

# (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  
2021 年 12 月 23 日 (23.12.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/254005 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/02 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/33 (2006.01)  
A61P 31/00 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/091383

(22) 国际申请日: 2021 年 4 月 30 日 (30.04.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202010553412.3 2020 年 6 月 17 日 (17.06.2020) CN

(71) 申请人: 上海和誉生物医药科技有限公司 (ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路 898 弄 3 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 张鸣鸣 (ZHANG, Mingming); 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路 898 弄 3 号, Shanghai 201203 (CN)。赵保卫 (ZHAO, Baowei); 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路 898 弄 3 号, Shanghai 201203 (CN)。杨飞 (YANG, Fei); 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路 898 弄 3 号, Shanghai 201203 (CN)。张永贤 (ZHANG, Yongxian); 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路 898 弄 3 号, Shanghai 201203 (CN)。喻红平 (YU, Hongping); 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路 898 弄 3 号, Shanghai 201203 (CN)。陈椎 (CHEN, Zhui); 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路 898 弄 3 号, Shanghai 201203 (CN)。徐耀昌 (XU, Yaochang); 中国上海市浦

东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路 898 弄 3 号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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。

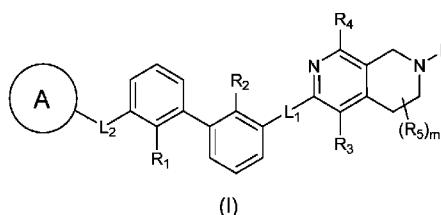
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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: IMMUNOSUPPRESSANT, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种免疫抑制剂、其制备方法和应用



(57) Abstract: An immunosuppressant having the structure of formula (I), and a preparation method therefor and the use thereof. The series of compounds of the present invention can be widely used in the preparation of drugs for preventing and/or treating cancers or tumors, immune-related diseases and disorders, communicable diseases, infectious diseases or metabolic diseases mediated by PD-1/PD-L1 signal pathways, which drugs are expected to be developed into a new generation of PD-1/PD-L1 inhibitors.

(57) 摘要: 一种式 (I) 结构免疫抑制剂、其制备方法和应用。本发明系列化合物可广泛应用于制备预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物, 有望开发成新一代 PD-1/PD-L1 抑制剂。



WO 2021/254005 A1

## 一种免疫抑制剂、其制备方法和应用

### 技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉及一种免疫抑制剂、其制备方法和应用。

### 技术背景

免疫系统在控制和清除如癌症之类的疾病中扮演着非常重要的角色。然而肿瘤细胞常常能够发展出逃逸或抑制免疫系统的监控的策略来促进自己的恶性生长。其中一个很重要的机制就是改变免疫细胞上共刺激和共抑制的免疫检查点分子的表达。阻断免疫检查点分子比如 PD1 的信号通路，已经被证明是非常有希望而有效的治疗手段。

程序性细胞死亡分子 1(PD-1)，又被称为 CD279，是表达在活化 T 细胞，自然杀伤 T 细胞，B 细胞以及巨噬细胞表面的一种受体分子，它的结构包含了一个胞外的免疫球蛋白可变区类似的结构域，一个跨膜区域和一个胞内区域，其中胞内区域包含着两个磷酸化位点，位于基于免疫受体酪氨酸激酶的抑制域和基于免疫受体酪氨酸激酶的转换域，提示 PD1 能负向调节 T 细胞受体介导的信号通路。

PD1 有两个配体，PD-L1 和 PDL2，它们在表达谱上有所不同。PDL1 蛋白在巨噬细胞和树突状细胞中在脂多糖(LPS)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)处理之后会上调，在 T 细胞和 B 细胞经过 T 细胞受体和 B 细胞受体信号通路的刺激之后也会有上调。它还在几乎所有的肿瘤细胞中有高表达，并且在干扰素(IFN)gamma 刺激之后会有表达的上调，实际上，肿瘤 PDL1 的表达状态被认为在多种肿瘤种类中具有预后的相关性 PD-L2 的表达，相反地，是较为集中的，主要表达在树突状细胞上。

当 PD-1 表达的 T 细胞和其配体表达的细胞接触之后，那些抗原刺激之后的功能性活动，比如细胞增殖，细胞因子释放以及细胞裂解活性都被抑制了。因此，PD1 和其配体的相互作用在功能上作为内在的负反馈调节机制能使人们在感染，免疫耐受或者肿瘤发生时来防止 T 细胞的过度活化，从而降低自身免疫疾病，促进自身免疫耐受。长期的抗原刺激，比如在肿瘤或者长期感染中发生的，会造成 T 细胞表达高水平的 PD-1，并且在对这些长期抗原的反应中缺乏活性，没有功能，也就是人们说的 T 细胞功能耗竭。B 细胞也有 PD1 及其配体带来的抑制作用以及相应的功能衰竭。

一些来自临床前动物研究的证据表明 PD-1 和其配体能负向调节免疫反应。PD-1 缺陷的小鼠会产生红斑狼疮样的急性增生性肾小球肾炎以及扩张性心肌病。利用 PDL1 的抗体来阻断 PD-1/PDL1 的相互作用已经在很多系统中显示出恢复和增强 T 细胞活化的功能。PDL1 的单克隆抗体也能为晚期癌症病人带来福利。一些临床前的动物肿瘤模型也显示通过单克隆抗体阻断 PD-1/PD-L1 的信号通路能增强免疫反应，并导致对一系列组织学上有显著不同的肿瘤的免疫反应，利用长期感染的 LCMV 模型，PD-1/PD-L1 的相互作用已被发现能抑制病毒特异性的 CD8 T 细胞的活化，扩增和效应细胞功能的获取。除了能增强对于长期抗原的免疫反应之外，阻断 PD-1/PDL1 通路还被发现能增强对于疫苗的反应，包括在长期感染环境下，对于治疗性疫苗的反应。

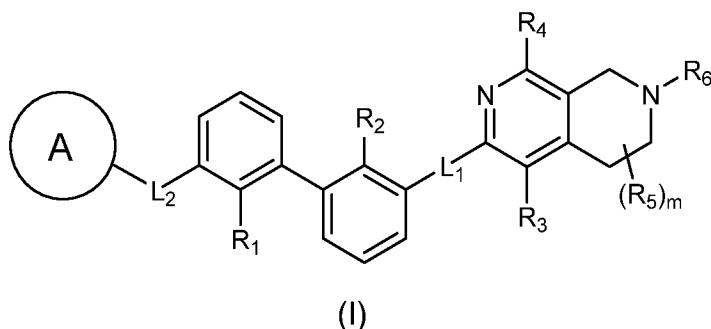
综上所述，除了已有的单克隆抗体之外，如果能开发阻断 PD1-PDL1 蛋白与蛋白相互

作用的化合物, 将可以作为一种可以阻断 PD-1/PDL1 介导的抑制信号通路的有效治疗手段来增强或者复原 T 细胞的功能。因此, 靶向阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的化合物将会在多种癌症的免疫治疗以及其他和免疫相关的疾病中具有很好的疗效。

## 发明内容

本发明的目的在于提供阻断PD-1/PD-L1相互作用的免疫抑制剂, 从而有望开发出新一代PD-1/PD-L1抑制剂。

本发明第一方面提供式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐:

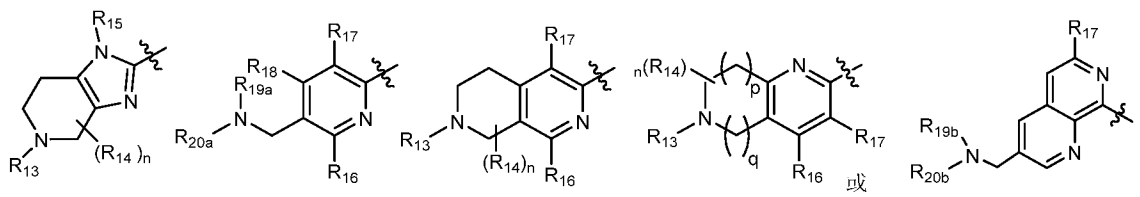


其中,  $m$  为 0、1、2、3 或 4;

$L_1$ 、 $L_2$  各自独立地选自  $-\text{CR}_7=\text{CR}_8-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_9-\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{11})-$ 、 $-\text{NR}_{12}-$  或键,

“ $L_1$  或  $L_2$ ” 所定义的基团连接方向包含两个方向, 例如 “ $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ” 中 “氮原子” 可连接在环 A 或吡啶环上, 也可连接在苯环上。

环 A 选自如下基团:



$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基或  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

$R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基或  $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

每个  $R_5$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基或  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基, 或者, 当  $m \geq 2$  时, 其中两个  $R_5$  和其直接连接的碳原子一起形成羰基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基或 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

$R_6$  选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{2-10}$  链烯基、 $\text{C}_{2-10}$  链炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{2-10}$  链烯基、 $\text{C}_{2-10}$  链炔基、卤取代  $\text{C}_{1-10}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_{21}$ 、-

$C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代;

$R_7$ 、 $R_8$  各自独立地选自氢、氘、氟、氰基、羟基、 $C_{1-10}$  烷基或  $C_{3-10}$  环烷基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

$R_9$ 、 $R_{12}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-10}$  烷基或  $C_{3-10}$  环烷基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

$R_{10}$ 、 $R_{11}$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、 $C_{3-12}$  环烷基、3-12 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ , 或者,  $R_{10}$  与  $R_{11}$  和其直接相连的碳原子一起形成 3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、 $C_{3-12}$  环烷基、3-12 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代;

每个  $R_{13}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代;

$p$  为 0 或 1;

$q$  为 1 或 2;

每个  $n$  独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个  $R_{14}$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基

或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基, 或者, 当  $n \geq 2$  时, 其中两个 R<sub>14</sub> 和其直接连接的碳原子一起形成羰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基或 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

R<sub>15</sub> 选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

每个 R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

R<sub>18</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基或 C<sub>3-10</sub> 环烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

R<sub>19a</sub>、R<sub>20a</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基 C<sub>1-8</sub> 烷基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基 C<sub>1-8</sub> 烷基或 5-10 元杂芳基, 或者, R<sub>19a</sub> 与 R<sub>20a</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代;

R<sub>19b</sub>、R<sub>20b</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基 C<sub>1-8</sub> 烷基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基 C<sub>1-8</sub> 烷基或 5-10 元杂芳基, 或者, R<sub>19b</sub> 与 R<sub>20b</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代;

每个 R<sub>21</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基或 -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基、3-10 元杂

环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>的取代基所取代；

每个R<sub>22</sub>各自独立地选自氢、氘、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>链烯基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基或5-10元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>的取代基所取代；

每个R<sub>23</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>链烯基、C<sub>2-10</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>的取代基所取代；

每个R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>链烯基、C<sub>2-10</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C<sub>1-10</sub>烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C<sub>1-10</sub>烷酰基的取代基所取代；

或者，R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>和其直接相连的氮原子一起形成4-10元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C<sub>1-10</sub>烷酰基的取代基所取代；

每个r各自独立地为0、1或2；

作为进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>各自独立地选自-CR<sub>7</sub>=CR<sub>8</sub>-、-NH-或-NH-C(O)-；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或C<sub>3-6</sub>环烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代；

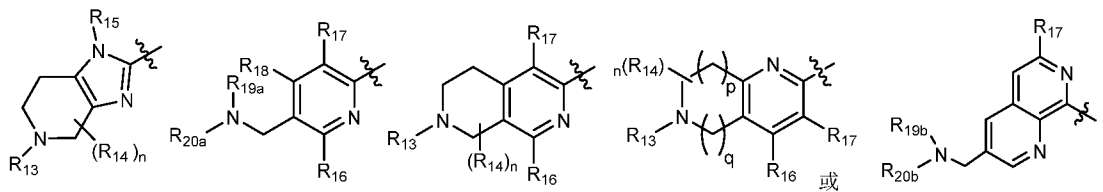
其中，R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中每个R<sub>5</sub>各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基，或者，当m≥2时，其中两个R<sub>5</sub>和其直接连接的碳原子一起形成羰基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3-6元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代。

作为进一步优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中  $R_6$  选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基或 5-8 元杂芳基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代,上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代;

其中,  $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $r$  如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中,环 A 选自如下基团:



其中,每个  $R_{13}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基或 5-8 元杂芳基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代,上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代;

每个  $R_{14}$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基,或者,当  $n \geq 2$  时,其中两个  $R_{14}$  和其直接连接的碳原子一起形成羰基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

$R_{15}$  选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基或 5-8 元杂芳基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

每个  $R_{16}$ 、 $R_{17}$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟

基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

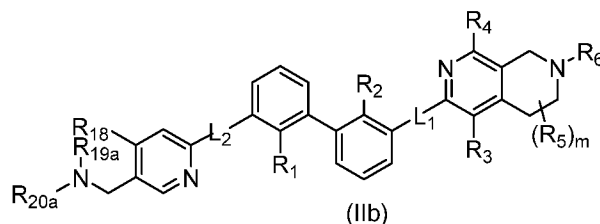
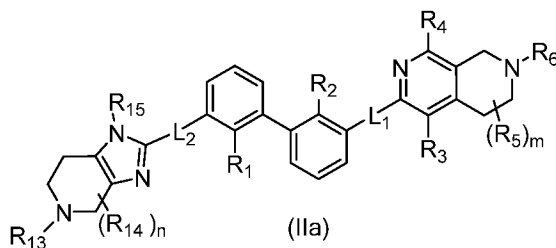
R<sub>18</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>3-6</sub> 环烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

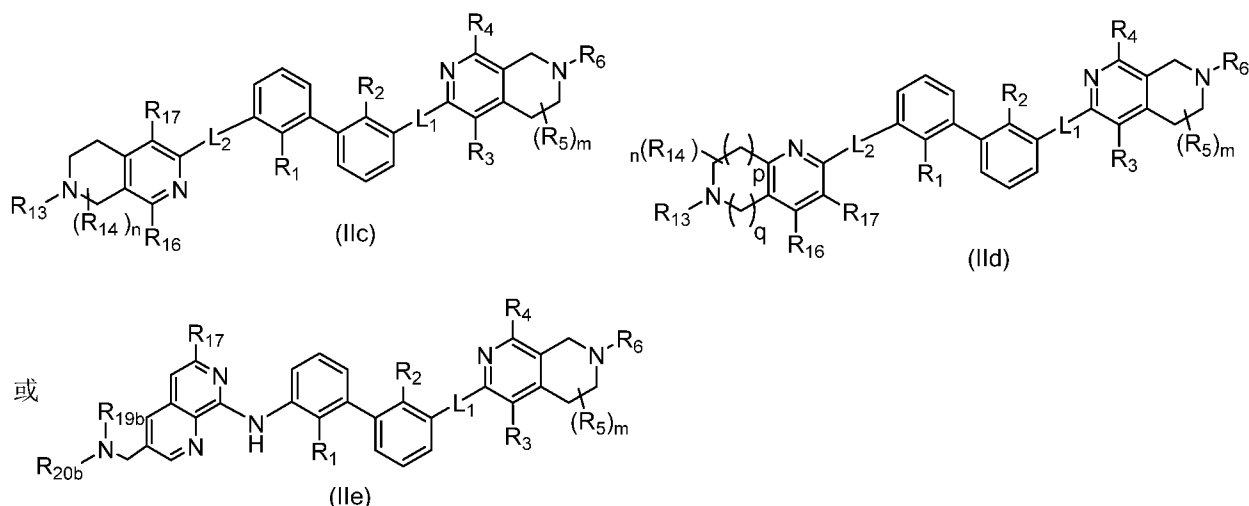
R<sub>19a</sub>、R<sub>20a</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>5-8</sub> 芳基、C<sub>5-8</sub> 芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基或 5-8 元杂芳基，或者，R<sub>19a</sub> 与 R<sub>20a</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、=O、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代；

R<sub>19b</sub>、R<sub>20b</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>5-8</sub> 芳基、C<sub>5-8</sub> 芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基或 5-8 元杂芳基，或者，R<sub>19b</sub> 与 R<sub>20b</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、=O、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、=O、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代；

其中，R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、r、n、p、q 如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中式(I)化合物选自式(IIa)化合物、式(IIb)化合物、式(IIc)化合物、式(IId)化合物或式(IIe)化合物：





其中,  $L_1$ 、 $L_2$ 各自独立地选自 $-CR_7=CR_8-$ 或 $-NH-C(O)-$ ;

每个  $R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基;

每个  $R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  环烷氧基;

每个  $R_5$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

每个  $R_6$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代;

$R_7$ 、 $R_8$  各自独立地选自氢、氘、氟、氰基、羟基、 $C_{1-14}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基;

每个  $R_{13}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$  或  $-NR_{24}R_{25}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$  或  $-NR_{24}R_{25}$  的取代基所取代;

每个  $R_{14}$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

$R_{15}$  选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、

3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基或 5-8 元杂芳基；

R<sub>16</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

每个 R<sub>17</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

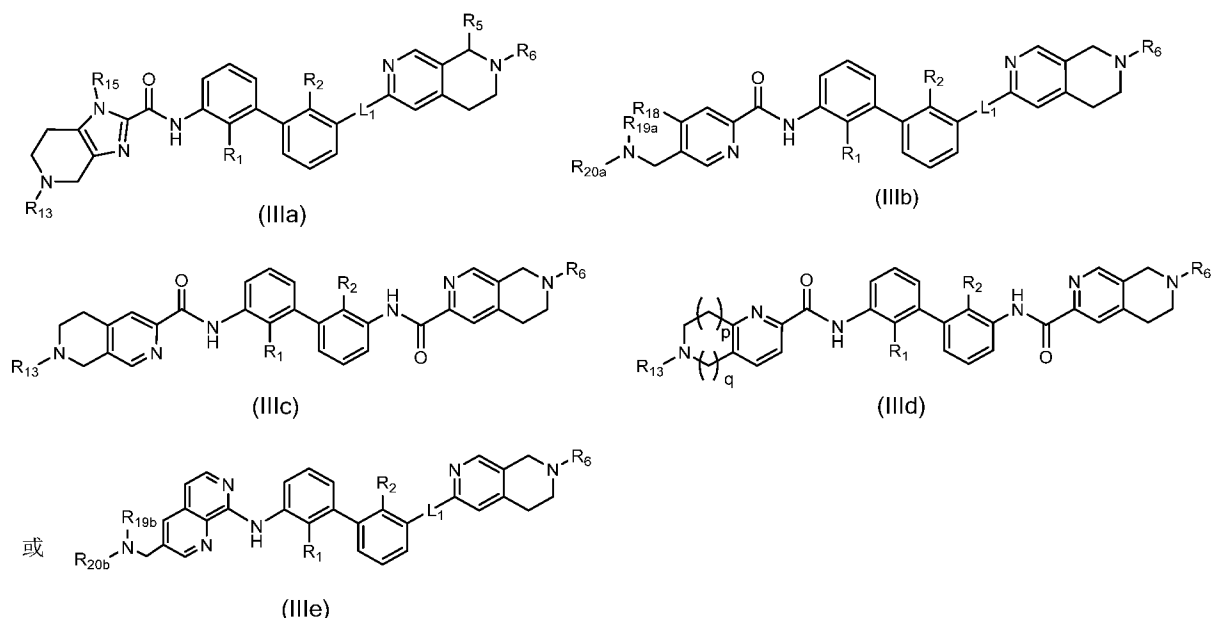
R<sub>18</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>3-6</sub> 环烷氧基；

R<sub>19a</sub>、R<sub>20a</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基或 3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub> 烷基，或者，R<sub>19a</sub> 与 R<sub>20a</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代；

R<sub>19b</sub>、R<sub>20b</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>5-8</sub> 芳基、C<sub>5-8</sub> 芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基或 5-8 元杂芳基，或者，R<sub>19b</sub> 与 R<sub>20b</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、=O、-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、=O、-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代；

其中，R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、m、n、r、p、q 如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中式(I)化合物选自式(IIIa)化合物、式(IIIb)化合物、式(IIIc)化合物、式(IIId)化合物或式(IIIe)化合物：



其中, 每个  $L_1$  各自独立地选自选自  $-\text{CH}=\text{CF}-$  或  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ;

每个  $R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基;

$R_5$  选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基;

每个  $R_6$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  或  $-\text{N}(\text{R}_{24})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  链烯基、 $\text{C}_{2-4}$  链炔基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $\text{C}_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  或  $-\text{N}(\text{R}_{24})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  的取代基所取代;

每个  $R_{13}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  或  $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  或  $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  的取代基所取代;

$R_{15}$  选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、3-6 元杂环基、 $\text{C}_{5-8}$  芳基或 5-8 元杂芳基;

$R_{18}$  选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、3-6 元杂环基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或  $\text{C}_{3-6}$  环烷氧基;

$R_{19a}$ 、 $R_{20a}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、3-6 元杂环基或 3-6 元杂环基  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 或者,  $R_{19a}$  与  $R_{20a}$  和其直接相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷

基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、氘取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代；

R<sub>19b</sub>、R<sub>20b</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基或5-8元杂芳基，或者，R<sub>19b</sub>与R<sub>20b</sub>和其直接相连的氮原子一起形成3-6元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、氘取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代；

其中，R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、p、q如式(I)化合物所述。

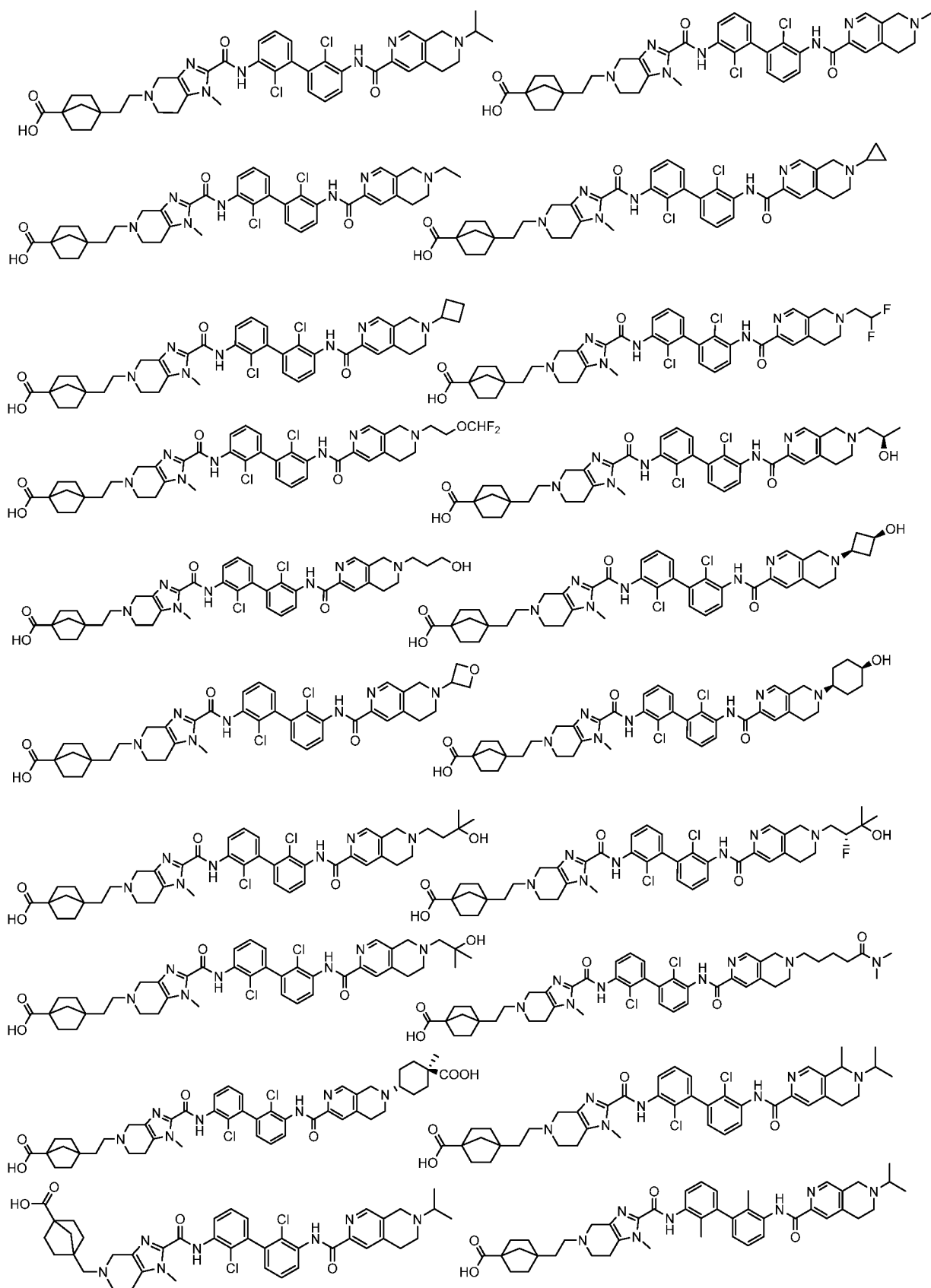
作为更进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中每个R<sub>22</sub>各自独立地选自氢、氘、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基或5-8元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>的取代基所取代；

每个R<sub>23</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>的取代基所取代；

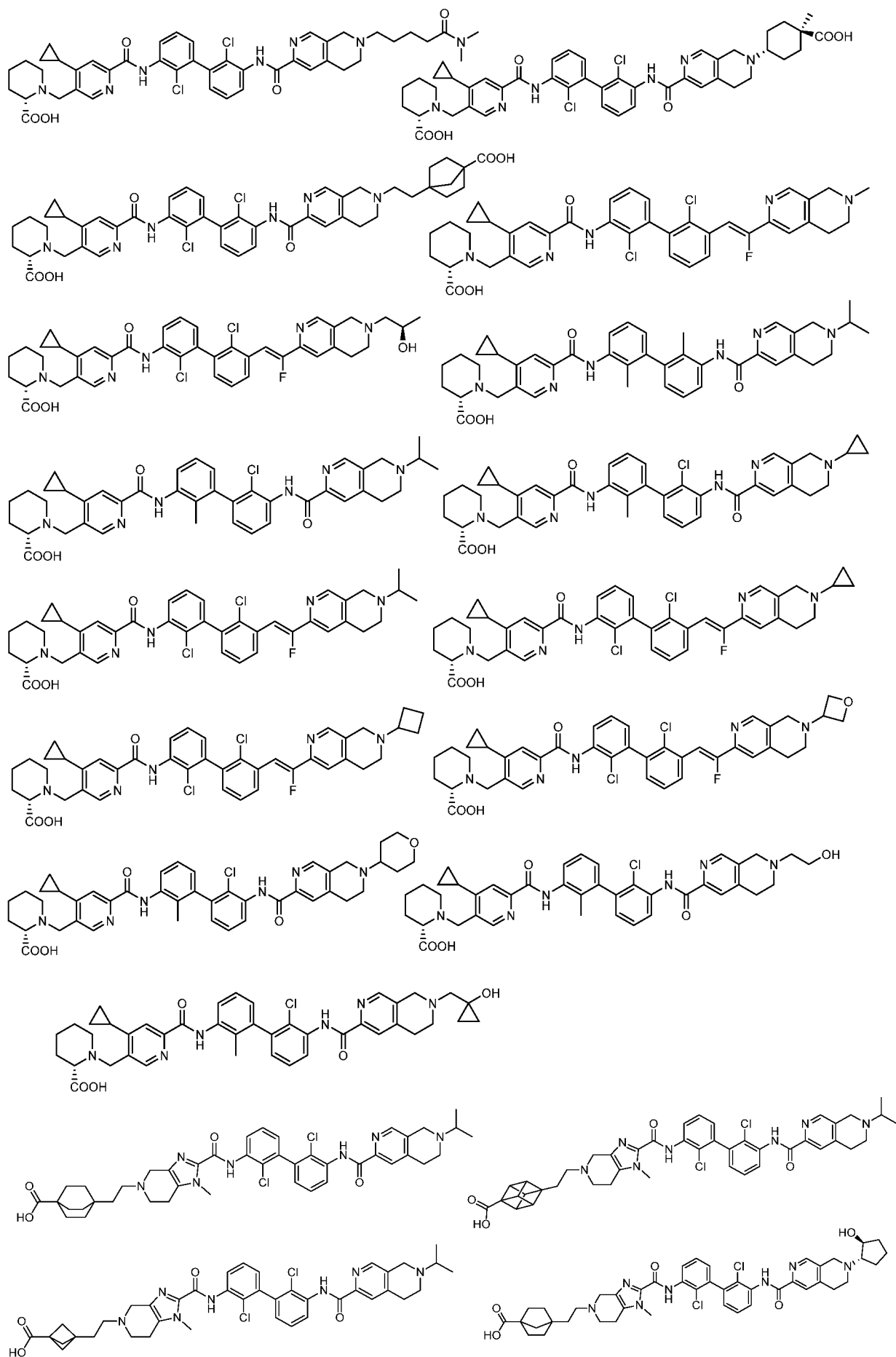
每个R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C<sub>1-4</sub>烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C<sub>1-4</sub>烷酰基的取代基所取代；

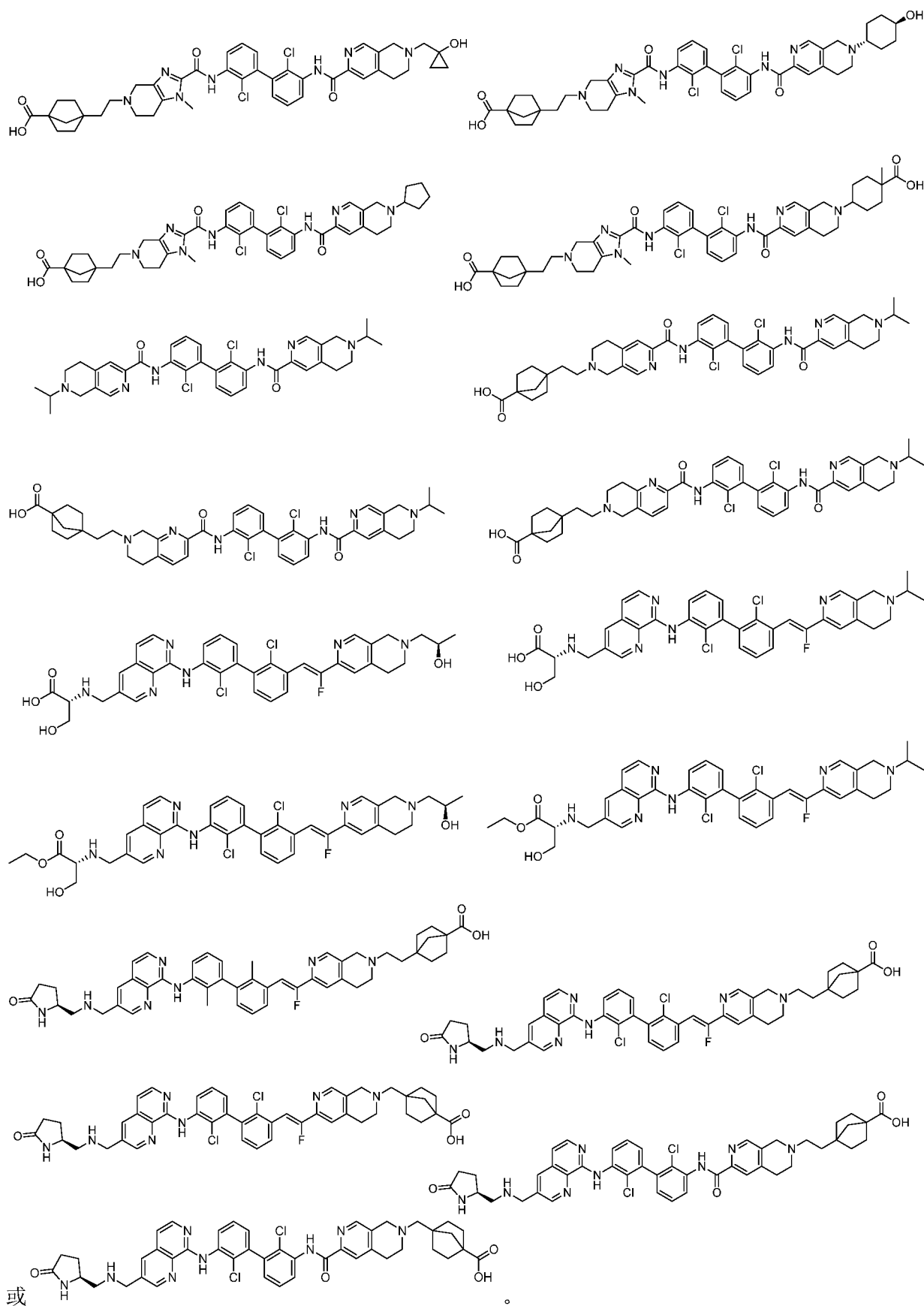
或者，R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>和其直接相连的氮原子一起形成4-8元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C<sub>1-4</sub>烷酰基的取代基所取代。

作为最优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐包括但不限于如下化合物：

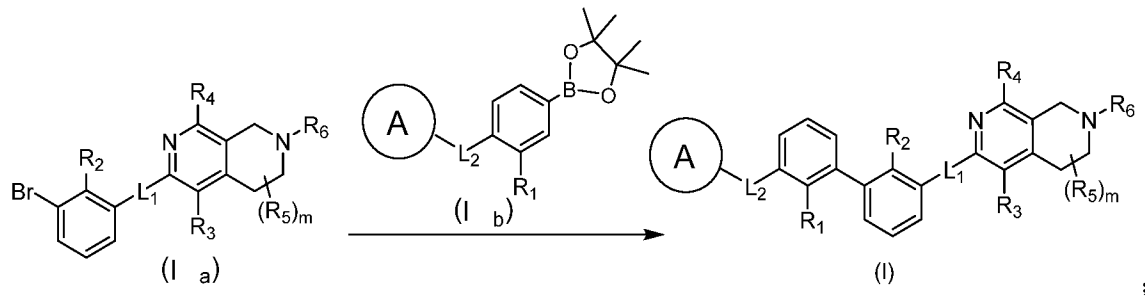








本发明第二方面提供式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐的制备方法，包括如下步骤：



任意的, 根据取代基的不同, 进一步反应得到相应的式(I)化合物;

其中, 环 A、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、m 如式(I)化合物所述。

本发明第三方面提供一种药物组合物, 其包括前述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐及可药用的载体。

本发明第四方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐在制备预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的有关疾病药物中的应用。

作为优选的方案, 所述的由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的有关疾病选自癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病。

作为进一步优选的方案, 所述感染性疾病选自细菌性传染病、病毒性传染病或真菌性传染病; 所述癌症或肿瘤选自淋巴瘤(包括但不限于淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤)、肉瘤(包括但不限于卡波西肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤或淋巴管肉瘤)、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、滑膜瘤、脑膜瘤、胆道肿瘤、胸腺肿瘤、神经肿瘤、精原细胞瘤、肾母细胞瘤、多形性腺瘤、肝细胞乳头状瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、乳头瘤、腺瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、软骨瘤、脂肪瘤、纤维瘤、中枢神经系统肿瘤、脊柱轴瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、卵巢肿瘤、骨髓增生异常综合征或间皮瘤, 前列腺癌、复发或已对现有药物产生抗性的前列腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肛门癌、睾丸癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、输尿管癌、子宫癌、卵巢癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、肾上腺癌、默克尔细胞癌、胚胎癌、慢性或急性白血病(包括但不限于急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病)、支气管癌、食管癌、鼻咽癌、肝细胞癌、肾细胞癌、小细胞肺癌、基底细胞癌、肺癌、乳腺癌、腺癌、乳头状癌、囊腺癌、鳞状非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌、直肠癌、结肠癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、头颈部鳞状细胞癌、头颈部癌、胃肠道、骨癌、皮肤癌、小肠癌、内分泌系统癌、肾盂癌、表皮样癌、腹壁癌、肾细胞癌、移行细胞癌或绒毛膜癌, 以及转移性的肿瘤, 尤其是表达 PD-L1 的转移性肿瘤;

所述的免疫相关疾病及紊乱选自风湿性关节炎、肾衰竭、红斑狼疮、哮喘、牛皮癣、溃疡性结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血纤维肌痛症、阿尔茨海默病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森病、感染、克隆氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和湿疹、系统性硬化症和多发性硬化症;

所述传染性疾病或感染性疾病选自脓毒症、肝脏感染、HIV、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳头瘤病毒或流感；

所述代谢性疾病选自糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗综合征、低血糖症、痛风、营养不良症、维生素 A 缺乏病、坏血病、维生素 D 缺乏病或骨质疏松症。

本发明第五方面提供一种式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其用作预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物。

本发明第六方面提供一种预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的方法，包括给与需要的患者式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐。

### 具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究，首次研发出一种式(I)结构免疫抑制剂。本发明系列化合物对 PD-1/PD-L1 的相互作用具有很强的抑制作用，可广泛应用于制备预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物，有望开发成新一代 PD-1/PD-L1 抑制剂。在此基础上，完成了本发明。

详细说明：除非有相反陈述或特别说明，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指直链或含支链的饱和脂族烃基团，优选包括 1 至 10 个或 1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2, 3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2, 3-二甲基戊基、2, 4-二甲基戊基、2, 2-二甲基戊基、3, 3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2, 3-二甲基己基、2, 4-二甲基己基、2, 5-二甲基己基、2, 2-二甲基己基、3, 3-二甲基己基、4, 4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。例如，“C<sub>1-10</sub> 烷基”指包括 1 至 10 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，“C<sub>1-4</sub> 烷基”指包括 1 至 4 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，“C<sub>1-2</sub> 烷基”指包括 1 至 2 个碳原子的直链烷基，“C<sub>0-8</sub>”是指 C<sub>0-8</sub> 烷基，“C<sub>0-4</sub>”是指 C<sub>0-4</sub> 烷基，C<sub>0</sub> 是指碳原子为 0，“C<sub>1-4</sub>”是指 C<sub>1-4</sub> 烷基，烷基定义如前所述。

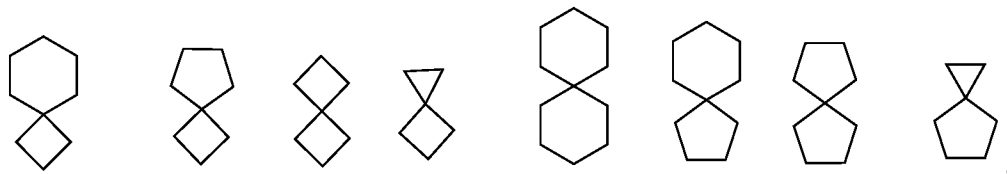
烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、

$-\text{C}_{0-8}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{C}(=\text{NR}_{24})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{N}(\text{R}_{24})-\text{C}(=\text{NR}_{25})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  或  $-\text{C}_{0-8}-\text{N}(\text{R}_{24})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  的取代基所取代。

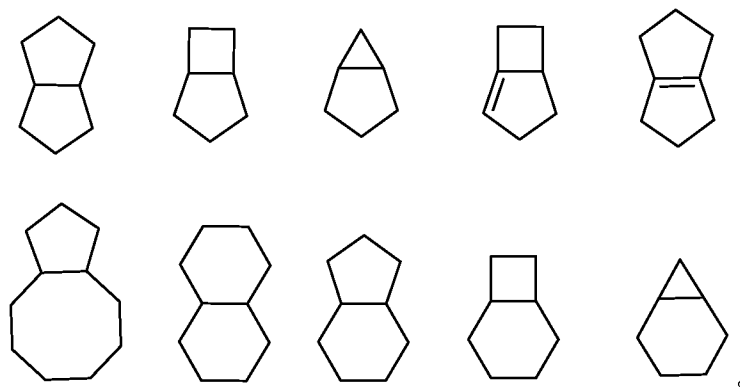
“环烷基”或“碳环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，优选包括 3 至 12 个或 3 至 8 个或 3 至 6 个碳原子的环烷基，例如，“ $\text{C}_{3-12}$  环烷基”指包括 3 至 12 个碳原子的环烷基，“ $\text{C}_{3-8}$  环烷基”指包括 3 至 8 个碳原子的环烷基，“ $\text{C}_{3-6}$  环烷基”指包括 3 至 6 个碳原子的环烷基，“ $\text{C}_{5-8}$  环烷基”指包括 5 至 8 个碳原子的环烷基，“ $\text{C}_{5-10}$  环烷基”指包括 5 至 10 个碳原子的环烷基。环烷基分为单环环烷基、多环环烷基，其中：

单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。

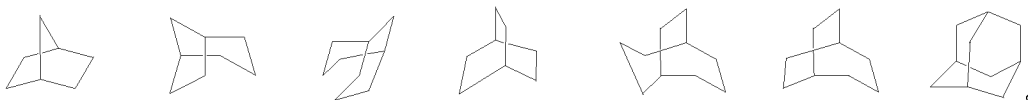
多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，螺环烷基包括但不限于：



“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，稠环烷基包括但不限于：



“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，桥环烷基包括但不限于：



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起

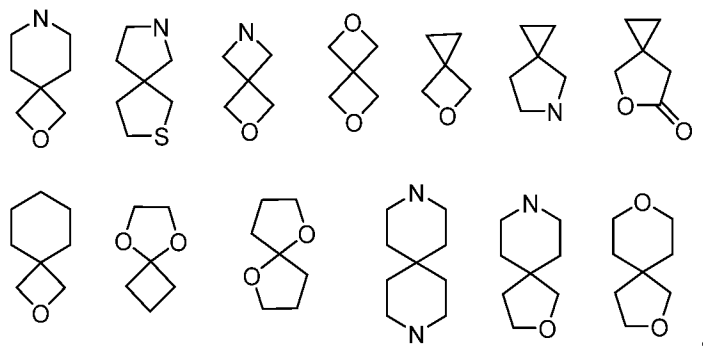
的环为环烷基,包括但不限于茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

环烷基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代。

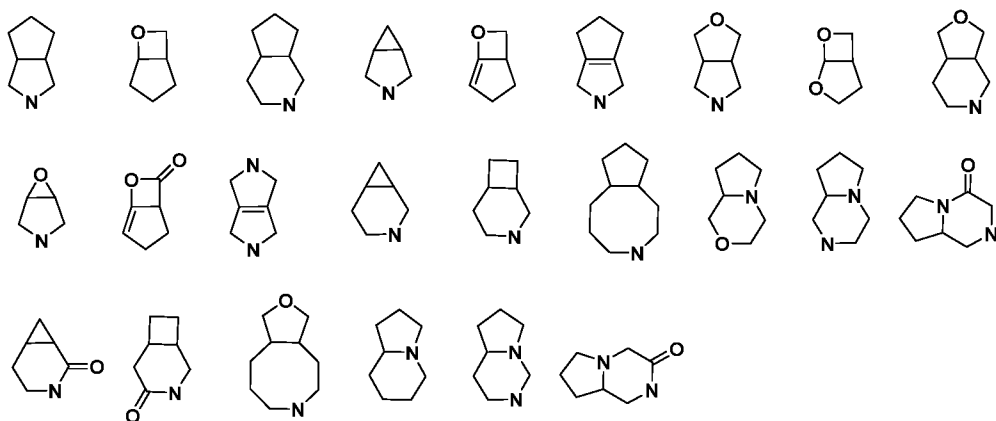
“杂环基”或“杂环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统,其中一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2)的杂原子,但不包括  $-O-O-$ 、 $-O-S-$  或  $-S-S-$  的环部分,其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个或 3 至 8 个或 3 至 6 个环原子的杂环基,例如,“3-6 元杂环基”指包含 3 至 6 个环原子的环基,“3-8 元杂环基”指包含 3 至 8 个环原子的环基,“4-6 元杂环基”指包含 4 至 6 个环原子的环基,“4-8 元杂环基”指包含 4 至 8 个环原子的环基,“4-10 元杂环基”指包含 4 至 10 个环原子的环基,“5-10 元杂环基”指包含 5 至 10 个环原子的环基,“5-8 元杂环基”指包含 5 至 8 个环原子的环基,“5-6 元杂环基”指包含 5 至 6 个环原子的环基,“3-12 元杂环基”指包含 3 至 12 个环原子的环基。

单环杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。

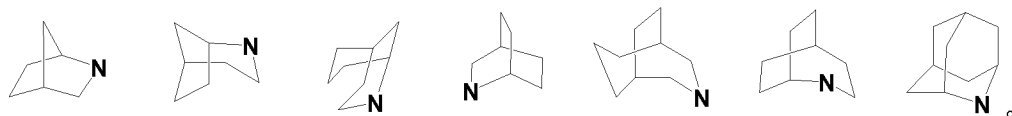
多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2)的杂原子,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键(优选 1、2 或 3 个),但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。螺杂环基包括但不限于:



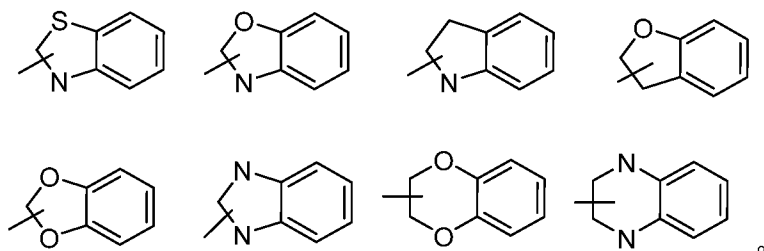
“稠杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统,其中一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2)的杂原子,其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基,稠杂环基包括但不限于:



“桥杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，这些可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，桥杂环基包括但不限于：

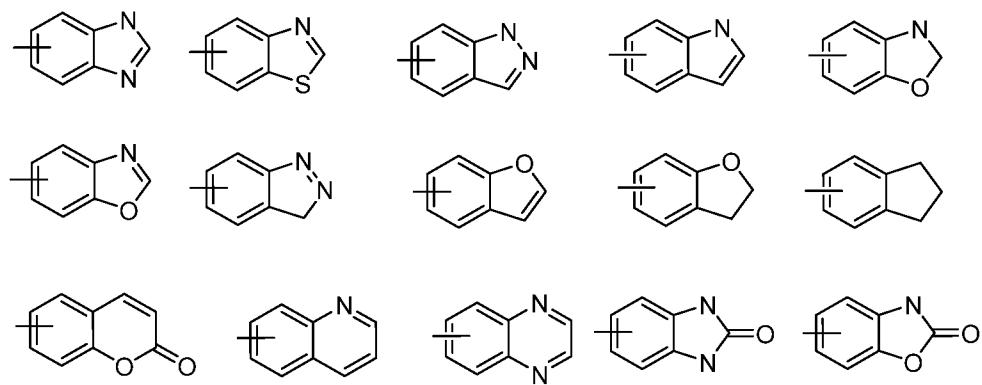


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，包括但不限于：



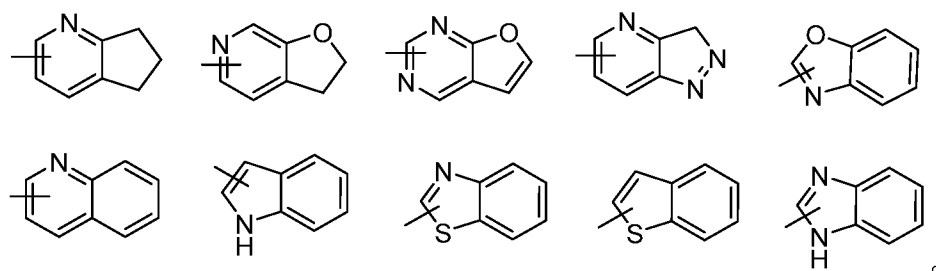
杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代。

“芳基”或“芳环”指全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环) 基团，具有共轭的  $\pi$  电子体系的多环 (即其带有相邻对碳原子的环) 基团，优选含有 6-10 个或 6-8 个碳的全碳芳基，例如，“ $C_{6-10}$  芳基”指含有 6-10 个碳的全碳芳基，包括但不限于苯基和萘基，“ $C_{6-8}$  芳基”指含有 6-8 个碳的全碳芳基，包括但不限于苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，包括但不限于：



芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代。

“杂芳基”或“杂芳环”指包含 1 至 4 个杂原子的杂芳族体系, 所述杂原子包括氮、氧和  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子, 优选含有 5-10 个或 5-8 个或 5-6 个环原子的杂芳族体系, 例如, 5-8 元杂芳基指含有 5-8 个环原子的杂芳族体系, 5-10 元杂芳基指含有 5-10 个环原子的杂芳族体系, 包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、 $N$ -烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以耦合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环, 包括但不限于:



杂芳基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代。

“链烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基, 例如,  $C_{2-10}$  链烯基指含有 2-10 个碳的直链或含支链烯基,  $C_{2-4}$  链烯基指含有 2-4 个碳的直链或含支链烯基。包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。

链烯基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、

C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代。

“链炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基，优选含有 2-10 个或 2-4 个碳的直链或含支链炔基，例如，C<sub>2-10</sub> 链炔基指含有 2-10 个碳的直链或含支链炔基，C<sub>2-4</sub> 链炔基指含有 2-4 个碳的直链或含支链炔基。包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-，2-或 3-丁炔基等。

链炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代。

“烷氧基”指-O-烷基，其中烷基的定义如上所述，例如，“C<sub>1-10</sub> 烷氧基”指含 1-10 个碳的烷基氧基，C<sub>1-4</sub> 烷氧基”指含 1-4 个碳的烷基氧基，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基，优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代。

“环烷氧基”或“环烷基氧基”指-O-环烷基，其中环烷基的定义如上所述，例如，“C<sub>3-10</sub> 环烷氧基”指含 3-10 个碳的环烷基氧基，包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

“环烷氧基”或“环烷基氧基”可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代。

“杂环氧基”或“杂环基氧基”指-O-杂环基，其中杂环基的定义如上所述，例如，“C<sub>3-10</sub> 杂环氧基”指含 3-10 个碳的杂环基氧基，包括但不限于氮杂环丁基氧基、氧杂环丁基氧基、氮杂环戊基氧基、氮、氧杂环己基氧基等。

“杂环氧基”或“杂环基氧基”可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优

选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代。

“C<sub>1-10</sub> 烷酰基”指 C<sub>1-10</sub> 烷基酸去掉羟基后剩下的一价原子团,通常也表示为“C<sub>0-9</sub>-C(O)-”,例如,“C<sub>1</sub>-C(O)-”是指乙酰基;“C<sub>2</sub>-C(O)-”是指丙酰基;“C<sub>3</sub>-C(O)-”是指丁酰基或异丁酰基。

“-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>”指-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub> 中的硫原子连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>”指-O-R<sub>22</sub> 中的氧原子连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>”指-C(O)OR<sub>22</sub> 中的羰基连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>”指-C(O)R<sub>23</sub> 中的羰基连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>”指-O-C(O)R<sub>23</sub> 中的氧原子连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>”指-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 中的氮原子连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>”指-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub> 中的氮原子连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>”指-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub> 中的氮原子连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>”指-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 中的羰基连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>”指 x 中的氮原子连接在 C<sub>0-8</sub> 烷基上,其中 C<sub>0</sub> 烷基是指碳原子个数为 0, C<sub>1-8</sub> 烷基的定义如上所述。

“卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-10 个碳烷基基团,包括但不限于二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

“卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷氧基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-10 个碳烷氧基基团。包括但不限于二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

“氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基”指烷基上的氢任选的被氘原子取代的 1-10 个碳烷基基团。包括但不限于一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。“PE”是指石油醚,“EtOAc”/“EA”是指乙酸乙酯,“MeOH”

是指甲醇,“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺,“THF”是指四氢呋喃,“LiHMDS”是指六甲基二硅基胺基锂,“Dess-Martin 试剂”是指戴斯-马丁试剂,1,1,1-三乙酰氧-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮,“Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM”是指[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合,也即包括取代的或未取代的两种情形。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个“氢原子”彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,符合化学上的价键理论,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子(如烯烃)结合时可能是不稳定的。

“立体异构体”,其英文名称为 stereoisomer,是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体,它可分为顺反异构体、对映异构体两种,也可分为对映异构体和非对映异构体两大类。由于单键的旋转而引起的立体异构体称为构象异构体(conformational stereo-isomer),有时也称为旋转异构体(rotamer)。因键长、键角、分子内有双键、有环等原因引起的立体异构体称为构型异构体(configuration stereo-isomer),构型异构体又分为两类。其中因双键或成环碳原子的单键不能自由旋转而引起的异构体成为几何异构体(geometric isomer),也称为顺反异构体(cis-trans isomer),分为 Z、E 两种构型。例如:顺-2-丁烯和反-2-丁烯是一对几何异构体,因分子中没有反轴对称性而引起的具有不同旋光性能的立体异构体称为旋光异构体(optical isomer),分为 R、S 构型。在本发明中所述“立体异构体”如未特别指明,可理解为包含上述对映异构体、构型异构体和构象异构体中的一种或几种。

“前药”也称前体药物、药物前体、前驱药物等,是指药物经过化学结构修饰后得到的在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物,例如包含“酯基”的化合物可在酶的作用下释放成“羧基”化合物或“羟基”化合物等。

“药学上可接受盐”在本发明中是指药学上可接受的酸加成盐,包括无机酸盐和有机酸盐,这些盐可通过本专业已知的方法制备。

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

下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明,但决非限制本发明,本发明也并非仅局限于实施例的内容。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR) 或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移( $\delta$ )以百万分之一(ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 或 AVANCE-500 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-*d*<sub>6</sub>),氘代甲醇 (CD<sub>3</sub>OD), 氘水(D<sub>2</sub>O)和氘代氯仿(CDCl<sub>3</sub>),内标为四甲基硅烷(TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 6120 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦

1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

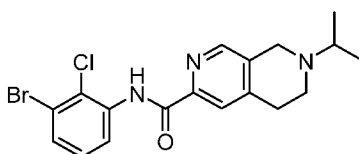
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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

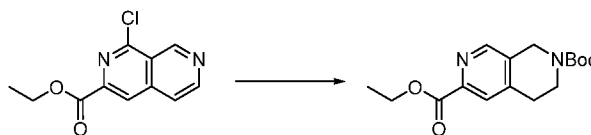
在无特殊说明的情况下, 本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下, 在干燥氮气或氩气氛下进行, 溶剂为干燥溶剂, 反应温度单位为摄氏度(°C)。

## 一、中间体的制备

**中间体 A1: N-(3-溴-2-氯苯基)-7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺的制备**

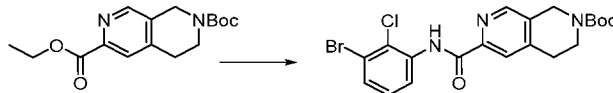


**第一步: 2-(叔-丁基) 6-乙基 3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2,6(1H)-二羧酸酯的合成**



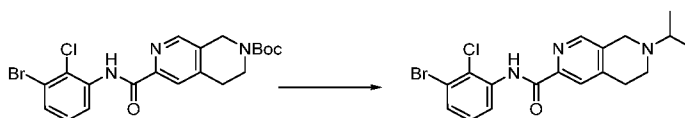
将乙基 1-氯-2,7-二氮杂萘-3-羧酸酯(3.15 g, 13.3 mmol, 参照文献 “*Heterocycl. Commun.*, **2000**, 6, 25” 制备而得)、钯碳(500 mg)和无水醋酸钠(1.75 g, 19.5 mmol)溶于无水甲醇(100 mL)中, 氢气氛围下室温搅拌 24 小时。反应结束后, 滤去钯碳, 滤液浓缩后溶于二氯甲烷(50 mL), 然后加入 Boc 酐(3.27 g, 15 mmol), 室温下继续搅拌 2 小时。浓缩后柱层析分离, [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)]得到 2-(叔-丁基) 6-乙基 3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2,6(1H)-二羧酸酯(2.8 g, 产率 70.2%)。ESI-MS: 307 [M+H]<sup>+</sup>。

**第二步: 叔-丁基 6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯的合成**



将 2-(叔-丁基) 6-乙基 3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2,6(1H)-二羧酸酯 (2.8 g, 9.3 mmol)和 3-溴-2-氯苯胺(2 g, 9.77 mmol)溶于无水四氢呋喃(100 mL)中, 冰浴下滴加 1M 叔丁醇钾四氢呋喃溶液(14 mL, 14 mmol), 滴毕继续室温反应 1 小时。将反应液倒入水中(200 mL), 用二氯甲烷(100 mL\*2)萃取, 有机相用水和盐水洗两遍, 有机相干燥、过滤、浓缩后柱层析分离, [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)]得到叔-丁基 6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯(2.66 g, 产率 61.5%)。ESI-MS: 466 [M+H]<sup>+</sup>。

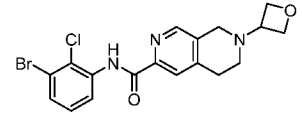
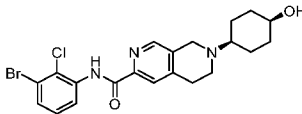
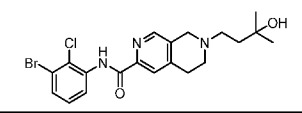
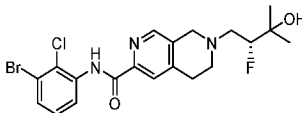
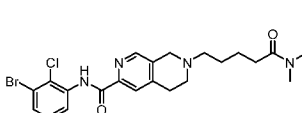
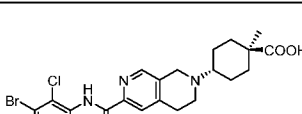
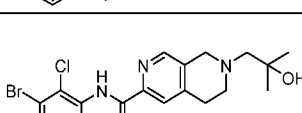
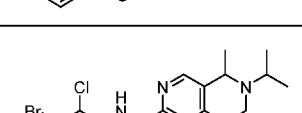
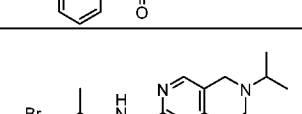
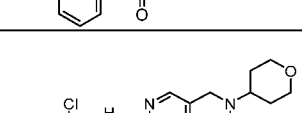
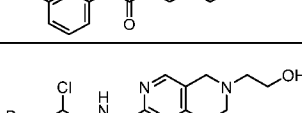
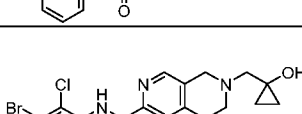
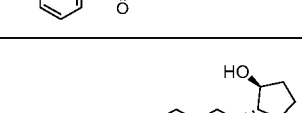
**第三步: N-(3-溴-2-氯苯基)-7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺的合成**



将叔-丁基 6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯(116 mg, 0.25 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL)。反应液室温搅拌 1 小时后, 减压蒸去溶剂, 剩余物再次溶于二氯甲烷中(10 mL)中, 依次加入三乙胺(1 mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(213 mg, 1 mmol)。反应液继续搅拌 2 小时。倒入水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL\*2)萃取, 合并有机相, 干燥、过滤、浓缩后柱层析分离, [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)]得到 N-(3-溴-2-氯苯基)-7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺(87 mg, 产率 85%)。ESI-MS: 408  $[M+H]^+$ 。

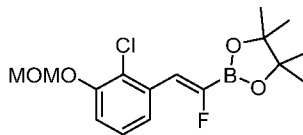
中间体 **A2-A28** 的制备可参照中间体 **A1** 的制备方法制备得到:

| 中间体<br>编号  | 结构式 | 中文名称                                                        | $[M+H]^+$ |
|------------|-----|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A2</b>  |     | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺                | 380       |
| <b>A3</b>  |     | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-乙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺                | 394       |
| <b>A4</b>  |     | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-环丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺               | 406       |
| <b>A5</b>  |     | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-环丁基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺               | 420       |
| <b>A6</b>  |     | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺        | 430       |
| <b>A7</b>  |     | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-(二氟甲氧基)乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺     | 460       |
| <b>A8</b>  |     | (R)-N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺      | 424       |
| <b>A9</b>  |     | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(3-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺          | 424       |
| <b>A10</b> |     | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1S,3S)-3-羟基环丁基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺 | 436       |

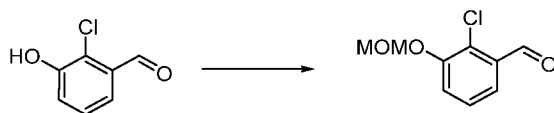
|            |                                                                                     |                                                                      |     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>A11</b> |    | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(噁丁环-3-基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺                  | 422 |
| <b>A12</b> |    | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1S,4S)-4-羟基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺          | 464 |
| <b>A13</b> |    | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(3-羟基-3-甲基丁基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺              | 452 |
| <b>A14</b> |    | (R)-N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺      | 470 |
| <b>A15</b> |    | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺          | 493 |
| <b>A16</b> |    | (1R,4R)-4-(6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸 | 506 |
| <b>A17</b> |  | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-羟基-2-甲基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺              | 438 |
| <b>A18</b> |  | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-异丙基-8-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺                   | 422 |
| <b>A19</b> |  | N-(3-溴-2-甲基苯基)-7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺                       | 389 |
| <b>A20</b> |  | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺             | 450 |
| <b>A21</b> |  | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-羟基乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺                   | 412 |
| <b>A22</b> |  | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1-羟基环丙基)甲基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺              | 437 |
| <b>A23</b> |  | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1S,2S)-2-羟基环戊基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺          | 450 |

|            |  |                                                                       |     |
|------------|--|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>A24</b> |  | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1r,4r)-4-羟基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺           | 464 |
| <b>A25</b> |  | N-(3-溴-2-氯苯基)-7-环戊基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺                         | 434 |
| <b>A26</b> |  | 4-(6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸          | 506 |
| <b>A27</b> |  | 4-(2-(6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 | 533 |
| <b>A28</b> |  | 4-((6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)甲基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸   | 519 |

中间体 B: (Z)-2-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环的制备



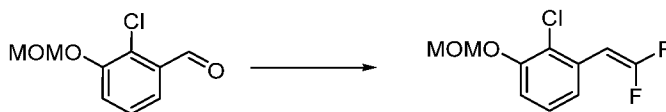
第一步: 2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯(甲)醛的合成



将 2-氯-3-羟基苯甲醛(10.0 g, 64.10 mmol)溶于乙腈(80 mL)中, 加入 N,N-二异丙基乙基胺(16.5 g, 128.20 mmol)和溴-甲氧基-甲烷(17.9 g, 128.20 mmol), 封管加热到 80°C 反应过夜。冷却后倒入水中(150 mL), 然后用乙酸乙酯(100 mL\*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 石油醚=100%~乙酸乙酯=10%] 得到 2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯(甲)醛(12.7 g, 产率 100%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.45 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.25 (td,  $J = 7.9, 0.8$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.47 (s, 3H).

第二步: 2-氯-1-(2,2-二氟乙烯基)-3-(甲氧基甲氧基)苯的合成



将 2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯(甲)醛(18.2 g, 91.0 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(182 mL)中(即 0.5M 的醛的溶液), 加入三苯基膦(28.6 g, 109.2 mmol), 加热到 100°C 后滴加氯二氟乙酸钠(20.8 g, 136.5 mmol)的 2 M 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液。反应液在继续在 100°C 搅拌 1 小时。倒入水中(250 mL), 然后用石油醚(300 mL \* 2)萃取, 有机相依次用水(100 mL)和

饱和食盐水(100 mL)洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 石油醚] 得到 2-氯-1-(2,2-二氟乙烯基)-3-(甲氧基甲氧基)苯(13.3 g, 产率 62%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J = 6.8, 3.0$  Hz, 1H), 5.72 (dd,  $J = 25.4, 3.9$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -81.31 (d,  $J = 24.9$  Hz), -82.22 (d,  $J = 25.0$  Hz).

第三步: (Z)-2-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环的合成

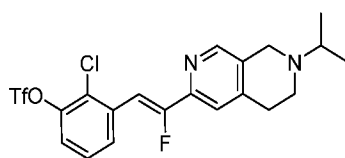


将 2-氯-1-(2,2-二氟乙烯基)-3-(甲氧基甲氧基)苯(4.6 g, 19.65 mmol)溶于四氢呋喃(150 mL)中, 加入联硼酸频那醇酯(6.0 g, 23.59 mmol), 氯化亚铜(20 mg, 0.196 mmol), 三环己基膦(110 mg, 0.393 mmol)和醋酸钾(5.8 g, 58.97 mmol)。反应液在 40°C 搅拌 16 小时, 倒入水中(100 mL), 然后用乙酸乙酯(100 mL\*2)萃取, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 石油醚=100%~乙酸乙酯=10%] 得到(Z)-2-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环(3.7 g, 产率 55%)。

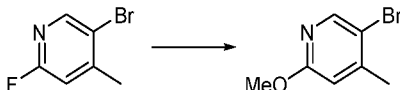
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 45.4$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

$^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -122.01.

中间体 C1: (Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺酸的制备

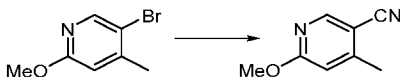


第一步: 5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶的合成



向 1000 mL 单口瓶中加入 5-溴-2-氟-4-甲基吡啶(40.0 g, 0.21 mol), 甲醇(200 mL), 往其中滴加 30%甲醇钠的甲醇溶液(75.8 g, 0.42 mol)。反应液加热回流过夜。减压蒸去甲醇, 加入水(500 mL), 乙酸乙酯萃取(1000 mL\*2)。有机相用饱和食盐水(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得 5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(41.1 g, 产率 97%)。ESI-MS: 202.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

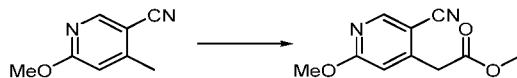
第二步: 6-甲氧基-4-甲基尼古丁腈的合成



向 500 mL 单口瓶中加入 5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(41.1 g, 0.2 mol), 氰化锌(47.6 g, 0.4 mol), 四三苯基膦钯(10 g, 8.65 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(300 mL), 于 100°C 反应过夜。反应液冷却至室温后硅藻土助滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗(300 mL\*2)。滤液分层, 水相再用

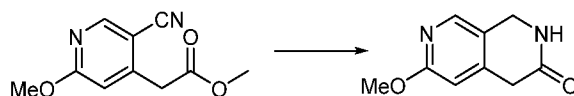
乙酸乙酯萃取(300 mL)。合并有机相,有机相有水洗涤。有机相无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。硅胶柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到 6-甲氧基-4-甲基尼古丁腈(25 g, 产率 84%)。ESI-MS: 149.1  $[M+H]^+$ 。

### 第三步: 2-甲基- (5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)乙酸酯的合成



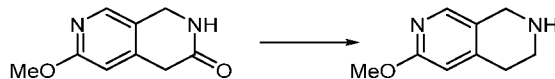
向 1000 mL 三口瓶中加入 6-甲氧基-4-甲基尼古丁腈(25 g, 0.17 mol), 四氢呋喃(300 mL), 于冰浴下滴加 1M LiHMDS(340 mL, 0.34 mol), 反应液恢复室温搅拌 1 小时, 随后加入碳酸二乙酯(39.9 g, 0.34 mol)。反应液室温搅拌 3 小时, 稀盐酸调节 pH 至 8-9, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=2:1)后得到 2-甲基- (5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)乙酸酯(26.2 g, 产率 70%)。ESI-MS: 221.2  $[M+H]^+$ 。

### 第四步: 6-甲氧基-1,4-二氢-2,7-二氮杂萘-3(2H)-酮的合成



将 2-甲基- (5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)乙酸酯(12.5 g, 56.8 mmol)溶于乙醇(300 mL)中, 加入雷尼镍(17.5 g), 氨水(30 mL)。反应液在 50°C 氢气氛围下搅拌 48 小时。冷却至室温, 反应液过滤, 滤液浓缩, 得到粗品 6-甲氧基-1,4-二氢-2,7-二氮杂萘-3(2H)-酮(10.5 g, 产率 100%)。ESI-MS: 179.0  $[M+H]^+$ 。

### 第五步: 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-2,7-二氮杂萘的合成



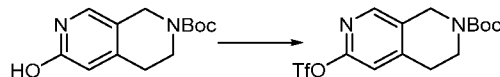
将 6-甲氧基-1,4-二氢-2,7-二氮杂萘-3(2H)-酮(10.5 g, 60 mmol)溶于四氢呋喃(80 mL)中, 再加入 1M 硼烷四氢呋喃溶液(300 mL, 300 mmol)。反应液回流搅拌过夜, LC-MS 显示反应完全, 反应液用甲醇, 稀盐酸淬灭, 浓缩后得到 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-2,7-二氮杂萘(粗品), 直接用于下一步。ESI-MS: 165.3  $[M+H]^+$ 。

### 第六步: 叔丁基 6-羟基-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯的合成



将 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-2,7-二氮杂萘(粗品)溶于氢溴酸水溶液(50 mL)中, 反应 100°C 搅拌过夜。反应液浓缩后溶于甲醇(150 mL)中, 加入三乙胺(58.6 g, 58 mmol), 二碳酸二叔丁酯(15.4 g, 0.07 mol)。反应液室温搅拌 1 小时。减压蒸去甲醇, 加入水(100 mL), 乙酸乙酯萃取(100 mL\*2)。有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到叔丁基 6-羟基-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯(16.5 g, 粗品)。ESI-MS: 251.0  $[M+H]^+$ 。

### 第七步: 叔丁基 6-(((三氟甲基)磺酰)氧基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯的合成

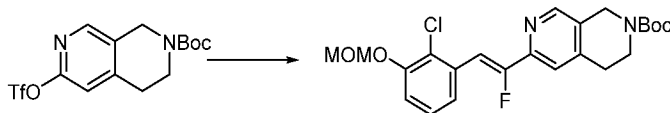


将叔丁基 6-羟基-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯(16.5g, 0.066 mol)溶于二氯甲烷(250 mL)中, 加入三乙胺(20.0 g, 0.2 mmol), 三氟甲磺酸酐(24.2 g, 0.086 mol)。反应液室温

搅拌 1 小时。加入水(100 mL), 二氯甲烷萃取(100 mL\*2)。有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 分层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩粗品经硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)后得到叔丁基 6-(((三氟甲基)磺酰)氧基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯(11.5 g, 四步产率 53%)。

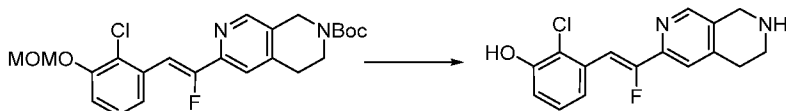
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.58 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). ESI-MS: 383.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第八步: 叔-丁基 (Z)-6-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯的合成



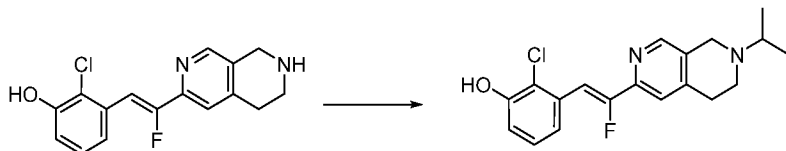
将叔丁基 6-(((三氟甲基)磺酰)氧基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯(1.5 g, 3.93 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)和水(20 mL)中, 加入(Z)-2-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环(2.0 g, 5.89 mmol), [(2-二-叔-丁基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 甲磺酸铯 (II) (150 mg) 和磷酸钾(2.0 g, 9.82 mmol), 反应液在氮气保护下 40°C 搅拌过夜。反应液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚(100%)~乙酸乙酯 (16%)] 得到叔-丁基 (Z)-6-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯(1.22 g, 产率 69%)。ESI-MS: 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第九步: (Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯酚盐酸的合成



将叔-丁基 (Z)-6-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯(1.22 g, 2.72 mmol)溶于 THF(5 mL)和 MeOH(5 mL)中, 加入 4M 的盐酸二氧六环溶液(10 mL)。反应液室温搅拌 2 小时后浓缩得到(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯酚盐酸(粗品)。ESI-MS: 305  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

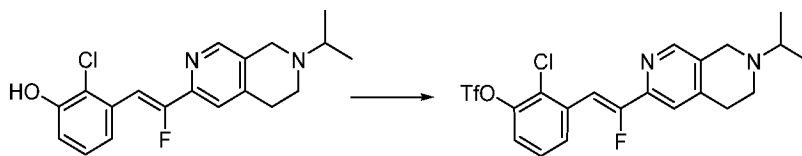
第十步: (Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯酚的合成



将(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯酚盐酸(720 mg 粗品, 2.11 mmol)溶于甲醇中(50 mL), 加入三乙胺(1 mL)和丙酮(2 mL)。反应液 40°C 搅拌 1 小时, 加入氰基硼氢化钠(400 mg, 6.35 mmol)。反应液再搅拌 2 小时后浓缩, 用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚(100%)~乙酸乙酯(50%)] 得到(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯酚(386 mg, 产率 53%)。ESI-MS: 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第十一步: (Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯基三氟

## 甲磺酸的合成

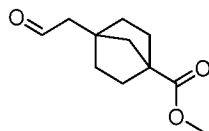


将(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯酚(100 mg, 0.29 mmol)溶于无水二氯甲烷(12 mL)中, 加入三乙胺(86 mg, 0.87 mmol)。在 0°C 下加入三氟甲磺酸酐(106 mg, 0.376 mmol)。反应液搅拌 1 小时后用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后得到(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺酸(粗品)。ESI-MS: 479 [M+H]<sup>+</sup>。

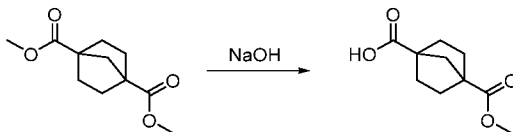
中间体 C2~C9 的制备可参照中间体 C1 的制备方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称                                                                                        | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| C2    |     | (Z)-2-氯-3-(2-(7-环丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)-2-氟乙烯基)苯基三氟甲磺酸                                 | 477                |
| C3    |     | (R,Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-(2-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺酸                          | 495                |
| C4    |     | (Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-(3-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺酸                            | 495                |
| C5    |     | (Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-(4-羟基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺酸                           | 535                |
| C6    |     | (Z)-2-氯-3-(2-(7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)-2-氟乙烯基)苯基三氟甲磺酸                   | 564                |
| C7    |     | (1R,4R)-4-(6-((Z)-2-(2-氯-3-(((三氟甲基)磺酰)氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸  | 577                |
| C8    |     | (Z)-4-(2-(6-(2-(2-氯-3-(((三氟甲基)磺酰)氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 | 603                |
| C9    |     | (Z)-4-((6-(2-(2-氯-3-(((三氟甲基)磺酰)氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)甲基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸   | 589                |

中间体 D: 甲基 4-(2-氧代乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的制备

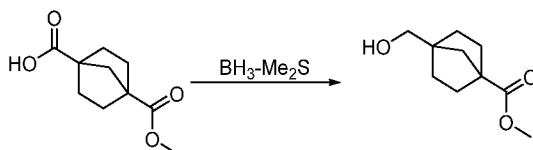


### 第一步：4-(甲酯基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸的合成



在含有二甲基二环[2.2.1]庚烷-1,4-二羧酸酯(5.6 g, 26.4 mmol)的单口瓶中加入四氢呋喃(180 mL)，使用恒压滴液漏斗滴加氢氧化钠(1.06 g, 26.4 mmol)的甲醇溶液(11 mL)，反应液室温下搅拌过夜。浓缩反应液至溶剂旋干，固体经石油醚洗涤后过滤，滤饼溶解在水(50 mL)中。水溶液经 2M 盐酸酸化至 pH=4 后乙酸乙酯萃取，有机相用水和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 4-(甲酯基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸(4.17 g, 产率 80%)。

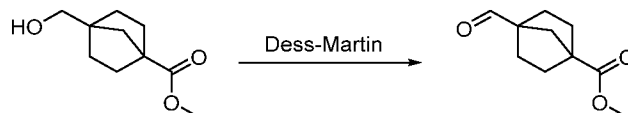
### 第二步：甲基 4-(羟甲基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成



冰浴下，在含有 4-(甲酯基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸(4.17 g, 21.03 mmol)的单口瓶中加入干燥四氢呋喃(100 mL)，使用注射器缓慢滴加硼烷二甲硫醚络合物(2.7 mL, 27.35 mmol, 10.0 M)。滴加完成后室温搅拌过夜。向反应液中滴入甲醇(10 mL)，回流 4 小时淬灭。乙酸乙酯/水萃取，有机相用水和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=3:2)得到甲基 4-(羟甲基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(3.53 g, 产率 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 4H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 2H).

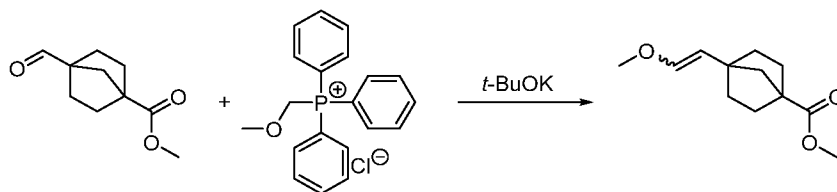
### 第三步：甲基 4-甲酰基二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成



在含有甲基 4-(羟甲基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(4.75 g, 25.7 mmol)的单口瓶中加入二氯甲烷(180 mL)使其溶解，向溶液加入 Dess-Martin 试剂(13.1 g, 30.9 mmol)。反应液室温下搅拌，TLC 检测反应至原料消失。硅藻土过滤，滤液浓缩后柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=5:1)得到甲基 4-甲酰基二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(3.38 g, 产率 72%)。

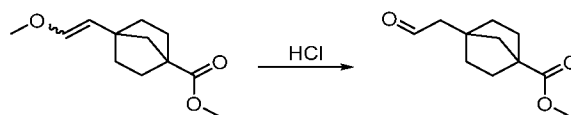
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 4H), 1.86 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 2H).

### 第四步：甲基 (E/Z)-4-(2-甲氧基乙烯基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成



氮气氛围下, 向(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(3.4 g, 9.87 mmol)的干燥四氢呋喃(45 mL)悬浊液中滴加叔丁醇钾(10 mL, 1.0 M)。滴加完成后室温搅拌半小时。往反应液中滴加甲基 4-甲酰基二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(1.2 g, 6.58 mmol)的四氢呋喃溶液(12 mL)。滴加完成后室温搅拌 3 小时。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯, 有机相用水和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=9:1)得到甲基 (E/Z)-4-(2-甲氧基乙烯基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(0.74 g, 含有少量三苯基膦)。

#### 第五步: 甲基 4-(2-羰基乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成



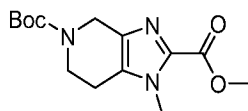
向甲基 (E/Z)-4-(2-甲氧基乙烯基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(1.0 g, 4.7 mmol)的四氢呋喃溶液(30 mL)中加入 1M HCl(47 mL)。反应液室温搅拌 2 小时。饱和碳酸氢钠碱化后用乙酸乙酯萃取, 有机相用水和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到甲基 4-(2-氧代乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(0.85 g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.80 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.60 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 8H)。

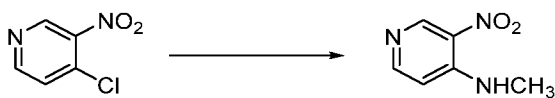
中间体 **D2~D5** 的制备可参照中间体 **D1** 的制备方法制备得到:

| 中间体编号     | 结构式 | 中文名称                           | $[\text{M}+\text{H}]^+$ |
|-----------|-----|--------------------------------|-------------------------|
| <b>D2</b> |     | 甲基 4-(2-氧代乙基)二环[2.2.2]辛烷-1-羧酸酯 | 211                     |
| <b>D3</b> |     | 甲基 3-(3-氧代丙基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯 | 183                     |
| <b>D4</b> |     | 甲基 (1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己烷-1-羧酸酯 | 199                     |
| <b>D5</b> |     | 甲基 4-(3-氧代丙基)立方烷-1-羧酸酯         | 219                     |

中间体 **E**: 5-(叔-丁基) 2-甲基 1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯的制备

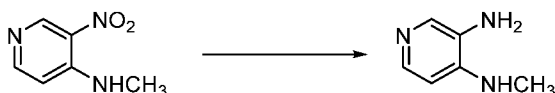


第一步: N-甲基-3-硝基吡啶-4-胺的合成



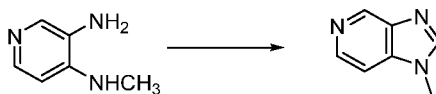
将 4-氯-3-硝基吡啶(25.0 g, 158.22 mmol)溶于二氯甲烷(200 mL)中, 冰浴下滴加甲胺水溶液(40%, 78 mL)。反应液在室温下搅拌 3 小时, 分离有机相。水相用二氯甲烷(200 mL\*3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到 N-甲基-3-硝基吡啶-4-胺(24 g, 产率 96%)。ESI-MS: 154 [M+H]<sup>+</sup>。

### 第二步: N<sup>4</sup>-甲基吡啶-3,4-二胺的合成



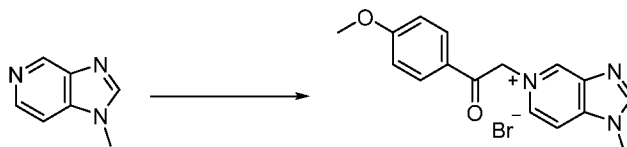
将 N-甲基-3-硝基吡啶-4-胺(23.7 g)溶于甲醇(600 mL)中, 加入湿粉钯碳(10% Pd, 4.0 g)。反应液在氢气下室温下搅拌过夜, 过滤钯碳, 滤液浓缩后得到 N<sup>4</sup>-甲基吡啶-3,4-二胺(粗品)。ESI-MS: 124 [M+H]<sup>+</sup>。

### 第三步: 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶的合成



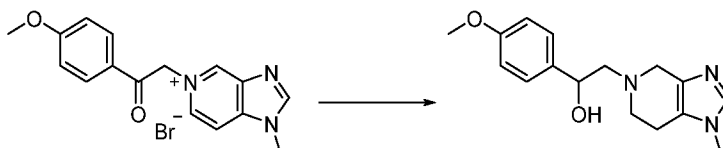
将 N<sup>4</sup>-甲基吡啶-3,4-二胺(粗品)溶于 98%甲酸(150 mL)中, 加热至 100°C 反应 48 小时。反应液浓缩后加入二氯甲烷(200 mL), 用 10%的氢氧化钠溶液调 pH 至 8~10。水相用二氯甲烷:甲醇=10:1 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 二氯甲烷(100%)~甲醇(10%)] 得到 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(16 g)。ESI-MS: 134 [M+H]<sup>+</sup>。

### 第四步: 溴化 5-(2-(4-甲氧苯基)-2-氧代乙基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-正离子的合成



将 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(29.7 g, 223.30 mmol)溶于丙酮(400 mL)中, 滴加 2-溴-1-(4-甲氧苯基)乙烷-1-酮(56 g, 245.63 mmol)的丙酮(300 mL)溶液。反应液室温搅拌 3 小时, 过滤。滤饼干燥后得到化合物溴化 5-(2-(4-甲氧苯基)-2-氧代乙基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-正离子(78.5 g, 产率 97%)。ESI-MS: 282 [M+H]<sup>+</sup>。

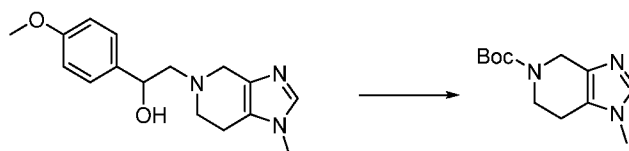
### 第五步: 1-(4-甲氧苯基)-2-(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙烷-1-醇的合成



将溴化 5-(2-(4-甲氧苯基)-2-氧代乙基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-正离子(73.5 g, 203.60 mmol)溶于甲醇(600 mL)中, 冰浴下缓慢分批加入硼氢化钠(23.2 g, 610.80 mmol), 反应液室温搅拌过夜。浓缩后加入水和乙酸乙酯, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到 1-(4-甲氧苯基)-2-(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙烷-1-醇(66 g 粗品)。

ESI-MS: 288  $[M+H]^+$ 。

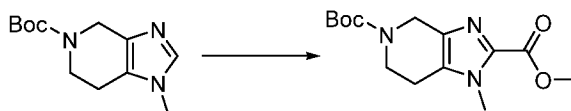
#### 第六步：叔-丁基 1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的合成



将 1-(4-甲氧苯基)-2-(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙烷-1-醇(55 g 粗品)溶于乙醇(150 mL)中，再加入浓盐酸(100 mL)，反应液于 110°C 搅拌过夜。浓缩后加入水和乙酸乙酯，分离有机相，水相中加入丙酮(150 mL)，用碳酸钾调 pH 至 8~9，滴加二叔-丁基二碳酸酯(41.8 g)。反应液室温搅拌过夜，丙酮旋干，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离[洗脱剂：二氯甲烷(100%)~甲醇(6%)]得到叔-丁基 1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(28 g)。ESI-MS: 238  $[M+H]^+$ 。

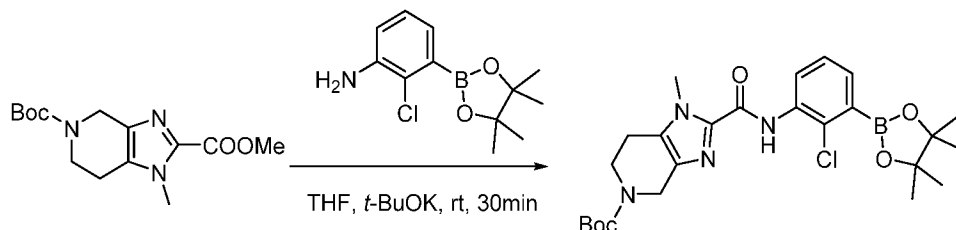
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.67 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.53 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

#### 第七步：5-(叔-丁基) 2-甲基 1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯的合成



将叔-丁基 1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(3.5 g, 14.77 mmol)溶于无水四氢呋喃(40 mL)中，在-78°C 下滴加正丁基锂(7 mL, 17.72 mmol)。滴加完后在-78°C 再搅拌 10 分钟。然后把反应液迅速滴加到氯甲酸甲酯(1.7 mL, 22.15 mmol)的无水四氢呋喃(40 mL)中。在-78°C 再搅拌 30 分钟，倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离[洗脱剂：二氯甲烷(100%)~甲醇(6%)]得到 5-(叔-丁基) 2-甲基 1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯(2.6 g, 产率 60%)。ESI-MS: 296  $[M+H]^+$ 。

#### 中间体 F1: 叔-丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的制备



将 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯胺(500 mg, 1.98 mmol)溶于无水四氢呋喃(20 mL)中，加入 5-(叔-丁基) 2-甲基 1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯(700 mg, 2.37 mmol)。反应液室温搅拌十分钟，滴加 1M 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(4 mL, 3.95 mmol)。搅拌半小时后用水稀释，乙酸乙酯萃取，有机相干燥浓缩后得到粗品。粗品用 PE:EA=50:1 的溶液打浆，过滤干燥得到叔-丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸

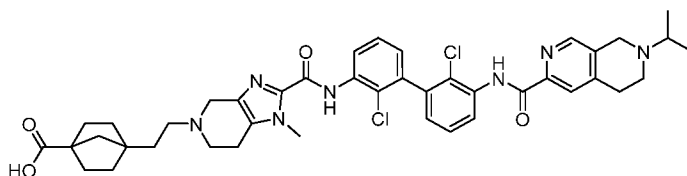
酯(540 mg)。ESI-MS: 517 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 **F2~F10** 的制备可参照中间体 **F1** 的制备方法制备得到:

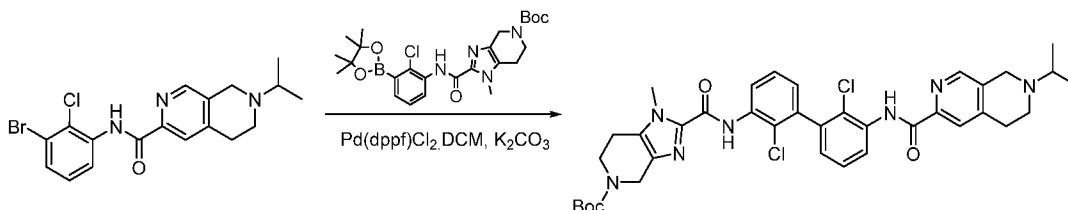
| 中间体<br>编号  | 结构式 | 中文名称                                                                                  | [M+H] <sup>+</sup> |
|------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>F2</b>  |     | 甲基 (S)-1-((6-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸酯    | 555                |
| <b>F3</b>  |     | 甲基 (S)-1-((4-环丙基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸酯   | 534                |
| <b>F4</b>  |     | 叔-丁基 6-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-羧酸酯        | 514                |
| <b>F5</b>  |     | 叔-丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酰)-5,8-二氢-1,7-二氮杂萘-7(6H)-羧酸酯        | 514                |
| <b>F6</b>  |     | 叔-丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酰)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-羧酸酯        | 514                |
| <b>F7</b>  |     | 乙基 ((8-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸酯           | 527                |
| <b>F8</b>  |     | (S)-5-(((8-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮 | 488                |
| <b>F9</b>  |     | (S)-5-(((8-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮  | 508                |
| <b>F10</b> |     | ((8-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)甲基)-D-丝氨酸                | 499                |

## 二、具体实施例化合物的制备

实施例 1: 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸的制备

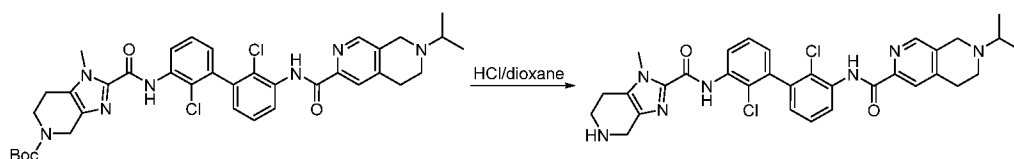


第一步：叔-丁基 2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的合成



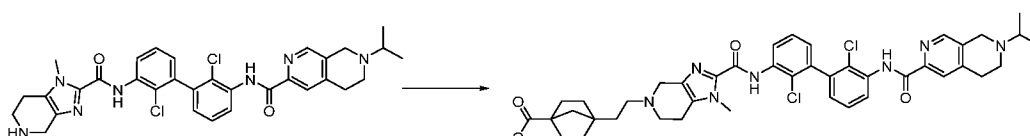
将 N-(3-溴-2-氯苯基)-7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺(160 mg, 0.39 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中, 加入叔-丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(264 mg, 0.51 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(20 mg)和碳酸钾(109 mg, 0.79 mmol), 反应液在氮气保护下 95°C 搅拌过夜。反应液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚(100%)~乙酸乙酯 (100%), 然后二氯甲烷(100%)~甲醇(5%)] 得到叔-丁基 2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(108 mg)。ESI-MS: 718 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步：N-(2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺盐酸的合成



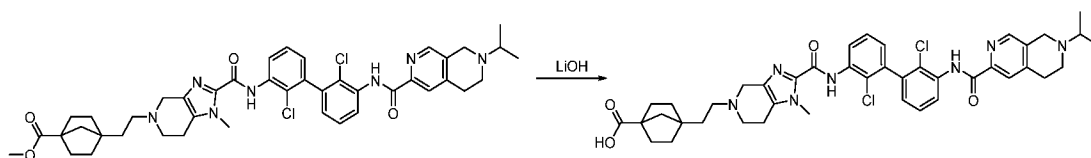
将叔-丁基 2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(108 mg, 0.15mmol)溶于 THF(2 mL)和 MeOH(2 mL)中, 加入 4M 的盐酸二氧六环溶液(2 mL)。反应液室温搅拌 2 小时后浓缩得到 N-(2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺盐酸(粗品)。ESI-MS: 309.7 [M/2+H]<sup>+</sup>。

第三步：甲基 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成



将N-(2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺盐酸(粗品, 0.15 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中,加入三乙胺(0.3 mL)和甲基 4-(2-氧代乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(100 mg 粗品)。反应液室温搅拌半小时,加入三乙氧基硼氢化钠(96 mg, 0.45 mmol)。反应液室温再搅拌半小时,用水稀释,乙酸乙酯萃取,有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷(100%)~甲醇(5%)] 得到甲基 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(135 mg)。ESI-MS: 399.9 [M/2+H]<sup>+</sup>。

第四步: 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸的合成

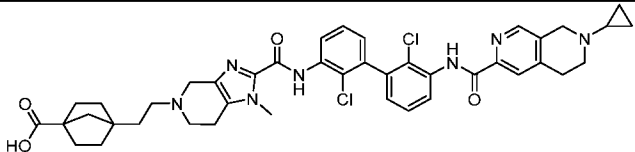
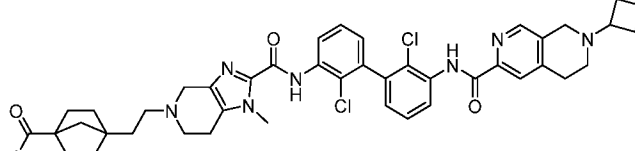
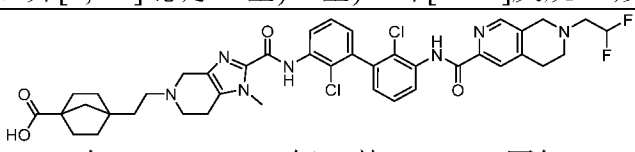
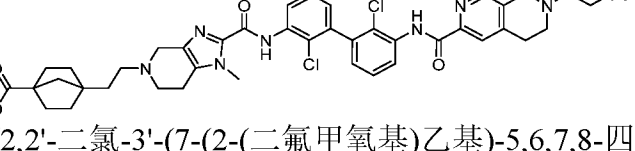
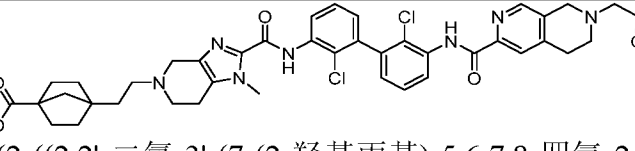
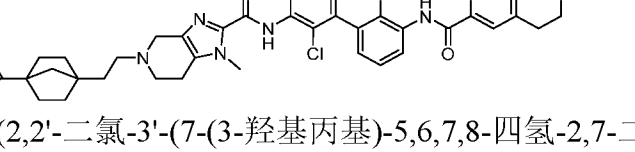


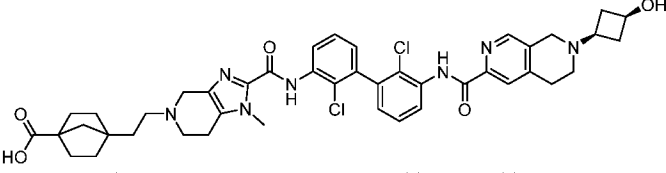
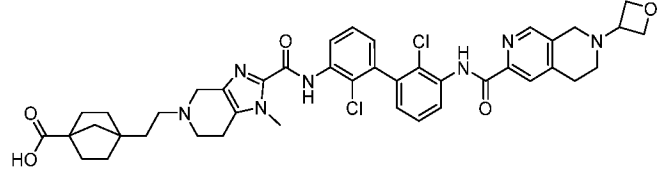
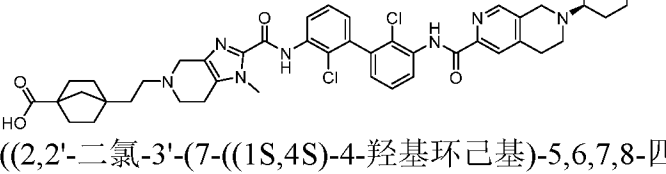
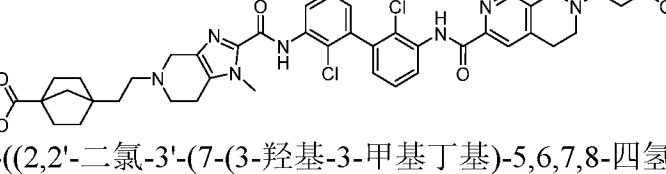
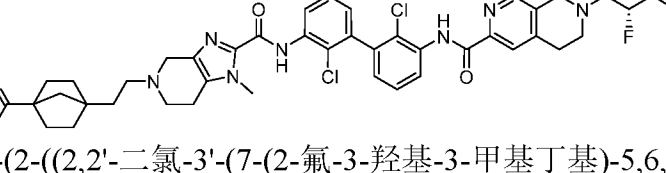
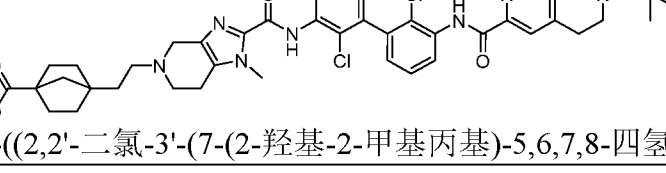
将甲基 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(135 mg, 0.17 mmol)溶于 THF:MeOH:H<sub>2</sub>O=1:1:1(3 mL)中,加入氢氧化锂(100 mg)。反应液室温搅拌 2 小时。反应液过滤后反相柱层析分离 [洗脱剂: 水(0.5%甲酸)/乙腈, 乙腈: 0~28%], 冻干后得到 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸(58 mg, 产率 44%)。ESI-MS: 392.8 [M/2+H]<sup>+</sup>。

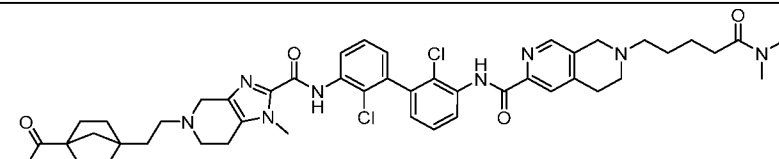
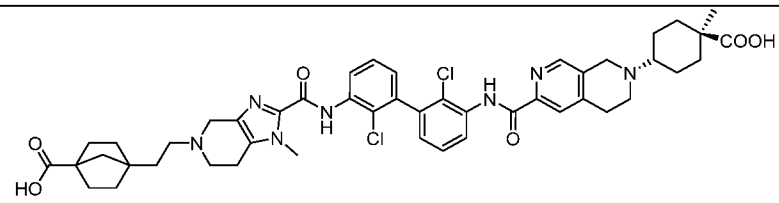
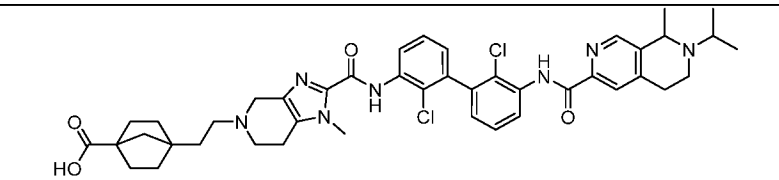
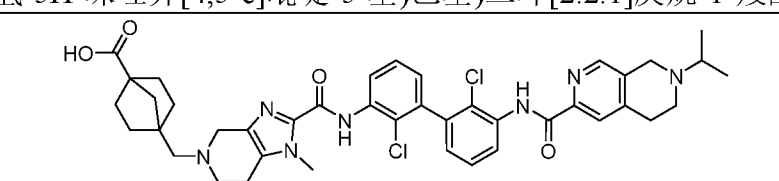
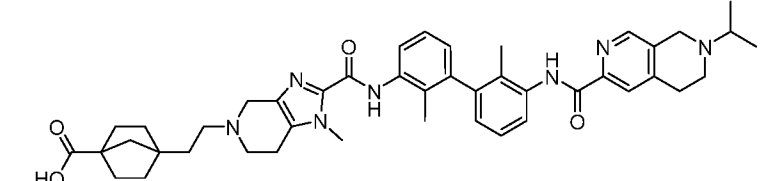
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.94 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.55 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dt, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 2H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.71 (dd, *J* = 32.6, 5.6 Hz, 6H), 2.53 (s, 2H), 1.93 – 1.67 (m, 4H), 1.57 – 1.30 (m, 8H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

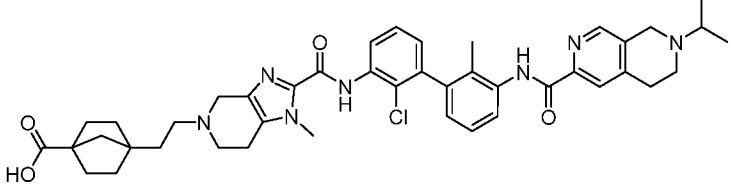
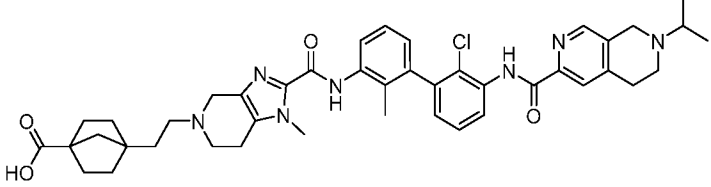
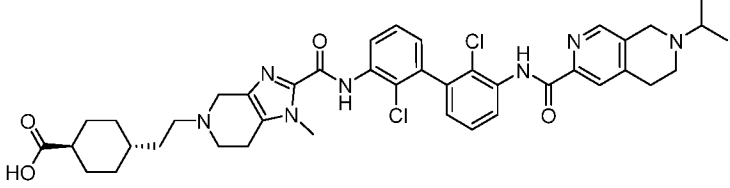
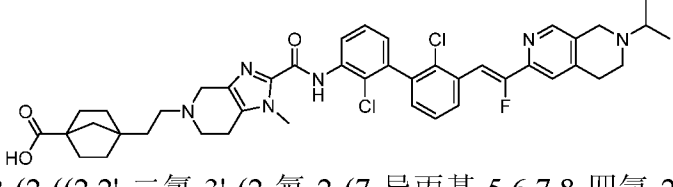
实施例 2~78 可参照实施例 1 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备。

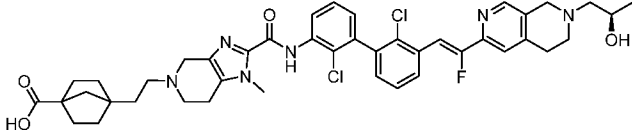
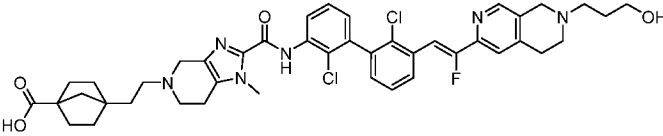
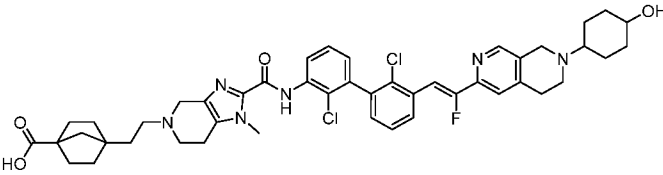
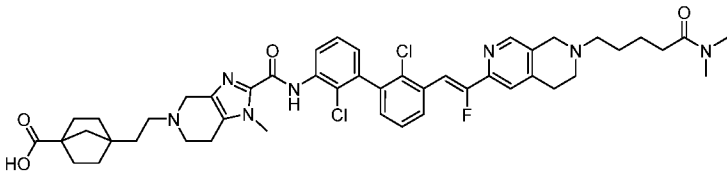
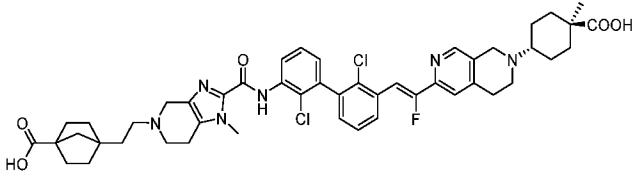
| 实施例编号 | 化合物结构及名称                                                                                                                                     | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 2     | <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 756                |
| 3     |                                                                                                                                              | 770                |

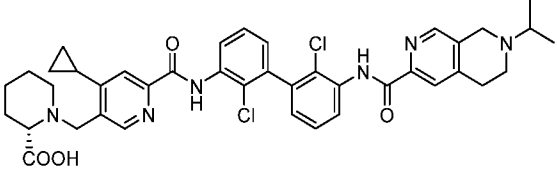
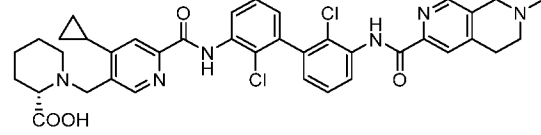
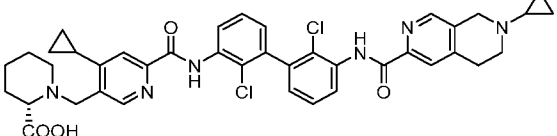
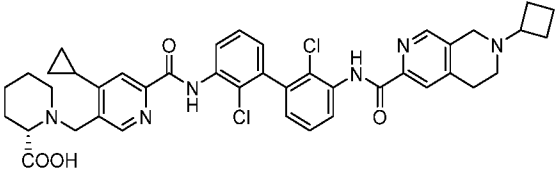
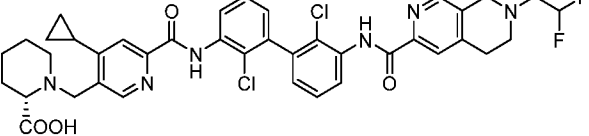
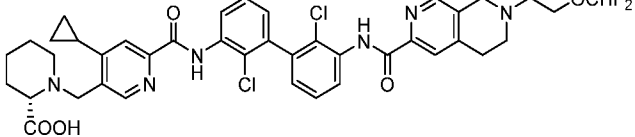
|   |                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|   | 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-乙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸                                                                                                        |     |
| 4 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-环丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>             | 782 |
| 5 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-环丁基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>             | 796 |
| 6 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>     | 806 |
| 7 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-(二氟甲氧基)乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 836 |
| 8 |  <p>(R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>  | 800 |
| 9 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(3-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>      | 800 |

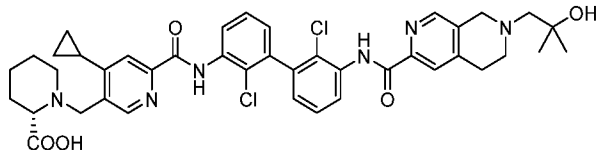
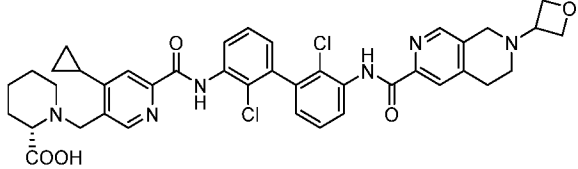
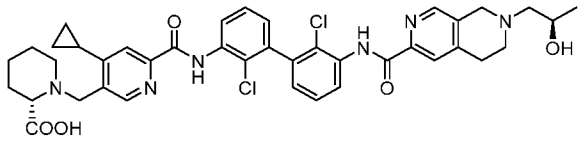
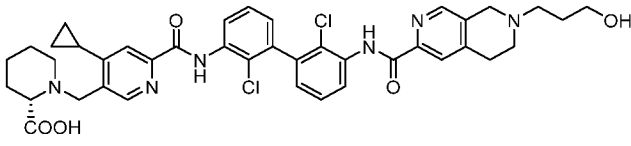
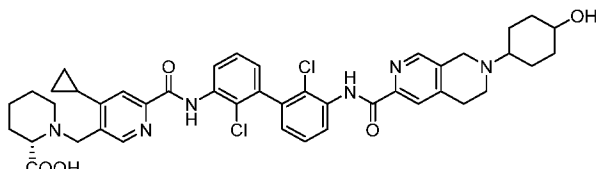
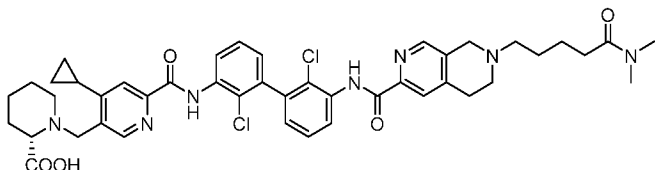
|    |                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 10 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1S,3S)-3-羟基环丁基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>       | 812 |
| 11 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(噁丁环-3-基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>               | 798 |
| 12 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1S,4S)-4-羟基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>      | 840 |
| 13 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(3-羟基-3-甲基丁基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>         | 828 |
| 14 |  <p>(R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 846 |
| 15 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二</p>                                                                                                   | 814 |

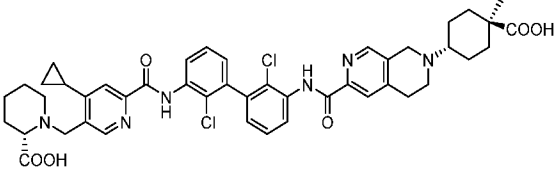
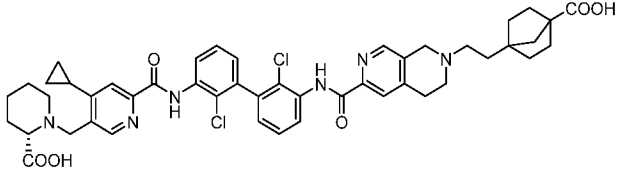
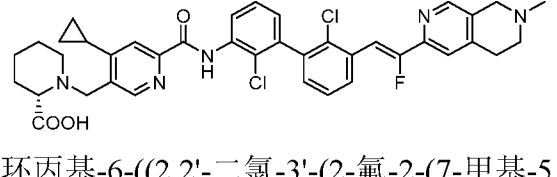
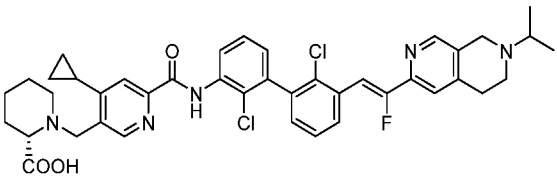
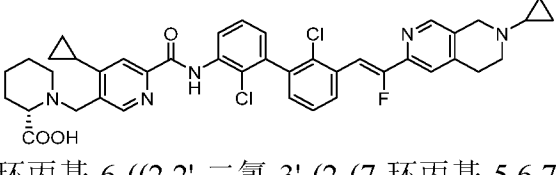
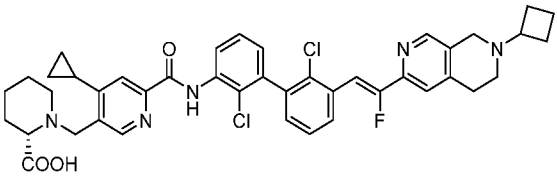
|    |                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸                                                                                                                                                          |     |
| 16 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>      | 869 |
| 17 |  <p>4-(2-(2-((3'-(7-((1R,4R)-4-羧基-4-甲基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 882 |
| 18 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-8-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>             | 798 |
| 19 |  <p>4-((2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>                    | 770 |
| 20 |  <p>4-(2-(2-((3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>                 | 744 |

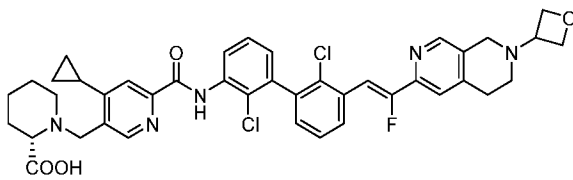
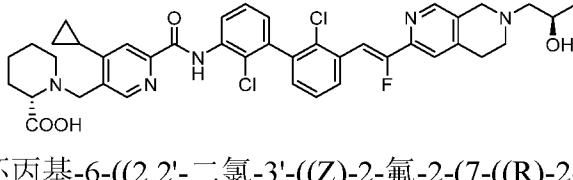
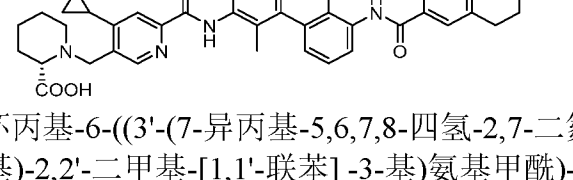
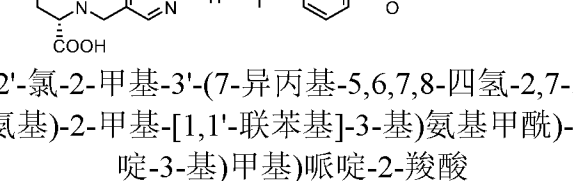
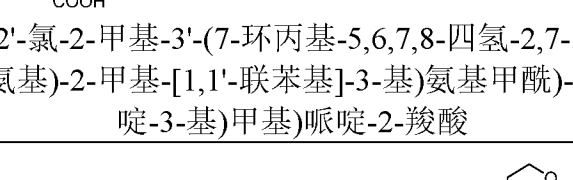
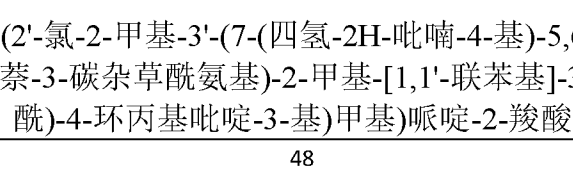
|    |                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 21 |  <p>4-(2-(2-((2-氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>           | 764 |
| 22 |  <p>4-(2-(2-((2'-氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>           | 764 |
| 23 |  <p>(1R,4R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)环己烷-1-羧酸</p>            | 772 |
| 24 |  <p>(1R,4R)-4-((2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)环己烷-1-羧酸</p>             | 758 |
| 25 |  <p>(Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 785 |
| 26 |  <p>(Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-环丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂蔡-3-基)-2-氟乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 783 |

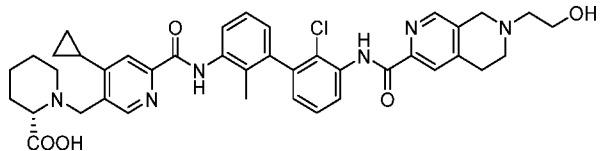
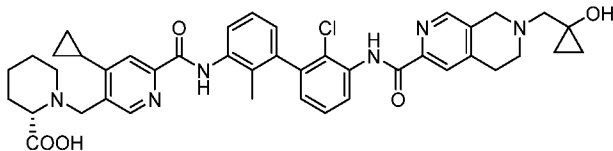
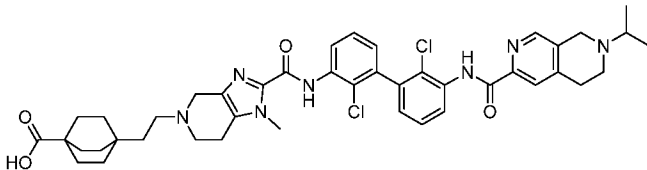
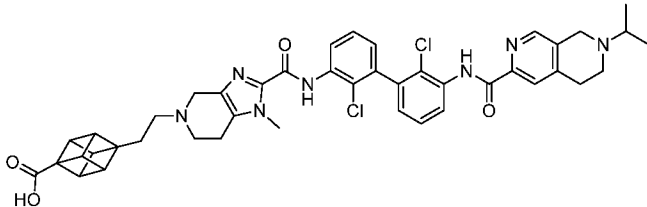
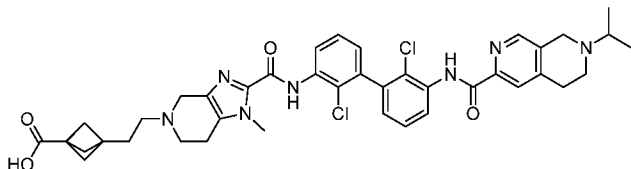
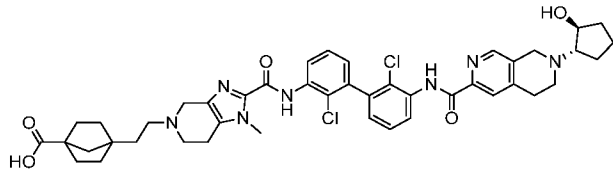
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 27 |  <p>(R,Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-(2-羟基丙基))-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>               | 801 |
| 28 |  <p>(Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-(3-羟基丙基))-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>                 | 801 |
| 29 |  <p>(Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-(4-羟基环己基))-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>               | 841 |
| 30 |  <p>(Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基))-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)-2-氟乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>      | 870 |
| 31 |  <p>4-(2-(2-((3'-((Z)-2-(7-((1R,4R)-4-羧基-4-甲基环己基))-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)-2-氟乙烯基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 883 |

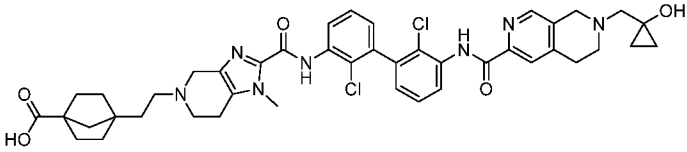
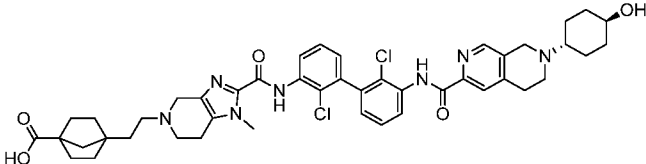
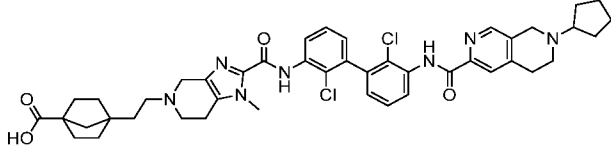
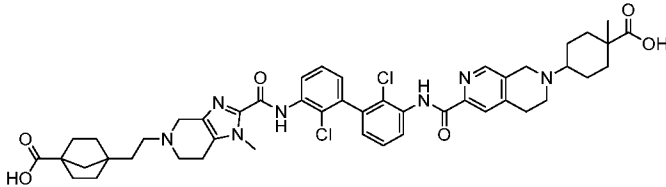
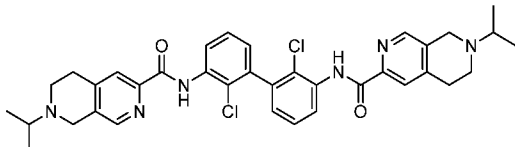
|    |                                                                                                                                                                                                               |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 32 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>             | 742 |
| 33 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>              | 713 |
| 34 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-环丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>             | 739 |
| 35 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-环丁基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>           | 753 |
| 36 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>    | 763 |
| 37 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-(二氟甲氧基)乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p> | 793 |

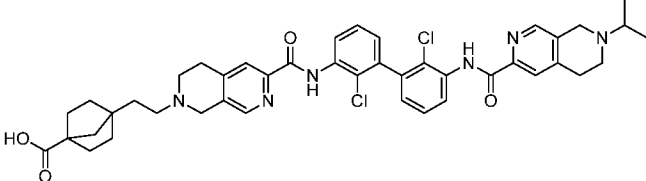
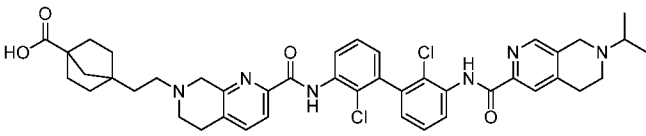
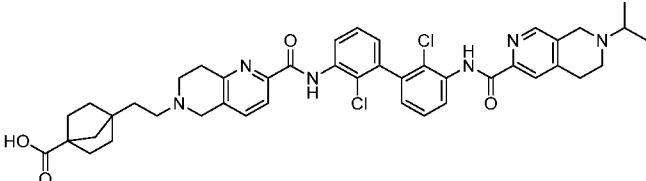
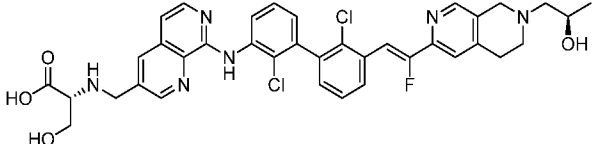
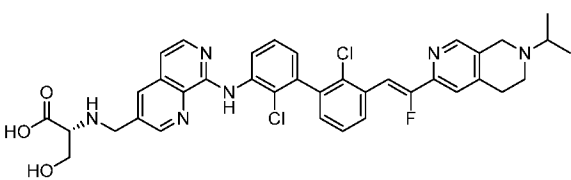
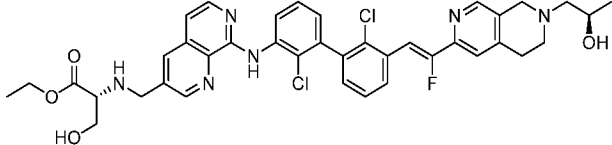
|    |                                                                                                                                                                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 38 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>       | 771 |
| 39 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(噁丁环-3-基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>           | 755 |
| 40 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-((R)-2-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>        | 757 |
| 41 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(3-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>          | 757 |
| 42 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(4-羟基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>         | 797 |
| 43 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p> | 826 |

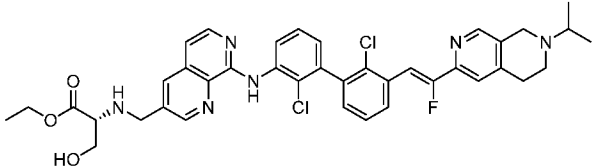
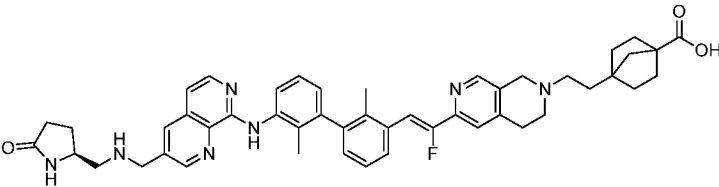
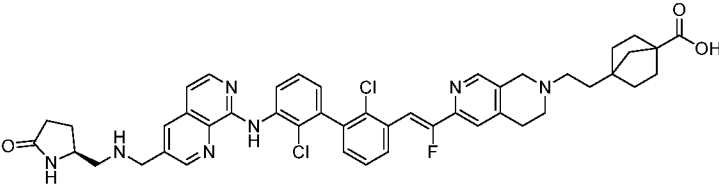
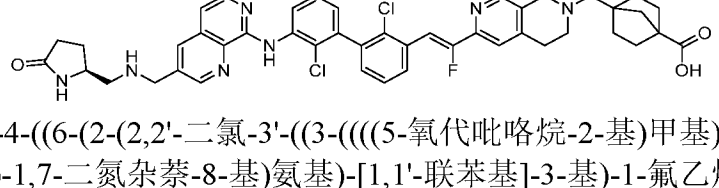
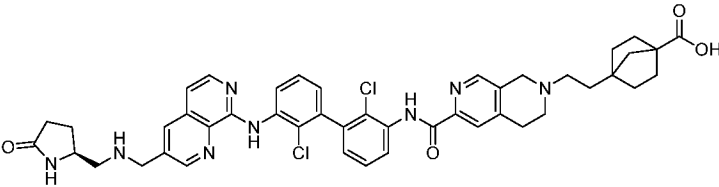
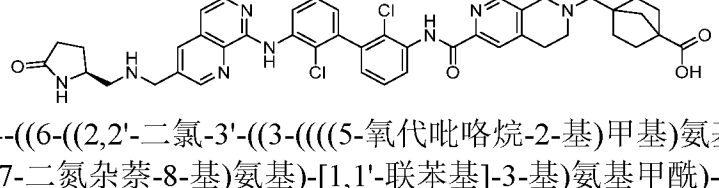
|    |                                                                                                                                                                                                                           |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 44 |  <p>(S)-1-((6-((3'-(7-((1R,4R)-4-羧基-4-甲基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>      | 839 |
| 45 |  <p>(S)-1-((6-((3'-(7-(2-(4-羧基二环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p> | 865 |
| 46 |  <p>(S,Z)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>                 | 714 |
| 47 |  <p>(S,Z)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>               | 742 |
| 48 |  <p>(S,Z)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-环丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)-2-氟乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>               | 740 |
| 49 |  <p>(S,Z)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-环丁基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)-2-氟乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-</p>                           | 754 |

|    | 基)甲基)哌啶-2-羧酸                                                                                                                                                                                                          |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 50 |  <p>(S,Z)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-(噁丁环-3-基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>       | 756 |
| 51 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((2,2'-二氯-3'-((Z)-2-氟-2-(7-((R)-2-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>  | 758 |
| 52 |  <p>(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>              | 701 |
| 53 |  <p>(S)-1-((6-((2'-氯-2-甲基-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>            | 722 |
| 54 |  <p>(S)-1-((6-((2'-氯-2-甲基-3'-(7-环丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>            | 720 |
| 55 |  <p>(S)-1-((6-((2'-氯-2-甲基-3'-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p> | 764 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 56 |  <p>(S)-1-((6-((2'-氯-3'-(7-(2-羟基乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>                           | 724 |
| 57 |  <p>(S)-1-((6-((2'-氯-3'-(7-((1-羟基环丙基)甲基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>                      | 750 |
| 58 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.2]辛烷-1-羧酸</p>   | 798 |
| 59 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)立方烷-1-羧酸</p>         | 792 |
| 60 |  <p>3-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸</p> | 756 |
| 61 |                                                                                                                                                | 826 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1S,2S)-2-羟基环戊基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸                                                                                           |     |
| 62 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1-羟基环丙基)甲基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>     | 812 |
| 63 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1r,4r)-4-羟基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 840 |
| 64 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-环戊基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>             | 810 |
| 65 |  <p>4-(2-(2-((3'-(7-(4-羧基-4-甲基环己基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-2,2'-二氯-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>  | 882 |
| 66 |  <p>N,N'-(2,2'-二氯-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-甲酰胺)</p>                                                                                | 657 |

|    |                                                                                                                                                                                                                       |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 67 |  <p>4-(2-(6-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>  | 781 |
| 68 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-5,8-二氢-1,7-二氮杂萘-7(6H)-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>  | 781 |
| 69 |  <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-碳杂草酰氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 781 |
| 70 |  <p>((8-((2,2'-二氯-3'-((Z)-2-氟-2-(7-((R)-2-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)甲基)-D-丝氨酸</p>        | 717 |
| 71 |  <p>(Z)-((8-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)甲基)-D-丝氨酸</p>                 | 701 |
| 72 |  <p>乙基 ((8-((2,2'-二氯-3'-((Z)-2-氟-2-(7-((R)-2-羟基丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸酯</p>   | 745 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 73 |  <p>乙基 (Z)-((8-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-异丙基-5,6,7,8-四氢-2,7-二氮杂萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸酯</p>                                  | 729 |
| 74 |  <p>(S,Z)-4-(2-(6-(2-(2,2'-二甲基-3'-((3-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-1,7-二氮杂萘-8-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 794 |
| 75 |  <p>(S,Z)-4-(2-(6-(2-(2,2'-二氯-3'-((3-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-1,7-二氮杂萘-8-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p> | 834 |
| 76 |  <p>(S,Z)-4-((6-(2-(2,2'-二氯-3'-((3-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-1,7-二氮杂萘-8-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)甲基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>  | 820 |
| 77 |  <p>(S)-4-(2-(6-((2,2'-二氯-3'-((3-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-1,7-二氮杂萘-8-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)乙基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>       | 833 |
| 78 |  <p>(S)-4-((6-((2,2'-二氯-3'-((3-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-1,7-二氮杂萘-8-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)甲基)二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>         | 819 |

上述实施例制备得到的化合物核磁数据如下：

| 实施例<br>编号 | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.93 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 16.2, 8.0 Hz, 2H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.69 – 2.64 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.84 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.72 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 4H), 1.43 (s, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H).      |
| 3         | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.64 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 15.9, 7.9Hz, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.9Hz, 2H), 2.73 – 2.58 (m, 7H), 2.55 – 2.49 (m, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.66 (t, <i>J</i> = 7.7Hz, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.50 – 1.28 (m, 4H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.1Hz, 3H).                                                                                                                                       |
| 5         | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.63 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 – 8.25 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 15.9, 8.0Hz, 2H), 7.09 (td, <i>J</i> = 8.1, 1.5Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 5.7Hz, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 2H), 2.50 (q, <i>J</i> = 5.8 Hz, 3H), 2.01 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.8Hz, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 4H), 1.68 – 1.61 (m, 4H), 1.53 – 1.40 (m, 4H), 1.37 – 1.29 (m, 4H).                                                                                      |
| 8         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.79 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.48 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (dt, <i>J</i> = 15.9, 7.9 Hz, 2H), 7.10 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.80 – 2.65 (m, 4H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.50 – 2.28 (m, 2H), 1.78 (dt, <i>J</i> = 11.5, 7.2 Hz, 2H), 1.67 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 4H), 1.39 – 1.22 (m, 4H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).    |
| 9         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.71 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 16.1, 7.9 Hz, 2H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.48 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.80 – 2.62 (m, 6H), 2.60 – 2.52 (m, 4H), 1.85 (td, <i>J</i> = 12.2, 4.6 Hz, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 4H), 1.52 (q, <i>J</i> = 10.3, 7.4 Hz, 4H), 1.43 (s, 2H), 1.37 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H).                              |
| 11        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.52 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (dt, <i>J</i> = 11.4, 7.9 Hz, 2H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 7.4, 5.5, 1.5 Hz, 2H), 4.70 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.62 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 4H), 2.98 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 4H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.62 – 1.44 (m, 6H), 1.42 – 1.38 (m, 2H). |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.93 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 15.7, 7.9 Hz, 2H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.45 – 3.30 (m, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 4H), 2.67 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 6H), 1.72 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.52 (q, <i>J</i> = 10.3, 7.6 Hz, 4H), 1.46 – 1.30 (m, 6H), 1.19 (q, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H).                         |
| 13 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.64 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.48 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 16.0, 7.9 Hz, 2H), 7.18 – 7.03 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 4H), 2.62 – 2.51 (m, 4H), 2.50 – 2.47 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 4H), 1.50 – 1.38 (m, 4H), 1.38 – 1.23 (m, 4H), 1.06 (s, 6H).                                                                                                                                                                                     |
| 16 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.95 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 16.1, 7.9 Hz, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.97 – 2.95 (m, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 6H), 2.54 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.31 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 8H), 1.43 (s, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 2H).                                                                                              |
| 18 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.81 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.53 – 8.43 (m, 2H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 15.8, 8.0 Hz, 2H), 7.19 – 7.02 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.96 – 2.67 (m, 7H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.50 – 2.48 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.66 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.50 – 1.34 (m, 6H), 1.32 – 1.25 (m, 5H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).                                                                                                                                                                       |
| 19 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.95 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 15.9, 7.9 Hz, 2H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.93 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 2.77 (dt, <i>J</i> = 26.5, 5.8 Hz, 4H), 2.67 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.69 – 1.45 (m, 6H), 1.32 (s, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                                                                                     |
| 23 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.89 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (dt, <i>J</i> = 15.8, 7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.94 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 4H), 2.68 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.10 (ddd, <i>J</i> = 15.3, 10.0, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 1.41 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 0.94 (td, <i>J</i> = 13.2, 12.8, 6.2 Hz, 2H). |
| 25 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.95 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 2H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 4H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.89 (dt, <i>J</i> = 12.5, 6.3 Hz, 3H), 2.77 – 2.63 (m, 6H), 2.55 (s, 2H), 1.84 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.72 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.56 – 1.32 (m, 8H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H). <sup>19</sup> F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -121.23.                                                                                                                    |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 8.62 – 8.50 (m, 3H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.03 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.70 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 2.86 – 2.81 (m, 1H), 2.74 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 2.24 (dt, <i>J</i> = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.77 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 1.45 (dd, <i>J</i> = 10.9, 5.5 Hz, 3H), 1.13 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.5 Hz, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 0.96 – 0.88 (m, 1H), 0.84 – 0.75 (m, 1H). |
| 58 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.90 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 16.1, 8.0 Hz, 2H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 7.6, 1.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.93 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.73 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 2.65 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 6H), 1.44 – 1.28 (m, 8H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                                                                                                    |
| 59 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.71 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 15.9, 8.0 Hz, 2H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 2.76 (dt, <i>J</i> = 11.2, 6.0 Hz, 4H), 2.67 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.55 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.82 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                                                         |
| 60 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 15.9, 8.0 Hz, 2H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 2.74 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 2.66 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.48 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.67 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                                                                                                                    |
| 61 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.91 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 15.8, 8.0 Hz, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H), 2.80 – 2.56 (m, 6H), 2.54 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 1.97 – 1.76 (m, 4H), 1.72 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.65 – 1.32 (m, 12H).                                                                                                                                                                         |
| 62 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.96 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 16.1, 8.0 Hz, 2H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.98 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.64 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 4H), 2.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.56 – 1.33 (m, 8H), 0.63 (q, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 0.51 – 0.43 (m, 2H).                                              |
| 63 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.94 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 16.0, 7.9 Hz, 2H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 4H), 2.67 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 1.93 – 1.62 (m, 8H), 1.59 – 1.30 (m, 12H).                                                                                                                                                                 |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>64</b> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.52 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 5.1, 1.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.72 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 1.99 – 1.84 (m, 4H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 10H), 1.42 – 1.33 (m, 2H).                                                        |
| <b>65</b> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.84 (s, 2H), 10.63 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.48 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 15.6, 8.0 Hz, 2H), 7.09 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 4H), 2.64 – 2.58 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.40 (m, 14H), 1.38–1.30 (m 5H), 1.08 (s, 3H).                                                                                                          |
| <b>66</b> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.69 (s, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 4H), 8.07 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 4.36 – 3.97 (m, 4H), 3.19 (s, 8H), 1.26 (s, 12H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>67</b> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.71 (s, 2H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 7.54 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 6H), 2.73 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.5 Hz, 5H), 1.86 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 27.8 Hz, 8H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                                                                                                                                 |
| <b>68</b> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.94 (s, 1H), 10.70 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 8.53 (ddd, <i>J</i> = 18.2, 8.3, 1.5 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.06 – 7.93 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (td, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.93 (q, <i>J</i> = 6.9, 6.5 Hz, 5H), 2.73 (q, <i>J</i> = 6.9, 6.4 Hz, 4H), 2.54 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.74 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.52 (td, <i>J</i> = 12.4, 11.4, 5.0 Hz, 4H), 1.43 (s, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H). |
| <b>69</b> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.69 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 8.4, 1.5 Hz, 2H), 8.25 – 8.09 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.86 – 4.62 (m, 3H), 4.53 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 2.08 – 1.85 (m, 4H), 1.67 – 1.47 (m, 6H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 8H).                                                                                                                                                                              |
| <b>70</b> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.89 (s, 1H), 9.14 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.29 (m, 6H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.89 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H).                   |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 71 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.90 (s, 1H), 9.17 – 9.11 (m, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.57 – 7.32 (m, 7H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 2.89 (dt, <i>J</i> = 11.9, 6.2 Hz, 4H), 2.73 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                                                                                                                                                                          |
| 72 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.89 (s, 1H), 9.14 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.30 (m, 6H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.84 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.06 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).                                                                       |
| 73 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.90 (s, 1H), 9.14 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.31 (m, 6H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.84 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.06 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 3.90 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.89 (dt, <i>J</i> = 11.7, 6.1 Hz, 4H), 2.73 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).                                                                                                         |
| 74 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.24 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2.5H), 7.15 (s, 0.5H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.50 – 2.44 (m, 4H), 2.12 – 1.95 (m, 9H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 3H), 1.53 – 1.41 (m, 4H), 1.40 – 1.35 (m, 4H). |
| 75 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.84 (s, 1H), 9.08 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 3.5H), 7.35 (s, 0.5H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 3.57 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 2.82 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.50 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 4H), 2.08 – 1.98 (m, 3H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 3H), 1.52 – 1.42 (m, 4H), 1.45 – 1.35 (m, 4H).                                    |
| 76 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.24 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 3H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.48 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 9H), 1.80 (dt, <i>J</i> = 11.4, 7.2 Hz, 2H), 1.67 – 1.40 (m, 7H), 1.35 – 1.25 (m, 2H).                                 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 77 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.72 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.16 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (td, <i>J</i> = 8.0, 6.1 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.95 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.1 Hz, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 3H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.82 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 4H), 1.41 (d, <i>J</i> = 26.2 Hz, 4H).             |
| 78 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.66 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.09 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.89 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.70 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.48 (dd, <i>J</i> = 6.1, 2.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 4H), 1.30 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H). |

## 生物学测试评价

### 一、PD1-PDL1 HTRF 结合活性测试

本发明实施例化合物对于 PD-1/PD-L1 蛋白相互作用的影响通过 Cisbio 的 PD-1/PD-L1 binding assay kit 来测定(#64ICP01PEG 或者 64ICP01PEH)，具体实验方法如下：

- 1) 在 384 孔板中加入稀释好的化合物以及 4 μL 的 Tag1-PD-L1 蛋白和 4 μL 的 Tag2-PD1 蛋白；
- 2) 在室温孵育 15 分钟，再加入 5 μL 的抗 Tag1-Eu3+的抗体和 5 μL 抗 Tag2-XL665 的抗体；
- 3) 室温孵育 2 小时或 4 度孵育过夜之后，Pelkin Elmer 的 Envision 上读数。分别读取 665 nm 下的读数和 620nm 下的读数，将二者的比值作为每个孔的读数；
- 4) 将化合物处理之后得到每个孔的读数和 DMSO 处理的孔的读数进行比较，得到化合物抑制百分比；
- 5) 通过非线性回归分析不同化合物浓度下的抑制百分比来测定本发明实施例化合物的 IC<sub>50</sub> 值。具体实验结果见表 1。

### 二、Jurkat 报告基因细胞活性测试

本发明实施例化合物对于表达在细胞表面的 PD-1/PD-L1 蛋白相互作用的影响以及带来的 T 细胞功能的影响通过 Jurkat 报告基因细胞活性测试来测定。

简言之，就是将 NF-κB-luc 的报告基因质粒和人体 PD-1 的质粒转染到 Jurkat 细胞中，建立同时稳定表达 PD-1 和 NF-κB-Luc 报告基因的稳转细胞株，采用流式细胞术鉴定 PD-1 的表面表达水平，用 OKT-3 以及 Raji 细胞刺激之后报告基因的反应来鉴定报告基因的表达水平。

另外, 将人体 PD-L1 的表达质粒转染到 Raji 细胞中得到稳定表达 PD-L1 的细胞株。然后通过 Jurkat/NF- $\kappa$ B-luc/PD1 细胞和 Raji-PD-L1 细胞共培养, 并用 OKT-3 刺激, 在此基础上加入化合物, 通过报告基因反应的读数来反映化合物对 PD-1/PD-L1 相互作用的抑制作用对于 T 细胞活化信号通路的增强。具体实验方法如下:

- 1) 在白色 96 孔板中(corning, 3610)加入 30  $\mu$ L 的不同稀释浓度的化合物或者抗体, 再加入 10  $\mu$ L 的 OKT3(Biolegend, 317326)(OKT3 终浓度为 1 $\mu$ g/mL);
- 2) 每孔加入 20  $\mu$ L Raji-PD-L1 细胞悬液, 每孔  $5 \times 10^4$  cells, 培养箱中孵育 20 分钟;
- 3) 每孔加入 20  $\mu$ L Jurkat/NF- $\kappa$ B-luc/PD-1 细胞悬液, 每孔  $5 \times 10^4$  cells, 混匀, 6h 后检测 Bright-glo(Promega, E2620);
- 4) 将化合物处理之后得到每个孔的读数和 DMSO 处理的孔的读数进行比较, 得到化合物作用的活化倍数;
- 5) 通过非线性回归分析不同化合物浓度下的活化倍数来测定本发明实施例化合物的 EC<sub>50</sub> 值。具体实验结果见表 1:

表 1: 生物学测试结果

| 实施例<br>编号 | PD1-PDL1<br>HTRF 结合活<br>性 IC <sub>50</sub> /nM | 细胞活性<br>EC <sub>50</sub> /nM | 实施例<br>编号 | PD1-PDL1<br>HTRF 结合活<br>性 IC <sub>50</sub> /nM | 细胞活性<br>EC <sub>50</sub> /nM |
|-----------|------------------------------------------------|------------------------------|-----------|------------------------------------------------|------------------------------|
| 1         | 0.73                                           | 53.8                         | 40        | NT                                             | NT                           |
| 2         | 0.1784                                         | 50                           | 41        | NT                                             | NT                           |
| 3         | 0.174                                          | 47.6                         | 42        | NT                                             | NT                           |
| 4         | NT                                             | NT                           | 43        | NT                                             | NT                           |
| 5         | NT                                             | 107.7                        | 44        | NT                                             | NT                           |
| 6         | NT                                             | NT                           | 45        | NT                                             | NT                           |
| 7         | NT                                             | NT                           | 46        | NT                                             | NT                           |
| 8         | NT                                             | 59.8                         | 47        | NT                                             | NT                           |
| 9         | NT                                             | 177                          | 48        | NT                                             | NT                           |
| 10        | NT                                             | NT                           | 49        | NT                                             | NT                           |
| 11        | 0.109                                          | 54.4                         | 50        | NT                                             | NT                           |
| 12        | NT                                             | 114.4                        | 51        | NT                                             | NT                           |
| 13        | NT                                             | 78.9                         | 52        | NT                                             | NT                           |
| 14        | NT                                             | NT                           | 53        | NT                                             | NT                           |
| 15        | NT                                             | NT                           | 54        | NT                                             | NT                           |
| 16        | NT                                             | 83.5                         | 55        | NT                                             | NT                           |
| 17        | NT                                             | NT                           | 56        | NT                                             | NT                           |
| 18        | NT                                             | 90.7                         | 57        | NT                                             | NT                           |
| 19        | NT                                             | 58.8                         | 58        | 0.73                                           | 53.46                        |
| 20        | NT                                             | NT                           | 59        | 0.9037                                         | 33.8                         |
| 21        | NT                                             | NT                           | 60        | 0.2528                                         | 29.4                         |
| 22        | NT                                             | NT                           | 61        | NT                                             | 83.2                         |
| 23        | NT                                             | 60.7                         | 62        | NT                                             | 76.3                         |
| 24        | NT                                             | NT                           | 63        | NT                                             | 104                          |

|    |                            |      |    |    |         |
|----|----------------------------|------|----|----|---------|
| 25 | 0.3585                     | 86.3 | 64 | NT | 155     |
| 26 | NT                         | NT   | 65 | NT | 121.8   |
| 27 | NT                         | NT   | 66 | NT | > 10000 |
| 28 | NT                         | NT   | 67 | NT | 1657    |
| 29 | NT                         | NT   | 68 | NT | 177.5   |
| 30 | NT                         | NT   | 69 | NT | 380.9   |
| 31 | NT                         | NT   | 70 | NT | 945.9   |
| 32 | 0.6609                     | 25   | 71 | NT | 771.6   |
| 33 | NT                         | NT   | 72 | NT | 1433    |
| 34 | NT                         | NT   | 73 | NT | 7644    |
| 35 | NT                         | NT   | 74 | NT | 1397    |
| 36 | NT                         | NT   | 75 | NT | 1130    |
| 37 | NT                         | NT   | 76 | NT | 1190    |
| 38 | NT                         | NT   | 77 | NT | 356.1   |
| 39 | NT                         | NT   | 78 | NT | 504.3   |
| 备注 | “NT”是“Not Tested”缩写，指暂未检测。 |      |    |    |         |

从具体实施例化合物生物活性数据来看，本发明系列化合物对 PD-1/PD-L1 的蛋白相互作用具有很强的抑制作用，而且这种抑制作用在细胞水平上能增强或恢复 T 细胞的活化。

### 三、小鼠药代动力学测定

#### 1. 研究目的

本试验目的为研究本发明部分化合物的药代动力学行为，给药方式分别为：ICR 小鼠经单次口服（PO），给药剂量：10 mg/kg。

#### 2. 试验方案

##### 2.1 试验药品

本试验用化合物来自本发明具体实施例化合物。

##### 2.2 试验动物

ICR 小鼠 雄性 N=3 原始来源：上海西普尔-必凯实验动物有限公司。

##### 2.3 药物配制与给药

称取化合物分别溶于 0.5% SDS+0.5%CMCNa 的溶媒中，摇匀、超声，配成无色澄清溶液。9 只小鼠，禁食一夜后口服。给药剂量为 10 mg/kg。

##### 2.4 样品采集：

- 1) 约 90  $\mu$ L /时间点经颌下静脉取血，肝素钠抗凝，采集后放置冰上，并于 1 小时之内离心分离血浆（离心条件：8000 转/分钟，6 分钟，2-8 度）。
- 2) 采血时间点为第 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 小时。样品放于负 20 度冰箱保存。
- 3) 血浆样品 40  $\mu$ L，加入 160  $\mu$ L 含有内标的冰冷乙腈，涡旋 3 分钟，11000 转/分钟离心 5 分钟。
- 4) 取上清液 100  $\mu$ L 加入到 100  $\mu$ L 水中，取 5  $\mu$ L 进样到 LC/MS/MS 进行分析。

对本发明部分代表性实施例化合物按上述方法给药和测试，检测到其原形化合物，实验结果如表 2。

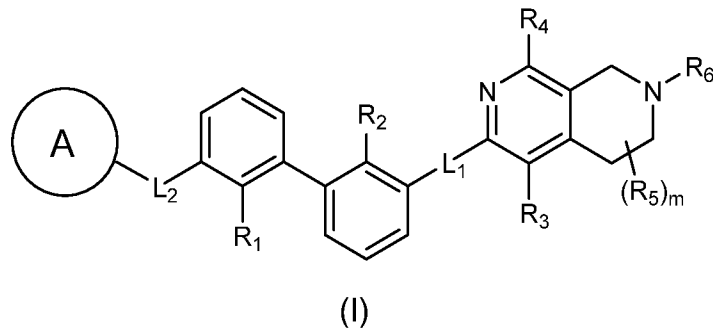
**表 2 小鼠单次口服 (PO) 10 mg/kg 化合物 PK 结果**

| 检测化合物  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>last</sub><br>(hr*ng/mL) | T <sub>1/2</sub> (h) | MRT (h) |
|--------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------|
| 实施例 1  | 2846                        | 0.5                     | 18354                             | 3.6                  | 4.9     |
| 实施例 2  | 2320                        | 0.083                   | 1823                              | 4                    | 1.8     |
| 实施例 32 | 2567                        | 0.5                     | 10170                             | 1.3                  | 2.9     |
| 实施例 58 | 1633                        | 1                       | 13877                             | 3.8                  | 5.7     |
| 实施例 59 | 616                         | 0.5                     | 2304                              | 1.2                  | 2.4     |
| 实施例 60 | 2420                        | 0.5                     | 4252                              | 1.6                  | 2       |

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。

## 权利要求书

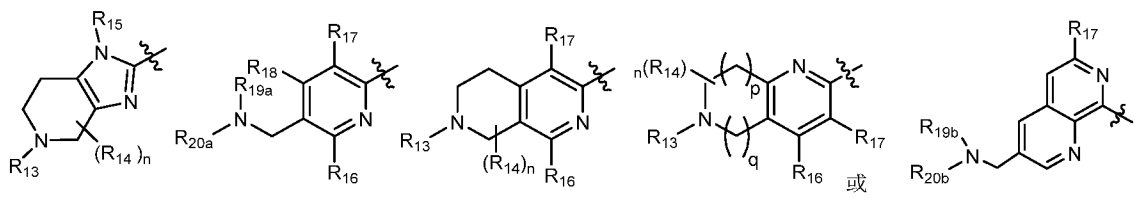
1. 式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐:



其中,  $m$  为 0、1、2、3 或 4;

$L_1$ 、 $L_2$  各自独立地选自  $-CR_7=CR_8-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NR_9-C(R_{10}R_{11})-$ 、 $-NR_{12}-$  或键;

环 A 选自如下基团:



$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

$R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{1-10}$  烷氧基或  $C_{3-10}$  环烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

每个  $R_5$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基, 或者, 当  $m \geq 2$  时, 其中两个  $R_5$  和其直接连接的碳原子一起形成羰基、 $C_{3-10}$  环烷基或 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

$R_6$  选自氢、氘、羟基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  链烯基、 $C_{2-10}$  链炔基、卤取代  $C_{1-10}$  烷基、氘取代  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代;

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地选自氢、氘、氟、氰基、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基或 C<sub>3-10</sub> 环烷基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

R<sub>9</sub>、R<sub>12</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基或 C<sub>3-10</sub> 环烷基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-12</sub> 环烷基、3-12 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>，或者，R<sub>10</sub> 与 R<sub>11</sub> 和其直接相连的碳原子一起形成 3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-12</sub> 环烷基、3-12 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代；

每个 R<sub>13</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代，上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代；

p 为 0 或 1；

q 为 1 或 2；

每个 n 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R<sub>14</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基，或者，当 n ≥ 2 时，其中两个 R<sub>14</sub> 和其直接连接的碳原子一起形成羧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基或 3-10 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

R<sub>15</sub> 选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

每个 R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环

烷基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

R<sub>18</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羰基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基或 C<sub>3-10</sub> 环烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

R<sub>19a</sub>、R<sub>20a</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基 C<sub>1-8</sub> 烷基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基 C<sub>1-8</sub> 烷基或 5-10 元杂芳基, 或者, R<sub>19a</sub> 与 R<sub>20a</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代;

R<sub>19b</sub>、R<sub>20b</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基 C<sub>1-8</sub> 烷基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基 C<sub>1-8</sub> 烷基或 5-10 元杂芳基, 或者, R<sub>19b</sub> 与 R<sub>20b</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代;

每个 R<sub>21</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基或 -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或 -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 的取代基所取代;

每个 R<sub>22</sub> 各自独立地选自氢、氘、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或 -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 的取代基所取代;

每个 R<sub>23</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳氧基

基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>的取代基所取代；

每个 R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 链烯基、C<sub>2-10</sub> 链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 C<sub>1-10</sub> 烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 C<sub>1-10</sub> 烷酰基的取代基所取代；

或者，R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 4-10 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 C<sub>1-10</sub> 烷酰基的取代基所取代；

每个 r 各自独立地为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其特征在于，所述 L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> 各自独立地选自-CR<sub>7</sub>=CR<sub>8</sub>-、-NH-或-NH-C(O)-；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>3-6</sub> 环烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

其中，R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 如权利要求 1 所述。

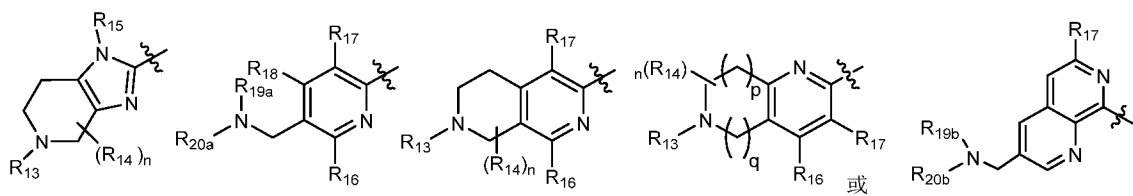
3. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其特征在于，所述每个 R<sub>5</sub> 各自独立选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，或者，当 m≥2 时，其中两个 R<sub>5</sub> 和其直接连接的碳原子一起形成羰基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-6 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代。

4. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其特征在于，所述 R<sub>6</sub> 选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基或 5-8 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、=O、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-

C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代,上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub>烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8 元杂芳基、=O、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代;

其中, R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、r 如权利要求 1 所述。

5. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐,其特征在于,所述环 A 选自如下基团:



其中,每个 R<sub>13</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基或 5-8 元杂芳基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8 元杂芳基、=O、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代,上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub>烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8 元杂芳基、=O、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>22</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代;

每个 R<sub>14</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或 C<sub>1-4</sub>烷氧基,或者,当 n≥2 时,其中两个 R<sub>14</sub> 和其直接连接的碳原子一起形成羰基、C<sub>3-6</sub>环烷基或 3-6 元杂环基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代;

R<sub>15</sub> 选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基或 5-8 元杂芳基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代;

每个 R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或 C<sub>1-4</sub>烷氧基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代;

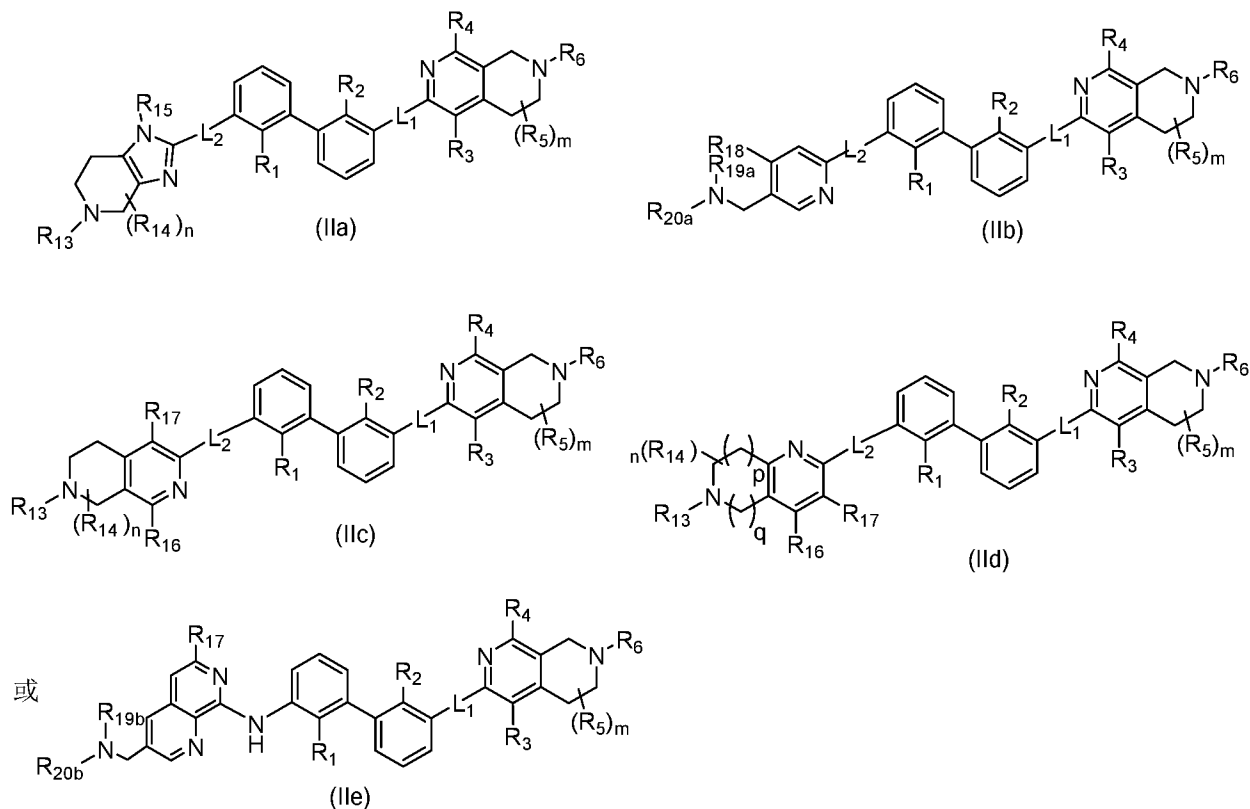
R<sub>18</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或 C<sub>3-6</sub>环烷氧基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代;

$R_{19a}$ 、 $R_{20a}$ 各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链烯基、 $C_{2-4}$ 链炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基  $C_{1-4}$ 烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基  $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{5-8}$ 芳基、 $C_{5-8}$ 芳基  $C_{1-4}$ 烷基或5-8元杂芳基，或者， $R_{19a}$ 与 $R_{20a}$ 和其直接相连的氮原子一起形成3-6元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链炔基、卤取代  $C_{1-4}$ 烷基、氘取代  $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环基、 $C_{5-8}$ 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

$R_{19b}$ 、 $R_{20b}$ 各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链烯基、 $C_{2-4}$ 链炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基  $C_{1-4}$ 烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基  $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{5-8}$ 芳基、 $C_{5-8}$ 芳基  $C_{1-4}$ 烷基或5-8元杂芳基，或者， $R_{19b}$ 与 $R_{20b}$ 和其直接相连的氮原子一起形成3-6元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链烯基、 $C_{2-4}$ 链炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环基、 $C_{5-8}$ 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链烯基、 $C_{2-4}$ 链炔基、卤取代  $C_{1-4}$ 烷基、氘取代  $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环基、 $C_{5-8}$ 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

其中， $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $r$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 如权利要求1所述。

6. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其特征在于，式(I)化合物选自式(IIa)化合物、式(IIb)化合物、式(IIc)化合物、式(IId)化合物或式(IIe)化合物：



其中,  $L_1$ 、 $L_2$  各自独立地选自  $-CR_7=CR_8-$  或  $-NH-C(O)-$ ;

每个  $R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基;

每个  $R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  环烷氧基;

每个  $R_5$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

每个  $R_6$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$  或  $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$  的取代基所取代;

$R_7$ 、 $R_8$  各自独立地选自氢、氘、氟、氰基、羟基、 $C_{1-14}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基;

每个  $R_{13}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、

=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub> 或 -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 的取代基所取代，上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub> 或 -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 的取代基所取代；

每个 R<sub>14</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

R<sub>15</sub> 选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基或 5-8 元杂芳基；

R<sub>16</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

每个 R<sub>17</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

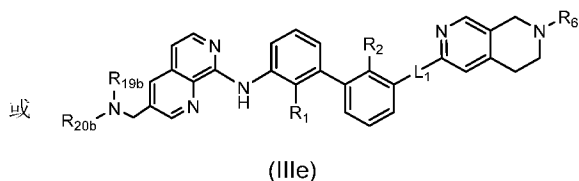
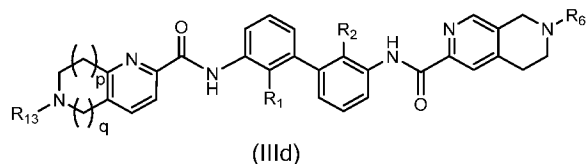
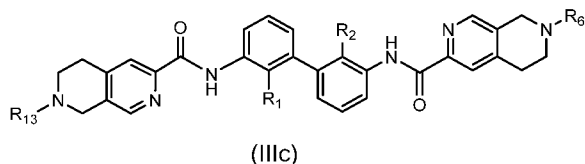
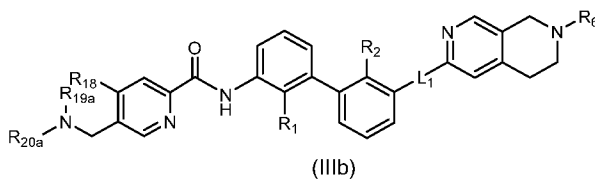
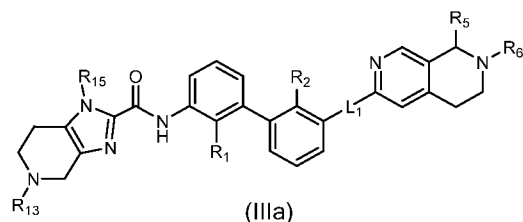
R<sub>18</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>3-6</sub> 环烷氧基；

R<sub>19a</sub>、R<sub>20a</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基或 3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub> 烷基，或者，R<sub>19a</sub> 与 R<sub>20a</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代；

R<sub>19b</sub>、R<sub>20b</sub> 各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>5-8</sub> 芳基、C<sub>5-8</sub> 芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基或 5-8 元杂芳基，或者，R<sub>19b</sub> 与 R<sub>20b</sub> 和其直接相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、=O、-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氘取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、=O、-S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(=NR<sub>24</sub>)R<sub>23</sub>、-N(R<sub>24</sub>)-C(=NR<sub>25</sub>)R<sub>23</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> 或 -N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub> 的取代基所取代；

其中，R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、m、n、r、p、q 如权利要求 1 所述。

7. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐, 其特征在于, 选自式(IIIa)化合物、式(IIIb)化合物、式(IIIc)化合物、式(III d)化合物或式(IIIe)化合物:



其中, 每个  $L_1$  各自独立地选自选自  $-\text{CH}=\text{CF}-$  或  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ;

每个  $R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基;

$R_5$  选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基;

每个  $R_6$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  或  $-\text{N}(\text{R}_{24})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  链烯基、 $\text{C}_{2-4}$  链炔基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $\text{C}_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  或  $-\text{N}(\text{R}_{24})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  的取代基所取代;

每个  $R_{13}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3-6 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  或  $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  的取代基所取代, 上述基团任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  或  $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$  的取代基所取代;

$R_{15}$  选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、3-6 元杂环基、 $\text{C}_{5-8}$  芳基或 5-8 元杂芳基;

$R_{18}$  选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、氘取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、3-6 元杂环基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或  $\text{C}_{3-6}$  环烷氧基;

R<sub>19a</sub>、R<sub>20a</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基 C<sub>1-4</sub>烷基、3-6元杂环基或3-6元杂环基 C<sub>1-4</sub>烷基，或者，R<sub>19a</sub>与R<sub>20a</sub>和其直接相连的氮原子一起形成3-6元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、氘取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代；

R<sub>19b</sub>、R<sub>20b</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基或5-8元杂芳基，或者，R<sub>19b</sub>与R<sub>20b</sub>和其直接相连的氮原子一起形成3-6元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、氘取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、=O、-O-R<sub>22</sub>、-C(O)OR<sub>22</sub>、-C(O)R<sub>23</sub>、-O-C(O)R<sub>23</sub>、-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>、-C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>或-N(R<sub>24</sub>)-C(O)R<sub>23</sub>的取代基所取代；

其中，R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、p、q如权利要求1所述。

8. 根据权利要求7所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其特征在于，

每个R<sub>22</sub>各自独立地选自氢、氘、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基或5-8元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>的取代基所取代；

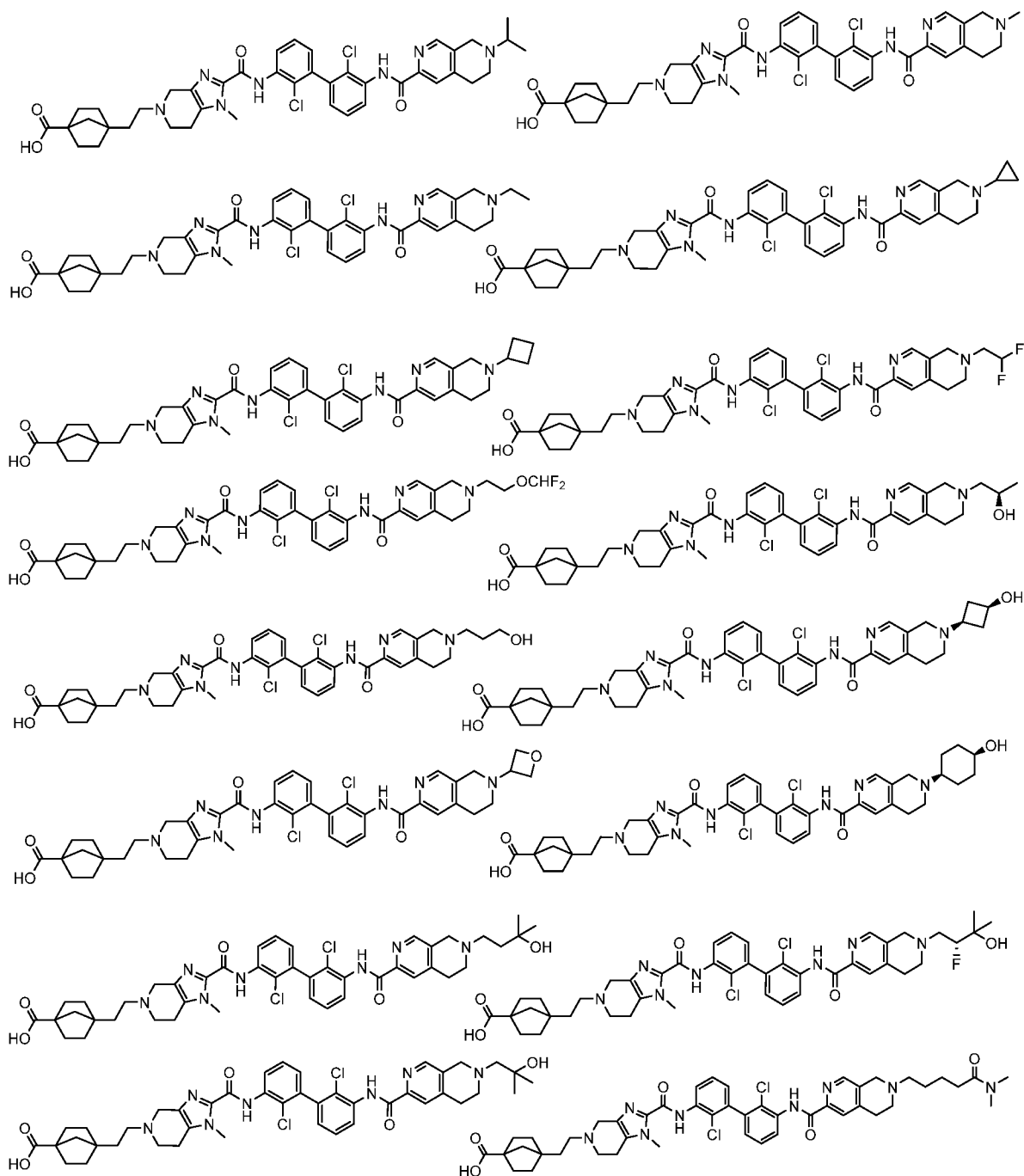
每个R<sub>23</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>的取代基所取代；

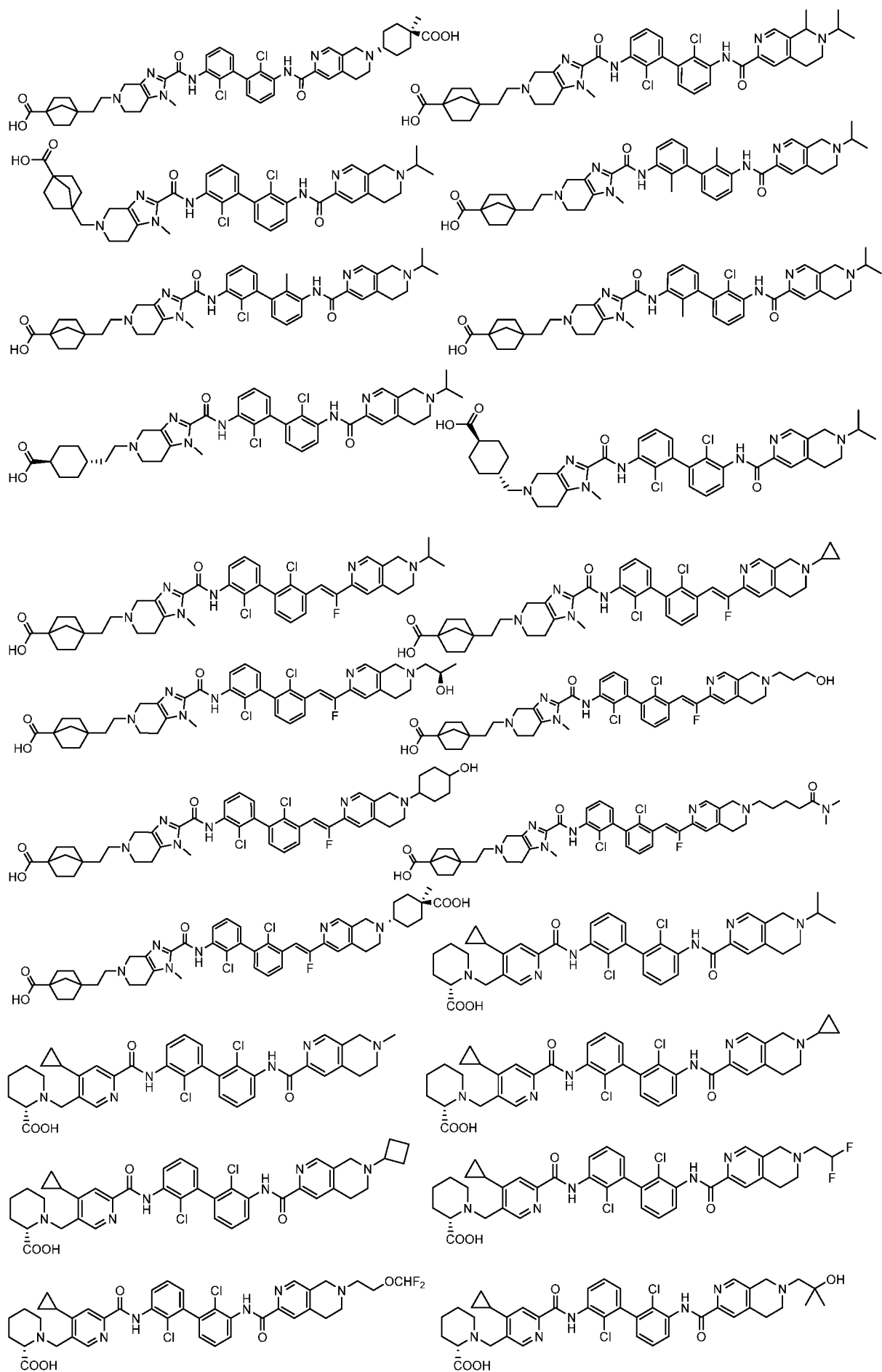
每个R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C<sub>1-4</sub>烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C<sub>1-4</sub>烷酰基的取代基所取代；

或者，R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>和其直接相连的氮原子一起形成4-8元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、

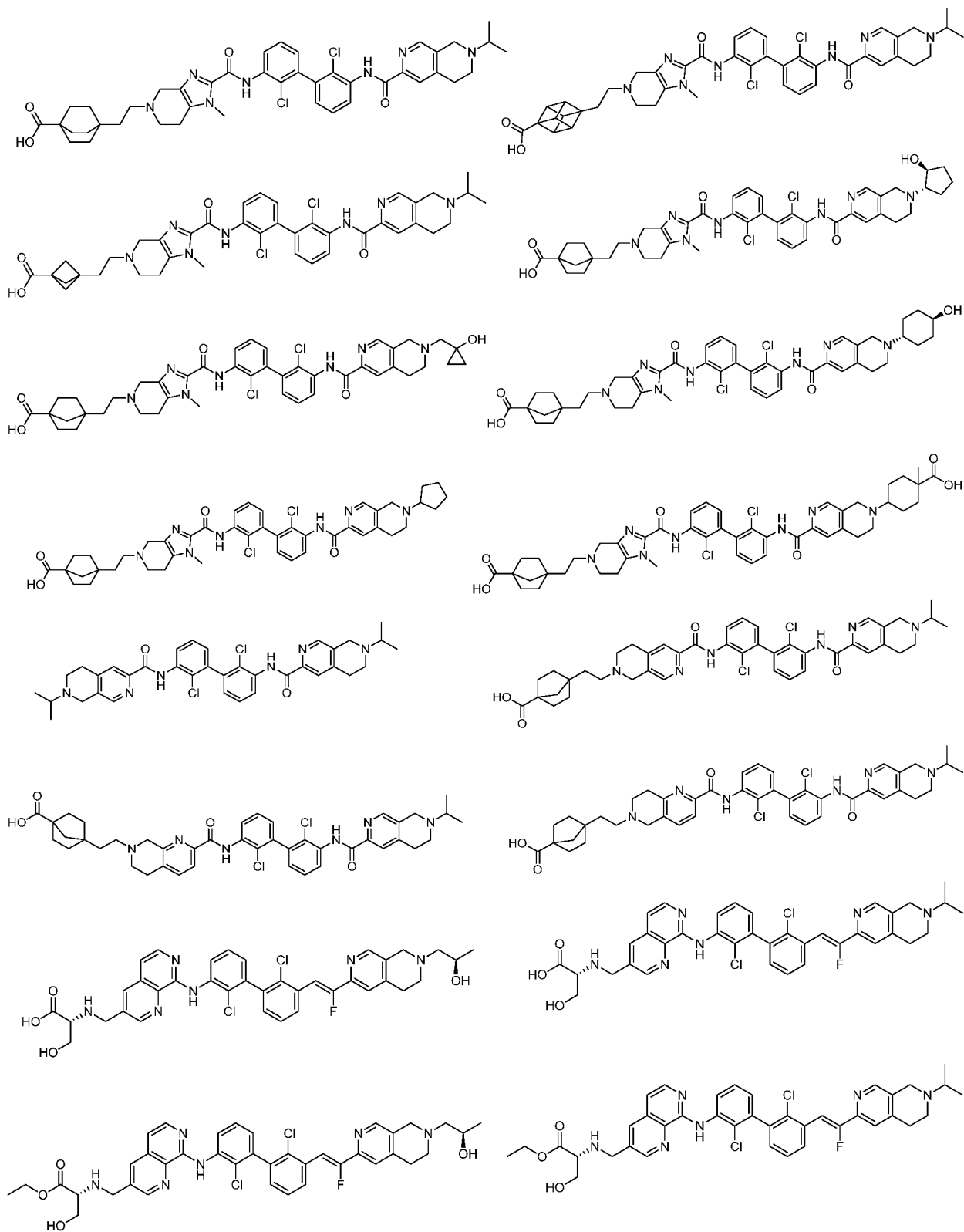
3-6 元杂环基、3-6 元杂环氧基、C<sub>5-8</sub> 芳基、C<sub>5-8</sub> 芳氧基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 C<sub>1-4</sub> 烷酰基的取代基所取代。

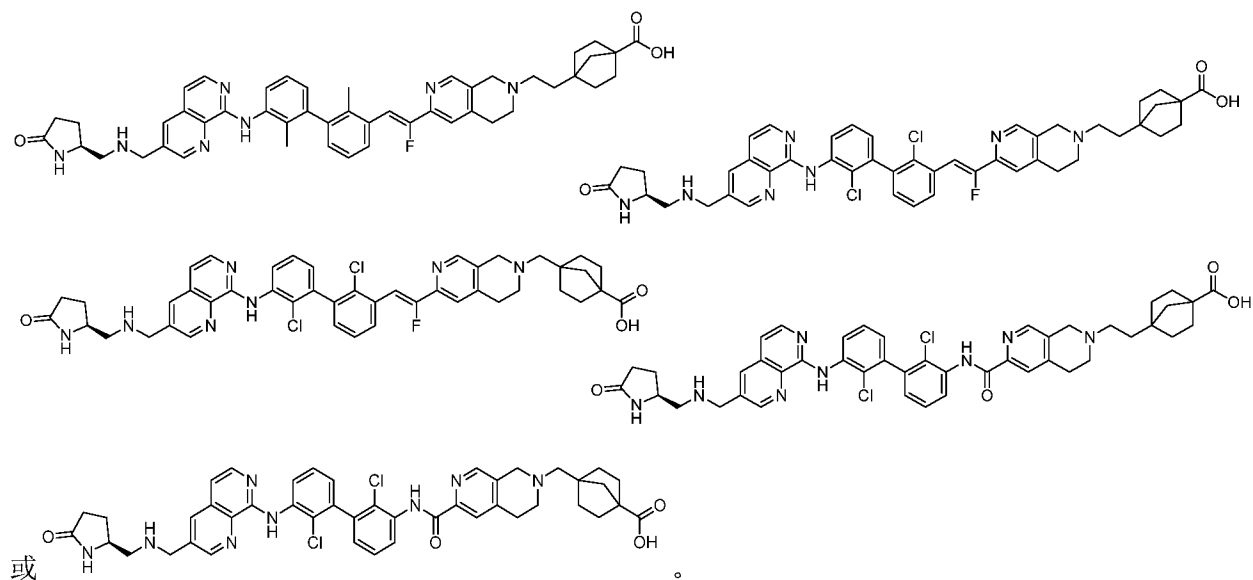
9. 根据权利要求 1-8 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐, 其特征在于, 选自如下化合物:



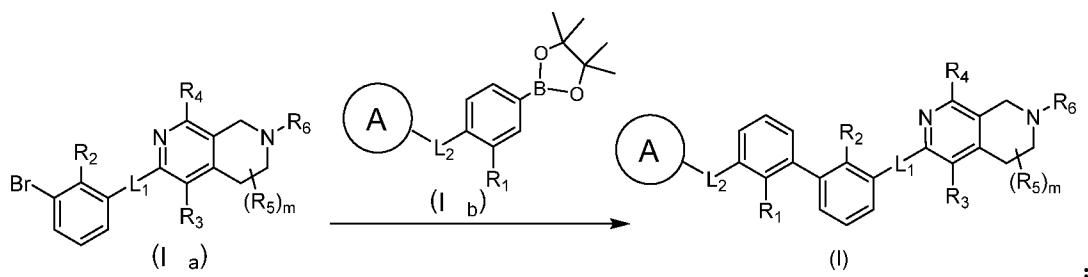








10. 一种权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：



任选的，根据取代基的不同，进一步反应得到相应的式(I)化合物；

其中，环 A， $L_1$ 、 $L_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $m$  如权利要求 1 所述。

11. 一种药物组合物，其包括权利要求 1-9 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐及可药用的载体。

12. 一种权利要求 1-9 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐在制备预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的有关疾病药物中的应用。

13. 根据权利要求 12 所述的应用，其特征在于，所述的由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的有关疾病选自癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病。

14. 根据权利要求 13 所述的应用，其特征在于，所述感染性疾病选自细菌性传染病、病毒性传染病或真菌性传染病；所述癌症或肿瘤选自淋巴瘤(包括但不限于淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤)、肉瘤(包

包括但不限于卡波西肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤或淋巴管肉瘤)、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、滑膜瘤、脑膜瘤、胆道肿瘤、胸腺肿瘤、神经肿瘤、精原细胞瘤、肾母细胞瘤、多形性腺瘤、肝细胞乳头状瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、乳头瘤、腺瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、软骨瘤、脂肪瘤、纤维瘤、中枢神经系统肿瘤、脊柱轴瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、卵巢肿瘤、骨髓增生异常综合征或间皮瘤, 前列腺癌、复发或已对现有药物产生抗性的前列腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肛门癌、睾丸癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、输尿管癌、子宫癌、卵巢癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、肾上腺癌、默克尔细胞癌、胚胎癌、慢性或急性白血病(包括但不限于急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病)、支气管癌、食管癌、鼻咽癌、肝细胞癌、肾细胞癌、小细胞肺癌、基底细胞癌、肺癌、乳腺癌、腺癌、乳头状癌、囊腺癌、鳞状非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌、直肠癌、结肠癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、头颈部鳞状细胞癌、头颈部癌、胃肠道、骨癌、皮肤癌、小肠癌、内分泌系统癌、肾盂癌、表皮样癌、腹壁癌、肾细胞癌、移行细胞癌或绒毛膜癌, 以及转移性的肿瘤, 尤其是表达 PD-L1 的转移性肿瘤;

所述的免疫相关疾病及紊乱选自风湿性关节炎、肾衰竭、红斑狼疮、哮喘、牛皮癣、溃疡性结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血纤维肌痛症、阿尔茨海默病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森病、感染、克隆氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和湿疹、系统性硬化症或多发性硬化症;

所述传染性疾病或感染性疾病选自脓毒症、肝脏感染、HIV、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳头瘤病毒或流感;

所述代谢性疾病选自糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗综合征、低血糖症、痛风、营养不良症、维生素 A 缺乏病、坏血病、维生素 D 缺乏病或骨质疏松症。

15. 根据权利要求 1-9 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐, 其用作预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/091383

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>C07D 471/02(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61K 31/33(2006.01)i; A61K 31/395(2006.01)i<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                               |                                                                           |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----|---------------------------------------------------------------------------|------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|---------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D A61P A61K<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CNABS; DWPI; SIPOABS; CJFD; CNKI; CNTXT; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN-REG; STN-CAPLUS; PATENTICS; ISI-Web of Science; 万方; 超星读秀; 上海和誉生物医药科技有限公司, 张鸣鸣, 赵保卫, 杨飞, 张永贤, 喻红平, 陈椎, 徐耀昌, 结构式(I), 联苯, 免疫, 癌, 瘤, PD-1, PD-L1, cancer, tumor, tumour                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                               |                                                                           |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021067217 A1 (INCYTE CORP.) 08 April 2021 (2021-04-08)<br/>claims 1-22</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019192506 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 10 October 2019 (2019-10-10)<br/>claims 1, 33, 38-42, description page 60 line 3 - page 63 line 28, page 68</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 111039942 A (LONGWOOD BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 21 April 2020 (2020-04-21)<br/>claims 1-14</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2019217821 A1 (INCYTE CORP) 14 November 2019 (2019-11-14)<br/>entire document</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                               |                                                                           | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | PX | WO 2021067217 A1 (INCYTE CORP.) 08 April 2021 (2021-04-08)<br>claims 1-22 | 1-15 | X | WO 2019192506 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 10 October 2019 (2019-10-10)<br>claims 1, 33, 38-42, description page 60 line 3 - page 63 line 28, page 68 | 1-15 | X | CN 111039942 A (LONGWOOD BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 21 April 2020 (2020-04-21)<br>claims 1-14 | 1-15 | A | WO 2019217821 A1 (INCYTE CORP) 14 November 2019 (2019-11-14)<br>entire document | 1-15 |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                            | Relevant to claim No.                                                     |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | WO 2021067217 A1 (INCYTE CORP.) 08 April 2021 (2021-04-08)<br>claims 1-22                                                                                     | 1-15                                                                      |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2019192506 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 10 October 2019 (2019-10-10)<br>claims 1, 33, 38-42, description page 60 line 3 - page 63 line 28, page 68 | 1-15                                                                      |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CN 111039942 A (LONGWOOD BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 21 April 2020 (2020-04-21)<br>claims 1-14                                                              | 1-15                                                                      |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2019217821 A1 (INCYTE CORP) 14 November 2019 (2019-11-14)<br>entire document                                                                               | 1-15                                                                      |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                           |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| * Special categories of cited documents:<br>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>“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)<br>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>“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<br>“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<br>“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<br>“&” document member of the same patent family |                                                                                                                                                               |                                                                           |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>18 June 2021</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br><b>22 July 2021</b> |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br><b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)<br/> No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088<br/> China</b><br>Facsimile No. (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                               | Authorized officer<br><br><br><br>Telephone No.                           |           |                                                                                    |                       |    |                                                                           |      |   |                                                                                                                                                               |      |   |                                                                                                  |      |   |                                                                                 |      |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/091383**

| Patent document<br>cited in search report |            |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|------------|----|--------------------------------------|-------------------------|--------------|----|--------------------------------------|
| WO                                        | 2021067217 | A1 | 08 April 2021                        | None                    |              |    |                                      |
| WO                                        | 2019192506 | A1 | 10 October 2019                      | CN                      | 111936475    | A  | 13 November 2020                     |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 20210010979  | A  | 29 January 2021                      |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3774750      | A1 | 17 February 2021                     |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2021040118   | A1 | 11 February 2021                     |
| CN                                        | 111039942  | A  | 21 April 2020                        | None                    |              |    |                                      |
| WO                                        | 2019217821 | A1 | 14 November 2019                     | US                      | 10618916     | B2 | 14 April 2020                        |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 2021018282   | A  | 17 February 2021                     |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2019345170   | A1 | 14 November 2019                     |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | 201946626    | A  | 16 December 2019                     |
|                                           |            |    |                                      | BR                      | 112020022936 | A2 | 02 February 2021                     |
|                                           |            |    |                                      | AU                      | 2019267824   | A1 | 07 January 2021                      |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 3099994      | A1 | 04 November 2019                     |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/091383

## A. 主题的分类

C07D 471/02(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61K 31/33(2006.01)i; A61K 31/395(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)

C07D A61P A61K

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))

CNABS;DWPI;SIPOABS;CJFD;CNKI;CNTXT;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN-REG;STN-CAPLUS;PATENTICS;ISI-Web of Science;万方;超星读秀;上海和誉生物医药科技有限公司,张鸣鸣,赵保卫,杨飞,张永贤,喻红平,陈椎,徐耀昌,结构式(I),联苯,免疫,癌,瘤,PD-1,PD-L1,cancer,tumor,tumour

## 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 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| PX   | WO 2021067217 A1 (INCYTE CORP) 2021年 4月 8日 (2021 - 04 - 08)<br>权利要求1-22                                                   | 1-15    |
| X    | WO 2019192506 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO LTD) 2019年 10月 10日 (2019 - 10 - 10)<br>权利要求1、33、38-42、说明书第60页第3行-第63页第28行、第68页 | 1-15    |
| X    | CN 111039942 A (上海长森药业有限公司) 2020年 4月 21日 (2020 - 04 - 21)<br>权利要求1-14                                                     | 1-15    |
| A    | WO 2019217821 A1 (INCYTE CORP) 2019年 11月 14日 (2019 - 11 - 14)<br>全文                                                       | 1-15    |

☐ 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

“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

2021年 6月 18日

国际检索报告邮寄日期

2021年 7月 22日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

刘健颖

电话号码 (86-512)88996920

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/091383

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| WO          | 2021067217 | A1 | 2021年 4月 8日    | 无    |              |    |                |
| WO          | 2019192506 | A1 | 2019年 10月 10日  | CN   | 111936475    | A  | 2020年 11月 13日  |
|             |            |    |                | KR   | 20210010979  | A  | 2021年 1月 29日   |
|             |            |    |                | EP   | 3774750      | A1 | 2021年 2月 17日   |
|             |            |    |                | US   | 2021040118   | A1 | 2021年 2月 11日   |
| CN          | 111039942  | A  | 2020年 4月 21日   | 无    |              |    |                |
| WO          | 2019217821 | A1 | 2019年 11月 14日  | US   | 10618916     | B2 | 2020年 4月 14日   |
|             |            |    |                | KR   | 2021018282   | A  | 2021年 2月 17日   |
|             |            |    |                | US   | 2019345170   | A1 | 2019年 11月 14日  |
|             |            |    |                | TW   | 201946626    | A  | 2019年 12月 16日  |
|             |            |    |                | BR   | 112020022936 | A2 | 2021年 2月 2日    |
|             |            |    |                | AU   | 2019267824   | A1 | 2021年 1月 7日    |
|             |            |    |                | CA   | 3099994      | A1 | 2019年 11月 4日   |