15mmol)和(5-氰基吡啶-3-基)硼酸(27.0mg, 0.18mmol)和2M碳酸钾(0.23mL, 0.45mmol)的DME(3mL)溶液用氮气脱气15分钟,然后加入四(三苯基膦基)钯(120.0mg, 0.10mmol)。将该混合物进一步脱气5分钟,然后将反应混合物加热至70℃并搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并加入水(10mL)。反应混合物用DCM(10mL×3)萃取。合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。粗产物通过快速色谱法纯化(SiO₂, 100%己烷至50%EtOAc的己烷溶液),得到白色固体(S)-5-(5-((4-(3-(3-溴丙氧基)-2-氯苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-4-氯-2-甲酰基苯基)烟酸腈。

[0227] 步骤e:将(S)-5-(5-((4-(3-(3-溴丙氧基)-2-氯苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-4-氯-2-甲酰基苯基)烟酸腈(54.0mg, 0.087mmol),氮杂环丁烷-3-醇(9.5mg, 0.13mmol),碳酸钾(30.0mg, 0.22mmol)和碘化钠(13.0mg, 0.087mmol)在DMF(2mL)中的浆液温热至最高80℃,并搅拌12h。将反应混合物冷却至室温,并添加水(2mL)。反应混合物用EtOAc(5mL×3)萃取。合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过快速色谱法(SiO₂, 100%二氯甲烷至20%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,获得白色固体(S)-5-(4-氯-5-((4-(2-氯-3-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯基)烟酸腈。

[0228] 步骤f:将(S)-5-(4-氯-5-((4-(2-氯-3-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯基)烟酸腈(10.0mg, 0.016mmol)和α-Me-L-丝氨酸(10.1mg, 0.081mmol)的混合物在DMF中搅拌1h,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(13.0mg, 0.064mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。真空去除了大部分DMF,粗产物通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O, 含0.1%TFA)纯化,获得TFA盐形式的(S)-2-(((S)-4-(2-氯-3-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-茛满-1-基)氧基)-2-(5-氰基吡啶-3-基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸,然后转化为三氟铵盐。MS: 717.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.98(d, J=2.0Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.34(q, J=7.5Hz, 4H), 7.15(dd, J=23.3, 7.8Hz, 2H), 6.02(d, J=20.0Hz, 1H), 4.56(d, J=

9.6Hz, 2H), 4.38-4.01 (m, 6H), 3.99-3.78 (m, 1H), 3.68 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.20-2.48 (m, 2H), 2.16 (s, 4H), 1.49 (s, 3H)。

[0229] 实施例6: (S)-2-((5-氯-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)-4-(((S)-4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苄基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸的合成



[0231] 步骤a: 向3-溴-2-甲基苯酚 (10.0g, 53.5mmol) 的DMF (50mL) 溶液中添加1-溴-3-氯丙烷 (8.42g, 53.5mmol) 和碳酸钾 (8.87g, 64.2mmol)。将反应混合物加热至 50°C , 并在 50°C 下搅拌16小时。然后将其冷却至室温。将水 (50mL) 和DCM (100mL) 加入到反应混合物中, 搅拌几分钟后, 将两相溶液倒入分液漏斗中。水层用DCM ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 100% 己烷至20% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗产物, 得到1-溴-3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯。

[0232] 步骤b:将1-溴-3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯(2.40g,9.10mmol),双(频哪醇)二硼(3.00g,11.83mmol)和乙酸钾(2.68g,27.30mmol)在二恶烷(40mL)中的浆液用氮气脱气15分钟,然后加入双(三苯基膦基)二氯钯。将混合物进一步脱气5分钟,然后将反应混合物加热至80℃。11小时后,将溶液冷却至室温,并添加水(20mL)。反应混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,100%己烷至10%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,以获得无色油状物2-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。

[0233] 步骤c:将(S)-4-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-5-氯-2-羟基苯甲醛(370.0mg,1.0mmol),2-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(370.0mg,1.20mmol)和2M碳酸钾(1.50mL,3.0mmol)在DME(10mL)中的悬浮液用氮气脱气15分钟,然后添加四(三苯基膦基)钯(120.0mg,0.10mmol)。将混合物进一步脱气5分钟,然后将反应混合物加热至90℃。1小时后,将溶液冷却至室温,并添加水(10mL)。反应混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,100%己烷至5%EtOAc在己烷中的溶液)纯化粗产物,获得褐色油状物,得到((S))-5-氯-4-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-羟基苯甲醛。

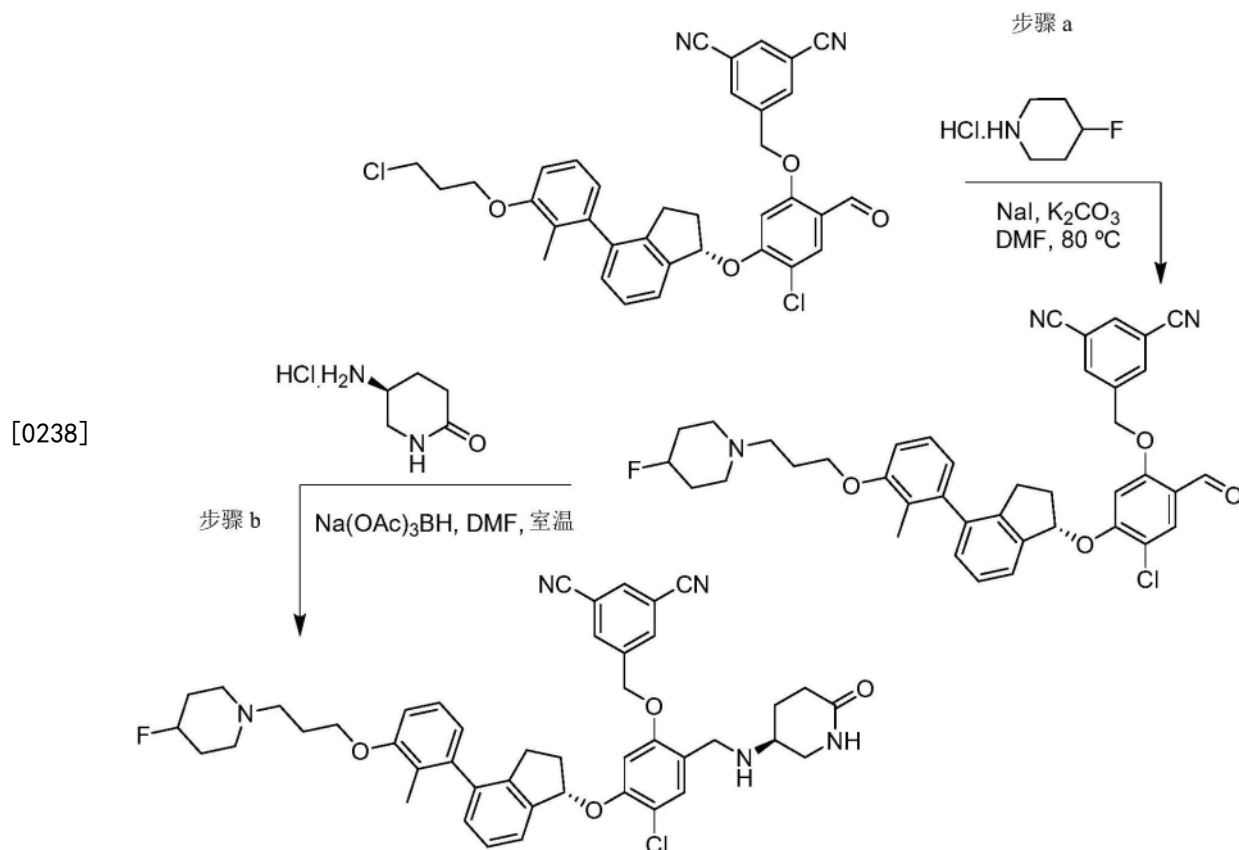
[0234] 步骤d:向(S)-4-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-5-氯-2-羟基苯甲醛(S)-5-氯-4-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-羟基苯甲醛(410.0mg,0.88mmol)和碳酸铯(860.0mg,2.64mmol)在DMF(3mL)中的浆液中,加入5-(氯甲基)间苯二甲腈(310.0mg,1.75mmol)。将混合物在室温搅拌1h,并添加水(3mL)。反应混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。粗产物通过快速色谱法纯化(SiO₂,100%己烷至30%EtOAc的己烷溶液),得到白色固体(S)-5-((4-氯-5-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)间苯二甲腈。

[0235] 步骤e:将(S)-5-((4-氯-5-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)间苯二甲腈(259.0mg,0.42mmol),哌啶-4-醇(51.4mg,0.50mmol),碳酸钾(70.0mg,0.50mmol)和碘化钠(63.0mg,0.42mmol)在DMF(2mL)中的浆液温热至80℃,并搅拌12h。将反应混合物冷却至室温,并添加水(2mL)。反应混合物用EtOAc(5mL×3)萃取。合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,100%二氯甲烷至20%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化粗产物,获得白色固体(S)-5-((4-氯-2-甲酰基-5-((4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苯氧基)甲基)间苯二甲腈。

[0236] 步骤f:(S)-5-((4-氯-2-甲酰基-5-((4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苯氧基)甲基)间苯二甲腈(100mg,0.15mmol)和α-Me-L-丝氨酸(119.1mg,0.74mmol)的混合物在DMF(2mL)中搅拌1小时,然后在1小时内分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(127.0mg,0.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。真空去除了大部分DMF,粗产物通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含0.1%TFA)纯化,得到(S)-2-((5-氯-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)-4-(((S)-4-(3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸的TFA盐形式,然后转

化为三氟铵盐。MS: 779.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.26 (d, J=4.6Hz, 2H), 8.17 (t, J=1.5Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.96 (t, J=9.9Hz, 2H), 6.78 (dd, J=20.6, 7.6Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.37 (d, J=16.3Hz, 2H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.76 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.23 (s, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.98 (d, J=6.8Hz, 4H), 1.48 (s, 3H)。

[0237] 实施例7: 5-((4-氯-5-(((S)-4-(3-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-((((S)-6-氧哌啶-3-基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)间苯二甲腈的制备



[0239] 步骤a: 将(S)-5-((4-氯-5-((4-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)间苯二甲腈(728.0mg, 1.19mmol), 4-氟哌啶盐酸盐(200.0mg, 1.43mmol), 碳酸钾(411.0mg, 2.98mmol)和碘化钠(179.0mg, 1.19mmol)在DMF(5mL)中的浆液温热至80℃, 并搅拌12h。将反应混合物冷却至室温, 并添加水(2mL)。反应混合物用EtOAc(5mL×3)萃取。合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物通过快速色谱法(SiO₂, 100%二氯甲烷至20%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到黄色油(S)-5-((4-氯-5-((4-(3-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)间苯二甲腈。

[0240] 步骤b: (S)-5-((4-氯-5-((4-(3-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)间苯二甲腈(50.0mg, 0.074mmol)和(S)-5-氨基哌啶-2-酮盐酸盐(33.0mg, 0.22mmol)的混合物在DMF(2mL)中搅拌1h, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(47.0mg, 0.22mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。

真空去除了大部分DMF,粗产物通过反相制备型HPLC(CH₃CN-H₂O,含0.1%TFA)纯化,得到5-((4-氯-5-(((S))-4-(3-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚满-1-基)氧基)-2-(((S)-6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)间苯二甲腈的TFA盐形式,然后使其通过碱性柱体以将其转化为游离形式。MS:776.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ8.23-8.15(m,2H),8.02-7.95(m,1H),7.47-7.38(m,2H),7.30-7.14(m,2H),7.11(s,1H),6.96(dd,J=17.7,8.6Hz,2H),6.75(dd,J=19.1,7.6Hz,1H),5.92(s,1H),5.36-5.27(m,2H),4.75(d,J=12.2Hz,1H),4.13(t,J=5.9Hz,2H),3.97(d,J=13.2Hz,1H),3.92-3.82(m,1H),3.52(dd,J=17.5,8.9Hz,1H),3.30(dt,J=3.3,1.7Hz,6H),3.05(s,6H),2.83(m,1H),2.43(dt,J=11.5,6.5Hz,1H),2.32(dd,J=15.5,8.6Hz,1H),2.19(m,2H),2.12(m,1H),2.06(m,4H),1.97(d,J=16.2Hz,3H)。

[0241] 表1中的化合物通过实施例所述的方法制备,并根据以下测定法进行评价。这些化合物的IC₅₀列于下表1中:

[0242] +,20000nM≥IC₅₀≥500nM;

[0243] ++,500nM>IC₅₀≥5nM;

[0244] +++,5nM>IC₅₀°

[0245] 表征条件

[0246] 反相HPLC条件被应用于确定表1中的保留时间:

[0247] 柱:ZORBAX(SB-C18 2.1x 50mm,5μm)

[0248] 流动相A:95% H₂O,5% MeCN(含0.1%甲酸)

[0249] 流动相B:5%的H₂O,95%的MeCN(含0.1%的甲酸)

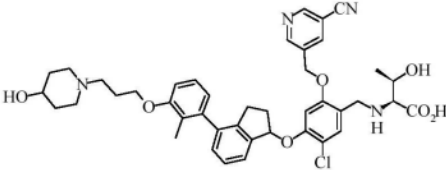
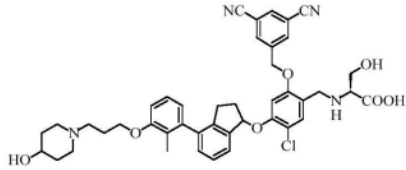
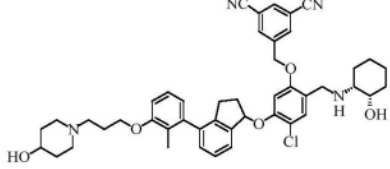
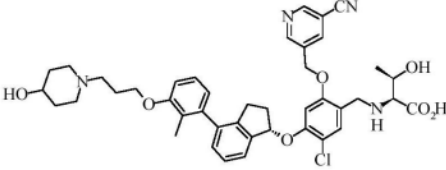
[0250] 流速:1.0mL/min

[0251] 梯度:3.5分钟内20至100%B(对于不带*的R_t)或5.5分钟内20至100%B(带*的R_t)。

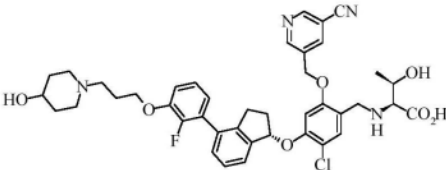
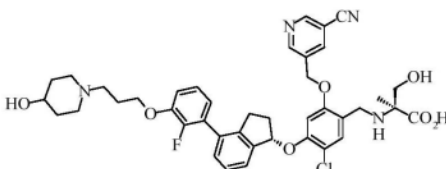
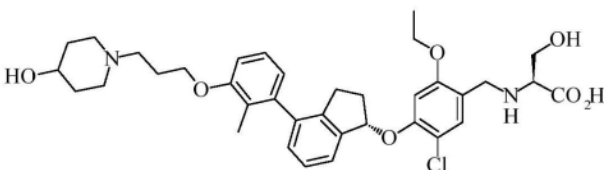
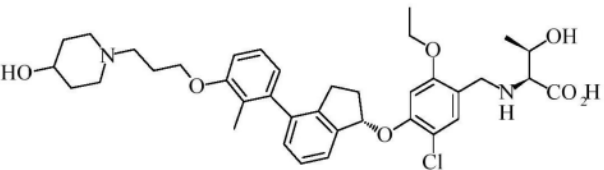
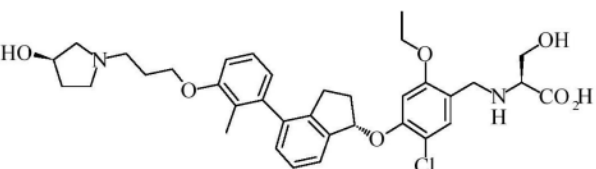
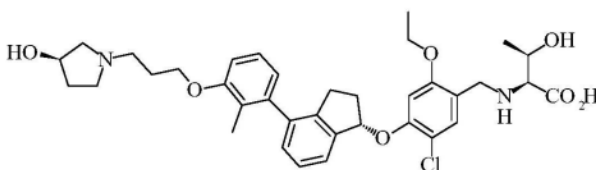
[0252] 生物实施例:酶联免疫吸附测定-ELISA

[0253] 在4℃下,用PBS中的1μg/mL人PD-L1(从R&D获得)包被96孔板过夜。然后在37℃下用含有0.05%TWEEN-20的2%BSA的PBS溶液(W/V)封闭孔1小时。将板用PBS/0.05%TWEEN-20洗涤3次,并将化合物在稀释培养基中连续稀释(1:5),并添加至ELISA板。加入人PD-1和生物素0.3μg/mL(ACRO Biosystems),并在37℃下孵育1小时,然后用PBS/0.05%TWEEN-20洗涤3次。在37℃下用含2%BSA的PBS(W/V)/0.05%TWEEN-20进行第二次封闭10分钟,并用PBS/0.05%TWEEN-20洗涤3次。在37℃下加入链霉亲和素-HRP,1小时,然后用PBS/0.05%TWEEN-20洗涤3次。加入TMB底物,并在37℃下反应20分钟。加入终止溶液(2N H₂SO₄水溶液)。使用微板分光光度计在450nm处读取吸光度。结果示于表1。

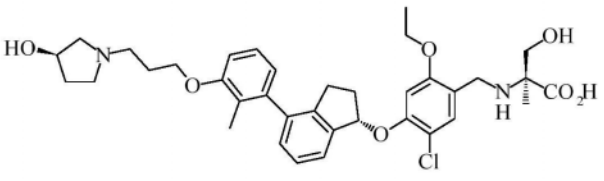
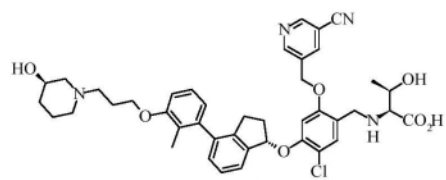
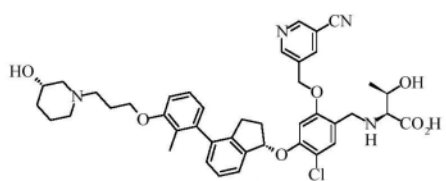
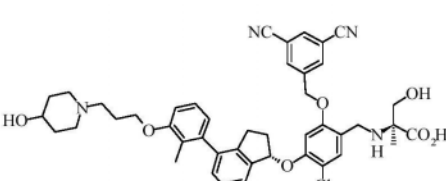
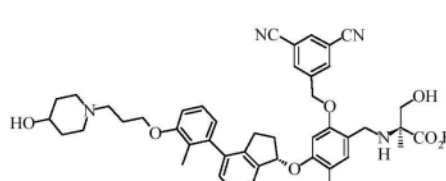
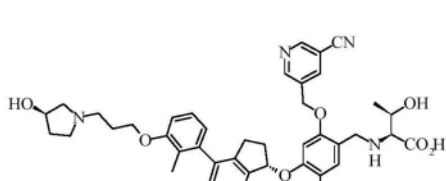
[0254]

化合物结构	ELISA IC ₅₀ (nM)	MS: (ES) <i>m/z</i> (M+H)	RP HPLC <i>R_t</i> (分 钟)
	+++	755.30	1.76
	+++	765.20	1.73
	+++	775.30	1.99
	+++	755.20	2.00

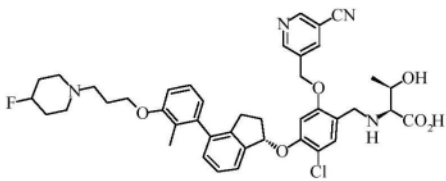
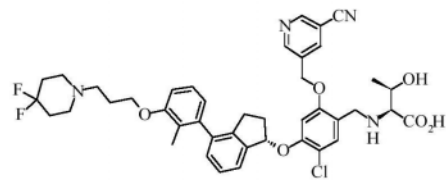
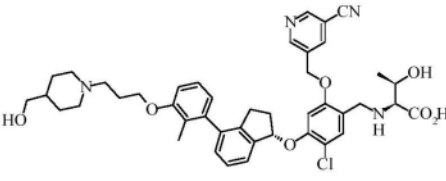
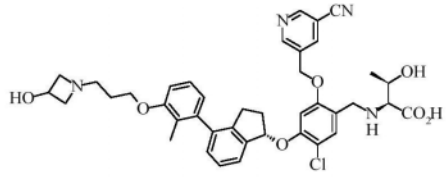
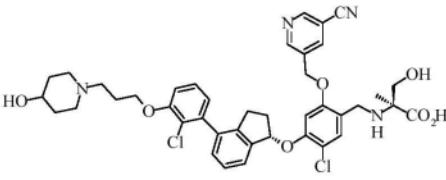
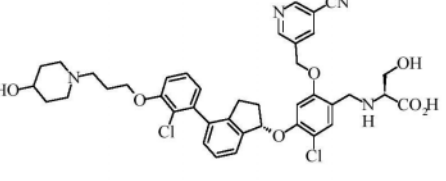
[0255]

	+++	759.20	1.55
	+++	759.20	1.57
	+++	653.30	1.82
	+++	667.20	1.5*
	+++	639.20	1.75
	+++	653.30	1.91

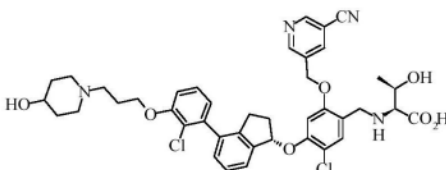
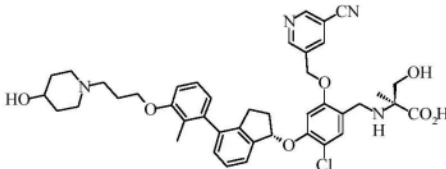
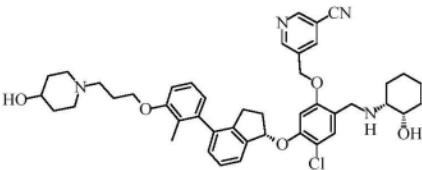
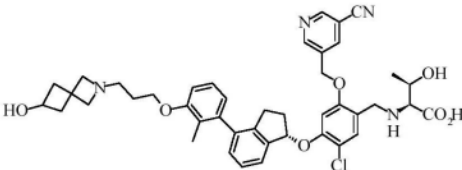
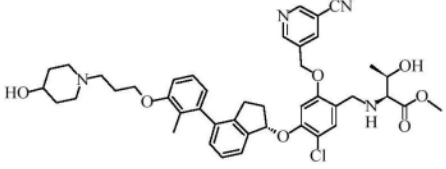
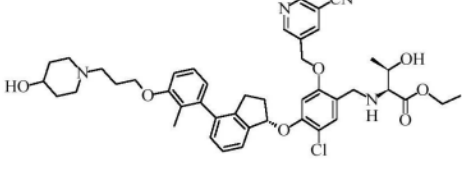
[0256]

	+++	653.30	1.52
	+++	755.20	1.73
	+++	755.20	1.71
	+++	779.30	1.98
	+++	779.30	2.10
	+++	741.30	1.77

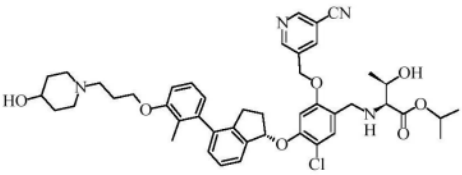
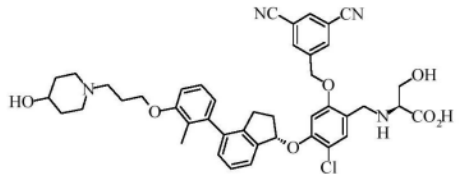
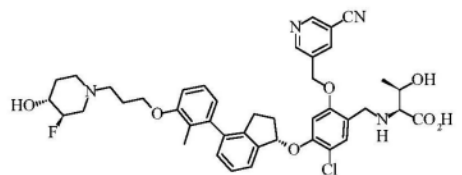
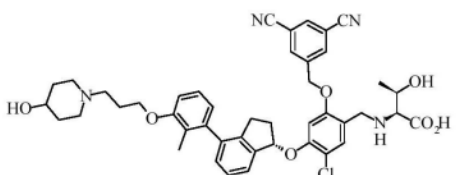
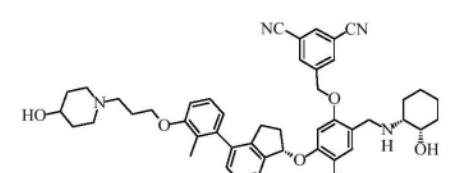
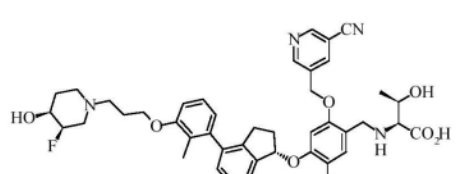
[0257]

	+++	757.20	1.90
	++	776.30	1.90
	+++	769.20	2.00
	+++	727.20	2.01
	+++	775.20	1.75
	+++	761.10	1.67

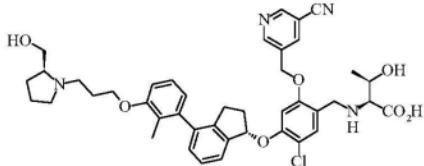
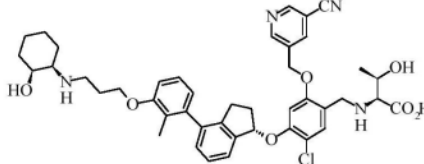
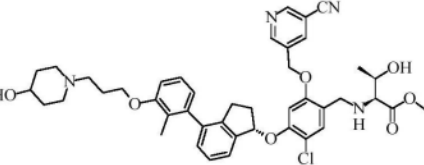
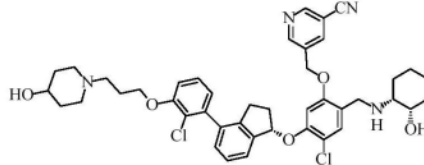
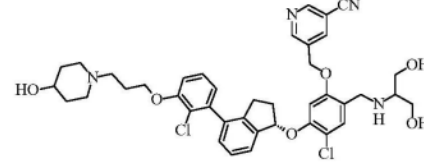
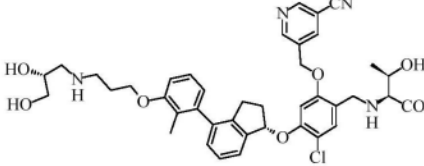
[0258]

	+++	775.20	1.68
	+++	755.20	1.80
	+++	751.20	2.07
	+++	767.20	1.84
	++	769.30	3.26*
	++	783.20	3.58*

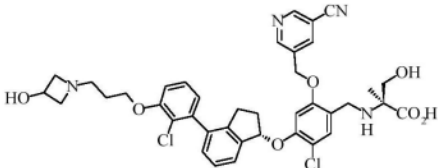
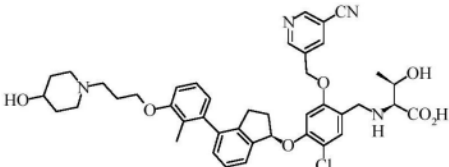
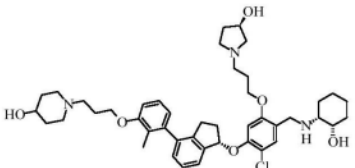
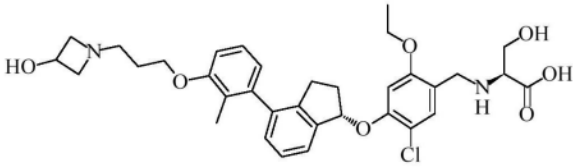
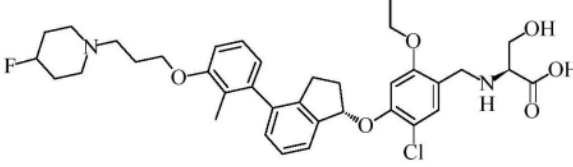
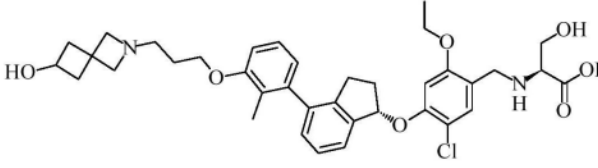
[0259]

	++	783.30	2.24
	+++	765.20	1.96
	++	774.30	1.70
	+++	779.30	2.02
	+++	775.30	2.30
	+++	774.30	1.70

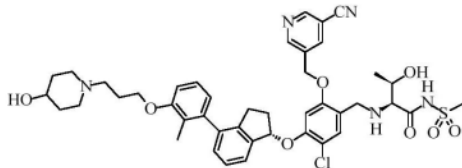
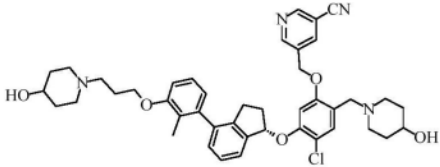
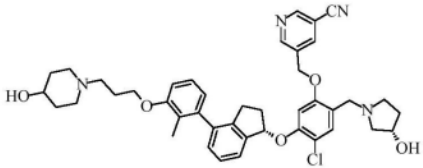
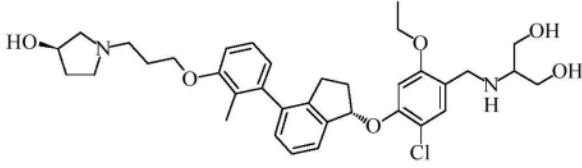
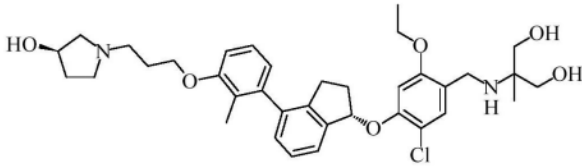
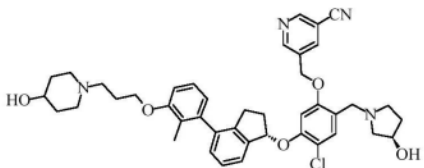
[0260]

	+++	755.20	1.90
	+++	769.20	2.07
	++	811.30	2.32
	+++	771.20	1.99
	+++	747.20	1.74
	+++	745.30	1.70

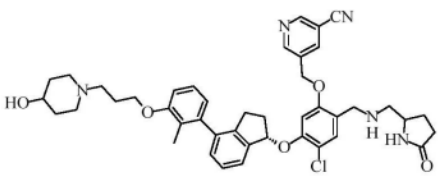
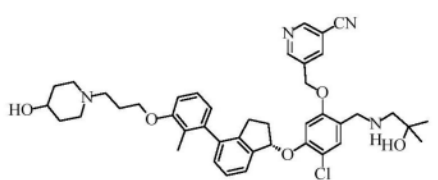
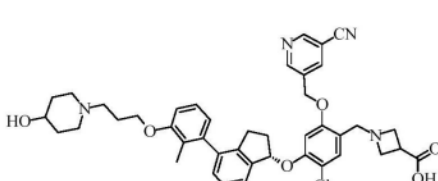
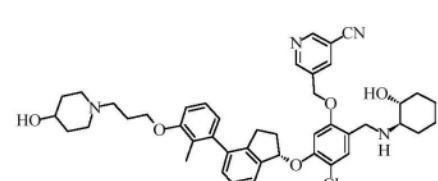
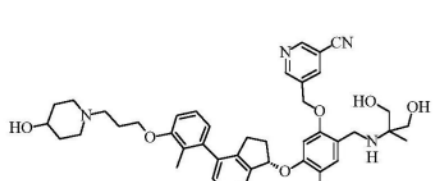
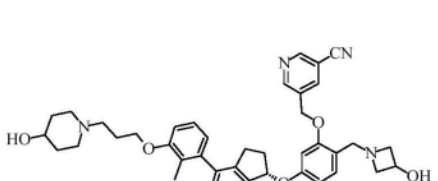
[0261]

	+++	747.20	1.90
	+++	755.20	1.68
	+++	762.30	1.20
	+++	625.20	1.88
	+++	655.20	1.76
	+++	665.20	1.76

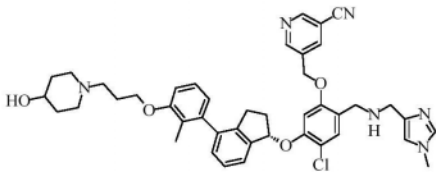
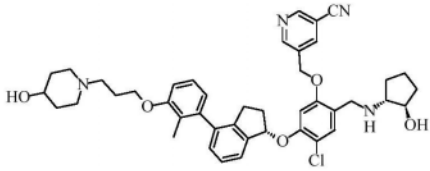
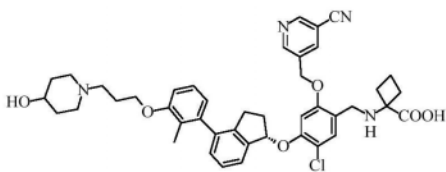
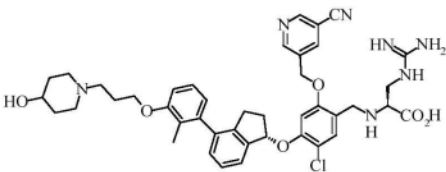
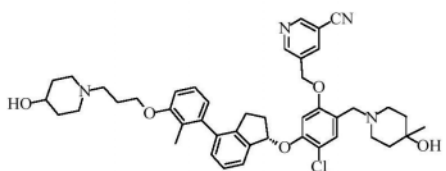
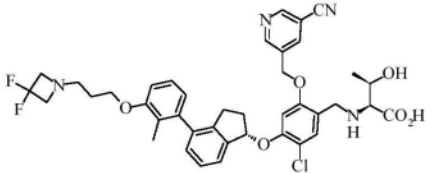
[0263]

	+++	832.70	2.03
	+++	737.20	1.70
	+++	723.20	1.56
	+++	625.20	1.64
	+++	639.30	1.85
	+++	723.20	1.77

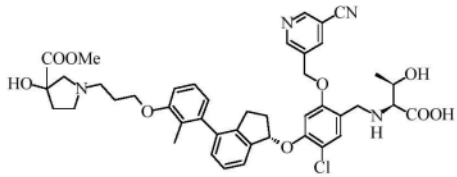
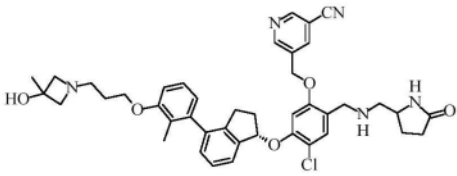
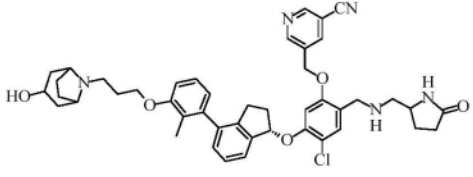
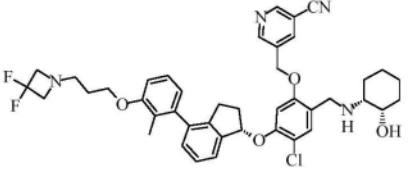
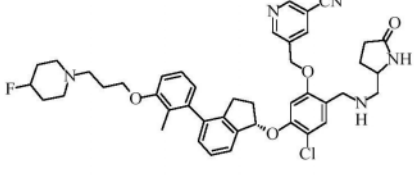
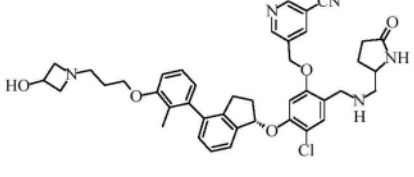
[0264]

	+++	750.30	1.55
	+++	725.30	1.79
	+++	737.20	2.51
	+++	751.20	1.91
	++	741.30	1.54
	+++	709.20	2.06

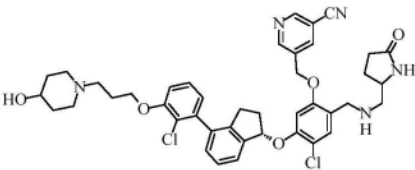
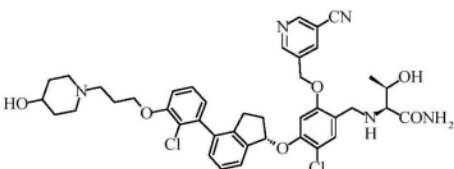
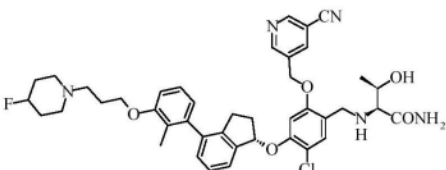
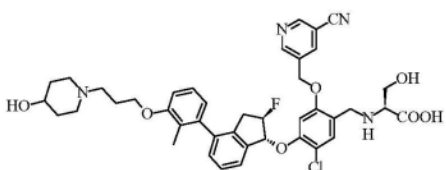
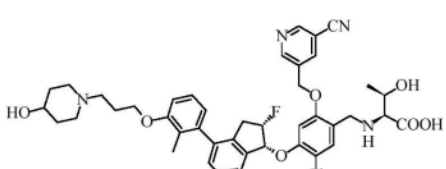
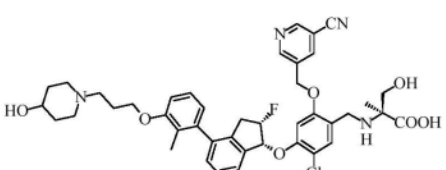
[0265]

	+++	747.20	1.65
	+++	737.20	1.83
	+++	751.20	1.88
	+++	782.30	1.76
	+++	751.20	1.64
	+++	755.20	1.70

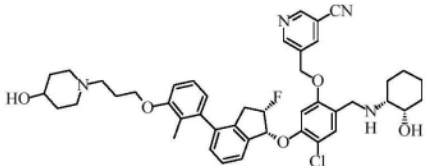
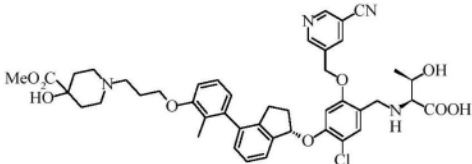
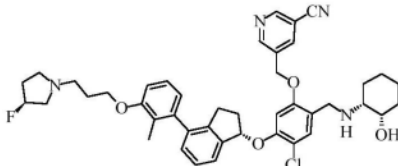
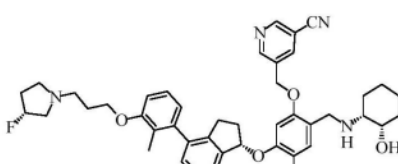
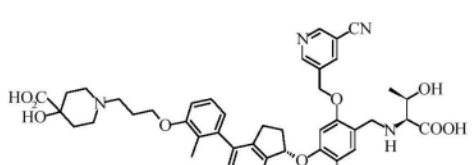
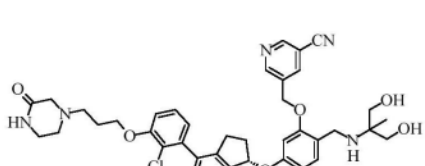
[0266]

	+++	799.70	1.89
	+++	736.20	1.65
	+++	776.20	1.63
	+++	751.20	2.20
	+++	752.20	1.66
	+++	722.20	1.56

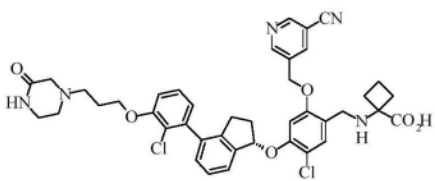
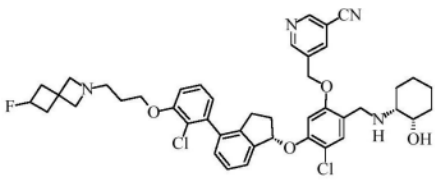
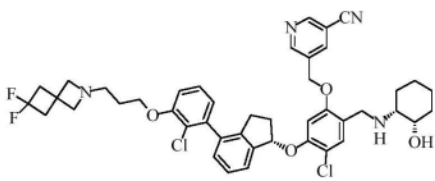
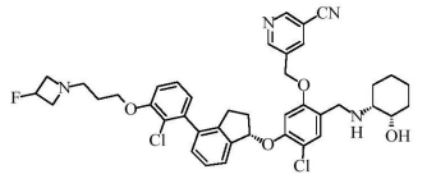
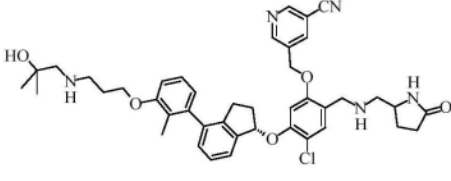
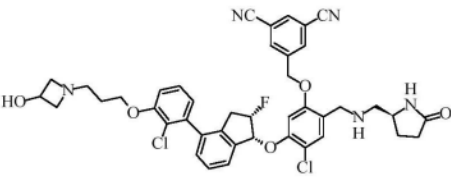
[0267]

	+++	770.30	1.62
	+++	774.20	1.62
	++	756.20	1.68
	+++	759.20	1.83
	+++	773.20	1.74 [#]
	+++	773.20	1.76 [#]

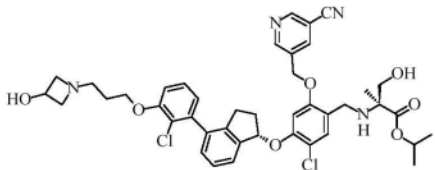
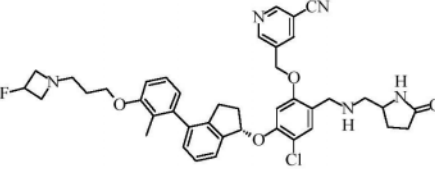
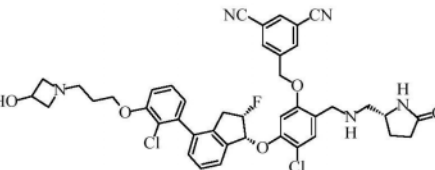
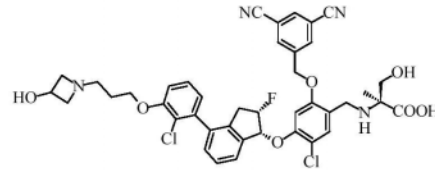
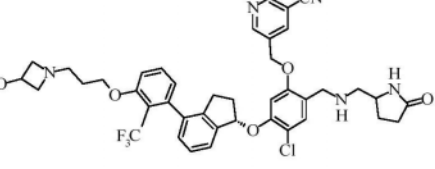
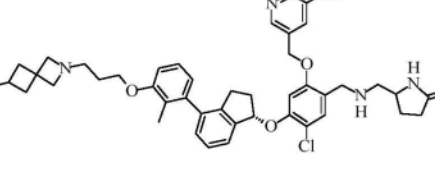
[0268]

	+++	769.20	1.61 [#]
	+++	713.20	1.62
	+++	739.20	2.20
	+++	739.20	2.10
	+++	799.20	1.79
	+++	760.70	2.26

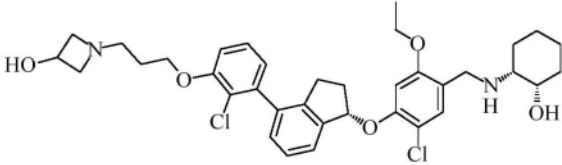
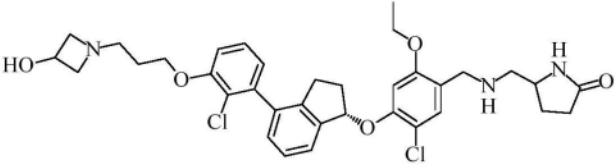
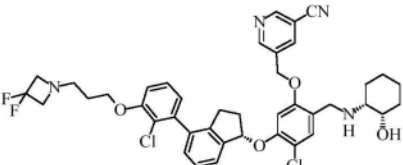
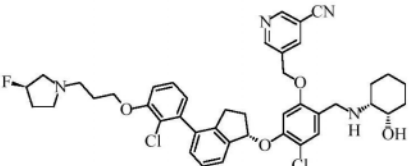
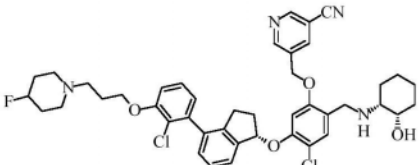
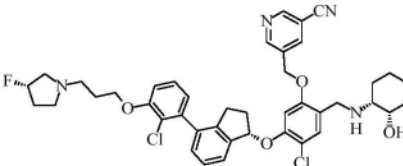
[0269]

	+++	770.70	2.35*
	+++	785.30	2.20
	+++	803.20	2.70
	+++	746.80	2.30
	+++	738.60	1.86
	++	784.70	1.73 [#]

[0271]

	+++	789.50	2.02
	+++	724.80	3.19
	+++	784.50	1.84 [#]
	+++	789.50	1.78 [#]
	++	776.50	1.67
	++	764.80	3.83

[0272]

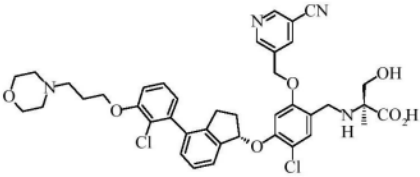
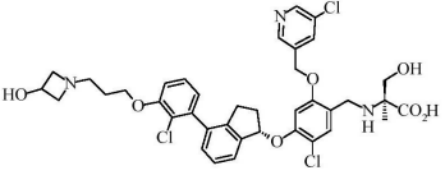
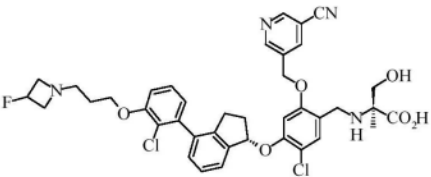
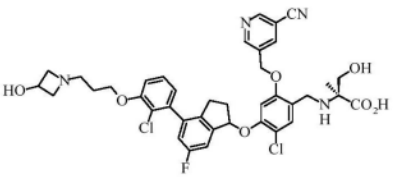
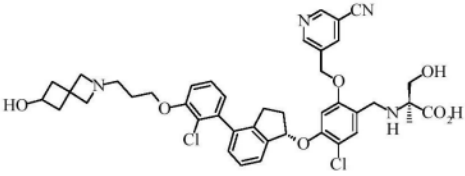
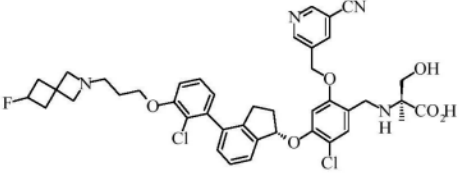
	++	655.20	1.30
	++	654.20	1.14
	++	763.50	2.07
	+++	759.50	1.70
	+++	773.20	3.05*
	+++	759.50	1.90

[0273]

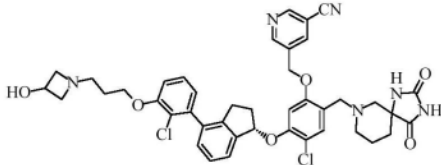
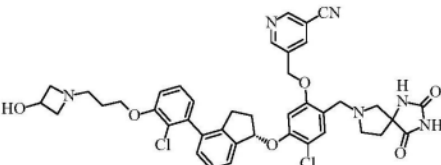
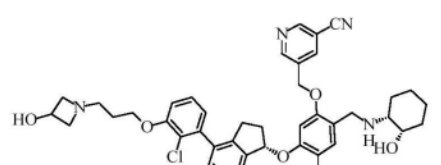
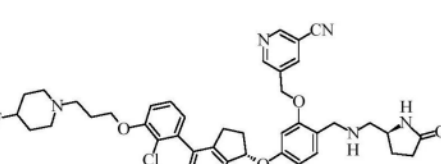
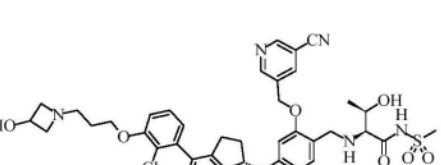
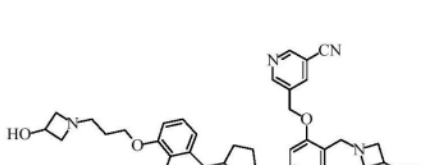
	++	814.50	1.83
	++	786.30	1.69
	++	675.60	1.67
	+++	618.60	2.68
	++	652.20	1.99
	++	702.30	1.64 [#]

[0275]

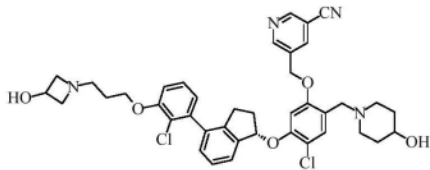
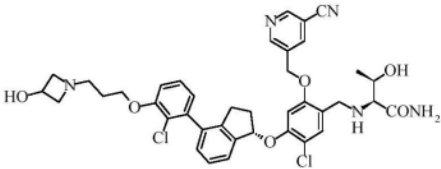
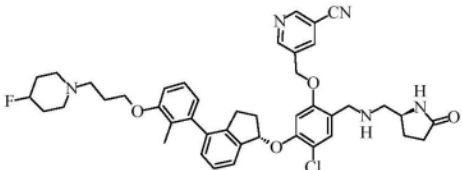
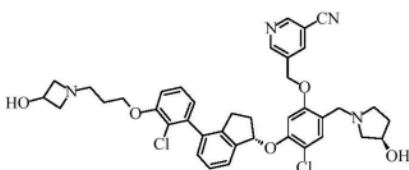
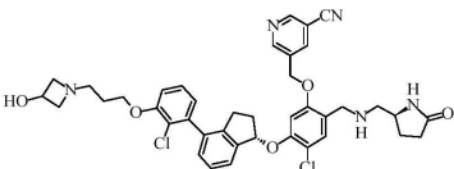
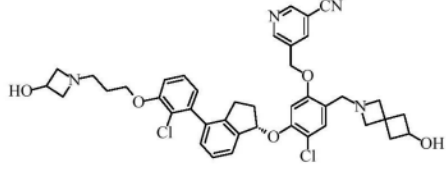
[0276]

	+++	761.20	1.41
	+++	758.10	1.60
	+++	749.20	1.22
	+++	765.20	1.55
	+++	787.20	2.20
	+++	789.20	1.65

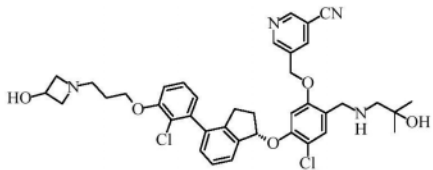
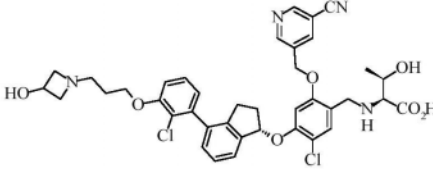
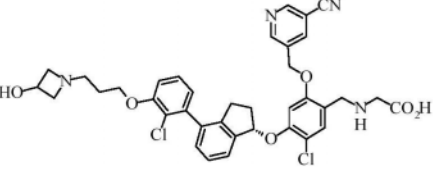
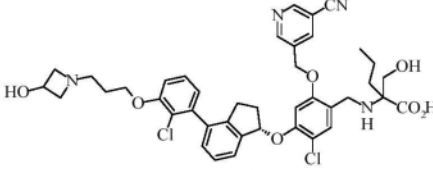
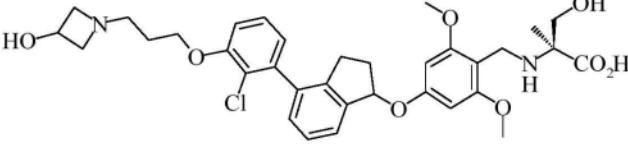
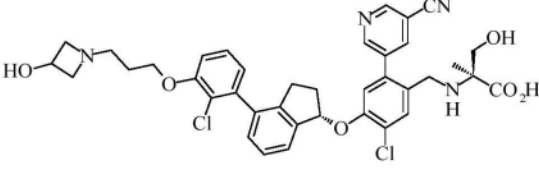
[0277]

	+++	798.70	1.80
	++	783.20	1.60
	+++	743.20	1.80
	+++	772.20	1.81
	+++	824.10	1.85
	+++	701.10	1.95

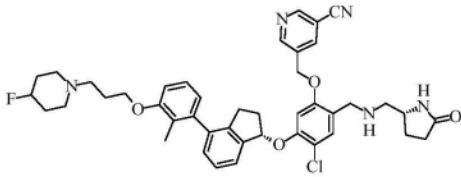
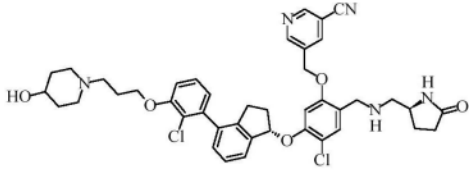
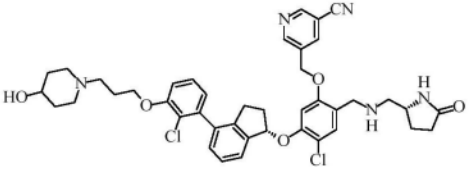
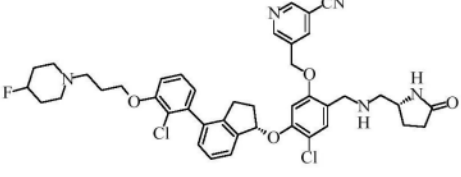
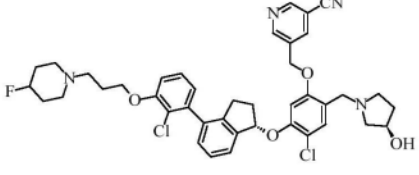
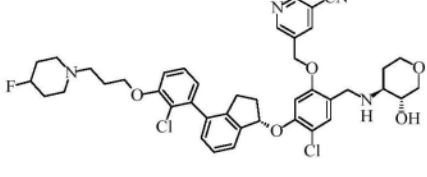
[0278]

	+++	729.20	0.53
	+++	746.20	0.40
	+++	752.20	1.90
	+++	715.10	1.94
	+++	742.00	1.79
	+++	741.00	2.03

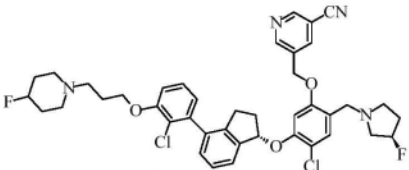
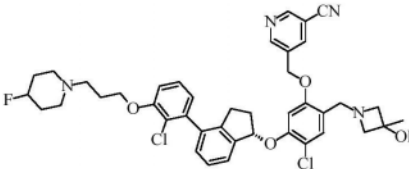
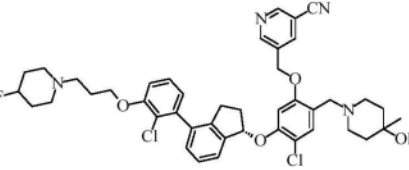
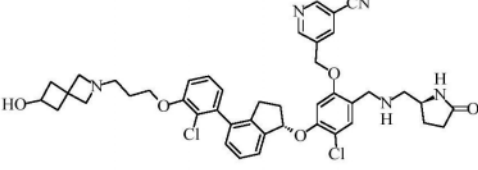
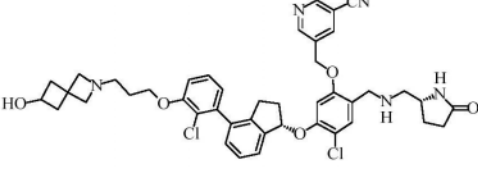
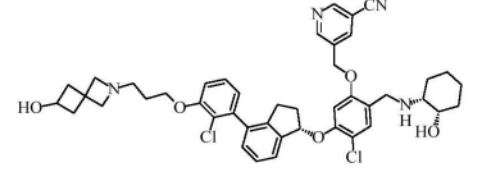
[0279]

	+++	717.00	2.03
	+++	747.20	1.82
	+++	703.20	1.87
	+++	775.20	1.64
	++	641.20	2.68*
	+++	717.20	1.80

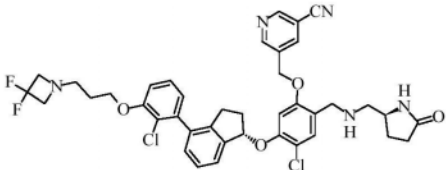
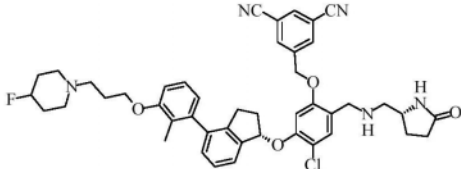
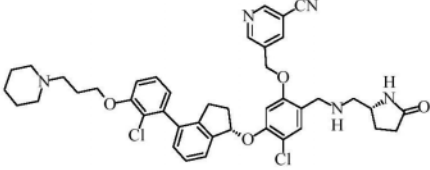
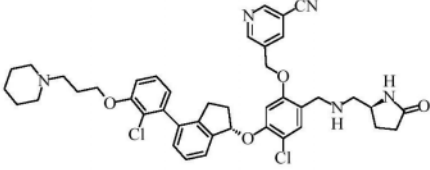
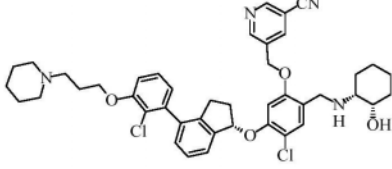
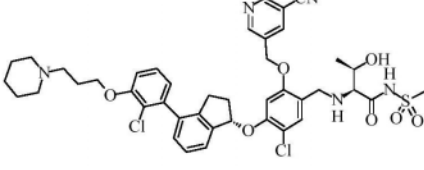
[0280]

	+++	752.20	1.90
	+++	772.20	1.45
	+++	770.20	1.45
	+++	774.20	1.52
	+++	745.20	1.57
	+++	775.20	1.53

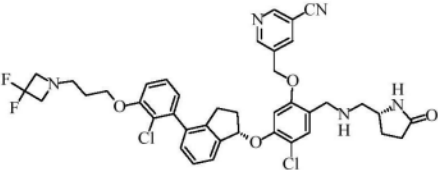
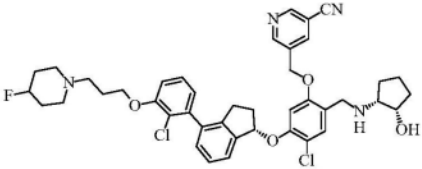
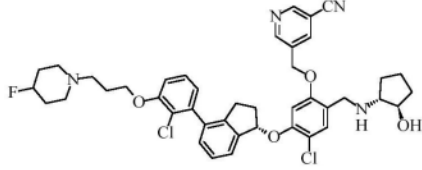
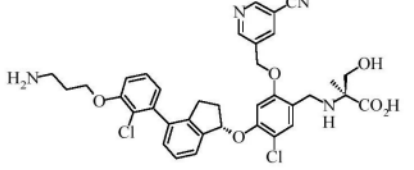
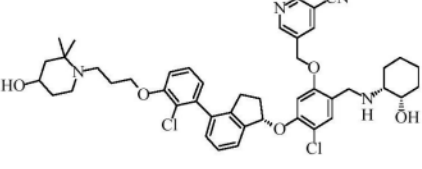
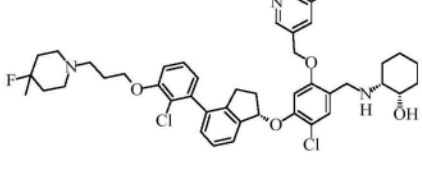
[0281]

	+++	747.10	2.27
	+++	745.20	1.95
	+++	773.20	1.87
	+++	783.20	1.70
	+++	783.20	1.70
	+++	783.20	1.90

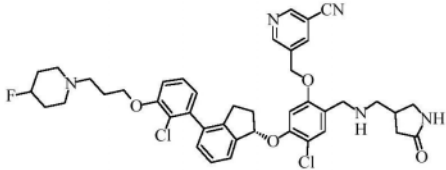
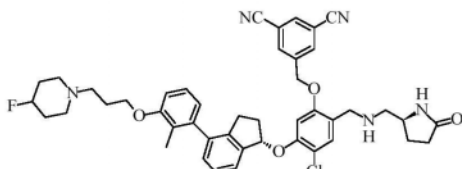
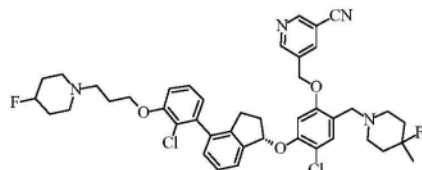
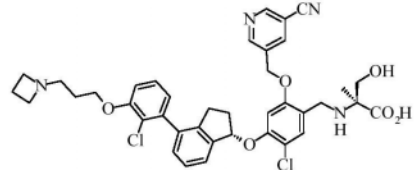
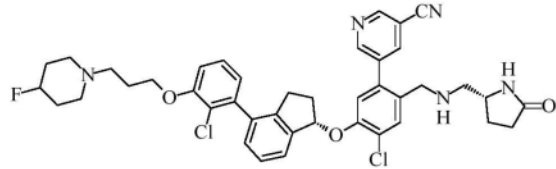
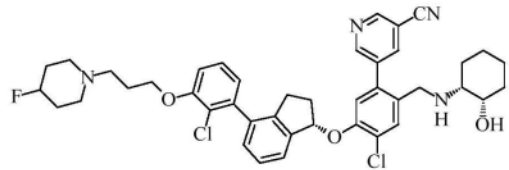
[0282]

	++	762.20	1.70
	++	776.10	2.17
	+++	754.10	1.87
	+++	754.10	1.90
	+++	755.10	2.33
	+++	836.00	2.05

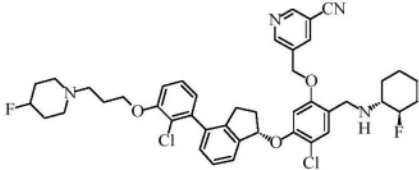
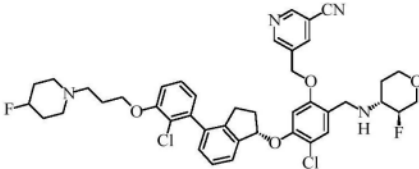
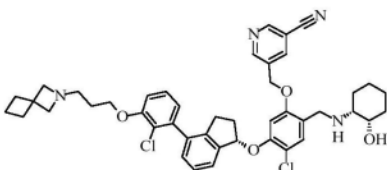
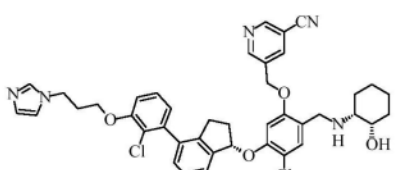
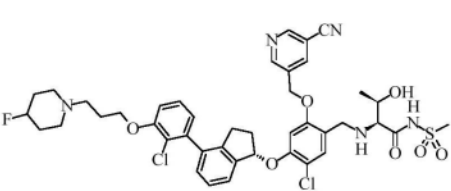
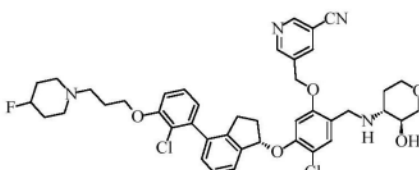
[0283]

	++	762.20	1.70
	+++	759.20	1.80
	+++	759.20	1.80
	+++	691.00	1.60
	+++	799.10	2.17
	+++	787.20	2.08

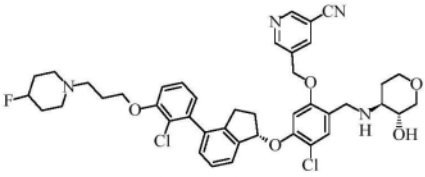
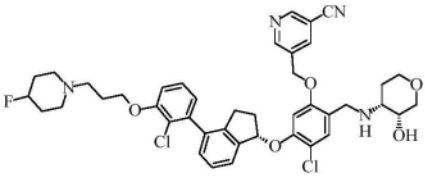
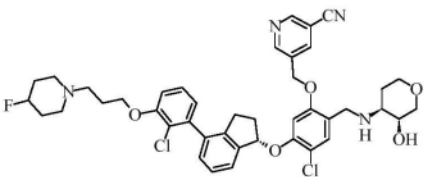
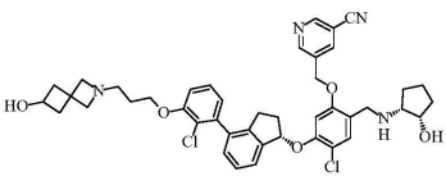
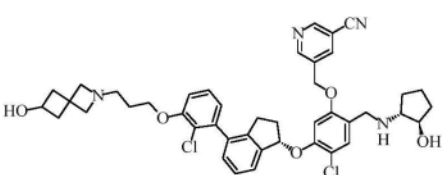
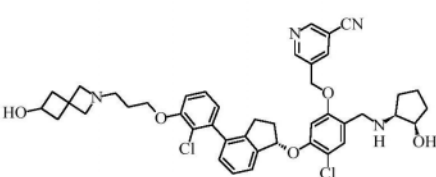
[0285]

	+++	774.20	1.70
	+++	776.20	1.92
	++	775.20	1.80
	+++	731.20	1.36
	+	742.20	1.66
	++	743.20	2.02

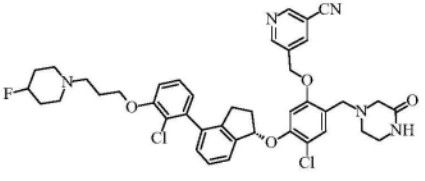
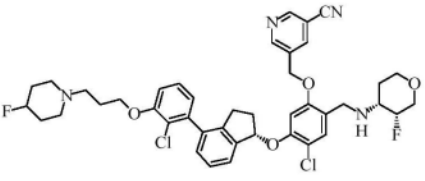
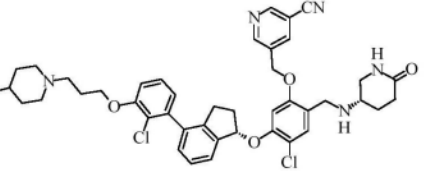
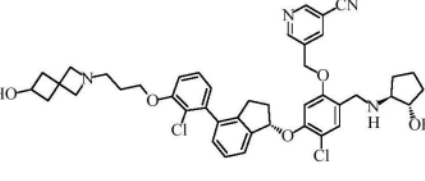
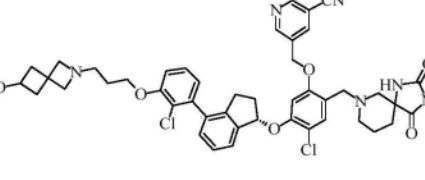
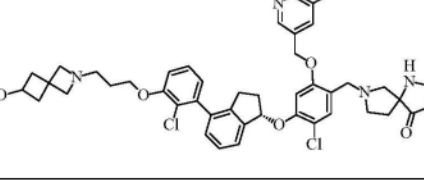
[0286]

	++	775.20	3.26*
	++	777.20	3.06*
	+++	652.20	2.51
	++	738.20	2.27
	+++	854.10	2.09
	+++	775.20	2.06

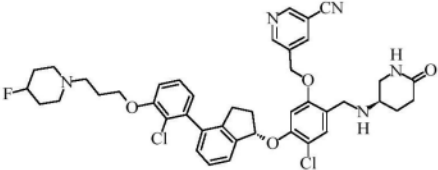
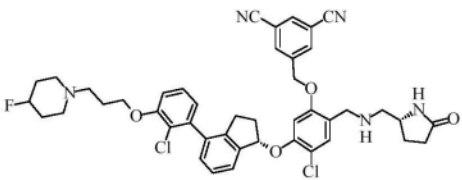
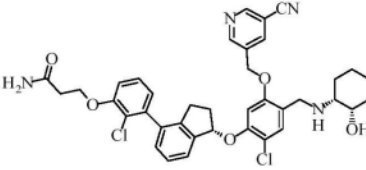
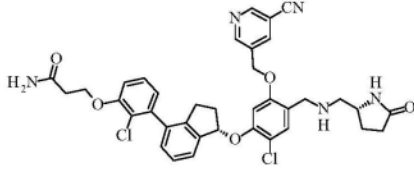
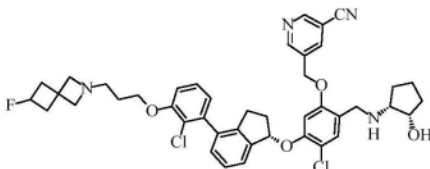
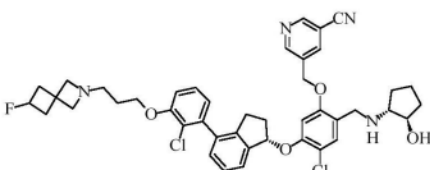
[0287]

	+++	775.20	2.23
	+++	775.20	2.27
	+++	775.20	2.15
	+++	769.20	1.90
	+++	769.20	1.90
	+++	769.20	1.80

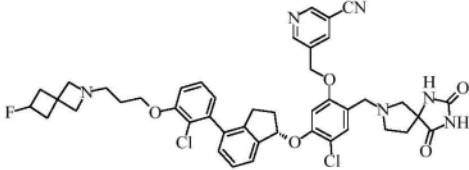
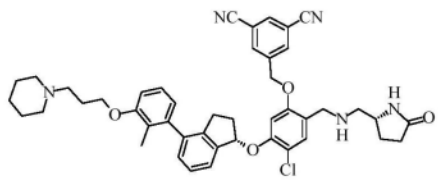
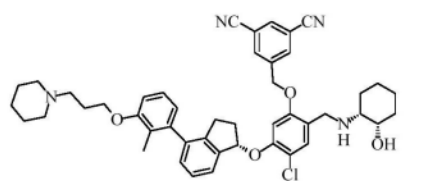
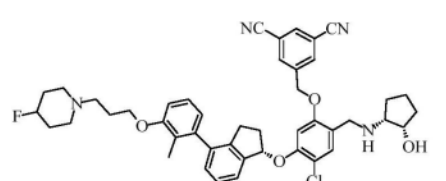
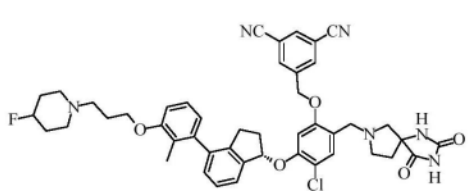
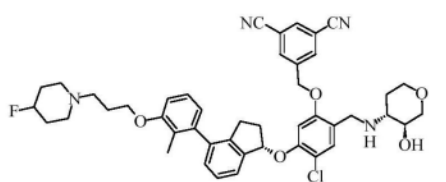
[0288]

	++	758.20	2.30
	++	777.20	2.95*
	+++	772.20	1.89
	+++	769.20	1.90
	++	837.20	1.90
	++	823.20	1.80

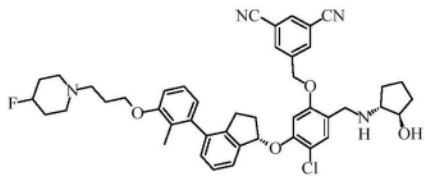
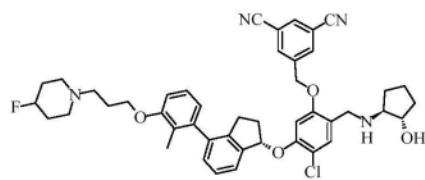
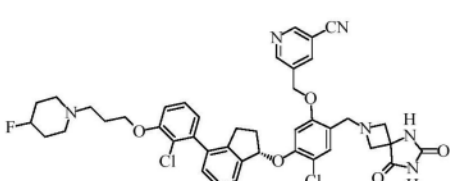
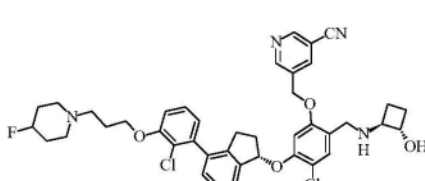
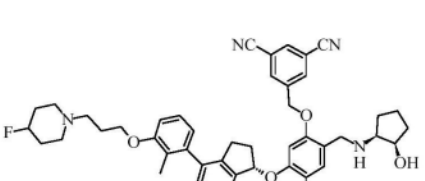
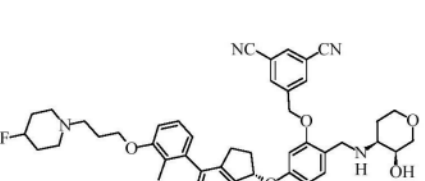
[0289]

	+++	772.20	2.12
	+++	796.20	2.27
	++	701.20	1.53
	++	700.20	1.34
	+++	771.20	2.00
	+++	771.20	2.20

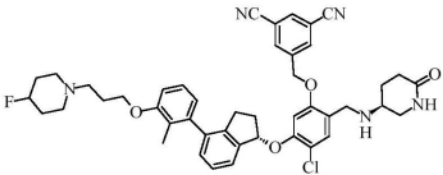
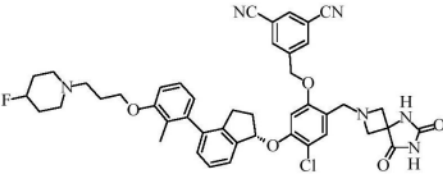
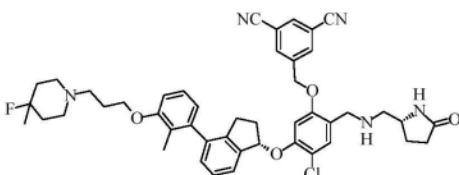
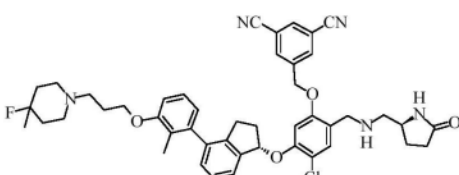
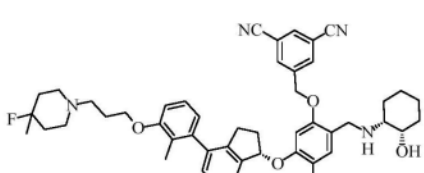
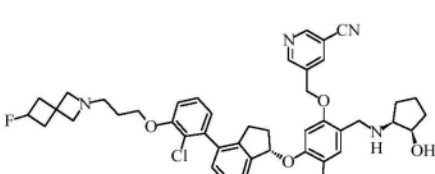
[0290]

	++	825.20	2.10
	+++	758.30	2.23
	+++	759.20	2.69
	+++	763.20	2.08
	++	817.20	2.06
	+++	779.30	1.95

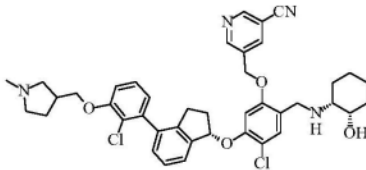
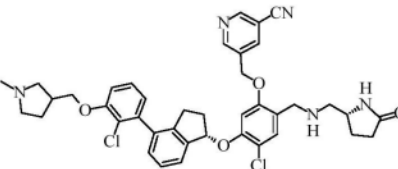
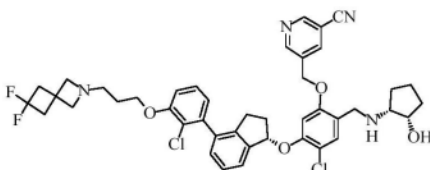
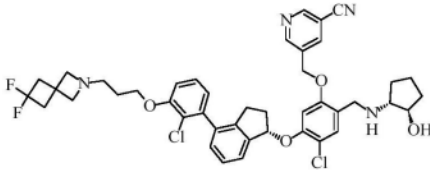
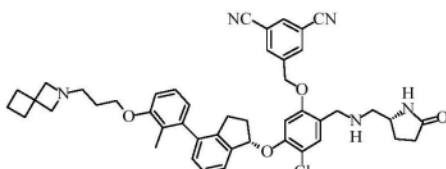
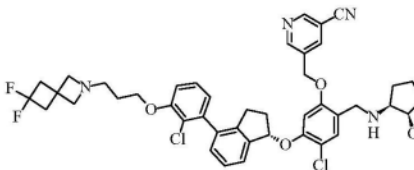
[0291]

	+++	763.20	2.14
	+++	763.20	1.99
	+++	799.20	2.00
	+++	745.20	2.10
	+++	763.20	2.42
	+++	779.30	2.07

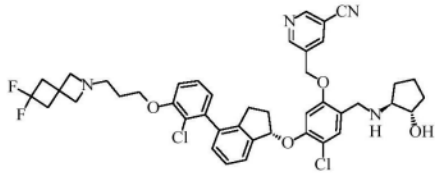
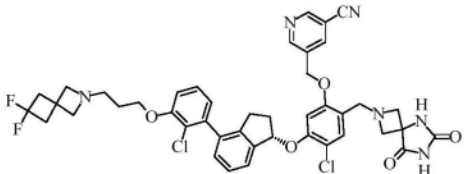
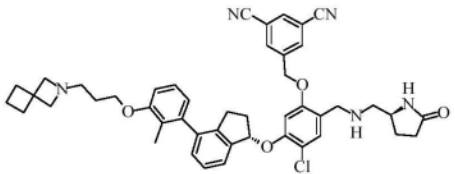
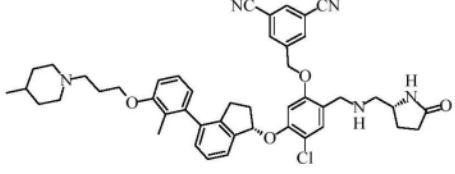
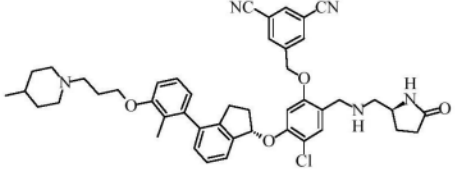
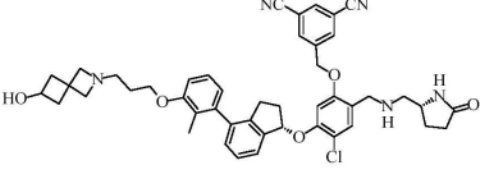
[0292]

	++	776.20	2.29
	++	803.20	2.20
	++	790.20	2.38
	++	790.30	1.98
	++	757.30	2.20
	+++	771.20	2.20

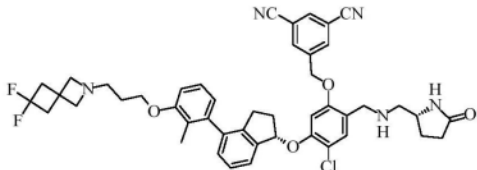
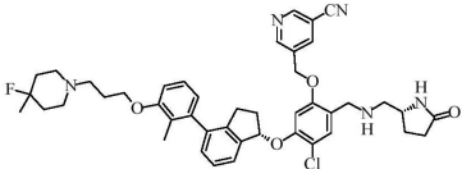
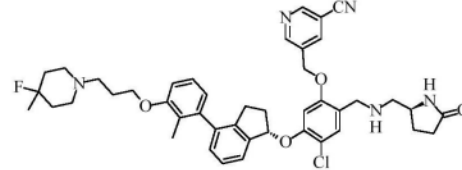
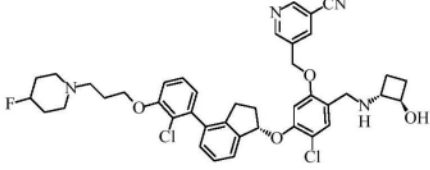
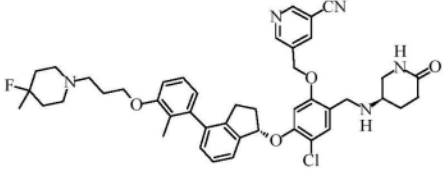
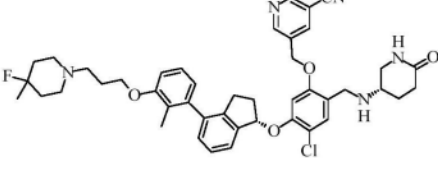
[0294]

	+++	727.20	2.45
	+++	726.20	2.01
	+++	789.20	2.00
	+++	789.20	1.90
	++	770.20	2.58
	+++	789.20	2.30

[0295]

	+++	789.20	1.80
	++	829.00	2.00
	+++	770.10	2.62
	+++	772.20	2.51
	+++	772.20	2.50
	+++	786.20	2.08

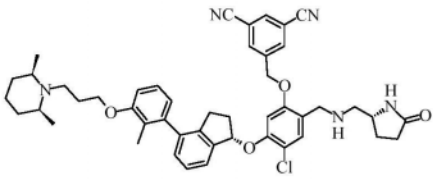
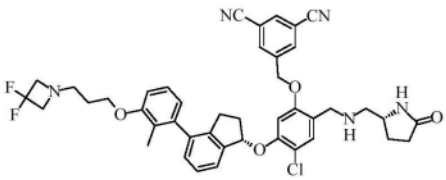
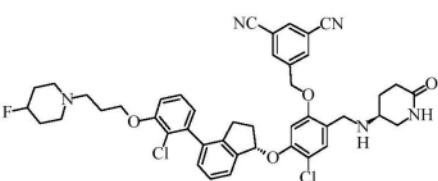
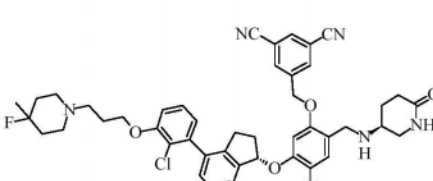
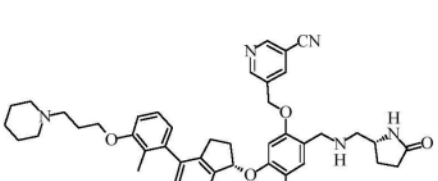
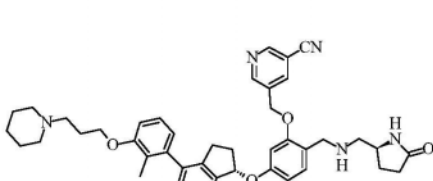
[0296]

	++	806.30	1.84
	++	766.20	3.32*
	+++	766.20	3.37*
	+++	745.20	1.80
	+++	766.30	1.33
	++	766.20	1.30

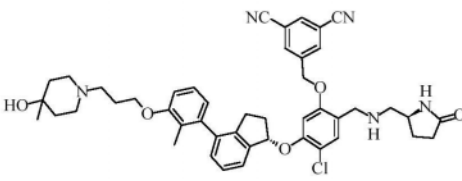
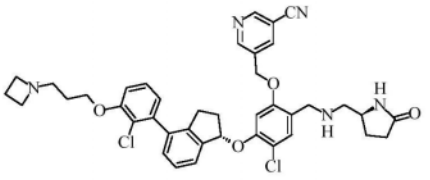
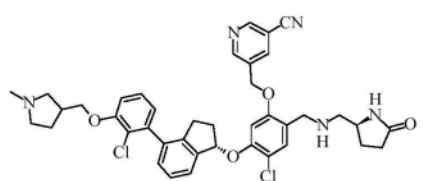
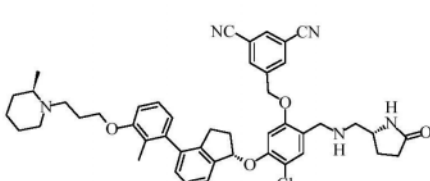
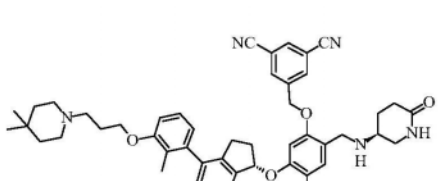
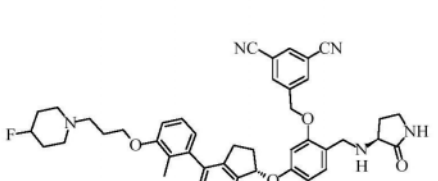
[0297]

	+++	757.20	2.00
	+++	757.20	1.80
	+++	788.20	2.44
	+++	776.20	1.88
	++	775.10	2.10
	+++	775.20	2.00

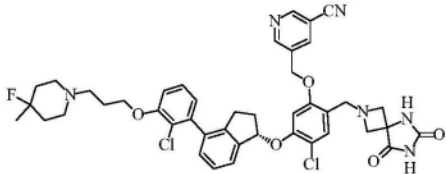
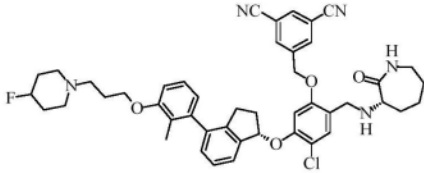
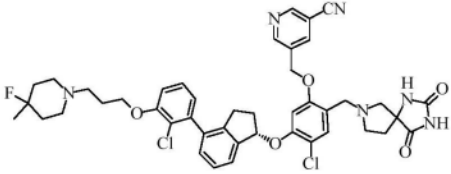
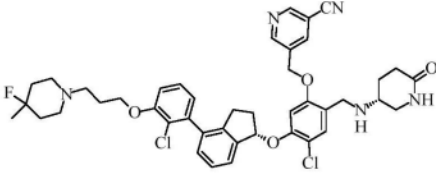
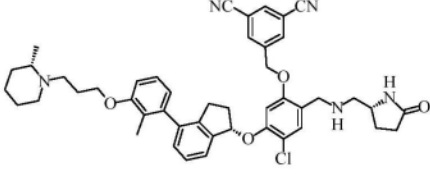
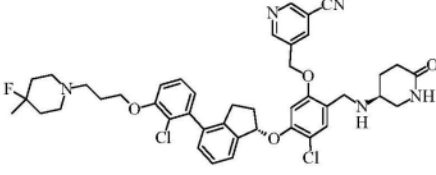
[0298]

	++	786.30	2.43
	++	766.20	2.19
	++	796.20	1.86
	++	810.20	2.10
	+++	734.20	3.12*
	+++	734.20	3.26*

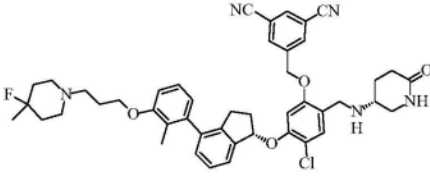
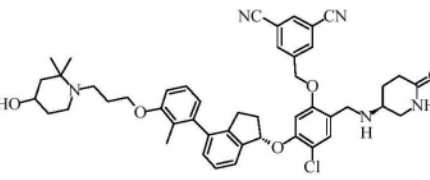
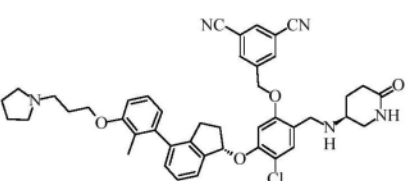
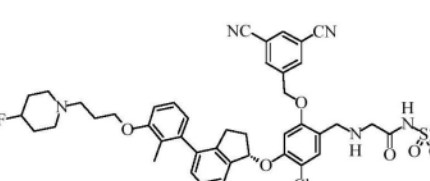
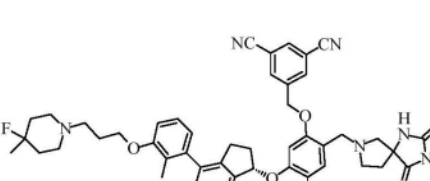
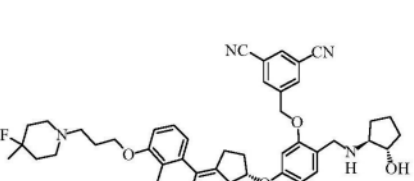
[0299]

	+++	788.30	1.92*
	+++	726.20	2.02
	+++	726.20	1.94
	+++	772.20	2.16
	++	786.30	2.11
	++	762.20	1.92

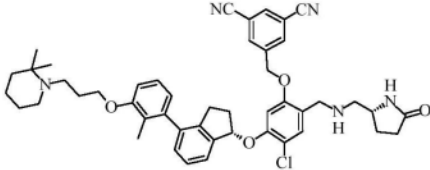
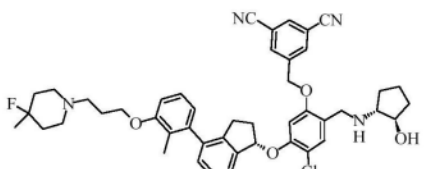
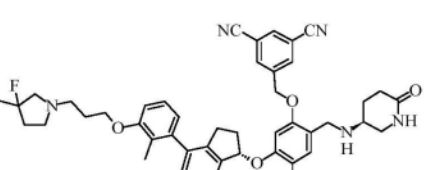
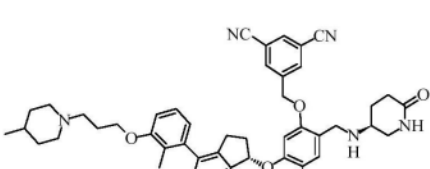
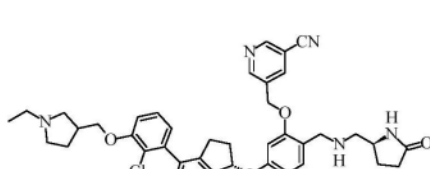
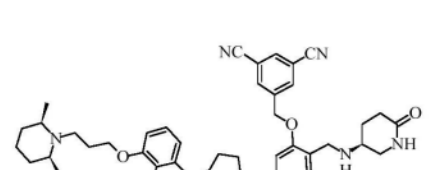
[0300]

	++	813.00	2.20
	++	790.20	2.21
	++	827.20	2.00
	++	786.20	1.70
	++	772.20	2.38
	++	787.20	1.90

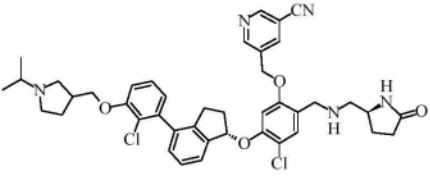
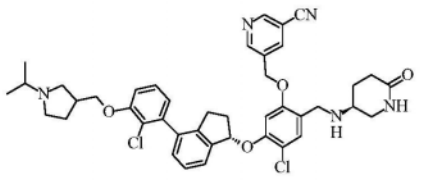
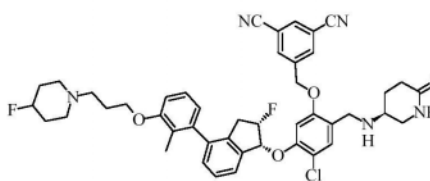
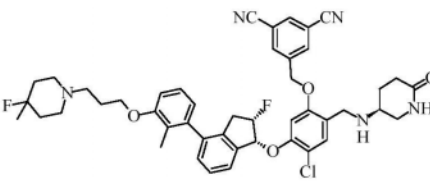
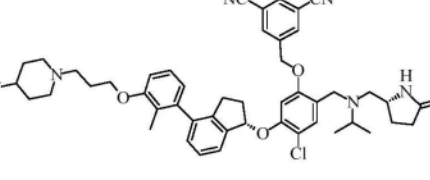
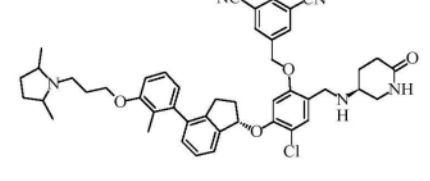
[0302]

	++	790.30	2.00
	+++	802.20	1.96
	+++	744.30	2.02
	+++	814.20	2.20
	++	831.30	2.20
	++	777.30	2.00

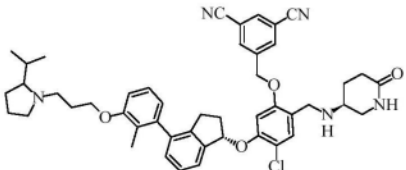
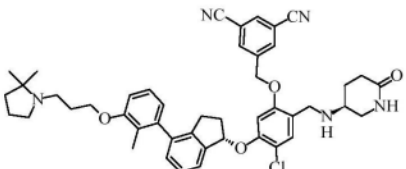
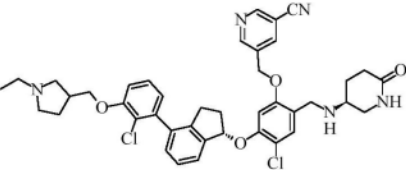
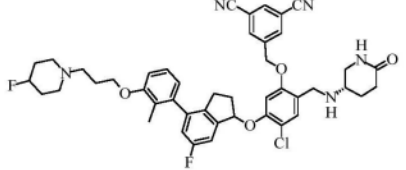
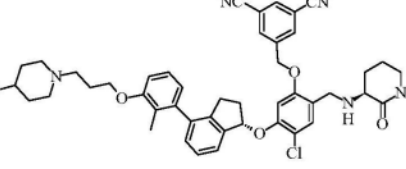
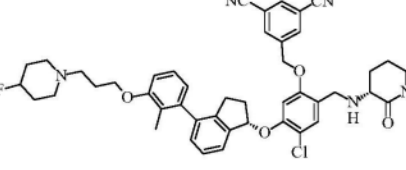
[0303]

	++	786.30	2.25
	++	778.40	2.40
	++	776.20	2.00
	++	773.90	1.80
	+++	739.80	1.77
	++	787.90	1.80

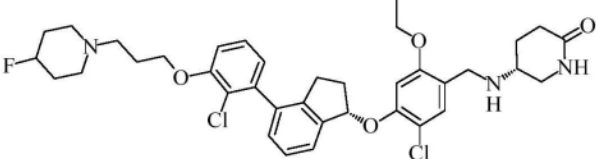
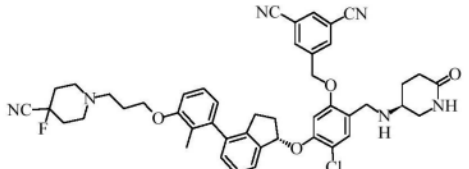
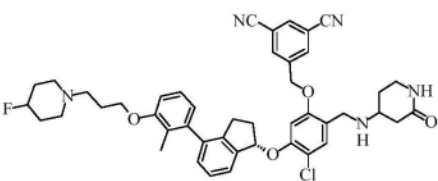
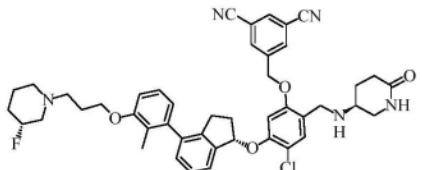
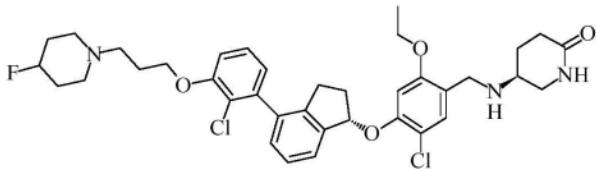
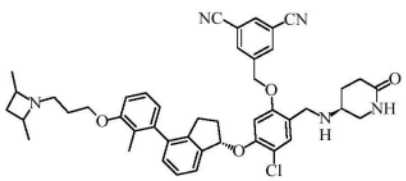
[0304]

	+++	753.80	0.45
	+++	754.20	2.15
	++	794.20	1.92 [#]
	++	808.20	1.99 [#]
	++	878.20	2.95 [*]
	+++	773.90	2.00

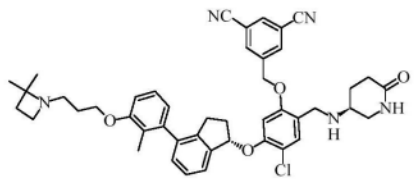
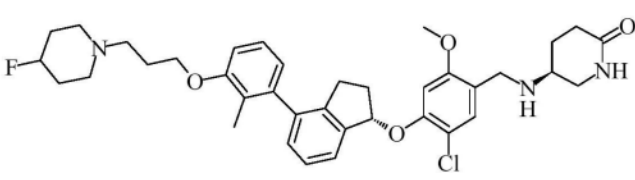
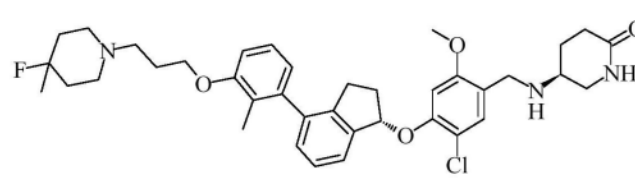
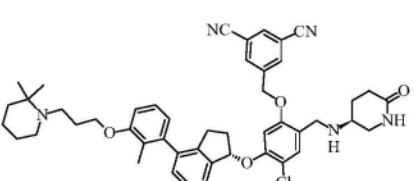
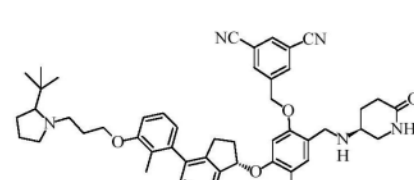
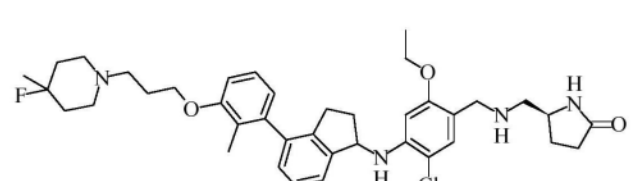
[0305]

	++	787.90	1.70
	+++	771.90	1.80
	+++	740.10	1.86
	++	794.20	1.93
	++	776.20	1.86
	++	776.20	1.88

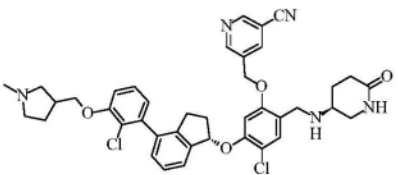
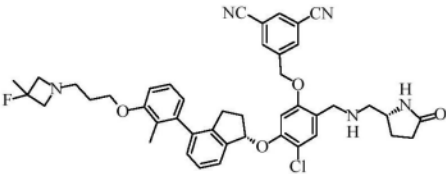
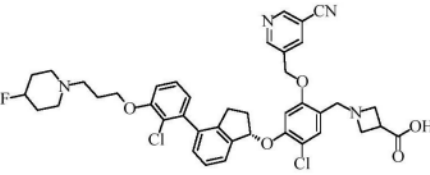
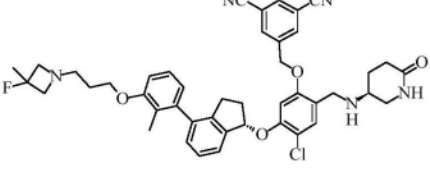
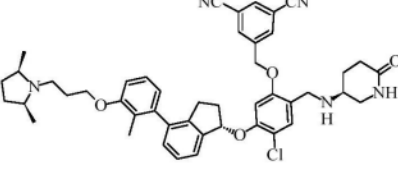
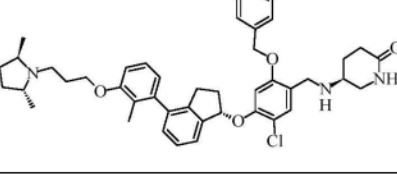
[0307]

	++	684.20	1.71
	++	800.80	1.90
	+++	775.90	1.77
	++	775.90	1.70
	++	684.20	1.77
	+++	757.90	2.00

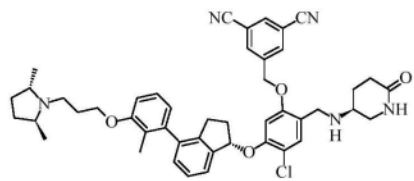
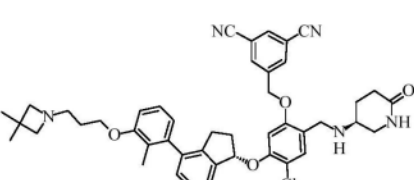
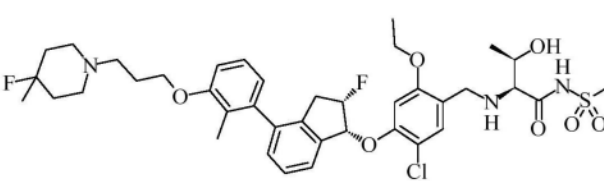
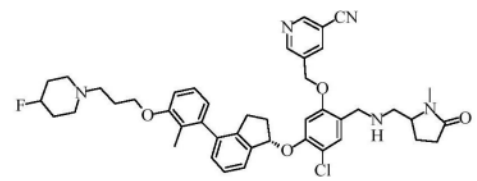
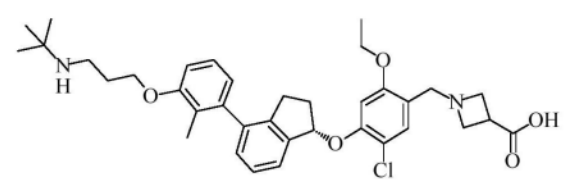
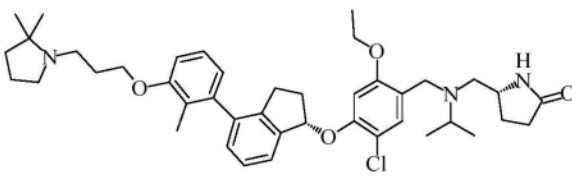
[0308]

	+++	759.90	1.90
	++	650.30	1.71
	++	664.20	1.74
	++	785.90	1.90
	++	800.90	2.00
	++	677.20	1.79

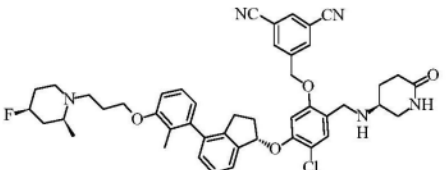
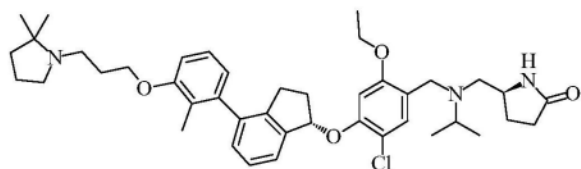
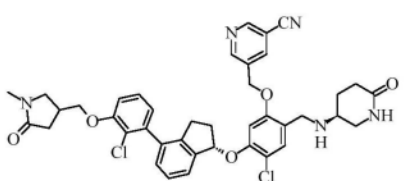
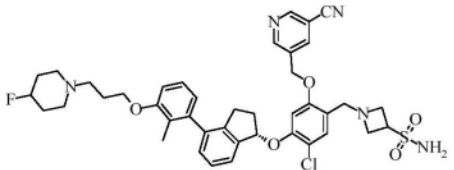
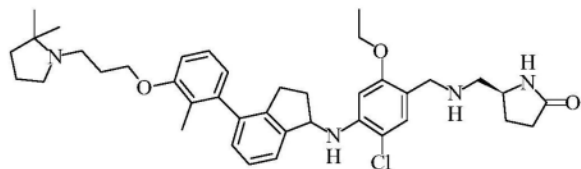
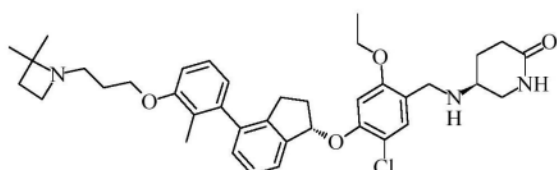
[0309]

	++	726.20	1.75
	++	762.20	1.90
	+++	759.10	2.33
	++	762.20	1.91
	+++	773.90	2.00
	+++	773.90	2.00

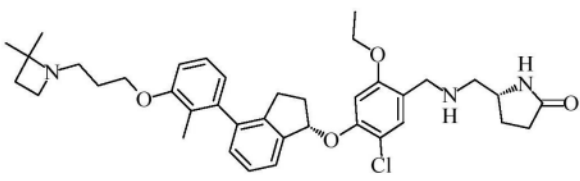
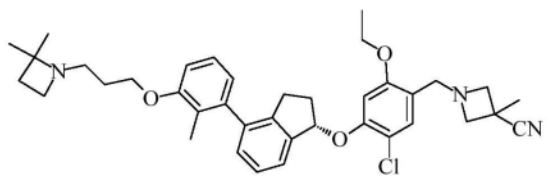
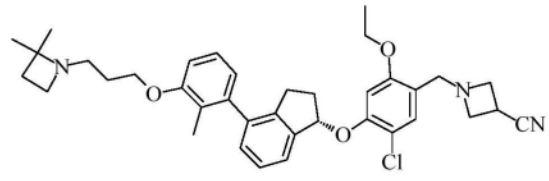
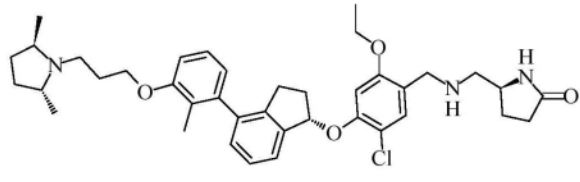
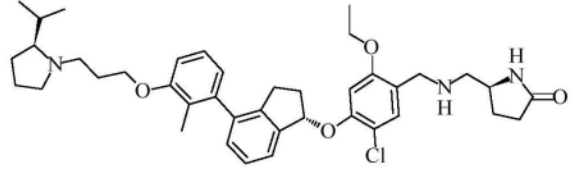
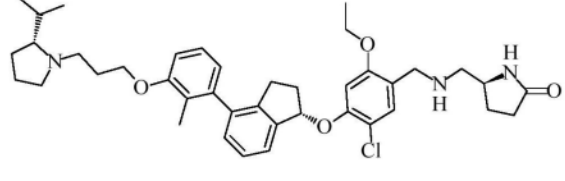
[0310]

	+++	773.90	2.00
	+++	757.90	1.90
	++	778.20	1.94 [#]
	++	766.20	1.87*
	++	621.30	1.74*
	+	706.20	1.93

[0311]

	++	789.80	1.90
	++	702.30	1.68
	++	740.10	2.05
	++	774.20	2.13
	++	659.20	1.91
	++	646.00	1.90

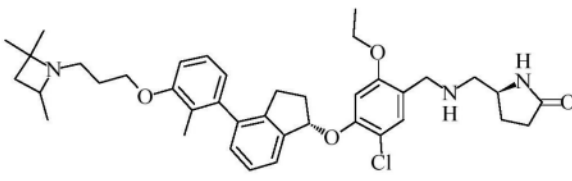
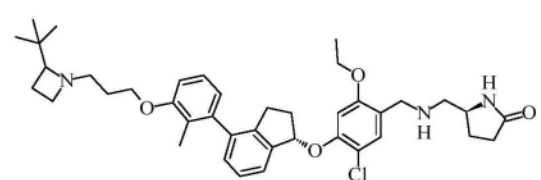
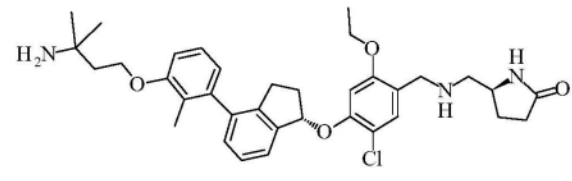
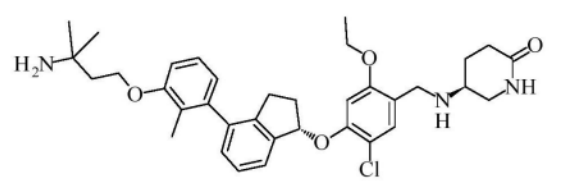
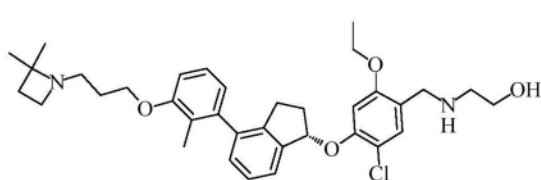
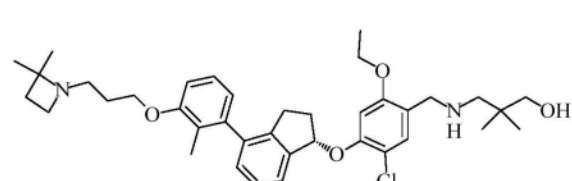
[0313]

	++	646.00	1.90
	++	628.20	1.97
	++	614.20	1.92
	+++	660.00	1.90
	++	674.00	1.90
	+++	674.00	2.00

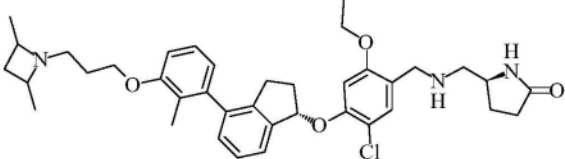
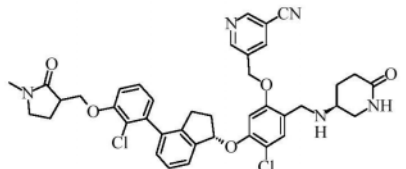
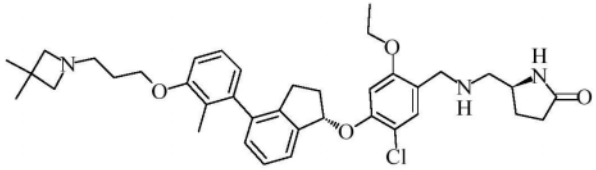
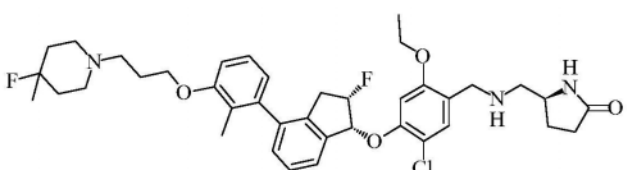
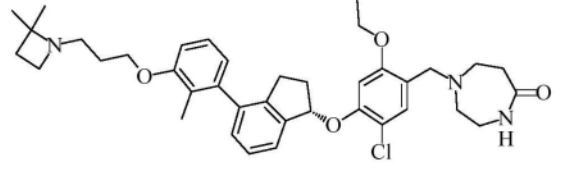
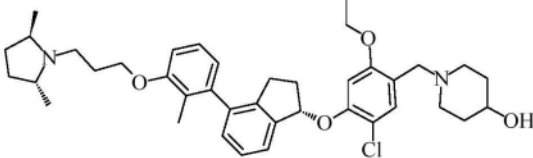
[0314]

	+++	648.30	1.82
	++	660.30	1.89
	++	661.20	1.95
	+++	634.20	1.81
	+++	660.00	1.80
	++	674.00	1.90

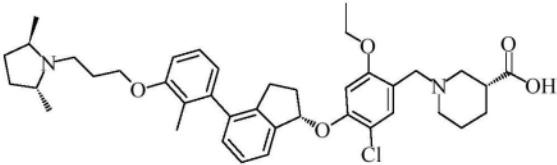
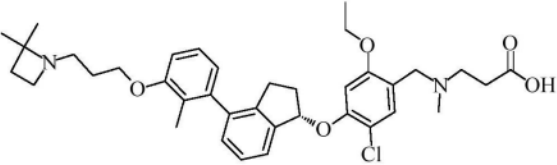
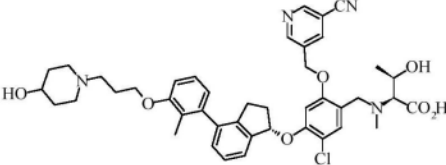
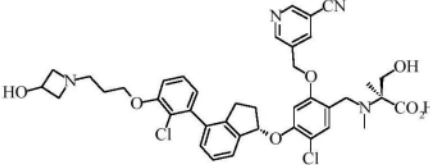
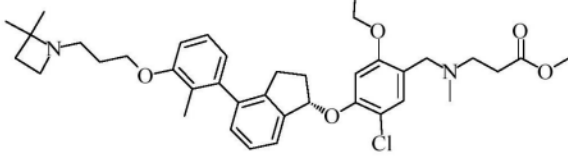
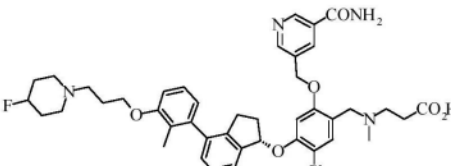
[0315]

	+++	660.00	1.70
	++	674.30	2.01
	++	606.20	1.56
	++	606.20	1.66
	+++	593.00	1.90
	++	635.00	2.00

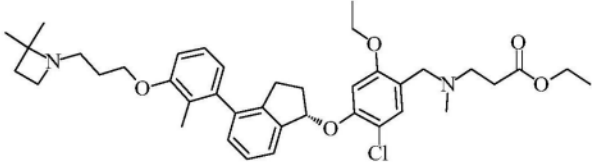
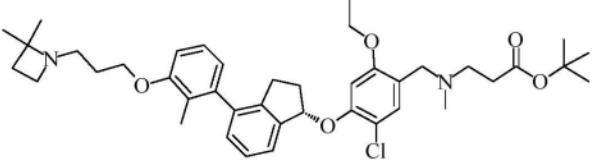
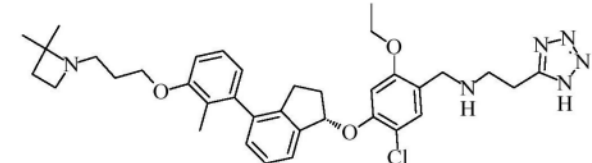
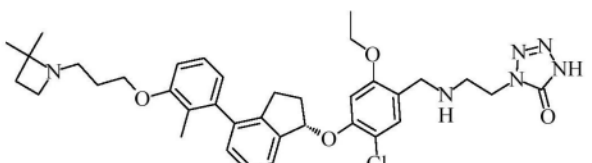
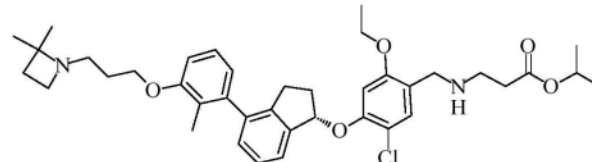
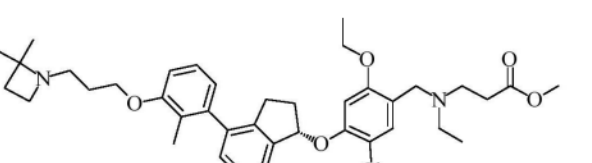
[0316]

	+++	646.00	1.90
	++	740.10	2.13
	++	646.00	1.80
	++	696.20	2.04 [#]
	++	646.20	2.00
	++	647.00	1.90

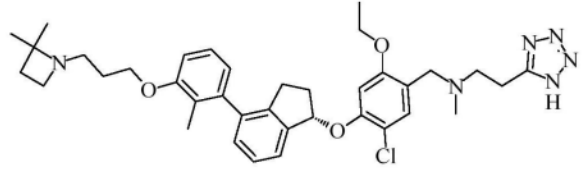
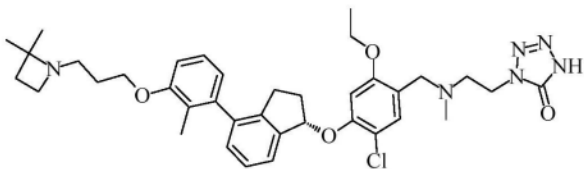
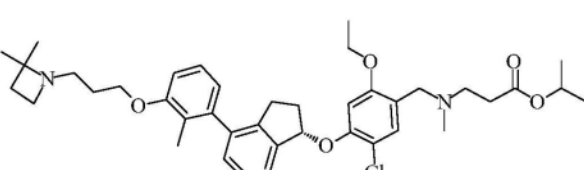
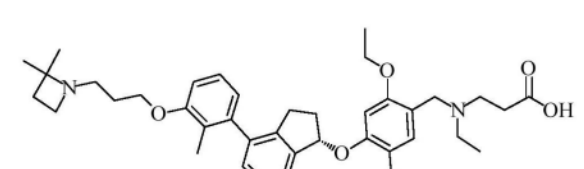
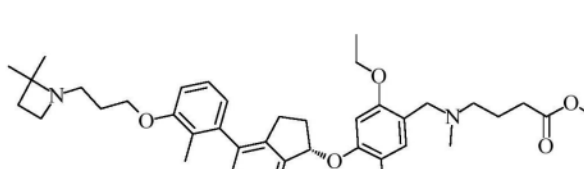
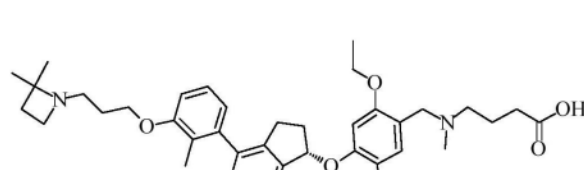
[0318]

	++	675.30	2.10
	++	635.30	1.70
	+++	769.20	2.17
	+++	761.10	2.08
	++	651.40	1.70
	+++	759.30	2.15

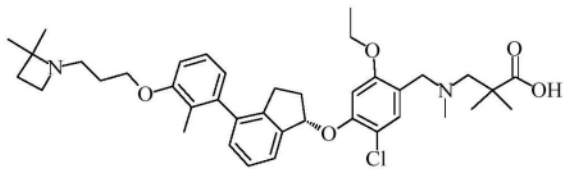
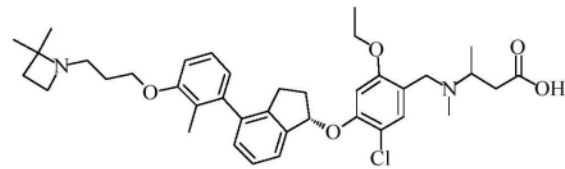
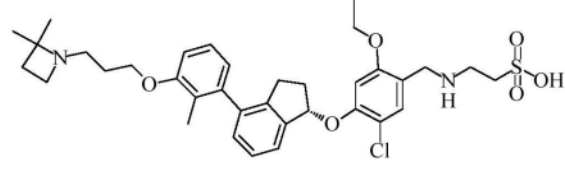
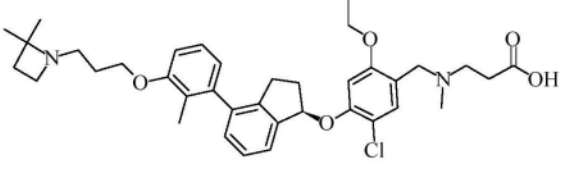
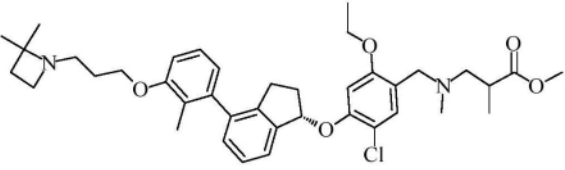
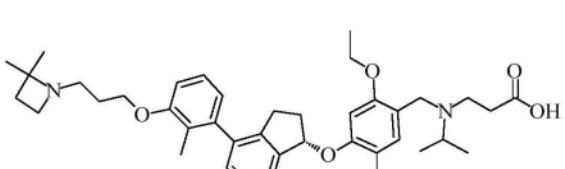
[0319]

	++	665.40	1.90
	+	693.40	2.00
	++	645.40	2.37
	++	661.40	2.35*
	++	664.50	2.10
	++	663.40	1.90

[0320]

	++	659.20	1.70
	++	675.30	1.70
	++	677.50	1.70
	++	649.50	1.80
	++	663.40	1.70
	+++	651.40	1.80

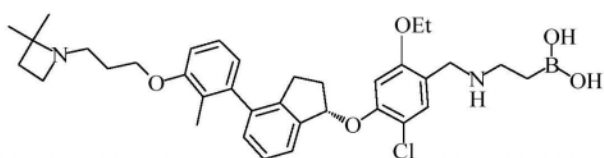
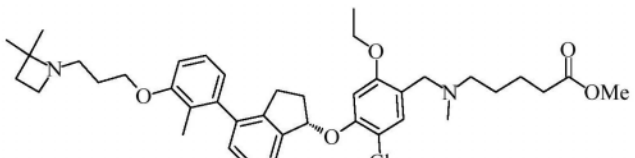
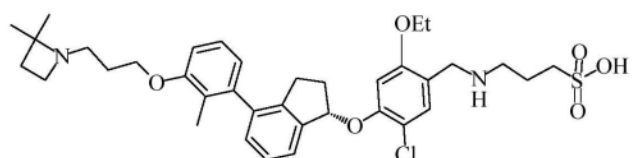
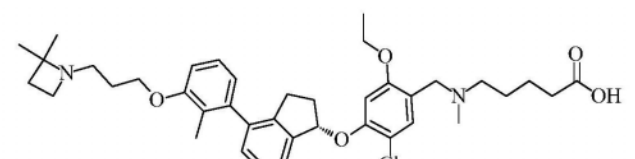
[0321]

	++	665.50	1.80
	++	649.40	1.80
	++	657.30	2.45*
	+	635.40	1.70
	+	663.40	1.80
	++	663.30	1.80
	++	649.40	1.80

[0322]

	++	661.40	1.70
	++	661.40	1.60
	+++	763.20	2.46*
	++	647.50	1.70
	++	648.40	1.80

[0323]

	++	621.30	2.36*
	++	677.20	1.70
	++	671.30	2.49*
	++	663.30	1.80

[0324] #相对于F-茛满醚的顺式异构体

[0325] #相对于F-茛满醚的反式异构体