

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 5 月 30 日 (30.05.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/109462 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 209/46 (2006.01) **A61K 31/4035** (2006.01)

C07D 209/44 (2006.01) **A61K 31/4375** (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/127693

(22) 国际申请日: 2023 年 10 月 30 日 (30.10.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202211464835.3 2022 年 11 月 22 日 (22.11.2022) CN

(71) 申请人: 西安新通药物研究股份有限公司 (XI'AN XINTONG PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。

(72) 发明人: 徐云根 (XU, Yungen); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。杜慧杰 (DU, Huijie); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。朱启华 (ZHU, Qihua); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。邹毅 (ZOU, Yi); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。郭维博 (GUO, Weibo); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。张强 (ZHANG, Qiang); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。张弛 (ZHANG, Chi); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。徐永玲 (XU, Yongling); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。夏宇 (XIA, Yu); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。刘备备 (LIU, Beibei); 中国陕西省西安市高新区锦

业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。王淑平 (WANG, Shuping); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。秦龙 (QIN, Long); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。郝忠言 (HAO, Zhongyan); 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。

(74) 代理人: 北京商专润文专利代理事务所 (普通合伙) (RUNWEN PATENT LAW FIRM); 中国北京市西城区茶马街 6 号院 4 号楼 1 单元 304 室, Beijing 100055 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: NOVEL BICYCLIC PD-L1 INHIBITORS, PREPARATION METHODS THEREFOR AND MEDICINAL USES THEREOF

(54) 发明名称: 新型双环类 PD-L1 抑制剂及其制备方法与医药用途

(57) Abstract: The present invention relates to the field of medicinal chemistry. Disclosed are a class of pyridine heterocyclic derivatives provided with PD-1/PD-L1 inhibitory activity, preparation methods therefor and uses thereof. Also disclosed are compositions comprising the pyridine heterocyclic derivatives provided with the PD-1/PD-L1 inhibitory activity or pharmaceutically acceptable salts thereof and pharmaceutically acceptable carriers, and applications thereof in preparing PD-1/PD-L1 inhibitors. The compounds of the present invention can be used to treat tumors.

(57) 摘要: 本发明涉及药物化学领域, 公开了一类具有 PD-1/PD-L1 抑制活性的吡啶并杂环衍生物及其制备方法和用途。本发明还公开了含有所述具有 PD-1/PD-L1 抑制活性的吡啶并杂环衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体的组合物、及其在制备 PD-1/PD-L1 抑制剂中的应用。本发明的化合物可用于治疗肿瘤。



WO 2024/109462 A1

新型双环类 PD-L1 抑制剂及其制备方法与医药用途

技术领域

本申请属于药物化学领域，具体涉及一类具有 PD-1/PD-L1 抑制活性的联苯类衍生物，它们的制备方法，以及含有这些化合物的药物组合物及其在治疗肿瘤中的用途。

技术背景

近几年来肿瘤免疫疗法已成为肿瘤治疗领域的焦点，与直接针对肿瘤细胞的传统治疗手段不同，肿瘤免疫疗法是利用人体自身免疫系统对肿瘤细胞进行杀伤。免疫检查点通路的活化会抑制 T 细胞的激活，防止人体免疫系统的过度激活，维持正常机体的免疫耐受，避免自身免疫疾病的发生。肿瘤通过使自身和一些淋巴细胞过度激活免疫检查点通路导致肿瘤免疫逃逸的发生。在这些免疫检查点当中，PD-1/PD-L1 的过度激活对于肿瘤的发展起着至关重要的作用。阻断 PD-1/PD-L1 相互作用可以重新激活免疫系统，杀死肿瘤细胞，在临床黑色素瘤、结肠癌、非小细胞肺癌等肿瘤治疗中展示出较好的疗效（Clinical and Translational Oncology, 2019, 21: 702–712; Lung Cancer: Targets and Therapy, 2017: 8; Hum Vaccin Immunother, 2014, 10 (11): 3111-3116; Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63 (22): 13825–13850）。

迄今为止，多个 PD-1/PD-L1 靶向 mAbs 已获得 FDA 批准用于肿瘤免疫治疗，数百个 mAbs 目前正在积极开展临床试验。尽管这些单克隆抗体改善了很多癌症患者的预后，但是由于固有耐药和获得性耐药的产生，仅有少部分患者能够有持久的响应。单抗的使用还会带来严重的免疫相关不良事件（immune-related adverse events, irAEs），常见的毒副作用包括皮肤炎症、结肠炎、肝炎、甲状腺功能减退和下垂体炎等。除此之外，大分子药物还存在组织渗透性差、制备复杂、费用昂贵、病人依从性差等缺点。因此，开发小分子抑制剂有望解决上述单克隆抗体存在的问题。

与单克隆抗体相比，小分子药物具有以下明显优势：1）给药方式简单，更适合口服给药，可调整药物半衰期，避免严重的免疫治疗相关不良事件；2）具有良好的膜渗透性，能直接暴露于肿瘤微环境中或跨越生理屏障；3）能直接作用于大分子无法到达的细胞内靶标；4）易于获得且剂型和剂量的选择更加灵活；5）生产成本较低，毋须冷藏，储存运输方便。

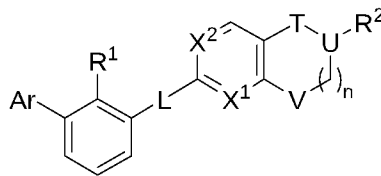
目前还没有 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂上市，因而开发阻断 PD-1/PD-L1 蛋白-蛋白相互作用的抑制剂具有重大的现实意义和潜在的应用前景。

发明内容

发明目的：针对上述现有技术中存在的技术问题，本申请提供了具有 PD-

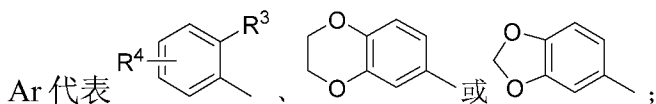
1/PD-L1 抑制活性的吡啶并杂环衍生物，其制备方法以及作为 PD-1/PD-L1 蛋白-蛋白相互作用抑制剂的制药应用。

技术方案：本申请公开了一种如通式 (I) 所示的吡啶并杂环衍生物或其药学上可接受的盐：



I

其中：



L 代表 $-(CH_2)_m-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CF_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-HNCO-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-OCF_2-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ，其中 m 代表 0、1 或 2；

X^1 、 X^2 各自代表 N 或 CH；

T、V 各自分别代表 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}(\text{R}^5)$ 、 $-O-$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)$ 和 $-S-$ ；其中 R^5 代表 H、 C_1 - C_6 的烷基或 C_3 - C_7 的环烷基；

U 代表 CH 或 N；

n 代表 0、1、2 或 3；

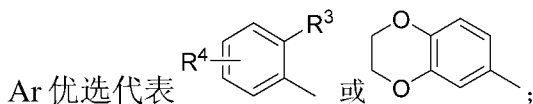
R^1 和 R^3 各自分别代表 H、D、卤素、CN、 C_1 - C_3 的卤代烷基、 C_1 - C_3 的烷基或环丙基；

R^2 代表 H、取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的 C_3 - C_7 环烷基或取代的 C_3 - C_7 杂环烷基，所述的取代基为 H、OH、 NH_2 、COOH、酰胺基、酯基、烷氧基或醛基，可以是单取代或多取代，所述杂环烷基包含 1~3 个选自 N、O、S 的杂原子；

R^4 代表 H、卤素、CN、 CF_3 、OH、 NH_2 、 $-O(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$ 、取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的 C_3 - C_7 环烷基或取代的 C_3 - C_7 杂环烷基，所述的取代基为 H、OH、 NH_2 、COOH、酰胺基、酯基、烷氧基，可以是单取代或多取代，其中 p 代表 1、2、3 或 4，所述杂环烷基包含 1~3 个选自 N、O、S 的杂原子；

R^6 代表 NR^7R^8 、 OR^7 或取代的 C_4 - C_6 的氮杂环烷基，其中 R^7 代表 H 或 C_1 - C_3 烷基， R^8 代表取代的 C_1 - C_6 烷基，所述 C_4 - C_6 氮杂环烷基为四氢吡咯-1-基、哌啶-1-基吗啉-1-基哌嗪-1-基或氮杂环丁烷-1-基，所述的取代基为 OH、 NH_2 、COOH、酰胺基、酯基、烷氧基，可以是单取代或多取代。

其中：



L 代表 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CF_2O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 或 $-OCH_2-$ ，其中 m 代表 0；

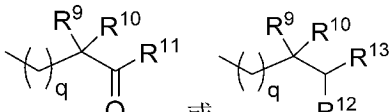
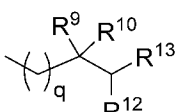
X^1 和 X^2 各自代表 N 或 CH；

T、V 各自代表 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—}$ 、 —O— 、 —NH— 或 $\text{—}\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$ ；

U 代表 N；

n 代表 0 或 1；

R^1 和 R^3 各自分别代表 H、D、F、Cl、Br、CN、 CH_3 或 CF_3 ；

R^2 代表 H、 或 ，其中 q 代表 0 或 1， R^9 和 R^{10} 各自

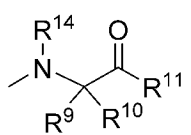
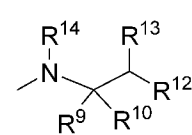
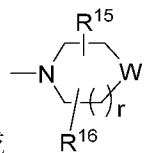
自分别代表 H、OH、COOH、 CH_2COOH 、 CH_2NH_2 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、F、Cl、Br、 CH_3 、 CH_2CH_3 ；

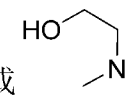
R^{11} 代表 OH、 NH_2 、 NHCH_3 、 CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^{12} 代表 CONH_2 、 NHCOCH_3 、OH、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、COOH、 COOCH_3 、 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ ；

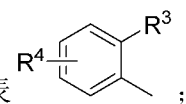
R^{13} 代表 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^4 代表 H、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、OH、 NH_2 或 $\text{—O}(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$ ，其中 p 代表

2、3 或 4， R^6 代表 OH、、 或 ，其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 的定义同前， R^{14} 代表 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、甲酰基或乙酰基， R^{15} 和 R^{16} 各自分别代表 H、OH、COOH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CONH_2 、环丙基、 COOCH_3 、 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 或

$\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ ，W 代表 $\text{—CH}_2\text{—}$ 、 —O— 、 —NH— 、 $\text{—}\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$ 或 ，r 代表 0 或 1。

其中更优选：

Ar 代表 ；

L 代表 $\text{—CH}_2\text{O—}$ 和 —NHCO— ；

X_1 代表 CH 或 N， X_2 代表 CH；

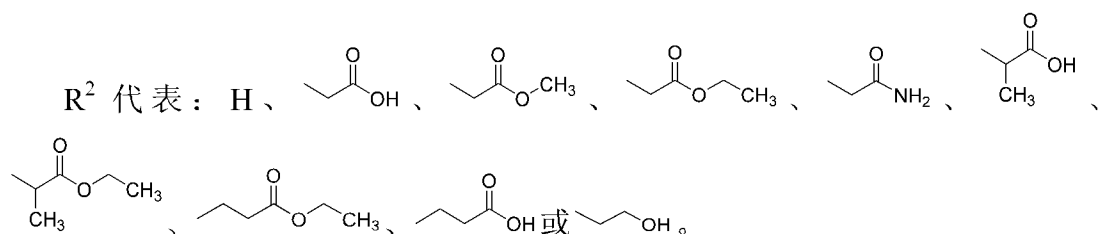
T 代 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ 或 $\text{—CH}_2\text{—}$ ；

U 代表 N；

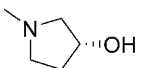
V 代表 $\text{—CH}_2\text{—}$ ；

n = 0 或 1。

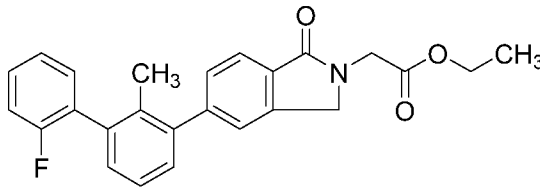
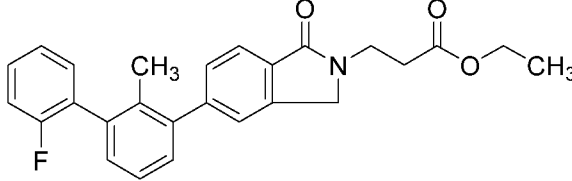
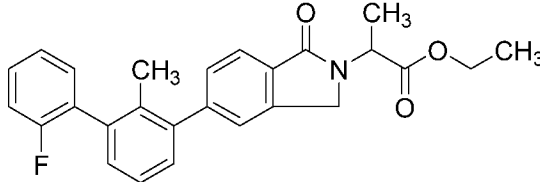
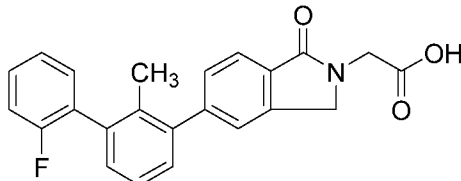
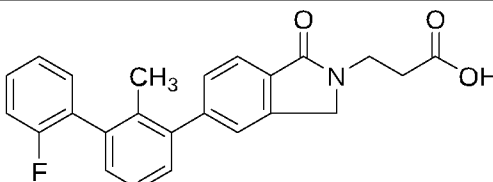
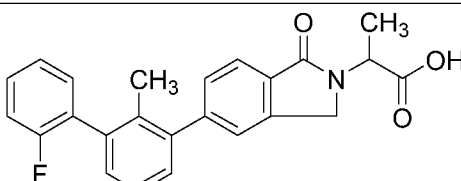
R^1 和 R^3 各自分别代表 F、Cl、Br、CN、 CH_3 或 CF_3 。

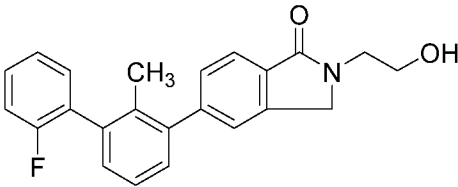
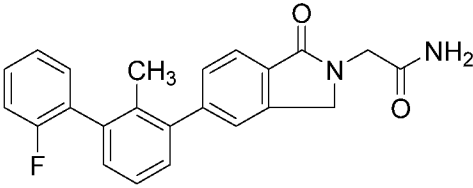
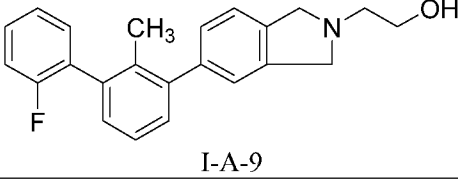
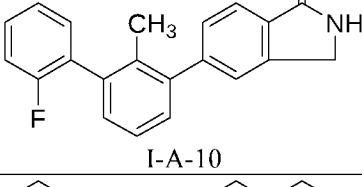
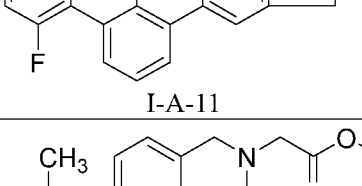
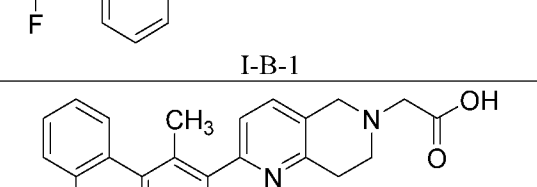
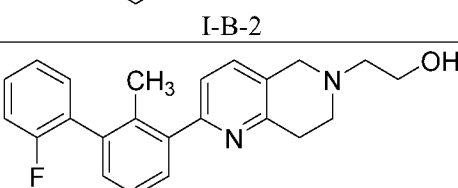
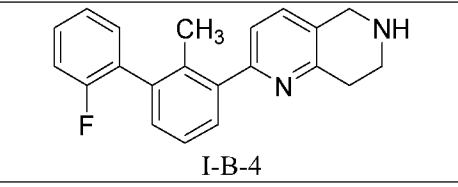
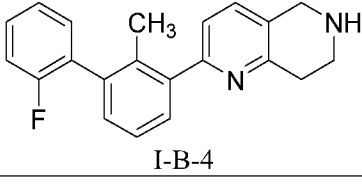


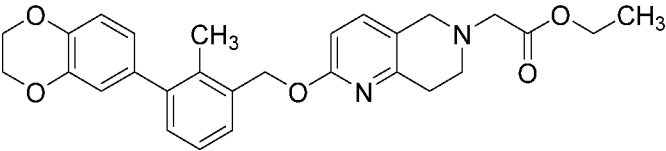
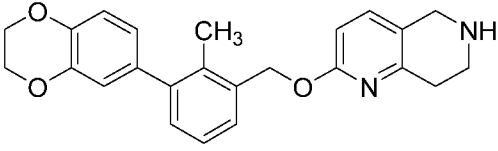
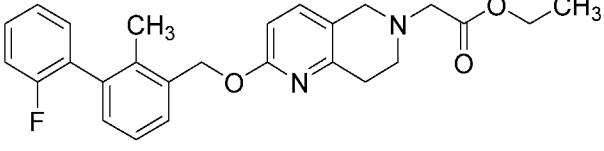
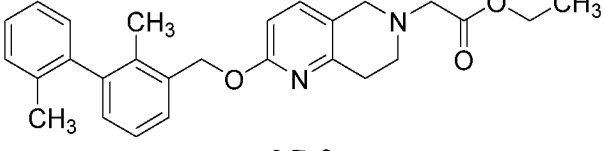
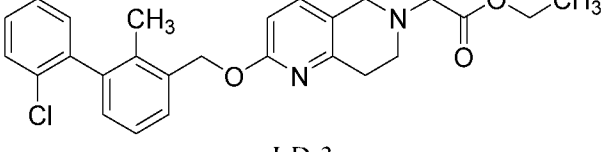
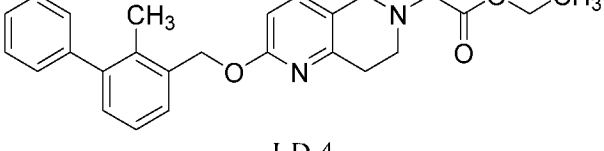
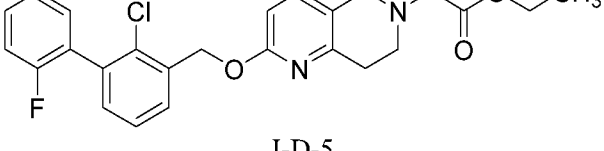
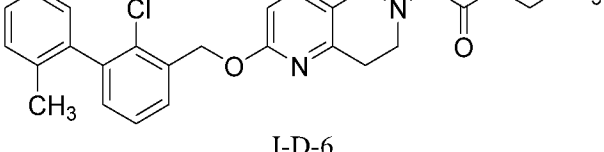
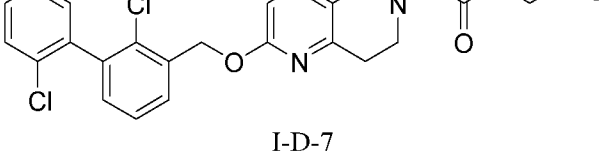
R^4 代表 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 CF_3 、 OH 、 NH_2 或 $-O(CH_2)_3R^6$ ，其中 R^6 代表 OH 、

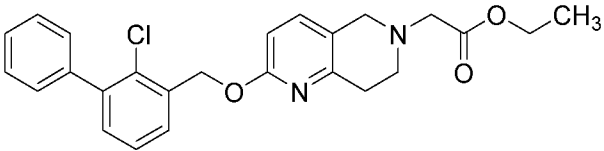
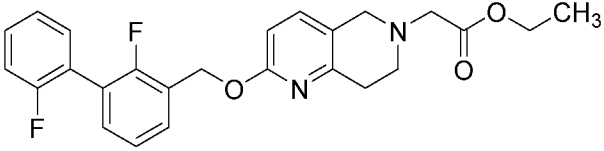
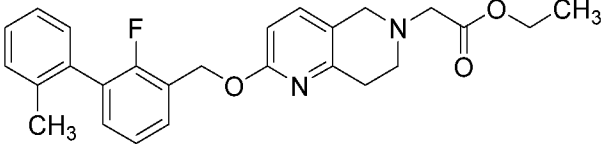
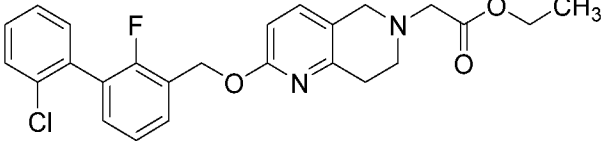
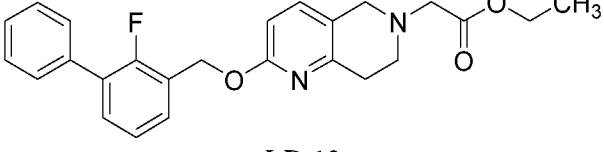
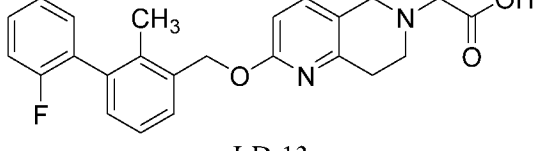
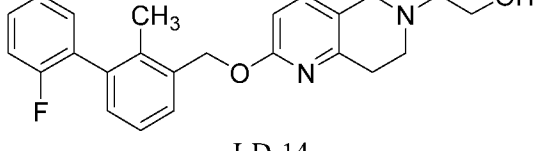
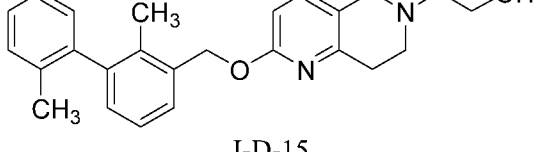
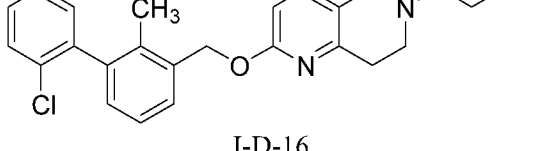
$CONH_2$ 、 CH_2OH 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 或 。

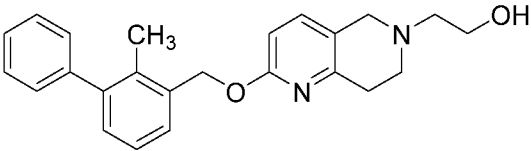
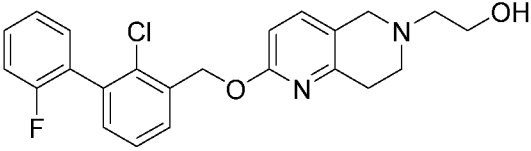
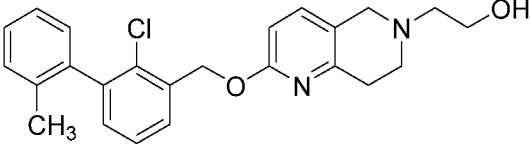
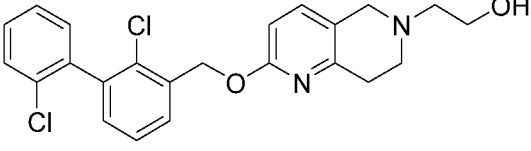
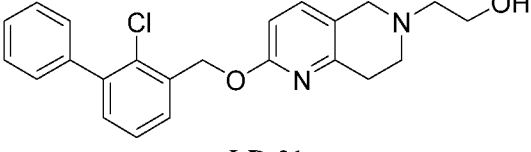
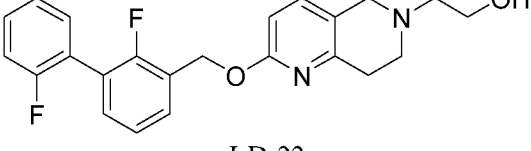
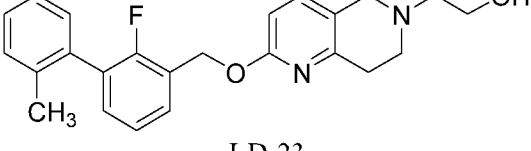
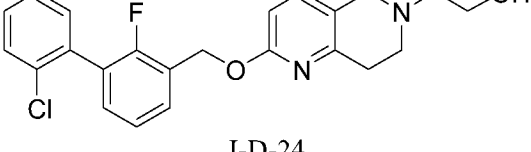
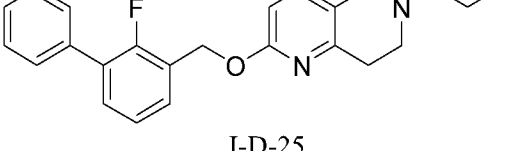
更优选地，所述化合物为以下任一化合物：

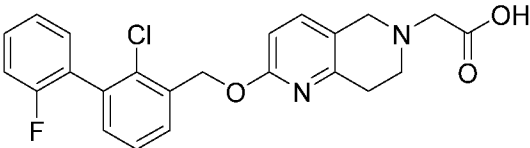
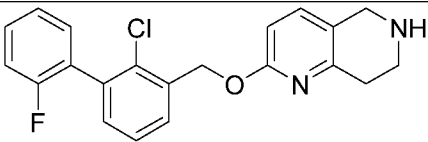
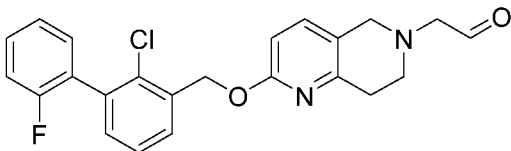
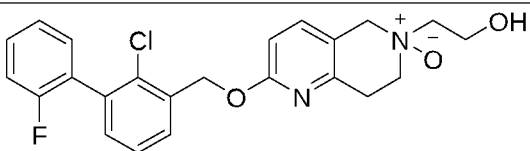
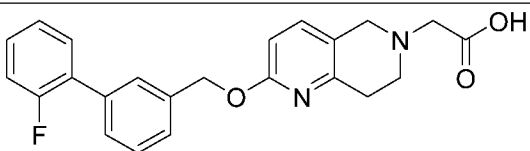
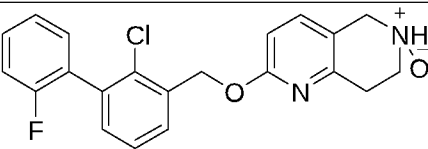
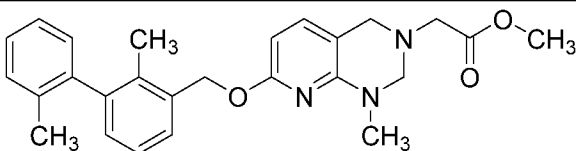
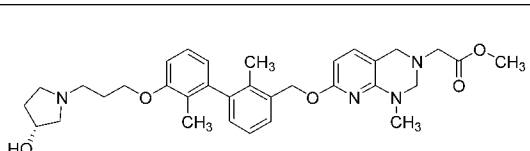
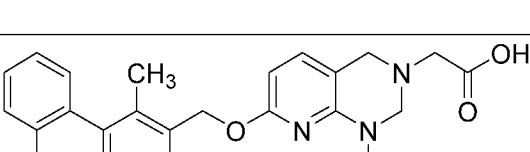
化合物命名	化合物结构
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸乙酯	 I-A-1
3-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸乙酯	 I-A-2
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸乙酯	 I-A-3
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸	 I-A-4
3-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸	 I-A-5
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸	 I-A-6

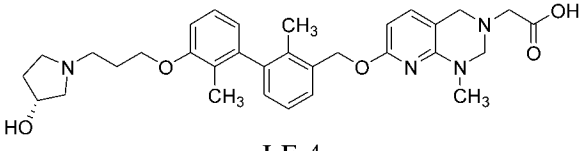
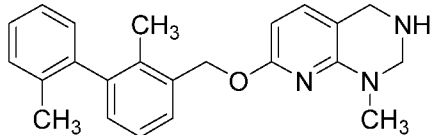
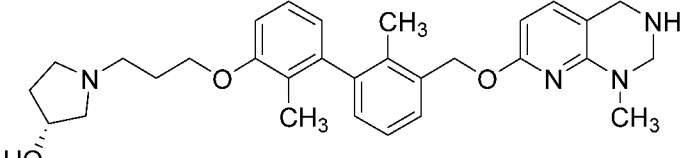
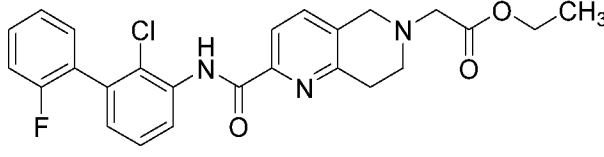
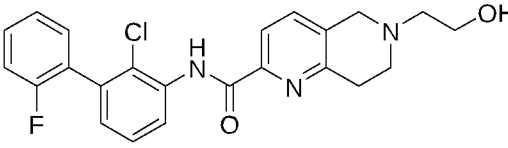
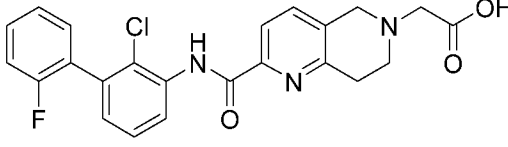
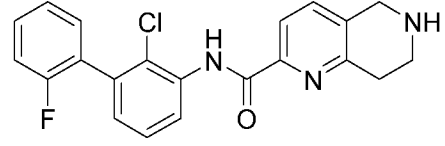
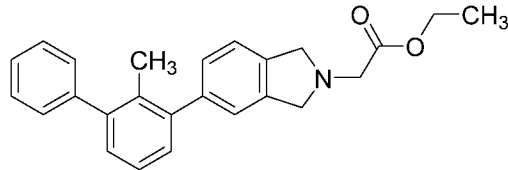
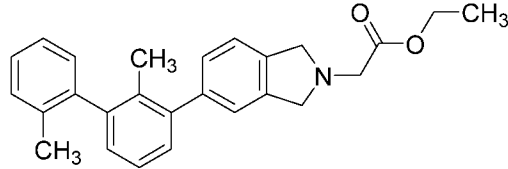
5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-(2-羟乙基)异吲哚-1-酮	 I-A-7
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺	 I-A-8
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)乙烷-1-醇	 I-A-9
5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-1-酮	 I-A-10
5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉	 I-A-11
2-(2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-B-1
2-(2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸	 I-B-2
2-(2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-B-3
2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶	 I-B-4

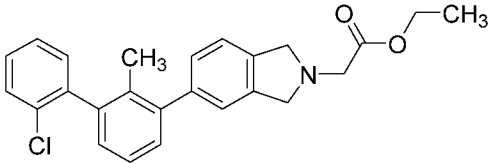
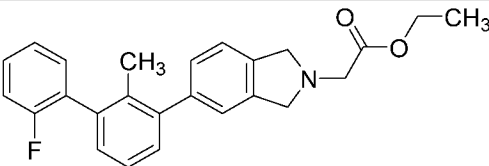
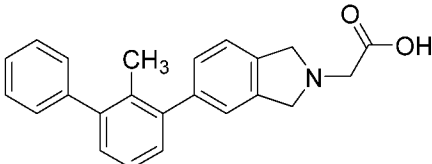
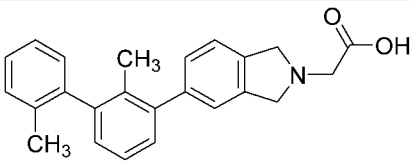
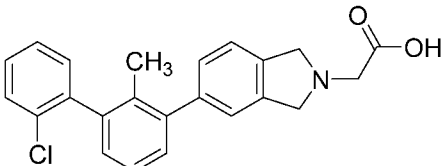
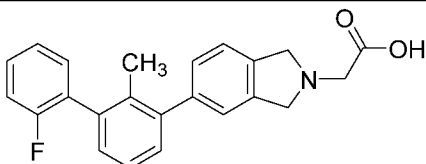
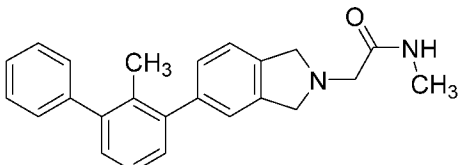
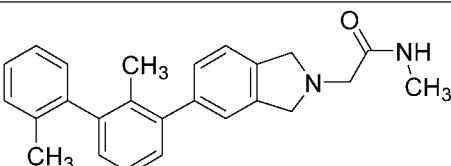
2-(2-((3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-甲基苄基)氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-C-1
2-((3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-甲基苄基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶	 I-C-2
2-(2-((2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-1
2-(2-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-2
2-(2-((2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-3
2-(2-((2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-4
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-5
2-(2-((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-6
2-(2-((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-7

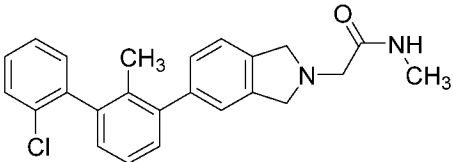
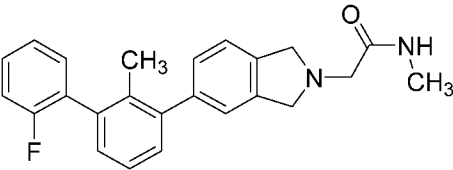
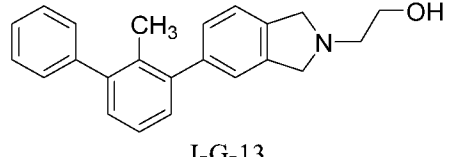
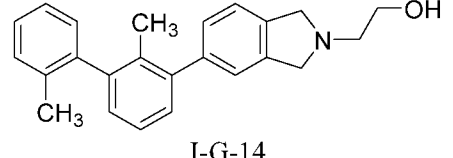
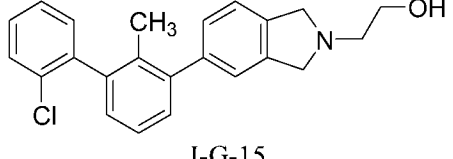
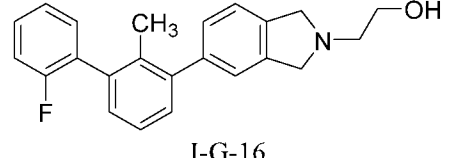
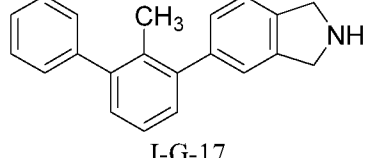
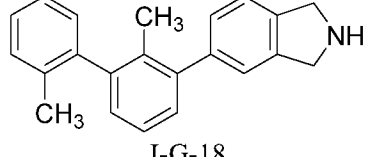
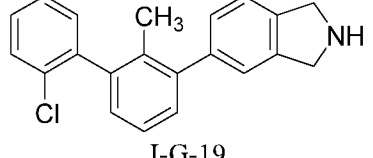
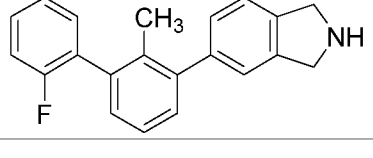
2-(2-((2-氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-8
2-(2-((2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-9
2-(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-10
2-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-11
2-(2-((2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-D-12
2-(2-((2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸	 I-D-13
2-(2-((2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-14
2-(2-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-15
2-(2-((2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-16

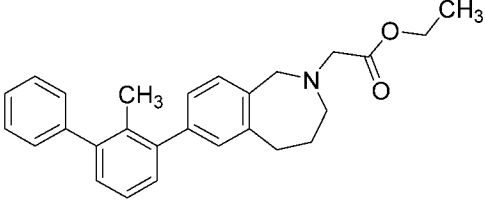
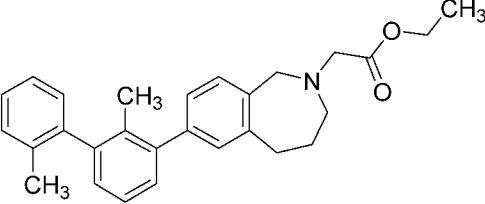
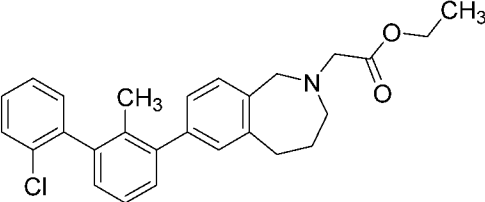
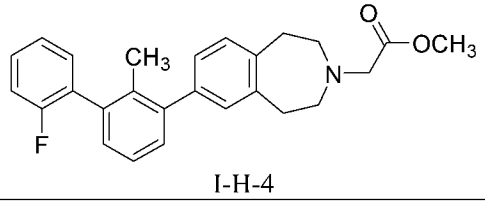
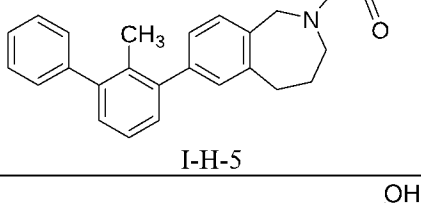
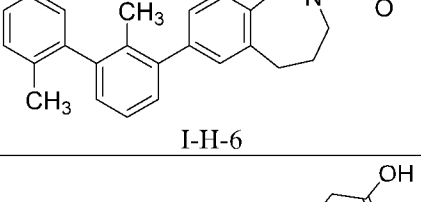
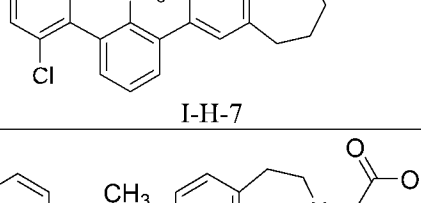
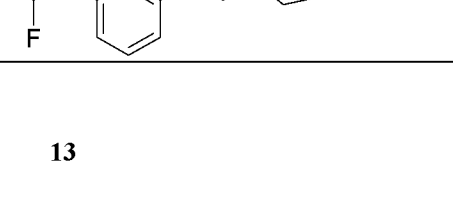
2-(2-((2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-17
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-18
2-(2-((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-19
2-(2-((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-20
2-(2-((2-氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-21
2-(2-((2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-22
2-(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-23
2-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-24
2-(2-((2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇	 I-D-25

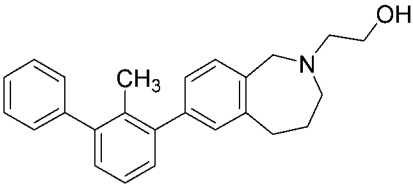
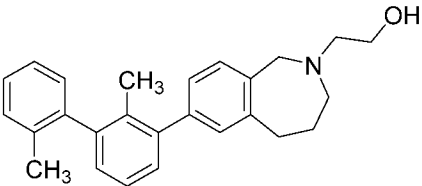
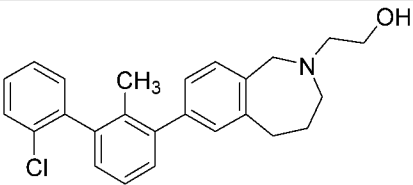
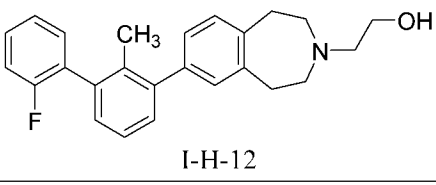
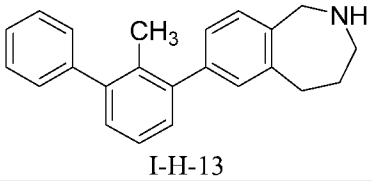
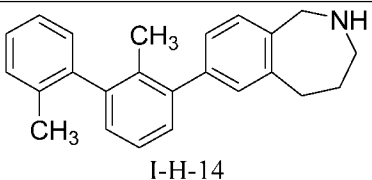
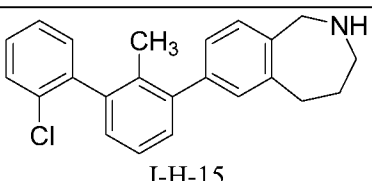
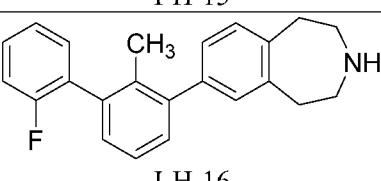
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基)乙酸	 I-D-26
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶	 I-D-27
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘吡啶-6(5 <i>H</i>)-基)乙醛	 I-D-28
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-6-(2-羟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶 6-氧化物	 I-D-29
2-(2-((2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘吡啶-6(5 <i>H</i>)-基)乙酸	 I-D-30
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶 6-氧化物	 I-D-31
2-(7-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3- <i>d</i>]嘧啶-3(2 <i>H</i>)-基)乙酸甲酯	 I-E-1
(<i>R</i>)-2-(7-((3'-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3- <i>d</i>]嘧啶-3(2 <i>H</i>)-基)乙酸甲酯	 I-E-2
2-(7-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3- <i>d</i>]嘧啶-3(2 <i>H</i>)-基)乙酸	 I-E-3

(R)-2-(7-((3'-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)乙酸	 I-E-4
7-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶	 I-E-5
(R)-1-(3-((2,2'-二甲基-3'-(((1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)氧基)丙基)吡咯烷-3-醇	 I-E-6
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)氨甲酰)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯	 I-F-1
N-(2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-6-(2-羟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲酰胺	 I-F-2
2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)氨甲酰)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸	 I-F-3
N-(2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲酰胺	 I-F-4
2-(5-(2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)乙酸乙酯	 I-G-1
2-(5-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)乙酸乙酯	 I-G-2

2-(5-(2'- 氯 -2- 甲 基 - [1,1'- 联 苯]-3-基)异吲 哚啉-2-基)乙酸乙酯	 I-G-3
2-(5-(2'- 氟 -2- 甲 基 - [1,1'- 联 苯]-3-基)异吲 哚啉-2-基)乙酸乙酯	 I-G-4
2-(5-(2- 甲 基 -[1,1'- 联 苯]-3-基)异吲哚啉-2- 基)乙酸	 I-G-5
2-(5-(2,2'-二甲基-[1,1'- 联苯]-3-基)异吲哚啉-2- 基)乙酸	 I-G-6
2-(5-(2'- 氯 -2- 甲 基 - [1,1'- 联 苯]-3-基)异吲 哚啉-2-基)乙酸	 I-G-7
2-(5-(2'- 氟 -2- 甲 基 - [1,1'- 联 苯]-3-基)异吲 哚啉-2-基)乙酸	 I-G-8
2-(5-(2- 甲 基 -[1,1'- 联 苯]-3-基)异吲哚啉-2- 基)-N-甲基乙酰胺	 I-G-9
2-(5-(2,2'-二甲基-[1,1'- 联苯]-3-基)异吲哚啉-2- 基)-N-甲基乙酰胺	 I-G-10

2-(5-(2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)-N-甲基乙酰胺	 I-G-11
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)-N-甲基乙酰胺	 I-G-12
2-(5-(2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)乙烷-1-醇	 I-G-13
2-(5-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)乙烷-1-醇	 I-G-14
2-(5-(2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)乙烷-1-醇	 I-G-15
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)乙烷-1-醇	 I-G-16
5-(2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉	 I-G-17
5-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉	 I-G-18
5-(2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉	 I-G-19
5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉	

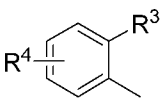
	I-G-20
2-(7-(2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙酸乙酯	 I-H-1
2-(7-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙酸乙酯	 I-H-2
2-(7-(2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙酸乙酯	 I-H-3
2-(7-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙酸乙酯	 I-H-4
2-(7-(2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙酸	 I-H-5
2-(7-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙酸	 I-H-6
2-(7-(2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙酸	 I-H-7
2-(7-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙酸	

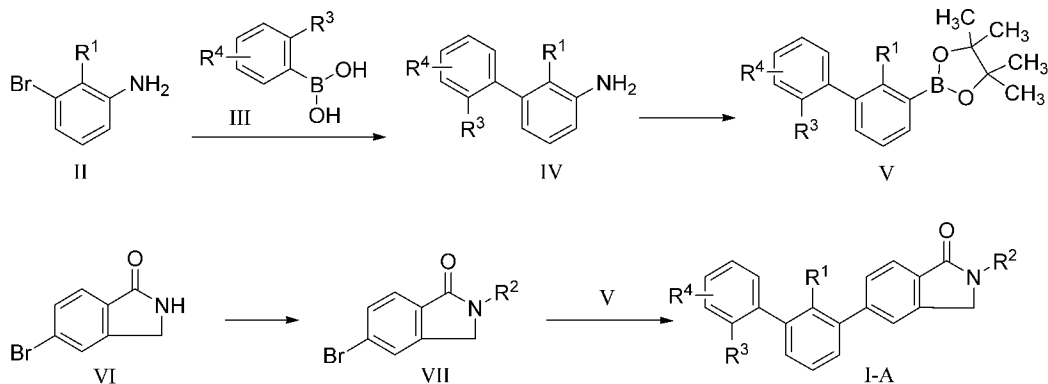
	I-H-8
2-(7-(2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙烷-1-醇	
	I-H-9
2-(7-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙烷-1-醇	
	I-H-10
2-(7-(2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙烷-1-醇	
	I-H-11
2-(7-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基)乙烷-1-醇	
	I-H-12
7-(2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮草	
	I-H-13
7-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮草	
	I-H-14
7-(2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮草	
	I-H-15
7-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮草	
	I-H-16

所述药学上可接受的盐为通式 (I) 化合物与下列酸形成的酸加成盐：氯化氢、溴化氢、硫酸、碳酸、草酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或阿魏酸。

含吡啶并杂环的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肿瘤 PD-L1 抑制剂药物中的用途。

本发明化合物 (I) 分为 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E 和 I-F 等类型，它们的合成方法分别叙述如下：

当 Ar 代表 , X_1 和 X_2 各自代表 CH, L 代表 $-(CH_2)_m-$, $m=0$, T 代表 $C=O$, U 代表 N, V 代表 CH_2 , $n=0$, 式 I-A 的合成路线为：



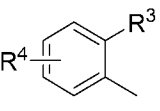
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同前。

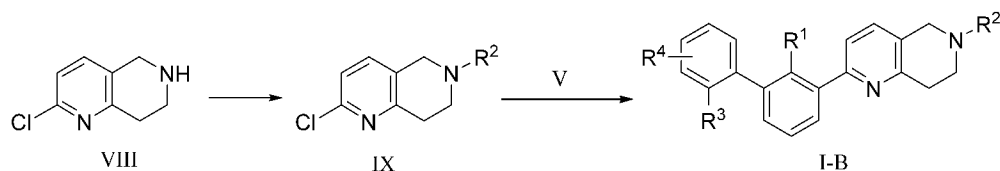
由化合物 II 与化合物 III 经 Suzuki 反应制备化合物 IV，所用溶剂选自甲苯、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMAc)、乙二醇二甲醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、水或任意两种溶剂组成的混合溶剂，优选 1, 4-二氧六环和水的混合溶剂；所用碱选自乙醇钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾或三乙胺，优选碳酸钾；所用催化剂选自 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 ($Pd(dppf)Cl_2$)、四(三苯基膦)钯 ($Pd(PPh_3)_4$)、双(三苯基膦)二氯化钯 ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)、三(二亚苄基茚丙酮)二钯 ($Pd_2(dba)_3$) 或醋酸钯 ($Pd(OAc)_2$)，优选 $Pd(PPh_3)_4$ 。反应温度选自 50 至 120 °C，优选 60~100 °C。

由化合物 IV 经桑德迈尔反应制备化合物 V，所用重氮化试剂选自亚硝酸叔定 (*t*-BuONO)，亚硝酸钠，优选亚硝酸钠；所用催化剂选自过氧化二苯甲酰 (BPO)、偶氮二异丁腈 (AIBN)、浓盐酸或浓硫酸，优选盐酸；所用溶剂选自四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、水或任意两种溶剂组成的混合溶剂，优选甲醇和水的混合溶剂；反应温度选自 -25 至 80 °C，优选 0~25 °C。

由化合物 VI 制备化合物 VII，所用缚酸剂选自三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钾，优选氢氧化钠；所用溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、1, 4-二氧六环、丙酮、乙酸乙酯、DMF 或任意两者组成的混合溶剂，优选四氢呋喃或 DMF。

由化合物 VII 与化合物 V 经 suzuki 反应制备化合物 I-A, 所用溶剂选自甲苯、DMF、DMAc、乙二醇二甲醚、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、水或任意两种溶剂组成的混合溶剂, 优选 1, 4-二氧六环和水的混合溶剂; 所用碱选自乙醇钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾或三乙胺, 优选碳酸钾; 所用催化剂选自 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 Pd(dppf)Cl_2 、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(OAc)_2 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 优选 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 。反应温度选自 50 至 120 $^\circ\text{C}$, 优选 60~100 $^\circ\text{C}$ 。

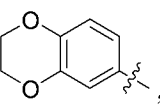
当 Ar 代表 , X_1 代表 N, X_2 代表 CH, L 代表 $-(\text{CH}_2)_m-$, $m=0$, T 代表 CH_2 , U 代表 N, V 代表 CH_2 , $n=1$, 式 I-B 的合成路线为:

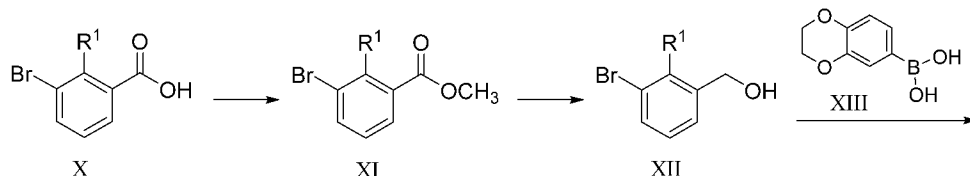


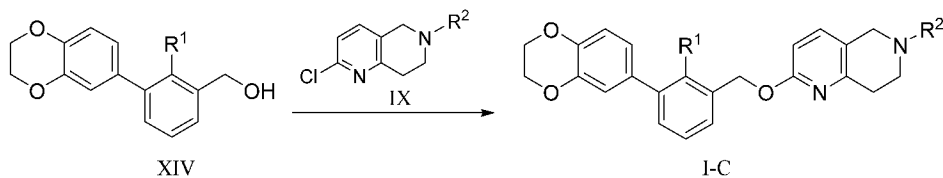
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同前。

由化合物 VIII 制备化合物 IX, 所用缚酸剂选自三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾或氢化钠, 优选氢化钠; 所用溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、1, 4-二氧六环、丙酮、乙酸乙酯、DMF 或任意两者组成的混合溶剂, 优选四氢呋喃或 DMF。

由化合物 IX 与化合物 V 经 suzuki 反应制备化合物 I-B, 所用溶剂选自甲苯、DMF、DMAc、乙二醇二甲醚、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、水或任意两种溶剂组成的混合溶剂, 优选 1, 4-二氧六环和水的混合溶剂; 所用碱选自乙醇钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾或三乙胺, 优选碳酸钾; 所用催化剂选自 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 Pd(dppf)Cl_2 、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(OAc)_2 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 优选 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 。

当 Ar 代表 , X_1 代表 N, X_2 代表 CH, L 代表 $-(\text{CH}_2)_m-$, $m=0$, T 为 CH_2 , U 代表 N, V 代表 CH_2 , $n=1$, 式 I-C 的合成路线为:





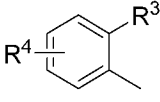
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同前。

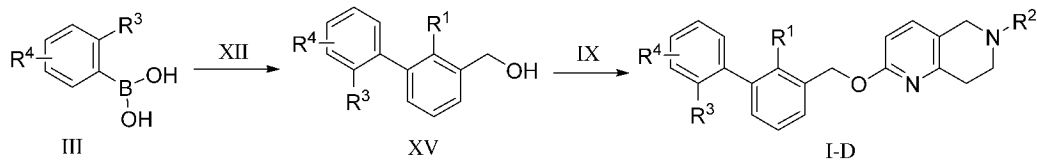
化合物 X 与 SOCl_2 在甲醇中反应制备 XI；反应温度选自 50 至 120 °C，优选 60~100 °C。

由化合物 XI 经还原制备化合物 XII，所用溶剂选自四氢呋喃、乙醇、DMF 或 1,4-二氧六环，优选甲醇；所选还原剂选自四氢锂铝、硼氢化钠或硼氢化钾，优选四氢锂铝。

由化合物 XII 与化合物 XIII 经 Suzuki 反应制备化合物 XIV，所用溶剂选自甲苯、DMF、DMAc、乙二醇二甲醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、水或任意两种溶剂组成的混合溶剂，优选 1,4-二氧六环和水的混合溶剂；所用碱选自乙醇钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾或三乙胺，优选碳酸钾；所用催化剂选自 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，优选 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。反应温度选自 50 至 120 °C，优选 60~100 °C。

由化合物 IX 和化合物 XIV 反应制备化合物 I-C，所用催化剂选自 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，优选 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ；所用配体选自三苯基膦、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (t-BuXPhos)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (X-Phos)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (Xantphos) 或 2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (Brett-Phos)，优选 t-BuXPhos；所用碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯、碳酸钾或碳酸钠，优选碳酸铯；所用溶剂选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯或任意两者组成的混合溶剂，优选甲苯。反应温度选自 50 至 120 °C，优选 60~100 °C。

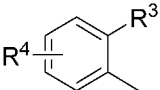
当 Ar 代表 , X_1 代表 N, X_2 代表 CH, L 代表 $-\text{CH}_2\text{O}-$, T 为 CH_2 , U 代表 N, V 代表 CH_2 , $n=1$, 式 I-D 的合成路线为:

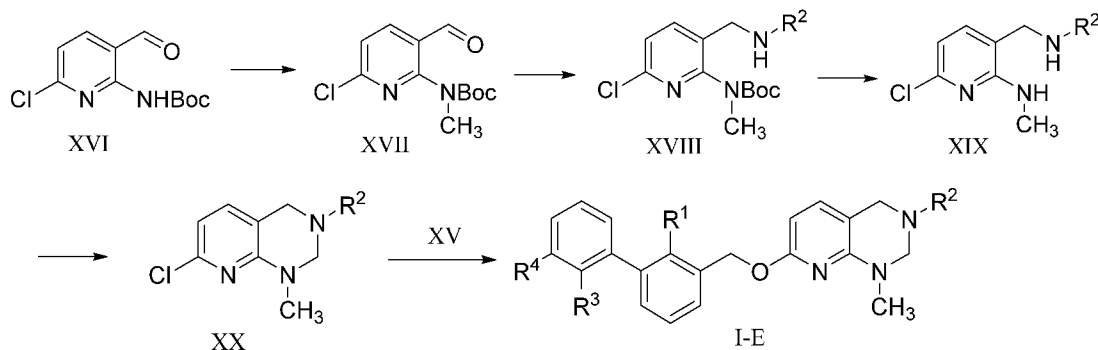


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同前。

由化合物 XII 与化合物 III 经 suzuki 反应制备化合物 XV, 所用溶剂选自甲苯、DMF、DMAc、乙二醇二甲醚、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、水或任意两种溶剂组成的混合溶剂, 优选 1, 4-二氧六环和水的混合溶剂; 所用碱选自乙醇钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾或三乙胺, 优选碳酸钾; 所用催化剂选自 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, 优选 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。反应温度选自 50 至 120 °C, 优选 60~100 °C。

由化合物 IX 和化合物 XV 反应制备化合物 I-D, 所用催化剂选自 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 优选 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 所用配体选自 t-BuXPhos、X-Phos、Xantphos 或 Brett-Phos, 优选 t-BuXPhos; 所用碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯、碳酸钾或碳酸钠, 优选碳酸铯; 所用溶剂选自四氢呋喃、1, 4-二氧六环、甲苯或任意两者组成的混合溶剂, 优选甲苯。

当 Ar 代表 , X_1 代表 N, X_2 代表 CH, L 代表 $-\text{CH}_2\text{O}-$, T 代表 CH_2 , U 代表 N, V 代表 NCH_3 , $n=1$, 式 I-E 的合成路线为:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同前。

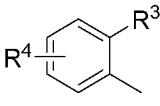
由化合物 XVI 与碘甲烷在碱性条件下制备化合物 XVII, 所用溶剂选自丙酮、DMF、乙腈或四氢呋喃、或上述溶剂组成的混合溶剂, 优选 DMF; 所用碱选自氢化钠、甲酸钠、乙醇钠、叔丁醇钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、或氢氧化锂, 优选氢化钠。

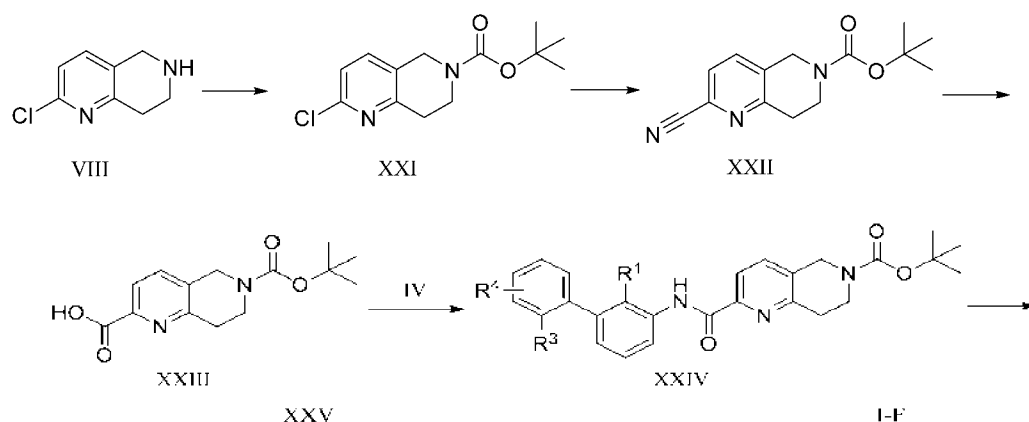
由化合物 XVII 与胺类化合物发生还原胺化反应制备目标化合物 XVIII, 所用溶剂选自甲苯、DMF、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、甲醇、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、乙醇、乙腈、丙酮、或上述溶剂组成的混合溶剂, 优选二氯甲烷和甲醇的混合溶剂; 所用还原剂选自三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠或保险粉, 优选三乙酰氧基硼氢化钠。

由化合物 XVIII 在酸性条件下反应制备目标化合物 XIX, 所用溶剂选自乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃或上述溶剂组成的混合溶剂, 优选乙酸乙酯; 所用酸选自饱和的乙酸乙酯的氯化氢溶液、饱和的 1, 4-二氧六环的氯化氢溶液、盐酸、三氟乙酸或三氟甲磺酸, 优选饱和的乙酸乙酯的氯化氢溶液。

由化合物 XIX 与多聚甲醛反应制备目标化合物 XX, 所用溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷、DMF、乙腈、四氢呋喃或上述溶剂组成的混合溶剂, 优选甲醇; 所用碱选自三乙胺、二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 *N,N*-二异丙基乙胺, 优选三乙胺。

由化合物 XX 和化合物 XV 反应制备化合物 I-E, 所用催化剂选自 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 优选 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 所用配体选自 *t*-BuXPhos、X-Phos、Xantphos 或 Brett-Phos, 优选 *t*-BuXPhos; 所用碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯、碳酸钾或碳酸钠, 优选碳酸铯; 所用溶剂选自四氢呋喃、1, 4-二氧六环、甲苯或任意两者组成的混合溶剂, 优选甲苯。反应温度选自 50 至 120 °C, 优选 60~100 °C。

当 Ar 代表 , X_1 代表 N, X_2 代表 CH, L 代表 $-\text{NHCO}-$, T 代表 CH_2 , U 代表 N, V 代表 CH_2 , $n=1$, 式 I-F 的合成路线为:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同前。

由化合物 VIII 与二碳酸二叔丁酯在碱性条件下制备化合物 XXI, 所用溶剂选自丙酮、二氯甲烷、DMF、乙腈、四氢呋喃或上述溶剂组成的混合溶剂, 优选四氢呋喃; 所用碱选自 DMAP、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、叔丁醇钾、氯化钠、甲醇钠、乙醇钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾或氢氧化锂, 优选三乙胺。

由化合物 XXI 制备化合物 XXII, 所用溶剂选自丙酮、二氯甲烷、DMF、

乙腈、四氢呋喃或上述溶剂组成的混合溶剂，优选 DMF；氰基供体选自氰化锌、氰化亚铜或亚铁氰化钾，优选氰化锌；所用催化剂选自 Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd₂(dba)₃ 或 Pd(OAc)₂，优选 Pd(PPh₃)₄。反应温度选自 50 至 150 °C，优选 80~120 °C。

由化合物 XXII 在碱性条件下经水解反应制备化合物 XXIII，所用溶剂选自甲醇、乙醇、水、乙腈、四氢呋喃、丙酮、二氯甲烷、DMF、乙腈或上述溶剂组成的混合溶剂，优选乙醇与水的混合溶剂；所用碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂，优选氢氧化钾。反应温度选自 0 至 120 °C，优选 60~100 °C。

由化合物 IV 和 XXIII 反应制备化合物 XXIV，所用缩合剂选自羰基二咪唑（CDI）、二环己基碳二亚胺（DCC）、二异丙基碳二亚胺（DIC）、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺（EDCI）、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯（HATU）或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷（PyBOP），优选 HATU；缚酸剂选自 *N,N*-二异丙基乙胺或三乙胺，优选 *N,N*-二异丙基乙胺；所用溶剂选自丙酮、二氯甲烷、DMF、乙腈、四氢呋喃或上述溶剂组成的混合溶剂，优选 DMF；反应温度选自 0 至 80 °C，优选 25~50 °C。

由化合物 XXIV 在酸性条件下反应制备目标化合物 XXV，所用溶剂选自乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃或上述溶剂组成的混合溶剂，优选乙酸乙酯；所用酸选自饱和的乙酸乙酯的氯化氢溶液、饱和的 1, 4-二氧六环的氯化氢溶液、盐酸、三氟乙酸或三氟甲磺酸，优选饱和的乙酸乙酯的氯化氢溶液。

由化合物 XXV 制备化合物 I-F，所用缚酸剂选自三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或氢氧化钠，优选氢氧化钠；所用溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、1, 4-二氧六环、丙酮、乙酸乙酯、DMF 或任意两者组成的混合溶剂，优选四氢呋喃或 DMF。

本申请还公开了一种药物组合物，其含有上述通式（I）化合物（包括手性异构体）或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。所述的化合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂，如片剂、胶囊、糖浆、悬浮剂、注射剂，可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用药用辅料。

本申请所述的通式（I）化合物及其水合物、溶剂合物或结晶在制备 PD-1/PD-L1 蛋白-蛋白相互作用抑制剂药物中的应用也在本申请的保护范围内。

进一步地，其中的 PD-1/PD-L1 蛋白-蛋白相互作用抑制剂可用于治疗癌症或肿瘤，例如，制备治疗非小细胞肺癌、结肠癌、黑色素瘤、乳腺癌、肝癌等

癌症的药物。

药理实验显示，在均相时间分辨荧光实验(HTRF)中，本申请的吡啶并杂环类衍生物可以对 PD-1/PD-L1 的相互作用产生良好的抑制作用。本申请的吡啶并杂环衍生物活性优异，因而开发 PD-1/PD-L1 的联苯类抑制剂具有重大的现实意义和潜在的应用前景。

有益效果：与现有技术相比，本申请具有如下显著优点：

(1) 本申请的新型吡啶并杂环类衍生物可以显著抑制 PD-1/PD-L1 的相互作用，且活性优于已知 PD-1/PD-L1 抑制剂 BMS-202。

(2) 本申请的吡啶并杂环类衍生物的合成路线设计巧妙、简便易行，原料便宜易得，合成工艺安全、环保，易于规模化生产。

(3) 适用性广，其作为活性成分的药物可用于治疗与免疫检查点 PD-1/PD-L1 相关的多种癌症或肿瘤。

附图说明

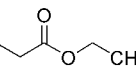
图 1 显示了本发明化合物在连续给药毒性试验中大鼠体重生长曲线。

图 2 显示了本发明化合物在 BALB/c 小鼠 4T1 皮下移植瘤模型中动物肿瘤生长曲线图。

具体实施方式

实施例 1

2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸乙酯 (**I-A-1**):

$R^1=CH_3$, $R^2=$ , $R^3=F$, $R^4=H$, T 代表 C=O)的合成

2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-胺 (**IV-1**)的合成

将 3-溴-2-甲基苯胺 **II-1** (2.50g,13.44mmol)、2-氟苯硼酸 **III-1**(2.26g,16.15mmol) 和 1,4-二氧六环 (25mL) 依次加入三颈瓶中，将碳酸钾 (5.21g,37.69mmol) 溶于水 (2.5mL) 加入反应液中，加入 $Pd(PPh_3)_4$ (0.39g,0.34mmol)，氮气保护，升温至 80°C 反应 10 小时。TLC 监测原料反应完全，停止加热，冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物，加水 (25mL) 稀释，乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取，合并有机相，用饱和 NaCl 水溶液 (25mL×3) 洗涤，无水硫酸镁干燥。抽滤，减压蒸除溶剂，残留物经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1~15:1) 得黄色固体粉末 2.59g，收率 95.6%。m.p.61.0-62.0°C。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 – 7.35 (m, 1H, ArH), 7.34 – 7.22 (m, 3H, ArH), 6.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 6.70 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.42 (dd, J = 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H, ArH), 5.00 (s, 2H, NH_2), 1.85 (s, 3H, CH_3).

2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(V-1)的合成

将化合物 **IV-1** (2.00 g, 9.94mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 和水 (10 mL) 中, 缓慢滴入盐酸 (9.92mL, 3 mmol/mL) 溶液, 25°C 搅拌至反应液澄清后, 降温至 0°C, 缓慢滴加 NaNO₂ (4.96 mL, 2.2 mmol/mL) 水溶液。滴毕, 在 0°C 下继续搅拌 30 分钟后, 将联硼酸频哪醇酯(7.56 g, 29.85 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中缓慢滴加至反应液中, 有大量气体生成, 滴毕移至室温继续搅拌 2 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=30:1) 监测原料反应完全, 用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析 (石油醚~石油醚:乙酸乙酯=200:1) 得黄色固体粉末 1.88 g, 收率 60.4%。m.p.94.0-95.0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (dd, J = 5.4 Hz, 3.7 Hz, 1H, ArH), 7.53 – 7.36 (m, 1H, ArH), 7.34 – 7.25 (m, 5H, ArH), 2.27 (s, 3H, ArCH₃), 1.31 (s, 12H, CH₃).

5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚-1-酮(VII)的合成

将化合物 **V** (0.50g, 2.36mmol)、**VI** (0.74 g, 2.48mmol) 和 1, 4-二氧六环 (10 mL) 依次加入三颈瓶中, 将碳酸钾 (0.92 g, 6.60 mmol) 溶于水 (1.0 mL)后加入反应液中, 氮气保护, 加入 Pd(PPh₃)₄ (0.27 g,0.25mmol)。反应液升温至 80°C 反应 12 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=4:1) 监测原料反应完全, 停止加热, 冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物, 加水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和 NaCl 水溶液 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=15:1~3:1) 得白色固体粉末 0.40 g, 收率 50.9%。m.p.190-192°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H, ArH), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.44 – 7.26 (m, 6H, ArH), 4.46 (s, 2H, CH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃).

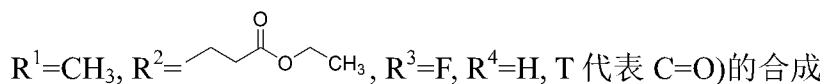
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸乙酯(I-A-1)的合成

向 25mL 茄形瓶中加入化合物 **VII**(0.50 g, 1.58 mmol), 用 THF 溶解, 0°C 下加入 NaH (0.12 g, 3.16 mmol), 向该混合物滴加溴乙酸乙酯 (0.32 g, 1.89 mmol), 室温反应, 监测原料反应完全, 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, EA (10 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (10 mL×3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析分离纯化得白色固体 0.63 g, 收率 98.7%。m.p. 100-101°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.67 – 7.62 (m, 1H, ArH), 7.57 – 7.47 (m, 2H, ArH), 7.43 – 7.30 (m, 6H, ArH), 4.61 (s, 2H, NCH₂), 4.44 (s, 2H, NCH₂), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, ArCH₃).

实施例 2

3-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸乙酯 (**I-A-2**):

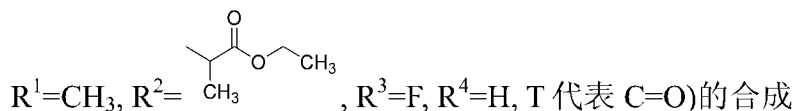


以化合物 **VII** (0.50 g, 1.58 mmol) 和 3-溴丙酸乙酯 (0.34 g, 1.89 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-A-1**, 得无色粘稠状液体 0.40 g, 收率 60.6%。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.67 – 7.62 (m, 1H, ArH), 7.54 – 7.46 (m, 2H, ArH), 7.45 – 7.26 (m, 6H, ArH), 4.58 (s, 2H, NCH_2), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, COCH_2), 2.01 (s, 3H, ArCH_3), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

实施例 3

2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸乙酯(**I-A-3**:

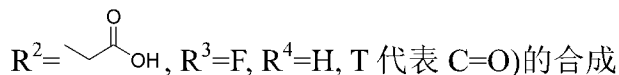


以化合物 **VII** (0.50 g, 1.58 mmol) 和 2-溴丙酸乙酯 (0.34 g, 1.89mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-A-1**, 得白色固体 0.58 g, 收率 88.3%。m.p.50-52°C。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.68 – 7.63 (m, 1H, ArH), 7.56 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.34 – 7.21 (m, 6H, ArH), 4.97 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_3CH), 4.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, NCH_2), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.02 (s, 3H, ArCH_3), 1.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

实施例 4

2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸 (**I-A-4**: $R^1=\text{CH}_3$,



向 10 mL 茄型瓶中加入化合物 **I-A-1** (30mg, 0.16 mmol), 加入甲醇 (2 mL) 溶解, 加入 LiOH (8mg, 0.20mmol) 的水(0.5 mL)溶液, 室温搅拌 4 小时。TLC 监测反应完全后, 减压蒸除甲醇, 用 2M HCl 溶液调节 pH 到 5-6, 有白色固体析出, 抽滤, 得灰白色固体产物 20 mg, 收率 72.1%。m.p.164-166°C。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.95 (s, 1H, OH), 7.82 – 7.74 (m, 1H, ArH), 7.66 – 7.58 (m, 1H, ArH), 7.53 – 7.43 (m, 2H, ArH), 7.41 – 7.23 (m, 6H, ArH), 4.58 (s, 2H, NCH_2), 4.32 (s, 2H, NCH_2), 2.00 (s, 3H, CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$: 376.1349; Found: 376.1350.

实施例 5

3-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(**I-A-5**: $R^1=CH_3$,

$R^2=CH_2CH_2COOH$, $R^3=F$, $R^4=H$, T 代表 $C=O$)的合成

以化合物 **I-A-2** (50mg, 0.12 mmol) 和 LiOH (10 mg, 0.24 mmol) 的水(0.5 mL) 溶液为原料, 操作同化合物 **I-A-4**, 得黄色固体产物 40 mg, 收率 92.2%。
m.p.56-58°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.44 – 7.28 (m, 6H, ArH), 4.58 (s, 2H, NCH_2), 3.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.65 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $COCH_2$), 2.01 (s, 3H, CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{24}H_{21}FNO_3$: 390.1505; Found: 390.1503.

实施例 6

2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(**I-A-6**: $R^1=CH_3$,

$R^2=CH(CH_3)COOH$, $R^3=F$, $R^4=H$, T 代表 $C=O$)的合成

以化合物 **I-A-3**(50mg, 0.12 mmol)和 LiOH (10 mg, 0.24 mmol) 的水 (0.5 mL) 溶液为原料, 操作同化合物 **I-A-4**, 得白色固体产物 30 mg, 收率 64.2%。
m.p.140-142°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.54 – 7.46 (m, 2H, ArH), 7.42 – 7.29 (m, 6H, ArH), 4.92 – 4.78 (m, 1H, $CHCH_3$), 4.72 – 4.52 (m, 2H, CH_2), 2.02 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{24}H_{21}FNO_3$: 390.1505; Found: 390.1502.

实施例 7

5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-(2-羟乙基)异吲哚-1-酮(**I-A-7**: $R^1=CH_3$,

$R^2=CH_2CH_2OH$, $R^3=F$, $R^4=H$, T 代表 $C=O$)的合成

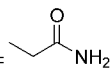
向 25 mL 茄形瓶中加入化合物 **I-A-1** (60 mg, 0.12 mmol), 用 THF 溶解, 0°C 下缓慢加入氢化铝锂 (8 mg, 0.24 mmol), 监测原料反应完全, 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 有白色固体析出, 抽滤除去白色固体, EA 洗, 滤液浓缩, 分离纯化得黄色固体 24mg, 收率 56.8%。m.p.86-88°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.52 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.25 (m, 6H, ArH), 4.90 (brs, 1H, OH), 4.63

(s, 2H, NCH₂), 3.68 – 3.60 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₁FNO₂: 362.1556; Found: 362.1556.

实施例 8

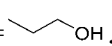
2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺 (**I-A-8**: R¹=CH₃, R²=, R³=F, R⁴=H, T 代表 C=O)的合成

向 25 mL 三颈瓶中加入化合物 **I-A-2**(100 mg, 0.27 mmol), 用 THF 溶解, 滴加少量 DMF, 缓慢滴加氯化亚砷 (95 mg, 0.78 mmol), 升温至 55°C 反应, 监测原料反应完全, 恢复至室温, 转移至 -20°C, 缓慢滴加氨水, 调节 pH 至 8, 监测原料反应完全, 且有新点生成, 加水 10 mL, EA (10 mL×3) 萃取, 饱和食盐水(10 mL×3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析分离纯化得淡棕色固体 42 mg, 收率 42.0%。m.p.大于 250°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.52 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.25 (m, 6H, ArH), 4.57 (s, 2H, NCH₂), 4.16 (s, 2H, NCH₂CO), 2.00 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₀FN₂O₂: 375.1509; Found: 375.1511.

实施例 9

2-(5-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-2-基)乙烷-1-醇 (**I-A-9**: R¹=CH₃, R²=, R³=F, R⁴=H, T 代表 CH₂)的合成

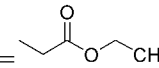
向 25 mL 茄形瓶中加入化合物 **I-A-7**(30 mg, 0.08 mmol), 用 THF 溶解, 0°C 下缓慢加入 1M 硼烷-四氢呋喃络合物(0.46 ml, 0.48 mmol), 加毕, 68°C 回流反应 3h, 监测原料反应完全, 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 有白色固体析出, 抽滤除去白色固体, EA 洗, 滤液浓缩, 分离纯化得棕色固体 14mg, 收率 48.5%。m.p.80-82°C.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.29 (m, 4H, ArH), 7.25 – 7.13 (m, 6H, ArH), 4.25 (s, 4H, 2NCH₂), 3.86 – 3.80 (m, 2H, CH₂OH), 3.14 – 3.08 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 2.05 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃FNO: 348.1764; Found: 348.1762.

实施例 10

2-(2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯(**I-B-1**:

R¹=CH₃, R²=, R³=F, R⁴=H)的合成

2-(2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**IX-1**)

向 25 mL 茄形瓶中加入 2-氯-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶盐酸盐 **VIII** (0.50 g, 2.43 mmol), 用 THF 溶解, 0°C 下加入 NaH (0.20 g, 4.86 mmol), 向反应液中滴加溴乙酸乙酯 (0.49 g, 2.93 mmol), 室温反应, TLC 监测原料反应完全, 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析分离纯化得浅棕色固体 0.60 g, 收率 97.2%。m.p.58-60°C。

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 – 7.37 (m, 5H, ArH), 7.28 – 7.22 (m, 4H, ArH), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.82 (s, 2H, NCH₂), 3.47 (s, 2H, COCH₂), 3.09 – 3.05 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.02– 2.97 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

2-(2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (**I-B-1**) 的合成

将化合物 **IX-1** (0.25 g, 0.98 mmol)、**V-1** (**10**, 0.44 g, 1.47 mmol) 和 1, 4-二氧六环 (5mL) 依次加入三颈瓶中, 将碳酸钾 (0.37 g, 2.75 mmol) 溶于水 (0.5mL) 后加入反应液中, 氮气保护, 加入 Pd(PPh₃)₄ (0.14 g, 0.10 mmol), 升温至 80°C 反应 12 小时, TLC (石油醚:乙酸乙酯=8:1) 监测原料反应完全, 停止加热, 冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物, 加水 (10mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1~10:1) 得黄色固体 180mg, 收率 44.6%。m.p.46-48°C。

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.37 (m, 5H, ArH), 7.28 – 7.22 (m, 4H, ArH), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.95 (s, 2H, NCH₂), 3.55 (s, 2H, COCH₂), 3.23 (t, J = 5.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 3.11 (t, J = 5.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 2.10 (s, 3H, ArCH₃), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

实施例 11

2-(2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸 (**I-B-2**:

$R^1=CH_3$, $R^2=\text{CH}_2\text{COOH}$, $R^3=F$, $R^4=H$) 的合成

向 10 mL 茄型瓶中加入化合物 **I-B-1** (80mg, 0.20 mmol) 溶解于乙醇 (2 mL) 中, 加入 LiOH (17mg, 0.40 mmol) 的水 (0.3 mL) 溶液, 室温搅拌 4 小时。TLC 监测反应完全后, 减压蒸除甲醇, 用 2M HCl 溶液调节 pH 到 5-6, 有白色固体析出, 抽滤, 烘干, 得黄色固体产物 7 mg, 收率 9.4%。m.p.188-190°C。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.48 – 7.29 (m, 7H, ArH), 4.23 (s, 2H, NCH₂), 3.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H,

NCH₂), 3.26 (s, 2H, COCH₂), 3.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, NCH₂), 2.08 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₂FN₂O₂: 377.1665; Found: 377.1667.

实施例 12

2-(2-(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-醇 (**I-B-3**: R¹=CH₃, R²=, R³=F, R⁴=H)的合成

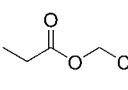
向 25 mL 茄形瓶中加入化合物 **I-B-1**(100 mg, 0.25 mmol), 用 3mLTHF 溶解, 0°C 下缓慢加入氢化铝锂(19 mg, 0.50 mmol), 监测原料反应完全, 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 有白色固体析出, 抽滤除去白色固体, EA 洗, 滤液浓缩, 分离纯化得黄色固体 50mg, 收率 27.9%。m.p.66-68°C.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 – 7.38 (m, 1H, ArH), 7.36 – 7.29 (m, 3H, ArH), 7.24 – 7.11 (m, 5H, ArH), 3.79 (s, 2H, NCH₂), 3.56 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, NCH₂CH₂), 2.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, NCH₂CH₂), 2.80 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, NCH₂), 2.10 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃FN₂O: 363.1873; Found: 363.1872.

实施例 13

2-(2-((3-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-甲基苄基)氧基)-7,8-二氢-

1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-C-1**: R¹=CH₃, R²=)的合成
3-溴-2-甲基苯甲酸甲酯 (**XI-1**)的合成

向 50 mL 茄形瓶中加入 3-溴-2-甲基苯甲酸 **X-1** (0.30 g, 1.40 mmol) 和甲醇 5 mL, 冰浴条件下缓慢滴加亚硫酸氯 (0.20 mL, 2.79 mmol), 滴毕, 70°C 加热回流反应 1h, TLC (石油醚:乙酸乙酯=8:1) 监测原料反应完全, 减压浓缩得白色固体粉末 0.32 g, 收率 99.0%。m.p.31.0-33.0°C.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH), 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 2.63 (s, 3H, CH₃).

(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(**XII-1**)的合成

将化合物 **XI-1** (10.50 g, 46.10 mmol)、无水四氢呋喃 (50.00 mL) 加入三颈瓶中, N₂ 保护, 降至 0°C, 缓慢分批加入 LiAlH₄ (3.10 g, 55.30 mmol), 加完撤去冰浴, 室温搅拌 30 分钟。TLC (石油醚:乙酸乙酯=8:1) 监测原料反应完全, 缓慢滴加饱和 NH₄Cl 溶液至无气泡生成, 用乙酸乙酯(100 mL) 稀释, 抽滤除去不溶物, 有机相分别用水(50 mL×2) 和饱和食盐水(50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压除去溶剂得白色固体粉末 9.22 g, 收率为 98.9%。

m.p.103.0~104.0°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 5.26 (br, 1H, CH₂OH), 4.52 (s, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃).

(3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-甲基苄基)甲醇 (**XIV-1**)的合成

将化合物 **XII-1** (500mg, 2.49 mmol)、苯并-1,4-二氧六环-6-硼酸 **XIII-1** (537 mg, 2.98 mmol) 和 1, 4-二氧六环 (10 mL) 依次加入三颈瓶中, 将碳酸钾 (962 mg, 6.96 mmol) 溶于水 (1 mL) 加入反应液中, 氮气保护, 加入 Pd(PPh₃)₄ (144 mg, 0.15 mmol) 后, 升温至 80°C 反应 12 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=8:1) 监测原料反应完全, 停止加热, 冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物, 加水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1~15:1) 得浅棕色油状物 440 mg, 收率 69.07%。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (dd, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.06 (dd, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.78 – 6.70 (m, 2H, ArH), 4.55 (s, 2H, CH₂OH), 4.29 (s, 4H, OCH₂, OCH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃).

2-(2-((3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-甲基苄基)氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (**I-C-1**)的合成

将化合物 **IX-1** (120 mg, 0.47mmol)、**XIV-1** (145 mg, 0.57mmol)、*t*-BuXphos (40 mg, 0.09mmol) 和甲苯 (5mL) 依次加入三颈瓶中, 将碳酸铯 (307mg, 0.94mmol) 加入反应液中, 氮气保护, 加入 Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05mmol), 氮气保护, 升温至 80°C 反应 12 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=4:1) 监测原料反应完全, 停止加热, 冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物, 加水 (10mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 水溶液 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤除去干燥剂, 减压蒸除溶剂, 经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1~10:1) 得黄色粘稠状液体 110mg, 收率 49.21%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.42 (dd, J = 6.4 Hz, 2.7 Hz, 1H, ArH), 7.23 – 7.19 (m, 3H, ArH), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H, ArH), 6.79 (dd, J = 8.2 Hz, 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH), 5.37 (s, 2H, OCH₂), 4.30 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.76 (s, 2H, NCH₂), 3.46 (s, 2H, CH₂CO), 3.00 (s, 4H, NCH₂CH₂), 2.28 (s, 3H, ArCH₃), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

实施例 14

2-(2-((2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙

酯 (**I-D-1**: $R^1=CH_3$, $R^2=\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^3=F$, $R^4=H$)的合成

(2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-1**)的合成

将化合物 **XII-1** (2.00 g, 9.95 mmol)、2-氟苯硼酸 **III-1** (2.09 g, 14.92 mmol) 和 1, 4-二氧六环 (45 mL) 依次加入三颈瓶中, 将碳酸钾 (3.85 g, 27.85 mmol) 溶于水 (4.5 mL) 加入反应液中, 氮气保护, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.57 g, 0.50 mmol) 后, 升温至 80°C 反应 12 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=8:1) 监测原料反应完全, 停止加热, 冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物, 加水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1~15:1) 得无色油状液体 2.05 g, 收率 95.3%。m.p.40-42°C.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 – 7.42 (m, 2H, ArH), 7.35 – 7.25 (m, 4H, ArH), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 5.20 (s, 1H, OH), 4.58 (s, 2H, CH_2), 2.06 (s, 3H, CH_3).

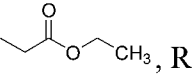
2-(2-((2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-1**)的合成

将化合物 **IX-1** (0.17 g, 0.67mmol)、**XV-1**(0.17 g,0.80mmol)、*t*-BuXphos (0.06 g,0.13 mmol) 和甲苯 (5mL) 依次加入三颈瓶中, 将碳酸铯 (0.43 g,1.33mmol) 加入反应液中, 氮气保护, 加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01 g,0.07 mmol) 后, 升温至 80°C 反应 12 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=4:1) 监测原料反应完全, 停止加热, 冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物, 加水 (10mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1~10:1) 得无色透明状液体 0.15g, 收率 51.8%。

^1H NMR (300 MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ 7.54 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.43 – 7.35 (m, 1H, ArH), 7.30 – 7.13 (m, 6H, ArH), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.43 (s, 2H, OCH_2), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.78 (s, 2H, NCH_2), 3.49 (s, 2H, NCH_2), 3.03 (s, 4H, NCH_2CH_2), 2.25 (s, 3H, ArCH_3), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

实施例 15

2-(2-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯

(**I-D-2**: $R^1=CH_3$, $R_2=$ , $R^3=CH_3$, $R^4=H$)的合成
 (2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-2**)的合成

以化合物 **XII-1** (2.00 g, 9.95 mmol) 和 **III-2** (2.03 g, 14.92 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XV-1**, 得白色固体 2.00 g, 收率 94.7%。m.p.48-50°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.32 – 7.23 (m, 4H, ArH), 7.08 – 7.03 (m, 1H, ArH), 6.98 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 5.17 (t, $J=5.3$ Hz, 1H, OH), 4.58 (s, 2H, CH_2), 2.00 (s, 3H, CH_3), 1.94 (s, 3H, CH_3).

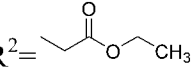
2-(2-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (**I-D-2**)的合成

以化合物 **IX-1** (120 mg, 0.47 mmol) 和 **XV-2** (120 mg, 0.57 mmol) 为原料, 操作同 **I-D-1**, 得黄色粘稠状液体 67 mg, 收率 32.9%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.45 (dd, $J=7.7$ Hz, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.25 – 7.18 (m, 4H, ArH), 7.13 – 7.08 (m, 2H, ArH), 6.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.38 (s, 2H, OCH_2), 4.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.87 (s, 2H, NCH_2), 3.54 (s, 2H, $COCH_2$), 3.11 – 2.86 (m, 4H, NCH_2CH_2), 2.07 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.06 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

实施例 16

2-(2-((2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙

酯 (**I-D-3**: $R^1=CH_3$, $R_2=$ , $R^3=Cl$, $R^4=H$)的合成
 (2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-3**)的合成

以化合物 **XII-1** (500 mg, 2.49 mmol) 和 **III-3** (580 mg, 3.73 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XV-1**, 得白色固体 500 mg, 收率 86.4%。m.p.74-76°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 – 7.54 (m, 1H, ArH), 7.46 – 7.39 (m, 3H, ArH), 7.29 – 7.22 (m, 2H, ArH), 7.01 (dd, $J=7.6$ Hz, 1.4 Hz, 1H, ArH), 4.56 (s, 2H, CH_2), 1.96 (s, 3H, CH_3).

2-(2-((2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (**I-D-3**)的合成

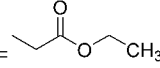
以化合物 **IX-1** (170 mg, 0.73 mmol) 和 **XV-3** (136 mg, 0.88 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-1**, 得黄色粘稠状液体 150 mg, 收率 51.8%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.57 – 7.55 (m, 2H, ArH), 7.28 – 7.20 (m, 3H, ArH), 7.18 – 7.13 (m, 2H, ArH), 7.06 (dd, $J=7.6$ Hz, 1.5 Hz, 1H, ArH), 6.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.38 (s, 2H, OCH_2), 4.17 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.69 (s,

2H, NCH₂), 3.39 (s, 2H, NCH₂CO), 2.93 (s, 4H, NCH₂CH₂), 2.06 (s, 3H, ArCH₃), 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

实施例 17

2-(2-((2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯(**I-D-4**;

4: R¹=CH₃, R²=, R³=H, R⁴=H)的合成

(2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-4**)的合成

以化合物 **XII-1** (500mg, 2.49 mmol) 和 **III-4** (470 mg, 2.98 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XV-1**, 得白色固体 320 mg, 收率 64.9%。m.p.63-65°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 – 7.35 (m, 4H, ArH), 7.30 – 7.21 (m, 3H, ArH), 7.09 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, ArH), 5.16 (s, 1H, OH), 4.56 (s, 2H, CH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃).

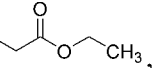
2-(2-((2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-4**)的合成

以化合物 **IX-1** (150 mg, 0.59 mmol) 和 **XV-4** (140 mg, 0.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-1**, 得无色粘稠状液体 115 mg, 收率 46.9%。

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 – 7.36 (m, 4H, ArH), 7.35 – 7.29 (m, 3H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 2H, ArH), 6.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 5.39 (s, 2H, OCH₂), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.80 (s, 2H, NCH₂), 3.49 (s, 2H, CH₂CO), 3.03 (s, 4H, NCH₂CH₂), 2.27 (s, 3H, ArCH₃), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

实施例 18

2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯

(**I-D-5**: R¹=Cl, R²=, R³=F, R⁴=H)的合成

3-溴-2-氯苯甲酸甲酯 (**XI-2**)的合成

以 3-溴-2-氯苯硼酸 **X-2** (5.00 g, 21.23 mmol) 和亚硫酸酐氯 (3.10 mL, 42.47mmol) 为原料, 操作同化合物 **XI-1**, 得浅棕色油状物 5.29 g, 收率 99.88%。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.96 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 4.08 (s, 3H, CH₃).

(3-溴-2-氯苯基)甲醇 (**XII-2**)的合成

以化合物 **XI-2** (5.29 g, 21.20 mmol) 为原料, 经 LiAlH₄ (0.80 g, 21.20 mmol) 还原, 操作同化合物 **XII-1**, 得白色固体粉末 4.60 g, 收率为 97.9%。m.p.56-58°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 5.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, OH), 4.58 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2).

(2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (XV-5)的合成

以化合物 XV-2 (0.50 g, 2.26 mmol) 和 III-1 (0.38 g, 2.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 XV-1, 得浅棕色固体 0.32 g, 收率 59.9%。m.p.44-46°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.73 – 7.61 (m, 2H, ArH), 7.57 – 7.46 (m, 4H, ArH), 5.68 (s, 1H, OH), 4.83 (s, 2H, CH_2).

2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (I-D-5)的合成

以化合物 IX-1 (150 g, 0.59 mmol) 和 XV-5 (170 mg, 0.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 I-D-1, 得无色粘稠状液体 116 mg, 收率 43.3%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.59 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.44 – 7.27 (m, 4H, ArH), 7.25 – 7.12 (m, 3H, ArH), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.52 (s, 2H, OCH_2), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.75 (s, 2H, COCH_2), 3.45 (s, 2H, NCH_2), 2.98 (s, 4H, NCH_2CH_2), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

实施例 19

2-(2-((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (I-D-6: $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=$, $\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^4=\text{H}$)的合成

(2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (XV-6)的合成

以化合物 XII-2 (0.50 g, 2.26 mmol) 和 III-2 (0.37 g, 2.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 XV-1, 得浅棕色固体 0.32 g, 收率 59.9%。m.p.44-46°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 – 7.51 (m, 1H, ArH), 7.44 – 7.00 (m, 6H, ArH), 5.40 (s, 1H, OH), 4.65 (s, 2H, CH_2), 2.03 (s, 3H, CH_3).

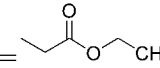
2-(2-((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (I-D-6)的合成

以化合物 IX-1 (150 mg, 0.59 mmol) 和 XV-6 (165 mg, 0.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 I-D-1, 得无色粘稠状液体 117 mg, 收率 44.0%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.56 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.34 – 7.27 (m, 3H, ArH), 7.25 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.20 – 7.12 (m, 2H, ArH), 6.67 – 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.51 (s, 2H, OCH_2), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.78 (s, 2H, NCH_2), 3.47 (s, 2H, CH_2CO), 2.99 (s, 4H, NCH_2CH_2), 2.12 (s, 3H, ArCH_3), 1.32 – 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

实施例 20

2-(2-((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (**I-D-7**;

D-7: $R^1=Cl$, $R^2=$ , $R^3=Cl$, $R^4=H$)的合成

(2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-7**)的合成

以化合物 **XII-2** (0.50 g, 2.26 mmol) 和 **III-3** (0.42 g, 2.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XV-1**, 得浅棕色油状物 0.31 g, 收率 54.2%。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 – 7.82 (m, 1H, ArH), 7.82 – 7.76 (m, 1H, ArH), 7.70 – 7.62 (m, 3H, ArH), 7.57 – 7.51 (m, 1H, ArH), 7.47 – 7.41 (m, 1H, ArH), 5.71 (s, 1H, OH), 4.85 (s, 2H, CH₂).

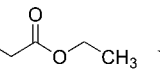
2-(2-((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (**I-D-7**)的合成

以化合物 **IX-I** (150 mg, 0.59 mmol) 和 **XV-7** (165 mg, 0.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-1**, 得无色粘稠状液体 130 mg, 收率 46.8%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.60 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.51 – 7.46 (m, 1H, ArH), 7.35 – 7.32 (m, 5H, ArH), 7.24 – 7.19 (m, 2H, ArH), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.52 (s, 2H, OCH₂), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.76 (s, 2H, NCH₂), 3.45 (s, 2H, COCH₂), 2.98 (s, 4H, NCH₂CH₂), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

实施例 21

2-(2-((2-氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (**I-D-8**;

8: $R^1=Cl$, $R^2=$ , $R^3=H$, $R^4=H$)的合成

(2-氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-8**)的合成

以化合物 **XII-2** (0.50 g, 2.26 mmol) 和 **III-4** (0.41 g, 2.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XV-1**, 得淡黄色固体 0.41 g, 收率 83.1%。m.p.76-78°C。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.49 – 7.38 (m, 6H, ArH), 7.28 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.8 Hz, 1H, ArH), 5.48 (s, 1H, OH), 4.63 (s, 2H, CH₂).

2-(2-((2-氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯(**I-D-8**)的合成

以化合物 **IX-1**(150 mg, 0.59 mmol) 和 **XV-8** (155 mg, 0.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-1**, 得无色粘稠状液体 187 mg, 收率 72.7%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 (dd, $J = 6.9$ Hz, 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.46 – 7.37 (m, 6H, ArH), 7.34 – 7.28 (m, 2H, ArH), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.52 (s, 2H, OCH₂), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.81 (s, 2H, NCH₂), 3.49 (s, 2H, COCH₂), 3.02 (s, 4H, NCH₂CH₂), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

实施例 22

2-(2-((2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-9**;

D-9: $\text{R}^1=\text{F}$, $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{F}$, $\text{R}^4=\text{H}$) 的合成

3-溴-2-氟苯甲酸甲酯 (**XI-3**)的合成

以 3-溴-2-氟苯甲酸 **X-3** (5.00 g, 21.23 mmol) 和亚硫酸氯 (3.10 mL, 42.47mmol) 为原料, 操作同化合物 **XI-1**, 得淡黄色固体 5.30 g, 收率 99.6%。m.p.35-36°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.83 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.6 Hz, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.25 (td, $J = 7.9$ Hz, 1.0 Hz, 1H, ArH), 3.83 (s, 3H, CH₃).

(3-溴-2-氟苯基)甲醇 (**XII-3**)的合成

以化合物 **XI-3** (5.30 g, 22.74 mmol) 为原料, 经 LiAlH₄ (0.86 g, 22.74 mmol) 还原, 操作同化合物 **XII-1**, 得淡黄色固体 4.30 g, 收率为 92.2%。m.p.34-35°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 – 7.55 (m, 1H, ArH), 7.53 – 7.43 (m, 1H, ArH), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 5.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 4.59 (s, 2H, CH₂).

(2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-9**)的合成

以化合物 **XII-3** (0.50 g, 2.44 mmol) 和 **III-1** (0.41 g, 2.93 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XV-1**, 得白色固体 0.37 g, 收率 68.9%。m.p.50-52°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 - 7.32 (m, 3H, ArH), 7.28 – 7.18 (m, 4H, ArH), 4.53 (s, 2H, CH₂).

2-(2-((2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-9**) 的合成

以化合物 **IX-1** (150 mg, 0.59 mmol) 和 **XV-9** (156 mg, 0.71mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-1**, 得无色粘稠状液体 100 mg, 收率 38.7%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 – 7.51 (m, 1H, ArH), 7.42 - 7.33 (m, 4H, ArH), 7.22 – 7.13 (m, 3H, ArH), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.48 (s, 2H, OCH₂), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.79 (s, 2H, NCH₂), 3.48 (s, 2H, CH₂CO), 3.02 – 2.99 (m, 4H, NCH₂CH₂), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

实施例 23

2-(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-10**: $R^1=F$, $R^2=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $R^3=\text{CH}_3$, $R^4=H$) 的合成
(2-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-10**)的合成

以化合物 **XII-3**(0.50 g, 2.44 mmol) 和 **III-2** (0.40 g, 2.93 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XVII-1**, 得无色油状物 0.34 g, 收率 63.7%。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (td, $J = 7.3$ Hz, 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.34 - 7.32 (m, 2H, ArH), 7.31 - 7.24 (m, 2H, ArH), 7.23 - 7.16 (m, 2H, ArH), 4.61 (s, 2H, CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃).

2-(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-10**) 的合成

以化合物 **IX-1**(150 mg, 0.59 mmol) 和 **XV-10** (153 mg, 0.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-1**, 得无色粘稠状液体 130 mg, 收率 50.8%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.54 - 7.48 (m, 1H, ArH), 7.31 - 7.28 (m, 2H, ArH), 7.24 - 7.15 (m, 5H, ArH), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.46 (s, 2H, OCH₂), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.79 (s, 2H, NCH₂), 3.48 (s, 2H, CH₂CO), 3.00 (s, 4H, NCH₂CH₂), 2.21 (s, 3H, ArCH₃), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

实施例 24

2-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-11**: $R^1=F$, $R^2=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $R^3=Cl$, $R^4=H$) 的合成
(2'-氯-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-11**)的合成

以化合物 **XII-3**(0.50 g, 2.44 mmol) 和 **III-3** (0.46 g, 2.93 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XV-1**, 得无色油状物 0.34 g, 收率 58.9%。m.p.34-35°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 - 7.51 (m, 2H, ArH), 7.50 - 7.38 (m, 3H, ArH), 7.32 - 7.21 (m, 2H, ArH), 5.36 (s, 1H, OH), 4.61 (s, 2H, CH₂).

2-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-11**) 的合成

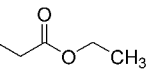
以化合物 **IX-1** (150 mg, 0.59 mmol) 和 **XV-11** (167 mg, 0.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-1**, 得无色粘稠状液体 104 mg, 收率 38.8%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.58 - 7.52 (m, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.50 - 7.47 (m, 1H, ArH), 7.35 - 7.32 (m, 3H, ArH), 7.25 - 7.16 (m, 3H, ArH), 6.61 (d, $J =$

8.4 Hz, 1H, ArH), 5.47 (s, 2H, OCH₂), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.77 (s, 2H, NCH₂), 3.46 (s, 2H, CH₂CO), 2.99 (s, 4H, NCH₂CH₂), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

实施例 25

2-(2-((2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-**

12: R¹=F, R²=, R³=H, R⁴=H) 的合成

(2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇 (**XV-12**)的合成

以化合物 **XII-3** (0.50 g, 2.44 mmol) 和 **III-4** (0.45 g, 2.93 mmol) 为原料, 操作同化合物 **XV-1**, 得白色固体 0.37 g, 收率 75.1 %。m.p.84-86°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54 – 7.44 (m, 5H, ArH), 7.43 – 7.36 (m, 2H, ArH), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 5.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, OH), 4.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂).

2-(2-((2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯 (**I-D-12**) 的合成

以化合物 **IX-1** (150 mg, 0.59 mmol) 和 **XV-12** (143 mg, 0.71 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-1**, 得无色粘稠状液体 149 mg, 收率 60.2%。

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 – 7.55 (m, 1H, ArH), 7.49 – 7.38 (m, 6H, ArH), 7.23 – 7.16 (m, 2H, ArH), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 5.47 (s, 2H, OCH₂), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.83 (s, 2H, NCH₂), 3.51 (s, 2H, COCH₂), 3.06 – 3.01 (m, 4H, NCH₂CH₂), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

实施例 26

2-(2-((2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸 (**I-D-13**: R¹=CH₃, R²=, R³=F, R⁴=H) 的合成

向 10 mL 茄型瓶中加入化合物 **I-D-1** (60mg, 0.14 mmol), 加入乙醇 (2 mL) 溶解, 加入 NaOH (11mg, 0.28mmol) 的水 (0.3 mL) 溶液, 室温搅拌 4 小时。TLC 监测反应完全后, 减压蒸除甲醇, 用 2M HCl 溶液调节 pH 到 5-6, 有白色固体析出, 抽滤, 得白色固体产物 30 mg, 产率 53.5%。m.p.130-132°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50 – 7.40 (m, 3H, ArH), 7.32 – 7.25 (m, 4H, ArH), 7.18 – 7.16 (m, 1H, ArH), 6.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 5.34 (s, 2H, OCH₂), 3.67 (s, 4H, NCH₂, CH₂COOH), 2.92 – 2.79 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.11 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₄FN₂O₃: 407.1771; Found: 407.1768.

实施例 27

2-(2-((2'-氟-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-14**: $R^1=CH_3$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=F$, $R^4=H$)的合成

向 25 mL 茄形瓶中加入化合物 **I-D-1**(80 mg, 0.18 mmol), 用 THF 溶解, 0°C 下缓慢加入氢化铝锂 (14 mg, 0.37 mmol), 监测原料反应完全, 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 有白色固体析出, 抽滤除去白色固体, EA 洗, 滤液浓缩, 分离纯化得黄色固体 34mg, 收率 41.5%。m.p.72-74°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH), 7.45 – 7.32 (m, 2H, ArH), 7.30 – 7.14 (m, 5H, ArH), 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.44 (s, 2H, OCH₂), 3.81 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.76 (s, 2H, NCH₂), 3.06 – 2.95 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, NCH₂), 2.26 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₆FN₂O₂: 393.1978; Found: 393.1975.

实施例 28

2-(2-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-15**: $R^1=CH_3$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=CH_3$, $R^4=H$)的合成

以化合物 **I-D-2**(100 mg, 0.23 mmol) 和 LiAlH₄ (18 mg, 0.47 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得黄色固体 34mg, 收率 41.5%。m.p.96-98°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.27 – 7.21 (m, 5H, ArH), 7.16 – 7.08 (m, 2H, ArH), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.39 (s, 2H, OCH₂), 3.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 2.96 – 2.90 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.76 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, NCH₂), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₉N₂O₂: 389.2229; Found: 389.2230.

实施例 29

2-(2-((2'-氯-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-16**: $R^1=CH_3$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=Cl$, $R^4=H$)的合成

以化合物 **I-D-3** (150 mg, 0.37mmol) 和 LiAlH₄ (24 mg, 0.73 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得黄色固体 100mg, 收率 66.6%。m.p.108-110°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 – 7.50 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.32 (m, 3H, ArH), 7.31 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.19 – 7.17 (m, 1H, ArH), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.50 – 5.39 (m, 2H, OCH₂), 3.79 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.72 (s, 2H, NCH₂), 3.02 – 2.97 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.83 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, NCH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₆ClN₂O₂: 409.1683; Found:409.1687.

实施例 30

2-(2-((2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-17**: $R^1=CH_3$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=H$, $R^4=H$)的合成

以化合物 **I-D-4** (100 mg, 0.26 mmol) 和 $LiAlH_4$ (20 mg, 0.53 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-12**, 得黄色固体 55 mg, 收率 55.6%。m.p.152-154°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 – 7.36 (m, 4H, ArH), 7.35 – 7.28 (m, 3H, ArH), 7.23 (s, 2H, ArH), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.39 (s, 2H, OCH₂), 3.74 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.66 (s, 2H, NCH₂), 3.00 – 2.92 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 2.28 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₇N₂O₂: 375.2073; Found: 375.2074.

实施例 31

2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-18**: $R^1=Cl$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=F$, $R^4=H$)的合成

以化合物 **I-D-5** (106 mg, 0.23 mmol) 和 $LiAlH_4$ (18 mg, 0.47 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得黄色固体 76 mg, 收率 79.0%。m.p.116-118°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60 (dd, $J = 7.5$ Hz, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.44 – 7.27 (m, 5H, ArH), 7.21 – 7.18 (m, 1H, ArH), 7.17 – 7.12 (m, 1H, ArH), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.52 (s, 2H, OCH₂), 3.75 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.69 (s, 2H, NCH₂), 2.99 – 2.93 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.79 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂OH).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃ClFN₂O₂: 413.1432; Found: 413.1432.

实施例 32

2-(2-((2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-19**: $R^1=Cl$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=CH_3$, $R^4=H$)的合成

以化合物 **I-D-6** (60 mg, 0.13 mmol) 和 $LiAlH_4$ (10 mg, 0.27 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得白色固体 30 mg, 收率 55.2%。m.p.88-90°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.34 – 7.26 (m, 4H, ArH), 7.24 – 7.21 (m, 1H, ArH), 7.20 – 7.12 (m, 2H, ArH), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 5.51 (s, 2H, OCH₂), 3.74 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.68 (s, 2H, NCH₂), 2.96 – 2.93 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.78 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 2.11 (s, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₆ClN₂O₂: 409.1683; Found: 409.1682.

实施例 33

2-(2-((2,2'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇(**I-D-20**: $R^1=Cl$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=Cl$, $R^4=H$)的合成

以化合物 **I-D-7** (120 mg, 0.26 mmol) 和 $LiAlH_4$ (19 mg, 0.51 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得黄色固体 64 mg, 收率 58.5%。m.p.110-112°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.61 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.51 – 7.46 (m, 1H, ArH), 7.38 – 7.27 (m, 5H, ArH), 7.25– 7.20 (m, 1H, ArH), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.52 (s, 2H, OCH_2), 3.75 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.69 (s, 2H, NCH_2), 2.99 – 2.93 (m, 4H, NCH_2CH_2), 2.79 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2CH_2OH).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{23}H_{23}Cl_2N_2O_2$: 429.1137; Found: 429.1141.

实施例 34

2-(2-((2-氯-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-21**: $R^1=Cl$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=H$, $R^4=H$) 的合成

以化合物 **I-D-8** (187 mg, 0.43 mmol) 和 $LiAlH_4$ (27 mg, 0.46 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得白色固体 80 mg, 收率 47.3%。m.p.148-150°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (dd, $J = 6.9$ Hz, 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.26 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.17 – 7.06 (m, 5H, ArH), 6.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 5.35 (s, 2H, OCH_2), 3.55 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.47 (s, 2H, NCH_2), 2.80 - 2.70 (m, 4H, NCH_2CH_2), 2.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2CH_2OH).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{23}H_{24}ClN_2O_2$: 395.1526; Found:395.1522.

实施例 35

2-(2-((2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇(**I-D-22**: $R^1=F$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=F$, $R^4=H$) 的合成

以化合物 **I-D-9** (100 mg, 0.23 mmol) 和 $LiAlH_4$ (17 mg, 0.46 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得棕色固体 60 mg, 收率 66.4%。m.p.60-62°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 – 7.52 (m, 1H, ArH), 7.43 – 7.32 (m, 3H, ArH), 7.25 – 7.13 (m, 4H, ArH), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.48 (s, 2H, OCH_2), 3.74 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.66 (s, 2H, NCH_2), 2.95 – 2.92 (m, 4H, NCH_2CH_2), 2.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2CH_2OH).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{23}H_{23}F_2N_2O_2$: 397.1728; Found: 397.1730.

实施例 36

2-(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-23**: $R^1=F$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=CH_3$, $R^4=H$) 的合成

以化合物 **I-D-10** (130 mg, 0.30 mmol) 和 $LiAlH_4$ (23 mg, 0.59 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得类白色固体 90 mg, 收率 76.7%。m.p. 62-64°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 – 7.48 (m, 1H, ArH), 7.31 – 7.29 (m, 3H, ArH), 7.25 – 7.18 (m, 4H, ArH), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.47 (s, 2H, OCH₂), 3.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.66 (s, 2H, NCH₂), 2.98 – 2.89 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 2.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₆FN₂O₂: 393.1978; Found: 393.1981.

实施例 37

2-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-24**: $R^1=F$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=Cl$, $R^4=H$) 的合成

以化合物 **I-D-11** (104 mg, 0.23 mmol) 和 $LiAlH_4$ (17 mg, 0.46 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得淡黄色固体 60 mg, 收率 74.0%。m.p. 68-70°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 – 7.54 (m, 1H, ArH), 7.51 – 7.47 (m, 1H, ArH), 7.38 – 7.30 (m, 3H, ArH), 7.26 – 7.18 (m, 3H, ArH), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.48 (s, 2H, OCH₂), 3.74 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.68 (s, 2H, NCH₂), 2.97 – 2.92 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.78 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂OH).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃ClFN₂O₂: 413.1432; Found: 413.1430.

实施例 38

2-(2-((2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙烷-1-醇 (**I-D-25**: $R^1=F$, $R^2=\text{---OH}$, $R^3=H$, $R^4=H$) 的合成

以化合物 **I-D-11** (149 mg, 0.35 mmol) 和 $LiAlH_4$ (17 mg, 0.46 mmol) 为原料, 操作同化合物 **I-D-13**, 得类白色固体 70 mg, 收率 52.3%。m.p. 72-74°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 – 7.36 (m, 7H, ArH), 7.25 – 7.17 (m, 2H, ArH), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.48 (s, 2H, OCH₂), 3.74 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.68 (s, $J = 2.9$ Hz, 2H, NCH₂), 2.99 – 2.90 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂OH).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₄FN₂O₂: 379.1822; Found: 379.1822.

实施例 39

2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸 (**I-D-**

26: $R^1=Cl$, $R^2=$ , $R^3=F$, $R^4=H$ 的合成

向 10 mL 茄型瓶中加入化合物 **I-D-5** (400mg, 0.88 mmol), 加入乙醇 (3 mL) 溶解, 加入 NaOH (69 mg, 1.76 mmol) 的水 (0.2 mL) 溶液, 室温搅拌 4 小时。TLC 监测反应完全后, 减压蒸除甲醇, 用 2M HCl 溶液调节 pH 到 5-6, 有白色固体析出, 抽滤, 得白色固体产物 262 mg, 产率 69.8%。m.p. 101-108°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 – 7.52 (m, 1H, ArH), 7.41 – 7.27 (m, 4H, ArH), 7.22 – 7.01 (m, 3H, ArH), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.46 (s, 2H, OCH₂), 4.18 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 3.38 - 3.05 (m, 4H, NCH₂CH₂).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ Calcd for C₂₃H₂₁ClFN₂O₃: 427.1225 Found: 427.1223.

在制备 I-D-26 中, 得到一副产物, 经过结构鉴定为 I-D-27, m/z : 369.10 (M+H). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.66(dd, 1H, $J = 7.6$ & 1.6Hz), 7.53~7.47(m, 1H), 7.48~7.44(t, 1H, $J = 15.2$ & 7.6Hz), 7.41~7.30(m, 5H), 6.71(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.44(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.01~2.98(t, 1H, $J = 10.4$ & 5.2Hz), 2.70~2.67(t, 1H, $J = 10.4$ & 5.2Hz)

实施例 40

2-(7-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3-*d*]嘧啶-3(2*H*)-基)乙酸甲酯 (**I-E-1**: $R^1=CH_3$, $R^2=$ , $R^3=CH_3$, $R^4=H$) 的合成
(6-氯-3-甲酰吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (**XVII**) 的合成

向 25 mL 茄型瓶中加入化合物 **XVI** (100 mg, 0.39 mmol), 用 DMF (10 mL) 溶解, 将 CH₃I (49 μ L, 0.78 mmol) 缓慢滴入反应液中, 降温至 0°C, 分批加入 60% 的 NaH (18 mg, 0.469 mmol), 加毕, 继续在冰浴搅拌 30 分钟, 室温反应过夜。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 15:1) 监测原料几乎完全, 用饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品, 经柱层析纯化得无色液体 0.09 g, 收率 85.2%.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.90 (s, 1H, CHO), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 3.44 (s, 3H, NCH₃), 1.43 (s, 9H, CH₃).

((2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-氯吡啶-3-基)甲基)甘氨酸甲酯 (**XVIII-1**) 的合成

向 25 mL 茄型瓶中加入化合物 **XVII** (0.70 g, 2.73 mmol), 甘氨酸甲酯盐酸盐 (0.69 g, 5.47 mmol) 和二氯甲烷 (10 mL), 室温搅拌 1 小时后, 0°C 下分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.16 g, 5.47 mmol), 加毕, 室温反应 4 小时, TLC 监测原料反应完全后, 滴加饱和碳酸钠调节 pH 至 7, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3)

萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (10 mL×3)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得油状粗品，经柱层析分离得无色液体 0.35 g，收率 37.4%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 4.86 (br, 1H, NH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 2H, ArCH₂), 3.42 (s, 2H, CH₂CO), 3.28 (s, 3H, NCH₃), 1.46 (s, 9H, CH₃).

((6-氯-2-(甲氨基)吡啶-3-基)甲基)甘氨酸甲酯 (**XIX-1**) 的合成

向 50mL 茄型瓶中加入化合物 **XVIII-1** (0.67 g, 1.95 mmol)，用乙酸乙酯 (5 mL) 溶解，加入乙酸乙酯的氯化氢溶液，室温反应 12 小时，有白色固体析出，抽滤得白色固体 0.34 g，收率 71.6%。m.p. 110-112°C。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.67 (s, 2H, NH $\cdot$ HCl), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 4.11 (s, 2H, ArCH₂), 4.03 (s, 2H, CH₂CO), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.79 (s, 3H, NHCH₃).

2-(7-氯-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3-*d*]嘧啶-3(2*H*)-基)乙酸甲酯 (**XX-1**) 的合成

向 25 mL 茄型瓶中加入化合物 **XIX-1** (0.25 g, 0.90 mmol)，用甲醇 (5 mL) 溶解，氮气保护，加入三乙胺 (249 μ L, 1.80 mmol)，搅拌 10 分钟，加入多聚甲醛 (0.03 g, 1.08 mmol)，室温反应 8 小时。TLC 监测原料反应完全后，减压浓缩除去有机溶剂，加水，二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (10 mL×3)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得油状粗品，经柱层析分离得无色液体 0.20 g，收率 87.4%。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 4.28 (s, 2H, NCH₂N), 3.97 (s, 2H, ArCH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (s, 2H, CH₂CO), 3.05 (s, 3H, NCH₃).

2-(7-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3-*d*]嘧啶-3(2*H*)-基)乙酸甲酯 (**I-E-1**) 的合成

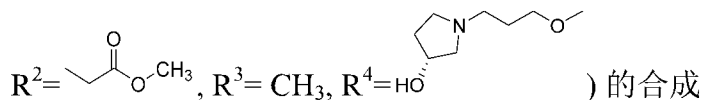
将化合物 **XX-1** (170 mg, 0.67 mmol)、**XV-2** (173 mg, 0.80 mmol)、t-BuXphos (57 mg, 0.13 mmol) 和甲苯 (5 mL) 依次加入三颈瓶中，随后加入碳酸铯 (430 mg, 1.33 mmol)，氮气保护下，加入 Pd(OAc)₂ (15 mg, 0.07 mmol)，升温至 80°C 反应 12 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=4:1) 监测原料反应完全，停止加热，冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物，加水 (10 mL) 稀释，乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤，无水硫酸镁干燥。抽滤，减压蒸除溶剂，残留物经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1~10:1) 得无色透明状液体 150 mg，收率 51.79%。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.56 – 7.35 (m, 2H, ArH), 7.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.27 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.12 – 7.08 (m, 3H, ArH), 5.98 –

5.96 (m, 1H, ArH), 5.50 – 5.32 (s, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃), 4.13 (s, 2H, NCH₂N), 3.69 (q, $J = 4.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3.42 (dd, $J = 3.1$ Hz, 2.6 Hz, 2H, COCH₂), 3.03 (q, $J = 3.8$ Hz, 2.7 Hz, 3H, ArCH₃), 2.60 (s, 3H, NCH₃), 2.11 (s, 3H, ArCH₃).

实施例 41

(*R*)-2-(7-((3'-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3-*d*]嘧啶-3(2*H*)-基)乙酸甲酯 (**I-E-2**: $R^1 = \text{CH}_3$,



向 50 mL 封管中加入化合物 **XV-2** (0.43 g, 0.64 mmol), **XX-1** (0.25 g, 0.93 mmol), Cs₂CO₃ (0.61 g, 1.56 mmol), 加入 Pd(OAc)₂ (0.02 g, 0.09 mmol), *t*-BuXPhos (0.08 g, 0.19 mmol) 和甲苯 (10 mL), 充入 N₂ 保护, 80°C 回流 36 小时。TLC 监测原料大部分反应完后, 用硅藻土抽滤, 液体减压浓缩得粗品, 经柱层析分离得淡黄色油状物 110 mg, 纯化得淡黄色油状物 90 mg, 收率 16.8%。

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.30 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.09 (m, 2H, ArH), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 5.44 (s, 2H, OCH₂), 4.45 (s, 1H, OH), 4.31 (s, 2H, NCH₂N), 4.19 – 4.08 (m, 2H, OCH₂), 4.02 (s, 2H, NCH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (s, 2H, COCH₂), 3.11 (s, 3H, NCH₃), 2.93 – 2.90 (m, 1H, 1/2CH₂), 2.86 – 2.81 (m, 2H, CH₂), 2.71 – 2.64 (m, 1H, 1/2CH₂), 2.50 – 2.43 (m, 1H, 1/2CH₂), 2.34 – 2.24 (m, 3H, 1/2CH₂, CH₂), 2.15 (s, 3H, ArCH₃), 1.99 (s, 3H, ArCH₃), 2.00 – 1.83 (m, 2H, CH₂).

实施例 42

2-(7-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3-*d*]嘧啶-3(2*H*)-基)乙酸(**I-E-3**: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{COOH}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$) 的合成

向 10 mL 茄型瓶中加入化合物 **I-E-1** (0.20 g, 0.46 mmol), 加入甲醇 (2 mL) 溶解, 加入 2M LiOH (1 mL), 室温搅拌 4 小时。TLC 监测反应完全后, 减压蒸除甲醇, 用 1M HCl 溶液调节 pH 到 5-6, 有白色固体析出, 抽滤, 粗品用二氯甲烷打浆三次, 得白色固体产物 70 mg, 产率 36.5%。m.p. 132-134°C。

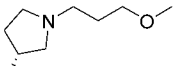
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 – 7.38 (m, 2H, ArH), 7.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.30 – 7.23 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.12 (m, 3H, ArH), 6.01 – 5.97 (m, 1H, ArH), 5.53 (s, 2H, OCH₂), 4.16 (s, 2H, NCH₂N), 3.72 (q, $J = 4.1$ Hz, 2H, NCH₂),

3.45 (dd, $J = 3.1$ Hz, 2.6 Hz, 2H, COCH₂), 3.06 (s, 3H, ArCH₃), 2.63 (s, 3H, NCH₃), 2.14 (s, 3H, ArCH₃).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₈N₃O₃: 418.2030; Found: 418.2132.

实施例 43

(*R*)-2-(7-((3'-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-1-甲基-1,4-二氢吡啶[2,3-*d*]嘧啶-3(2*H*)-基)乙酸(**I-E-4**: R¹=CH₃, R²=, R³=

CH₃, R⁴=) 的合成

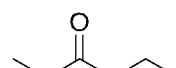
以化合物 **I-E-2** (90mg, 0.16 mmol) 和 2M LiOH (1 mL) 为原料, 操作同 **I-E-3**, 得灰白色固体产物 80 mg, 产率 54.7%。m.p. 162-164°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.2 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 6.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 5.36 (s, 2H, OCH₂), 4.25 (s, 1H, OH), 4.16 (s, 2H, NCH₂N), 4.0 - 4.13 (m, 3H, OCH₂CH₂, CH), 3.82 (s, 2H, ArCH₂N), 3.32 (s, 4H, CHCH₂N, NCH₂), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 2.90 - 2.79 (m, 1H, 1/2NCH₂CH₂), 2.79 - 2.68 (m, 3H, 1/2NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 2.67 - 2.58 (m, 1H, 1/2CH₂CH₂CH), 2.02 (s, 3H, ArCH₃), 1.85 (s, 3H, ArCH₃), 1.99 - 1.91 (m, 2H, CH₂), 1.70 - 1.65 (m, 1H, 1/2CH₂CH₂CH).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ Calcd for C₃₂H₄₁N₄O₅: 561.3077; Found: 561.3079.

实施例 44

2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)氨甲酰)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸乙酯

(**I-F-1**: R¹=Cl, R²=, R³=F, R⁴=H) 的合成

2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-乙酸叔丁酯 (**XXI**) 的合成

向 25 mL 茄形瓶中加入 2-氯-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶盐酸盐 **VIII** (250 mg, 1.22 mmol), 用 5 mL DCM 溶解, 滴加三乙胺 (508 μ L, 3.66 mmol), 加入(Bco)₂O (399 mg, 1.83 mmol), 监测原料反应完全, 加 5 mL 水稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 粗品经纯化得白色固体 320 mg, 收率 97.7%。m.p. 66-68°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 4.57 (s, 2H, NCH_2), 3.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 1.50 (s, 9H, CH_3).

2-氰基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-乙酸叔丁酯 (XXII) 的合成

将化合物 **XXI** (500 mg, 1.86 mmol), 氰化锌 (240 mg, 2.05 mmol) 加入三颈瓶中, 用 5 mL DMF 溶解, 氮气保护, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (215 mg, 0.19 mmol), 升温至 120°C 反应 10 小时, TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 监测原料反应完全, 停止加热, 冷却至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物, 加 5 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1) 得白色固体 300 mg, 收率 62.2%。m.p. 112-114°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 (s, 2H, ArH), 4.66 (s, 2H, NCH_2), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 3.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 1.49 (s, 9H, CH_3).

6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲酸 (XXIII) 的合成

将化合物 **XXII** (1.00 g, 3.86 mmol) 溶于甲醇中, 加入 KOH (1.08 g, 19.28 mmol) 水溶液, 升温至 80°C 反应 12 小时, TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1) 监测原料反应完全, 停止反应, 冷却至室温。用稀盐酸调 pH 至中性, 加 5 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇=25:1~5:1) 得白色固体 630 mg, 收率 58.7%。m.p. 162-164°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.05 (s, 1H, ArH), 7.66 (s, 1H, ArH), 4.69 (s, 2H, NCH_2), 3.78 (s, 2H, NCH_2CH_2), 3.06 (s, 2H, NCH_2CH_2), 1.50 (s, 9H, CH_3).

2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-胺 (IV-2) 的合成

将 3-溴-2-氯苯胺 **II-2** (1.00 g, 4.80 mmol)、2-氟苯硼酸 **III-1** (1.02 g, 7.30 mmol) 和 20 mL 1, 4-二氧六环依次加入三颈瓶中, 将碳酸钾 (1.87 g, 13.6 mmol) 溶于水加入反应液中, 氮气保护, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.28 g, 0.20 mmol), 升温至 80°C 反应 10 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=15:1) 监测原料反应完全, 停止加热, 冷至室温。抽滤除去钯催化剂和不溶物, 加 5 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析纯化得白色固体粉末 0.97 g, 收率 91.4%。m.p. 78-80°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 – 7.40 (m, 1H, ArH), 7.32 – 7.22 (m, 3H, ArH), 7.08 (dd, J = 8.1 Hz, 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.85 (dd, J = 8.1 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 6.50 (dd, J = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 5.48 (s, 2H, NH).

2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)氨甲酰)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (XXIV) 的合成

将化合物 XXIII (500 mg, 1.80 mmol)、IV-2 (397 mg, 1.80 mmol) 用二氯甲烷溶解, 加入 HATU (820 mg, 2.16 mmol) 和 DIPEA (697 mg, 5.39 mmol), 室温反应 12 小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=25:1) 监测原料反应完全, 停止反应。加 5 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析分离纯化得白色固体 580 mg, 收率 67.1%。m.p. 134-136°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 10.86 (s, 1H, NH), 8.70 (dd, J = 8.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.45 – 7.37 (m, 2H, ArH), 7.30 – 7.34 (m, 1H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 1H, ArH), 7.19 – 7.13 (m, 1H, ArH), 7.11 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 4.68 (s, 2H, NCH $_2$), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H, NCH $_2$ CH $_2$), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H, NCH $_2$ CH $_2$), 1.51 (s, 9H, CH $_3$).

N-(2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (XXV) 的合成

将化合物 XXIV (580 mg, 1.21 mmol) 用甲醇溶解, 缓慢滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液, TLC (二氯甲烷:甲醇=15:1) 监测原料反应完全, 减压蒸除溶剂, 得淡黄色固体 616 mg, 收率 99.9%。m.p. 大于 250°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H, NH), 8.45 (m, 1H, ArH), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.50 – 7.55 (m, 2H, ArH), 7.43 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.25 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 4.44 (s, 2H, NCH $_2$), 3.54 (s, 2H, NCH $_2$ CH $_2$), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H, NCH $_2$ CH $_2$).

2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)氨甲酰)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯 (I-F-1) 的合成将化合物 XXV (250 mg, 0.66 mmol) 用 THF 溶解, 冰浴条件下缓慢加入 60%NaH (31.5 mg, 1.31 mmol), 滴毕, 转移至室温反应 30 分钟, 向反应液中缓慢滴加溴乙酸乙酯 (87 μ l, 0.79 mmol)。TLC (二氯甲烷:甲醇=25:1) 监测原料反应完全, 停止反应。用饱和 NH $_4$ Cl 溶液淬灭反应, 加 5 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析分离得淡黄色固体 126mg, 收率 41.11%。m.p. 158-160°C.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 10.86 (s, 1H, NH), 8.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.44 – 7.36 (m, 2H, ArH), 7.34 – 7.29 (m, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.23 – 7.15 (m, 2H, ArH), 7.14 – 7.09 (m,

1H, ArH), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 3.99 (s, 2H, NCH_2), 3.53 (s, 2H, COCH_2), 3.22 – 3.07 (m, 4H, NCH_2CH_2), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

实施例 45

N-(2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-6-(2-羟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲酰胺(**I-F-2**: $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{F}$, $\text{R}^4=\text{H}$) 的合成

将化合物 **I-F-1** (60 mg, 0.13 mmol) 溶于 THF 中, 冰浴条件下加入 LiAlH_4 (10 mg, 0.26 mmol) 后, 转移至室温反应。TLC (二氯甲烷:甲醇=25:1) 监测原料反应完全, 停止反应。用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, 加 5 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析分离得白色固体 36 mg, 收率 54.6%。m.p. 88-90°C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 10.85 (s, 1H, NH), 8.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.35 – 7.28 (m, 1H, ArH), 7.23 – 7.09 (m, 2H, ArH), 3.88 (s, 2H, NCH_2), 3.79 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.16 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 3.04 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.84 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_3\text{O}_2$:426.1385; Found: 426.1382.

实施例 46

2-(2-((2-氯-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)氨甲酰)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基)乙酸(**I-F-3**: $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^3=\text{F}$, $\text{R}^4=\text{H}$) 的合成

将化合物 **I-F-1** (60 mg, 0.13 mmol) 溶于乙醇中, 加入 NaOH (10 mg, 0.26 mmol) 水溶液, 室温搅拌。TLC (二氯甲烷:甲醇=5:1) 监测原料反应完全, 停止反应。加 5 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经柱层析纯化得白色固体 42 mg。收率 74.5%。m.p. 224-226°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H, NH), 8.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 8.01 – 7.90 (m, 1H, ArH), 7.81 – 7.69 (m, 1H, ArH), 7.54 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.28 (m, 3H, ArH), 7.24 – 7.13 (m, 1H, ArH), 3.84 (s, 2H, NCH_2), 3.14 (s, 2H, COCH_2), 3.03 – 2.88 (m, 4H, NCH_2CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_3$:440.1177; Found: 440.1172.

实施例 47

本申请的化合物对 PD-1/PD-L1 蛋白-蛋白相互作用的抑制活性评价

实验目的：使用 PD-1/PD-L1 binding assay kit 检测试剂盒（CISBIO 公司），检测式（I）化合物抑制剂 PD-1/PD-L1 相互作用的活性。

实验原理：HTRF（均相时间分辨荧光，Homogeneous Time-Resolved Fluorescence）是一种用来检测纯液相体系中待测物的技术。其主要利用两种荧光基团的能量转移，这两种荧光基团分为能量供体铕(Eu³⁺)和能量受体。当供体被外来激发（例如闪光灯或激光），若与受体在足够近的距离之内，可以将能量共振转移到受体上，受体被激发出特定的波长。利用 HTRF 技术，该测定法能够以高通量形式对化合物和抗体阻滞剂进行简单、快速的表征。通过使用标记有 Eu³⁺（铕）（HTRF 能量供体）的抗 Tag1 和标记有 XL665（HTRF 能量受体）的抗 Tag2，可以检测 PD-L1 与 PD-1 之间的相互作用。使用 Tag1 和 Tag2 分别标记 PD-L1 蛋白和 PD-1 蛋白，Eu³⁺和 XL665 通过抗体分别结合到 PD-L1 和 PD-1 形成复合物。当 PD-L1 和 PD-1 相互靠近结合时，Eu³⁺被外来激光激发后会触发朝向 XL665 的荧光共振能量转移，后者又在 665nm 处特异性发射。该特定信号与 PD1 / PD-L1 相互作用的程度成正比。因此，阻止 PD-1 / PD-L1 相互作用的化合物或抗体将导致 HTRF 信号降低。

实验材料：试剂盒购买自 CISBIO 公司的 PD-1/PD-L1 binding assay kits；96 孔板：购买自 CISBIO 公司。

测试仪器：Perkin Elmer，型号：EnVision。

受试化合物：式（I）中的化合物。使用 DMSO 溶解，diluent buffer 稀释；DMSO 浓度不超过 0.5%。

实验过程：使用 PD-1/PD-L1 binding assay kits。设置阴性组、阳性组和给药组，每组 2 个复孔。阳性对照组，向 96 孔板中加入 2 μ L diluent；按照说明书稀释后的 4 μ L PD-L1 和 4 μ L PD-1；阴性对照组，向 96 孔板中加入 6 μ L diluent 和 4 μ L PD-L1；给药组将 2 μ L 受试（I）式化合物（或者阳性化合物 BMS-202）、4 μ L PD-L1 和 4 μ L PD-1 依次加入到 96 孔板中。使用封板膜封板，1000 rpm 离心 1 分钟，室温孵育 15 分钟。而后将 Buffer 稀释后的 Anti-Tag-Eu³⁺和 Anti-tag-XL665 等体积混合均匀，然后每孔中加入 10 μ L 混合液，封板 1000 rpm 离心 1 分钟，室温孵育 2 小时。移除封板膜，使用 EnVision 读取数据 665 nm 和 615 nm 的荧光强度，并计算 $\text{ratio} = \text{Signal } 665 \text{ nm} / \text{Signal } 620 \text{ nm} \times 10^4$ 。使用 Graphpad 计算化合物的 IC₅₀。本实验选用 BMS 公司的 WO2015034820 专利中的 BMS-202 为阳性药，活性数据参见表 1。

数值表示 <0.07 μ M 的 IC₅₀；B 表示 0.07-1 μ M；C 表示 >1 μ M。

表 1 化合物在蛋白水平对 hPD-1/hPD-L1 的阻断作用

化合物编号	PD-1/PD-L1 IC ₅₀ (nM)	化合物编号	PD-1/PD-L1 IC ₅₀ (nM)
I-A-4	C	I-D-17	B
I-A-5	C	I-D-18	16.34
I-A-6	C	I-D-19	20.06
I-A-7	B	I-D-20	B
I-A-8	B	I-D-21	31.14
I-A-9	11.04	I-D-22	10.49
I-B-2	18.97	I-D-23	B
I-B-3	B	I-D-24	B
I-D-13	23.0	I-D-25	B
I-D-14	15.8	I-D-26	9.06
I-D-27	10.06	I-D-28	24.16
I-D-30	13.43	I-D-15	B
I-D-16	B	I-E-4	58.51
BMS-202	65.03		

实验结果表明，本申请的化合物具有显著的 PD-1/PD-L1 蛋白-蛋白相互作用的抑制活性，其中，化合物 I-A-9、I-B-2、I-D-13、I-D-14、I-D-18、I-D-19、I-D-21、I-D-22、I-D-26、I-D-27、I-D-28、I-D-30 和 I-E-4 的抑制活性优于文献 WO2015034820 中的化合物 BMS-202。这显示本申请的联苯类化合物可用于免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂。

实施例 48 化合物的急性毒性试验

供试样品：化合物 I-D-18，化合物 I-D-26，化合物 I-D-27。

动物种属及数量：SD 大鼠；每组 6 只（雌雄各半）；

给药方式：口服灌胃；

动物分组和给药剂量：溶媒空白组，化合物 I-D-18 组（500mg/kg，1000mg/kg，2000mg/kg），化合物 I-D-26（500mg/kg，1000mg/kg，2000mg/kg），化合物 I-D-27（500mg/kg，1000mg/kg，2000mg/kg）；

给药频率：给药 1 次。

试验过程：

给药当天药后笼旁观察（D1）：观察频率和时间：各组动物给药后笼旁观察急性毒性反应 4 小时，对出现明显异常表现的动物，进行详细临床观察。观察死亡、发病、呼吸、分泌物、粪便以及饮食、饮水情况等，并记录给药期间

大鼠体重变化。详细临床观察内容包括但不限于行为活动、皮肤、被毛、眼、耳、鼻、腹部、外生殖器、肛门、四肢、足、呼吸。观察期结束后对各组动物进行安乐死处理，所有动物均进行解剖及大体观察。

实验结果：化合物 I-D-18，化合物 I-D-26，化合物 I-D-27，以 500、1000、2000 mg/kg 的剂量单次灌胃给予 SD 大鼠，各组动物均未见死亡或濒死，各剂量组动物大体观察未见与供试品相关的改变。在本试验条件下，化合物 I-D-24，化合物 I-D-26，化合物 I-D-27，最大耐受剂量（MTD）分别大于或者等于 2000 mg/kg。

实施例 49 化合物的 14 天重复给药安全性试验

供试样品：化合物 I-D-18，化合物 I-D-26，化合物 I-D-27。

动物种属及数量：SD 大鼠；每组 6 只（雌雄各半）；

给药方式：口服灌胃；

动物分组和给药剂量：溶媒空白组，化合物 I-D-18 组（300mg/kg），化合物 I-D-26（300mg/kg），化合物 I-D-27（300mg/kg）；

给药频率：每天 1 次，给药 14 天。

试验过程：

给药后进行笼旁观察急性毒性反应 4 小时，对出现明显异常表现的动物，进行详细临床观察。一般临床观察包括试验期间每天 2 次（上午和下午各观察 1 次）。观察死亡、发病、呼吸、分泌物、粪便以及饮食、饮水情况等，并记录给药期间大鼠体重变化。详细临床观察内容包括但不限于行为活动、皮肤、被毛、眼、耳、鼻、腹部、外生殖器、肛门、四肢、足、呼吸。给药结束后对各组动物进行安乐死处理，所有动物均进行解剖及大体观察。

给药期间动物体重生长曲线参见图 1。

实验结果：化合物 I-D-18，化合物 I-D-26，化合物 I-D-27，在给药周期（14 天）内，所有剂量组动物进水进食正常，活动正常，体重正常，无明显异常表现。

实施例 50 对乳腺癌肿瘤细胞 4T1 异种移植瘤模型的药效学作用的研究

模型建立和给药方案：

动物种属及数量：Balb/c Nude；每组 6 只；

供试样品：化合物 I-D-24，化合物 I-D-26，化合物 I-D-27

试验组别：空白溶剂对照组；

化合物 I-D-18（10mg/kg，i.g.，QD×21 天）；

化合物 I-D-26 (10mg/kg, i.g., QD×21 天);

化合物 I-D-27 (10mg/kg, i.g., QD×21 天);

动物模型建立：体外培养并收集对数生长期的乳腺癌肿瘤细胞 4T1，以 0.1mL 的 2×10^6 个细胞/只数量皮下接种于裸鼠的右侧背部皮下，待瘤体积生长至 $50 \sim 70 \text{mm}^3$ 时对荷瘤裸鼠进行随机分组。随后，对每组动物进行给药，并将首次给药当天定义为试验第 1 天；

给药频率：每天 1 次；

一般状态观察：观察时间与频率：每天 1 次；观察指标或内容：包括但不限于动物给药局部、外观体征、一般行为活动、精神状态、死亡等情况及其它异常表现。试验结束后对动物实施安乐死。

肿瘤体积计算： $V = 1/2 \times \text{长径} \times \text{短径}^2 \text{ (mm}^3\text{)}$ 。

实验结果：

下表中，“+”表示抑瘤率<20%；“++”表示抑瘤率 20%~60%；“+++”表示抑瘤率>60%。

化合物肿瘤抑瘤率：

化合物	抑瘤率
I-D-18	+++
I-D-26	+++
I-D-27	+++

本发明化合物在 BALB/c 小鼠 4T1 皮下移植瘤模型中动物肿瘤生长曲线见图 2。

以上数据表明，化合物 I-D-18，化合物 I-D-26，化合物 I-D-27 具有显著的抑制肿瘤的药效，在给药试验周期中，实验动物进水进食正常，活动正常，体重正常，并没有展现出毒性表现。

本发明化合物的有效性和安全性显著优于 BMS-202，提示本发明化合物具有更好的治疗优势和潜在应用价值。

实施例 51 化合物 I-D-18 的胶囊制剂产品初步研究

配方组成：

成分	作用	每粒用量 (mg)
化合物 I-D-18	主药	100
淀粉	稀释剂	100

淀粉浆	粘合剂	适量
羧甲淀粉钠	崩解剂	30
硬脂酸镁	润滑剂	2
明胶空心胶囊	囊壳	1 粒

胶囊制备方法:

混合: 将已称好的化合物 I-D-18，淀粉，羧甲淀粉钠加入湿法混合制粒机中进行混合。

粘合剂溶液配制: 称取纯化水，在搅拌状态下，缓缓加入适量淀粉，搅拌分散均匀制备得到黏合剂——淀粉浆。

制软材: 采用湿法混合制粒机，控制搅拌转速和剪切转速，缓缓加入淀粉浆，搅拌，剪切，制得软材。

制粒: 将制得的软材采用摇摆式制粒机 24 目筛制粒，得湿颗粒。

干燥: 将湿颗粒加入流化床制粒机中，得干燥颗粒。

整粒: 将干燥颗粒采用摇摆式制粒机筛整粒，得整粒后的颗粒，称量。

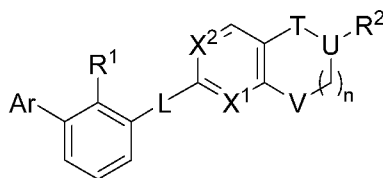
混合: 将整粒后的颗粒加入万相混合机中，待混合结束，再加入硬脂酸镁，总混得总混颗粒。

充填: 采用充填机，将总混颗粒充填至明胶空心胶囊，筛选出合格胶囊，得待包装胶囊。

得到外观整洁的胶囊样品。

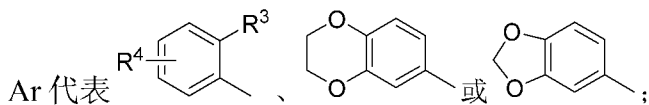
权利要求书

1、通式 I 所示的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐：



I

其中：



Ar 代表

L 代表 $-(CH_2)_m-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CF_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-HNCO-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-OCF_2-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ，其中 m 代表 0、1 或 2；

X^1 、 X^2 各自代表 N 或 CH；

T、V 各自分别代表 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -C- \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^5 \\ | \\ -CH- \end{smallmatrix}$ 、 $-O-$ 、 $\begin{smallmatrix} R^5 \\ | \\ -N- \end{smallmatrix}$ 和 $-S-$ ；其中 R^5 代表 H、 C_1-C_6 的烷基或 C_3-C_7 的环烷基；

U 代表 CH 或 N；

n 代表 0、1、2 或 3；

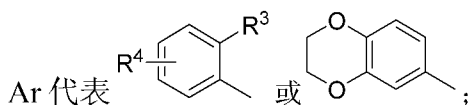
R^1 和 R^3 各自分别代表 H、D、卤素、CN、 C_1-C_3 的卤代烷基、 C_1-C_3 的烷基或环丙基；

R^2 代表 H、取代的 C_1-C_6 烷基、取代的 C_3-C_7 环烷基或取代的 C_3-C_7 杂环烷基，所述的取代基为 H、OH、 NH_2 、COOH、酰胺基、酯基、烷氧基或醛基，可以是单取代或多取代，所述杂环烷基包含 1~3 个选自 N、O、S 的杂原子；

R^4 代表 H、卤素、CN、 CF_3 、OH、 NH_2 、 $-O(CH_2)_pR^6$ 、取代的 C_1-C_6 烷基、取代的 C_3-C_7 环烷基或取代的 C_3-C_7 杂环烷基，所述的取代基为 H、OH、 NH_2 、COOH、酰胺基、酯基、烷氧基，可以是单取代或多取代，其中 p 代表 1、2、3 或 4，所述杂环烷基包含 1~3 个选自 N、O、S 的杂原子；

R^6 代表 NR^7R^8 、 OR^7 或取代的 C_4-C_6 的氮杂环烷基，其中 R^7 代表 H 或 C_1-C_3 烷基， R^8 代表取代的 C_1-C_6 烷基，所述 C_4-C_6 氮杂环烷基为四氢吡咯-1-基、哌啶-1-基吗啉-1-基哌嗪-1-基或氮杂环丁烷-1-基，所述的取代基为 OH、 NH_2 、COOH、酰胺基、酯基、烷氧基，可以是单取代或多取代。

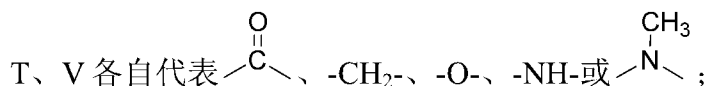
2、根据权利要求 1 所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其特征在于，其中：



Ar 代表

L 代表 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CF_2O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-HNCO-$ 或 $-OCH_2-$ ，其中 m 代表 0；

X^1 和 X^2 各自代表 N 或 CH；

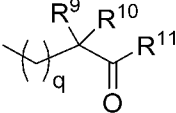
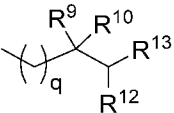


T、V 各自代表 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -C- \end{smallmatrix}$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ | \\ -N- \end{smallmatrix}$ ；

U 代表 N；

n 代表 0 或 1;

R¹ 和 R³ 各自分别代表 H、D、F、Cl、Br、CN、CH₃ 或 CF₃;

R² 代表 H、 或 , 其中 q 代表 0 或 1, R⁹ 和 R¹⁰ 各自分别代表

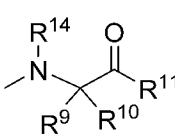
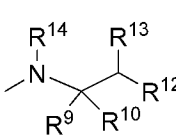
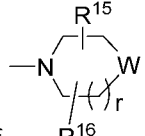
H、OH、COOH、CH₂COOH、CH₂NH₂、CH₂OH、CH₂CH₂OH、F、Cl、Br、CH₃、CH₂CH₃;

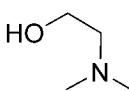
R¹¹ 代表 OH、NH₂、NHCH₃、CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH(CH₃)₂;

R¹² 代表 CONH₂、NHCOCH₃、OH、CH₂OH、CH₂CH₂OH、COOH、COOCH₃、COOCH₂CH₃、COOCH(CH₃)₂;

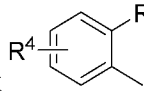
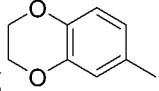
R¹³ 代表 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH;

R⁴ 代表 H、F、Cl、Br、CN、CF₃、OH、NH₂ 或 -O(CH₂)_pR⁶, 其中 p 代表 2、3 或 4,

R⁶ 代表 OH、,  或 , 其中 R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 的定义同前, R¹⁴ 代表 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂OH、甲酰基或乙酰基, R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自分别代表 H、OH、COOH、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CONH₂、环丙基、

COOCH₃、COOCH₂CH₃ 或 COOCH(CH₃)₂, W 代表 -CH₂-、-O-、-NH-、 或 , r 代表 0 或 1。

3、根据权利要求 1 和 2 所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐,

其特征在于, 其中 Ar 代表  或 ;

L 代表 -CH₂O- 或 -NHCO-;

X₁ 代表 CH 或 N;

X₂ 代表 CH;

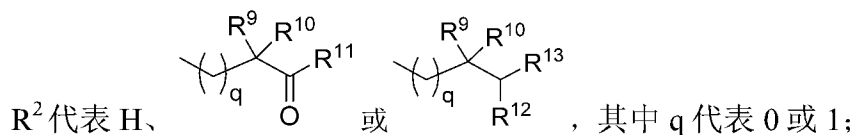
T 代表  或 -CH₂-;

U 代表 N;

V 代表 -CH₂- 或 ;

n=0 或 1;

R¹ 和 R³ 各自分别代表 H、F、Cl、Br、CN、CH₃ 或 CF₃;



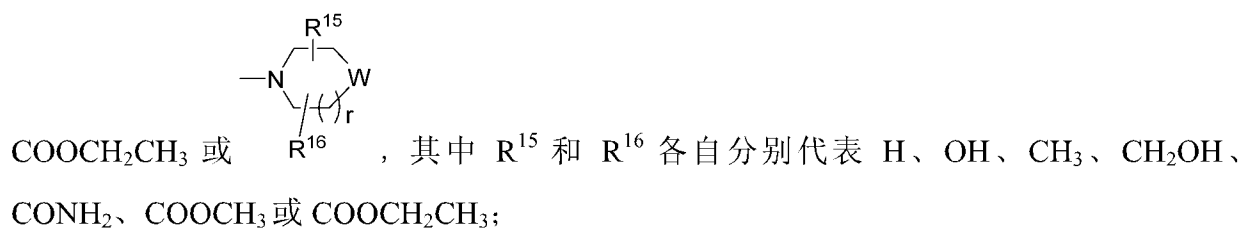
R^9 和 R^{10} 各自分别代表 H、OH、COOH、CH₂COOH、CH₂OH、CH₃ 或 CH₂CH₃;

R^{11} 代表 OH、NH₂、NHCH₃、OCH₃ 或 OCH₂CH₃;

R^{12} 代表 CONH₂、NHCOCH₃、OH、CH₂OH、COOH、COOCH₃、COOCH₂CH₃;

R^{13} 代表 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂OH 或 CH₂CH₂OH;

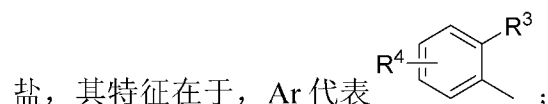
R^4 代表 H、F、Cl、Br、CN、CF₃、OH、NH₂ 或 -O(CH₂)_pR⁶, 其中 p 代表 2、3 或 4,
 R^6 代表 OH、COOH、CH₂OH、NH₂、NHCH₃、CONH₂、NHCOCH₃、COOCH₃、



W 代表 CH₂、O、NH 或 N-CH₃;

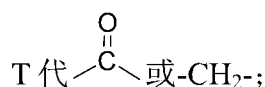
r 代表 0 或 1。

4、根据权利要求 1~3 之一所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的



L 代表 -CH₂O- 和 -NHCO-;

X₁ 代表 CH 或 N, X₂ 代表 CH;

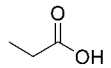
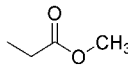
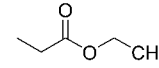
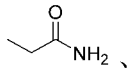


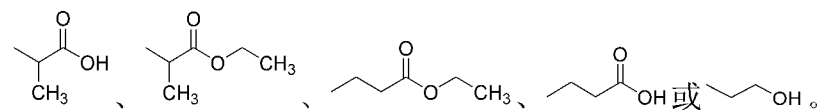
U 代表 N;

V 代表 -CH₂-;

n=0 或 1。

5、根据权利要求 1~4 之一所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其特征在于, R^1 和 R^3 各自分别代表 F、Cl、Br、CN、CH₃ 或 CF₃。

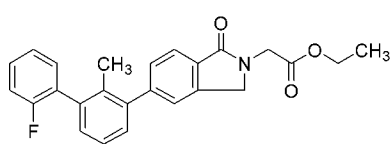
6、根据权利要求 1~5 之一所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其特征在于, 其中 R^2 代表: H、、、、、



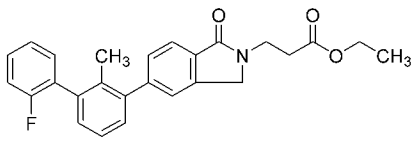
7、根据权利要求 1~6 之一所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其特征在于, R^4 代表 H、F、Cl、CN、CF₃、OH、NH₂ 或 -O(CH₂)₃R⁶, 其中 R^6 代表



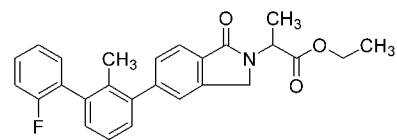
8、选自以下任一式的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐:



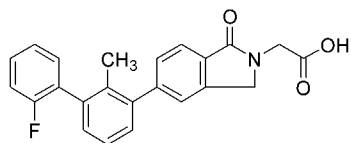
I-A-1



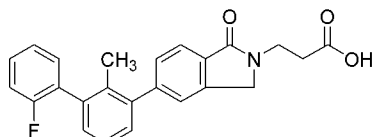
I-A-2



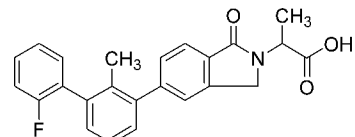
I-A-3



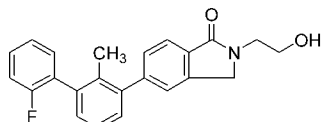
I-A-4



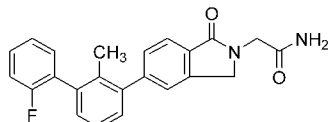
I-A-5



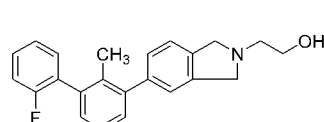
I-A-6



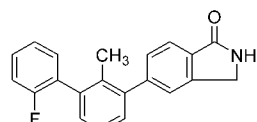
I-A-7



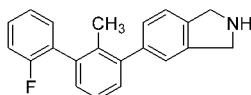
I-A-8



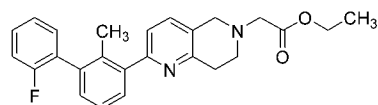
I-A-9



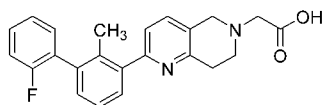
I-A-10



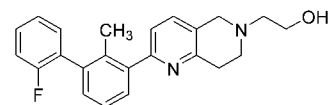
I-A-11



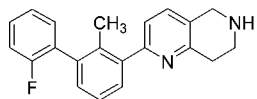
I-B-1



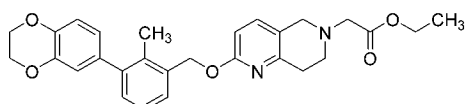
I-B-2



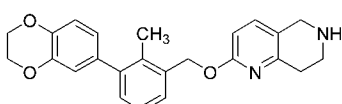
I-B-3



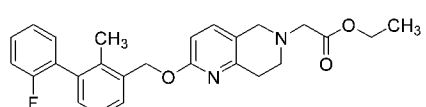
I-B-4



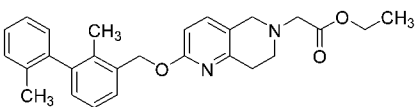
I-C-1



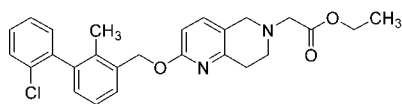
I-C-2



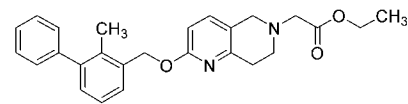
I-D-1



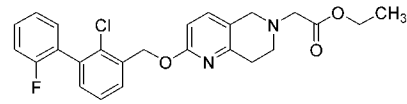
I-D-2



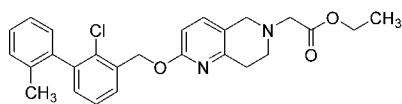
I-D-3



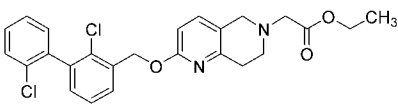
I-D-4



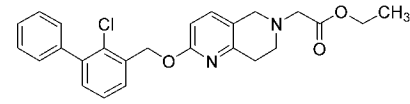
I-D-5



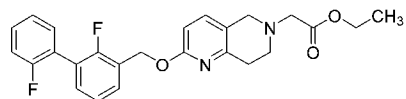
I-D-6



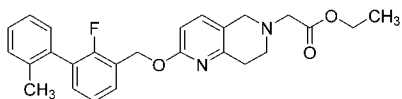
I-D-7



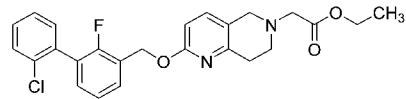
I-D-8



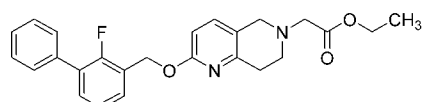
I-D-9



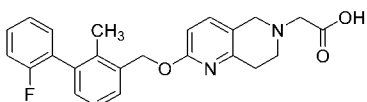
I-D-10



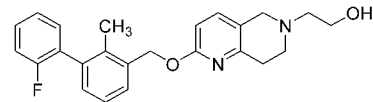
I-D-11



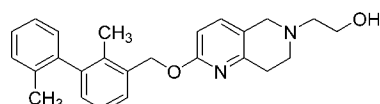
I-D-12



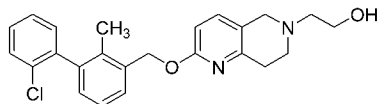
I-D-13



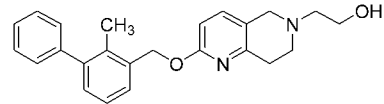
I-D-14



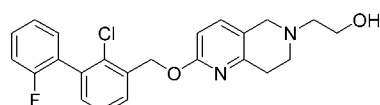
I-D-15



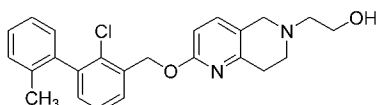
I-D-16



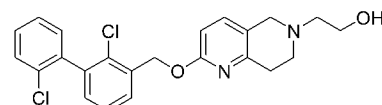
I-D-17



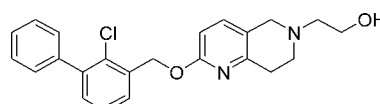
I-D-18



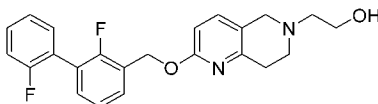
I-D-19



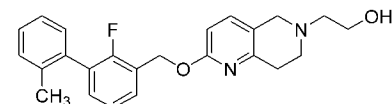
I-D-20



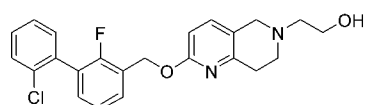
I-D-21



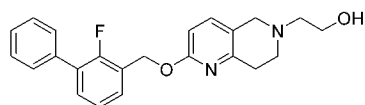
I-D-22



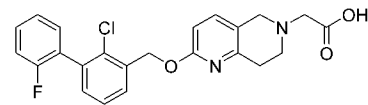
I-D-23



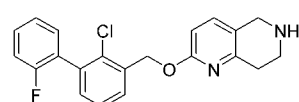
I-D-24



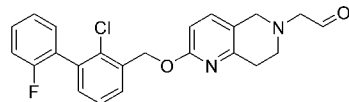
I-D-25



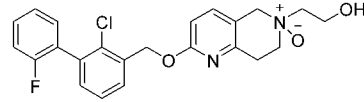
I-D-26



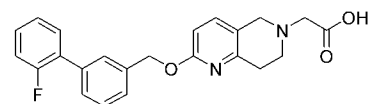
I-D-27



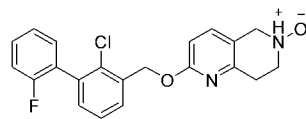
I-D-28



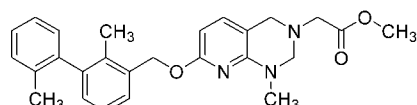
I-D-29



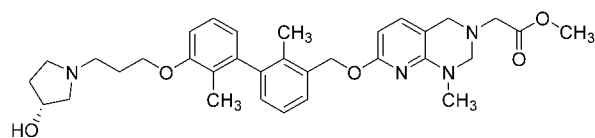
I-D-30



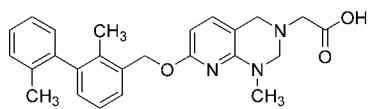
I-D-31



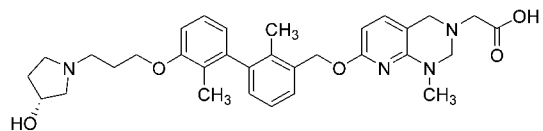
I-E-1



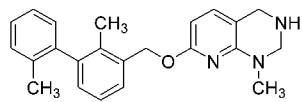
I-E-2



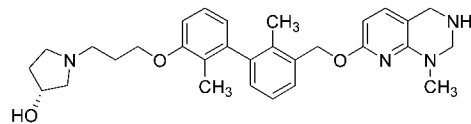
I-E-3



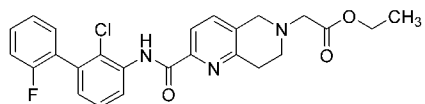
I-E-4



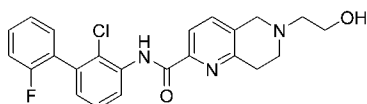
I-E-5



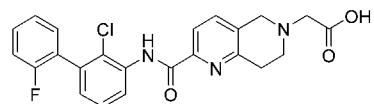
I-E-6



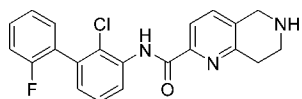
I-F-1



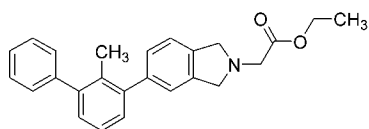
I-F-2



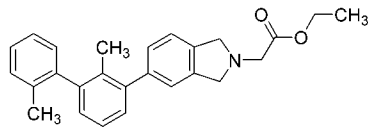
I-F-3



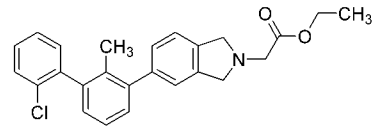
I-F-4



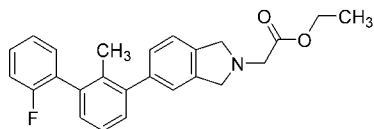
I-G-1



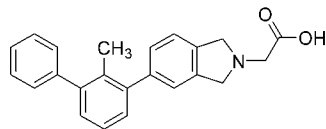
I-G-2



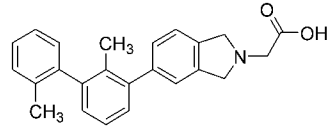
I-G-3



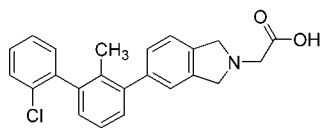
I-G-4



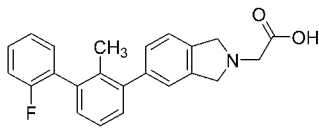
I-G-5



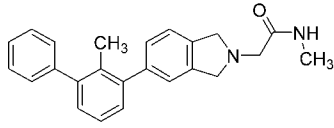
I-G-6



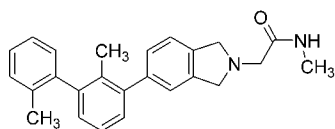
I-G-7



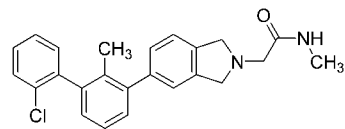
I-G-8



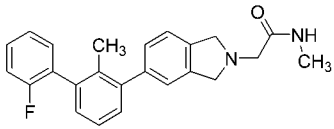
I-G-9



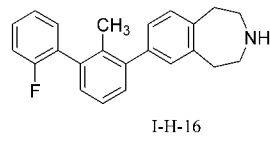
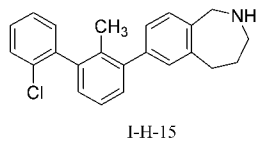
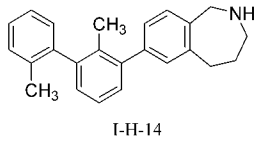
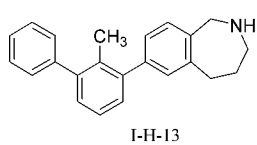
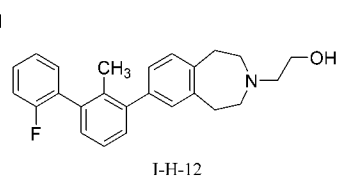
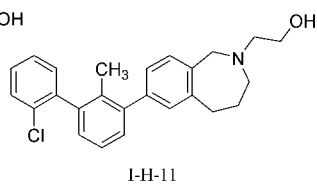
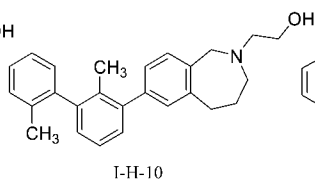
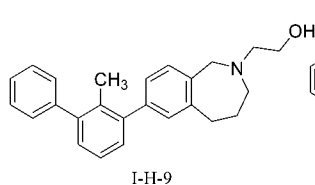
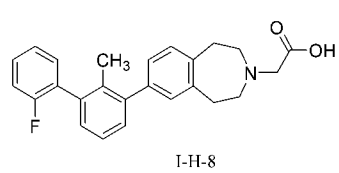
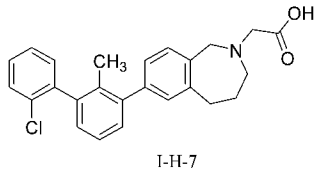
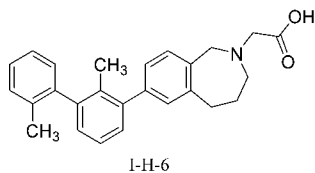
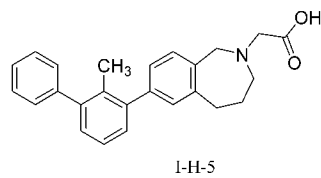
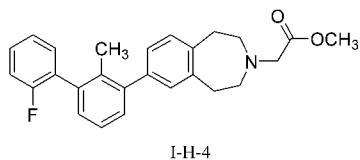
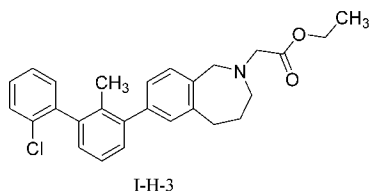
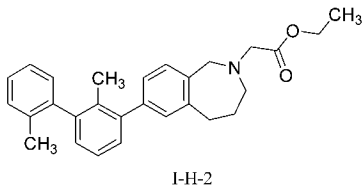
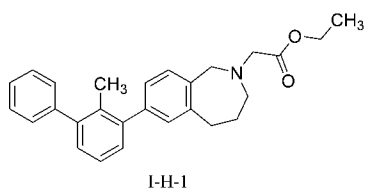
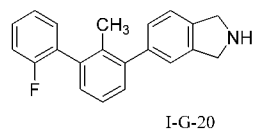
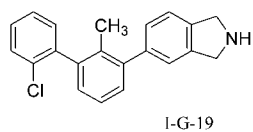
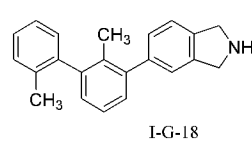
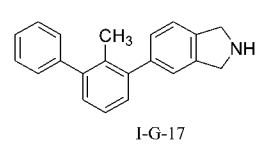
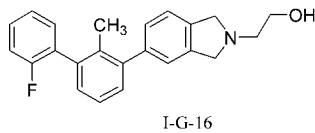
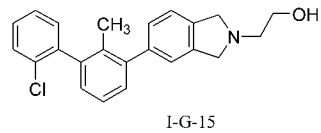
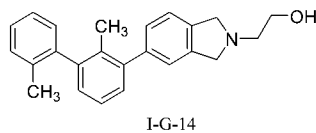
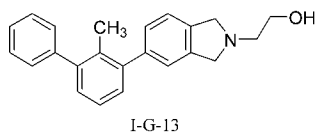
I-G-10



I-G-11



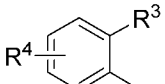
I-G-12

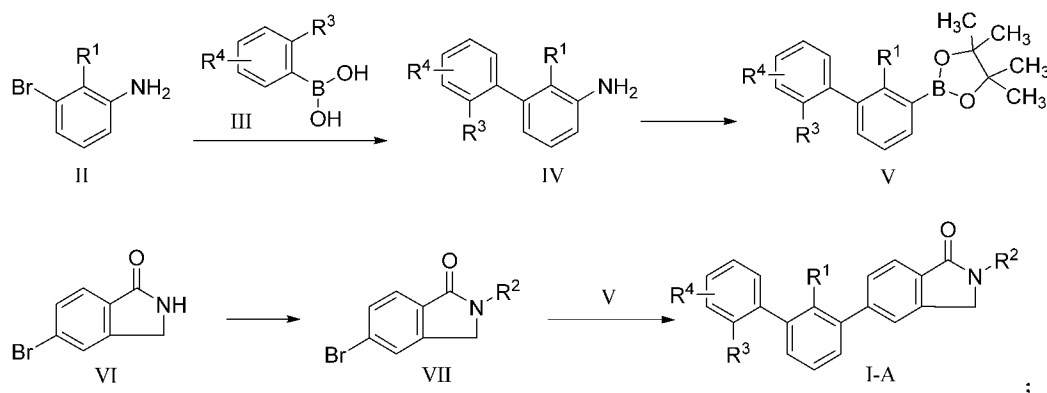


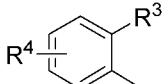
9、根据权利要求 8 所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物为 I-A-9、I-B-2、I-D-13、I-D-14、I-D-18、I-D-19、I-D-21、I-D-22、I-D-26、I-D-27、I-D-28、I-D-30 或 I-E-4。

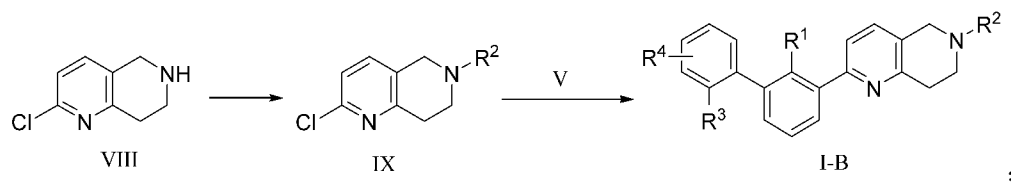
10、根据权利要求 1~9 中任一项所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其特征在于，药学上可接受的盐为权利要求 1 的通式 I 化合物与下列酸形成的酸加成盐：氯化氢、溴化氢、硫酸、碳酸、草酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或阿魏酸。

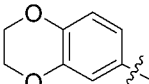
11、根据权利要求 1 所述的化合物的制备方法，包括如下步骤：

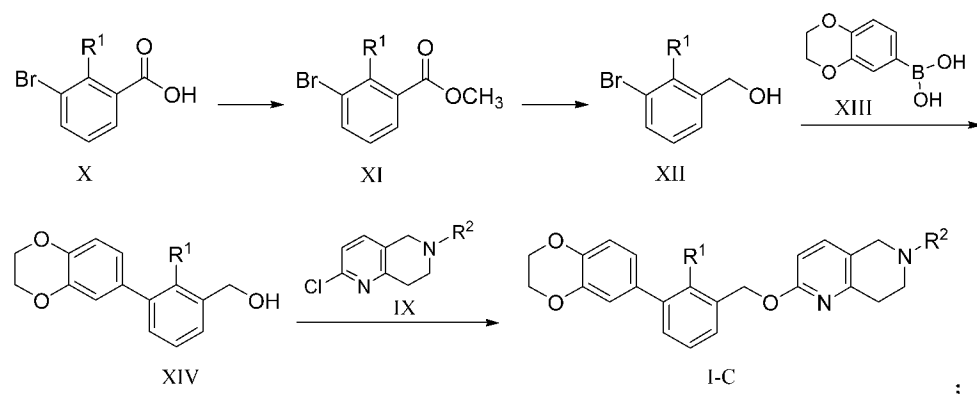
当 Ar 代表 ， X_1 和 X_2 各自代表 CH，L 代表 $-(CH_2)_m-$ ， $m=0$ ，T 代表 $C=O$ ，U 代表 N，V 代表 CH_2 ， $n=0$ 时，式 I-A 的合成路线为：

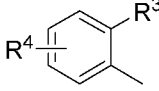


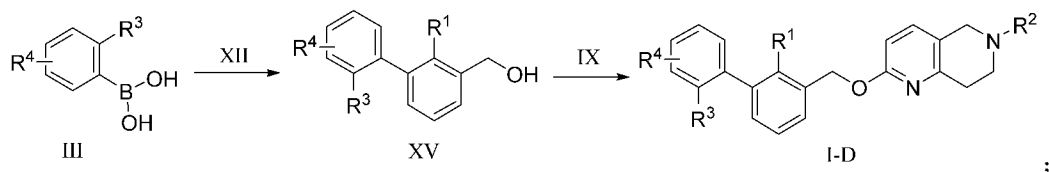
当 Ar 代表 ， X_1 代表 N， X_2 代表 CH，L 代表 $-(CH_2)_m-$ ， $m=0$ ，T 代表 CH_2 ，U 代表 N，V 代表 CH_2 ， $n=1$ 时，式 I-B 的合成路线为：

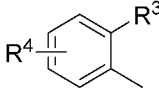


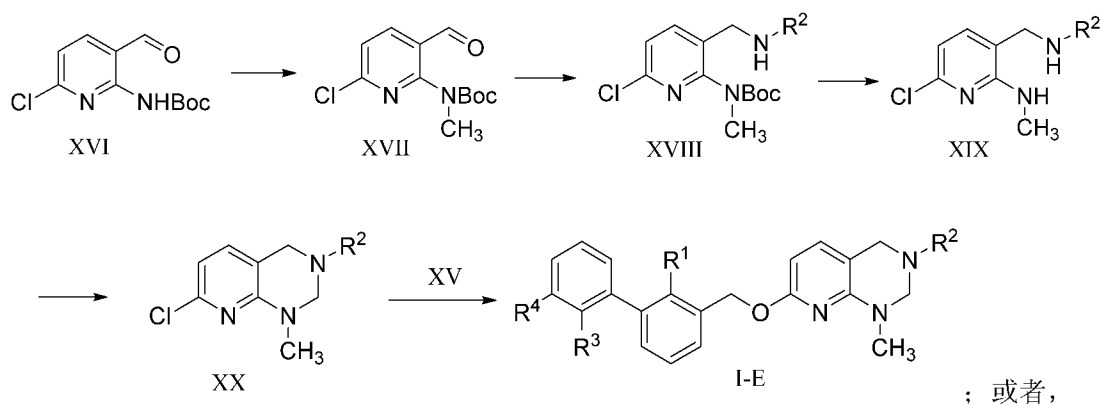
当 Ar 代表 ， X_1 代表 N， X_2 代表 CH，L 代表 $-(CH_2)_m-$ ， $m=0$ ，T 为 CH_2 ，U 代表 N，V 代表 CH_2 ， $n=1$ 时，式 I-C 的合成路线为：

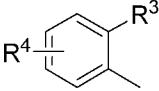


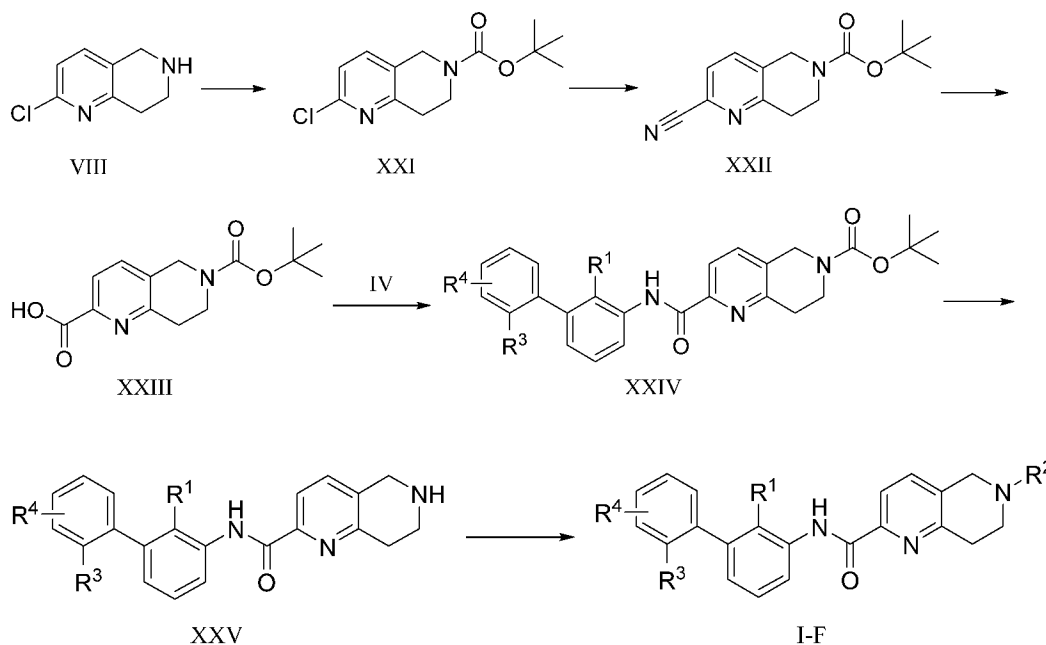
当 Ar 代表 , X_1 代表 N, X_2 代表 CH, L 代表 $-\text{CH}_2\text{O}-$, T 为 CH_2 , U 代表 N, V 代表 CH_2 , $n=1$ 时, 式 I-D 的合成路线为:



当 Ar 代表 , X_1 代表 N, X_2 代表 CH, L 代表 $-\text{CH}_2\text{O}-$, T 代表 CH_2 , U 代表 N, V 代表 NCH_3 , $n=1$ 时, 式 I-E 的合成路线为:



当 Ar 代表 , X_1 代表 N, X_2 代表 CH, L 代表 $-\text{HNCO}-$, T 代表 CH_2 , U 代表 N, V 代表 CH_2 , $n=1$ 时, 式 I-F 的合成路线为:



12、一种药物组合物，其特征在于，包含权利要求 1~10 中任一项所述的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

13、权利要求 1~10 中任一项的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐在制备 PD-1/PD-L1 抑制剂药物中的用途。

14、权利要求 1~10 中任一项的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的用途。

15、治疗肿瘤的方法，其包括向有需要的患者施用治疗有效量的权利要求 1~10 中任一项的化合物、其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

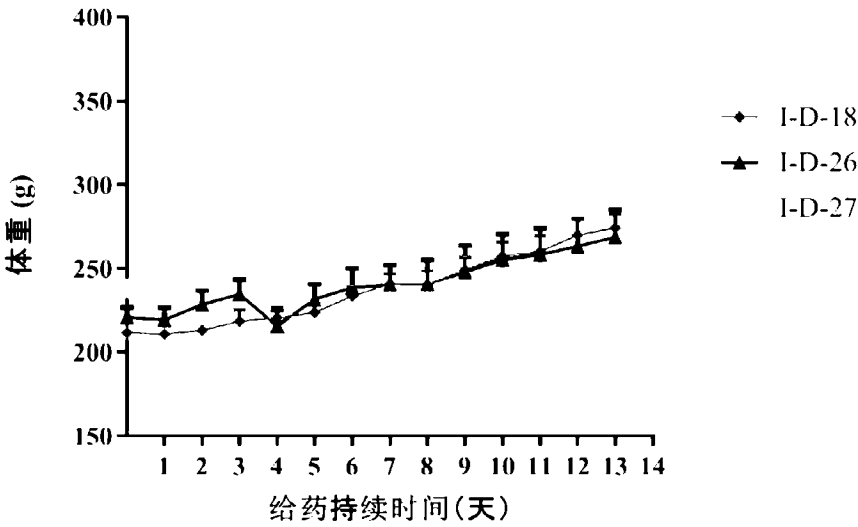


图 1

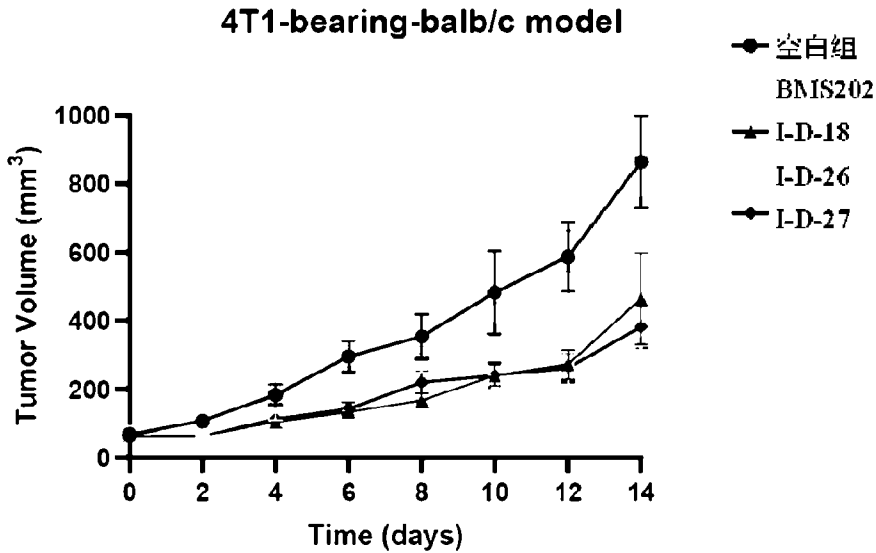


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/127693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/46(2006.01)i; C07D209/44(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61K31/4035(2006.01)i; A61K31/4375(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, VEN, CNABS, ENTXT, CNKI, 万方数据, WANFANG DATA, STNext (Caplus, Registry, Marpat): PD-1, PD-L1, 程序死亡配体, 四氢, 茶啉, 二氢, 异吲哚, 联苯, programmed cell death, ligand, tetrahydro, naphthyridine, isoindol, dihydro, biaryl, biphenyl, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105705489 A (BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY) 22 June 2016 (2016-06-22) see claims 1 and 10-12, and description, paragraphs 0574-0580, and embodiments 2 and 101	1-7, 10, 12-14
A	CN 105705489 A (BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY) 22 June 2016 (2016-06-22) see entire document	8, 9, 11
X	CN 114072135 A (CHEMOCENTRYX, INC.) 18 February 2022 (2022-02-18) see claims 1 and 20-29, and description, paragraph 0115, and table 1	1-2, 5-10, 12-14
A	CN 114072135 A (CHEMOCENTRYX, INC.) 18 February 2022 (2022-02-18) see entire document	3-4, 11
X	WO 2011116356 A2 (SANFORD-BURNHAM MEDICAL RESEARCH INSTITUTE et al.) 22 September 2011 (2011-09-22) see claims 1, 20 and 28; and description, embodiments 28-30	1, 4, 7, 10, 12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 2024

Date of mailing of the international search report

05 March 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/127693

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 113072551 A (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 06 July 2021 (2021-07-06) see claims 1-2, 24 and 28-30, and description, embodiments 1 and 92-93	1-7, 10, 12-14
Y	CN 113072551 A (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 06 July 2021 (2021-07-06) see claims 1-2, 24 and 28-30, and description, embodiments 1 and 92-93	11
Y	CN 104788450 A (HUNAN HUATENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 July 2015 (2015-07-22) see description, embodiment 1	11
Y	WO 2022166845 A1 (SCINNOHUB PHARMACEUTICAL CO., LTD) 11 August 2022 (2022-08-11) see description, embodiment 1	11
A	CN 110267953 A (INCYTE CORPORATION) 20 September 2019 (2019-09-20) see entire document	1-14
A	WO 2007106469 A2 (AMGEN INC. et al.) 20 September 2007 (2007-09-20) see entire document, in particular claims 1-71	1-14
A	CN 112955435 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 11 June 2021 (2021-06-11) see entire document, in particular claims 2-47	1-14
A	CN 109721527 A (GUANGZHOU DANKANG MEDICINE BIOLOGICAL CO., LTD.) 07 May 2019 (2019-05-07) see entire document	1-14
A	CN 114286822 A (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 05 April 2022 (2022-04-05) see entire document	1-14
A	WO 2021236771 A1 (ALIGOS THERAPEUTICS INC.) 25 November 2021 (2021-11-25) see entire document	1-14
PX	American Chemical Society (ACS). "STNext Registry Database" http://www.stn.org , 12 October 2023 (2023-10-12), the following compounds of CAS RN: 2987187-52-8, 2965725-46-4 and 2964871-42-7	1, 5-7, 10
X	American Chemical Society (ACS). "STNext Registry Database" http://www.stn.org , 08 March 2022 (2022-03-08), the following compounds of CAS RN: 2761671-39-8, 2231032-60-1, 956432-88-5	1, 6-7, 10
X	SIDIQUE, Shyama et al. "Orally Active Metabotropic Glutamate Subtype 2 Receptor Positive Allosteric Modulators: Structure–Activity Relationships and Assessment in a Rat Model of Nicotine Dependence." <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 55, No. (22), 25 September 2012 (2012-09-25), pp. 9434-9445 ISSN: 1520-4804, page 9442, left-hand column	1, 4, 7, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/127693

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **15**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body, which falls within the cases set forth in PCT Rule 39.1(iv) for which a search is not required.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/127693

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105705489	A	22 June 2016	KR	20160048946	A	04 May 2016
				KR	102276644	B1	13 July 2021
				ES	2642074	T3	15 November 2017
				CL	2016000508	A1	04 November 2016
				EP	3041822	A1	13 July 2016
				EP	3041822	B1	09 August 2017
				HK	1223366	A1	28 July 2017
				BR	112016004194	A8	11 February 2020
				CA	2923184	A1	12 March 2015
				SG	11201601225	RA	30 March 2016
				MX	2016002544	A	17 June 2016
				PE	20160432	A1	11 May 2016
				JP	2016536333	A	24 November 2016
				JP	6417419	B2	07 November 2018
				EA	201690316	A1	29 July 2016
				EA	029901	B1	31 May 2018
				CL	2018000150	A1	11 May 2018
				WO	2015034820	A1	12 March 2015
				US	2016194307	A1	07 July 2016
				US	9872852	B2	23 January 2018
				AU	2014315457	A1	28 April 2016
				AU	2014315457	B2	10 May 2018
				IL	244346	A0	21 April 2016
				IL	244346	B	31 October 2019
CN	114072135	A	18 February 2022	EP	3986392	A2	27 April 2022
				EP	3986392	A4	12 July 2023
				MX	2021015708	A	03 February 2022
				KR	20220024701	A	03 March 2022
				US	2021002229	A1	07 January 2021
				US	11485708	B2	01 November 2022
				AU	2020294781	A1	23 December 2021
				IL	288523	A	01 January 2022
				MA	55325	A	27 April 2022
				CA	3139242	A1	24 December 2020
				SG	11202112875	UA	30 December 2021
				WO	2020257549	A2	24 December 2020
				WO	2020257549	A3	25 March 2021
				JP	2022536845	A	19 August 2022
				BR	112021023750	A2	11 January 2022
WO	2011116356	A2	22 September 2011	WO	2011116356	A3	12 January 2012
				US	2012071503	A1	22 March 2012
				US	8748632	B2	10 June 2014
CN	113072551	A	06 July 2021	US	2023105212	A1	06 April 2023
				JP	2023509155	A	07 March 2023
				AU	2020418006	A1	25 August 2022
				KR	20220125278	A	14 September 2022
				WO	2021136354	A1	08 July 2021
				CA	3163389	A1	08 July 2021
				EP	4086253	A1	09 November 2022
				CN	113348170	A	03 September 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/127693

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				CN	113348170 B	22 December 2023
CN	104788450	A	22 July 2015	None		
WO	2022166845	A1	11 August 2022	CA	3210694 A1	11 August 2022
				TW	202237605 A	01 October 2022
				TW	803177 B1	21 May 2023
				CN	116848122 A	03 October 2023
				KR	20230142746 A	11 October 2023
CN	110267953	A	20 September 2019	HUE	060233 T2	28 February 2023
				CL	2019001743 A1	04 October 2019
				TW	201828940 A	16 August 2018
				TWI	798192 B	11 April 2023
				CR	20190317 A	13 September 2019
				ES	2929193 T3	25 November 2022
				MD	3558990 T2	28 February 2023
				PT	3558990 T	21 November 2022
				RS	63710 B1	30 November 2022
				PH	12019501448 A1	01 June 2020
				LT	3558990 T	27 December 2022
				ECSP	19052315 A	30 September 2019
				US	2018177870 A1	28 June 2018
				US	10806785 B2	20 October 2020
				DK	3558990 T3	12 September 2022
				PL	3558990 T3	19 December 2022
				MX	2019007651 A	07 February 2020
				AU	2017382258 A1	04 July 2019
				AU	2017382258 B2	28 July 2022
				MY	197501 A	19 June 2023
				PE	20200005 A1	06 January 2020
				CO	2019007852 A2	18 September 2019
				KR	20190112265 A	04 October 2019
				CA	3047980 A1	28 June 2018
				SG	10202106743 QA	30 August 2021
				EP	4223369 A1	09 August 2023
				JP	2020504739 A	13 February 2020
				JP	7149276 B2	06 October 2022
				WO	2018119224 A1	28 June 2018
				HRP	20221216 T1	23 December 2022
				MX	2022005227 A	29 June 2022
				US	2020397893 A1	24 December 2020
				BR	112019012957 A2	26 November 2019
				EP	3558990 A1	30 October 2019
				EP	3558990 B1	10 August 2022
				UA	127785 C2	03 January 2024
				IL	267458 A	29 August 2019
WO	2007106469	A2	20 September 2007	AU	2007225208 A1	20 September 2007
				WO	2007106469 A3	21 December 2007
				CA	2646430 A1	20 September 2007
				JP	2009530281 A	27 August 2009
				EP	2001844 A2	17 December 2008
				AR	059895 A1	07 May 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/127693

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	112955435	A	11 June 2021	TW	200804333	A	16 January 2008
				MX	2008011615	A	22 September 2008
				US	2007244155	A1	18 October 2007
				CA	3117199	A1	30 April 2020
				JP	2022505702	A	14 January 2022
				JP	7158577	B2	21 October 2022
				TW	202030182	A	16 August 2020
				TWI	796526	B	21 March 2023
				EP	3870566	A1	01 September 2021
				AU	2019366355	A1	20 May 2021
				AU	2019366355	B2	13 October 2022
				US	2020157094	A1	21 May 2020
				US	11236085	B2	01 February 2022
				KR	20210082196	A	02 July 2021
				WO	2020086556	A1	30 April 2020
CN	109721527	A	07 May 2019	None			
CN	114286822	A	05 April 2022	AU	2020357529	A1	19 May 2022
				US	2022402917	A1	22 December 2022
				EP	4043461	A1	17 August 2022
				KR	20220059517	A	10 May 2022
				JP	2022550427	A	01 December 2022
				CA	3152690	A1	08 April 2021
				WO	2021063404	A1	08 April 2021
WO	2021236771	A1	25 November 2021	AU	2021275118	A1	01 December 2022
				CA	3182131	A1	25 November 2021
				US	2023002413	A1	05 January 2023
				US	11760764	B2	19 September 2023
				TW	202208320	A	01 March 2022
				JP	2023527315	A	28 June 2023
				EP	4153567	A1	29 March 2023
				KR	20230030056	A	03 March 2023

A. 主题的分类

C07D209/46(2006.01)i; C07D209/44(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61K31/4035(2006.01)i; A61K31/4375(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT, VEN, CNABS, ENTXT, CNKI, 万方数据, STNext (Caplus, Registry, Marpat): PD-1, PD-L1, 程序死亡配体, 四氢, 萘啶, 二氢, 异吲哚, 联苯, programmed cell death, ligand, tetrahydro, naphthyridine, isoindol, dihydro, biaryl, biphenyl, structure search

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 105705489 A (百时美施贵宝公司) 2016年6月22日 (2016 - 06 - 22) 参见权利要求1、10-12, 说明书第0574-0580段、实施例2、101	1-7、10、12-14
A	CN 105705489 A (百时美施贵宝公司) 2016年6月22日 (2016 - 06 - 22) 参见全文	8-9、11
X	CN 114072135 A (凯莫森特里斯克斯股份有限公司) 2022年2月18日 (2022 - 02 - 18) 参见权利要求1、20-29, 说明书第0115段、表1	1-2、5-10、12-14
A	CN 114072135 A (凯莫森特里斯克斯股份有限公司) 2022年2月18日 (2022 - 02 - 18) 参见全文	3-4、11
X	WO 2011116356 A2 (SANFORD-BURNHAM MEDICAL RESEARCH INSTITUTE等) 2011年9月22日 (2011 - 09 - 22) 参见权利要求1、20、28; 说明书实施例28-30	1、4、7、10、12
X	CN 113072551 A (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2021年7月6日 (2021 - 07 - 06) 参见权利要求1-2、24、28-30, 说明书实施例1、92-93	1-7、10、12-14

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年2月26日

国际检索报告邮寄日期

2024年3月5日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

沙磊

电话号码 (+86) 010-62084377

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 113072551 A (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2021年7月6日 (2021 - 07 - 06) 参见权利要求1-2、24、28-30, 说明书实施例1、92-93	11
Y	CN 104788450 A (湖南华腾制药有限公司) 2015年7月22日 (2015 - 07 - 22) 参见说明书实施例1	11
Y	WO 2022166845 A1 (赛诺哈勃药业(成都)有限公司) 2022年8月11日 (2022 - 08 - 11) 参见说明书实施例1	11
A	CN 110267953 A (因赛特公司) 2019年9月20日 (2019 - 09 - 20) 参见全文	1-14
A	WO 2007106469 A2 (AMGEN INC等) 2007年9月20日 (2007 - 09 - 20) 参见全文, 特别是权利要求1-71	1-14
A	CN 112955435 A (吉利德科学公司) 2021年6月11日 (2021 - 06 - 11) 参见全文, 特别是权利要求2-47	1-14
A	CN 109721527 A (广州丹康医药生物有限公司) 2019年5月7日 (2019 - 05 - 07) 参见全文	1-14
A	CN 114286822 A (南京明德新药研发有限公司) 2022年4月5日 (2022 - 04 - 05) 参见全文	1-14
A	WO 2021236771 A1 (ALIGOS THERAPEUTICS INC) 2021年11月25日 (2021 - 11 - 25) 参见全文	1-14
PX	American Chemical Society (ACS). "STNext Registry 数据库" http://www.stn.org , 2023年10月12日 (2023 - 10 - 12), CAS RN如下的化合物: 2987187-52-8、2965725-46-4、2964871-42-7	1、5-7、10
X	American Chemical Society (ACS). "STNext Registry 数据库" http://www.stn.org , 2022年3月8日 (2022 - 03 - 08), CAS RN如下的化合物: 2761671-39-8、2231032-60-1、956432-88-5	1、6-7、10
X	SIDIQUE, Shyama等. "Orally Active Metabotropic Glutamate Subtype 2 Receptor Positive Allosteric Modulators: Structure - Activity Relationships and Assessment in a Rat Model of Nicotine Dependence." J. Med. Chem., 第55卷, 第22期, 2012年9月25日 (2012 - 09 - 25), 第9434-9445页 ISSN: 1520-4804, 第9442页左栏	1、4、7、10

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求15的主题涉及人体或动物体的治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/127693

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105705489	A	2016年6月22日	KR	20160048946	A	2016年5月4日
				KR	102276644	B1	2021年7月13日
				ES	2642074	T3	2017年11月15日
				CL	2016000508	A1	2016年11月4日
				EP	3041822	A1	2016年7月13日
				EP	3041822	B1	2017年8月9日
				HK	1223366	A1	2017年7月28日
				BR	112016004194	A8	2020年2月11日
				CA	2923184	A1	2015年3月12日
				SG	11201601225	RA	2016年3月30日
				MX	2016002544	A	2016年6月17日
				PE	20160432	A1	2016年5月11日
				JP	2016536333	A	2016年11月24日
				JP	6417419	B2	2018年11月7日
				EA	201690316	A1	2016年7月29日
				EA	029901	B1	2018年5月31日
				CL	2018000150	A1	2018年5月11日
				WO	2015034820	A1	2015年3月12日
				US	2016194307	A1	2016年7月7日
				US	9872852	B2	2018年1月23日
				AU	2014315457	A1	2016年4月28日
				AU	2014315457	B2	2018年5月10日
				IL	244346	A0	2016年4月21日
				IL	244346	B	2019年10月31日
CN	114072135	A	2022年2月18日	EP	3986392	A2	2022年4月27日
				EP	3986392	A4	2023年7月12日
				MX	2021015708	A	2022年2月3日
				KR	20220024701	A	2022年3月3日
				US	2021002229	A1	2021年1月7日
				US	11485708	B2	2022年11月1日
				AU	2020294781	A1	2021年12月23日
				IL	288523	A	2022年1月1日
				MA	55325	A	2022年4月27日
				CA	3139242	A1	2020年12月24日
				SG	11202112875	UA	2021年12月30日
				WO	2020257549	A2	2020年12月24日
				WO	2020257549	A3	2021年3月25日
				JP	2022536845	A	2022年8月19日
WO	2011116356	A2	2011年9月22日	BR	112021023750	A2	2022年1月11日
				WO	2011116356	A3	2012年1月12日
				US	2012071503	A1	2012年3月22日
CN	113072551	A	2021年7月6日	US	8748632	B2	2014年6月10日
				US	2023105212	A1	2023年4月6日
				JP	2023509155	A	2023年3月7日
				AU	2020418006	A1	2022年8月25日
				KR	20220125278	A	2022年9月14日
				WO	2021136354	A1	2021年7月8日
				CA	3163389	A1	2021年7月8日
				EP	4086253	A1	2022年11月9日
				CN	113348170	A	2021年9月3日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/127693

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				CN	113348170	B	2023年12月22日
CN	104788450	A	2015年7月22日	无			
WO	2022166845	A1	2022年8月11日	CA	3210694	A1	2022年8月11日
				TW	202237605	A	2022年10月1日
				TW	803177	B1	2023年5月21日
				CN	116848122	A	2023年10月3日
				KR	20230142746	A	2023年10月11日
CN	110267953	A	2019年9月20日	HUE	060233	T2	2023年2月28日
				CL	2019001743	A1	2019年10月4日
				TW	201828940	A	2018年8月16日
				TWI	798192	B	2023年4月11日
				CR	20190317	A	2019年9月13日
				ES	2929193	T3	2022年11月25日
				MD	3558990	T2	2023年2月28日
				PT	3558990	T	2022年11月21日
				RS	63710	B1	2022年11月30日
				PH	12019501448	A1	2020年6月1日
				LT	3558990	T	2022年12月27日
				ECSP	19052315	A	2019年9月30日
				US	2018177870	A1	2018年6月28日
				US	10806785	B2	2020年10月20日
				DK	3558990	T3	2022年9月12日
				PL	3558990	T3	2022年12月19日
				MX	2019007651	A	2020年2月7日
				AU	2017382258	A1	2019年7月4日
				AU	2017382258	B2	2022年7月28日
				MY	197501	A	2023年6月19日
				PE	20200005	A1	2020年1月6日
				CO	2019007852	A2	2019年9月18日
				KR	20190112265	A	2019年10月4日
				CA	3047980	A1	2018年6月28日
				SG	10202106743	QA	2021年8月30日
				EP	4223369	A1	2023年8月9日
				JP	2020504739	A	2020年2月13日
				JP	7149276	B2	2022年10月6日
				WO	2018119224	A1	2018年6月28日
				HRP	20221216	T1	2022年12月23日
				MX	2022005227	A	2022年6月29日
				US	2020397893	A1	2020年12月24日
				BR	112019012957	A2	2019年11月26日
				EP	3558990	A1	2019年10月30日
				EP	3558990	B1	2022年8月10日
				UA	127785	C2	2024年1月3日
				IL	267458	A	2019年8月29日
WO	2007106469	A2	2007年9月20日	AU	2007225208	A1	2007年9月20日
				WO	2007106469	A3	2007年12月21日
				CA	2646430	A1	2007年9月20日
				JP	2009530281	A	2009年8月27日
				EP	2001844	A2	2008年12月17日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/127693

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)			
				AR	059895	A1	2008年5月7日				
				TW	200804333	A	2008年1月16日				
				MX	2008011615	A	2008年9月22日				
				US	2007244155	A1	2007年10月18日				
CN	112955435	A	2021年6月11日	CA	3117199	A1	2020年4月30日				
				JP	2022505702	A	2022年1月14日				
				JP	7158577	B2	2022年10月21日				
				TW	202030182	A	2020年8月16日				
				TWI	796526	B	2023年3月21日				
				EP	3870566	A1	2021年9月1日				
				AU	2019366355	A1	2021年5月20日				
				AU	2019366355	B2	2022年10月13日				
				US	2020157094	A1	2020年5月21日				
				US	11236085	B2	2022年2月1日				
				KR	20210082196	A	2021年7月2日				
				WO	2020086556	A1	2020年4月30日				
								无			
				CN	114286822	A	2022年4月5日	AU	2020357529	A1	2022年5月19日
US	2022402917	A1	2022年12月22日								
EP	4043461	A1	2022年8月17日								
KR	20220059517	A	2022年5月10日								
JP	2022550427	A	2022年12月1日								
CA	3152690	A1	2021年4月8日								
WO	2021063404	A1	2021年4月8日								
WO	2021236771	A1	2021年11月25日	AU	2021275118	A1	2022年12月1日				
				CA	3182131	A1	2021年11月25日				
				US	2023002413	A1	2023年1月5日				
				US	11760764	B2	2023年9月19日				
				TW	202208320	A	2022年3月1日				
				JP	2023527315	A	2023年6月28日				
				EP	4153567	A1	2023年3月29日				
				KR	20230030056	A	2023年3月3日				