

含三环结构的芳香杂环化合物，及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及小分子药物领域，具体地，本发明提供了一种可以用于治疗与PD-1/PD-L1信号通路有关的疾病的小分子化合物。

发明背景

免疫系统对控制及根治很多疾病起着至关重要的作用，像各种癌症、病毒引起的疾病等。但癌症细胞经常能通过一些途径躲避或调节免疫系统，从而快速繁殖。其中一个方式就是改变免疫细胞上表达的激活和抑制分子。阻断调节免疫检查点，像PD-1，证明是一个非常有效的抑制癌细胞的方法。

PD-1是程序性细胞死亡蛋白-1，也称之为CD279。它主要在激活的T细胞和B细胞中表达，功能是调节细胞的激活，这是免疫系统的一种正常的自稳机制，因为过度的T/B细胞激活会引起自身免疫病，所以PD-1是我们人体的一道保护墙。PD-1是由268个氨基酸组成的I型跨膜糖蛋白，它的结构主要包括外免疫球蛋白可变区、疏水跨膜区以及胞内区。胞内区包含两个磷酸化位点，分别位于免疫受体酪氨酸调节基序和免疫受体酪氨酸转换基序，这也证明PD-1能够反向调节T细胞受体介导的信号。PD-1有两个配体，PD-L1和PD-L2，它们在表达方式上不同。PD-L1在多种肿瘤细胞中均有上调表达，它与T细胞上的PD-1结合，调节T细胞增殖和活化，使T细胞处于失活状态，最终诱导免疫逃逸。

PD-1/PD-L1发挥着反向免疫调节作用。当PD-1与PD-L1结合后，可致使T细胞的免疫受体酪氨酸转换基序结构域的酪氨酸多磷酸化，磷酸化的酪氨酸可结合磷酸酶蛋白酪氨酸酶2和蛋白酪氨酸酶1。这样即可阻碍细胞外信号调节激酶的活化，还可阻断磷脂肌醇3-激酶(PI3K)和丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(Akt)的激活，从而调节T淋巴细胞增殖和相关细胞因子的分泌。PD-1/PD-L1信号抑制T细胞活化和增殖的同时，还可使细胞因子白细胞介素2、干扰素 γ 和IL-10的分泌。此外，PD-1/PD-L1信号对B细胞也有类似的免疫功能，当PD-1与B细胞抗原受体结合后，PD-1细胞质区与含有蛋白酪氨酸酶2结合位点的酪氨酸酶发生作用，从而阻碍B细胞的活化。

基于PD-1/PD-L1的免疫疗法是新一代备受关注的免疫疗法。最近几年，一系列令人惊喜的研究结果证实PD-1/PD-L1调节剂对多种肿瘤具有强大的抗肿瘤活性。目前已经上市的PD-1/PD-L1抗体抑制剂有BMS的Ninolumab、Merck的Lambrolizumab以及Roche的Atezolizumab。除此之外还有很多在研的PD-1/PD-L1抗体调节剂，包括Cure Tech的Pidilizumab、GSK的AMP-224和AstraZeneca的MEDI-4736。

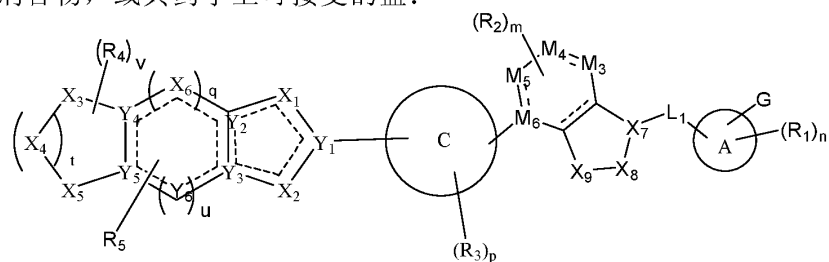
虽然肿瘤免疫治疗被认为是靶向治疗后癌症治疗的新一代革命。但是目前上市和在研的PD-1单抗药有其自身的缺陷，包括只能注射给药，不能口服，在体内不稳定，易被蛋白酶分解，易产生免疫交叉反应，纯化比较困难且生产成本高等。所以PD-1/PD-L1相互作用的小分子调节剂是肿瘤免疫治疗或病毒感染治疗的更好选择。

综上所述，本领域迫切需要开发新型PD-1/PD-L1相互作用的小分子调节剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种新型PD-1/PD-L1相互作用的小分子调节剂。

本发明的第一方面，提供了一种如下式I所示的化合物，或其光学异构体、水合物、溶剂合物，或其药学上可接受的盐：



I

其中，n、q、m、t、p、v和u各自独立地选自0、1、2、3或4，5；

- 5 X₁、X₂、X₃、X₄、X₅和X₆各自独立地选自下组：N、O、S、SO、SO₂、C(R)₂、CHR、NR；

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅和Y₆各自独立地选自下组：N、CH、C；

X₇选自下组：N、CR；

X₈、X₉各自独立地选自下组：O、S、SO、SO₂、C(R)₂、NR；其中，R选自下组：

- 10 H，C1-C6的烷基、氯、溴、氟、碘、氰基、羟基、硝基、NR_f、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基，取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的C₆-C₁₀杂芳基、-C(=O)-NRdRe、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷基、-C(=O)-取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆烯基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆炔基；其中，X₇、X₈、X₉的碳原子均可各自独立的被氘替换；

M₃、M₄、M₅各自独立地选自下组：化学键、CR、N、NR、O、S、SO、SO₂；

M₆各自独立地选自下组：CR、N、C；

且 表示单键或双键；

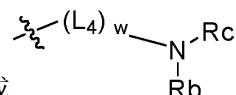
- 20 各自独立地选自下组：取代或未取代的C₅-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元(优选5-7元)亚杂芳基、取代或未取代的5-12元亚杂环基、取代或未取代的C₅-C₁₂亚环烷基；

选自下组：取代或未取代的5-12元杂芳基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的3-12(优选为5-12)元杂环基、取代或未取代的C₃-C₁₂(优选为C₅-C₁₂)环烷基，其中，所述的杂环基具有1-3个杂原子；

- 25 L₁选自下组：化学键、取代或未取代的C₁-C₄亚烷基、取代或未取代的C₂-C₄亚烯基、取代或未取代的C₂-C₄亚炔基、-S-、-O-、取代或未取代的-NH-、-S(O)-、-S(O)₂-、

取代或未取代的-NHC(O)NH-、、取代或未取代的、取代或未取代的、

取代或未取代的；

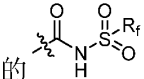


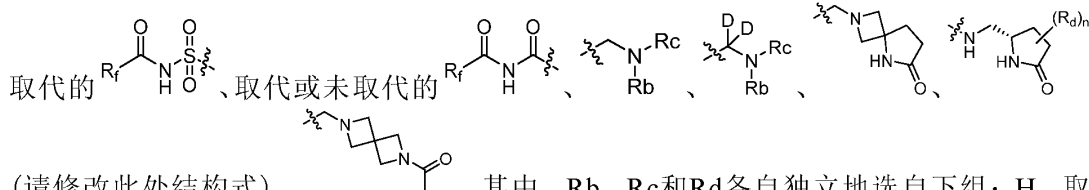
- 30 G为无、H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或3, 4, 5, 6；

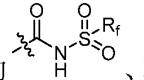
所述的各个L₄独立地选自下组：取代或未取代的C₁-C₄亚烷基、-S-、-O-、NR_f、-S(O)-、-S(O)₂-；优选为取代或未取代的C₁-C₄亚烷基；其中，取代或未取代的C₁-C₄亚烷基上碳原子上的氢均可各自独立地被氘替换，前提条件是各个L₄共同形成的结构是化学稳定的；

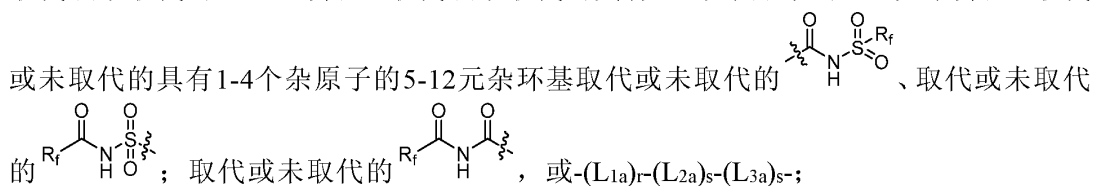
- 5 R_b和R_c各自独立地选自下组：H、取代或未取代的C₁-C₈烷基；或所述的R_b和R_c与相邻的N原子共同构成取代或未取代的具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10 3-10元杂环基；

- R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、G和R各自独立地选自下组：H、-CN、三氟甲基、-CHF₂、-OCF₃、-OCHF₂、磺酰氨基、硝基、羟基，卤素、-S-R₈、-S(O)-R₈、-S(O)₂-R₈、取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、氧代(即=O)、=NR_f、-CN、羟基、NR_dRe(例如氨基)、取代或未取代的C₁-C₆胺基、取代或未取代的-(C₁-C₆亚烷基)-NH-(C₁-C₆亚烷基)、羧基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元杂芳基、取代或未取代的具有1-4个杂原子的3-12元杂环基，其中，取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、氧代(即=O)、=NR_f、-CN、羟基、NR_dRe(例如氨基)、取代或未取代的C₁-C₆胺基、取代或未取代的-(C₁-C₆亚烷基)-NH-(C₁-C₆亚烷基)、羧基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元杂芳基、取代或未取代的具有1-4个杂原子的3-12元杂

- 20 环基的碳原子上的氢均可各自独立的被氘去掉；取代或未取代的 、取代或未



- 25 R₈和R₉各自独立地选自下组：H、羟基，取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、氧代(即=O)、=NR_f、-CN、羟基、NR_dRe(例如氨基)、取代或未取代的C₁-C₆胺基、取代或未取代的-(C₁-C₆亚烷基)-NH-(C₁-C₆亚烷基)、羧基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元杂芳基、取代或未取代的具有1-4个杂原子的5-12元杂环基取代或未取代的 、取代或未取代



- 35 各个L_{1a}各自独立地为选自下组的基团；化学键、取代或未取代的C₁-C₇亚烷基、取

代或未取代的C2-C4亚烯基、取代或未取代的C2-C4亚炔基、-S-、-O-、取代或未取代的-NH-、-S(O)-、或-S(O)₂-;

L_{2a}选自下组: 取代或未取代的C6-C12亚芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元亚杂芳基、取代或未取代的C3-C8亚环烷基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-10元亚杂环基;

L_{3a}选自下组: 取代或未取代的C1-C10烷基、C1-C10芳基、-CN、羟基、氨基、羧基、-CO-NH-SO₂-R_g、-NH-SO₂-R_g、-SO₂-NH-CO-R_g、-OR_g、-N(R_g)₂、-CO₂R_g、-CON(R_g)₂、-CONHCOR_g、NR_g-CO-N(R_g)₂、-NR_g-SO₂-N(R_g)₂;

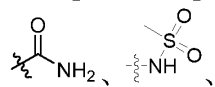
r为1、2、3、4、5、6;

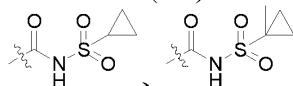
s分别为0、1、2;

R_d、R_e和R_g各自独立地选自下组: H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、-C₀₋₈-O-R₈、-C₀₋₈-C(O)OR₈、-C₀₋₈-OC(O)OR₈、-C₀₋₈-NR₈R₉、-C₀₋₈-N(R₈)C(O)R₉、-C₀₋₈-C(O)NR₈R₉、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基; 或R_d和R_e共同形成取代或未取代的3-10(优选为5-10)元环烷基, 或具有1-3个选自N、S和O的杂原子的3-10(优选为5-10)元杂环基;

所述的R_f选自下组: H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的C₆-C₁₀杂芳基、氰基、-C(=O)-NR_dR_e、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷基、-C(=O)-取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆烯基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆炔基;

除非特别说明, 所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如2个、3个、4个等)取代基所取代: 卤素(包括-F、Cl、Br)、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂F、-CHF₂、

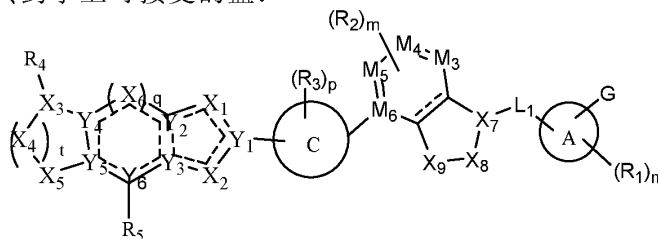
-CF₃; 氧代(=O)、-CN、羟基、氨基、C1-C6烷胺基、羧基、-NHAc、、



、未取代或被一个或多个选自下组的取代基取代的选自下组的基团: C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C6-C10芳基、C3-C8环烷基、卤代的C6-C10芳基、具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂芳基、具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂环基; 所述的取代基选自下组: 卤素、羟基、羧基、氰基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷胺基;

上述各式中, 任一所述杂原子选自下组: B、P、N、S和O。

在另一优选例中, 提供了一种如下式I所示的化合物, 或其光学异构体、水合物、溶剂合物, 或其药学上可接受的盐:



Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 和 Y_6 各自独立地选自下组：N、CH、C；

X_7 选自下组：N、CR；

X_8 、 X_9 各自独立地选自下组：O、S、SO、SO₂、C(R)₂、NR；其中，R选自下组：

- 5 H、C1-C6的烷基、氯、溴、氟、碘、氰基、羟基、硝基、NR_f、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的C₆-C₁₀杂芳基、-C(=O)-NR_dRe、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷基、-C(=O)-取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆烯基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆炔基；

- 10 M_3 、 M_4 、 M_5 各自独立地选自下组：化学键、CR、N、NR、O、S、SO、SO₂；

M_6 各自独立地选自下组：CR、N、C；

且  表示单键或双键；



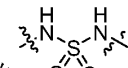
- 15 各自独立地选自下组：取代或未取代的C5-C12亚芳基、或取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元(优选5-7元)亚杂芳基、取代或未取代的5-12元亚杂环基、取代或未取代的C5-C12亚环烷基；

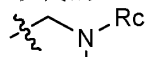


选自下组：取代或未取代的5-12元杂芳基、取代或未取代的C6-C10芳基、取代或未取代的5-12元杂环基、取代或未取代的C5-C12环烷基，其中，所述的杂环基具有1-3个杂原子；

- 20 L_1 选自下组：化学键、取代或未取代的C1-C4亚烷基、取代或未取代的C2-C4亚烯基、取代或未取代的C2-C4亚炔基、-S-、-O-、取代或未取代的-NH-、-S(O)-、-S(O)₂-、

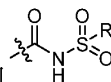
取代或未取代的-NHC(O)NH-、、取代或未取代的、取代或未取代的、

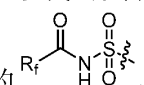
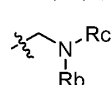
取代或未取代的；



- 25 G为 ；其中，R_b和R_c各自独立地选自下组：H、取代或未取代的C₁-C₈烷基；或所述的R_b和R_c与相邻的N原子共同构成取代或未取代的具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂环基；

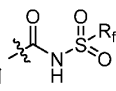
- 30 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、G和R各自独立地选自下组：H、-CN、三氟甲基、磺酰氨基、硝基、羟基，卤素、-S-R₈、-S(O)-R₈、-S(O)₂-R₈、取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、氧代(即=O)、=NR_f、-CN、羟基、NR_dRe(例如氨基)、取代或未取代的C₁-C₆胺基、取代或未取代的-(C₁-C₆亚烷基)-NH-(C₁-C₆亚烷基)、羧基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元杂芳

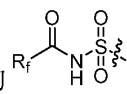
基、取代或未取代的具有1-4个杂原子的5-12元杂环基，取代或未取代的、取

代或未取代的、，其中，R_b和R_c各自独立地选自下组：H、取代或

未取代的C₁-C₈烷基；或所述的R_b和R_c与相邻的N原子共同构成取代或未取代的具有1-3个选自N、S和O的杂原子的3-10元杂环基；或-(L_{1a})_r-(L_{2a})_s-(L_{3a})_s-；-C₀₋₈-O-R₈，-C₀₋₈-C(O)OR₈，-C₀₋₈-OC(O)OR₈，-C₀₋₈-NR₈R₉，-C₀₋₈-N(R₈)C(O)R₉，-C₀₋₈-C(O)NR₈R₉；

- 5 R₈和R₉各自独立地选自下组：H、羟基，取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、氧代(即=O)、=NR_f、-CN、羟基、NR_dRe(例如氨基)、取代或未取代的C₁-C₆胺基、取代或未取代的-(C₁-C₆亚烷基)-NH-(C₁-C₆亚烷基)、羧基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元杂芳基、取代

或未取代的具有1-4个杂原子的5-12元杂环基，取代或未取代的 、取代或未取

- 10 代的 、或-(L_{1a})_r-(L_{2a})_s-(L_{3a})_s-；

各个L_{1a}各自独立地为选自下组的基团：化学键、取代或未取代的C₁-C₇亚烷基、取代或未取代的C₂-C₄亚烯基、取代或未取代的C₂-C₄亚炔基、-S-、-O-、取代或未取代的-NH-、-S(O)-、或-S(O)₂-；

- 15 L_{2a}选自下组：取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元亚杂芳基、取代或未取代的C₃-C₈亚环烷基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-10元亚杂环基；

L_{3a}选自下组：取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀芳基、-CN、羟基、氨基、羧基、-CO-NH-SO₂-R_g、-NH-SO₂-R_g、-SO₂-NH-CO-R_g；

r为1、2、3、4、5、6；

- 20 s分别为0、1、2；

R_d、R_e和R_g各自独立地选自下组：H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、-C₀₋₈-O-R₈，-C₀₋₈-C(O)OR₈，-C₀₋₈-OC(O)OR₈，-C₀₋₈-NR₈R₉，-C₀₋₈-N(R₈)C(O)R₉，-C₀₋₈-C(O)NR₈R₉、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基；或R_d和R_e共同形成取代或未取代的5-10元环烷基，或具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂环基；

- 25 所述的R_f选自下组：H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的C₆-C₁₀杂芳基、氰基、-C(=O)-NR_dRe、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷基、-C(=O)-取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆烯基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆炔基；

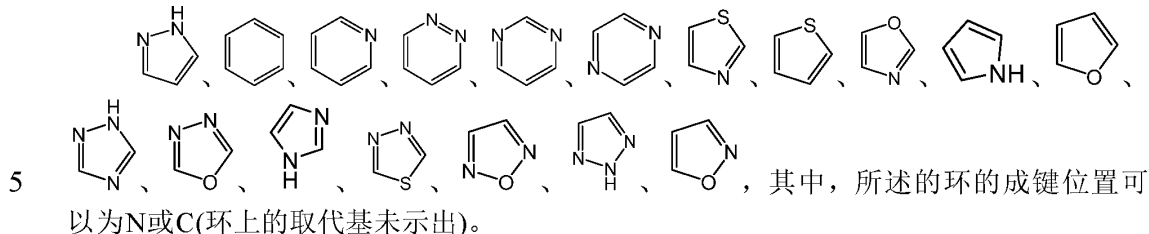
- 30 除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如2个、3个、4个等)取代基所取代：卤素：包括但不限于-F、Cl、Br、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氧代、-CN、羟基、氨基、C₁-C₆烷胺基、羧基、-NHAc、未取代或被一个或多个选自下组的取代基取代的选自下组的基团：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈环烷基、卤代的C₆-C₁₀芳基、具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂芳基、具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂环基；所述的取代基选自
- 35 下组：卤素、羟基、羧基、氰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷胺基；

上述各式中，任一所述杂原子选自下组：B、P、N、S和O。

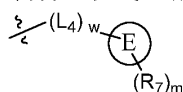
在另一优选例中，所述的  为苯环，优选地，所述的R₃为甲基，C₁-C₆的烷基或烷氧基；C₃-C₆的环烷基；C₂-C₆的烷烯基；C₂-C₆的烷炔基；卤素：包括-F、Cl、

Br、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃；-CN、羟基、氨基或者烷基取代氨基。

在另一优选例中，所述的 $\textcircled{\text{A}}$ 具有选自下组的结构：



在另一优选例中，所述的环 $\textcircled{\text{A}}$ 具有如下式IV所示的取代基：



IV

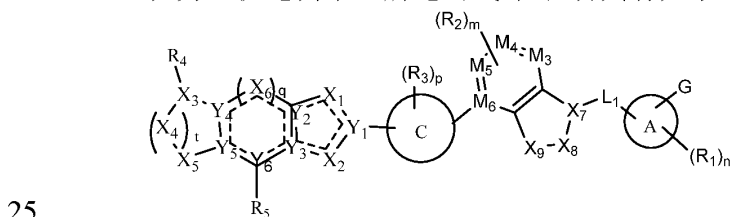
10 其中，w为0、1、2、3、4、5、6；

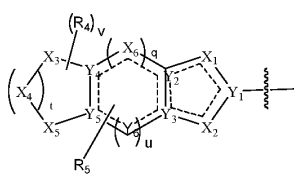
所述的各个L₄独立地选自下组：取代或未取代的C1-C4亚烷基、-S-、-O-、NR_f、-S(O)-、-S(O)₂-；优选为取代或未取代的C1-C4亚烷基；其中，取代或未取代的C1-C4亚烷基上碳原子上的氢均可各自独立地被氘替换，前提条件是各个L₄共同形成的结构是化学稳定的；

15 $\textcircled{\text{E}}$ 选自下组：取代或未取代的C3-C10环烷基、取代或未取代的具有1-3个选自B、P、N、S和O的杂原子的3-10元杂环基；优选地，所述的 $\textcircled{\text{E}}$ 为3-8元含氮杂环基，或取代或未取代的4-10元环酰胺基，其中，3-8元含氮杂环基取代或未取代的4-10元环酰胺基的成环碳原子上的氢均可独立被氘替换；

20 各个R₇各自独立地选自下组：取代或未取代的C1-C6烷基、-CN、羟基、氨基、羧基、-OR_g、-N(R_g)₂、-CO-NH-SO₂-R_g、-NH-SO₂-R_g、-SO₂-NH-CO-R_g、-CO₂R_g、-CON(R_g)₂、CONHCOR_g、NR_g-CO-N(R_g)₂、-NR_g-SO₂-N(R_g)₂；R_f和R_g的定义如前所述；其中R_f和R_g的碳原子上的氢均可各自独立地被氘替换；其中，所述的取代基选自下组：卤素、羟基、羧基、氰基、C1-C6烷氧基。

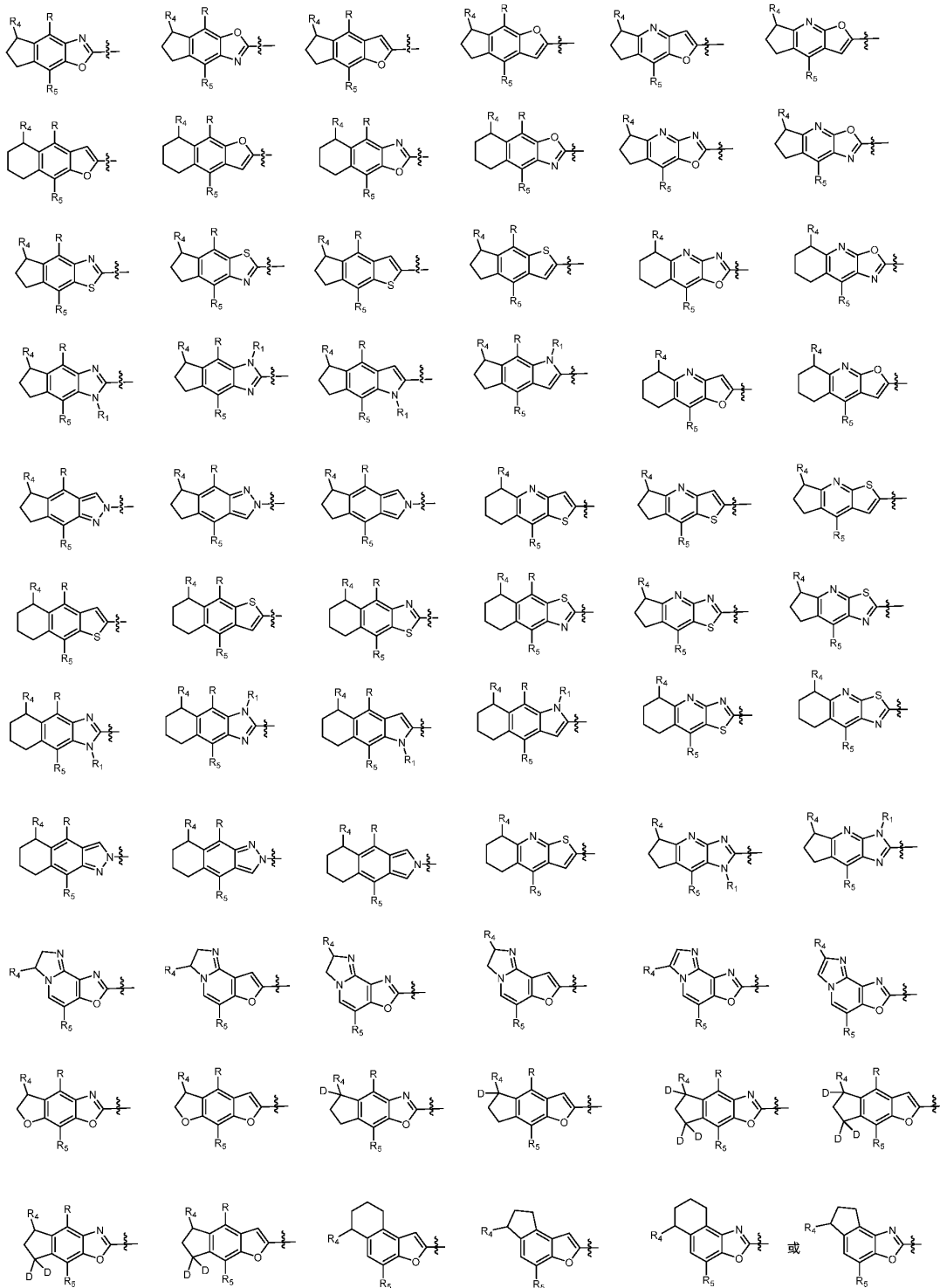
在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式所示的结构：





在另一优选例中，所述的

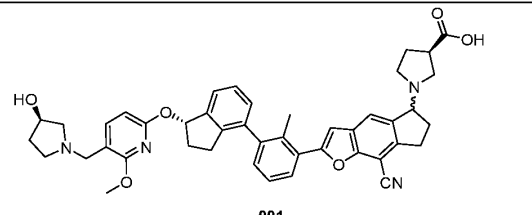
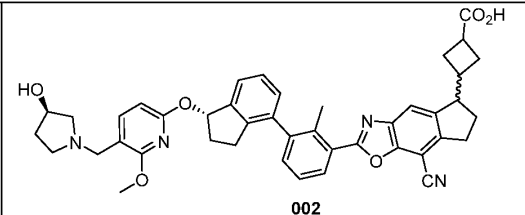
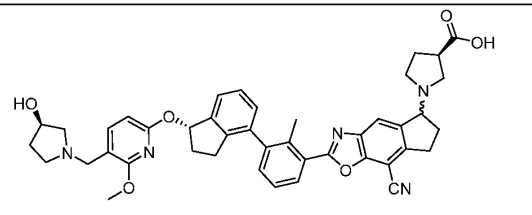
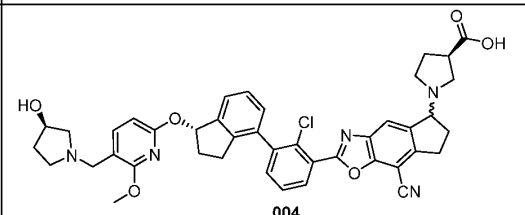
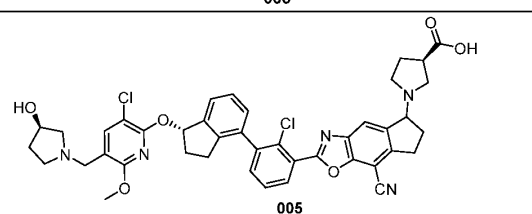
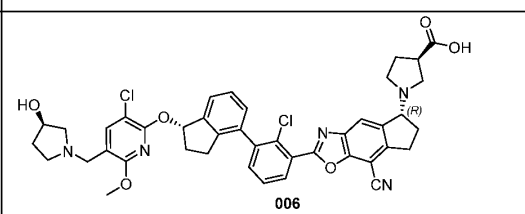
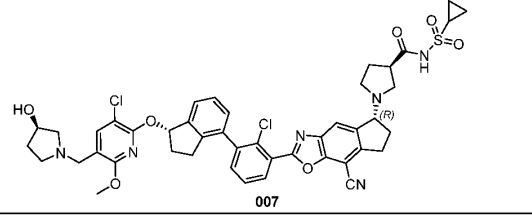
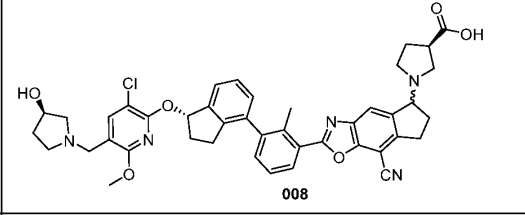
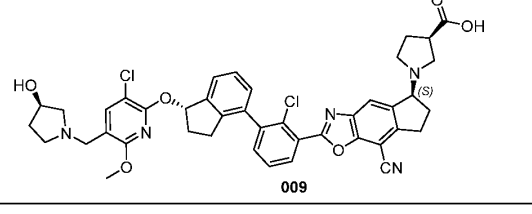
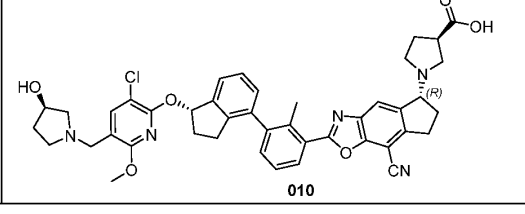
选自下组：

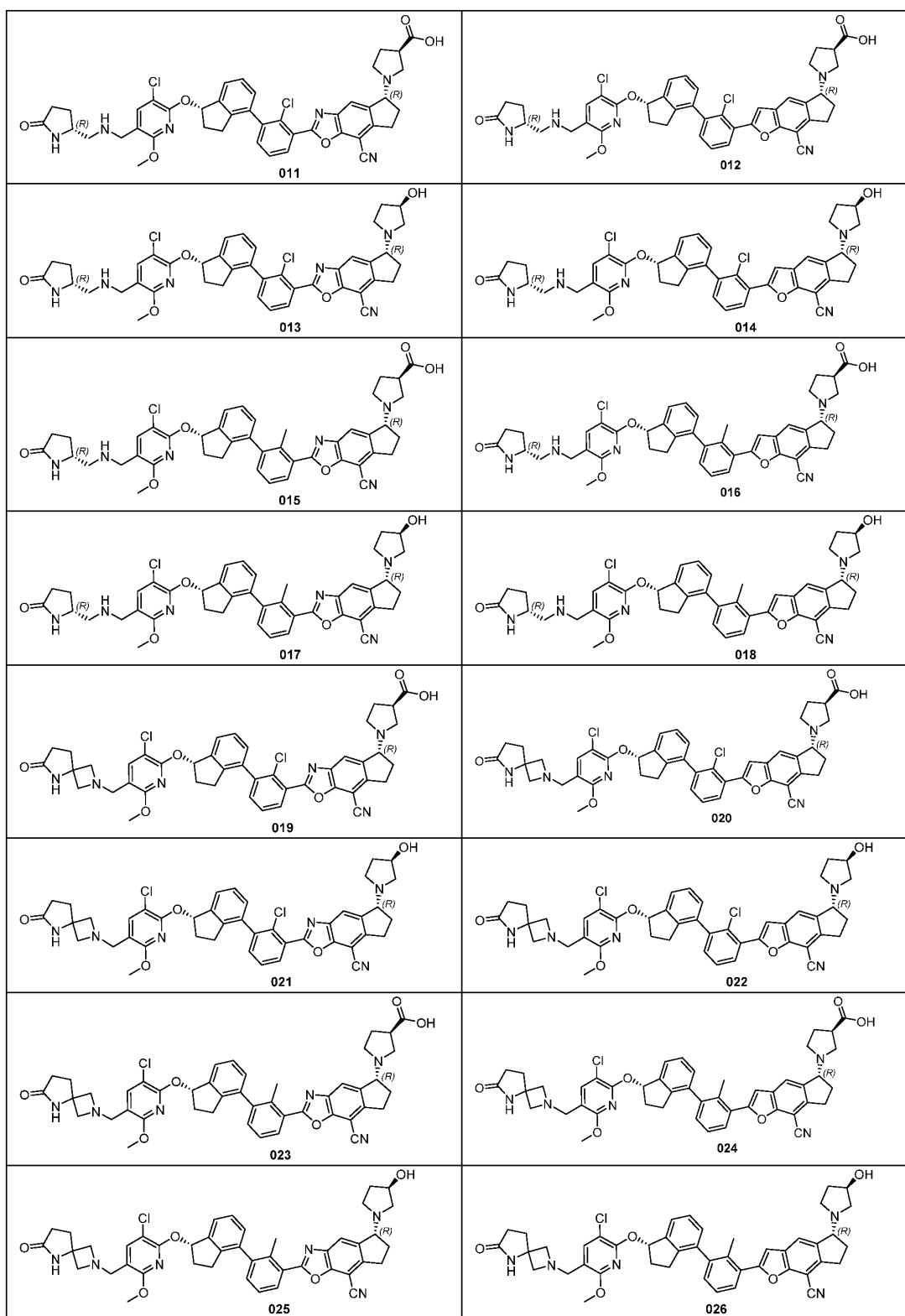


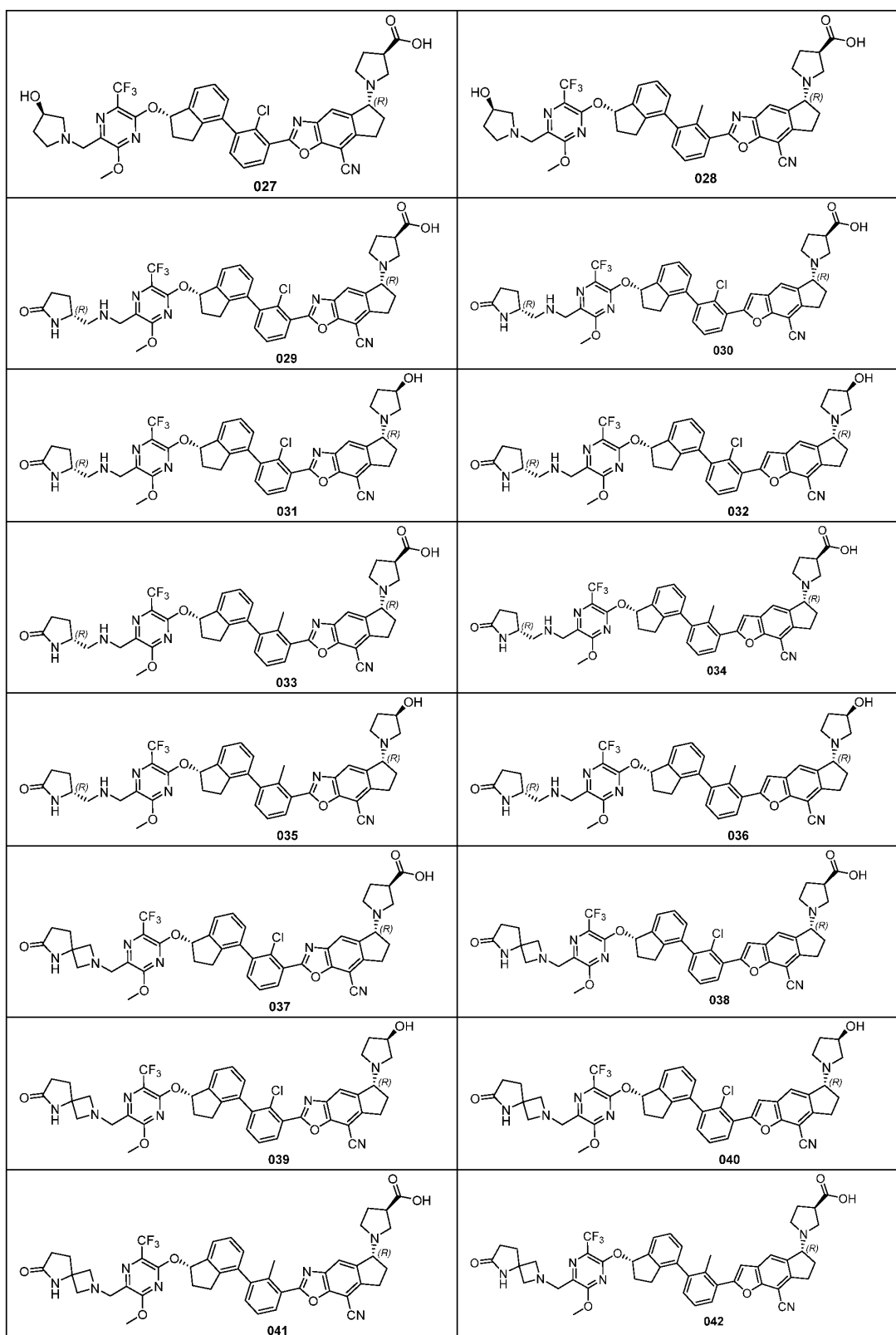
在另一优选例中， R_4 选自下组： NR_dRe ；所述的 R_d 和 Re 各自独立地选自下组：H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、 $-C_{0-8}-O-R_8$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_8$ 、 $-C_{0-8}-OC(O)OR_8$ 、 $-C_{0-8}-NR_8R_9$ 、 $-C_{0-8}-N(R_8)C(O)R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_8R_9$ 、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基；或 R_d 和 Re 共同形成取代或未取代的5-10元环烷基，或具有1-3个选自N、S和O的

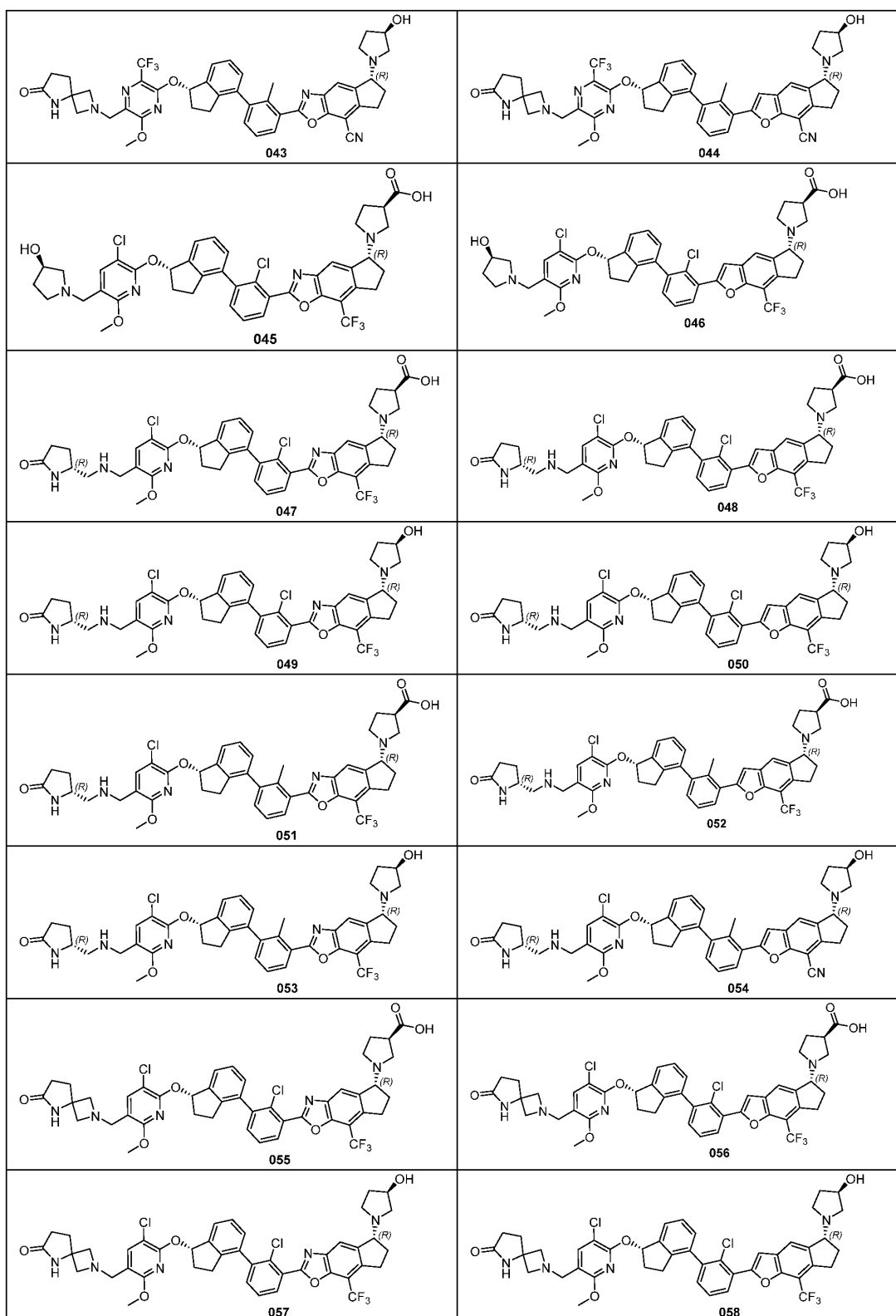
杂原子的5-10元杂环基；在另一优选例中，此处所述的取代基为羧基、羟基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-R_{10}$ ； R_{10} 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基，优选地， R_{10} 为甲基、异丙基、环丙基和1-甲基环丙基，其中 R_d 、 Re 和 R_{10} 的碳原子上的氢均可各自独立被氘替换。

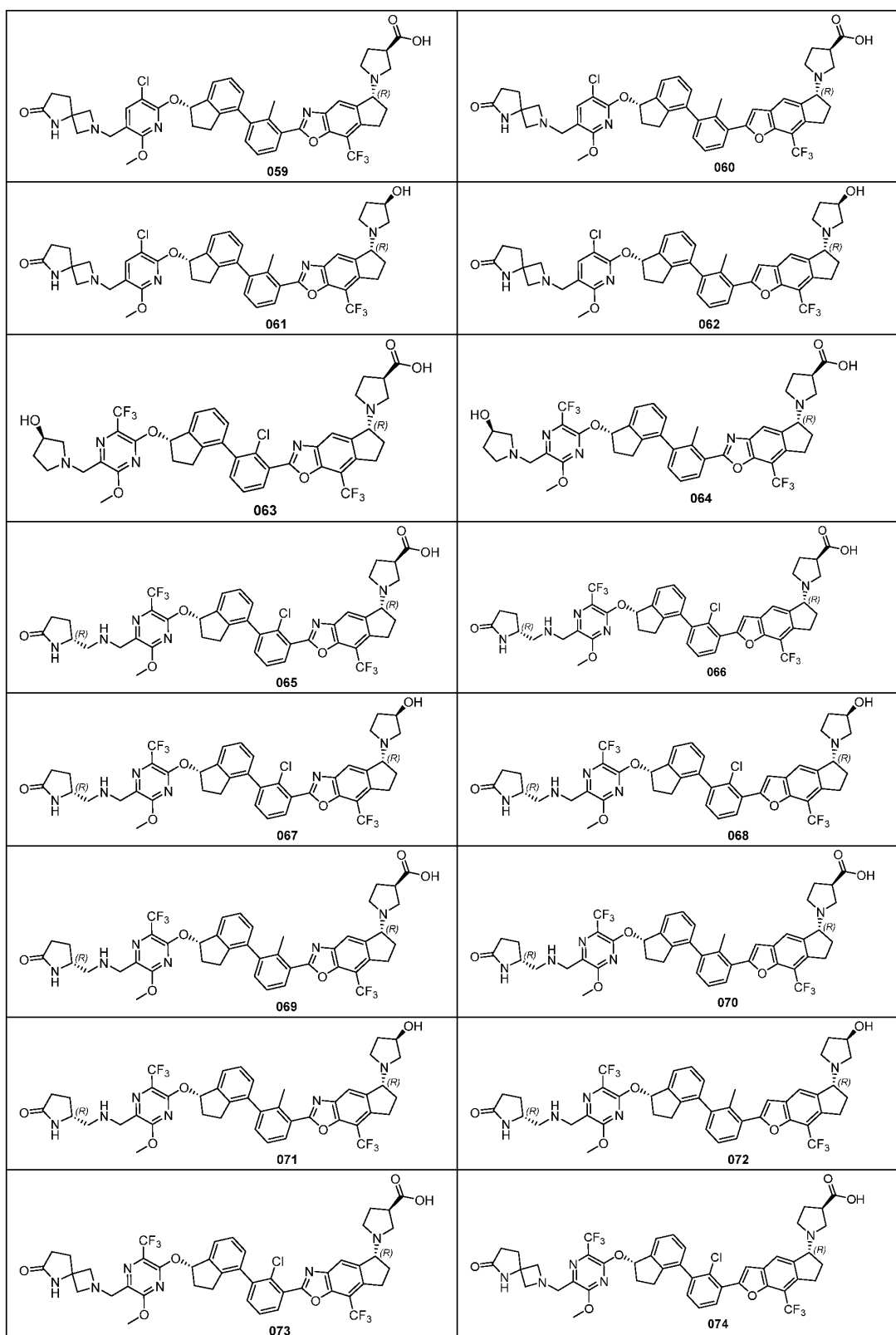
10 在另一优选例中，所述的化合物选自下表：

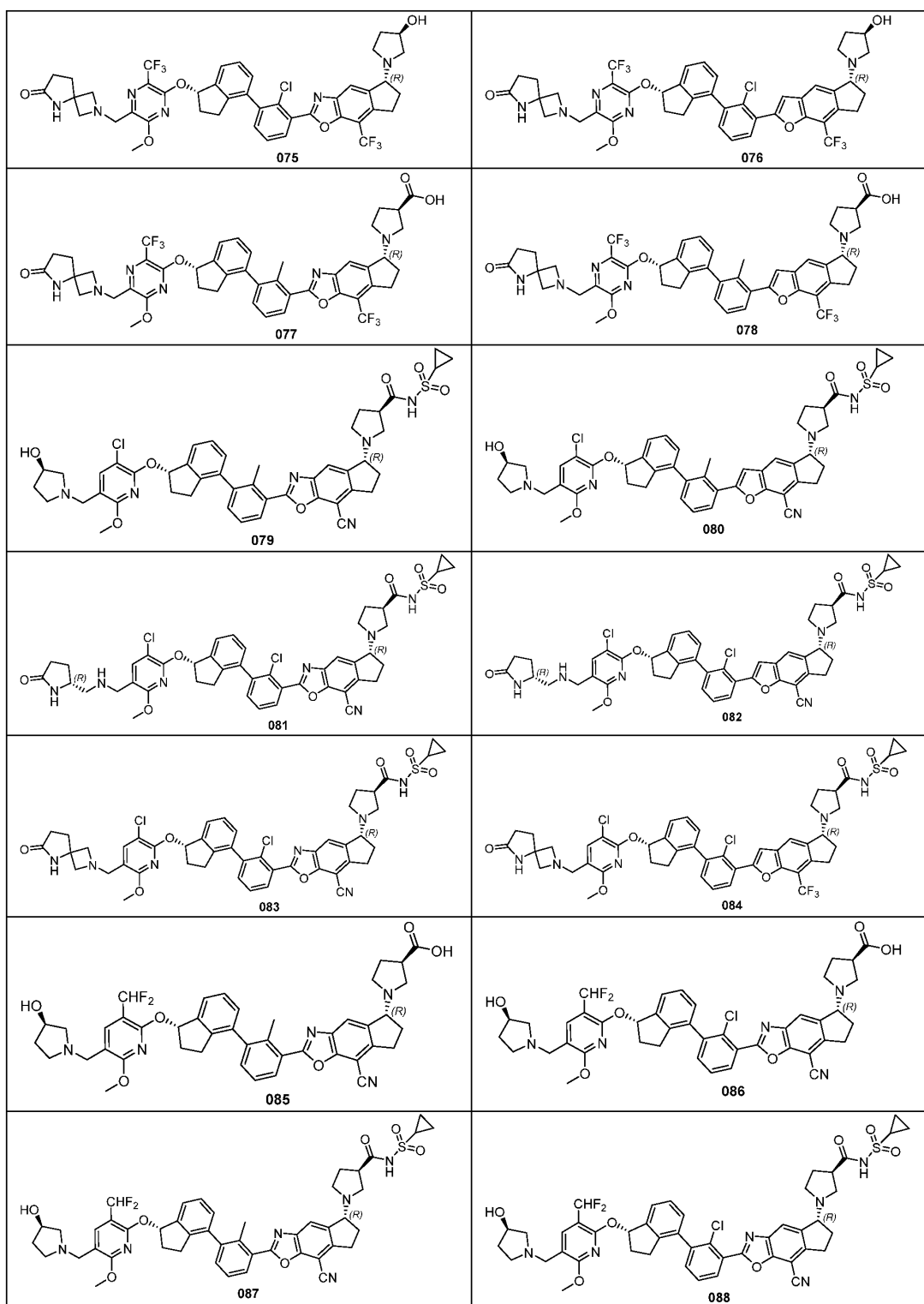
	
	
	
	
	

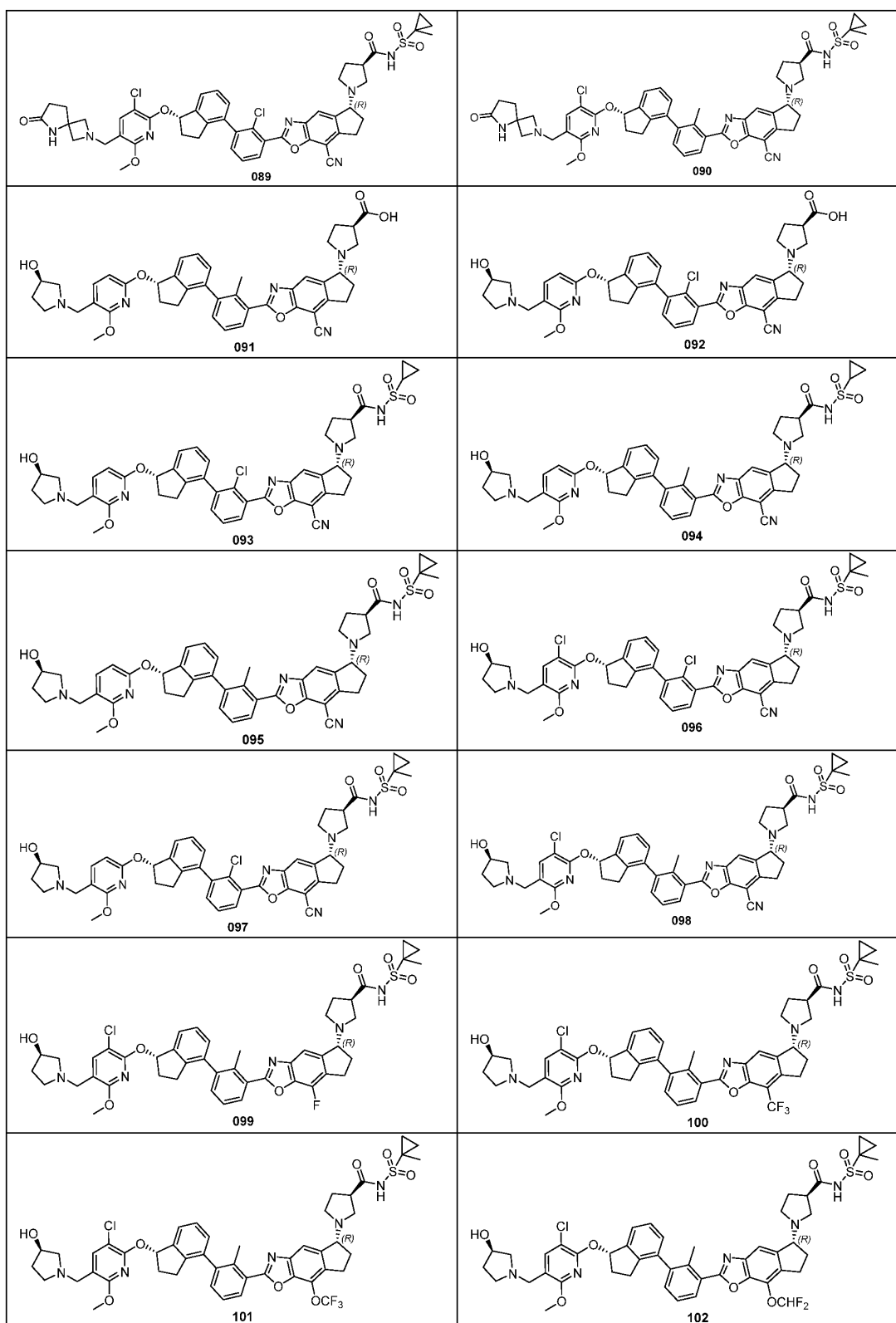


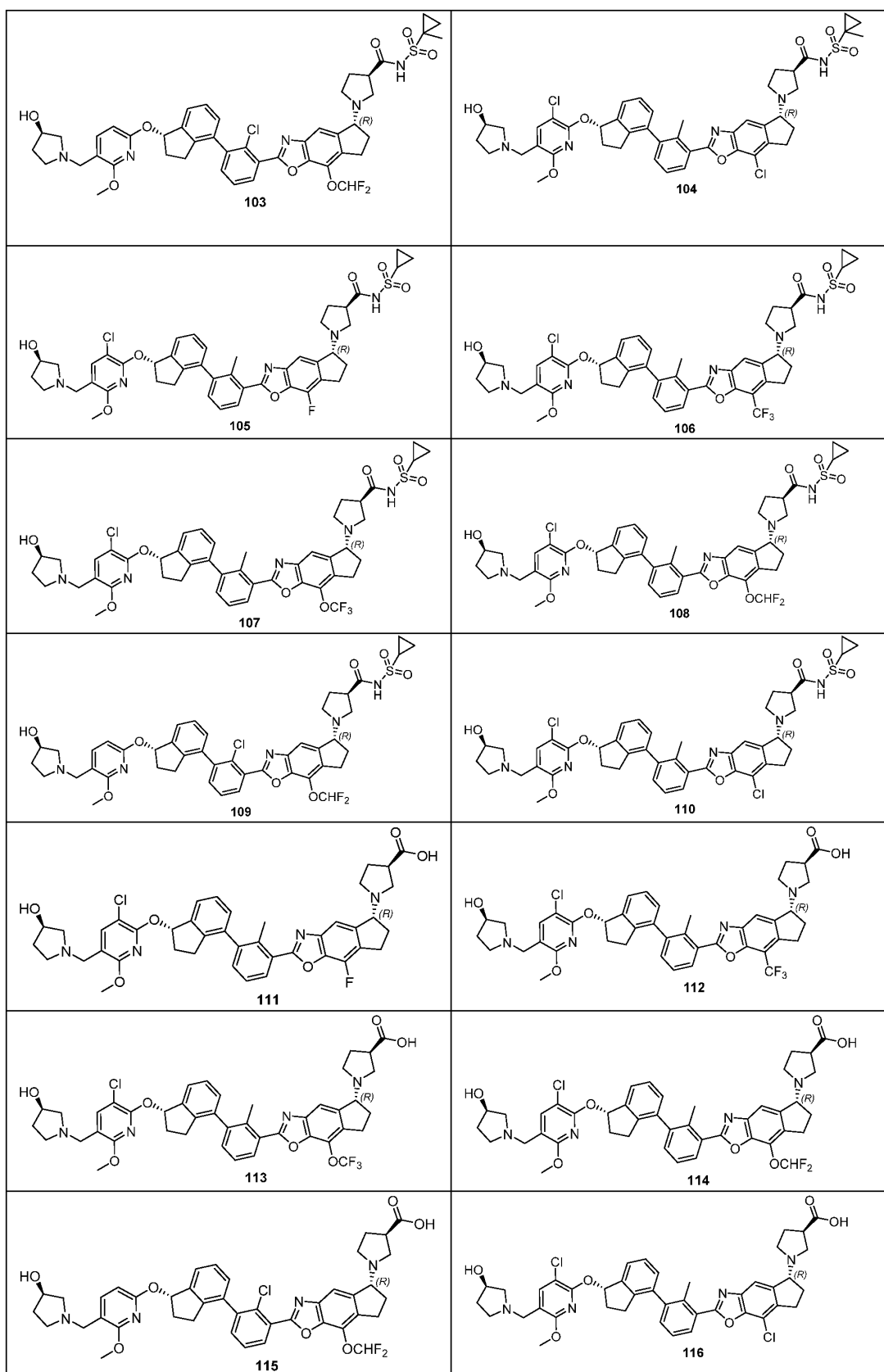


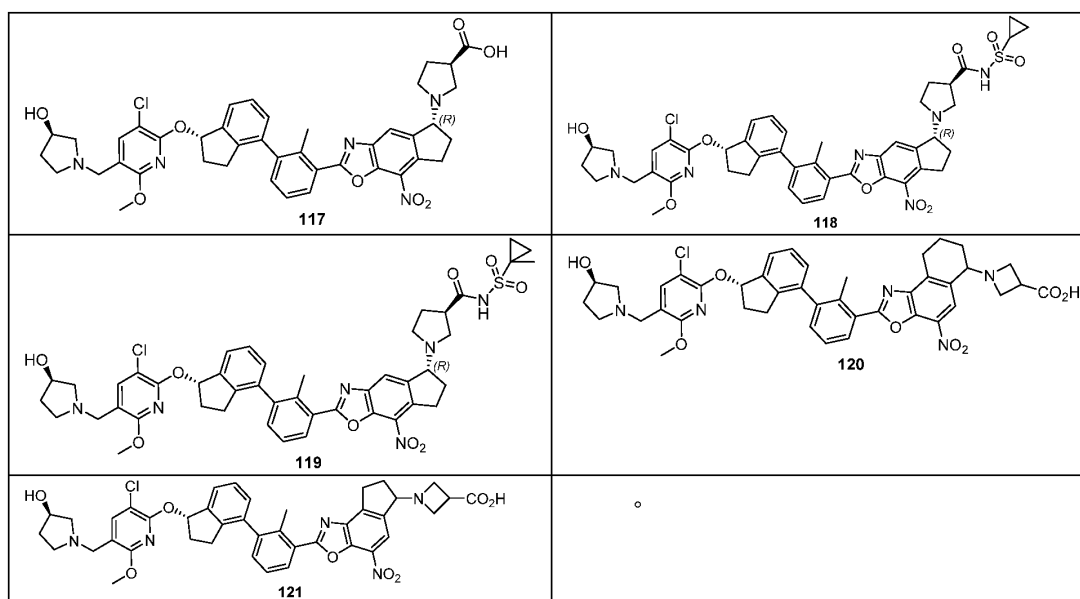






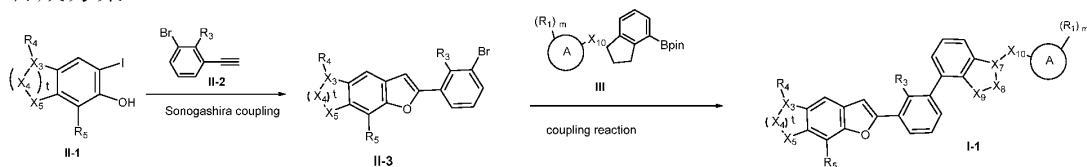






本发明的第二方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式I化合物的制备方法，所述的方法包括选自合成方案1或2所示的步骤：

合成方案1：

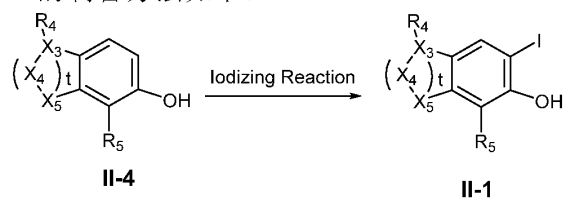


5

(a) 以中间体II-1和II-2为原料，通过钯催化剂催化的Sonogashira 偶联反应得到中间体II-3；

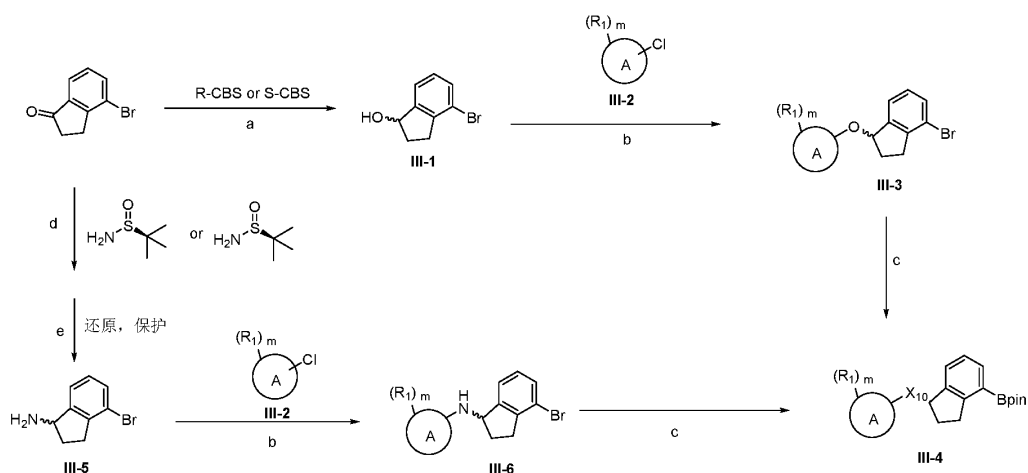
(b) 以II-3和III-1为原料，在钯催化剂和配体的条件下，发生偶联反应(如Suzuki, Buchwald等)，得到中间体I-1；

10 优选地，中间体II-1的制备方法如下：



以II-4为原料，在路易斯酸催化下，发生卤代反应，得到中间体II-1；

优选地，中间体III-1的制备方法如下：



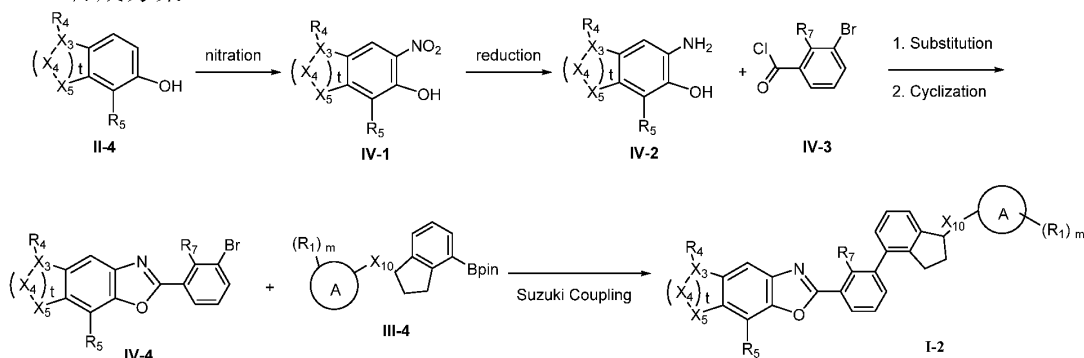
(a) 以化合物4-溴茚酮为原料, 在手性辅剂(如R/S - CBS)和还原剂(如硼烷)的作用下, 形成手性醇**III-1**;

(b) 以**III-1**(或**III-5**)和**III-2**为原料, 在碱性条件下, 发生亲和取代反应, 得到中间
5 中间体**III-3**(或**III-6**);

(c) 以**III-3**(或**III-6**)和联硼酸频哪酯为原料, 在钯催化剂和配体的条件下, 发生
10 硼化反应, 得到中间体**III-1**。

(d)、(e) 以化合物4-溴茚酮和R/S-叔丁基磺酰亚胺为原料, 在Lwesis酸(如四钛酸
乙酯)和还原试剂(如四氢锂铝, 硼氢化钠等)的作用下, 形成保护的手性氨基化合物,
而后在酸性条件下脱除保护基, 得到手性氨基化合物**III-5**;

合成方案2:



(a)以化合物**II-4**为原料, 与硝化剂反应(如浓硫酸/ NaNO_3 , 浓硫酸/发烟硝酸等),
形成中间体**IV-1**;

(b)以**IV-1**为原料, 在还原条件下($\text{Pd-C}/\text{H}_2$; 锌粉/氯化铵; 铁粉/醋酸等), 发生还
15 原反应, 形成中间体**IV-2**;

(c)以**IV-2**和**IV-3**为原料, 在碱性条件下, 发生亲和取代反应得到酰胺中间体; 而
后在合适的脱水试剂(如 PPh_3/DDQ), 发生环化反应, 得到中间体**IV-4**;

(d)以**IV-4**和**IV-5**为原料, 在催化剂和配体的条件下, 发生偶联反应, 形成目标产
20 物**I-2**;

上述 $\text{X}_1 - \text{X}_{10}$ 、 $\text{R}_1 - \text{R}_{10}$ 、 t 、 m 的定义如前所述。

本发明的第三方面, 提供了一种药物组合物, 所述的药物组合物包含(1)如本发明第

一方面所述的化合物或其立体异构体或互变异构体,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;(2)药学上可接受的载体。

本发明的第四方面,提供了如本发明第一方面所述的化合物或其立体异构体或互变异构体,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本发明第三方面所述的药物组合物的用途,其特征在于,用于制备预防和/或治疗与PD-1/PD-L1的活性或表达量相关的疾病的药物组合物。

本发明的第五方面,提供了一种PD-1/PD-L1调节剂,所述调节剂包含本发明第一方面所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

10 在另一优选例中,所述的药物组合物被用于治疗选自下组的疾病:癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病。

在另一优选例中,所述的癌症选自下组:胰腺癌,膀胱癌,结肠直肠癌,乳腺癌,前列腺癌,肾癌,肝细胞癌,肺癌,卵巢癌,宫颈癌,胃癌,食道癌,黑色素瘤,神经内分泌癌,中枢神经系统癌,脑瘤,骨癌,软组织肉瘤,非小细胞肺癌癌症,小细胞肺癌或结肠癌、皮肤癌、肺癌、泌尿系肿瘤、血液肿瘤、胶质瘤、消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、淋巴瘤、神经系统肿瘤、脑瘤、头颈癌。

15 在另一优选例中,所述癌症选自下组:急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓性白血病(AML),慢性淋巴细胞白血病(CLL),小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL),骨髓增生异常综合征(MDS),骨髓增生性疾病(MPD),慢性粒细胞白血病(CML),多发性骨髓瘤(MM),非霍奇金淋巴瘤(NHL),套细胞淋巴瘤(MCL),滤泡性淋巴瘤, Waldstrom巨球蛋白血症(WM), T细胞淋巴瘤, B细胞淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

在另一优选例中,所述的感染性疾病选自细菌感染、病毒感染。

在另一优选例中,所述的自身免疫性疾病选自器官特异性自身免疫病、系统性自身免疫病。

25 在另一优选例中,所述的器官特异性自身免疫病包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合症、原发性胆汁性肝硬化、多发性脑脊髓硬化症、急性特发性多神经炎。

30 在另一优选例中,所述的系统性自身免疫病包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性血管炎、硬皮病、天疱疮、皮炎、混合性结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血。

在另一优选例中,所述的药物组合物还用于改善慢性乙型肝炎(CHB)患者T细胞功能。

在另一优选例中,所述的抑制剂还包括至少一种选自下组的治疗剂:纳武单抗,派姆单抗, atezolizumab, 或伊匹单抗。

35 本发明的第六方面,提供了一种体外调节PD-1/PD-L1相互作用的方法,其包括步骤:将本发明第一方面所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与PD-L1蛋白接触。

40 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究,发现了一类具有优异的调节效果的PD-1/PD-L1相互作用调节剂。在此基础上,发明人完成了本发明。

定义

5 如本文所用,术语“烷基”包括直链或支链的烷基。例如C₁-C₈烷基表示具有1-8个碳原子的直链或支链的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

如本文所用,术语“烯基”包括直链或支链的烯基。例如C₂-C₆烯基指具有2-6个碳原子的直链或支链的烯基,例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、或类似基团。

10 如本文所用,术语“炔基”包括直链或支链的炔基。例如C₂-C₆炔基是指具有2-6个碳原子的直链或支链的炔基,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、或类似基团。

如本文所用,术语“C₃-C₁₀环烷基”指具有3-10个碳原子的环烷基。其可以是单环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或类似基团。也可以是双环形式,例如桥环或螺环形式。

15 如本文所用,术语“C₁-C₈烷胺基”是指被C₁-C₈烷基所取代的胺基,可以是单取代或双取代的;例如,甲胺基、乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基、异丁胺基、叔丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二异丙胺基、二丁胺基、二异丁胺基、二叔丁胺基等。

如本文所用,术语“C₁-C₈烷氧基”是指具有1-8个碳原子的直链或支链的烷氧基;例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

20 如本文所用,术语“具有1-3个选自下组N、S和O的杂原子的3-10元杂环烷基”是指具有3-10个原子的且其中1-3个原子为选自下组N、S和O的杂原子的饱和或部分饱和的环状基团。其可以是单环,也可以是双环形式,例如桥环或螺环形式。具体的实例可以为氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、吗啉基和吡咯烷基等。

25 如本文所用,术语“C₆-C₁₀芳基”是指具有6-10个碳原子的芳基,例如,苯基或萘基等类似基团。

如本文所用,术语“具有1-3个选自下组N、S和O的杂原子的5-10元杂芳基”指具有5-10个原子的且其中1-3个原子为选自下组N、S和O的杂原子的环状芳香基团。其可以是单环,也可以是稠环形式。具体的实例可以为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基等。

30 本发明所述的基团除非特别说明是“取代的或未取代的”,否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代:卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₆烷基-胺基、C₁-C₆烷基-C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷基、卤代C₂-C₆烯基、卤代C₂-C₆炔基、卤代C₁-C₆烷氧基、烯丙基、苄基、C₆-C₁₂芳基、C₁-C₆烷氧基-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基-羰基、苯氧羰基、C₂-C₆炔基-羰基、C₂-C₆烯基-羰基、C₃-C₆环烷基-羰基、C₁-C₆烷基-磺酰基等。

如本文所用,“卤素”或“卤原子”指F、Cl、Br、和I。更佳地,卤素或卤原子选自F、Cl和Br。“卤代的”是指被选自F、Cl、Br、和I的原子所取代。

40 除非特别说明,本发明所描述的结构式意在包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构和几何异构体(或构象异构体)):例如含有不对称中心的R、S构型,双键的(Z)、(E)异构体等。因此,本发明化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

如本文所用，术语“互变异构体”表示具有不同能量的结构同分异构体可以超过低能垒，从而互相转化。比如，质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变，如1H-吡啶与2H-吡啶。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

如本文所用，术语“溶剂合物”是指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。

如本文所用，术语“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

活性成分

如本文所用，“本发明化合物”指式I所示的化合物，并且还包括及式I化合物的各种晶型形式、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

优选的本发明化合物包括化合物1-360(包括各化合物的各类R构型和/或S构型的立体异构体，和/或E-/Z-的顺反异构体)。

在另一优选例中，所述的药用盐包括与无机酸、有机酸、碱金属离子、碱土金属离子或能提供生理上可接受的阳离子的有机碱结合形成的盐以及铵盐。

在另一优选例中，所述的无机酸选自盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸；所述的有机酸选自甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、枸橼酸、马来酸酒石酸、富马酸、柠檬酸或乳酸；所述的碱金属离子选自锂离子、钠离子、钾离子；所述的碱土金属离子选自钙离子、镁离子；所述的能提供生理上可接受的阳离子的有机碱选自甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三(2-羟乙基)胺。

在本发明范围内的所有这些盐都可采用常规方法制备。在所述的通式I化合物及其溶剂化物和其盐的制备过程中，不同的结晶条件可能出现多晶或共晶。

本发明化合物的制备过程中的起始原料及中间体容易得到，各步反应可依据已报道的文献或对本领域熟练技术人员来说可以用有机合成中的常规方法很容易合成。通式I所述化合物可以溶剂化物或非溶剂化物的形式存在，利用不同的溶剂进行结晶可能得到不同的溶剂化物。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的PD-1/PD-L1相互作用的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于预防和/或治疗(稳定、减轻或治愈)PD-1/PD-L1相互作用相关疾病(例如，癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病)。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物及药学上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有10-200mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原

水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物(例如其他抗癌制剂)联合给药。

联合给药时，所述药物组合物还包括与一种或多种(2种，3种，4种，或更多种)其他药学上可接受的化合物。该其他药学上可接受的化合物中的一种或多种(2种，3种，4种，或更多种)可与本发明的化合物同时、分开或顺序地用于预防和/或治疗PD-1/PD-L1相互作用相关疾病。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选20~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

本发明的主要优点包括：

(1) 本发明化合物对PD-1/PD-L1相互作用具有很高的抑制活性，与PD-L1蛋白具有很强的结合能力，并具有解除PD-L1抑制IFN γ 的能力。

(2) 本发明的化合物具有更好的溶解性较好；对正常细胞的毒性非常低，因而可以在较大的剂量范围内应用于治疗对象。

(3) 相较于现有技术的化合物，本发明的化合物具有更好的溶解性，因此具有良好的成药性，相较于现有化合物而言，本发明化合物在体内实验之中表现出良好的生物利用度，
5 除此之外，相较于现有化合物，本发明的化合物极易制成药学上可接受的盐，因而有助于进一步形成制剂。

(4) 体内药效研究表明，本发明化合物无论从肿瘤体积还是重量上，都可显著的抑制皮下肿瘤的生长，并可明显增加小鼠血液中、脾脏中各淋巴细胞数量。

10 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

15 通用材料及测试方法：

实施例中涉及到的仪器及原料说明如下：

核磁共振氢谱是Bruker AV-400(400MHz)核磁仪分析得到。

化学位移以四甲基硅烷为内标来记录，以ppm为单位来表示(CDC1₃: δ 7.26ppm)。记录的数据信息如下:化学位移及其裂分和偶合常数(s:单重峰；d: 双重峰；t: 三重峰；
20 q: 四重峰；br: 宽峰；m: 多重峰)。

质谱数据除其他需要，都采用菲尼根高级LCQ公司(Finnigan LCQ Advantage) 的液质联用仪进行分析，所有反应都在干燥氩气保护的无水无氧条件下进行操作。固体金属有机化合物在氩气保护干燥箱中进行储藏。

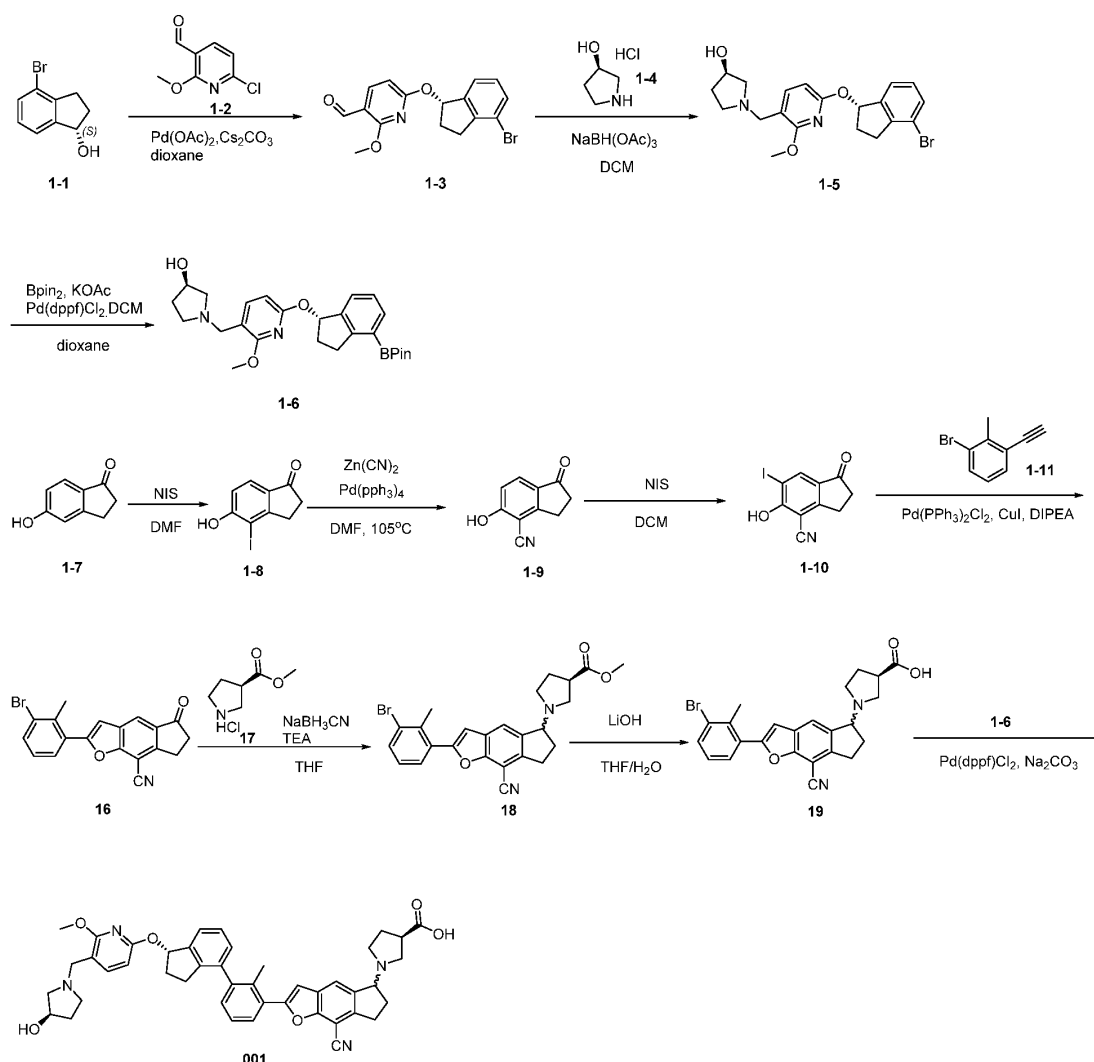
四氢呋喃和乙醚是经过蒸馏得到，蒸馏时在其中加入金属钠和二苯甲酮。二氯甲烷、戊烷和己烷是用氢化钙来处理。
25

本发明中涉及的特殊原料和中间体由天津长森药业有限公司等订制加工提供，其他所有化学试剂从上海化学试剂公司、阿尔得里奇公司(Aldrich)、阿克罗公司(Acros)等试剂供应商购买。如合成过程中反应所需的中间体或产物不够下一步试验，则重复多次合成至足够数量为止。

30 本发明所涉及的原料和试剂除特殊说明外均可市售或订制加工购买得到。

本发明中化合物可含有一个或多个不对称中心，因此该系列化合物可为消旋或者单一对映体形式。本发明所制备的化合物是纯度高于95% 的杂环化合物，每个最终产物的结构表征分别由MS或/和氢谱核磁共振(¹H NMR)分析确定。以下通过实施例说明本发明各类化合物和中间体的合成。

35 实施例1 化合物001的合成



步骤1-1:

- 5 将化合物 **1-1** (5.0 g, WO2012158550), **1-2** (4.4 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (265 mg) 和 Cs_2CO_3 (15.4 g) 加入到二氧六环 (100 mL) 中, N_2 保护, 95°C 反应 2 小时。TLC 点板反应完全。反应液过滤, 滤液旋干, 柱层析 (EA:HEP=1:30), 得到 4.8 g 淡黄色固体。MS-APCI: 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤1-2:

- 10 将化合物 **1-3** (4.8 g), **1-4** (2.5 g, 溶于 1.5 mL AcOH) 加入到 DCM 中, 而后加入 2.8 g TEA, 室温搅拌 1h 后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.4 g)。30 分钟后 TLC 点板反应完全。反应液用饱和 NaHCO_3 洗, DCM 萃取, 干燥 DCM, 旋干, 过柱 (MeOH:DCM=1:20) 纯化, 得到 5.1 g 产物, 淡黄色油状粘稠物。MS-APCI: 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤1-3:

- 15 将化合物 **1-5** (5.1 g), Bpin_2 (3.4 g), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (498 mg), KOAc (2.4 g) 加入到 dioxane (100 mL) 中, N_2 气保护, 90°C 反应 2.5 小时。LC-MS 检测反应完全。反应液过滤, 水洗, DCM 萃取, 干燥, 旋干, 过柱 (DCM:MeOH=30:1), 得到产物 5.2 g 灰色

固体。MS-APCI: 467 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 3H), 1.33 (s, 12H).

步骤1-4:

1-7 (5 g)溶于50 mL DMF, 0度下滴加NIS(7.6 g, 溶于20 mL DMF), 2 h滴加完, 继续0度反应1 h. TLC原料反应完。反应液倒入水中, EA萃取, 干燥, 过柱, 得到7.0 g产物, 淡黄色固体。MS-APCI: 275.2 [M+H]⁺.

步骤1-5:

100 mL两口瓶中, 将**1-8** (3.0 g)溶于DMF(30 mL), 加入Zn(CN)₂(1.3 g), Pd(PPh₃)₄(2.5 g), N₂保护, 105度反应1h, TLC点板原料反应完全。冷却后反应液加EA/HEP稀释, 过滤。滤液饱和NaCl洗, EA萃取。过柱纯化, 得到纯品1.5 g, 黄色固体。MS-APCI: 174.0 [M+H]⁺.

步骤1-6:

25 mL两口瓶中, 将**1-9** (400 mg)悬浮于DCM(5 mL)中, 室温下加入NIS(520 mg), 反应10分钟, TLC点板原料消失。后处理: 反应液加水, DCM萃取。DCM层用Na₂S₂O₃洗, 干燥, 旋干得到600 mg产物, 棕色固体。MS-APCI: 300.2 [M+H]⁺.

步骤1-7:

15 mL反应管中, 将**1-10** (400 mg), **1-11** (337 mg, WO2018195321), Pd(PPh₃)₂Cl₂(232 mg), CuI(13 mg), DIPEA(838 mg)溶于DMAc(3 mL), N₂保护, 85度反应2h. TLC检测**15**消失。反应液水洗, EA萃取。干燥EA, 旋干过柱纯化, 得到产物260 mg, 淡黄色固体。MS-APCI: 366.2 [M+H]⁺.

步骤1-8:

15 mL反应管中, 将**1-16** (150 mg), **1-17** (135 mg), NaBH₃CN(39 mg), TEA(83 mg)加入到THF(5 mL)中, 70度反应过夜。TLC检测**16**消失。反应液旋干, 加水EA萃取。干燥EA, 旋干, 过柱纯化, 得到产物120 mg, 淡黄色油状物。MS-APCI: 479.2 [M+H]⁺.

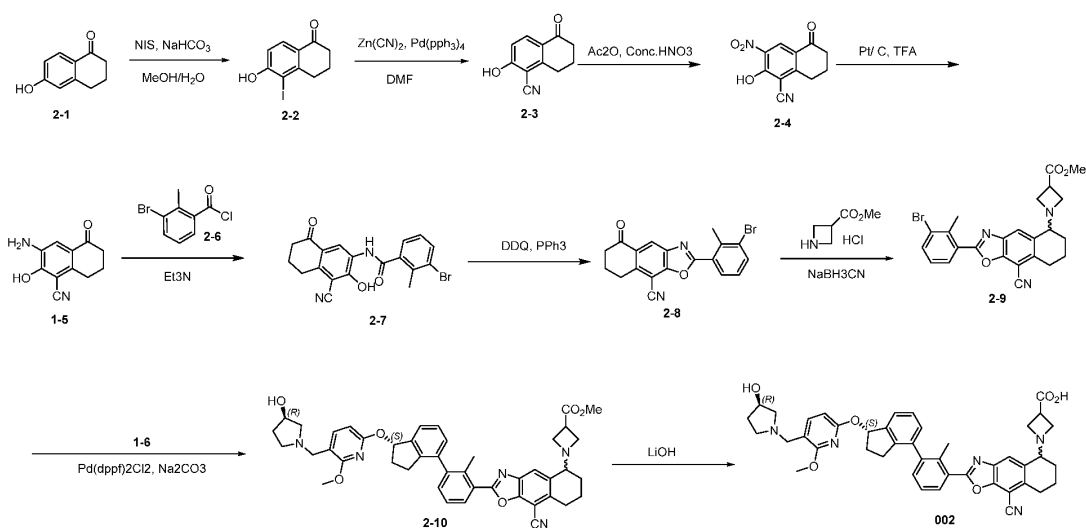
步骤1-12:

将**1-18** (120 mg)溶于THF/H₂O(4 mL, 1:1), 加入LiOH(18 mg), 室温反应1h. TLC检测**18**消失。反应液旋走THF, 加2N HCl调pH=4, 固体析出, 过滤, 所得固体旋干, 产物100 mg, 白色固体。MS-APCI: 465.2 [M+H]⁺.

步骤1-9:

将化合物**1-19** (100 mg), **1-6** (110 mg), Pd(dppf)Cl₂ (10 mg), Na₂CO₃(43 mg)加入到dioxane/H₂O (2.5 mL, 4:1)中, N₂气保护, 90度反应2h. TLC检测反应完全。反应液过滤, 水洗, EA萃取, 干燥, 旋干, 过柱(DCM:MeOH=10:1), 得到产物80 mg. 淡黄色固体。MS-APCI: 725.3 [M+H]⁺.

实施例2 化合物002的合成



步骤2-1:

将原料**2-1** (51 g)溶于500ml甲醇中, 加入300ml水, 加入碳酸氢钠(28.9 g), 0℃左右加入NIS的甲醇溶液, 加完反应过夜。后处理: 浓缩干加入500ml水, 3M盐酸调节PH至3, 滤出固体, 乙酸乙酯/乙醇打浆, 滤出干燥得灰色固体130 g。

步骤2-2:

将原料**2-2** (63 g)、ZnCN₂(27 g)、Pd(PPh₃)₄ (12.8 g), 混合于1000mL三口瓶中, 加入1000 mL DMF, N₂置换3次, 90℃下搅拌3 h。TLC点板显示原料少量剩余, LCMS显示原料反应完全。

步骤2-3:

于250 ml 单口瓶中加入醋酸酐(75 ml), 浓硝酸(5 ml), 分批加入原料**2-3** (5.0 g, 28.9 mmol), 水浴下搅拌, 20min后, 有沉淀形成, TLC点板监测, 反应完毕, 滤出沉淀, 抽干, 打浆, 拉干得白色固体4 g。

步骤2-4:

于500 ml 单口瓶中加入THF(200 ml), 原料**2-4** (5.0 g)和TFA (0.2 mL), Pt/C, H₂置换3次, 在室温下搅拌, 反应1小时后, TLC点板监测, 原料反应完毕, 滤出Pt/C, 滤液直接用于下一步。

步骤2-5:

上述滤液**2-5** (11 g)的THF溶液中加入180 mmol Et₃N, 将**2-6** (11.8 g, *Organic Letters*, 2019, 21, 5971-5976)用15ml DCM溶解, 缓慢加入其中, 室温下反应1 hour, 出现大量浑浊, 滤出固体, 乙酸乙酯打浆纯化得15 g 灰白色固体。

步骤2-4:

室温下将PPh₃(9.7 g)溶于甲苯, 缓慢加入DDQ(8.4 g)搅拌均匀, 此时体系悬浊, 加入原料**2-7**(8 g), 于110℃下反应1小时, TLC点板, 产物主要, 倒出清液, 浓缩干, EA打浆, 得白色固体3.7g。

步骤2-5:

15mL反应管中, 将**2-8** (1 g), 3-吡啶羧酸甲酯 (0.6 g), NaBH₃CN (0.1 g), TEA (83 mg) 加入到THF (5 mL) 中, 70度反应5h。TLC检测**1-6**消失。反应液旋干, 加水EA萃取。干燥EA, 旋干, 过柱纯化, 得到0.5 g黄色固体。

步骤2-6:

取溴原料**2-9** (1.7 g), **1-6** (1 g), Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g)和碳酸钠(0.62g)加入50mL反应瓶中, 氮气置换3次, 加入1,4-二氧六环(8mL)和水(2 mL), 90度下反应; TLC 跟踪; 后处理: 冰浴下加入饱和氯化铵淬灭, MTBE萃取2次, 饱和食盐水洗5次, 拌样, 过柱: (HEP-DCM=100, 50:1,10:1,5:1) 冲下产品, 浓缩得黄色固体0.6 g。MS-

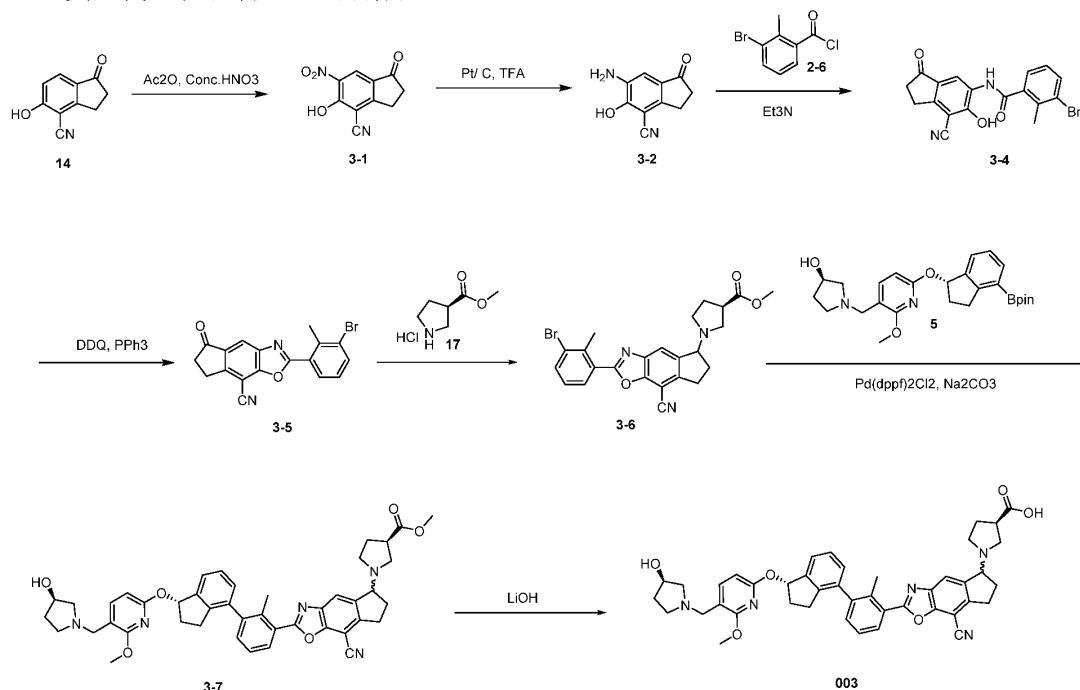
5 APCI: 740 [M+H]⁺

步骤2-7:

将**2-10**(53 mg)溶于5mL MeOH, 加入2mL NaOH(2N), 26度反应5小时。反应液40度旋干, 残留固体加入50 mL水, 2M HCl调节PH 值为7, 虑出固体, 水洗, THF洗, 干燥, 进一步制备纯化得黄色固体5 mg。MS-APCI: 726 [M+H]⁺.

10

实施例3 化合物003 的合成



步骤3-1:

于250 ml 单口瓶中加入醋酸酐(75 ml), 浓硝酸(5 ml), 分批加入原料**14** (5.0 g, 28.9 mmol), 水浴下搅拌, 20min后, 有沉淀形成, TLC点板监测, 反应完毕, 滤出沉淀, 抽干, 打浆, 拉干得白色固体4.5g, 收率71%。

步骤3-2:

于500 ml 单口瓶中加入THF(200 ml), 原料**3-1** (5.0 g, 23 mmol)和TFA (0.2 mL), Pt/C, H₂置换3次, 在室温下搅拌, 反应1小时后, TLC点板监测, 原料反应完毕, 滤出Pt/C, 滤液直接用于下一步。

步骤3-3:

上述滤液**3-2** (10.0 g, 45.8 mmol)的THF溶液中加入180mmol Et₃N, 将**2-6** (10.74 g, 46 mmol, *Organic Letters*, 2019, 21, 5971-5976)用15ml DCM溶解, 缓慢加入其中, 室温下反应1 hour, 出现大量浑浊, 滤出固体, 乙酸乙酯打浆纯化得18 g 灰白色固体。

步骤3-4:

室温下将PPh₃(9.7 g, 37 mmol)溶于甲苯, 缓慢加入DDQ(8.4 g, 37 mmol)搅拌均匀, 此时体系悬浊, 加入原料**3-4**(7.1 g, 18.5 mmol), 于110°C下反应1hour, TLC点板, 产物主要, 倒出清液, 浓缩干, EA打浆, 得白色固体3.7g.

步骤3-5:

- 5 以化合物**3-5** (1 g, 2.72 mmol) 和**17**(902 mg, 5.45 mmol)为原料, 按照步骤1-11的合成方法, 制得白色固体0.8 g。MS (APCI): 480 [M+H]⁺

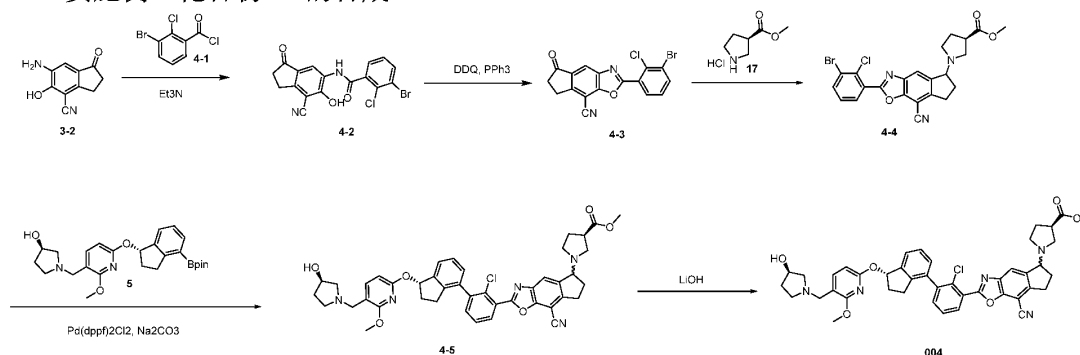
步骤3-6:

以化合物**3-6** (200 mg, 0.416 mmol) 和**5** (233 mg, 0.5 mmol)为原料, 按照步骤1-12的合成方法, 制得白色固体0.21 g。MS (APCI): 740 [M+H]⁺

- 10 步骤3-7:

将化合物**3-7** (210 mg, 0.284 mmol) 和LiOH (20 mg, 0.85 mmol)依次加入装有THF/MeOH/H₂O (2:2:1, 5 mL)的单口瓶中, 室温搅拌2小时, TLC检测反应。反应完全后, 用反相柱制备得白色固体50 mg。MS (APCI): 726 [M+H]⁺

15 实施例4 化合物004的合成



步骤4-1:

以化合物**3-2**(2 g, 0.106 mmol)和**4-1**(2.83 g, 0.011 mmol, WO2017059135)为原料, 按照步骤3-3的合成方法, 制备得到灰白色固体3 g。MS (APCI): 405 [M+H]⁺

- 20 步骤4-2:

以化合物**4-2**(2 g)为原料, 按照步骤3-4的合成方法, 制备得到灰白色固体1.1 g。MS (APCI): 387 [M+H]⁺

步骤4-3:

- 25 以化合物**4-3**(1 g, 2.58 mmol)和化合物**17**(0.85 g, 5.16 mmol)为原料, 按照步骤3-5的合成方法, 制备得到灰白色固体0.9 g。MS (APCI): 500 [M+H]⁺

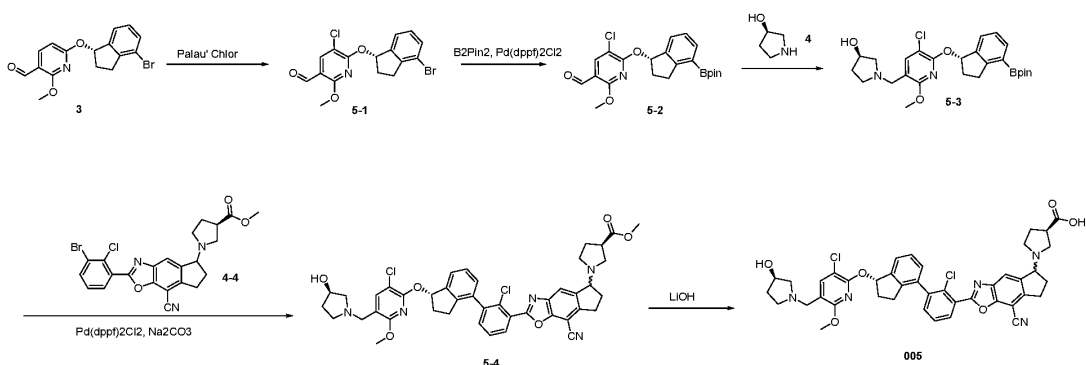
步骤4-4:

以化合物**4-4**(0.2 g, 0.4 mmol)和化合物**5**(0.22 g, 0.48 mmol)为原料, 按照步骤3-6的合成方法, 制备得到灰白色固体0.18 g。MS (APCI): 760 [M+H]⁺

步骤4-5:

- 30 以化合物**4-5**(0.2 g, 0.4 mmol)为原料, 按照步骤3-7的合成方法, 制备得到白色固体42 mg。MS (APCI): 746 [M+H]⁺

实施例5 化合物005的合成



步骤5-1:

将化合物**3**(1.5 g, 4.34 mmol), Palau' Chlor (1 g, 4.77 mmol)和TFA(0.35 mL, 4.77 mmol)依次加入装有CH₃CN/DCM(2:1, 30 mL)的单口瓶中, 室温搅拌过夜, LC-MS检测反应。反应完全后, 过滤, 用DCM淋洗2次, 而后滤液用饱和碳酸氢钠水溶液和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析, 得白色固体1.46 g。MS-APCI:188 [M-195+H]⁺(碎片峰)

步骤5-2:

将化合物**5-1**(1.4 g, 3.66 mmol), B₂pin₂(1.02 g, 4 mmol), KOAc(718 mg, 7.32 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂(257 mg, 0.366 mmol)依次加入装有Dioxane(30 mL)的单口瓶中, 氮气保护, 于油浴95度下加热搅拌3小时, LC-MS检测反应。反应完全后, 过滤, 悬干拌样, 柱层析, 得800 mg油状物。MS-APCI:188 [M-243+H]⁺(碎片峰)

步骤5-3:

将化合物**5-2**(800 mg, 1.86 mmol), R-3-羟基四氢吡咯盐酸盐(460 mg, 3.72 mmol), DIPEA(0.3 mL, 1.86 mmol)和NaBH(OAc)₃(1.18 g, 5.59 mmol)依次加入装有DCM(30 mL)的单口瓶中, 室温搅拌2小时, TLC检测反应。反应完全后, 用饱和碳酸氢钠水溶液和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析, 得670 mg白色固体。MS-APCI:501 [M+H]⁺

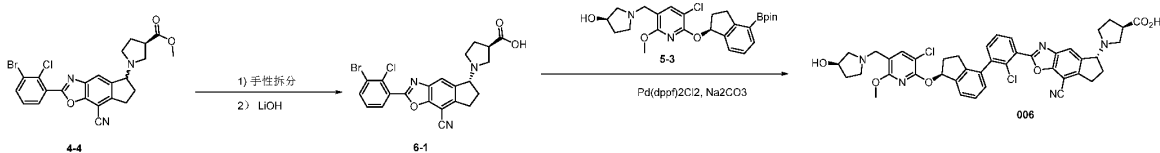
步骤5-4:

以化合物**5-3**(200 mg, 0.4 mmol)和**4-4**(160 mg, 0.32 mmol)为原料, 按照步骤1-12的合成方法, 得到白色固体160 mg。MS-APCI:794 [M+H]⁺

步骤5-5:

以化合物**5-4**(160 mg)为原料, 按照步骤3-7的合成方法, 制备得到白色固体21 mg。MS (APCI): 780 [M+H]⁺

实施例6 化合物006的合成



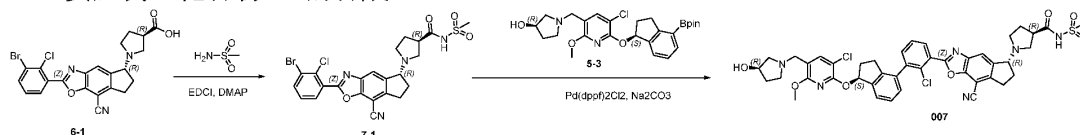
步骤6-1:

用原料**4-4**(10 g)进行手性柱拆分, 得S-(4-4) (4.2 g)。而后以S-(4-4)为原料, 按照步骤3-7的合成方法, 得到白色固体3 g。MS (APCI): 486 [M+H]⁺

步骤6-2:

以原料**6-1**(200 mg, 0.41 mmol)和**5-3**(247 mg, 0.49 mmol)为原料, 按照步骤1-12的合成方法, 制备得到白色固体38 mg。MS (APCI): 780 [M+H]⁺

5 实施例7 化合物007的合成



步骤7-1:

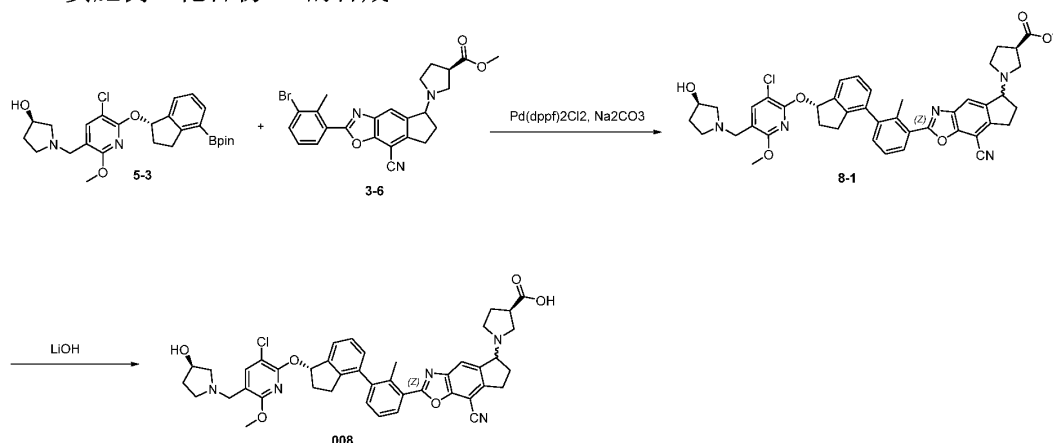
将**6-1**(200.0mg 1.0eq)、环丙基磺酰胺(200.0mg, 4.0eq)、DMAP(202.0mg, 4.0eq)、EDCI(314.0mg, 4.0eq)加入反应瓶, 6 mLDCM溶解, RT下搅拌4h。TLC监测, 原料反应完全。反应液用1M HCl淬灭, 饱和brine洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析。得淡黄色固体180 mg。MS (APCI): 563 [M+H]⁺

步骤7-2:

以原料**7-1**(200 mg, 0.355 mmol)和**5-3**(213 mg, 0.43 mmol)为原料, 按照步骤1-12的合成方法, 制备得到白色固体26 mg。MS (APCI): 857 [M+H]⁺

15

实施例8 化合物008的合成



步骤8-1:

以原料**3-6**(200 mg, 0.41 mmol)和**5-3**(247 mg, 0.49 mmol)为原料, 按照步骤1-12的合成方法, 柱层析得到白色固体120 mg。

步骤3-7:

将化合物**8-1** (210 mg)和LiOH (18 mg)依次加入装有THF/MeOH/H₂O (2:2:1, 5 mL)的单口瓶中, 室温搅拌2小时, TLC检测反应。反应完全后, 用反相柱制备得白色固体50 mg。MS (APCI): 760 [M+H]⁺

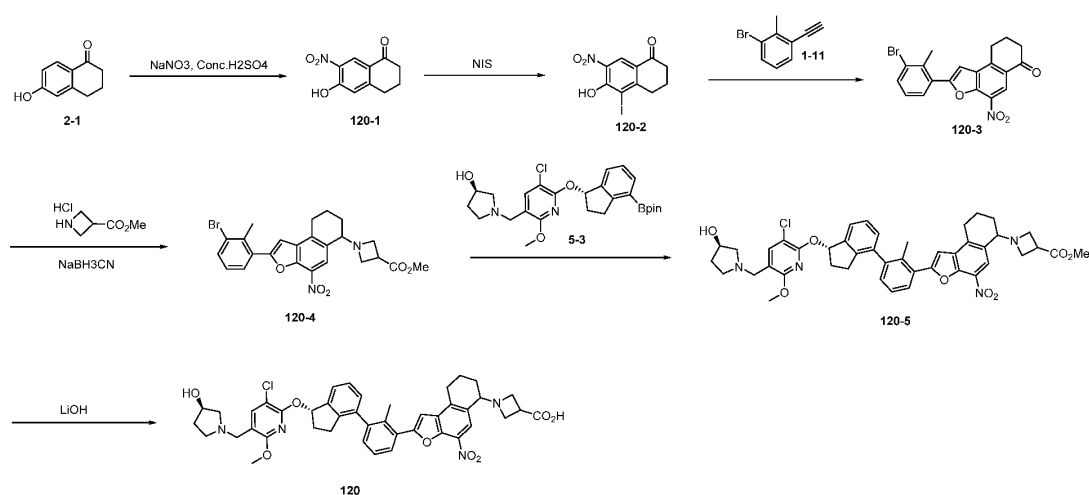
25

应用合成化合物001 - 008的方法, 合成了下列表中的化合物:

编号	MS [M+H] ⁺	编号	MS [M+H] ⁺	编号	MS [M+H] ⁺
009	780	046	822	083	922
010	760	047	850	084	921

011	807	048	849	085	776
012	806	049	822	086	796
013	779	050	821	087	879
014	778	051	830	088	899
015	787	052	829	089	936
016	786	053	802	090	916
017	759	054	758	091	726
018	758	055	862	092	746
019	819	056	861	093	849
020	818	057	834	094	829
021	791	058	833	095	843
022	790	059	842	096	897
023	799	060	841	097	863
024	798	061	814	098	877
025	771	062	813	099	870
026	770	063	858	100	920
027	815	064	838	101	936
028	814	065	885	102	918
029	842	066	884	103	904
030	841	067	857	104	886
031	814	068	856	105	856
032	813	069	865	106	906
033	822	070	864	107	922
034	821	071	837	108	904
035	794	072	836	109	890
036	793	073	897	110	872
037	854	074	896	111	753
038	853	075	869	112	803
039	826	076	868	113	819
040	825	077	877	114	801
041	834	078	876	115	787
042	833	079	863	116	769
043	806	080	862	117	780
044	805	081	910	118	883
045	823	082	909	119	897

实施例120 化合物120的合成



步骤120-1:

将**2-1**(1.3 g) 溶于DCM-3M H₂SO₄(1:1)200 ML中, 冰浴, 5 度下0.71 g 硝酸钠加入到反应体系中, 氮气保护, 室温反应过夜。TLC 点板 显示1-1消失, LCMS分析得知产物生成。柱层析纯化得产物300 mg。MS-APCI: 208 [M+H]⁺。

步骤120-2:

将化合物**120-1**(4 g) 溶于200 毫升DCM (于500毫升单口烧瓶中), 加入6.3克 NIS, 氩气保护。室温反应过夜。TLC点板反应完全。反应液加2M HCl 100 mL, 分液, 干燥。旋干过柱纯化得到5 g 产物, 淡黄色固体。MS-APCI: 334 [M+H]⁺。

步骤120-3:

以**120-2** (390 mg)和**1-11** (337 mg)为原料, 按照步骤1-7的合成方法, 得到产物200 mg。MS-APCI: 400 [M+H]⁺。

步骤120-4:

以**2-8** (200 mg)和3-吡啶羧酸甲酯 (86 mg)为原料, 按照步骤2-5的合成方法, 得到产物100 mg。MS-APCI: 499 [M+H]⁺。

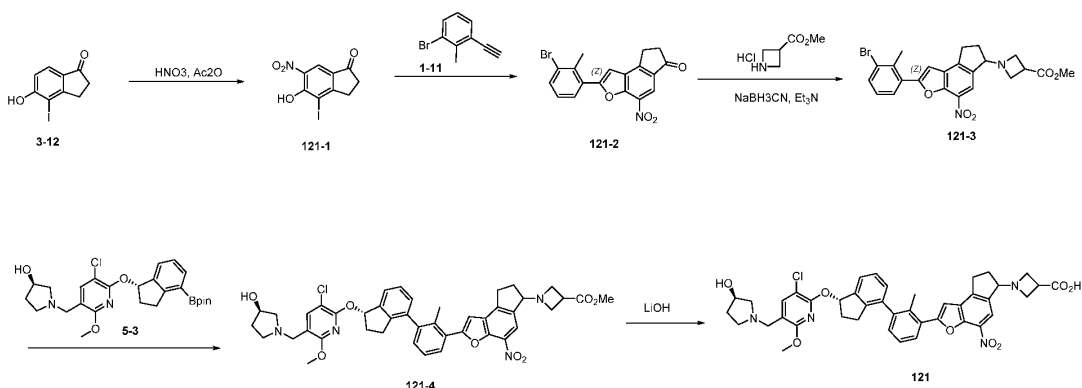
步骤120-5:

以原料**120-4**(100 mg)和**5-3**(110 mg)为原料, 按照步骤1-12的合成方法, 柱层析得到白色固体102 mg。MS (APCI): 793 [M+H]⁺。

步骤120-6:

将化合物**120-5** (102 mg)和LiOH (20 mg)依次加入装有THF/MeOH/H₂O (2:2:1, 5 mL)的单口瓶中, 室温搅拌2小时, TLC检测反应。反应完全后, 用反相柱制备得白色固体26 mg。MS (APCI): 779 [M+H]⁺。

实施例121 化合物121的合成



步骤121-1:

以**3-12**(2 g)为原料,按照步骤3-1的合成方法,值得白色固体0.8 g。MS (APCI): 320 [M+H]⁺

5 步骤121-2:

以**121-1** (800 mg)和**1-11** (756 mg)为原料,按照步骤1-7的合成方法,得到产物615 mg。MS-APCI: 386 [M+H]⁺

步骤121-3:

以**121-2** (200 mg)和3-吡啶羧酸甲酯 (86 mg)为原料,按照步骤2-5的合成方法,得到产物152 mg。MS-APCI: 485 [M+H]⁺

步骤121-4:

以原料**121-3**(100 mg)和**5-3**(108 mg)为原料,按照步骤1-12的合成方法,柱层析得到白色固体96 mg。MS (APCI): 779 [M+H]⁺

步骤121-5:

15 将化合物**121-4** (96 mg)和LiOH (15 mg)依次加入装有THF/MeOH/H₂O (2:2:1, 5 mL)的单口瓶中,室温搅拌2小时,TLC检测反应。反应完全后,用反相柱制备得白色固体26 mg。MS (APCI): 765 [M+H]⁺

生物测试

20 实施例A: PD-1 / PD-L1均相时间分辨荧光(HTRF)结合测定

测定在标准黑色384孔聚苯乙烯板中进行,终体积为20μL。首先将抑制剂用DMSO连续稀释后加入板孔中,再加入其他反应组分。测定中DMSO的最终浓度为1%。测定是在25℃下含有0.05%Tween-20和0.1%BSA的PBS缓冲液(pH7.4)中进行的。在C端带有His标记的重组人PD-L1蛋白(19-238)购自AcroBiosystems公司(PD1-H5229)。在C端带有Fc标记的重组人PD-1蛋白(25-167)也购自AcroBiosystems公司(PD1-H5257)。将PD-L1和PD-1蛋白在测定缓冲液中稀释然后提取0.1μl溶液加入到板孔中。离心平板并将蛋白质与抑制剂预孵育40分钟。孵育后加入0.1μl HTRF检测缓冲液含有钕封闭标记的抗人IgG(PerkinElmer-AD0212)Fc专属的和抗His的SureLight®-别藻蓝蛋白(APC, PerkinElmer-AD0059H)缀合的抗体。离心后,将孔板在25℃下孵育60分钟。置于PHERAstar FS读板器中读取数据(665nm / 620nm比率)。测定中的最终浓度为~3nM PD1、10nM PD-L1、1nM钕抗人IgG和20nM抗-His-别藻蓝蛋白。使用GraphPad Prism 5.0软件拟合活性数据得出抑制剂的IC₅₀值。

实施例中举例说明的化合物IC₅₀值以下列方式表示: IC₅₀: + : ≤10nM; ++:

10 nM ~ 100nM; +++: >100nM。

使用实施例A中描述的PD-1 / PD-L1均相时间分辨荧光(HTRF)结合测定获得的实施例化合物的数据表明，所测试的本发明化合物的IC50均小于10nm，部分化合物(约25%)甚至小于1nM，部分优选化合物的活性测试数据提供于表1中。

5 表1.

化合物	PD-1/PD-L1 HTRF IC50(nM)	化合物	PD-1/PD-L1 HTRF IC50(nM)
001	+	087	+
003	+	088	+
004	+	089	+
005	+	090	+
006	+	091	+
007	+	092	+
079	+	093	+
080	+	094	+
081	+	095	+
082	+	096	+
083	+	097	+
084	+	098	+
085	+		
086	+		

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

10